

# Revisión

## Neuropatología de las demencias y pseudodemencias postraumáticas

T. Tuñón, J. Casanova\*, M. Manrique, E. Zozaya y J.M. Martínez-Peñuela

*Servicios de Anatomía Patológica y \*Psiquiatría, Hospital de Navarra, Pamplona.*

### INTRODUCCIÓN

En los países desarrollados los traumatismos craneoencefálicos constituyen un problema médico y social de primer orden. Las secuelas que producen tienen una notable repercusión en el medio laboral, social y familiar. Desde el punto de vista sanitario comprometen a un importante número de especialistas, de tal forma que se han creado unidades especializadas de daño cerebral traumático con el fin de conocer mejor esta enfermedad y así poder tratar o al menos paliar sus efectos nocivos.

Las tres especialidades médicas más directamente comprometidas con los traumatismos craneoencefálicos son la medicina laboral, la neurología y la psiquiatría. Los anatomopatólogos no estamos realmente concienciados con este grave problema, y en nuestro medio no se hacen estudios de los cerebros de estos pacientes. No es en absoluto por desidia o falta de interés por parte del patólogo. La razón más importante es que la mayoría de estos pacientes fallecen por otra causa años después del traumatismo, o bien en los casos agudos los cerebros son estudiados por los forenses.

Los cuadros clínicos observados por los neurólogos son muchas veces secuelas de lesiones focales como

trastornos motores o sensitivos, epilepsias, etc. Pero además algunos pacientes desarrollan trastornos de la conducta, estables o progresivos, que merecen ser tenidos en cuenta en todo debate o puesta al día de las demencias.

Algunos de estos trastornos pueden y deben ser tratados por psiquiatras. Así, hay pacientes a quienes las secuelas físicas producidas por el traumatismo craneoencefálico les impide un desarrollo normal de su actividad previa al trauma, lo cual produce trastornos depresivos o de adaptación. Otras veces el recuerdo del sufrimiento pasado, la pérdida en el mismo accidente de personas queridas y el sentido de culpa lleva a trastornos psicológicos de difícil tratamiento (1, 2). Estos trastornos de conducta son puramente psiquiátricos y, aunque a veces progresivos y de mal pronóstico, no son auténticas demencias.

Sin embargo, conviene recordar que pacientes con traumatismos previos, únicos o múltiples, desarrollan a lo largo de los años demencias verdaderas con el característico cuadro de afasia, apraxia y agnosia de curso progresivo y fatal. Recordemos aquí la conocida demencia pugilística en la que al cuadro cortical se asocian síntomas extrapiramidales (3-6). La demostración de amiloide transcurridas pocas horas de un traumatismo en el 30% de cerebros de autopsias de pacientes, incluso niños, que han

sufrido traumatismos craneoencefálicos graves ha llamado la atención de los interesados en el estudio de las demencias (7). Sin embargo, la trascendencia y repercusión de estos hechos observados está por demostrar.

**NEUROPATOLOGÍA**

Los daños producidos en el tejido se deben en parte al propio trauma (daño primario), y otros son consecuencia de los fenómenos moleculares y celulares que ocurren en las primeras horas o días (daño secundario).

El mecanismo fisiopatológico es muy parecido al que ocurre en la isquemia (2, 3, 8, 9). En la membrana celular se forman poros que dan lugar a alteraciones iónicas; la elevación de calcio intracelular da lugar a lesiones celulares que se manifiestan de forma retardada.

En el periodo en que se producen fenómenos secundarios postraumáticos hay una expresión aumentada de la molécula de adhesión ICAM-1, presente en todos los endotelios de microorganismos (Fig. 1) (3, 8). La elevación de esta molécula lleva a una fuerte interacción de las células endoteliales y los leucocitos quedan alojados en el lecho capilar. Allí liberan sustancias citotóxicas y destruyen neuronas y glía. Pasadas unas horas del traumatismo craneoencefálico el edema se intensifica y la isquemia se agrava. Estos cambios condicionan por tanto un trastorno de la microcirculación cerebral. Existe un anticuerpo monoclonal contra la molécula ICAM-1 que se ha utilizado como arma terapéutica para reducir las secuelas neurológicas (9, 10). El mecanismo de acción de este fármaco consiste en reducir el edema y disminuir la exudación de leucocitos.

Hay otros fenómenos secundarios que ocurren en el tejido que sufre traumatismos craneoencefálicos. Se pro-

duce apoptosis y mayor plasticidad neuronal y hay una elevación y posterior descenso brusco de los genes de acción rápida *c-fos* y *c-jun* (11); éstos controlan los factores de crecimiento neural, las proteínas del citoesqueleto y ciertas enzimas metabólicas que son neuroprotectoras. También se produce una inducción de la HSP-72 y la formación de radicales libres.

**TIPOS DE LESIONES POSTRAUMÁTICAS**

Han sido divididas en focales y difusas (Tabla 1). La frecuencia de cada una de ellas ha sido publicada en una serie de 1300 cerebros de autopsia (7). Se consideran lesiones focales las fracturas de cráneo, las contusiones de superficie, laceraciones, hematomas y el daño focal secundario al aumento de la presión intracraneal, etc. Son lesiones difusas el daño axonal difuso, el daño isquémico vascular y el edema cerebral. Un tipo de daño cerebral difuso muy frecuente en los enfermos politraumatizados es el embolismo de la médula ósea. Los micro-embolos, procedentes generalmente de huesos largos, son capaces de atravesar el filtro pulmonar y llegar al cerebro a través de la circulación sistémica, alojándose en los capilares (Figs. 2, 3A y 3B).

Otro trastorno frecuente es el aumento de la presión intracraneal producido por el edema cerebral difuso o focal o por hematomas (75% de los traumatismos craneoencefálicos). Se producen entonces desplazamientos y hernias cerebrales que comprometen estructuras vasculares que agravan el proceso isquémico. Es frecuente la herniación del uncus o de toda la circunvolución parahipocámpica, comprimiendo a la arteria cerebral posterior, el retorno venoso y algunos pares craneales, de forma idéntica a lo que ocurre en tumores, abscesos, etc. Las secuelas por daño de la formación del hipocampo suelen conllevar importantes trastornos de memoria

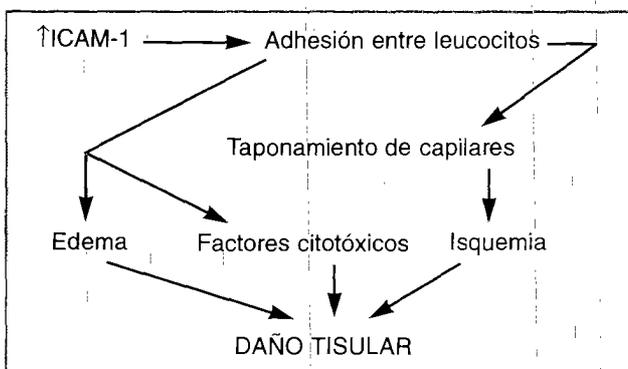
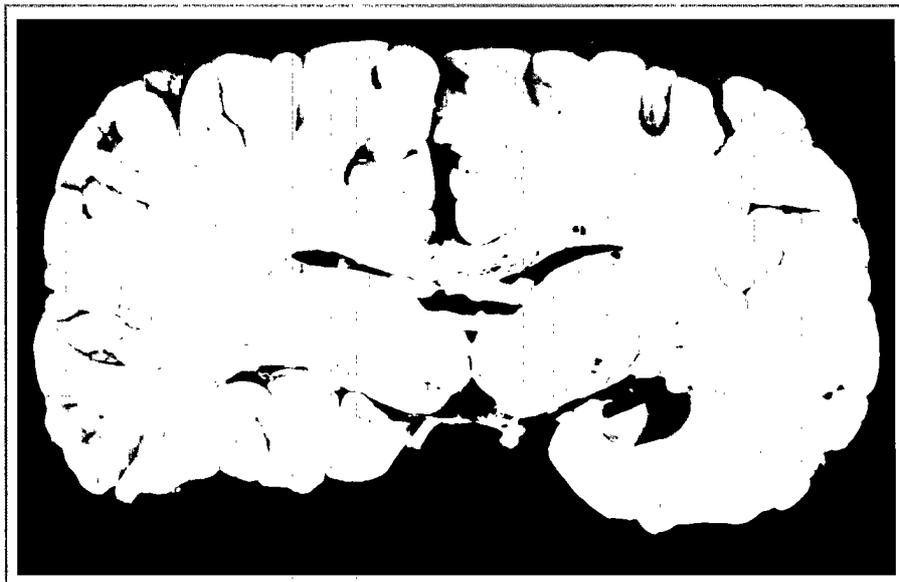


Figura 1. Fenómenos secundarios al proceso traumático.

Tabla 1. Tipos de lesiones en los traumatismos craneoencefálicos.

Focales	Difusas
Fracturas	Daño axonal difuso
Contusiones	Daño isquémico-vascular
Laceraciones	Edema cerebral
Hematomas	Embolismos de médula ósea
Daño focal por aumento de la presión intracraneal	



**Figura 2.** Corte coronal del cerebro de un paciente joven con embolismo múltiple de la médula ósea por fractura conminuta del fémur. Se observa un aspecto petequial en la sustancia blanca, incluyendo el cuerpo calloso y el brazo posterior de la cápsula interna.

anterógrada que remedan demencias. La herniación de la circunvolución pericallosa a través de la hoz del cerebro es la causa de un gran número de los cuadros frontales que padecen estos pacientes.

Otras complicaciones de los traumatismos craneoencefálicos menos frecuentes son las infecciones, el empiema subdural, daños de nervios craneales, la rotura del tallo hipofisario, la separación del tronco y la médula, etc.

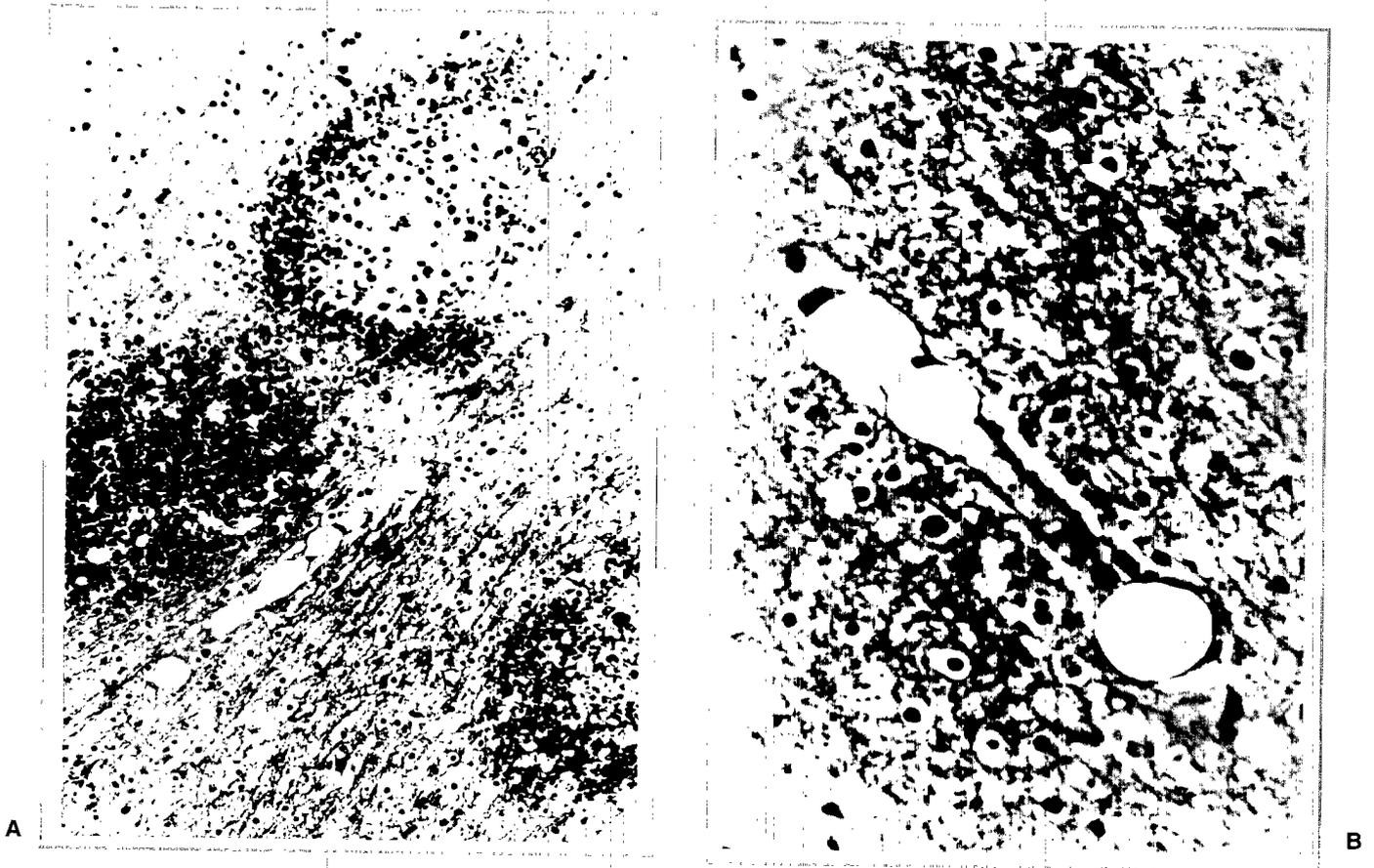
### **Daño axonal difuso**

Hoy se sabe que los cuadros inicialmente descritos como demencias postraumáticas y en los que se observaba un daño difuso de la sustancia blanca corresponden a esta entidad (12). El término daño axonal difuso es aceptado ya en la nomenclatura internacional (3, 13-18). Se refiere a una lesión muy grave y frecuente que explica, junto con el hematoma intradural, los dos tercios de las muertes en los traumatismos craneoencefálicos (7, 19). Se produce casi exclusivamente en accidentes de tráfico, aunque también en casos de maltrato infantil (17); su incidencia es superior al 30% de los traumatismos craneoencefálicos graves (13) y es la causa más común del estado vegetativo postraumático. En el momento mismo del accidente, y debido al mecanismo de aceleración-deceleración, los axones de la sustancia blanca se desplazan y se dañan.

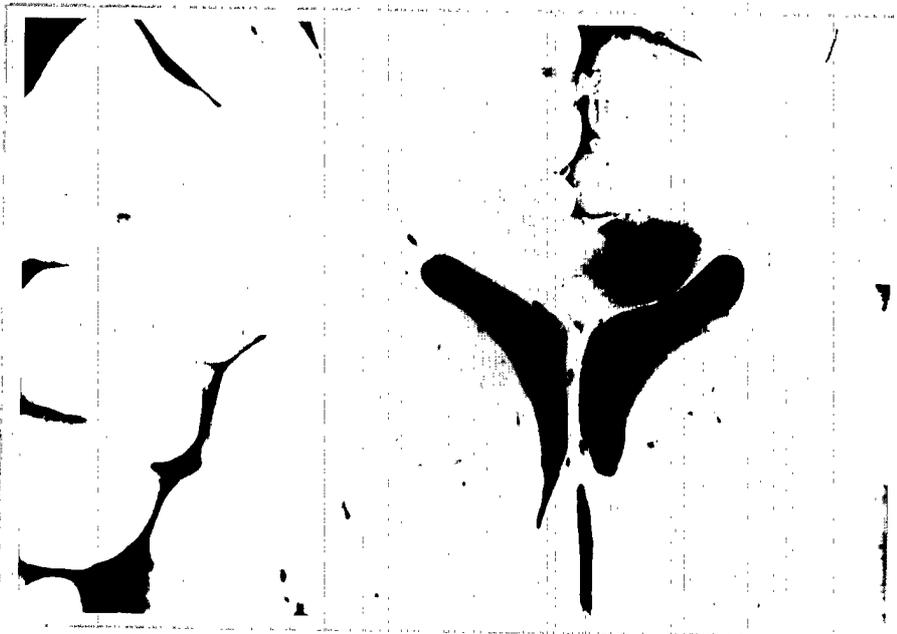
Clínicamente estos pacientes entran en coma inmediatamente o a las pocas horas del traumatismo craneoencefálico, y algunos de ellos permanecen en estado vegetativo crónico. Esta alteración está estudiada desde el punto de vista anatomopatológico (3, 7, 15-20) y se ha conseguido reproducir en primates (21).

Se clasifica en tres grados o estadios: I, daño axonal difuso de la sustancia blanca; II, daño difuso de la sustancia blanca y hemorragias asimétricas en la rodilla del cuerpo calloso y paredes ventriculares (Fig. 4); el estadio III indica además lesiones en el tronco del encéfalo. Los casos en que ha habido un intervalo lúcido entre el traumatismo craneoencefálico y la entrada en coma del paciente suelen ser grado I o II, mientras que los pacientes con el grado III suelen entrar en coma casi inmediatamente al accidente.

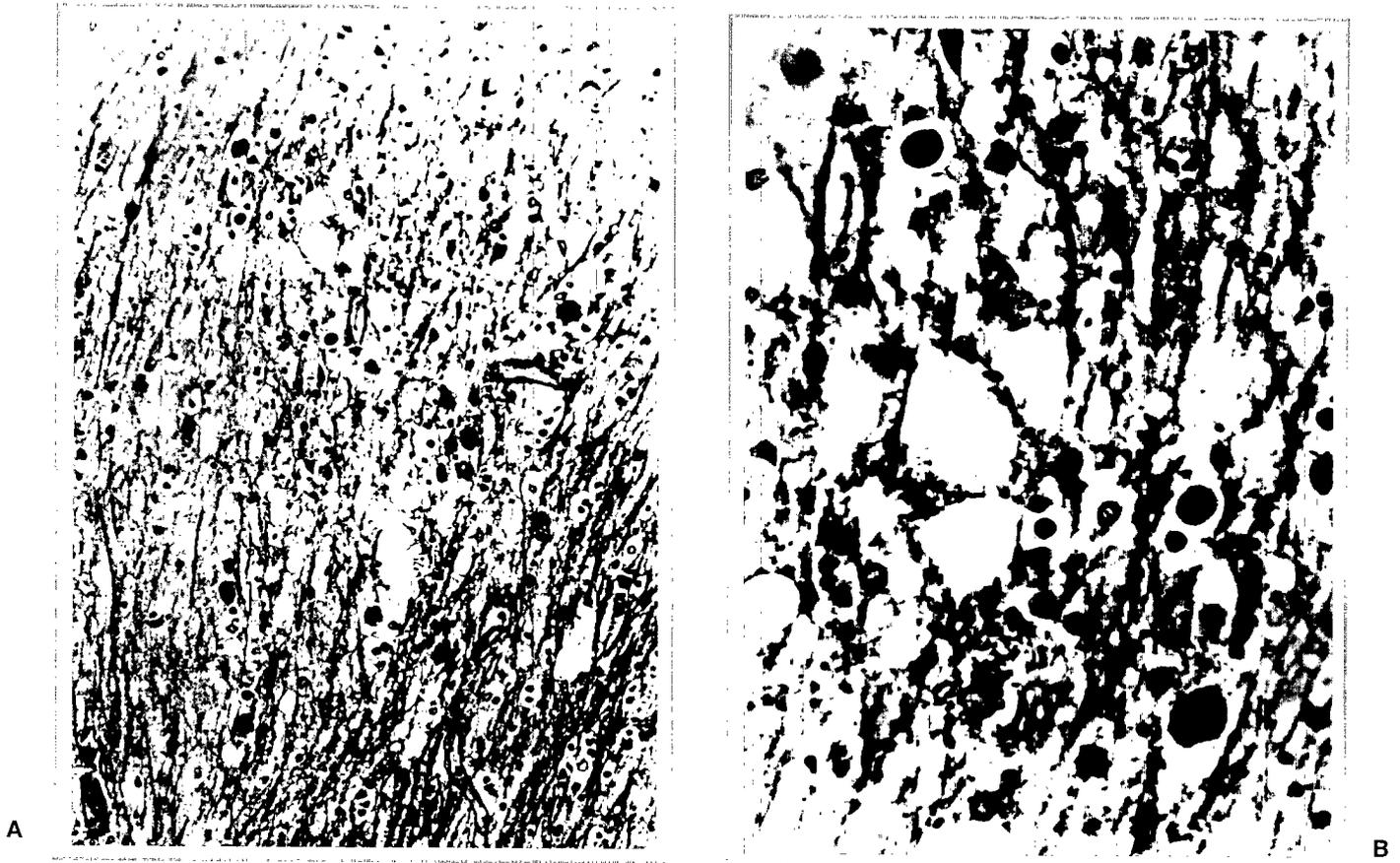
Desde el punto de vista macroscópico, el cerebro puede ser normal, excepto las lesiones que puede tener asociadas todo traumatismo craneoencefálico. Pero en los estadios II y III se observan hemorragias pequeñas en la rodilla del cuerpo calloso, sustancia blanca, ganglios basales, pedúnculo cerebeloso superior y parte posterior y lateral del tronco cerebral (Fig. 4). Microscópicamente los cambios axonales se observan a las 15 a 18 horas del traumatismo craneoencefálico (Figs. 5-7). Con hematoxilina-eosina se ven engrosamientos esferoides de los axones, macrófagos fagocitando restos axo-



**Figuras 3. A y B)** Corte histológico del cerebro del paciente de la Fig. 2 con microhemorragias y ocupación de las luces capilares por gotas lipídicas (originales, HE  $\times 40$  y  $\times 200$ ).



**Figura 4:** Daño axonal difuso en el cerebro de un paciente fallecido tras un accidente de circulación. Se observan hemorragias asimétricas en cuerpo calloso y septum.



**Figuras 5. A y B)** Aspecto microscópico de la sustancia blanca en un caso de daño axonal difuso. Se observan esferoides axonales abundantes (originales, HE  $\times 100$  y  $\times 200$ ).

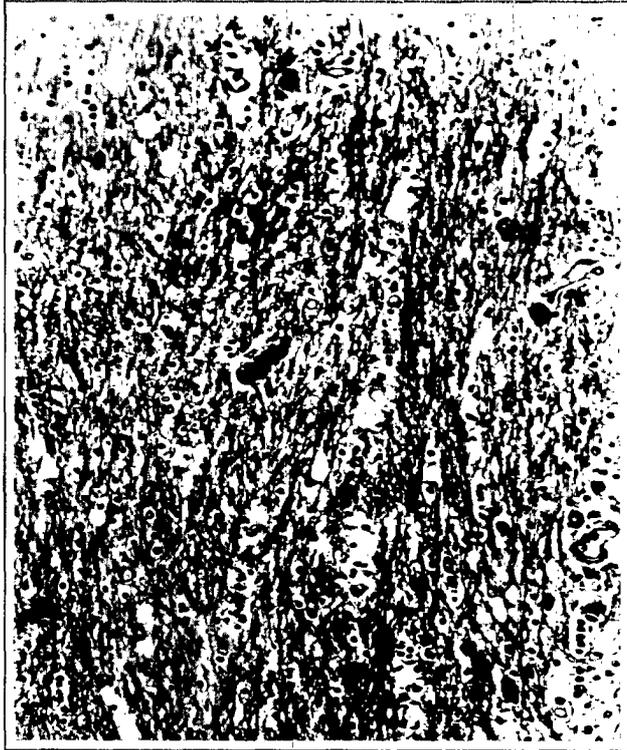
nales y mielínicos y ocasionalmente pigmento férrico y microhemorragias perivasculares y en el intersticio (Figs. 4A y 4B). Los astrocitos presentan transformación gigantocelular (Fig. 6). La microglía se tiñe con PAS, *luxol-fast-blue*, plata metenamina y azul de pearl, indicando que adquiere carácter fagocitario para restos mielínicos, axones y hierro. Estos cambios se observan con técnicas convencionales de hematoxilina-eosina y Bodian (16), aunque algunos autores recomiendan para la demostración de los axones engrosados el empleo de neurofilamentos (3, 7), ubiquitina (16) o  $\beta$ -APP (15, 18) (Figs. 7A y 7B).

### Traumatismo craneoencefálico y enfermedad de Alzheimer

Para algunos autores, la existencia de traumatismos previos es un factor de riesgo de enfermedad de Alzheimer.

De hecho, la incidencia es diez veces superior que en la población normal. En la demencia pugilística, los estudios de cerebros de autopsia demuestran la presencia de ovillos neurofibrilares y abundante depósito de amiloide (4-6, 22); otros autores demuestran a las pocas horas de un traumatismo craneoencefálico grave, incluso en niños, la presencia de la proteína precursora del amiloide ( $\beta$ -APP) en tejido cerebral (7, 14).

Estos hallazgos han dado un giro importante en la investigación de los traumatismos craneoencefálicos, postulándose un trastorno molecular común con la enfermedad de Alzheimer incluso como factor de riesgo de este tipo de demencia. Desde el punto de vista genético se ha demostrado que los individuos homocigotos o heterocigotos para el subtipo e4 de la apolipoproteína E se recuperan peor del daño axonal difuso y de las hemorragias postraumáticas (23, 24). Esto podría indicar una susceptibilidad individual genéticamente determinada que con-

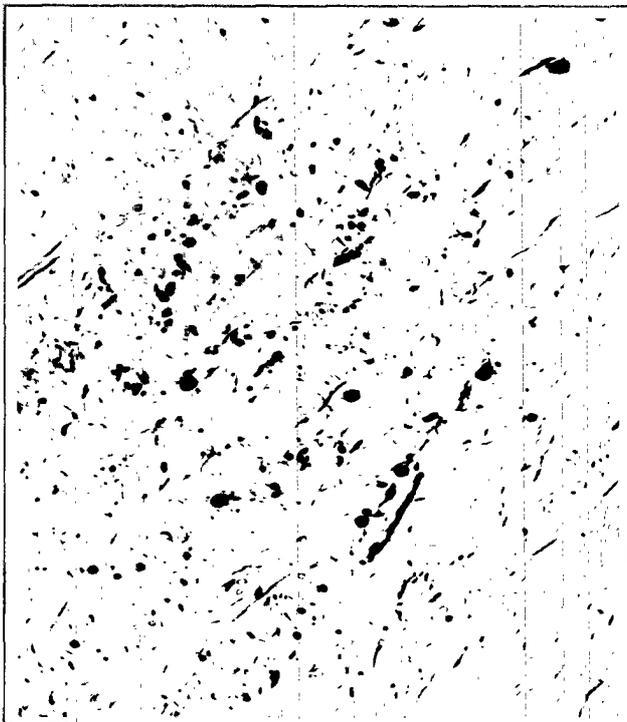


**Figura 6.** Células gigantes en otro campo microscópico de la sustancia blanca del mismo paciente (original, HE  $\times 100$ ).

dicionaría el desarrollo posterior de una demencia o al menos una evolución más desfavorable del traumatismo craneoencefálico. La neuropatología y la patología molecular se convierten en el principal peldaño a subir en la investigación del daño cerebral postraumático.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Pelegrín C, Gómez R, Martín M. *Trastornos psiquiátricos secundarios a los traumatismos craneoencefálicos*. *Psiquiatría VII* 1995; 6: 23-30.
2. King N. *Mild head injury: Neuropathology, sequelae, measurement and recovery*. *Br J Clin Psychol* 1997; 36(2): 161-184.
3. Graham DI, Gennarelli TA. *Trauma*. En: Graham and Lantos (Eds.). *Greenfield's Neuropathology*. Arnold, Londres 1997; 197-262.
4. Geddes JF, Vowles GH, Robinson SFD, Sutcliffe JC. *Neurofibrillary tangles, but not Alzheimer-type pathology, in a young boxer*. *Neuropath Appl Neurobiol* 1996; 22: 12-16.
5. Roberts GW. *Immunocytochemistry of neurofibrillary tangles in dementia pugilistica and Alzheimer's disease: Evidence for a common genesis*. *Lancet* 1988; 2: 1456-1458.
6. Clinton J, Ambler MW, Roberts GW. *Postraumatic Alzheimer's disease: Preponderance of a single plaque type*. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991; 17: 69-74.
7. Graham DI, Adams JH, Nicoll JAR, Maxwell WL, Gennarelli TA. *The nature, distribution and causes of traumatic brain injury*. *Brain* 1995; 5: 397-406.



**Figuras 7. A y B)** Tinción de neurofilamentos fosforilados que pone de manifiesto desgarros axonales abundantes y esferoides en la sustancia blanca (originales, RT97  $\times 100$  y  $\times 200$ ).

8. Isaksson J. *Up-regulation of intercellular adhesion molecule 1 in cerebral microvessels after cortical contusion trauma in a rat model.* Acta Neuropathol 1997; 94: 16-20.
9. Lafuente JV, Zarranz JJ. *Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos: Modelos experimentales.* Rev Neurol 1998; 26: 224-232.
10. Zhang RL, Chopp M, Li Y y cols. *Anti-ICAM-1 antibody reduces ischemic cell damage after transient middle cerebral artery occlusion in the rat.* Neurology 1994; 44: 1747-1751.
11. Raghupathi R, Mc Intosh TK, Smith DH. *Cellular responses to experimental brain injury.* Brain Pathol 1995; 5: 437-442.
12. Strich SJ. *Diffuse degeneration of the cerebral white matter in severe dementia following head injury.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1956; 19: 163-174.
13. Adams JH. *Diffuse axonal injury in non-missile head injury.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991; 54: 481-483.
14. Graham DI. *Distribution of beta-amyloid protein in the brain following severe head injury.* Neuropathol Appl Neurobiol 1995; 21(1): 27-34.
15. Sheriff FE. *Markers of axonal injury in post-mortem human brain.* Acta Neuropathol 1994; 88: 433-439.
16. Gultekin SH, Smith TW. *Diffuse axonal injury in craniocerebral trauma. A comparative histologic and immunohistochemical study.* Arch Pathol Lab Med 1994; 118: 168-171.
17. Hilton G. *Diffuse axonal injury.* J Trauma Nurs 1995; 2(1): 7-12.
18. Geddes JF, Vowles GH, Beer TW, Ellison DW. *The diagnosis of diffuse axonal injury: Implications for forensic practice.* Neuropathol Appl Neurobiol 1997; 23: 339-347.
19. Adams JH. *Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading.* Histopathology 1989; 15: 49-59.
20. Cervós-Navarro J. *Traumatic brain injuries: Structural changes.* J Neurol Sci 1991; 103: S3-S14.
21. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. *Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate.* Ann Neurol 1982; 12: 564-574.
22. Roberts GW, Gentleman SM, Lynch A y cols. *Beta A4 amyloid protein deposition in brain after severe head injury: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994; 57: 419-425.
23. Sorbi S, Naemias B, Piacentini S y cols. *ApoE as a prognostic factor for post-traumatic coma.* Nat Med 1995; 1(9): 852.
24. Nicoll JAR, Roberts GW, Graham DI. *Apolipoprotein E e4 allele is associated with deposition of amyloid beta protein following head injury.* Nat Med 1995; 1(2): 135-137.

