



# Revista Española de Geriatria y Gerontología

www.elsevier.es/regg



## Sustrato patológico de las sinucleinopatías. Introducción

Inés Francés Román

Unidad de Psicogeriatría, Osasunbidea, Tudela, Navarra, España

Con el término sinucleinopatías se conoce a un grupo de enfermedades neurodegenerativas cuyo hallazgo patológico común es la agregación de una proteína, la alfa-sinucleína, en el tejido nervioso. En este grupo de proteinopatías se incluyen la enfermedad de Parkinson, la demencia por cuerpos de Lewy (DCL), la atrofia multisistémica y la enfermedad de Hallevorden-Spatz. En el presente número se abordan los factores genéticos relacionados con estas enfermedades, las características clínicas y neuropsicológicas que diferencian la DCL de la enfermedad de Alzheimer y las posibilidades terapéuticas en el manejo de esta enfermedad. En esta introducción vamos a repasar, de forma sucinta, el sustrato patológico de estas enfermedades y las nuevas hipótesis acerca del mecanismo de neurodegeneración.

La DCL supone el 10-15% de los diagnósticos patológicos de demencia, tanto en series necrópsicas hospitalarias como en series poblacionales con estudio patológico, y aproximadamente el 20% de los diagnósticos clínicos, lo que la convierte en la demencia degenerativa más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Por otra parte, el 80% de las personas que sufren enfermedad de Parkinson desarrollará demencia hacia el final de su vida. Aunque la neurobiología que subyace en los trastornos del movimiento en la enfermedad de Parkinson ha sido bien estudiada, hasta ahora se ha prestado menos atención a los mecanismos implicados en las alteraciones cognitivas y conductuales de estas sinucleinopatías<sup>1</sup>.

La alfa-sinucleína se identificó formando parte de las placas seniles en la enfermedad de Alzheimer, junto al beta-amiloide (Ueda, 1993)<sup>2</sup>, y posteriormente Polymeropoulos et al (1997) mostraron que era el elemento central en el proceso neurodegenerativo en la enfermedad de Parkinson y en la DCL<sup>3</sup> contenida en los cuerpos de Lewy (CL) y en las neuritis distróficas tipo Lewy, marcadores histopatológicos de estas enfermedades.

Los CL fueron descritos en 1912 y relacionados con la degeneración de la sustancia negra característica de la enfermedad de Parkinson. Durante décadas, su presencia en la corteza cerebral no fue observada por su escaso contraste en las tinciones de hematoxilina-eosina y, aunque casi la mitad de los casos descritos por Lewy presentaban demencia, hasta la década de los sesenta-setenta no se describió su asociación con la demencia. En 1984, Kosaka et al<sup>4</sup> utilizaron el término "enfermedad por CL difusos" para definir una entidad que cursaba con demencia, síntomas extrapiramidales y alucinaciones como rasgos clínicos principales. Y propusieron un continuo en la enfermedad, describiendo 3 subtipos: a) troncoencefálico, con CL sólo en el tronco cerebral y síntomas de enfermedad de Parkinson idiopática; b) transi-

cional o límbico, con CL en el tronco cerebral y el diencefalo, con síntomas de enfermedad de Parkinson y demencia, y c) difuso o neocortical, con numerosos CL en la corteza, el diencefalo y el tronco cerebral, con síntomas de demencia y síndrome parkinsoniano menor. Estos autores propusieron además 2 variantes: a) la forma común, en la que se asocian CL corticales con placas seniles y lesiones neurofibrilares (características de la enfermedad de Alzheimer), y b) forma pura, en la que abundan los CL corticales sin apenas lesiones tipo Alzheimer.

En 2003, Braak et al<sup>5</sup>, siguiendo el concepto utilizado por Kosaka y aplicando técnicas inmunohistoquímicas para detectar alfa-sinucleína, plantearon una estadificación en 6 niveles con relación a una progresión caudorrostral de las lesiones patológicas. Los CL aparecerían inicialmente en el núcleo olfatorio anterior y en los núcleos dorsales IX y X en el bulbo (estadios I y II), con extensión ascendente progresiva del tronco cerebral (afectación mesencefálica, estadio III) y afectación posterior del sistema límbico (estadio IV) y neocórtex (estadios V y VI). Posteriormente, el consorcio sobre demencia por CL (McKeith, 2005)<sup>6</sup> revisó el protocolo original (subtipos troncoencefálico, límbico y neocortical) y recomendó la inmunohistoquímica como método preferente de evaluación, añadiendo el estudio de nuevas regiones cerebrales y diseñando una estrategia de puntuación para la evaluación detallada de dichas lesiones. Éstas han sido las 2 clasificaciones anatomopatológicas más utilizadas.

Sin embargo, en un porcentaje de pacientes con enfermedad de Parkinson que desarrollaron demencia, no se detectaron CL en áreas corticales ni en otras áreas fuera del troncoencefalo<sup>7</sup>. Y cuando se revisaron amplias series de cerebros, la distribución de alfa-sinucleína no siempre siguió el patrón de distribución esperable descrito por estos protocolos. De hecho, los intentos de correlacionar la densidad de los CL, corticales o troncoencefálicos, con los síntomas clínicos de la enfermedad de Parkinson y de la DCL no han tenido éxito.

Por otra parte, es frecuente encontrar CL en cerebros de individuos asintomáticos, incidencia que se incrementa con la edad. Esto plantea la cuestión de si los CL reflejan una enfermedad de Parkinson presintomática, como propuso Dickson<sup>8</sup>, o son un hallazgo normal del envejecimiento. En una serie de 904 autopsias<sup>9</sup> se hallaron CL en 106 individuos, pero tan sólo 32 habían sido diagnosticados de una enfermedad neurodegenerativa. Gibb<sup>10</sup> encontró un incremento dependiente de la edad en la prevalencia de los CL, de un 3,8% en la sexta década hasta un 12,8% en la novena, excediendo la prevalencia de la enfermedad de Parkinson con relación a la edad. Por lo tanto, aunque los CL son el marcador neuropatológico del diagnóstico, la pa-

Correo electrónico: ifrances.roman@gmail.com

tofisiología del proceso neurodegenerativo apenas se puede explicar por ellos, ya que el número de CL es demasiado bajo para explicar la severidad de los síntomas.

En los últimos años se ha investigado mucho el papel de los CL, planteando si estarían relacionados con la muerte neuronal o, por el contrario, si tendrían un papel protector para la neurona. En estos momentos se sabe que los CL no predisponen a las neuronas a una muerte apoptótica y que las células nerviosas de la sustancia negra en la enfermedad de Parkinson están igualmente afectadas por anomalías morfológicas dendríticas o por cambios bioquímicos, lo que indica que todas las neuronas están involucradas en el proceso de enfermedad, contengan o no CL. Algunos estudios sugieren que los CL pueden reflejar el sustrato estructural de un mecanismo de respuesta de autopreservación celular que tendría como objetivo confinar y eliminar las proteínas citotóxicas, en este caso, los agregados de alfa-sinucleína<sup>11</sup>.

El desarrollo de la inmunohistoquímica ha permitido identificar agregados de esta proteína, diferentes a los CL, de forma que hasta el 90% de estos agregados, en casos de enfermedad por CL, se localizan en la presinapsis en forma de muy pequeños depósitos (neuritis distróficas tipo Lewy). Se ha postulado que el depósito presináptico de la alfa-sinucleína conlleva una deficiencia del neurotransmisor que se traduce en una retracción de las espinas dendríticas, y que la disfunción sináptica, y no la muerte celular, es la responsable de la neurodegeneración<sup>12</sup>.

En definitiva, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las sinucleinopatías en estos últimos años han planteado nuevos interrogantes. Por un lado, los 2 sistemas en uso actualmente para la clasificación de las enfermedades con CL fracasan a la hora de clasificar al 50% de los sujetos presentando, además, una pobre concordancia interobservador. Se está trabajando en un nuevo protocolo que mejora dicha concordancia y unifica ambas clasificaciones<sup>13,14</sup>. Por otra parte, si la agregación de la alfa-sinucleína presináptica es el factor desencadenante de la neurodegeneración se podrían abrir nuevos caminos para la terapéutica. De forma hipotética, sería posible intervenir para regenerar la postsinapsis antes de que se produjese la muerte neuronal. Y este modelo de afectación de la sinapsis por agregados anómalos de proteínas también podría explicar el proceso neurodegenerativo de otros procesos como la enfermedad de Alzheimer.

“Es mucho lo que se ha avanzado, pero también mucho lo que queda por conocer”.

## Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Francis PT. Biochemical and pathological correlates of cognitive and behavioural change in DLB/PDD. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 3:S280-5.
2. Ueda K, Fukushima H, Masliah E. Molecular cloning of cDNA encoding an unrecognized component of amyloid in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90:11282-6.
3. Polymeropoulos MH, 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.
4. 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 Neuropathol*. 1984;3:185-92.
5. Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
6. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65:1863-72.
7. Libow LS, Frisina PG, Haroutunian V, Perl DP, Purohit DP. Parkinson's disease dementia: a diminished role for the Lewy body. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:572-5.
8. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol*. 2008;115:437-44.
9. Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttilä T, Autere JM, Alafuzoff I. Alpha-synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol*. 2005;57:82-91.
10. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-52.
11. Jellinger KA. Formation and development of Lewy pathology: a critical update. *J Neurol*. 2009;256 Suppl 3:S270-9.
12. Shulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120:131-43.
13. Alafuzoff I, Ince PG, Arzberger T, Al-Sarraj S, Bell J, Bodi I, et al. Staging/typing of Lewy body related alpha-synuclein pathology: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Acta Neuropathol*. 2009;117:635-52.
14. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry J, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. *Acta Neuropathol*. 2009;117:613-34.