

atualização

# Demência com corpúsculos de Lewy: uma entidade distinta com tratamento específico?

## Dementia with Lewy bodies: a distinct entity with specific treatment?

Mariana Franciosi Tatsch<sup>a</sup>, Ricardo Nitrini<sup>b</sup> e Mario Rodrigues Louzã Neto<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). São Paulo, SP, Brasil. <sup>b</sup>Departamento de Neurologia da FMUSP e Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas (HC) da FMUSP. São Paulo, SP, Brasil.

<sup>c</sup>Universidade de Würzburg. Würzburg, Alemanha. Instituto de Psiquiatria do HC/FMUSP. São Paulo, SP, Brasil

**Resumo** A demência com corpúsculos de Lewy (DCL), síndrome com curso flutuante, alucinações visuais, sinais parkinsonianos e hipersensibilidade a antipsicóticos, tem recebido crescente atenção nos últimos anos. Possui, desde 1995, critérios clínicos e neuropatológicos que permitem diagnosticá-la desde o início. A combinação de déficits colinérgico e dopaminérgico requer tratamentos cautelosos. Uso excessivo de medicações dopaminérgicas (L-dopa), antidopaminérgicas (antipsicóticos) ou anticolinérgicas (antipsicóticos ou anti-parkinsonianos) pode complicar o quadro, piorando sintomas cognitivos, psicóticos e extrapiramidais.

**Descritores** Demência dos corpos de Lewy. Hipersensibilidade a drogas. Agentes antipsicóticos. Diagnóstico. Terapêutica.

**Abstract** Dementia with Lewy bodies (DLB), a syndrome characterized by a fluctuating course, visual hallucinations, Parkinsonian features and hypersensitivity to antipsychotics, has been of growing interest in recent years. Since 1995 there are clinical and neuropathological criteria which allow diagnosing DLB from its onset. The combination of cholinergic and dopaminergic deficits requires careful cholinergic and dopaminergic treatment. Excessive dopamine (L-dopa), antidopaminergic (antipsychotics) or anticholinergic therapy (anti-Parkinsonian or antipsychotic medications) may further complicate this condition, and worsen extrapyramidal, psychotic and cognitive symptoms.

**Keywords** Dementia, Lewy body. Drug hypersensitivity. Antipsychotic agents. Diagnosis. Therapeutics.

### Introdução

Em 1912 e 1913, Friedrich H. Lewy descreveu corpúsculos de inclusão intracitoplasmática eosinofílicos no núcleo basal de Meynert e em vários outros núcleos do tronco encefálico. Lewy observou, em 1923, que, de 43 pacientes com *shaking palsy*, 21 manifestavam demência; a maioria destes possuía placas senis e emaranhados neurofibrilares corticais em adição aos corpúsculos de Lewy (CL) no tronco encefálico.<sup>1</sup>

Em 1961, Okazaki et al consideraram a demência com corpúsculos de Lewy (DCL) um substrato relevante do déficit cognitivo grave. O desenvolvimento da imunistoquímica antiubiquitina possibilitou a melhor visualização dos corpúsculos de Lewy, demência que passou a ser mais frequentemente diagnosticada nos exames anatomopatológicos.<sup>2</sup>

Em 1991, Byrne et al sugeriram o critério de Nottingham para o diagnóstico clínico operacional da DCL, e McKeith et al (1992) sugeriram o critério de Newcastle com a mesma finalidade.<sup>1</sup>

Em 1995, foi realizada a Primeira Conferência Internacional sobre Demência com Corpúsculos de Lewy, a fim de gerar um consenso sobre diagnóstico clínico e patológico dessa doença.<sup>4</sup>

Sugere-se que a DCL seja a causa de 10% a 25% das demências.<sup>5,6</sup> A característica central é uma síndrome demencial similar à demência de Alzheimer (DA), com déficits cognitivos suficientemente graves para prejudicar o desempenho social e profissional do paciente. Predominam distúrbios da atenção, da vigilância e de outras funções fronto-subcorticais e visuo-espaciais, enquanto o déficit amnésico torna-se mais evidente no decorrer do curso da doença.<sup>1</sup>

### Corpúsculo de Lewy (CL)

O CL é uma inclusão intracitoplasmática eosinofílica hialina de composição bioquímica complexa. Os CL apresentam um cerne denso circundado por halo de filamentos radiados. No córtex, os CL apresentam-se com uma forma

mais arredondada ou alongada e apenas raramente apresentam os filamentos radiados encontrados nos CL localizados no tronco encefálico. O cerne do CL é composto por duas proteínas *heat-shock*: a ubiquitina e a alfa-beta-cristalina. Estas parecem apresentar função citoprotetora. O CL também é composto por proteínas dos neurofilamentos e enzimas como a protease multicatalítica e a proteína precursora do beta amilóide.<sup>2</sup>

A alfa-sinucleína é também uma proteína que compõe o CL, e parece exercer uma atividade antagonista à ubiquitina.<sup>7</sup> Ela parece participar de forma importante na patogênese de doenças neurodegenerativas, agregando-se para formar inclusões intracelulares.<sup>8</sup> Essas inclusões ocorrem nos oligodendrócitos e são patognomônicas de várias doenças neurodegenerativas, como atrofia de múltiplos sistemas, DCL e doença de Parkinson (DP).<sup>9</sup> Em comparação com CL positivos para ubiquitina, os positivos para alfa-sinucleínas são marcadores neuropatológicos mais sensíveis e específicos para demência em DP.<sup>10</sup>

Os CL exibem uma vasta gama de padrões para alfa-sinucleína e ubiquitina, que variam desde uma forma homogênea, na qual ambas estão esparsamente distribuídas e sobrepostas ao longo da inclusão, até uma forma concêntrica, na qual estão parcialmente segregadas, com a alfa-sinucleína concentrada na periferia, e a ubiquitina, na região central do CL. A segregação da alfa-sinucleína para a periferia do CL é consistente com a hipótese de que ela é constantemente depositada.<sup>7,11</sup>

Os CL são achados em diversas outras doenças (Tabela 1), embora sejam caracteristicamente associados à DP idiopática.<sup>3</sup>

**Tabela 1 - Doenças em que são achados CL no exame anatomopatológico.**

- 1- Ataxia telangiectasia
- 2- Degeneração corticobasal
- 3- Síndrome de Down
- 4- DA familiar de início precoce
- 5- Doença de Hallervorden Spatz
- 6- Doença do neurônio motor
- 7- Atrofia de múltiplos sistemas
- 8- Distrofia neuraxonal
- 9- Paralisia supranuclear progressiva
- 10- Panencefalite esclerosante subaguda

**Características clínicas**

Embora muitos autores considerem a DCL uma variante da DA, outros defendem a idéia de que se trata de uma entidade nosológica distinta. Byrne et al propuseram o seguinte critério:

rio: início gradual da demência com proeminente déficit de atenção ou estados confusionais agudos e presença de sintomas parkinsonianos. McKeith et al propuseram critérios alternativos para o que chamaram de demência senil do tipo corpúsculos de Lewy, enfatizando a gravidade da flutuação do déficit cognitivo como o sintoma central, com pelo menos um outro sintoma de uma lista que incluía sintomas extrapiramidais moderados ou sensibilidade a neurolépticos, quedas ou déficit mantido da consciência e alucinações visuais.<sup>5</sup>

A conferência para consenso sobre DCL<sup>4</sup> unificou os critérios e definiu suas características principais (Tabela 2). Como critério diagnóstico, ficou definido que, para diagnóstico provável de DCL, são essenciais a presença de duas das três características, enquanto, para diagnóstico possível, é necessária a presença de somente uma das características (Tabela 2). Ficaram definidas, também, as características que dão suporte ao diagnóstico (Tabela 3). As semelhanças e diferenças entre DCL e DA estão na Tabela 4.<sup>2,3</sup>

**Tabela 2 - Critérios clínicos para DCL.**

- 1- Cognição flutuante com variações pronunciadas na atenção e alerta
- 2- Alucinações visuais recorrentes, as quais caracteristicamente são bem formadas e detalhadas
- 3- Características motoras espontâneas de parkinsonismo

**Tabela 3 - Características suportivas ao diagnóstico de DCL.**

- 1- Quedas repetidas
- 2- Síncope
- 3- Perda transitória da consciência
- 4- Sensibilidade a antipsicóticos
- 5- Delírios sistematizados
- 6- Alucinações de outras modalidades

Embora recentemente tenha sido relatado que a demência na DP é duas a quatro vezes mais comum do que na população normal,<sup>2</sup> as anormalidades cognitivas desses pacientes parecem ocorrer somente um ano após o aparecimento dos sintomas extrapiramidais.<sup>3</sup>

**Patologia**

Os CL são encontrados nos núcleos subcorticais (como na DP) e em regiões corticais cerebrais. Nos núcleos pigmentados do tronco cerebral, os CL apresentam-se com sua forma clássica, com núcleo eosinofílico e halo periférico. No córtex, apresentam-se como esferas eosinofílicas difusamente granulares sem halo.<sup>3</sup>

A formação de CL está associada à perda neuronal nos

**Tabela 4 - Comparação entre demência por corpúsculos de Lewy e demência de Alzheimer.**

	Demência por corpúsculos de Lewy	Demência de Alzheimer
Idade de início	+ ou - 60 anos	+ ou - 60 anos
Progressão	Rápida	Insidiosa
Cognição	Flutuante (pode variar entre 3 a 5 pontos no Miniexame do Estado Mental em poucas horas até semanas)	Piora gradual, sem flutuação
Sintomas parkinsonianos	Presentes no início (rigidez, tremor e bradicinesia - menos grave do que na doença de Parkinson)	Só aparecem nos estágios terminais (em 50% dos casos)
Alucinações visuais	Presentes (recorrentes, detalhadas)	Ausentes (exceção: quadros de delirium)
Antipsicóticos	Maior sensibilidade (maior risco de discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna)	Semelhante a outros idosos pareados por idade
Delirium	Sem causa definida aparente	Normalmente pode-se definir a causa
Sobrevida	Menor (em média seis anos)	Maior (2 a 20 anos)

sistemas dopaminérgico nigroestriatal e colinérgico basal frontal. O núcleo basal de Meynert e os grupos celulares colinérgicos adjacentes são afetados por CL e por placas e emaranhados da DA. Esse déficit colinérgico pode explicar os distúrbios de flutuação da atenção e da vigiância.<sup>1</sup> No tronco cerebral, a frequência de CL em grupos nucleares pigmentados pode ser baixa, e não está associada à perda de neurônios da substância negra com a gravidade apresentada nos pacientes com DP. No *locus coeruleus*, no entanto, a perda celular parece ser bastante grave, e ele é muito afetado pelos CL, tanto em DCL quanto em DP.<sup>3</sup>

Os CL podem afetar o córtex de pacientes com DP, independentemente destes apresentarem ou não demência. Um estudo recente verificou 75%, em 37 casos, de DP com uma tendência a demência estar relacionada à presença de CL em regiões neocorticais.<sup>12</sup> Portanto, a diferença entre os CL da DCL e da DP no córtex parece ser quantitativa e não qualitativa.

Em ambas DCL e DP, a distribuição de CL é mais frequente em áreas límbicas, como complexo amigdalóide e também ínsula, córtex entorrinal e transentorrinal. Os CL não estão presentes nas áreas hipocâmpais. O envolvimento neocortical é usualmente mais grave no lobo temporal e segue o gradiente: temporal > parietal = frontal > occipital.<sup>3</sup>

Muitos casos de DCL apresentam alterações patológicas típicas de DA. Demonstrou-se que a quantidade de placas senis encontradas no neocórtex de pacientes com DCL se assemelha à encontrada em DA.<sup>3</sup> Em comparação com pacientes com DA pura, os exames de imagem com ressonância magnética dos pacientes com DCL mostram formação hipocâmpal relativamente intacta.<sup>1</sup> A maior diferença entre as placas senis da DA e aquelas encontradas na DCL é a pobreza do componente neurítico nesta, mas que também é imunorreativo à proteína TAU.<sup>3</sup>

A presença de emaranhados neurofibrilares na região neocortical de pacientes com DCL é infrequente e largamente confinada ao lobo temporal. É uma das principais distinções entre DCL e DA. Dependendo do critério diagnóstico usado, os casos de DCL podem ser classificados como DA, se for considerado apenas as placas senis, ou não, se forem também incluídos os emaranhados.<sup>3</sup>

### Patogênese

Até o presente, não há modelos animais ou celulares de formação neuronal de CL. Por analogia com outras condições (corpúsculos de Mallory), parece que os CL são inclusões filamentosas intermediárias, sendo o componente filamentosos nuclear derivado dos neurofilamentos. Não há evidência de uma alteração na expressão da formação de CL, embora o mecanismo de sua formação pareça envolver dano primário aos neurofilamentos.<sup>3</sup>

A enzima quinase-5-ciclina-dependente tem sido proposta como uma possível responsável pela fosforilação dos neurofilamentos. Também têm-se investigado o envolvimento da proteína ubiquitina e o conceito de que esses corpúsculos seriam mecanismos citoprotetores.<sup>3</sup>

### Genética

Há uma forte influência genética na etiologia da DCL. Têm sido identificados casos confirmados em exame anatomicopatológico de DCL em gêmeos monozigóticos e famílias com mais de um caso da doença na mesma geração. Demonstrou-se aumento da frequência do alelo E4 do gene da apolipoproteína E na DCL, similarmente ao que se observa na DA. Também observou-se aumento da frequência de mutante alelo 2D6B do CYP2D6, mutante implicado no risco de desenvolvimento da DP.<sup>2,3</sup>

### Testes neuropsicológicos

A DCL sem patologia de DA, também conhecida como DCL difusa pura, apresenta, como resultado de disfunção cortical, comprometimento da memória, da linguagem, de funções executivas e habilidades visuoespaciais e, como resultado de disfunção subcortical, comprometimento da atenção, velocidade psicomotora e habilidades visuoespaciais.<sup>13,14</sup>

A DCL com patologia de DA, também conhecida como difusa comum ou variante corpúsculo de Lewy (VCL), apresenta lesões graves hipocâmpais e neocorticais com comprometimento mais acentuado da memória, da linguagem e das funções executivas e, como efeito aditivo dos CL, apresenta comprometimento acentuado das habilidades visuoespaciais, da atenção e dos processos psicomotores.<sup>13,14</sup>

Comparando-se funções cognitivas de pacientes com DA com e sem CL (VCL), utilizou-se a escala de Mattis (*Dementia Rating Scale*, DRS) e o Miniexame do Estado Mental (MEEM). Foram avaliados 23 pacientes com DA e 23 com VCL. Para fins de avaliação de resultados, os pacientes foram divididos em três grupos: total, leve-moderado e moderado-grave. Entre outras pequenas diferenças, o que mais chamou a atenção dos autores foi o fato de que os pacientes com VCL apresentaram menores escores na subescala de construção em relação ao grupo com DA no grupo leve-moderado. No grupo moderado-grave, os escores foram os mesmos. Isto pode ser devido ao aumento do déficit construtivo com a progressão da DA.<sup>15</sup>

Utilizando-se o teste do relógio, foram comparados 14 pacientes com DCL, 14 com DA e 16 controles. Aplicou-se o MEEM para quantificar o déficit cognitivo dos pacientes, não havendo diferença significativa entre os com DCL e DA, e menores escores destes em relação aos controles. Os controles obtiveram maiores escores do que os demais em desenho e cópia. O grupo com DA obteve maior escore do que o grupo com DCL em cópia. O grupo com DCL obteve maiores escores no desenho do que na cópia. Os autores concluem que escores maiores no desenho do que na cópia do relógio possui 100% de especificidade, 100% de valor preditivo positivo, 76% de valor preditivo negativo e 21% de sensibilidade para o diagnóstico de DCL.<sup>16</sup>

### Prognóstico

Os pacientes com DCL parecem apresentar declínio cognitivo mais rápido e menor sobrevida. São mais vulneráveis ao uso de antipsicóticos e ao desenvolvimento de discinesia tardia e síndrome neuroléptica maligna.<sup>3</sup>

### Tratamento

O tratamento dos sintomas e sinais dos pacientes com DCL tem sido considerado um dilema: por um lado, devido a seus sintomas extrapiramidais, muitos requerem tratamento dopaminérgico, aumentando o risco ou agravando delírios, alucinações e agitação; por outro lado, os antipsicóticos podem piorar sintomas parkinsonianos.<sup>1</sup>

Os sintomas psicóticos em pacientes com DCL são particularmente difíceis de tratar devido à hipersensibilidade desses pacientes aos antipsicóticos. Em um estudo, os sintomas psicóticos melhoraram após um ano de uso de quetiapina, mas não após dois anos de uso. Parece que essa medicação foi segura nesses casos, embora o estudo tenha sido aberto e não comparado a placebo.<sup>17</sup>

Um aumento de duas a três vezes na mortalidade associada a reações de sensibilidade por antipsicóticos na DCL tem demonstrado, em estudos de necrópsia, ser mediada por bloqueio agudo de receptores dopaminérgicos D2 pós-sinápticos.<sup>6</sup> Portanto, se o uso de antipsicótico não puder ser evitado, deve-se administrar a menor dose efetiva de clozapina ou de algum outro antipsicótico atípico.<sup>1</sup>

A DCL apresenta extenso déficit na neurotransmissão colinérgica. A atividade colinérgica neocortical desses pacientes é mais gravemente comprometida do que nos pacientes com DA, o que pode estar associado à presença das alucinações visuais e à gravidade global do déficit cognitivo. Medicamentos que aumentem a função colinérgica central parecem ser alternativas no tratamento desses pacientes.<sup>6</sup>

Estudo recente testou a eficácia, a tolerabilidade e a segurança da rivastigmina, um inibidor da acetilcolinesterase, em pacientes com DCL. Duplo-cego, multicêntrico, contou com 120 pacientes com DCL, que foram randomizados para o uso de rivastigmina ou placebo por 20 semanas. Como medida de

eficácia, foram usadas as escalas *Neuropsychiatric Inventory-4* (NPI), NPI-10, MEEM, testes de acesso cognitivo computadorizado e testes neuropsicológicos medidos no tempo zero e nas semanas 12, 20 e 23. Houve melhora significativa, medida pelas escalas NPI e por acesso cognitivo computadorizado, dos sintomas de apatia, ansiedade, delírios e alucinações com o uso da droga ativa. Nos testes neuropsicológicos e no MEEM, não houve diferença significativa entre a droga ativa e o placebo, embora a droga ativa tenha sido favorecida nos escores. Ao contrário do que se esperaria de um medicamento colinérgico, não houve piora dos sintomas extrapiramidais. Os autores concluem que esta pode ser uma escolha de tratamento mais racional do que o uso de antipsicóticos em pacientes com DCL, tanto no que se refere à eficácia quanto à segurança.

### Conclusão

A DCL é um distúrbio que engloba um espectro de manifestações – casos que se assemelham mais à DA apresentam menor número de CL no tronco encefálico e mais alterações histológicas encontradas na DA; aqueles que se assemelham à DP apresentam mais CL no tronco encefálico com menor quantidade ou ausência de alterações patológicas da DA.

Embora a nosologia da DCL permaneça controversa, essa doença merece atenção na medida em que alerta o clínico para o dilema terapêutico encontrado nos pacientes com CL, placas e emaranhados. Não há dúvida de que um grande número de pacientes com demência apresentam alucinações visuais vívidas e delírios bizarros, rigidez, apraxia e hipersensibilidade a antipsicóticos. A administração destes pode piorar tontura, parkinsonismo, declínio cognitivo e levar a uma síndrome neuroléptica maligna. É importante que o clínico saiba reconhecer a DCL a fim de evitar possíveis iatrogenias.

### Referências

1. Förstl H. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: clinical, pathophysiological and conceptual issues. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;249(3):64-7.
2. Byrne J. Doença de Parkinson e demência com corpúsculos de Lewy. In: Forlenza OV, Caramelli P, editores. *Neuropsiquiatria Geriátrica*. São Paulo: Atheneu; 2001. p. 215-20.
3. Ince PG, Perry EK, Morris CM. Dementia with Lewy Bodies. A distinct Non-Alzheimer Dementia Syndrome? *Brain Patol* 1998;8(2):299-324.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA et al. Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB International Workshop. *Neurol* 1996;47:1113-24.
5. Graham C, Ballard C, Saad K. Variables which distinguish patients fulfilling clinical criteria for dementia with Lewy Bodies from those with Alzheimer's Disease. *Int J Ger Psych* 1997;12:314-8.
6. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, Emre M, Wesnes K, Anand R et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000;356:2031-6.
7. Gai WP, Yuan HX, Li XQ, Power JTH, Blumbergs PC, Jensen PH. In situ and in vitro study of colocalization and segregation of alpha-synuclein, ubiquitin, and lipids in Lewy Bodies. *Experimental Neurology* 2000;324-33.
8. Campbell BCV, Li QX, Culvenor JG, Jäkälä P, Cappai R, Beyreuther K et al. Accumulation of insoluble alpha-synuclein in dementia with Lewy Bodies. *Experimental Neurology* 2000;192-200.
9. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Dickson DW, Røyttä M. Alpha-synuclein-immunoreactive cortical Lewy bodies are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2000;100:285-90.
10. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J et al. Alpha-synuclein cortical lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's Disease. *Neurology* 2000;54:1916-21.
11. Mukaetova-Ladinska EB, Hurt J, Jakes R, Xuereb J, Honer WG, Wischik CM. Alpha-synuclein inclusions in Alzheimer and Lewy body diseases. *J Neuropathol Experim Neurology* 2000;59:408-17.

12. Skugiyama H, Hainfellner JA, Yoshimura M, Budka H. Neocortical changes in Parkinson's disease, revisited. *Clin Neuropathol* 1994;13:55-9.
13. Haroutunian V, Scrby M, Purohit DP, Perl DP, Marin D, Lantz M et al. Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. *Arch Neurol* 2000;57:1145-50.
14. Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Góme-Tortosa E, Hedley-Whyte ET et al. Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999;53:2003-9.
15. Connor DJ, Salmon DP, Sandy TJ, Galasko D, Hansen LA, Thal LJ. Cognitive profiles of autopsy-confirmed Lewy body variant vs pure Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55:994-1000.
16. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A. Clock drawing to differentiate Lewy body and Alzheimer type dementia syndromes. *Lancet* 1996;347:696-7.
17. Evans R. Clinical features and new therapies for dementia. 125<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Neurological Association; October 15-18, 2000, Boston, Massachusetts.

---

**Correspondência:**

Mariana Franciosi Tatsch  
Instituto de Psiquiatria, HC/FMUSP  
Rua Dr. Ovídio de Campos, s/nº, 3º andar, Proter  
05403-010 São Paulo, SP, Brasil  
E-mail: mtatsch@uol.com.br  
Tel.: (0xx11) 3069-6973

---