

# Enfermedad con cuerpos de Lewy



Dres. Jorge Lorenzo Otero\*, Luis Fontán Scheitler†

## Resumen

*El objetivo de esta revisión es poner al día el conocimiento acerca de una patología degenerativa que está considerada como la segunda causa de demencia, luego de la enfermedad de Alzheimer, en los centros que realizan anatomía patológica de modo sistemático. Fue subdiagnosticada del punto de vista clínico en todo el mundo, hasta que recientemente se revisaron sus criterios diagnósticos y anatomopatológicos. Es altamente probable que en nuestro medio permanezca subdiagnosticada.*

*Este hecho, sumado a su peculiar y grave evolución, justifica su revisión y puesta al día. Se deben considerar, además, las dificultades que los lectores uruguayos tenemos en torno al acceso a las fuentes originales. Se usaron artículos a texto completo y como fuentes complementarias PubMed y Proquest.*

*Se revisaron revistas científicas con textos en inglés, se consideró la importancia del autor o autores en el tema, así como la relevancia de la revista. Los artículos abarcan un período amplio que se extiende desde fines de la década de 1990 hasta el año 2007. Se hace especial hincapié en los consensos más recientes, considerándolos claves para el diagnóstico clínico.*

**Palabras clave:** CUERPOS DE LEWY.  
ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY.  
ALUCINACIONES.

**Key words:** LEWY BODIES.  
LEWY BODY DISEASE.  
HALLUCINATIONS.

---

\* Profesor Agregado a cargo del Departamento de Neuropsicología, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

† Ex Profesor Adjunto del Departamento de Neuropsicología, Instituto de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la República. Uruguay.

**Correspondencia:** Jorge Lorenzo Otero  
Arq. Baldomir 2428. Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico: jlorenzo@mednet.org.uy  
Recibido: 28/4/08.  
Aceptado: 18/8/08.

## Introducción

El grupo de encefalopatías degenerativas crónicas que integran el llamado trastorno o enfermedad con cuerpos de Lewy se caracteriza del punto de vista etiopatogénico por la mutación o el polimorfismo en los genes que regulan la producción de las alfasinucleínas. La mutación de esta proteína descubierta por Polymeropoulos<sup>(1)</sup>, patológicamente plegada y tóxica, se agrega y constituye a modo de fibrillas el componente central de los cuerpos de Lewy y las neuritas de Lewy<sup>(2)</sup>. Estas se ubican en poblaciones seleccionadas de neuronas y glía con predisposición a sufrir el acúmulo de alfasinucleínas tóxicas. Estas componen también los filamentos de Papp-Lantos presentes en la oligodendroglía y en las neuronas de pacientes con atrofias multisistémicas<sup>(3)</sup>.

Las alfasinucleinopatías, además de la demencia con cuerpos de Lewy, incluyen<sup>(3)</sup>:

- 1) La enfermedad de Parkinson.
- 2) La demencia parkinsoniana.
- 3) Las atrofias multisistémicas.
- 4) La enfermedad de Hallervorden-Spatz.

Revisamos los consensos de diagnóstico para demencia con cuerpos de Lewy haciendo hincapié en los aspectos neuropsicológicos. Mencionaremos los consensos de tratamiento en términos generales.

## Definiciones

La enfermedad con cuerpos de Lewy (ECL) es de descripción relativamente reciente, y se consideró subdiagnosticada a partir de estudios clínico-patológicos<sup>(4)</sup>. Hoy es, para muchos autores, la segunda causa de demencia luego de la enfermedad de Alzheimer<sup>(5)</sup>, particularmente en los centros que disponen de metodología neuropatológica. Sus variables características clínicas, su compleja caracterización anatomopatológica y su notoria similitud con otras demencias, particularmente la demencia parkinsoniana (enfermedad de Parkinson con demencia - EPD) y en algunos casos enfermedad de Alzheimer (EA), llevan al clínico a la confusión y al error. Contribuye de modo fundamental la ausencia de parámetros biológicos, imagenológicos o de cualquier tipo fiables y reconocidos universalmente.

Actualmente, McKeith y otros autores<sup>(6,7)</sup> distinguen la ECL de los trastornos por cuerpos de Lewy. Este término incluye dentro de un “paraguas” conceptual a la ECL conjuntamente con las otras alfasinucleinopatías citadas, en el entendido que las diferencias clínicas entre enfermedad de Parkinson, demencia parkinsoniana, y ECL aluden a diferencias de grados y distribuciones lesionales, ya que las tres entidades, si bien clínicamente diferentes, com-

parten una neurobiopatología común.

Los criterios diagnósticos se fijaron por primera vez en 1996 por Mc Keith y colaboradores<sup>(5)</sup>. Desde entonces fueron revisados en más de una oportunidad. La más reciente fue en 2006, llevada a cabo por el mismo grupo de trabajo inicial que produjo el III Reporte de criterios diagnósticos para trastornos con cuerpos de Lewy, al cual nos referiremos más abajo<sup>(6)</sup>. La regla de oro del diagnóstico de ECL estriba en la relación temporal entre el inicio de la demencia y el de los signos parkinsonianos.

### Revisión de criterios de diagnóstico propuestos por el III Reporte del Consenso para enfermedad con cuerpos de Lewy<sup>(6)</sup>

1. *Características centrales* (esenciales para el diagnóstico de ECL probable o posible):

- Demencia definida como deterioro progresivo de magnitud suficiente como para interferir con el funcionamiento ocupacional y la vida social normal.
- Prominente y persistente compromiso de la memoria, que puede no existir en las etapas iniciales, pero se hace evidente con la progresión.
- Déficits en los test de atención, función ejecutiva y habilidades visuoespaciales pueden ser especialmente prominentes.

2. *Características principales* (la presencia de dos características principales es suficiente para el diagnóstico de probable ECL; uno para posible):

- Fluctuaciones en la cognición con variaciones pronunciadas en la atención y el alerta.
- Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien formadas y detalladas.
- Signos espontáneos de parkinsonismo.

3. *Características sugestivas* (si una o más de ellas está presente en presencia de una o más características principales, se puede hacer diagnóstico de ECL probable. En ausencia de características principales, una o más características sugestivas son suficientes para diagnóstico de ECL posible; ECL probable no debe plantearse en presencia únicamente de hechos sugestivos):

- Alteraciones conductuales durante el sueño REM.
- Sensibilidad neuroléptica severa.
- Baja captación y transporte de dopamina en los ganglios basales demostrada por PET o SPECT.

4. *Características acompañantes/de soporte* (comúnmente presentes, pero de baja sensibilidad diagnóstica):

- Caídas reiteradas y síncope.
- Pérdidas de conocimiento transitorias e inexplicadas.
- Severa disfunción autonómica, hipotensión ortostática, incontinencia de orina.

- Alucinaciones de otras características.
  - Delirio sistematizado.
  - Depresión.
  - Relativa indemnidad de las estructuras temporales mediales en CT/RM.
  - Baja captación o perfusión generalizada en PET o SPECT predominando en lóbulo occipital.
  - Baja captación de MIBG en el centellograma miocárdico.
  - Marcado enlentecimiento en el trazado electroencefalográfico con ocasionales puntas temporales.
5. El diagnóstico de ECL es poco probable:
- En presencia de encefalopatía vascular evidenciada por signos focales neurológicos clínicos o en la neuroimagen.
  - En presencia de cualquier otra enfermedad sistémica o neurológica suficiente para explicar total o parcialmente el cuadro clínico.
  - En parkinsonismo que aparece por primera vez en estadios avanzados de demencia.

**Secuencia temporal de los síntomas**

Desde el punto de vista práctico, el término más apropiado para describir la situación clínica es el de enfermedad por cuerpos de Lewy, y es el que debe usarse en la clínica. En los estudios de investigación, en los cuales la distin-

ción entre ECL y DP es indispensable, la regla del año debe seguir siendo contemplada. La adopción de otros lapsos sólo llevaría a confusión en los bancos de datos o en la comparación entre estudios comparativos poblacionales.

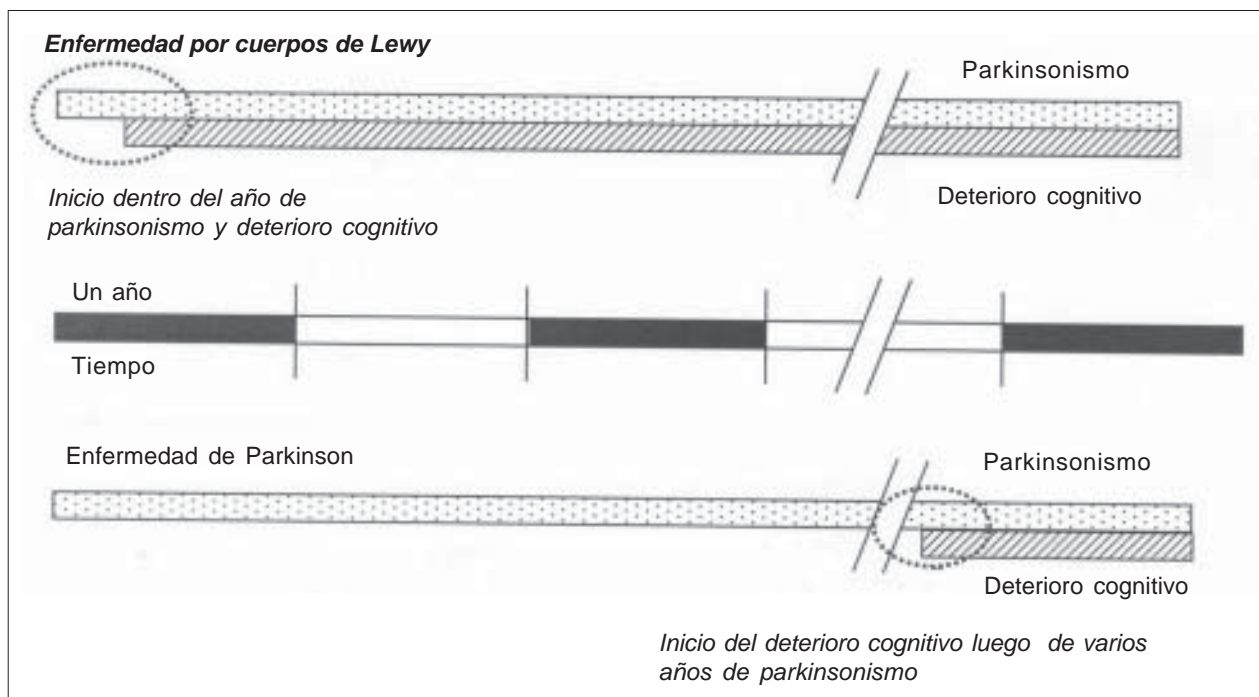
En otras situaciones de investigación, que podrían incluir estudios clinicopatológicos o ensayos clínicos, ambos fenotipos clínicos deben ser considerados globalmente bajo el término “paraguas” de trastornos por cuerpos de Lewy o alfasinucleinopatías.

Si bien la revisión establece pautas que permiten diagnosticar con más precisión la ECL, persisten varias dificultades y “zonas grises”, no solamente con la EPD sino también con otras encefalopatías.

La coexistencia lesional de elementos Lewy y patología Alzheimer es un hecho común, particularmente cuando la patología neurofibrilar (proteína tau) es abundante. Esta puede teñir la ECL de elementos propios de EA<sup>(8)</sup>, conformando el cuadro conocido como LBvAD (Lewy Body variant Alzheimer Disease: variante Alzheimer de ECL).

Si bien la regla del año es útil para distinguir ECL de la demencia parkinsoniana (figura 1), muchos pacientes comienzan su deterioro con signos parkinsonianos muy precoces, del mismo modo que pacientes parkinsonianos tienen alteraciones cognitivas precoces.

Por otra parte, no existen diferencias clínicas que identifiquen absolutamente la ECL y la EPD: ambas pueden



**Figura 1.** Relación temporal de parkinsonismo y deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson y la enfermedad por cuerpos de Lewy

tener similares trastornos neuropsiquiátricos<sup>(9)</sup>, hipotensión postural, trastornos del sueño REM, fluctuaciones cognitivas y sensibilidad a los neurolepticos. Los perfiles neuropsicológicos comparten características comunes: alteraciones de la atención, la función ejecutiva, las habilidades visuoespaciales, la memoria, lenguaje y conductas. Sin embargo, se han descrito diferencias sutiles que ayudan al clínico desde la neuropsicología especializada cuando las formas de presentación son temporalmente atípicas:

1) Los pacientes con ECL cometen más errores atencionales y tienen más déficit conceptual que los sujetos con EPD, aun cuando se ha controlado la severidad de la demencia<sup>(10)</sup>.

2) Los pacientes con ECL tienen más alucinaciones y psicosis que las EPD<sup>(11)</sup>.

3) Las reacciones adversas a los antipsicóticos son más frecuentes en sujetos con ECL; los pacientes con EPD, a su vez, reciben varios fármacos psicotrpicos<sup>(12)</sup>.

### Comentarios sobre elementos clínicos de importancia para el diagnóstico

**Fluctuaciones.** Es un aspecto clínico difícil de evaluar, sobre el cual existe controversia. Se recomienda utilizar escalas semiestructuradas para la evaluación de esta característica<sup>(13)</sup>. Orientan a las fluctuaciones, presencia de somnolencia y letargo durante el día, períodos de sueño durante el día de más de dos horas, períodos prolongados de mirada perdida en el espacio y episodios de discurso desorganizado.

**Alucinaciones visuales.** Son uno de los elementos más orientadores para la sospecha diagnóstica de ECL. Estarían presentes en 75% de los pacientes<sup>(14)</sup>. Típicamente son alucinaciones recurrentes, complejas, y es uno de los síntomas psicóticos espontáneos de esta enfermedad; con frecuencia tienen carácter amenazante para los pacientes. Están asociadas con la presencia de cuerpos de Lewy en cortezas temporales inferiores, posteriores y amígdalas<sup>(15)</sup>. La presencia de alucinaciones está relacionada con un mayor déficit de acetilcolina cortical, y pueden predecir una buena respuesta a los inhibidores de la colinesterasa. Los pacientes no tienen conciencia del carácter ilusorio de estos trastornos y pueden desencadenar episodios de agitación<sup>(14)</sup>.

**Parkinsonismo.** Tiene características y severidad similares a los síntomas extrapiramidales en pacientes con enfermedad de Parkinson, con o sin demencia, de edades similares. Predominan la aquinesia, rigidez axial e inestabilidad postural, siendo menos común el temblor de reposo.

**Trastornos del sueño REM.** Forma parte de los elementos que sugieren fuertemente una ECL. No es específica de esta entidad, sino que se ve frecuentemente aso-

ciada a todas las sinucleinopatías. En general, es referido por los familiares o por quien duerme con el paciente. Toman la forma de un trastorno conductual del sueño REM, con sueños vívidos, frecuentemente atemorizantes, con vocalizaciones, movimientos de brazos y piernas, que ocasionalmente pueden ser violentos, lesionando al compañero de cama; los pacientes "actúan" sus sueños. El trastorno conductual del sueño REM puede estar presente muchos años antes del diagnóstico de EP, EPD, ECL o atrofia multisistémica; se puede confirmar por polisomnografía<sup>(6)</sup>.

**Trastornos neurovegetativos (disfunción autonómica).** Forma parte de los criterios de soporte, por lo que carecen de sensibilidad diagnóstica. Sin embargo, vale jerarquizar que pueden ser muy precoces en el desarrollo de la enfermedad, con hipotensión ortostática, inestabilidad neurocardiovascular, contribuyendo a las caídas repetidas, episodios sincopales en pacientes y pérdidas de conocimiento breves en pacientes con ECL. Pueden asociar, también, incontinencia urinaria, constipación e impotencia.

**Trastornos conductuales.** Además de las alucinaciones visuales ya referidas, los pacientes con ECL pueden presentar otros trastornos psicóticos espontáneos, con delirios en general de perjuicio, persecutorios, o celotipia con la pareja. Se han descrito alucinaciones en otras modalidades, aunque son más raras<sup>(6,14)</sup>.

### Neuropatología de las alfasinucleinopatías

La presencia de cuerpos de Lewy ampliamente dispersos en el cerebro distingue los trastornos por cuerpos de Lewy del resto de las encefalopatías degenerativas<sup>(7)</sup>. Su cantidad y distribución se correlaciona con la intensidad de la demencia, tanto en ECL como en EP. En la ECL las transformaciones Lewy (cuerpos y neuritas de Lewy) predominan en el sistema límbico y probablemente en la amígdala, en tanto en la EP son menos frecuentes en la corteza, por lo menos en los casos sin alteraciones cognitivas.

El sustrato patológico de ambas enfermedades incluye, además, pérdida neuronal, déficit colinérgico, lesiones vasculares y lesiones características de la EA. Las placas amiloides son muy frecuentes, pero no es clara su incidencia en los cambios cognitivos en ECL, en tanto es reconocida la incidencia de los husos neurofibrilares en la del fenotipo de la ECL. La estructura de los cuerpos de Lewy es indistinta en cualquiera de las tres enfermedades<sup>(8)</sup>.

Los factores que determinan las diferentes cargas regionales cerebrales de lesiones Lewy en relación con los síntomas de las tres patologías son incompletamente conocidos. Probablemente la edad juegue un papel importante.

Los mecanismos mediante los cuales las alfasinucleínas anormalmente plegadas (fibrilar) son tóxicas para las

neuronas también son poco conocidos. La alfasinucleína es una proteína que se encuentra en el cerebro normal dentro de la sinapsis, y probablemente tenga un papel en la regulación de la liberación de la dopamina y en la protección de las terminales presinápticas<sup>(7)</sup>.

El cambio estructural en la conformación de la proteína sería responsable de su neurotoxicidad. Hay varias mutaciones autosómicas dominantes que provocan tasas aumentadas de conformación fibrilar de la alfasinucleína. Sin embargo, mutaciones en otros genes no relacionados con la alfasinucleína también pueden inducir un cambio conformacional en ella, como las mutaciones en la proteína precursora de amiloide y en la presenilina 1, propias de la enfermedad de Alzheimer familiar<sup>(7)</sup>. Por otro lado, además del estudio de los factores que desencadenan la cascada de neurotoxicidad de las alfasinucleínas, despierta especial interés, dada su frecuente concurrencia, la posibilidad de interacciones entre la proteína amiloide y la agregación de las sinucleínas<sup>(7,16)</sup>.

El gen de la alfasinucleína se encuentra en el cromosoma 4. Distintos trastornos genéticos que comprometen este gen generan indistintamente enfermedad de Parkinson o enfermedad de Parkinson con demencia. Aun con mutaciones autosómico dominantes con penetrancia completa, los fenotipos clínicos pueden variar: copias extra del gen de la alfasinucleína pueden llevar tanto a enfermedad de Parkinson, a enfermedad de Parkinson con demencia o a enfermedad por cuerpos de Lewy<sup>(7)</sup>. Esta diferencia pudiera estar relacionada con un “efecto dosis”: la duplicación del gen se vincularía únicamente con las formas motoras de la EP, mientras que las triplicaciones causarían las formas familiares de DP y ECL<sup>(17)</sup>.

### **Evaluación patológica y criterios diagnósticos para ECL**

La ECL fue definida en el primer consenso de 1996<sup>(5)</sup> de un modo muy inclusivo. El único requerimiento neuropatológico era la existencia de cuerpos de Lewy en el cerebro en un paciente con historia de demencia. Esta amplia laxitud en la definición tenía la ventaja de incluir en ECL múltiples patologías; en la medida en que mejoraron los criterios de definición de los cuerpos de Lewy, casi 60% de enfermedades de Alzheimer reunieron criterios patológicos para ECL con los usados en 1996. Sin embargo, casi ninguno de esos pacientes reunía los criterios clínicos exigidos para ECL, especialmente aquellos con amplia extensión de husos neurofibrilares o aquellos con uno o dos cuerpos de Lewy en la amígdala, pero sin patología Lewy en el resto del cerebro<sup>(18)</sup>.

La inclusión de estos casos como ECL patológicamente probada, disminuyó la sensibilidad y credibilidad de los criterios clínicos de diagnóstico. Las nuevas recomendaciones toman ahora en cuenta la extensión de la patología

Lewy y la patología tipo Alzheimer en la medida del grado en el que los hallazgos neuropatológicos explican el síndrome clínico de la ECL. Se aumenta la especificidad diagnóstica, ya que los casos en los que se detectan cuerpos de Lewy en un contexto de amplia patología tipo Alzheimer, son ahora clasificados como de “baja posibilidad” para ECL<sup>(6)</sup>.

### **Identificación de los cuerpos de Lewy y patología vinculada**

En tanto las técnicas de hematoxilina-eosina son eficaces para teñir los cuerpos de Lewy en los ganglios grises de la base, no son suficientes para identificar los cuerpos de Lewy corticales; estos y las neuritas de Lewy se tiñen con inmunohistoquímica de la ubiquitina. Sin embargo, esta técnica es eficaz únicamente en los casos en los que la patología Alzheimer es muy escasa, ya que la ubiquitina se encuentra también en los husos neurofibrilares, dando lugar a confusiones. Se propone el uso de inmunohistoquímica de las alfasinucleínas, ya que demostró ser el método más sensible para detectar patología Lewy en cualquier circunstancia. Se recomienda además un gradiente semicuantitativo para evaluar la densidad lesional clasificándola en leve, moderada, severa y muy severa. Este método sustituye el conteo de cuerpos de Lewy en las cinco capas corticales con un puntaje total final propuesto en 1996. Este nuevo criterio es acorde con el usado por CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer Disease) para cuantificar placas y husos neurofibrilares.

Se mantiene el esquema propuesto en el I Consortium (1996)<sup>(5)</sup> de clasificación de la distribución regional de lesiones Lewy en ganglios grises basales, límbicos y difusos corticales.

El National Institute of Aging (NIA) y el Nancy Reagan Institute propusieron modificaciones al protocolo del CERAD y NIA (1986) incluyendo además del conteo de placas seniles que el protocolo propone, una evaluación semicuantitativa de los husos neurofibrilares en EA<sup>(19)</sup>. Al mismo tiempo se reconoce que la adecuación de los criterios patológicos a los clínicos es imperfecta y que en el estado actual –ausencia de marcadores biológicos o de cualquier tipo fiables– lo más adecuado es establecer una situación de “posibilidad” de que los hechos patológicos den cuenta de la demencia. Este criterio es también adoptado por el III Reporte para diagnóstico clínico de ECL.

La posibilidad de que los hallazgos patológicos den cuenta de la ECL clínica están directamente vinculados a la densidad de las lesiones Lewy e inversamente relacionados al grado de lesiones Alzheimer. Esta aseveración se encuentra fundada en múltiples estudios que indican que la seguridad de diagnóstico de ECL es mucho mayor en aquellos sujetos que tienen una baja carga de lesiones



Alzheimer<sup>(20-22)</sup>.

Sin embargo, algunos estudios señalan que las características fenotípicas de la ECL no están determinadas solamente por las transformaciones Lewy, sino por una baja concentración de husos neurofibrilares, siguiendo los criterios clásicos de Braak y Braak<sup>(23)</sup>.

Las lesiones Lewy en amígdala y corteza periamigdalina podrían ser la única localización de estas lesiones en EA. El estudio de esta posibilidad es uno de los proyectos importantes para la comprensión de las relaciones entre las amiloidopatías y las sinucleinopatías<sup>(24)</sup>. Como ya fue mencionado, los cuerpos de Lewy son un componente habitual en las EA familiares<sup>(25)</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de estos pacientes es complejo y obliga a considerar los aspectos motores, cognitivos y el manejo de la aparición de trastornos conductuales.

El tratamiento con L-DOPA es el pilar de la terapéutica de los trastornos motores en estos pacientes. La respuesta en la ECL es menor que en la EP, hecho probablemente debido a un proceso de degeneración estriatal primaria y a que algunos síntomas extrapiramidales no serían dopaminérgicos en su origen<sup>(6)</sup>. Se debe hacer un cuidadoso balance de la eventual mejoría motora en relación con los potenciales efectos secundarios de los agentes dopaminérgicos, especialmente aumento de los síntomas psicóticos, confusión y alucinaciones<sup>(26)</sup>. Se piensa que los agentes dopaminérgicos inducen síntomas psicóticos a través de una hiperestimulación o hipersensibilidad de los receptores D2/D3 de la vía dopaminérgica mesolímbica o a un desbalance serotonina/dopamina<sup>(27)</sup>, o ambos, en ese sistema.

Los inhibidores de la colinesterasa central han demostrado ser efectivos en el tratamiento sintomático de los trastornos cognitivos y de algunos aspectos conductuales en la ECL y EPD en estudios randomizados, controlados con placebo<sup>(7)</sup>. Además, actuarían sobre algunos sustratos neuropatológicos, aunque el mecanismo de acción de este efecto sería poco conocido (¿acción neuroprotectora por el aumento de la neurotransmisión colinérgica?, ¿interacción con receptores nicotínicos/muscarínicos?, etcétera)<sup>(28)</sup>. La rivastigmina comparada con placebo mejora a los pacientes con ECL en el complejo psicótico conformado por agitación, delirios, alucinaciones, apatía y depresión, aunque no logra controlar el delirio y las alucinaciones de manera aislada<sup>(28)</sup>.

El perfil de efectos secundarios de los inhibidores de la colinesterasa es similar al que presentan en la enfermedad de Alzheimer (náuseas, vómitos). Además, los inhibidores de la colinesterasa presentan un pequeño riesgo de empeorar síntomas parkinsonianos en algunos pacientes, probablemente por su acción pro colinérgica con genera-

ción de un eventual desbalance acetilcolina/dopamina en los núcleos grises. Este hecho debe ser tenido en cuenta en el control del tratamiento. El uso de la memantina permanece en controversia, por ahora únicamente con reportes anecdóticos, con resultados variables, incluso con empeoramiento de ECL, sin ensayos controlados realizados<sup>(7,29,30)</sup>.

Los trastornos conductuales en estos pacientes pueden resultar un problema terapéutico de difícil solución. Una de las características que sugieren el diagnóstico de ECL con implicancias en su tratamiento es la sensibilidad a los neurolépticos tanto típicos (convencionales) como atípicos. Han habido reportes de un síndrome caracterizado por sedación, rigidez, que puede llegar a la inmovilidad, inestabilidad postural con caídas, confusión y letargo, que teóricamente se piensa es inducido por las propiedades antidopaminérgicas y anticolinérgicas de los antipsicóticos en estos pacientes. El empeoramiento de los elementos de la serie parkinsoniana, con aumento de la rigidez muscular y de la rueda dentada, son efectos secundarios comunes de los antipsicóticos en la ECL, particularmente frente a la exposición a los neurolépticos convencionales<sup>(31)</sup>.

El antecedente de sensibilidad a los neurolépticos sugiere fuertemente una ECL; sin embargo, 50% de los pacientes con ECL no presentan este tipo de reacciones cuando tienen contacto con neurolépticos típicos o atípicos, por lo que la ausencia de sensibilidad neuroléptica no excluye el diagnóstico<sup>(6)</sup>, y permite que algunos expertos opinen que frente a la necesidad de controlar síntomas psicóticos, algunos neurolépticos atípicos podrían ser usados con cuidado, controlando estrechamente el empeoramiento motor y cognitivo<sup>(12)</sup>.

Hay estudios que demuestran que la quetiapina es segura para controlar la psicosis, con mínimo empeoramiento motor<sup>(32)</sup>, logrando mejorar síntomas psicóticos y agitación en la mitad de los pacientes en dosis de 25-75 mg/d, pero con efectos colaterales de tipo neurovegetativo (somnia, hipotensión ortostática), que obligó a suspenderla en muchos pacientes<sup>(33)</sup>.

La olanzapina y la risperidona utilizadas en EP y EPD empeoran los síntomas parkinsonianos<sup>(34,35)</sup>. Por otro lado, en pacientes retrospectivamente diagnosticados como ECL provenientes de un ensayo clínico de olanzapina en enfermedad de Alzheimer, no se observó que tuvieran empeoramiento motor o cognitivo significativos, controlando adecuadamente los síntomas positivos psicóticos<sup>(36)</sup>.

Queda la duda de si una vez controlados los síntomas psicóticos es posible suspender la medicación neuroléptica. Un ensayo que intentó reducir lentamente la medicación antipsicótica en pacientes psiquiátricamente estables con EPD debió ser suspendido frente a la recurrencia de síntomas psicóticos en 83% de los pacientes, incluso con

síntomas más severos en la recurrencia que en el episodio inicial<sup>(37)</sup>.

En suma, basados en los pocos estudios controlados, estudios abiertos y experiencia clínica de autores de primera línea, se plantea que los pacientes con ECL:

- Deben ser tratados con L-DOPA, cuidando la aparición o exacerbación de síntomas psicóticos, especialmente frente al aumento de dosis o inclusión de otros agentes dopaminérgicos.
- Deben recibir inhibidores de la colinesterasa, que tienen una modesta acción sobre la cognición, y podrían colaborar en el control de aspectos conductuales, controlando el empeoramiento motor.
- De necesitarse un antipsicótico, el de primera línea es la quetiapina, iniciándose con dosis de 12,5-25 mg/d, aumentando según respuesta, con una dosis media de 50-75 mg/d, con un rango de 25-300 mg/d<sup>(14)</sup>, teniendo en mente la sensibilidad a los neurolépticos de estos pacientes, cuidando el empeoramiento de síntomas parkinsonianos, cognitivos y neurovegetativos<sup>(14)</sup>.

### Agradecimientos

Los autores agradecen al Prof. Dr. Ricardo F. Allegri la generosa cesión a texto completo de la mayor parte de los artículos citados.

### Summary

This review aims to update knowledge about a degenerative pathology that is currently regarded as the second cause of dementia –Alzheimer being first–, at centers where anatomopathology is performed systematically. From the clinical point of view, this disease was underdiagnosed world-wide, until recently, when its diagnostic and anatomopathological criteria were reviewed. It is highly probable that it is still underdiagnosed in our country.

For this reason, and given its peculiar and serious evolution, it is worth reviewing and updating. Likewise, we need to bear in mind the difficulties we, Uruguayan readers, face when it comes to having access to original sources. We used full text articles, PubMed, and Proquest as complementary sources. We reviewed scientific journals in English, based on the relevance of the authors and the journals on the topic. The articles covered a broad range of time, from the late 90's until 2007. We concentrated on the most recent consensus, regarding them as key for the clinical diagnosis of the disease.

### Résumé

Le but de cette révision est la mise à jour des connaissances sur une maladie dégénérative considérée la

deuxième cause de démence, après la maladie d'Alzheimer, dans les centres qui font des anatomies pathologiques de manière systématique. Récemment, on a révisé les critères diagnostiques et anatomopathologiques car cette maladie était sou diagnostiquée dans le monde; il est très probable qu'elle reste sou diagnostiquée dans notre pays.

Par ailleurs, sa grave évolution justifie cette révision. Il faut tenir compte aussi des difficultés d'accès aux sources originales des lecteurs uruguayens. On a utilisé des articles à texte complet et des sources complémentaires telles que PubMed et Proquest.

On a fait la révision de revues scientifiques en anglais, tenant compte de l'importance de l'auteur ou des auteurs selon le sujet traité ainsi que le niveau de la revue. Les articles comprennent une longue période depuis la fin 1990 jusqu'en 2007. On met l'accent sur les consensus les plus récents, fondamentaux pour le diagnostic clinique.

### Resumo

O objetivo desta revisão é atualizar o conhecimento sobre uma patologia degenerativa que é considerada nos centros que realizam anatomia patológica de modo sistemático, como a causa de demência mais importante depois da doença de Alzheimer. Até recentemente, quando os critérios diagnósticos e de anatomia patológica foram revisados, esta entidade era clinicamente sub-diagnosticada. É muito provável que no nosso meio isto continue acontecendo.

Este fato, associado a sua evolução, grave e peculiar, justifica uma revisão e atualização. Devem-se considerar também as dificuldades, no nosso meio, de acesso a fontes originais. Neste trabalho foram incluídos artigos a texto completo e como fontes complementares informação de PubMed e Proquest.

Foram revisadas revistas científicas com textos em inglês, considerando a importância do autor ou autores no tema, bem como a relevância da revista. Os artigos selecionados foram publicados no período compreendido entre o final da década de 1990 e 2007. Foram especialmente considerados os consensos mais recentes como informação fundamental para o diagnóstico clínico.

### Bibliografía

1. **Polymeropoulos M, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al.** Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.
2. **Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M.** Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40.
3. **Jellinger KA.** Neuropathological spectrum of synucleinopathies. *Mov Disord* 2003; Suppl 6: S2-12.
4. **Litvan, I, MacIntyre A, Goetz CG, Wenning GK,**

- Jellinger K, Verny M, et al. Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, parkinson disease, and dementia with Lewy Bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998; 55(7): 969-78.
5. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. 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: 1113-24.
  6. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
  7. Lippa CF, Duda JE, Grossman M, Hurtig HI, Aarsland D, Boeve BF, et al. DLB and PDD boundary issues: diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 2007; 68: 812-9.
  8. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; 60: 1586-90.
  9. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Kokmen E, Smith GE, Ivnik RJ, et al. REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease. *Neurology* 1998; 51: 363-70.
  10. Aarsland D, Litvan I, Salmon D, Galasko D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1215-20.
  11. Mosimann UP, Rowan EN, Partington CE, Collerton D, Littlewood E, O'Brien JT, et al. Characteristics of visual hallucinations in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 153-60.
  12. Aarsland D, Perry R, Larsen JP, McKeith I, O'Brien J. Neuroleptic sensitivity in Parkinson's disease and parkinsonian dementias. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 633-7.
  13. Walker MP, Ayre GA, Cummings JL, Wesnes K, McKeith IG, O'Brien JT. The clinician assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia. *Br J Psychiatry* 2000; 77: 252-6.
  14. Weintraub D, Hurtig HI. Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1491-8.
  15. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
  16. Deramecourt V, Bombois S, Maurage CA, Ghestem A, Drobeq H, Vanmechelen E, et al. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloidopathy in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65: 278-88.
  17. Singleton A, Gwinn-Hardy K. Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a difference in dose? *Lancet* 2004; 64: 1105-7.
  18. Hamilton RL. Lewy bodies in Alzheimer's disease: a neuropathological review of 145 cases using alpha-synuclein immunohistochemistry. *Brain Pathol* 2000; 10: 378-84.
  19. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathologic Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; 18 (4 Suppl): S1-2.
  20. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Munoz DG. Clinical and pathologic features of two groups of patients with dementia with Lewy bodies: effect of coexisting Alzheimer-type lesion load. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15: 31-44.
  21. Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, Galasko D, Hofstetter CR, Ho GJ, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; 60: 1586-90.
  22. López OL, Becher JT, Kaufer DI, Hamilton RL, Sweet RA, Klunk W, et al. Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2002; 59: 43-6.
  23. Weisman D, Cho M, Taylor C, Adame A, Thal LJ, Hansen LA. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology* 2007; 69: 356-9.
  24. Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol* 1998; 153: 1365-70.
  25. Trembath Y, Rosenberg C, Ervin JF, Giasson B, Baba M, Schmidt ML, et al. Lewy body pathology is a frequent co-pathology in familial Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2003; 105: 484-8.
  26. Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, Burn DJ. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1200-3.
  27. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients: diagnosis and treatment. *Neurology* 1999; 52(Suppl 3): S10-3.
  28. Ballard CG, Chalmers KA, Todd C. Cholinesterase inhibitors reduce cortical Abeta in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2007; 68: 1726-9.
  29. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre K, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000; 356(9247): 2031-6.
  30. Wesnes KA, McKeith IG, Ferrara R. Effects of rivastigmine on cognitive function in dementia with Lewy bodies: a randomised placebo controlled international study using the cognitive drug research computerized assessment system. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 183-92.
  31. Baskys A. Lewy body dementia: the litmus test for neuroleptic sensitivity and extrapyramidal symptoms. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (Suppl 11): 16-22.
  32. Fernández HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(6): 513-5.
  33. Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, Higuchi H, Shimizu T. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies: a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 549-53.
  34. Ondo WG, Levy JK, Vuong KD, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic-induced hallucinations. *Mov Disord* 2002; 17:1031-5.
  35. Ellis T, Cudkovicz ME, Sexton PM, Growdon JH. Clozapine and risperidone treatment of psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 12: 364-9.
  36. Cummings JL, Street J, Masterman DL, Clark WS. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 13: 67-73.
  37. Fernández HH, Trieschmann ME, Okun MS. Rebound psychosis: effect of discontinuation of antipsychotics in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004; 20:104-15.