

Enfermedad con cuerpos de Lewy difusos: primeros datos de frecuencia en España

I. Jáuregui, T. Tuñón, J.M. Martínez-Peñuela

RESUMEN

La enfermedad con cuerpos de Lewy difusos (ECLD) es una entidad nosológica firmemente establecida, causante de demencia senil. Hemos revisado 549 cerebros, procedentes de autopsia, para conocer las características de esta enfermedad y su prevalencia en nuestro medio. 391 casos correspondían a pacientes de más de 60 años. Identificamos los cuerpos de Lewy (CL) utilizando la técnica peroxidasa-antiperoxidasa con suero antiubiquitina. Cuantificamos la densidad de CL por campo de 100 aumentos, en doce áreas cerebrales diferentes incluyendo: corteza entorrinal, hipocampo, diencefalo y tronco cerebral.

En doce cerebros se observaron CL corticales (2,1%), nueve de ellos fueron diagnosticados de ECLD. Un cerebro mostró CL corticales y subcorticales cumpliendo criterios diagnósticos neuropatológicos de Enfermedad de Parkinson (EP). Los dos casos restantes mostraban CL corticales sin sintomatología asociada, correspondiendo a ECLD asintomática o preclínica.

La densidad de CL en las diferentes áreas corticales, no se encontraba relacionada con el grado de demencia. Si se encontraba relacionado el número de áreas corticales con CL. Cuando 4 ó más áreas mostraban CL, la demencia estaba presente. Observamos síntomas parkinsonianos y psiquiátricos en la mayoría de los pacientes con ECLD.

De los 391 pacientes de más de 60 años el 9,7% presentaban clínicamente demencia senil. Utilizando criterios neuropatológicos aceptados, el 63,1% fueron diagnosticados de EA, el 21,05% de ECLD y el 13,1% de demencia vascular.

Nuestros resultados sugieren que la ECLD debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico de demencia senil, en nuestro entorno.

Palabras clave: Demencia. Cuerpos de Lewy. Ubiquitina.

ANALES Sis San Navarra 1997; 20 (2): 155-164.

Servicio Anatomía Patológica. Hospital de Navarra.

Este trabajo ha sido subvencionado por el Departamento de Salud del Gobierno de Navarra mediante una ayuda en el año 1991.

Aceptado para su publicación el 26 de marzo de 1997.

ABSTRACT

Lewy body disease (LBD) as a separate nosologic entity causing dementia in the elderly is being firmly established. To know its prevalence and characterization, we reviewed 549 consecutive autopsied brains in our Department. The age of death was 60 years or older in 391 subjects. Immunohistochemical staining with ubiquitin antibodies facilitated the identification of LB. Their specific density was measured (number per 100xfield) following a protocol in the predilection neocortical sites, entorhinal cortex, hippocampal gyrus, diencephalon and brainstem. We assessed the clinical features according to LB findings.

Twelve brains (2.1%) had neocortical LB. Nine of them were diagnosed as diffuse Lewy body disease (DLBD). One more brain had nigral and neocortical LB leading to a pathological diagnosis of PD. In the remaining 2 cases, the finding of neocortical LB seems to be either incidental or asymptomatic or preclinical.

Cognitive decline was mild to moderate in all subjects with neocortical LB in 4 or more areas. However, the density of these LB does not correlate with the severity of dementia. Dementia was associated with minor parkinsonian symptoms and psychiatric features in the most of patients with DLBD.

Thirty eight cases of the 391 (9.7%) older than 60 years in these series had been clinically diagnosed as senile dementia. Using accepted neuropathologic criteria, diagnoses were AD (63.1%), DLBD (21.05%) and vascular dementia (13.1%).

These observations suggest that on consultant diagnosis of senile dementia, DLBD must be taken in account.

Key words: Dementia. Lewy body disease. Ubiquitin.

Correspondencia

Isabel Jáuregui Vicente
C/Benjamín de Tudela, 35-7^º-D
31007 Pamplona (Navarra)
Tfno. (948) 26 86 80

INTRODUCCIÓN

Los cuerpos de Lewy (CL) son inclusiones citoplasmáticas eosinófilas neuronales, descritas por primera vez en la sustancia innominada y en el núcleo motor dorsal del vago de un paciente con parkinsonismo idiopático^{1,2}.

La entidad clínico-patológica más conocida relacionada con los CL es la enfermedad de Parkinson (EP), sin embargo, este hallazgo morfológico no se limita a esta enfermedad. Kosaka y cols³, utilizaron el término de enfermedad con cuerpos de Lewy para definir un grupo de enfermedades neuropatológicas cuyo rasgo histológico principal son los CL. Estos autores proponen tres grupos de enfermedades con cuerpos de Lewy, según la distribución y valoración semicuantitativa de la densidad de CL en la corteza cerebral:

- Grupo A: Enfermedad con cuerpos de Lewy difusos (ECLD).
- Grupo B: Enfermedad con cuerpos de Lewy de tipo transicional.
- Grupo C: Enfermedad con cuerpos de Lewy subcorticales.

La ECLD fue descrita en 1961 por Okazaki y cols⁴. En ella se encuentran CL en núcleos pigmentados subcorticales y en la corteza cerebral⁵⁻⁸. Esta enfermedad era considerada como causa poco frecuente de demencia y/o parkinsonismo^{1,9-10}, hasta la aplicación del suero anti-ubiquitina que detecta los CL corticales con el doble de sensibilidad que las técnicas convencionales¹⁰. Lennox y cols¹¹, en 1989, atraen la atención de neurólogos y neuropatólogos sobre esta enfermedad realizando un estudio sobre la frecuencia de la ECLD en Nottingham (Gran Bretaña). En su casuística, la ECLD es la segunda causa más frecuente de demencia senil, después de la enfermedad de Alzheimer (EA). El segundo estudio de frecuencia, sobre series autópsicas, ha sido realizado por Perry y colaboradores¹² llegando a la conclusión de que más del 20% de la población demenciada, de más de 70 años, presenta ECLD. En España esta enfermedad es poco conocida. Con éste estudio necropsíco, la primera serie en España¹³, pretendemos conocer la relevancia de la ECLD en nuestro medio, y la relación existente

entre la presencia de CL en la corteza cerebral y la demencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio retrospectivo sobre material de autopsia, revisando 549 cerebros correspondientes al período comprendido entre enero de 1984 y enero de 1992. De ellos, 391 cerebros correspondían a pacientes de más de 60 años (71,2%).

Todos los cerebros fueron extraídos según la técnica de proyección habitual y se fijaron, por inmersión, en formaldehído tamponado al 10% durante al menos tres semanas. El intervalo de tiempo muerte-autopsia fue inferior a 10 horas. El material fue incluido en parafina y realizamos cortes histológicos de 7 micras.

Con el fin de detectar CL, aplicamos la técnica inmunohistoquímica peroxidasa-antiperoxidasa, utilizando suero anti-ubiquitina a dilución 1/5 (SIGMA), sobre cortes histológicos de sustancia negra (344 casos), *locus coeruleus* y núcleo motor dorsal del vago (205 casos).

Se define CL como aquella inclusión citoplasmática redondeada, de aspecto homogéneo, intensamente marcada con el suero anti-ubiquitina. Esta definición, según estudios previos, permite diferenciar los CL de otras inclusiones intraneuronales¹⁰.

En la ECLD, los cuerpos de Lewy sólo están presentes en la corteza cerebral si están en núcleos subcorticales^{1,14}. Por esto, el estudio de la corteza cerebral con suero anti-ubiquitina se ha limitado a casos con CL subcorticales, en los que tomamos doce cortes del hemisferio cerebral izquierdo: lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital, corteza silviana y entorrinal-hipocampo, tálamo, núcleos subtalámicos, sustancia negra, ganglios basales, cuerpos mamilares y tronco cerebral.

Cuantificamos los CL por mm² utilizando una retícula de un cm² colocada entre el objetivo y el ocular, lo que nos permitía visualizar, a 10 aumentos, un mm² del tejido. En los núcleos subcorticales el conteo fue célula a célula. Para un área similar y un mismo cerebro, hemos estudiado la misma zona.

También se han cuantificado placas seniles maduras e inmaduras, y ovillos neurofibrilares aplicando la técnica de Bielchowsky modificada y Rojo Congo. Otras técnicas aplicadas para aproximarnos a la composición de los CL han sido:

- Inmunohistoquímica: Antisueros monoclonales *tau* (SIGMA) a dilución 1/500, tropomiosina sarcomérica (SIGMA) a dilución 1/50, neurofilamento 68 (SIGMA) a dilución 1/20, neurofilamento 160 (SIGMA) a dilución 1/40, neurofilamento 200 (SIGMA) a dilución 1/200, neurofilamento RT67 (DAKO) a 1/200 y neurofilamento BF-10 (DAKO) a 1/300.

- Ultraestructura: Técnica convencional e inmuno-oro (antisuero policlonal ubicuitina) y visualización con microscopio electrónico de transmisión Zeiss EM 900.

Para realizar el estudio comparativo de los hallazgos morfológicos de la ECLD, se seleccionaron 10 casos control de la misma edad, diez casos diagnosticados de EA cierta (criterios clinicopatológicos de Kachaturian y CERAD), y siete casos de EP.

El estudio clínico se basó en datos recogidos en las historias clínicas valorándose el grado de demencia según test neuropsicológicos (MMS, escala geriátrica de valoración de comportamiento de Crichton, escala de invalidez D.I.D.).

RESULTADOS

De los 549 cerebros estudiados, el 6,55% muestran CL en núcleos subcorticales (Fig. 1). La media de edad es de 71,7 años (rango: 26-96), 20 hombres y 16 mujeres. De ellos, 29 correspondían a pacientes de más de 60 años (7,4% del total de cerebros de más de 60 años).

Doce casos mostraban CL en la corteza cerebral representando el 2,56% de los cerebros de más de 60 años y el 1,82% del total de cerebros estudiados (Fig. 2). La media de edad era de 94,4 años, seis eran varones y seis mujeres. Estos 12 casos correspondían a dos pacientes asintomáticos, un paciente con EP y nueve con ECLD.

En el material de archivo revisado (enero 1984-enero 1992), encontramos 38 casos de demencia senil de diversa etiología. La forma más frecuente de demencia

fue la enfermedad de Alzheimer (63,15%) seguida de la ECLD (21,05%) y la demencia vascular (13,12%). Por tanto, en nuestra serie, la ECLD es la segunda causa más frecuente de demencia senil, después de la EA, siendo más frecuente que la demencia vascular.

Los CL afectan a neuronas de pequeño y mediano tamaño localizadas preferentemente en la corteza entorrinal-hipocampo, corteza silvina, lóbulo temporal, y lóbulo frontal. La densidad cortical por mm² es mayor en la profundidad de los surcos. Las áreas cerebrales con mayor densidad son: lóbulo temporal (media=2,0007), corteza entorrinal-hipocampo (media=1,75), corteza silviana (media=1,2704), lóbulo parietal (media=1,2222) y lóbulo frontal (media=1,00125), con mayor densidad en la circunvolución cingulada.

Las regiones con menor densidad de CL son el tálamo (afectado en un caso con una densidad de 0,0025 CL/mm²) y los cuerpos mamilares que no estuvieron afectados en ningún caso. Los ganglios basales y los núcleos subtalámicos están afectados en dos casos respectivamente. La corteza occipital en cinco casos, con una densidad media de 0,86368 CL/mm².

En la formación del hipocampo, los CL se localizan en el subículo, y nunca se observan en la circunvolución dentada.

El patrón de tinción, con el suero anti-ubicuitina, varía según el tipo de CL y su localización. Los CL de tipo clásico, en la sustancia negra, muestran un patrón difuso con refuerzo periférico. Los de tipo cortical, en la misma localización, presentan un patrón difuso homogéneo. En la corteza cerebral, no observamos CL de tipo clásico, y el patrón de tinción era difuso homogéneo o difuso con refuerzo periférico.

Además de los CL hemos observado otras estructura ubicuitina-positivas. En seis de los diez casos con CL en la corteza cerebral, se apreciaban neuritas ubicuitina-positivas en el área CA2-3. De forma difusa, en todos los grupos de pacientes estudiados, hemos observado depósitos puntiformes ubicuitina-positivos en la sustancia blanca y en el neuropilo, sin relación con estructuras vasculares.

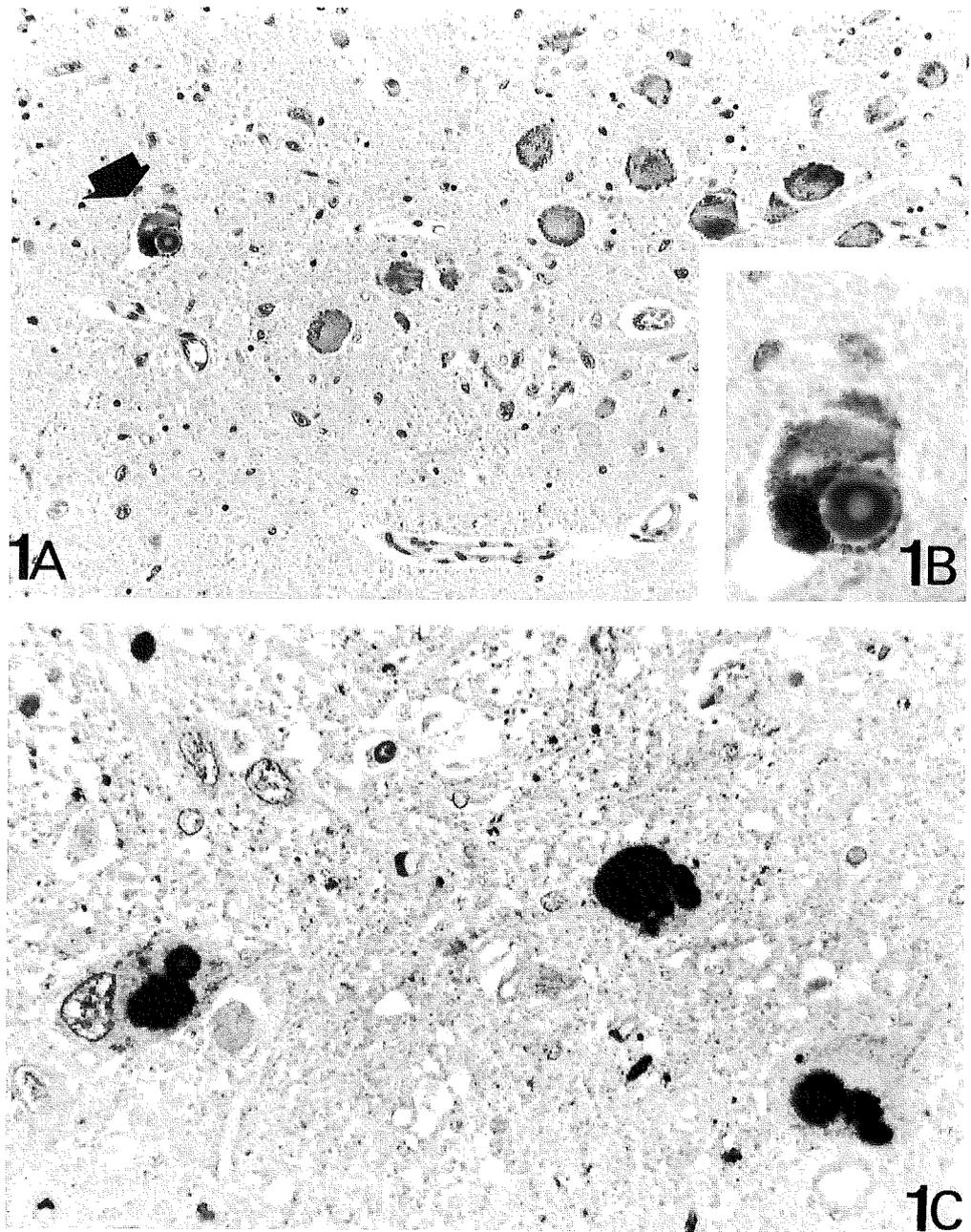


Figura 1. Cuerpos de Lewy (CL) en núcleos subcorticales. A.- Sustancia negra con población neuronal relativamente conservada. CL de tipo clásico (flecha) (Hematoxilina-eosina, 200x). B.- Detalle de A (Hematoxilina-eosina, 600x). C.- CL en el *locus coeruleus* (suero antiubiquitina, 600x).

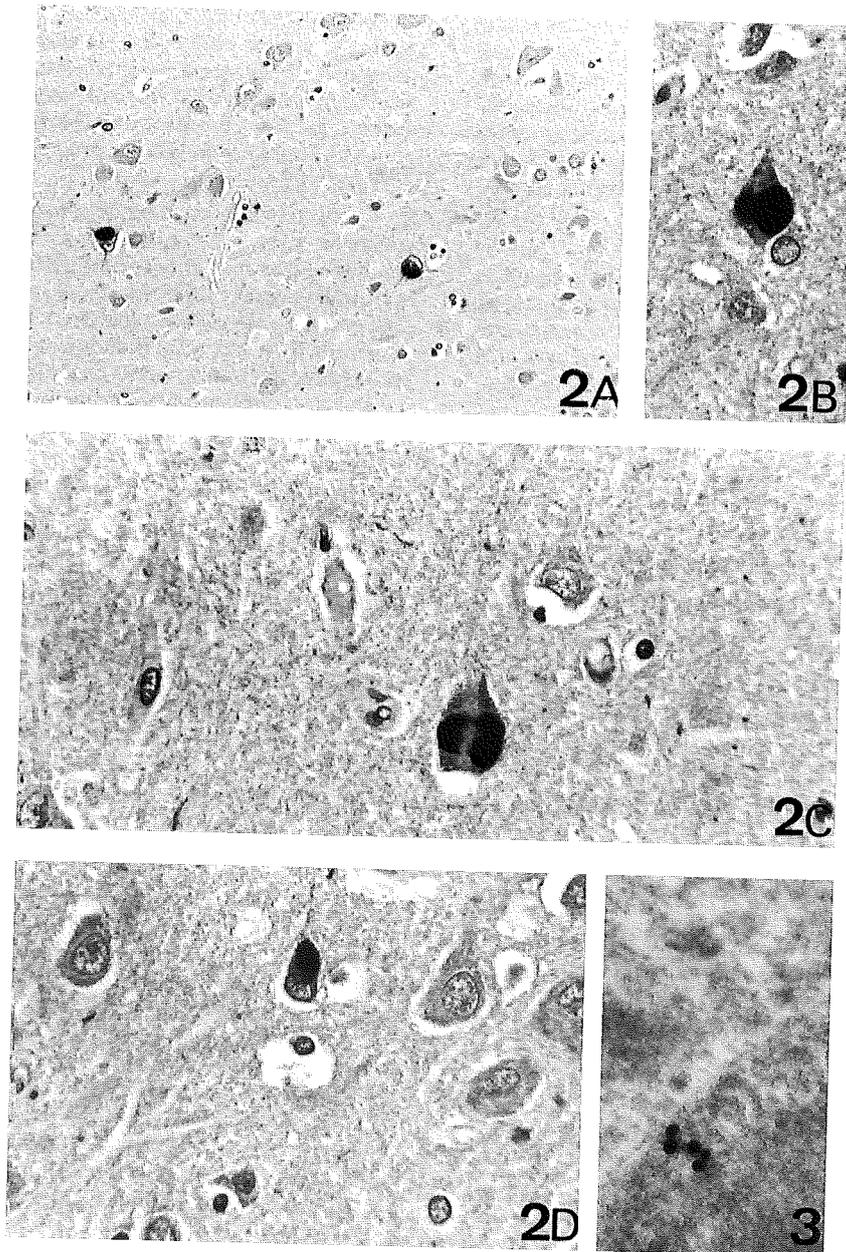


Figura 2. Cuerpos de Lewy en la corteza cerebral (suero antiubiquitina). A.- La densidad de CL por área cortical es baja (200x). B.- Los CL de tipo cortical son de menor tamaño que los subcorticales y de forma variable (600x). C.- Algunas neuronas presentan varios CL en el soma (600x). D.- Los CL corticales son intensamente positivos con el suero antiubiquitina, lo que facilita su identificación (600x).

Figura 3. Disposición periférica de partículas de oro en un cuerpo de Lewy clásico (suero antiubiquitina, 85000x).

Los CL en la corteza cerebral expresan proteínas del citoesqueleto neuronal como: NF-68, NF-200 y, algunos de ellos, tropomiosina. La proteína *tau* está presente en los CL corticales tratando previamente el tejido con fosfatasa alcalina, lo que indica la presencia de epítomos enmascarados. Los CL de la corteza cerebral no expresan RT-97, NF-160 ni BF-10.

Ultraestructuralmente observamos que los CL se encuentran formados por filamentos de 7 a 15 nm., con material granular entremezclado. Los CL subcorticales de tipo clásico presentan mayor densidad central y disposición radial periférica. Las partículas de oro coloidal, con suero antiubiquitina, se disponen en esta zona (Fig. 3).

Hemos relacionado diversos parámetros morfológicos con el grado de demencia, en los casos de ECLD. El número de CL en la sustancia negra y la densidad de CL en la corteza cerebral no se asocian estadísticamente al grado de demencia. Sí existe esta asociación estadística entre el número de áreas corticales con CL y el grado de demencia. Clínicamente estaba presente la demencia cuando cuatro o más áreas corticales mostraban CL.

El 55,5% de los casos de ECLD presentaron demencia como síntoma inicial, el 33,3% síntomas psiquiátricos, y el 11,2% parkinsonismo. El síntoma más frecuente es la demencia progresiva (75%) y el 50% de los casos presentan síntomas parkinsonianos en algún momento de su evolución. Los cuadros de confusión con deterioro posterior de las funciones superiores se observan en la mitad de los casos. La evolución es fluctuante en el 33% de los casos, con un tiempo de evolución de 5,9 años frente a 8,3 y 9,4 años para los enfermos de Alzheimer y de Parkinson respectivamente.

DISCUSIÓN

Los primeros casos de la ECLD se publicaron en 1961¹⁵. Hasta mediados de los años setenta no se volvieron a publicar casos de esta enfermedad en Japón. Posteriormente se han descrito casos en Austria, Alemania, Gran Bretaña y EE.UU. A finales de 1987 se habían publicado 67

casos de ECLD en 51 artículos. Al menos en 6 casos más, no filiados, se observaron las mismas características de esta enfermedad¹⁶. La mayoría de las veces eran casos aislados y revisiones bibliográficas, considerándose a la ECLD como una entidad poco frecuente.

Byrne y cols.¹⁶, en 1989, estudiando 216 cerebros procedentes de un distrito de salud de Nottingham (61.600 personas) en el período comprendido entre abril de 1985 y marzo de 1986, encuentran 15 casos de ECLD, la serie más homogénea. En su trabajo, esta enfermedad es la segunda causa más frecuente de demencia después de la EA.

El segundo estudio existente sobre la prevalencia de la ECLD llega a la misma conclusión (grupo de Newcastle, Gran Bretaña)¹⁷. Estiman que más del 20% de la población demenciada de más de 70 años presenta esta enfermedad. Estos autores consideran que la ECLD es, además, la forma más frecuente de enfermedad con CL, por delante de la EP (prevalencia aproximada del 1%), ya que la prevalencia de la ECLD es del 2-3% en la población de más de 75 años.

En España esta enfermedad ha sido poco estudiada, y no existen datos sobre su frecuencia. Este es el primer estudio morfológico realizado en España¹³. En nuestro entorno, la ECLD afecta a personas con edad avanzada. El 2,26% de los cerebros estudiados, de más de 60 años, muestran esta enfermedad. Representan el 21,05% de los casos de demencia senil. Por tanto, la ECLD no sólo está presente, sino que además es una causa frecuente de demencia en nuestro medio. Es la segunda causa de demencia senil, después de la EA, y es más frecuente que la demencia vascular.

Todos los estudios realizados sobre la ECLD, incluido el nuestro, son estudios retrospectivos sobre material de autopsia^{6,17}. En nuestra opinión, este tipo de estudios tiene grandes limitaciones ya que introducen un sesgo en la población estudiada, no siendo ésta representativa de la población global, por lo que los resultados no son extrapolables a la misma. Sin embargo, no por sus limitaciones los tra-

bajos retrospectivos pierden validez y efectividad. El diagnóstico nosológico, en la demencia senil, sólo puede establecerse, con certeza, tras el estudio postmortem del cerebro.

Lennox y cols.¹⁸ observaron que la densidad de CL en la ECLD es mayor en la corteza entorrinal, temporal inferior, insular y circunvolución cingulada. Los CL eran menos abundantes en los lóbulos frontal y parietal, y poco frecuentes en el hipocampo. Otros autores han observado la distribución preferente en la circunvolución cingulada, lóbulo frontal, lóbulo temporal anterior, lóbulo parietal y corteza entorrinal.¹⁹ En nuestra experiencia, para estudiar de forma adecuada un posible caso de ECLD es útil emplear el suero anti-ubiquitina en, al menos, un corte histológico del lóbulo temporal que incluya corteza entorrinal. La circunvolución cingulada también es un área con abundantes CL en ésta enfermedad.

Kosaka y cols.¹⁷ clasificaron la enfermedad con cuerpos de Lewy basándose en datos semicuantitativos de densidad de CL en núcleos corticales y subcorticales. Lennox y cols.⁷ apoyaron esta clasificación porque, en sus casos, observaron que la gravedad de la demencia era directamente proporcional a la densidad cortical de CL. Esta relación se mantenía en cada caso individualmente para las diferentes regiones cerebrales.

En nuestros casos esta proporcionalidad no existe. La densidad de los CL corticales no está relacionada con el grado de demencia. Por el contrario observamos relación entre el grado de demencia y el número de áreas corticales con cuerpos de Lewy. Los pacientes con cuatro o más áreas corticales afectadas cursaron clínicamente con demencia. Lennox y cols.¹⁰ no estudiaron la relación entre el grado de demencia y el número de áreas corticales afectadas.

En nuestra opinión, dado el bajo número global de neuronas con CL por área cortical en todos los trabajos publicados, y la escasa pérdida neuronal objetivable, es más lógico suponer que el deterioro cognitivo sea debido a la alteración de múltiples áreas de la corteza cerebral. En conse-

cuencia, la valoración semicuantitativa de los CL y, por tanto, la clasificación japonesa de la ECLD tiene un valor relativo y adquiere una mayor relevancia el concepto de afectación cortical difusa.

Algunos autores consideran a la ECLD como una variante o subtipo de la enfermedad del Alzheimer, debido a la presencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, así como por sus manifestaciones clínicas.^{12,16,20,23} Además se han observado CL corticales en la EA.^{24,25}

Dickson²⁶ considera que la ECLD es una entidad independiente, porque existen rasgos que la diferencian de la enfermedad de Alzheimer:

1. La ECLD comparte síntomas que se manifiestan en diversas enfermedades, como la EA, la EP con demencia, parálisis supranuclear progresiva o la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Basándose en la similitud de criterios clínicos no se puede considerar a la ECLD como una variante de la EA, a menos que igualmente se considere una variante de las otras enfermedades. Además existen rasgos clínicos que la diferencian.

2. En la ECLD la sustancia negra se encuentra degenerada. Este rasgo la asemeja más a la EP. La afectación de núcleos monoaminérgicos y colinérgicos es mucho menos importante en la EA.

3. La naturaleza de las alteraciones neuronales de estas dos enfermedades es diferente. Los CL no son una variedad de los "tangles" de la EA. Los cuerpos de Lewy son mucho menos frecuentes en el hipocampo de lo que lo son los "tangles".

4. En dos tercios de los cerebros afectados con ECLD no existe patología cortical relacionada con la EA. En el tercio restante, ambas enfermedades se manifiestan conjuntamente.

5. Se han observado diferencias inmunohistoquímicas.

Lennox y cols.⁷, en cuatro de quince casos de ECLD observaron "tangles" en número suficiente para su diagnóstico como de EA, tanto en el hipocampo como en el neocórtex. Sin embargo cuestionan

ese diagnóstico basándose en tres puntos: la densidad de CL corticales es muy superior a la de "tangles"; la gravedad de la demencia no se correlaciona con la densidad de la degeneración neurofibrilar; la morfología y distribución de los "tangles" es cualitativamente distinta a la observada en la EA.

En nuestra experiencia coincidimos con la opinión de estos autores ya que en esta serie el 75% de los pacientes con ECLD no presentaban criterios neuropatológicos diagnósticos de EA. La presencia de placas seniles y "tangles", por sí sola, no es suficiente para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. Algunos autores diferencian dos tipos de ECLD: forma pura, en la que además de CL corticales hay placas seniles de tipo difuso, y forma mixta, con lesiones similares a la EA²⁴.

Por otro lado, la enfermedad de Parkinson y la ECLD muestran grandes semejanzas clinico-patológicas. Gibb y Lees²⁷ consideran a la ECLD como una variante de la EP porque no se encuentran CL en la corteza cerebral si no están presentes en núcleos subcorticales. Además, la diferencia entre las dos enfermedades se basa en un criterio semicuantitativo arbitrario, la densidad de cuerpos de Lewy corticales²⁸.

En nuestros casos de ECLD, observamos estas alteraciones en los núcleos subcorticales, pero sólo en un caso en la cuantía suficiente para el diagnóstico de EP. El diagnóstico neuropatológico de la EP precisa una pérdida neuronal masiva en la sustancia negra con abundante neuromelánina extraneuronal y gliosis. Por esto, pensamos que es inadecuado considerar a la ECLD como un subtipo de la EP. Además, en esta serie, el criterio diagnóstico principal no es la densidad de CL, sino la distribución de los cuerpos de Lewy corticales en varias áreas de la corteza cerebral.

Por todo lo expuesto, consideramos que la ECLD tiene entidad propia, si bien puede observarse asociada a otras enfermedades degenerativas^{1,7,11}. Sólo la variante "plaque only" de la EA podría tratarse de la misma enfermedad²⁹.

Desde el punto de vista clínico, la mayoría de los estudios han sido realiza-

dos en series necrópsicas retrospectivas similares a la nuestra. Los resultados son diversos debido a la diferente orientación clínica de estos pacientes (considerados con enfermos de Parkinson, psiquiátricos o de Alzheimer) reflejada en las historias clínicas.

Byrne y colaboradores⁵ achacan las diferencias a la falta de historias clínicas completas y minuciosas de los pacientes estudiados. Este grupo de trabajo posee la serie clínica más extensa, con quince casos de ECLD. En su casuística los síntomas parkinsonianos se manifiestan de tres formas:

1. El 40% de los pacientes con ECLD muestran síntomas y signos indistinguibles de los observados en la EP idiopática (rigidez, bradicinesia, temblor de reposo, y algunos, postura en flexión). Estos casos responden bien al tratamiento con levodopa.

2. El deterioro cognitivo se desarrolla después de los síntomas motores (un promedio de cuatro años más tarde). El 20% de los casos presentan rasgos parkinsonianos junto con un trastorno cognitivo. La respuesta al tratamiento con levodopa fue desigual.

3. El 40% restante cursa con alteraciones motoras en fases más avanzadas de la enfermedad (cuatro años después de iniciado el proceso). Por tanto, el 60% de los pacientes muestran síntomas extrapiramidales en el momento del diagnóstico⁵.

Se ha observado la presencia de depresión, alucinaciones visuales y auditivas, ideación paranoide y comportamiento agresivo en la evolución de ECLD⁵. Estos síntomas psiquiátricos se consideran posibles marcadores clínicos de esta enfermedad^{20,31}, pero no se han tenido en cuenta como una forma de presentación clínica. De nuestros nueve casos de ECLD tres mostraron, como manifestación inicial, síntomas psiquiátricos y los tres evolucionaron hacia la demencia.

Otro rasgo característico de la ECLD es el curso fluctuante de la enfermedad. Byrne y cols.⁵ consideran las fluctuaciones del estado cognitivo como el único rasgo clínico que permite diferenciar a la ECLD de otras demencias corticales. Hemos

observado esta característica en el 33,3% de nuestros casos, y el 50% de los pacientes habían sido diagnosticados de estados confusionales en algún momento de su evolución. El grupo de Newcastle observó que el rasgo clínico más importante de la ECLD es la presencia de estados confusionales agudos o subagudos asociados a demencia⁴.

El primer trabajo clínico que afirma diagnosticar el 86% de los pacientes con ECLD en vida es el de Saghall y cols³². El trastorno cognitivo fluctuante con episodios confusionales y fases de lucidez es el criterio diagnóstico principal. Además los pacientes deben presentar alguno de los siguientes síntomas: alucinaciones visuales o auditivas, síntomas extrapiramidales moderados, exagerada sensibilidad a los neurolépticos o pérdidas transitorias de conciencia.

El estudio de la composición de los CL puede aproximarnos a los mecanismos celulares implicados en la degeneración neuronal. Los CL expresan apolipoproteína E y MAP 5, presentes en la EA y en la EP respectivamente^{33,34}. Este hecho, junto con lo anteriormente expuesto, permite entender las enfermedades degenerativas cerebrales como un espectro de enfermedad.

El mejor conocimiento de la ECLD permitirá, en un futuro próximo, realizar más estudios clínicos prospectivos con correlación neuropatológica, lo que favorecerá el avance en el estudio de esta enfermedad degenerativa neurológica.

Las conclusiones del presente trabajo son las siguientes:

1. La ECLD es la segunda causa más frecuente de demencia (21,05%) después de la enfermedad de Alzheimer (63,5%) y es más frecuente que la enfermedad de origen vascular (13,15%), en la presente serie autopsica.

2. El grado de demencia está relacionado con el número de áreas corticales afectadas y no con la densidad de CL corticales. Los pacientes que tenían cuatro o más áreas corticales con CL cursaron clínicamente con demencia.

3. La ECLD tiene entidad propia. Más del 65% de los casos de ECLD no cumplen

criterios histológicos diagnósticos de EA o EP. La ECLD puede expresarse junto con estas dos enfermedades, apoyando la hipótesis de un espectro de enfermedad en las alteraciones degenerativas cerebrales.

4. En la composición de los CL están presentes neurofilamentos y proteínas del citoesqueleto. La formación de los cuerpos de Lewy parece estar relacionada con un desequilibrio en la síntesis y degradación de proteínas anómalas.

5. El diagnóstico de la ECLD es clínico-patológico. No existen síntomas patognomónicos. Los estados confusionales asociados a la demencia, parecen ser el criterio diagnóstico clínico más importante cuando además están presentes síntomas extrapiramidales y/o psiquiátricos.

BIBLIOGRAFÍA

- BURKHARDT CR, FILLEY CM, KLEINSCHMIDT-DEMASTERS BK, DE LA MONTE S, NOREMBERG MD, SCHNECK SA. Diffuse Lewy body disease and progressive dementia. *Neurology* 1988; 38: 1520-1528.
- GOLDMAN JE, YEN S-H, CHIU FG, PERESS NS. Lewy bodies of Parkinson's disease contain neurofilament antigens. *Science* 1983; 221: 1082-1084.
- KOSAKA K, YOSHIMURA M, IKEDA K, BUDKA H. Diffuse type of Lewy body disease progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree. A new disease?. *Clin Neurol Neurosurgery* 1984; 3: 185-192.
- OKAZAKI H, LIPKIN LE, ARONSON SM. Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. *J Neuropath Exp Neurol* 1961; 20: 237-244.
- BYRNE E J, LENNOX G, LOWE J, GODWIN-AUSTEN RB. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Ps* 1989; 52: 709-717.
- DICKSON DW, DAVIES P, MAYEUX R, CRYSTAL H, HOROUPIAN DS, THOMPSON A et al. Diffuse Lewy body disease. Neuropathological and biochemical studies of six patients. *Acta Neuropathol* 1987; 75: 8-15.
- LENNOX G, LOWE J, LANDON M, BYRNE EJ, MAYER RJ, GODWIN-AUSTEN RB. Diffuse Lewy body disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Ps* 1989; 52: 1236-1247.

8. WADA Y, MATSUSHITA M, OHTOMO E. Clinical and neuropathological studies of diffuse Lewy body disease. Meeting abstract. Fourth annual meeting. Society for experimental neuropathology. *Brain Pathol* 1991; 1: 322.
9. BURGER PC, SCHEITHAUER BW, VOGEL FS. Dementing and the myelinating diseases. En: *Surgical Pathology of the Nervous System and its Coverings*. Third edition. Churchill Livingstone. New York 1991; 469-501.
10. LENNOX G, LOWE J, MORRELL K, LANDON M, MAYER RJ. Anti-ubiquitin immunocytochemistry is more sensitive than conventional techniques in the detection of diffuse Lewy body disease. *J Neurol Neurosur Ps* 1989; 52: 67-71.
11. LENNOX G, LOWE J, BYRNE E J, LANDON M, MAYER RJ, GODWIN-AUSTEN RB. Diffuse Lewy body disease. *Lancet* 1989; 11: 323-324.
12. PERRY RH, IRVING D, BLESSED G, FAIRBAIRN A, PERRY EK. Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 1990; 95: 119-139.
13. JÁUREGUI I, TUÑÓN T, MARTÍNEZ-PEÑUELA JM, MARTÍNEZ-LAGE J M. Lewy body disease in Pamplona, Spain. *Can J Neurol Sci* 1993; (4 Suppl.): 126S.
14. GIBB WRG, ESIRI MM, LEES AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain* 1987; 110: 1131-1153.
15. ASKANAS V, SERDAROGLU P, ENGEL WK, ALVAREZ RB. Immunocytochemical localization of ubiquitin in inclusion body myositis allows its light microscopic distinction from polymyositis. *Neurology* 1992; 42: 460-460.
16. ARMSTRONG TP, HANSEN LA, SALMON DP, MASLIAH E, PAY H, KUNIN JM *et al.* Rapidly progressive dementia in a patient with the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41: 1178-1180.
17. BIERER LM, PERL DP, HAROUTUNIAN V, MOHS RC, DAVIS KL. Neurofibrillary tangles, Alzheimer's disease and Lewy bodies. *Lancet* 1990; 335: 163-163.
18. BANCHER C, LASSMANN H, BUDKA H, JELLINGER K, GRUNDKE-IQBAL I, IQBAL K *et al.* An antigenic profile of Lewy bodies: Immunocytochemical indication for protein phosphorylation and ubiquitination. *J Neuropath Exp Neur* 1989; 48: 81-93.
19. BOLLER F, MIZUTANI T, ROESSMANN U, GAMBETTI P. PARKINSON disease, dementia, and Alzheimer disease: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 1980; 7: 329-335.
20. GIBB WRG. The Lewy body. *Curr Opin Neurol* 1990; 3: 346-349.
21. GIBB WRG, LEES AJ. Dementia in Parkinson's disease. *Lancet* 1980; 1: 861-861.
22. HANSEN L, GALASKO D, KATZMAN R, THAL L, ALFORD M, SALMON D *et al.* Lewy body variant. *Neurology* 1990; 40: 1148-1149.
23. HANSEN L, SALMON D, GALASKO D, MASLIAH E, KATZMAN R, DE TERESA R *et al.* The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
24. DEL SER T, MUÑOZ D. Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos. Actualización en demencias. S. López-Pousa. Dupont Pharma 1995; 74: 137-151.
25. KAZEE AM, HAN LY. Cortical Lewy bodies in Alzheimer's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119: 448-453.
26. DICKSON D W. Lewy body variant. *Neurology* 1990; 40: 1147-1148.
27. GIBB WRG, LEES AJ. Lewy body disease. *Neurology* 1989; 39: 878-878.
28. FEARNLEY J, DANIEL SE, LEES A. Lewy body variant. *Neurology* 1990; 40: 1149.
29. LIPPA CF, SMITH TW, SWEARER JM. Alzheimer's disease and Lewy body disease: a comparative clinicopathological study. *Ann Neurol* 1984; 35:81-88.
30. CRYSTAL HA, DICKSON DW, LIZARDI JE, DAVIES P, WOLFSON LI. Antemortem diagnosis of diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1990; 40: 1523-1528.
31. McKEITH IG, FAIRBAIRN AI, PERRY RH, THOMPSON P. The clinical diagnosis and misdiagnosis of senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Brit J Psychiat* 1994; 165: 324-332.
32. SAHGAL A, GALLOWAY PH, McKEITH IG, LLOYD S, COOK JH, FERRIER N *et al.* Matching-to-sample deficits in patients with senile dementias of the Alzheimer and Lewy body types. *Arch Neurol* 1992; 49: 1043-1046.
33. KAWANISHI C, SUZUKI K, ODAWARA T, ISEKI E, ONISHI H, MIYAKAWA T *et al.* Neuropathological evaluation and apolipoprotein E gene polymorphism analysis in diffuse Lewy body disease. *J Neurol Sci* 1996; 136: 140-142.
34. GAI WP, BLUMBERGS PC, BLESSING WW. Microtubule-associated protein 5 is a component of Lewy bodies and Lewy neurites in the brainstem and forebrain regions affected in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1995; 91: 78-81.