

DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

RODRIGO O. KULJIS

Centro de Alzheimer y División de Neurología Cognitiva y de la Conducta, Departamentos de Neurología y Psiquiatría, Universidad de Miami, USA

Resúmen La demencia con cuerpos de Lewy es una condición común, segunda en prevalencia (25%) después de la enfermedad de Alzheimer (65%). Su amplia variedad de presentaciones clínicas la hacen confundir frecuentemente con la enfermedad de Alzheimer y con la de Parkinson. Los médicos generales deben ser alertados de la seria descompensación que produce en estos pacientes aún las dosis pequeñas de neurolépticos convencionales (bloqueantes de dopamina) que son utilizados en el tratamiento de los trastornos conductuales frecuentes en esta patología. Los neurolépticos de nueva generación y los anticolinesterásicos ofrecen una posibilidad nueva y más efectiva para tratar las manifestaciones de este desorden. Existen en la actualidad numerosos progresos en el estudio fisiopatológico de esta entidad, los cuales serán utilizados en el diagnóstico y en el tratamiento de esta demencia.

Palabras claves: demencia, cuerpos de Lewy, fisiopatología, tratamiento, revisión

Summary Dementia with Lewy bodies. Dementia with Lewy bodies (DLB) is a common condition that ranks second in prevalence (25%) only after Alzheimer's disease (65%) according to most estimates. Because of its wide range of clinical presentations, it is often confused with Alzheimer's disease and Parkinson's disease, among the most common causes of dementia. Clinicians need to be aware of the marked propensity of this disorder to decompensate seriously after even small doses of conventional (dopamine-depleting) neuroleptics, since such treatment is commonly employed for the behavioral manifestations of dementing disorders and is best avoided in DLB. Newer-generation neuroleptics as well as cholinesterase inhibitors offer new and more effective means to palliate the disabling manifestations of the disorder. Progress is being made in understanding the pathophysiology underlying DLB, which will be employed to develop more effective means to diagnose and treat this and related types of dementia.

Key Words: dementia, Lewy bodies, pathophysiology, treatment, review.

Introducción

La demencia constituye un síndrome clínico que se caracteriza por un deterioro adquirido en más de una esfera cognoscitiva, suficientemente severo como para interferir con el desempeño ocupacional y/o social. Una forma frecuente es la demencia con cuerpos de Lewy la cual ha recibido diferentes nombres: "enfermedad con cuerpos de Lewy difusos", demencia con cuerpos de Lewy corticales" y "la variante de la enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy"¹⁻³. Esta entidad clínica, cada vez mejor reconocida, aún no ha podido ser completamente definida.

Por lo tanto, la descripción que sigue a continuación debe entenderse como parte de un esfuerzo en desarrollo, en vez de un planteamiento inalterable y dogmático, una formulación definitiva de un desorden que aún no comprendemos por completo.

Los cuerpos de Lewy (CL) son inclusiones citoplasmáticas que ocurren más frecuentemente en las neuronas monoaminérgicas del tronco encefálico (núcleo motor dorsal del vago (dMNX), locus ceruleus y sustancia negra / región ventral del tegmento mesencefálico (Figura 1). Investigaciones subsecuentes han demostrado la presencia de CL en regiones no monoaminérgicas,

Recibido: 00/00/00

Aceptado: 00/00/00

Correspondencia: Dr. Rodrigo Kuljis. Centro de Alzheimer y División de Neurología Cognitiva y de la Conducta, Departamentos de Neurología y Psiquiatría, Universidad de Miami, Departamento de Asuntos de los Veteranos, 1201 N.W. 16th. Street, Miami, Florida 33125-1693, EE.UU.
Email: RKuljis@med.miami.edu

ABREVIATURAS

CL: cuerpos de Lewy.
DCL: demencia con cuerpos de Lewy.
dMNX: núcleo motor dorsal del nervio vago.
EA: enfermedad de Alzheimer.
EP: enfermedad de Parkinson
nBM: núcleo basal de Meynert.

como el núcleo basal de Meynert (nBM) ⁴⁻⁷. Los CL fueron descubiertos en 1914 por Friederich Heirich Lewy, un discípulo de Alois Alzheimer, en el dMNX y el NBM. Muy posteriormente, los CL en las neuronas de la sustancia negra se conocieron como "la marca histopatológica de la enfermedad de Parkinson (EP). En la década del 1960, varios histopatólogos describieron casos clínicos en los cuales pacientes con demencia presentaban CL en la corteza cerebral (Figura 2). Estos casos eran considerados raros hasta la mitad de la década del 1980, cuando fueron desarrollados los métodos inmunocitoquímicos que permitieron una mejor detección de los CL. Entonces fue posible reconocer que la demencia con CL corticales era más común de lo que se había pensado hasta ese momento. En efecto, muchos investigadores creen hoy que existe un espectro de enfermedades con CL ^{1, 8-12}. Por ejemplo, cuando las manifestaciones motoras de la EP aparecen antes que las cognitivas, los pacientes suelen ser diagnosticados como EP. En contraste los pacientes en los cuales los trastornos cognoscitivos y conductuales preceden a las manifestaciones motoras se diagnostican como casos de demencia con CL (DCL). Un número creciente de expertos creen que la evaluación histopatológica de ambos tipos de pacientes muestran CL en la corteza cerebral, aunque aún persiste un debate ya que existe un grupo de investigadores que sostiene que en la EP no existe un número significativo de CL en la corteza. En todo caso, los estudios hasta la fecha indican que los CL se encuentran en la neocorteza cerebral en muchos pacientes con EP, y en todos los pacientes con DCL. Por consiguiente, existe una superposición considerable entre los pacientes con EP y demencia y DCL, y, como veremos más adelante, con la enfermedad de Alzheimer (EA) y condiciones relacionadas. Por lo tanto, la DCL debe pensarse más como un espectro de enfermedades interrelacionadas, que como una enfermedad única, ya que es imposible disociarla completamente de otras condiciones demenciantes.

Fisiopatología

Poco se conoce con precisión acerca de la fisiopatología de la DCL. Sin embargo, se pueden hacer algunas especulaciones basadas en la distribución de las lesiones y nuestro conocimiento actual de la conectividad cortical. Estas especulaciones tienen el valor de poderse reducir a hipótesis verificables o refutables experimentalmente. Por ejemplo, las manifestaciones clínicas de la DCL pueden deberse en parte a alteraciones en la interacción entre el cuerpo estriado y la neocorteza, especialmente la frontal. En parte, estas alteraciones se pueden ver reflejadas en cambios en el ARN mensajero para la colina acetiltransferasa y tirosina hidroxilasa. Se sabe ade-

más que los CL están situados predominantemente en las neuronas no-piramidales de las capas V y VI de la neocorteza cerebral. Dichas neuronas efectúan conexiones de re-entrada cortico-talámicas, y es por lo tanto razonable postular que este último feedback está afectado en la DCL. Las fluctuaciones en el estado de alerta y el desempeño cognoscitivo estarían presuntamente relacionados al menos parcialmente con el compromiso de los núcleos colinérgicos del tronco encefálico, una diferencia sustancial con la EA en la cual estos núcleos no se han encontrado afectados.

Una cantidad sustancial de las neuronas corticales que contienen CL también expresan tirosina hidroxilasa, la principal enzima biosintética para las monoaminas. Por lo tanto, las neuronas afectadas en la DCL parecen incluir a neuronas de circuitos locales posiblemente dopaérgicas o dopaminérgicas ¹³. Estas neuronas contienen péptidos neuroactivos y se ha descrito degeneración de sus neuritas ¹⁴. Tomados en conjunto, estos hallazgos sugieren una injuria pancortical a por lo menos una clase de neurona de circuito local, que pudiera explicar al menos en parte el deterioro cognitivo y conductual en esta enfermedad, además de su tendencia bien reconocida a agravarse frente a la exposición de neurolépticos que bloquean la dopamina. En efecto, dicha depleción agravara los efectos funcionales de la presunta pérdida progresiva de las neuronas corticales dopaérgicas o dopaminérgicas que desarrollan CL ^{13,14}.

Prevalencia y distribución geográfica

Varios estudios histopatológicos sugieren que la DCL es responsable de hasta un 25% de todos los casos de demencia ³. Hasta un 40% de todos los casos de EA presentan también CL corticales ¹⁵. Desgraciadamente, debido a la falta de sensibilidad y de especificidad de los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad, los datos epidemiológicos existentes sobre su prevalencia e incidencia son aún poco satisfactorios. Sin embargo, los estudios en autopsias llevados a cabo en los Estados Unidos y Japón indican que la prevalencia de la DCL es semejante a la estimada en poblaciones de origen asiático, europeo y africano.

Presentación Clínica.

La DCL es una condición degenerativa progresiva, cuyas manifestaciones se superponen considerablemente con aquellas de otros desórdenes con los cuales se superpone también su histopatología. Estas manifestaciones cubren un espectro desde la EP hasta la EA ². Para abordar el dilema diagnóstico resultante, se ha compilado una lista de manifestaciones clínicas que se piensa pueden ayudar a distinguir la DCL de la EA, que inclu-

yen: (1) fluctuaciones en el desempeño cognoscitivo, (2) niveles de atención marcadamente variables, (3) alucinaciones visuales, (4) manifestaciones motoras parkinsonianas en etapas relativamente tempranas de la enfermedad. Así, aunque se reconoce que las manifestaciones extrapiramidales pueden ocurrir en los estados más bien tardíos de la EA, se estima que estos ocurren más tempranamente en la mayoría de los pacientes con DCL. También, comparados con los pacientes con EA que presentan un deterioro mnesico anterógrado en períodos relativamente tempranos, este defecto se percibe como menos frecuente en los pacientes con DCL. Otro diferencia aparece en las funciones ejecutivas, las cuales se ven afectadas más tempranamente y con mayor severidad en la DCL que en la EA. Otras manifestaciones que tienden a indicar DLC más que EA o EP son: (a) alucinaciones auditivas, (b) ideas delirantes, (c) síncope no explicado luego de investigación exhaustiva, (d) desorden de sueño REM, (e) caídas frecuentes, y (e) deterioro acentuado luego de exposición a dosis relativamente pequeñas de neurolépticos convencionales que bloquean la dopamina. Este último fenómeno se suele denominar "hipersensibilidad a los neurolépticos."

Hallazgos en el examen

Los pacientes con DCL presentan en forma típica un deterioro de su funcionamiento social y ocupacional de nivel consistente con el diagnóstico de demencia. La evaluación neuropsicológica demuestra períodos de alerta que alternan en forma contrastante con períodos de confusión e inhabilidad de desempeñar pruebas en un estado de vigilia completo. Dichas fluctuaciones se postulan como un déficit relativamente específico de la DCL. El recuerdo de eventos remotos puede ser peor que el de eventos recientes. Además los pacientes pueden desempeñarse bien en tareas de denominación, pero mal en tareas de habilidades visuo-espaciales tales como el dibujar un reloj, o copiar una figura. Las manifestaciones parkinsonianas son frecuentes pero no ocurren invariablemente. Sin embargo, cuando ocurren, no suelen alcanzar criterios diagnósticos para la EP². Un leve trastorno de la marcha es relativamente frecuente, además de la queja de caídas frecuentes. El temblor de reposo es menos habitual que en la EP. Episodios de mioclonías pueden también preceder a una demencia severa, lo cual puede engañar a algunos especialistas y hacerlos sospechar una enfermedad por priones, tal como el mal de Creutzfeldt-Jakob.

Causas

La etiología de la DCL se desconoce. Los casos familiares son raros. La apolipoproteína Eε4 que es un factor

de riesgo para la EA de comienzo tardío está sobre representada en la DCL, lo cual pudiera justificar en parte su designación por algunos autores de esta última como "la variante de la EA con CL".

Diagnóstico Diferencial

Ya que los criterios clínicos para el diagnóstico de la DCL permanecen insatisfactorios, el diagnóstico diferencial es frecuentemente difícil e incluye condiciones bastante dispares tales como: (1) demencia sin rasgos histopatológicos específicos, (2) EA, (3) degeneración corticobasal, (4) demencia en la EP, (5) síndromes de "Parkinson Plus", (6) parálisis supranuclear progresiva, (7) demencia fronto-temporal, (8) desórdenes por priones, y (9) demencia por infartos múltiples.

Evaluación

En general, los estudios de laboratorio para un presunto caso de DCL deben incluir aquellos para la evaluación rutinaria de la demencia: (1) perfil bioquímico en la sangre, (2) hemograma, (3) funciones tiroideas, y (4) nivel de cobalamina. Obviamente, el propósito de estos estudios es de descartar condiciones tratables y curables que pueden causar o agravar una demencia.

En casos especiales, pueden hacerse exámenes para sífilis, enfermedad de Lyme, y otras causas infecciosas de demencia. Desgraciadamente, no existen pruebas de laboratorio capaces de confirmar o refutar rigurosamente la DCL in vivo. El único método confiable continúa siendo una evaluación postmortem exhaustiva del cerebro entero. Una biopsia cerebral no constituye un método confiable de hacer el diagnóstico, y, por lo tanto, no debe hacerse con el propósito exclusivo de confirmar un diagnóstico clínico de DCL. Por lo tanto, y como regla general, se reserva esta opción para pacientes relativamente jóvenes en los cuales se sospecha una enfermedad potencialmente tratable o curable además de DCL, o en vez de DCL que no puede ser verificada por métodos menos invasivos.

Una resonancia magnética cerebral, está indicada para distinguir a la DCL de enfermedades cerebrovasculares y neoplasias. En general, es importante tener en cuenta también que la resonancia es superior a una tomografía para evaluar la posibilidad de atrofia en el hipocampo. Este último fenómeno es más prominente en la EA que en la DCL (Fig. 3), y por lo tanto esta característica puede ayudar a veces considerablemente en el diagnóstico diferencial.

La evaluación neuropsicológica es útil para intentar diferenciar entre DCL, EA y EP, y especialmente para establecer una línea de comparación y evaluación de la eficacia de los tratamientos. Los pacientes con DCL sue-

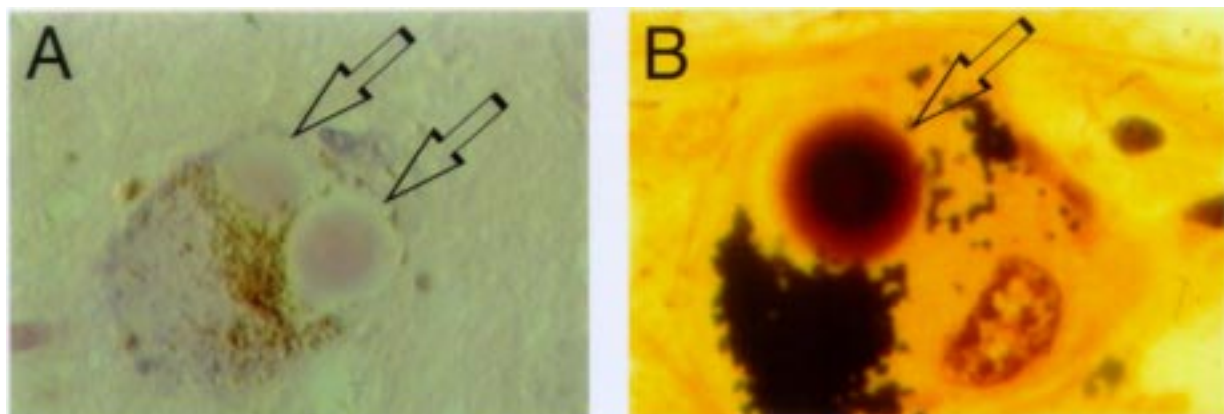


Figura 1: Fotomicroscopías de cuerpos de Lewy (flechas) en las neuronas pigmentadas del tronco encefálico, según los demuestran la técnica de hematoxilina-eosina (panel A) y el método de impregnación argéntica (panel B). Nótese los cuerpos de inclusión con un centro denso y un halo circundante que no se tiñe con la hematoxilina-eosina (panel A) y que tiene menor afinidad por la plata (panel B). Los cuerpos de Lewy desplazan los gránulos de neuromelanina que también ocupan parte del citoplasma.

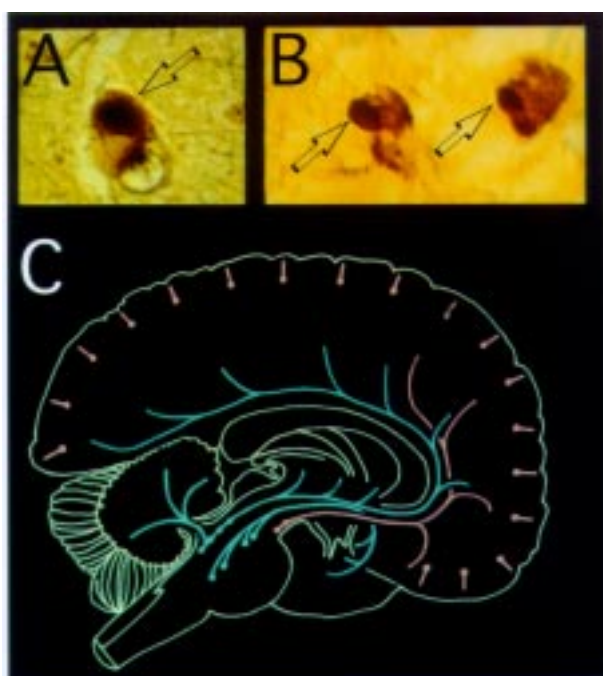


Figura 2: Fotomicroscopías de cuerpos de Lewy en la corteza cerebral (paneles A y B) e ilustración de su distribución topográfica en el cerebro (panel C). Los paneles A y B demuestran la apariencia de los cuerpos de Lewy marcados inmunohistoquímicamente con anticuerpos contra los neurofilamentos fosforilados (flechas) en neuronas de circuitos locales que contienen RNA mensajero para la hidroxilasa de la tirosina (hibridación in situ). El panel C demuestra la distribución de las vías noradrenérgicas (en azul) y dopaminérgicas (en rojo) que se originan en el tronco encefálico y proyectan hacia la totalidad de la neocorteza (noradrenalina) y la región medial del lóbulo frontal (dopamina). Los cuerpos celulares de estas neuronas del tronco son propensos a desarrollar cuerpos de Lewy como los ilustrados en la Figura 1. Los conos rojos distribuidos en la corteza cerebral representan a neuronas de circuitos locales que tienen la propensión a desarrollar cuerpos de Lewy en esta región, algunas de las cuales postulamos son dopaérgicas o dopaminérgicas.

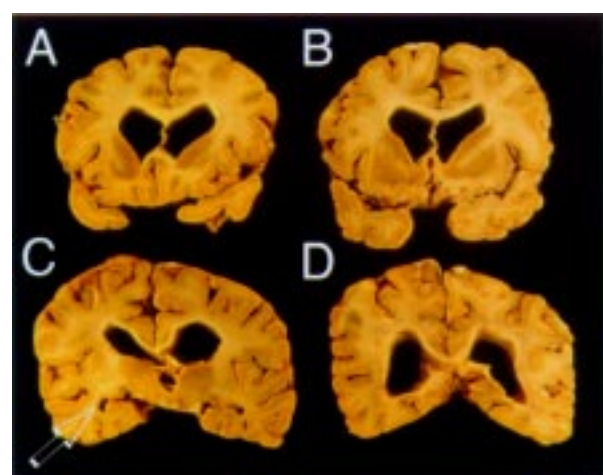


Figura 3: Fotomacroscopías del cerebro de un paciente con demencia con cuerpos de Lewy corticales demostrada histopatológicamente. Nótese el contraste entre la dilatación del sistema ventricular en los lóbulos frontales y occipital, comparado con la ausencia de tal dilatación en el cuerno temporal (flecha) del mismo sistema ventricular. Este patrón de hidrocefalo ex vacuo se postula es característico de un subgrupo de pacientes con demencia con cuerpos de Lewy, y los diferencia del paciente prototípico con enfermedad de Alzheimer quien tiene una dilatación más marcada del cuerno temporal del sistema ventricular lateral.

len presentar alteraciones electroencefalográficas antes que los pacientes con EA, pero no está claramente definido si estos cambios son de utilidad diagnóstica. El examen de líquido cefalorraquídeo no es obligatorio, a menos que sea necesario descartar o confirmar condiciones para las cuales dicha evaluación tiene un valor reconocido.

Anatomía Patológica e Histopatología

Los cambios macroscópicos incluyen una atrofia cortical mínima y menos atrofia del hipocampo que en el caso típico de EA. Las características histopatológicas incluyen vacuolización ocasional en el neuropilo de las capas profundas de la corteza temporal, degeneración de neuritas in las células de los sectores CA2/3 del hipocampo y varios núcleos del tronco encefálico. Los CL (Figs. 2 y 3) se encuentran en el citoplasma de las neuronas del dMNX, núcleo basal de Meynert, sustancia negra, y en las neuronas no-piramidales de las capas V y VI de la corteza cerebral. Entre los constituyentes de los CL se encuentra la alfa-sinucleína, una proteína presináptica de función desconocida, los neurofilamentos fosforilados, y la ubiquitina, entre otros. Se prefiere utilizar para visualizar estas proteínas los métodos inmunocitoquímicos que mejoran el rendimiento histopatodiagnóstico, ya que los métodos más tradicionales como la hematoxilina-eosina pueden no detectar los CL corticales, que como regla general son más pequeños y carecen del halo periférico que caracteriza a los CL del tronco encefálico.

Numerosos neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, se encuentran disminuidos en la DCL, y el déficit de acetilcolina es típicamente más severo que en la EA ya que incluye la degeneración de neuronas colinérgicas en el tronco cerebral.

Tratamiento

Persiste una controversia acerca de si la selegilina y la vitamina E puedan enlentecer la progresión de la EA. Por lo tanto, estos agentes pueden ser de utilidad en la DCL ya que este desorden comparte características con la EA. La combinación de levodopa/carbidopa puede mejorar el aspecto motor de la DCL, si este se encuentra presente. Sin embargo, esta combinación puede aumentar las manifestaciones psiquiátricas y la confusión. Asimismo, los agonistas de la dopamina exacerban frecuentemente las alucinaciones y deben evitarse a menos que las manifestaciones motoras sean tan incapacitantes que los requieran.

La concentración de acetilcolina se encuentra reducida en los pacientes con DCL, y algunos autores piensan

que este déficit es proporcionalmente más severo que en los pacientes con EA. Esto último es consistente con evidencia reciente que indica que las manifestaciones conductuales de los pacientes con DLB responden dramáticamente al tratamiento con rivastigmina, un inhibidor de las colinesterasas¹⁶. Observaciones asociadas indican también un efecto favorable sobre las fluctuaciones cognitivas, mejoría del estado de alerta y de la memoria con los inhibidores de la colinesterasa, tales como el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina.

Muchos expertos recomiendan también los neurolépticos atípicos, como la risperidona (en dosis bajas), olanzapina, quetiapina y clozapina. Dada la susceptibilidad a los neurolépticos "convencionales", los medicamentos que disminuyen la dopamina tal como el haloperidol deben evitarse en los pacientes en los que se sospeche la DCL^{1, 16-19}.

La depresión es también frecuente en la DCL, donde puede deberse a daño del núcleo dorsal del rafe y el núcleo coerúleo. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina son los medicamentos de elección en estos casos. Sin embargo es necesaria cierta precaución, ya que se han descrito casos de toxicidad en el Sistema Nervioso Central cuando se han empleado combinaciones de selegilina y agentes tricíclicos, o de selegilina e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Por consiguiente, cada vez más autores recomiendan abstenerse de combinaciones de medicamentos para tratar la depresión en la DCL.

Se recomienda que los pacientes con DCL no manejen un vehículo motorizado ni maquinaria a pesada, ya que claramente existe un riesgo aumentado para los accidentes.

Referencias

1. Cummings, J. L. (1995). Lewy body diseases with dementia: pathophysiology and treatment. *Brain Cognition* 1995; 28: 266-280.
2. McKeith, L. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., y cols. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 1996; 47: 1113-1124.
3. Perry, R., Mc Keith, I., y Perry, E. Dementia with Lewy bodies: The second most common cause of dementia? *Neuroscience News*, 1998; 1: 28-35.
4. Dickson, D. W., Feany, M. B., Yen, S. H., Mattiace, L. A., y Davies, P. Cytoskeletal pathology in non-Alzheimer degenerative dementia: new lesions in diffuse Lewy body disease, Pick's disease, and corticobasal degeneration. *J. Neural Transm. Suppl.*, 1996; 47: 31-46.
5. Dickson, D. W., Schmidt, M. L., Lee, V. M., Zhao, M. L., Yen, S. H. y Trojanowski, J. Q. Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1994; 87: 269-276.
6. Hansen, L. A., y Galasko, D. Lewy body disease. *Curr.*

- Opin. Neurol. Neurosurg., 1992; 5: 889-894.
7. Kalra, S., Bergeron, C., y Lang, A. E. Lewy body disease and dementia. A review. Arch. Intern. Med., 1996; 156: 487-493.
 8. Gomez-Tortosa, E., Ingraham, A. O., Irizarry, M. C. y cols. Dementia with Lewy bodies. J. Am. Geriatrics Soc., 1998; 46: 1449-1458.
 9. Hansen, L. A. y Crain, B. J. Making the diagnosis of mixed and non-Alzheimer's dementias. Arch. Pathol. Lab. Med., 1995; 119: 1023-1031.
 10. McKeith, I. G., Ince, P., Jaros, E. B. y cols. What are the relations between Lewy body disease and Alzheimer's disease? Neural Transmission. 1998; Supplementum, 54: 107-116.
 11. Samuel, W., Galasko, D., Masliah, E. y Hansen, L. A. Neocortical Lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1996; 55: 44-52.
 12. Schmidt, M. L., Martin, J. A., Lee, V. M. y Trojanowski, J. Q. Convergence of Lewy bodies and neurofibrillary tangles in amygdala neurons of Alzheimer's disease and Lewy body disorders. Acta Neuropathol. (Berl.), 1996; 91: 475-481.
 13. Kuljis, R. O., Martín-Vasallo, P. y Peress, N. Lewy bodies in tyrosine hydroxylase-synthesizing neurons of the human cerebral cortex. Neurosci. 1989, Lett., 106: 49-54.
 14. Kuljis, R. O. Neocortical neurons that contain peptide-like immunoreactivity have dystrophic neurites in diffuse Lewy body disease. Neurology, 1990; 40 (Suppl.): 406.
 15. Hansen, L. A., Masliah, E., Galasko, D. y Terry, R. D. Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 1993; 52: 648-654.
 16. McKeith, I., Del Ser, T., P., S., Emre, M., Wesnes, K., Anand, R., y cols. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double blind, placebo-controlled international study. The Lancet, 2000; 356: 2031-2036.
 17. Filley, C. M. Neuropsychiatric features of Lewy body disease. Brain Cogn. 1995; 28: 229-239.
 18. Forstl, H., Burns, A., Luthert, P., Cairns, N. y Levy, R. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. Br. J. Psychiatry, 1993; 162: 385-392.
 19. Yeatman, R., McLean, C. A. y Ames, D. The clinical manifestations of senile dementia of Lewy body type: a case report. Aust. N. Z. J. Psychiatry, 1994; 28: 512-515.