

# Demencia con cuerpos de Lewy. Formas puras y mixtas

T. del Ser

## DEMENTIA WITH LEWY BODIES. PURE AND MIXED FORMS

**Summary.** Introduction and method. *Dementia with Lewy bodies is a generative brain disease of unknown origin, characterised clinically by progressive mental deterioration, with striking fluctuations and transitory episodes of confusion, hallucinations and psychotic symptoms (hallucinations and paranoid deliria), extrapyramidal signs and hypersensitivity to neuroleptic drugs. The main pathological finding was the abundance of Lewy bodies in the neurons of the cortex, brain stem and other subcortical nuclei. In many cases, however, varying amounts of Alzheimer-like degenerative lesions are associated. Conclusion. This study analyses the anatomopathological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of this disease. [REV NEUROL 2002; 35: 761-5]*  
**Key words.** Alzheimer's disease. Cognitive fluctuations. Dementia with Lewy bodies. Mental deterioration. Parkinsonism.

### NOSOLOGÍA

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es una enfermedad degenerativa cerebral, que se caracteriza clínicamente por deterioro mental con rasgos frontales, parkinsonismo leve-moderado, rasgos psicóticos y fluctuaciones cognitivas [1]. El hallazgo patológico principal es la presencia de abundantes cuerpos de Lewy en las neuronas de la corteza, tronco cerebral y otros núcleos subcorticales, pero en muchos casos se asocian cantidades variables de lesiones degenerativas de tipo Alzheimer [1].

Inicialmente, la DCL se consideraba una entidad rara, pero desde 1988 se reconoce que es la segunda demencia degenerativa en frecuencia. No hay datos epidemiológicos fiables, ya que no existen estudios poblacionales, pero en las series anatomopatológicas representa el 12-36% de las demencias. En una serie clinicopatológica poblacional reciente la frecuencia de DCL fue del 11% [2].

Durante años se utilizó el término de enfermedad con cuerpos de Lewy difusos para referirse a los casos de demencia con abundantes cuerpos de Lewy corticales, pero el propio Kosaka, en 1990, distinguió dos formas: enfermedad con cuerpos de Lewy difusos común, en la que se asocian cuerpos de Lewy corticales y lesiones propias de la enfermedad de Alzheimer (EA), como placas seniles y lesiones neurofibrilares, y enfermedad con cuerpos de Lewy difusos pura, en la que hay abundantes cuerpos de Lewy corticales, sin apenas lesiones propias de la EA [3].

La asociación frecuente de cuerpos de Lewy corticales y lesiones degenerativas tipo Alzheimer ha dado lugar a problemas nosológicos [4,5], y todavía hoy los límites entre EA y DCL no están bien definidos. Para aquellos que consideran las placas seniles como el marcador más importante de EA, la mayoría de los casos de DCL son una variante de la EA, ya que asocian cantidades variables de placas seniles y lesiones neurofibrilares [6]. El término enfermedad con cuerpos de Lewy difusos debería reservarse, según estos autores, para los pocos casos con cuerpos de Lewy corticales sin placas seniles ni lesiones neurofibrilares [5]. Los autores para los que la lesión característica de la EA es la degeneración neurofibrilar [7], sostienen que la enfermedad con cuerpos de Lewy difusos es una entidad independiente, en la que las placas seniles son de tipo difuso, sin lesiones neuríticas, las lesiones neurofibrilares neocorticales no existen o son muy escasas [8] y hay en el hipocampo unas neuritas distróficas específicas [9]. Cuando coexisten

cuerpos de Lewy y lesiones neurofibrilares se trataría de una asociación de enfermedad con cuerpos de Lewy difusos y EA.

Byrne et al propusieron el concepto de demencia asociada a cuerpos de Lewy para todos los casos de demencia más parkinsonismo con cuerpos de Lewy corticales y subcorticales [10]. Perry et al introdujeron el término *Senile Dementia of Lewy body type* para un subgrupo de casos con cuerpos de Lewy corticales, abundantes placas seniles y escasas lesiones neurofibrilares [11], y reservaron el de enfermedad con cuerpos de Lewy difusos para los casos con gran cantidad de cuerpos de Lewy en neocórtex, sin lesiones tipo EA.

Ante la imposibilidad de establecer una nosología definitiva, y para resolver la confusión terminológica existente, se acordó en una reunión de consenso, celebrada en 1995, incluir a todos los pacientes con demencia y cuerpos de Lewy corticales dentro del concepto de DCL [1]. No obstante, se recomendó que los rasgos clínicos y patológicos de todos los casos se describieran en detalle según un protocolo *ad hoc*, y se asumió que en el futuro se desglosarán subgrupos más definidos, tanto clínica como patológicamente. Durante varios años se ha utilizado este término genérico de DCL, aunque persiste la idea de que en éstos pueden coexistir dos procesos fisiopatológicos distintos, aunque no totalmente independientes.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Puede distinguirse clínica y patológicamente una forma de DCL pura con cuerpos de Lewy corticales abundantes, escasa pérdida neuronal [12,13], ausencia de lesiones neuríticas y de gliosis [14,15], corteza cerebral bien preservada [14], depósitos difusos de  $\beta$ -amiloide [16] y atrofia cerebral leve [15,17]. Para algunos autores, en la forma pura no debe haber placas seniles [5], pero para otros [15,18] pueden encontrarse cantidades variables de placas seniles difusas, no reactivas a los antígenos frente a la proteína A $\beta$ 50. La DCL pura equivale al concepto de *Diffuse Lewy body disease* de Kosaka [18] y Dickson et al [8] o a la *Senile Dementia of Lewy body type* del grupo de Newcastle [11]. En la forma mixta, que en gran medida equivale al concepto de variante de EA con cuerpos de Lewy [6], hay además placas seniles neuríticas, lesiones neurofibrilares y hilos neurofibrilares en neurópilo, lesiones propias de la EA, y, al igual que en ésta, abundante pérdida neuronal, gliosis y atrofia [15,19], sobre todo frontal. Para algunos autores la forma pura, conocida generalmente con el término de *Diffuse Lewy body disease*, sería una entidad nosológica independiente [4,5].

La cuestión crucial para definir las formas puras y mixtas de la DCL radica en la importancia asignada a la degeneración neurofibrilar neocortical o a las placas seniles en la génesis de la demencia de la EA [7,20]. Las placas seniles, difusas y neuríticas, son muy abundantes en

Recibido: 23.11.01. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.01.02.  
 Jefe de Sección. Sección de Neurología. Hospital Severo Ochoa. Leganés Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Teodoro del Ser Quijano. Sección de Neurología. Hospital Severo Ochoa. Avda. Orellana, s/n. E-28911 Leganés (Madrid). E-mail: tdeserq@meditex.es

© 2002, REVISTA DE NEUROLOGÍA

los pacientes con EA y en ellas se basan los criterios diagnósticos del NIH [21]; pero su número, tanto absoluto como corregido según la edad, se correlaciona escasamente con la presencia y grado de demencia [21,22]. De hecho, en muchos ancianos sin deterioro cognitivo se pueden encontrar cifras relativamente elevadas de placas seniles [21,23], con predominio de las de tipo difuso, en ausencia de lesiones neurofibrilares, salvo en hipocampo y paleocórtex temporal.

La frontera entre formas puras y mixtas de DCL no se ha definido y la clasificación de un caso concreto depende de los criterios de EA utilizados [5]. En realidad existe un continuo en el que se solapan dos componentes patológicos, los cuerpos de Lewy y las lesiones neuríticas de la EA, con mayor o menor predominio de uno de ellos. En general, los casos de DCL mixta tienen siempre menos lesiones neurofibrilares que los de EA [24-26] y estas lesiones están prácticamente ausentes en los casos puros [5,25]. El  $\beta$ -amiloides que se encuentra en la DCL pura es muy similar al de los sujetos sanos [16,27], predominantemente largo (de 42-43 aminoácidos) [27], mientras que en las formas mixtas y en la EA es más abundante el de 40 aminoácidos [28], sin ser idénticas la densidad y distribución en ambas [5,16]. Las formas mixtas representan alrededor de la cuarta parte de los diagnósticos patológicos de EA [29] y su frecuencia respecto a las formas puras es de 1-2:1 [8,11,29].

Una lesión bastante específica de la DCL son las neuritis distróficas, engrosadas, que contienen proteínas de los neurofilamentos, ubiquitina [9,15] y  $\alpha$ -sinucleína [30]. Estas neuritis abundan en el sector CA2 del hipocampo [9] y en el córtex cingular o entorrinal, donde se encuentran más cuerpos de Lewy. Las neuritis no aparecen en la EA pura ni en sujetos sanos [9,15], y se encuentran en la enfermedad de Parkinson y en todos los casos de DCL [31], en mayor cantidad en las formas puras.

En la DCL hay regeneración de neuritis aberrantes y pérdida sináptica [25,28,32] similares a las de la EA, aunque esta pérdida de sinapsis parece ser menor en los casos de DCL pura [33]. La angiopatía amiloide en las formas puras es igual a la de los ancianos de la misma edad y menor que en la EA [8,16,34].

## ETIOPATOGENIA

La causa de la DCL se desconoce. Según algunos trabajos, el alelo  $\epsilon 4$  del gen de la apolipoproteína E es significativamente más frecuente en la DCL que en la población general [35], pero menos que en la EA [36]. Sin embargo, en los estudios con diagnósticos patológicos más precisos la elevada frecuencia del alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE—alrededor del 30%, como en la EA de inicio senil— se da sólo en las formas mixtas [14,37], pero no en las formas puras. Por tanto, el alelo  $\epsilon 4$  de la ApoE no parece ser un factor de riesgo para la formación de cuerpos de Lewy, aunque estos datos sugieren que la variante de EA con cuerpos de Lewy se solapa nosológicamente con la EA [36,37].

En los estudios *post mortem* de los cerebros de pacientes con DCL se han detectado varios defectos neuroquímicos. El más notable es la gran disfunción colinérgica, sobre todo en neocórtex frontomedial, parietal y temporal, y en estriado, y menor en el hipocampo [38], pero también hay defectos dopaminérgicos, noradrenérgicos y serotoninérgicos importantes. No hay datos respecto a la importancia de estas alteraciones en los casos puros y mixtos.

## CLÍNICA

Se han publicado ya varias series clinicopatológicas de DCL: las que diferencian los casos de DCL pura—sin lesiones propias de la EA—, y los casos mixtos que se encuadrarían en el grupo de variante de la EA con cuerpos de Lewy [12,13,39-49]. Así pues, comienza a ser

posible discernir los rasgos clínicos característicos de todos los casos de DCL y los del subgrupo con lesiones patológicas más puras.

La edad de comienzo de la DCL se sitúa, en todas sus formas, entre la séptima y octava década [3], como en la EA y en otras demencias degenerativas. El inicio del deterioro mental es con frecuencia subagudo [1], sobre todo en las formas puras [39], pero su evolución es similar en ambas: algo más rápida y con peor pronóstico vital [39,50] que la EA. En muchas series predomina el sexo masculino [3,8,50]. El curso evolutivo es, con relativa frecuencia, fluctuante, más en las formas puras [10,11,39,51], aunque lo habitual es, como en la EA, la forma insidiosa.

El deterioro mental en la DCL es progresivo, pero en fases iniciales suele ser menos intenso que en la EA [11,34,51]. Sobresalen los rasgos de carácter frontal [1], la atención lábil, la lentitud del pensamiento, los defectos ejecutivos, los defectos visuoespaciales y visuoconstructivos [52-54] y, especialmente, las fluctuaciones acusadas del rendimiento cognitivo, que parecen ser más notorias en los casos puros [39].

Los signos parkinsonianos son muy característicos de la DCL [6,10,24], más precoces en los casos puros [39], y aparecen como el único rasgo que diferencia a la DCL mixta de la EA pura [42]. Los signos parkinsonianos de la DCL pueden darse también en las fases moderada o aguda de la EA o la demencia vascular, cuando el deterioro mental es más intenso [55], pero son más leves y tardíos [51,55].

En la DCL son frecuentes y precoces los rasgos psicóticos, como las alucinaciones y delirios paranoides [10,11,40,41,50,51]. Las alucinaciones son generalmente visuales, estructuradas y vívidas, y más habituales en los casos puros [39]. El 50% de los pacientes con DCL pueden mostrar hipersensibilidad a los neurolepticos, atribuible al bloqueo de los receptores  $D_2$ , y pueden presentar cuadros potencialmente graves de parkinsonismo y confusión tras la administración de estos fármacos [11,56]. Esta respuesta anómala no aparece en todos los casos [50,54], pero desconocemos su frecuencia en los casos puros y mixtos.

La depresión es, según algunos autores, más frecuente en la DCL mixta que en la EA [51].

En la DCL pueden observarse otros signos neurológicos como mioclonías, piramidismo, crisis epilépticas, síndrome pseudo-bulbar, trastornos autonómicos, reflejos involutivos, defectos oculomotores, caídas frecuentes y trastornos vegetativos. La incontinencia urinaria aparece precozmente en la DCL pura, cuando el deterioro cognitivo es todavía moderado [57], a diferencia de la EA, en la que es más tardía y se asocia a deterioro mental agudo.

El defecto cognitivo global en las formas puras es, en general, menor que en la EA [11], mientras que en las formas mixtas es similar [19]. Según varios estudios, los pacientes con DCL tienen más defectos visuomotores y visuoconstructivos, y menos afectación de memoria, pero no se han establecido diferencias claras entre formas puras y mixtas [52-54].

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO

La DCL es una entidad definida fundamentalmente por los hallazgos patológicos y cuya diferenciación de la EA es controvertida. Aunque el interés por su identificación clínica es reciente, varios trabajos parecen demostrar que su diagnóstico *ante mortem* puede ser relativamente factible. El interés de este diagnóstico no es sólo nosológico, para diferenciar la DCL de la EA, sino la base de un adecuado manejo de estos pacientes y del eventual desarrollo de tratamientos específicos.

Los rasgos clínicos principales, como se ha señalado, son el deterioro mental progresivo, con fluctuaciones llamativas y episodios confusionales transitorios, las alucinaciones y síntomas psicóticos, los signos extrapiramidales y la hipersensibilidad a los neuro-

**Tabla.** Criterios de demencia con cuerpos de Lewy [1].

El rasgo central es el deterioro cognitivo progresivo, de suficiente magnitud como para interferir en la función social o laboral normal. En las fases iniciales puede no haber un trastorno de memoria notable y persistente, pero generalmente se evidencia al progresar. Pueden acusarse, especialmente, los defectos atencionales, frontosubcorticales y visuoespaciales.

Dos de los siguientes rasgos primarios se necesitan para el diagnóstico de probable DCL, y uno para el de posible DCL:

- a. Fluctuaciones cognitivas con variaciones notables en atención y alerta
- b. Alucinaciones visuales recurrentes, típicamente bien estructuradas y detalladas
- c. Rasgos motores espontáneos de parkinsonismo

Rasgos que apoyan el diagnóstico:

- a. Caídas repetidas
- b. Síncope
- c. Pérdida de conciencia transitoria
- d. Sensibilidad a los neurolepticos
- e. Delirios sistematizados
- f. Alucinaciones en otras modalidades

El diagnóstico de DCL es menos probable en presencia de:

- a. Enfermedad cerebrovascular manifiesta, como signos neurológicos focales o hallazgos de neuroimagen
- b. Evidencia en el examen físico o complementario de otra enfermedad general o cerebral capaz de explicar el cuadro clínico

lépticos [1]. Hace unos años, un grupo de consenso internacional publicó los criterios de DCL recomendados como herramienta de trabajo común para avanzar en el estudio de esta enfermedad (Tabla). Estos criterios [1], muy simples y fáciles de aplicar, tratan de identificar la DCL con un grado de especificidad probable (para estudios de investigación) o posible (para la práctica clínica), y basan el diagnóstico en tres signos mayores: fluctuaciones cognitivas, parkinsonismo espontáneo (no inducido por neurolepticos) y alucinaciones, y en varios menores. Pretenden detectar todos los casos con cuerpos de Lewy corticales, independientemente de la existencia de patología de tipo EA.

Estos criterios se han validado tanto en series retrospectivas [42,47,48,58] como en algunas prospectivas [45,46] y, en general, puede decirse que los criterios de diagnóstico clínico son capaces de detectar la DCL con gran especificidad, pero con baja sensibilidad.

En un estudio clinicopatológico personal de 62 casos [39] hemos comparado los rasgos clínicos de una serie de 35 pacientes con EA, 11 con DCL pura y 16 con DCL mixta. Mediante análisis univariados y multivariados se comprueba que la EA y los casos mixtos de DCL son indistinguibles clínicamente. Sólo los casos de DCL pura pueden diferenciarse de los otros dos grupos, y los rasgos clínicos con más valor diagnóstico son los referentes al inicio de la enfermedad. Dos o más de los cuatro siguientes rasgos clínicos en los cuatro primeros años diagnostican la DCL pura, con una sensibilidad de 81,8% y una

especificidad de 95,9%: comienzo agudo o subagudo, alucinaciones precoces, parkinsonismo precoz e incontinencia urinaria.

El grupo de Newcastle, en un estudio prospectivo con diagnóstico anatomopatológico parcial, encuentra una sensibilidad (83%) y especificidad (95%) diagnósticas muy similares a las existentes para la EA [45]. Otros grupos encuentran resultados menos satisfactorios [42,46,59], probablemente por el tipo de casos examinados. Las limitaciones diagnósticas provienen fundamentalmente de los casos mixtos [2], cuya diferenciación clínica de la EA es muy dificultosa [39,43], mientras que los casos de DCL pura se identifican más fácilmente [39,47,49].

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

No hay ninguna prueba complementaria ni marcador biológico específico de esta enfermedad, pero cada vez se acumula más información de eventual utilidad diagnóstica.

El EEG muestra alteraciones precoces consistentes en enlentecimiento posterior y brotes ocasionales de ondas lentas o agudas en la región temporal [60]. Las pruebas de neuroimagen evidencian menor atrofia cerebral, sobre todo en la región del hipocampo, que en la EA [61]. En las pruebas funcionales el defecto cortical es mayor que en la EA y se extiende selectivamente hacia regiones posteriores en el área visual primaria y áreas asociativas temporales, parietales y occipitales [62]. Estos hallazgos pueden ayudar a diferenciar la DCL de la EA, pero se encuentran tanto en las formas puras como mixtas.

## TRATAMIENTO

El tratamiento de la DCL es problemático, porque los fármacos que mejoran los síntomas parkinsonianos pueden empeorar los trastornos psicóticos, y viceversa.

Algunos pacientes diagnosticados de EA, que mejoraron al tratarse con tacrina y se autopsiaron posteriormente, resultaron ser DCL mixtas [63], lo que parece indicar que estos casos podrían ser más sensibles al tratamiento con anticolinesterásicos que los pacientes con EA. Algunos estudios abiertos de series cortas de pacientes han ofrecido resultados prometedores con tacrina, donepecilo y rivastigmina. Recientemente, se ha concluido el primer ensayo clínico doble ciego realizado en pacientes con DCL, que ha demostrado que la rivastigmina mejora los trastornos de conducta y el rendimiento cognitivo, sin producir empeoramiento de los signos parkinsonianos [64]. En todos estos ensayos los pacientes se han seleccionado según los criterios de consenso, y no sabemos si hay una respuesta diferente en los casos puros y mixtos.

Los neurolepticos convencionales, como haloperidol o tioridacina, se contraindican en la DCL por la hipersensibilidad que tienen estos pacientes y los graves efectos secundarios que pueden producir [56]. Es preferible, por tanto, utilizar, cuando es imprescindible, neurolepticos atípicos como clozapina, olanzapina, risperidona o quetiapina. Todos estos fármacos se han estudiado en pequeños ensayos abiertos y desconocemos su efecto en los casos puros y mixtos.

La levodopa suele tener poca eficacia, breve e incluso nula, y los efectos dopaminérgicos indeseados, como agitación, psicosis o alucinaciones, son más frecuentes que en la enfermedad de Parkinson, incluso en dosis bajas. La selegilina, amantadina y los agonistas dopaminérgicos pueden agravar los síntomas psicóticos, y los anticolinérgicos empeoran el defecto colinérgico de la DCL.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mann A. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 45-50.
3. Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237: 197-204.

4. Galasko D, Salmon DP, Thal LJ. The nosological status of Lewy body dementia. In Perry R, McKeith I, Perry E, eds. *Dementia with Lewy bodies. Clinical, pathological and treatment issues*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p. 21-32.
5. Hansen LA, Samuel W. Criteria for Alzheimer's disease and the nosology of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1997; 48: 126-32.
6. Hansen LA, Salmon D, Galasko D, Masliah E, Katzman R, DeTeresa R, et al. The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity. *Neurology* 1990; 40: 1-8.
7. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-59.
8. Dickson DW, Crystal H, Mattiace LA, Kress Y, Schwagerl A, Ksiezak-Reding H, et al. Diffuse Lewy body disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of senile plaques. *Acta Neuropathol* 1989; 78: 572-84.
9. Dickson DW, Ruan D, Crystal H, Mark MH, Davies P, Kress Y, et al. Hippocampal degeneration differentiates diffuse Lewy body disease (DLBD) from Alzheimer's disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of CA2-3 neurites specific to DLBD. *Neurology* 1991; 41: 1402-9.
10. Byrne EJ, Lennox G, Lowe J, Godwin-Austen RB. Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 709-17.
11. 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: 119-39.
12. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, Albert M, Growdon JH, Hyman BT. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1284-91.
13. Gómez-Isla T, Growdon WB, McNamara M, Newell K, Gómez-Tortosa E, Hedley-Whyte ET, et al. Clinicopathologic correlates in temporal cortex in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 2003-9.
14. Gómez-Isla T, Growdon W, McNamara M, Growdon JH, Hyman BT. Diffuse Lewy Body Dementia: Quantitative Neuropathological Studies and APOE Genotyping. *Neurology* 1997; 48: 140-1.
15. Lippa CF, Smith TW, Swearer JM. Alzheimer's disease and Lewy body Disease: a comparative clinicopathological study. *Ann Neurol* 1994; 35: 81-8.
16. Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Beta-amyloid deposition in the temporal lobe of patients with dementia with Lewy bodies: comparison with non-demented cases and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 187-92.
17. Lippa CF, Johnson R, Smith TW. The medial temporal lobe in dementia with Lewy bodies: a comparative study with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 102-6.
18. Kosaka K. Dementia and neuropathology in Lewy body disease. *Adv Neurol* 1993; 60: 456-63.
19. Forstl H, Burns A, Luthert P, Cairns N, Levy R. The Lewy-body variant of Alzheimer's disease. Clinical and pathological findings. *Br J Psychiatry* 1993; 162: 385-92.
20. Crystal HA, Dickson DW, Sliwinski MJ, Lipton RB, Grober E, Marks-Nelson H, et al. Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. *Ann Neurol* 1993; 34: 566-73.
21. Kachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985; 42: 1097-105.
22. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: Synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991; 30: 572-80.
23. Crystal H, Dickson D, Fuld P, Masur D, Scott R, Mehler M, et al. Clinico-pathologic studies in dementia: nondemented subjects with pathologically confirmed Alzheimer's disease. *Neurology* 1988; 38: 1682-7.
24. Heyman A, Fillenbaum GG, Gearing M, Mirra SS, Welsh-Bohmer KA, Peterson B, et al. Comparison of Lewy body variant of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease: Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease, Part XIX. *Neurology* 1999; 52: 1839-44.
25. Gearing M, Lynn M, Mirra SS. Neurofibrillary pathology in Alzheimer disease with Lewy bodies: two subgroups. *Arch Neurol* 1999; 56: 203-8.
26. Brown DF, Risser RC, Bigio EH, Tripp P, Stiegler A, Welch E, et al. Neocortical synapse density and Braak stage in the Lewy body variant of Alzheimer disease: a comparison with classic Alzheimer disease and normal aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 955-60.
27. Lippa CF, Ozawa K, Mann DM, Ishii K, Smith TW, Arawaka S, et al. Deposition of beta-amyloid subtypes 40 and 42 differentiates dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 1111-8.
28. Samuel W, Alford M, Hofstetter CR, Hansen L. Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 499-508.
29. Hansen LA, Masliah E, Galasko D, Terry RD. Plaque-only Alzheimer disease is usually the Lewy body variant, and vice versa. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993; 52: 648-54.
30. Irizarry MC, Hyman BT, Clayton DF, George JM, Newell K, Gómez-Isla T, et al. Nigral and cortical Lewy bodies and dystrophic nigral neurites in Parkinson's disease and cortical Lewy body disease contain alpha-synuclein immunoreactivity. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57: 334-7.
31. Mattila PM, Rinne JO, Helenius H, Roytta M. Neuritic degeneration in the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease in relation to Alzheimer pathology. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999; 98: 157-64.
32. Masliah E, Mallory M, DeTeresa R, Alford M, Hansen L. Differing patterns of aberrant neuronal sprouting in Alzheimer's disease with and without Lewy bodies. *Brain Res* 1993; 671: 258-66.
33. Hansen LA, Daniel SE, Wilcock GK, Love S. Frontal cortical synaptophysin in Lewy body diseases: relation to Alzheimer's disease and dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 653-6.
34. Wu E, Lipton RB, Dickson DW. Amyloid angiopathy in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1992; 42: 2131-5.
35. Martinoli MG, Trojanowski JQ, Schmidt ML, Arnold SE, Fujiwara TM, Lee VM, et al. Association of apolipoprotein epsilon 4 allele and neuropathologic findings in patients with dementia. *Acta Neuropathol Berl* 1995; 90: 239-43.
36. Premkumar DR, Cohen DL, Hedera P, Friedland RP, Kalaria RN. Apolipoprotein E-epsilon4 alleles in cerebral amyloid angiopathy and cerebrovascular pathology associated with Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1996; 148: 2083-95.
37. Galasko D, Saitoh T, Xia Y, Thal LJ, Katzman R, Hill LR, et al. The apolipoprotein E allele epsilon 4 is overrepresented in patients with the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Neurology* 1994; 44: 1950-1.
38. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, McKeith IG, Thompson P, Collerton D, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1993; 7: 69-79.
39. Del Ser T, Hachinski V, Merskey H, Muñoz DG. Clinical and pathological features of two groups of dementia with Lewy bodies: effect of co-existing Alzheimer-type lesion load. *Alz Dis Assoc Disord (In press)*.
40. Ala TA, Yang KH, Sung JH, Frey WH. Hallucinations and signs of parkinsonism help distinguish patients with dementia and cortical Lewy bodies from patients with Alzheimer's disease at presentation: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977; 62: 16-21.
41. Galasko D, Katzman R, Salmon DP, Hansen L. Clinical and neuropathological findings in Lewy body dementias. *Brain Cogn* 1996; 31: 166-75.
42. Cery SP, Bylsma FW. Lewy bodies and progressive dementia: a critical review and meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 179-94.
43. López OL, Hamilton RL, Becker JT, Wisniewski S, Kaufer DI, DeKosky ST. Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1780-7.
44. López OL, Wisniewski S, Hamilton RL, Becker JT, Kaufer DI, DeKosky ST. Predictors of progression in patients with AD and Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1774-9.
45. McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al. Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 1050-8.
46. Hohl U, Tiraboschi P, Hansen LA, Thal LJ, Corey-Bloom J. Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2000; 57: 347-51.
47. Vergheze J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB. Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1974-82.
48. López OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, Becker JT, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999; 53: 1292-9.
49. Luis CA, Barker WW, Gajraj K, Harwood D, Petersen R, Kashuba A, et al. Sensitivity and specificity of three clinical criteria for dementia with Lewy bodies in an autopsy verified sample. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14: 526-33.
50. Weiner MF, Risser RC, Cullum CM, Honig L, White C III, Speciale S, et al. Alzheimer's disease and its Lewy body variant: a clinical analysis of postmortem verified cases. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1269-73.
51. McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992; 22: 911-22.
52. McKeith IG, Ayre GA, Pincock CP, Wesnes K, Ballard C, Lowery K, et al. The relative impairment of attentional and secondary memory function distinguishes dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1998; 19 (Suppl 4): S206.

53. Salmon DP, Galasko D, Hansen LA, Masliah E, Butters N, Thal LJ, et al. Neuropsychological deficits associated with diffuse Lewy body disease. *Brain Cogn* 1996; 31: 148-65.
54. Gnanalingham KK, Byrne EJ, Thornton A, Sambrook MA. Motor and cognitive function in Lewy body dementia: comparison with Alzheimer' and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 243-52.
55. Ballard C, O'Brien J, Swann A, Neill D, Lantos P, Holmes C, et al. One year follow-up of parkinsonism in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 219-22.
56. McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *Br Med J* 1992; 305: 673-8.
57. Del Ser T, Munoz DG, Hachinski V. Temporal pattern of cognitive decline and incontinence is different in Alzheimer's disease and diffuse Lewy body disease. *Neurology* 1996; 46: 682-6.
58. Mega MS, Masterman DL, Benson DF, Vinters HV, Tomiyasu U, Craig AH, et al. Dementia with Lewy bodies. Reliability and validity of clinical and pathologic criteria. *Neurology* 1996; 47: 1403-9.
59. 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: 969-78.
60. Briel RC, McKeith IG, Barker WA, Hewitt Y, Perry RH, Ince PG, et al. EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 401-3.
61. Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Shimomura T, Kazui H, et al. Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study. *Neurology* 1998; 51: 357-62.
62. Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, et al. Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 125-30.
63. Wilcock GK, Scott MI. Tacrine for senile dementia of Alzheimer's or Lewy body type. *Lancet* 1994; 344: 544.
64. McKeith I, Del Ser T, Anand R, Cicin-Sain A, Ferrara R, Spiegel R. Rivastigmine provides symptomatic benefit in dementia with Lewy bodies: findings from a placebo-controlled international multicenter study. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 3): A450.

**DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY.  
FORMAS PURAS Y MIXTAS**

**Resumen.** Introducción y desarrollo. *La demencia con cuerpos de Lewy es una enfermedad degenerativa cerebral de causa desconocida, caracterizada clínicamente por deterioro mental progresivo, con fluctuaciones llamativas y episodios confusionales transitorios, alucinaciones y síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios paranoides), signos extrapiramidales e hipersensibilidad a los neurolepticos. El hallazgo patológico principal es la presencia de abundantes cuerpos de Lewy en las neuronas de la corteza, tronco cerebral y otros núcleos subcorticales, pero en muchos casos se asocian cantidades variables de lesiones degenerativas de tipo Alzheimer. Conclusión. En el presente estudio se analizan los aspectos anatomopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de esta enfermedad. [REV NEUROL 2002; 35: 761-5]*  
**Palabras clave.** Demencia con cuerpos de Lewy. Deterioro mental. Enfermedad de Alzheimer. Fluctuaciones cognitivas. Parkinsonismo.

**DEMÊNCIA COM CORPOS DE LEWY.  
FORMAS PURAS E MISTAS**

**Resumo.** Introdução e desenvolvimento. *A demência com corpos de Lewy é uma doença degenerativa cerebral de causa desconhecida, caracterizada clinicamente pela deterioração mental progressiva, com flutuações vistosas e episódios confusionais transitórios, alucinações e sintomas psicóticos (alucinações e delírios paranoides), sinais extrapiramidais e hipersensibilidade aos neurolepticos. O achado patológico principal é a presença de abundantes corpos de Lewy nos neurónios do córtex, tronco cerebral e outros núcleos subcorticais, mas em muitos casos associam-se quantidades variáveis de lesões degenerativas de tipo Alzheimer. Conclusão. No presente estudo analisam-se os aspectos anatomopatológicos, clínicos, de diagnóstico e terapêuticos desta doença. [REV NEUROL 2002; 35: 761-5]*  
**Palavras chave.** Demência com corpos de Lewy. Deterioração mental. Doença de Alzheimer. Flutuações cognitivas. Parkinsonismo.