

Relación entre temblor esencial, enfermedad de Parkinson y demencia con cuerpos de Lewy

P.E. Bermejo, C. Ruiz-Huete, C. Terrón

RELACIÓN ENTRE TEMBLOR ESENCIAL, ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Resumen. Introducción. Aunque el temblor esencial (TE), la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) se consideran enfermedades distintas, existe un solapamiento entre algunas de sus características clínicas, anatomopatológicas y genéticas. Objetivo. Examinar de forma crítica la evidencia a favor y en contra de la asociación entre estas tres patologías. Desarrollo. Las evidencias que apoyan una relación entre el TE y la EP son cada vez mayores, como lo son el hecho de que un temblor postural pueda preceder en años al inicio de otros síntomas extrapiramidales, la implicación de genes comunes en el desarrollo de ambas patologías o la presencia de hallazgos anatomopatológicos comunes. Por otro lado, la EP y la DCL también se han relacionado en varios aspectos, y se ha sugerido incluso que puedan ser parte del espectro clínico de la misma enfermedad. El concepto del TE como enfermedad monosintomática benigna ha cambiado en los últimos años y, al relacionarse con alteraciones cognitivas y cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central, se ha llegado a considerar una patología neurodegenerativa. Conclusiones. El TE, la EP y la DCL podrían ser extremos del mismo espectro clínico. [REV NEUROL 2007; 45: 689-94]

Palabras clave. Cuerpos de Lewy. Demencia. Enfermedad de Parkinson. Locus coeruleus. Rivastigmina. Temblor. Zonisamida.

INTRODUCCIÓN

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y la enfermedad de Parkinson (EP) son dos síndromes comunes con solapamiento de algunos síntomas y signos que sugieren la posibilidad de que formen parte del mismo espectro clínico de una entidad patológica común. El rasgo neuropatológico más característico de estas dos enfermedades es la presencia de cuerpos de Lewy en distintas regiones cerebrales, por lo que se ha propuesto el nombre de enfermedades con cuerpos de Lewy para referirse a las dos.

Por otro lado, la relación entre la EP y el temblor esencial (TE) está cobrando cada vez más importancia, y cada vez se habla más del hecho de que una sea factor de riesgo para la otra y de la existencia de síndromes mixtos. Por último, la demostración en estudios recientes de la presencia de cuerpos de Lewy y de ciertas alteraciones cognitivas y neurodegenerativas en pacientes con TE parecen establecer un nuevo vínculo entre pacientes con esta enfermedad y con la DCL. Todo esto invitaría a incluir el TE en el espectro de las enfermedades con cuerpos de Lewy.

En esta revisión, intentamos agrupar la evidencia a favor y en contra de la asociación entre estas tres enfermedades desde un punto de vista epidemiológico, clínico, patológico, genético, de neuroimagen y de tratamiento.

RELACIÓN ENTRE EL TEMBLOR ESENCIAL Y LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Tanto el TE como la EP se encuentran entre los trastornos del movimiento más frecuentes, por lo que su coexistencia en un mismo paciente puede ocurrir simplemente por casualidad. Sin embargo, existe una evidencia creciente de que el TE puede preceder el comienzo de la EP o que está presente en familiares de

pacientes parkinsonianos en una frecuencia mayor a la esperada, lo que sugiere que el TE puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de la EP.

Epidemiología

El TE afecta a un 4% aproximadamente de la población mayor de 40 años [1], aunque esta cifra puede aumentarse hasta un 14% en pacientes mayores de 65 [2]. Por otro lado, la prevalencia de la EP en la población general se ha estimado en un 1,6% [3]. Existen tanto estudios que han demostrado una mayor prevalencia mayor a la esperada (19%) de EP en pacientes con TE [4], como de TE (6,1%) en pacientes con EP [5]. Sin embargo, existen dos hechos claves que dificultan la interpretación de estos resultados: por un lado, la dificultad para diagnosticar a un paciente parkinsoniano de historia previa de TE por la similitud de los síntomas; y, en segundo lugar, debido a que los pacientes tienden a datar el inicio de su enfermedad cuando apareció el temblor de reposo u otros síntomas más incapacitantes, a pesar del temblor postural leve que ya tenían.

Los estudios familiares aportan conclusiones más convincentes para apoyar esta asociación, y son varios los que han demostrado una mayor prevalencia de temblor de acción en los familiares de pacientes con EP, fundamentalmente en las formas en las que domina el temblor, lo que sugiere un mayor componente genético de esta forma respecto a las otras [6].

Existen estudios que sugieren que el TE infantil puede evolucionar en el adulto a EP en la forma de temblor dominante, lo que sugiere una susceptibilidad heredada de algunos pacientes con TE a evolucionar a EP y, de alguna forma, influir la forma de manifestación [7].

Clínica

La característica clínica común entre el TE y la EP es, sin duda, el temblor. Aunque teóricamente el primero cursa con temblor postural y de acción, y el segundo de reposo, es cierto que en pacientes con EP, además del típico temblor de reposo, a menudo muestran un temblor postural, que es fenomenológicamente similar al del TE. Ésta puede ser una de las causas que más dificulta el diagnóstico del TE en pacientes con síntomas parkinso-

Aceptado tras revisión externa: 15.11.07.

Servicio de Neurología. Clínica Nuestra Señora del Rosario. Hospital de La Zarzuela. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Pedro Emilio Bermejo. Servicio de Neurología. Clínica Nuestra Señora del Rosario. Príncipe de Vergara, 53. E-28035 Madrid. E-mail: pedro_bermejo@hotmail.com

© 2007, REVISTA DE NEUROLOGÍA

nianos [8]. Una forma de temblor postural en la EP es el llamado temblor reemergente, que aparece tras un período de latencia al mantener una determinada postura. Este temblor tiene características similares a las del temblor de reposo parkinsoniano, como las mismas frecuencia y respuesta a levodopa, lo que invita a pensar en un mecanismo fisiopatológico común [9].

Uno de los fenómenos más típicos de los pacientes con EP es la mayor probabilidad de alteración de la olfacción que los sujetos sanos [10], lo que se ha relacionado con la presencia de cuerpos de Lewy en los tractos y bulbos olfatorios [11]. Esta alteración del olfato en pacientes con TE sugiere nuevamente un solapamiento entre los síntomas de ambas enfermedades [12].

Otros síntomas, como fatiga [13], depresión [14] o pérdida de peso [15,16], también se han relacionado entre ambas patologías. Otro estudio ha demostrado un mayor número de fallos en las tareas visuomotoras en los pacientes con TE, hallazgo que es más típico en los pacientes con EP [17]. Por último, probablemente el dato clínico que más relaciona a estas tres patologías, está el deterioro cognitivo, del que hablaremos con más detenimiento al considerar la DCL.

Estudios de neuroimagen

En la tomografía por emisión de positrones (PET) se ha observado que algunos de los pacientes diagnosticados de TE tienen reducida la recaptación de 18F-dopa en el putamen al mismo nivel que los pacientes con EP, lo que se ha interpretado como una disfunción nigroestriatal [18]. Esto mismo se ha observado en familiares de pacientes con EP y en el temblor postural aislado.

El estudio mediante Doppler transcraneal del tronco del encéfalo ha demostrado un aumento de ecogenicidad de la sustancia negra en los pacientes con EP, y se ha sugerido que es un factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad en los sujetos no parkinsonianos [19]. En un reciente estudio, se ha evidenciado que la hiperecogenicidad en la sustancia negra es más frecuente en los sujetos con TE que en los controles (un 16% frente a un 3%), lo que puede corresponder a un riesgo mayor de los pacientes con TE para el desarrollo de EP y a orientar a un mecanismo fisiopatológico común entre estas dos manifestaciones [20].

Recientemente se ha demostrado un déficit del transportador de la dopamina en el estriado medido mediante SPECT con ¹²³I-ioflupano en los pacientes con TE, de forma más significativa en el grupo con formas familiares de esta enfermedad, ante lo cual los autores concluyeron que en estos sujetos el riesgo de desarrollar parkinsonismo en el futuro era mayor [21].

Por todo ello, a pesar de un número elevado de pruebas diagnósticas que se llevan a cabo para distinguir entre el TE y la EP, las descritas sugieren que, según el TE progresa, la disfunción del sistema nigroestriatal puede ser más marcada y contribuir a la génesis del temblor y al desarrollo de una degeneración parkinsoniana.

Hallazgos neuropatológicos

El hallazgo característico de la EP es la presencia de cuerpos de Lewy en las estructuras del tronco cerebral, que posteriormente se expanden a otras áreas según la enfermedad progresa [11, 22]. Aunque en un principio no se identificaron estas formaciones en el TE, cada vez son más los trabajos que sí lo hacen. Uno de los ejemplos más claros es el estudio de Yahr et al [23], que demostró, en una familia con un fenotipo de TE de inicio infantil en la que todos desarrollaron EP, mediante autopsia, la presencia de cuerpos de Lewy con un patrón parkinsoniano típico.

Otros estudios destacan la presencia de estas formaciones en pacientes con TE sin síntomas parkinsonianos asociados. Las regiones cerebrales donde se localizaron preferentemente fueron el *locus coeruleus* y el núcleo dorsal del vago [24,25].

Parece que la afectación neuropatológica de los pacientes con TE se organiza en dos grupos: aquéllos que tienen los cuerpos de Lewy en el tronco del encéfalo y aquéllos que los tienen en el cerebelo. Estos hallazgos sugieren que diferentes posibilidades diagnósticas que cursarían como TE podrían predisponer o no al desarrollo de EP.

Genética

Existe una gran evidencia para suponer una base genética del TE. Sin embargo, aún no está claro cuál es el gen o los genes implicados, y no existe ningún test diagnóstico.

Recientemente, variantes en la región codificadora del gen del receptor D3 (*DRD3*), localizadas en el 3q13.3, se han asociado al TE en varias familias. Este gen también se ha relacionado con las discinesias tardías y las inducidas por levodopa, su expresión está reducida en pacientes con EP y también se localiza en las células Purkinje del cerebelo [26].

El temblor hereditario mentoniano está asociado a un patrón de herencia autosómico dominante y se ha relacionado con la región 9q13-q21, la cual parece estar asociada a una mayor predisposición al desarrollo de EP [27].

Recientes estudios genéticos aportan más evidencia a favor de una asociación entre el TE y la EP. Mientras que la mayoría de pacientes con mutaciones *LRRK2* (*leucine riche repeat kinase 2*) presentan parkinsonismo con buena respuesta a la levodopa, se ha observado una importante heterogeneidad, tanto clínica como patológica, que va desde temblor de acción aislado, EP, DCL y otros parkinsonismos, como la degeneración nigrica sin cuerpos de Lewy y taupatías como un cuadro similar a la parálisis supranuclear progresiva. Esta heterogeneidad entre las familias con mutaciones *LRRK2* sugiere que un proceso patológico simple es capaz de producir distintos fenotipos [28-30].

Por otro lado, se ha demostrado una mayor prevalencia del mismo alelo del gen *NACP-Rep1* (localizado en la región promotora del gen de la α -sinucleína) en pacientes con TE y EP no relacionados [31]. Esto se ha intentado relacionar con la idea de que mutaciones en el gen de la α -sinucleína pudieran interactuar con otros genes no identificados relacionados con la patogénesis del TE y de la EP, favoreciendo la aparición de estas dos enfermedades [32].

Otra publicación describió una familia cubana con fenotipo de EP en la que también se incluían fenotipos de TE y parkinsonismos atípicos, sugiriendo nuevamente una asociación entre las dos enfermedades [33].

Tratamiento

Se trata de un campo que claramente diferencia ambas patologías, ya que las terapias utilizadas para tratar la EP generalmente no sirven para el TE, y viceversa [34,35]. Únicamente la estimulación cerebral profunda del núcleo ventral intermedio del tálamo y, de forma contradictoria, los betabloqueantes, han demostrado cierto efecto terapéutico en el TE y en las formas de EP en las que predomina el temblor [36]. Curiosamente, la zonisamida ha demostrado mejorar tanto el TE [37] como los trastornos motores de la EP [38] y, en un estudio reciente, se han observado efectos beneficiosos en pacientes diagnosticados de ambas patologías [39].

Síndrome temblor esencial-enfermedad de Parkinson

Se trata de una entidad patológica que está cobrando cada vez más importancia y a la que se presupone distinta, tanto del TE puro como de la EP pura. Incluiría la presencia de cuerpos de Lewy, temblor postural y de acción, pérdida del olfato y alteraciones dopaminérgicas. Se ha sugerido como posible explicación la presencia de cuerpos de Lewy en el sistema nervioso central en localizaciones dopaminérgicas diferentes a las del TE o EP por separado [40].

RELACIÓN ENTRE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

La EP y la DCL se utilizan como términos clínicos, mientras que la enfermedad por cuerpos de Lewy se refiere a un término patológico que sería aplicable a ambas enfermedades. La demencia asociada a la EP supondría la unión más significativa entre estas dos entidades.

Epidemiología

Los hallazgos neuropatológicos en un 15-20% de las personas con demencia caucásicas o japonesas son consistentes con el diagnóstico de DCL, y se espera que la incidencia de esta enfermedad se eleve en los países industrializados. La edad de inicio oscila entre 50 y 83 años, y los varones parecen ser afectados más frecuentemente que las mujeres, como sucede en la EP [41,42].

Clínica

La EP cursa con las características de bradicinesia, rigidez, temblor, inestabilidad postural, disfunción autonómica y bradifrenia. Por su parte, la DCL se manifiesta con demencia, signos extrapiramidales, alucinaciones visuales, alteraciones autonómicas y un curso fluctuante. El solapamiento entre ambas enfermedades se produce fundamentalmente por la demencia, que se puede asociar a los pacientes con EP de larga evolución. Por otro lado, entre los factores de riesgo para el desarrollo del deterioro cognitivo y de la demencia en pacientes con EP se encuentran un comienzo tardío de la enfermedad, la depresión y las manifestaciones visuales, factores relacionados con la DCL. Todos los pacientes con demencia asociada a la EP tienen síntomas parkinsonianos, mientras que esta proporción es menor en los pacientes con DCL. Sin embargo, cuando éstos están presentes, los síntomas extrapiramidales parecen ser igualmente graves [43]. De hecho, parece que la discapacidad funcional adicional de la DCL frente a la enfermedad de Alzheimer (EA) se basa en los problemas de motilidad atribuibles a los síntomas motores extrapiramidales [44].

Las alteraciones ejecutivas, de atención y visuoespaciales con relativa conservación de las funciones de la memoria son hallazgos neuropsicológicos característicos tanto de la EP como de la DCL [45].

Estudios de neuroimagen

Estudios con resonancia magnética han demostrado una diferencia entre la EA, con una mayor afectación del hipocampo, y la demencia asociada a la EP y la DCL, en las que la afectación de esta estructura es menor [46]. Esta diferencia estructural podría explicar la menor conservación de la memoria en la EA. Se han encontrado también patrones similares entre la atrofia cerebral de la demencia asociada a la EP y de la DCL, que son distintos de la atrofia de la EA [47].

En estudios con SPECT se ha observado que el patrón de reducción del flujo sanguíneo en el cerebro es diferente entre los sujetos con demencia y EP y DCL, por un lado, respecto a los que tienen EA. Esto sugiere procesos neuroquímicos y patológicos comunes entre las dos primeras enfermedades [48]. Estudios de SPECT con 123I-QNB han demostrado un aumento significativo de los receptores de acetilcolina de tipo muscarínico en el lóbulo occipital, tanto en la EP como en la DCL, lo que se ha relacionado con las alteraciones visuales presentes en estas dos enfermedades [49]. Por otro lado, también estudios con SPECT han demostrado que se produce una pérdida dopaminérgica progresiva, tanto en la DCL como en la demencia asociada a la EP. El deterioro cognitivo y el motor parecen estar asociados, lo que sugiere que la pérdida dopaminérgica puede desempeñar un papel importante en ambas funciones cerebrales [50].

En la DCL también se ha encontrado la hipercogenicidad en la sustancia negra típica de la EP y del TE. Sin embargo, diferencias en el tamaño y la simetría de esta ecogenicidad permiten diferenciar la DCL de las otras dos patologías [51].

Hallazgos neuropatológicos

En ambas entidades el sustrato anatomopatológico son los cuerpos de Lewy. La presencia de éstos en la corteza cerebral y en el tronco del encéfalo se consideran como los hallazgos esenciales de la DCL, aunque también pueden encontrarse placas seniles corticales, neuritas de Lewy y cambios espongiiformes [44]. La densidad de cuerpos de Lewy se ha relacionado con el deterioro cognitivo y las alteraciones visuales [52], aunque la mejor correlación con los síntomas se ha obtenido con las neuritas de Lewy, la pérdida neuronal y los defectos colinérgicos y dopaminérgicos. Recientemente, se ha descrito tanto en la DCL como en la demencia asociada a la EP una degeneración neurítica del estriado, que puede contribuir a la reducción de la respuesta a la levodopa y a la sensibilidad a los neurolépticos. Por otro lado, los cerebros de pacientes con DCL muestran un mayor daño por placas amiloidóticas, neuritas de Lewy y cuerpos de Lewy en el putamen y el caudado que los cerebros de pacientes con EP [53]. Sin embargo, no existe un punto de corte arbitrario en lo que a los hallazgos neuropatológicos se refiere que sirva para distinguir la EP de la DCL [54].

La neurodegeneración del sistema colinérgico parece ser la responsable de las alteraciones motoras no dopaminérgicas de la EP, y se ha implicado en los trastornos de conducta, tanto de la demencia en la EP como en la DCL [55].

Genética

La etiología de la DCL actualmente se desconoce. Sin embargo, parece ser una enfermedad compleja, con una interacción entre factores genéticos y ambientales. Al igual que en otros trastornos neurodegenerativos, como la EP, existen variantes monogénicas de DCL y se ha sugerido una transmisión autosómica dominante con penetrancia baja [56], lo que se ha relacionado recientemente con la fosforilación de una serina de la α -sinucleína [57].

Además de los *loci* específicos para la DCL familiar, se están discutiendo en la actualidad dos factores de riesgo genéticos para el desarrollo de la enfermedad. Por un lado, el alelo de la apoproteína E4, factor de riesgo también para la EA, aparece en pacientes con DCL con placas seniles similares a las de la EA y cuerpos de Lewy corticales [58]. Este alelo también se ha asociado con un riesgo incrementado de desarrollar EP, así como con la presencia de deterioro cognitivo en la EP familiar [59].

Otro factor de riesgo para el desarrollo de la DCL lo constituyen determinados polimorfismos de la debrisoquina 4-hidroxilasa (CYP2D6), una monoxigenasa del citocromo P450. De hecho, se ha estimado que el alelo B de esta enzima se expresa el doble en los pacientes con DCL que en aquéllos diagnosticados de EA, y casi tres veces lo expresado en sujetos con otros tipos de demencia [60].

Algunos alelos de la catecol-O-metil transferasa también se han asociado a la presencia de alucinaciones visuales y deterioro cognitivo, tanto en la DCL como en la EP [61,62].

Por último, se ha sugerido que la proteína LRRK2 es un componente de los cuerpos de Lewy tanto en la EP como en la DCL, por lo que parece desempeñar un importante papel en la formación de estas estructuras y en la patogénesis de estas dos enfermedades [63].

Tratamiento

El tratamiento es muy similar en la demencia asociada a la EP y en la DCL. Con excepción de recientes estudios con inhibidores de la acetilcolinesterasa, fundamentalmente la rivastigmina, no hay ensayos clínicos aleatorizados y controlados que guíen a los clínicos respecto al control de otros síntomas, como el parkinsonismo, la depresión, la psicosis o el trastorno autonómico. Las recomendaciones prácticas para estas alteraciones se basan en la experiencia en la EP y, para la depresión o la disautonomía, en pacientes no parkinsonianos [64]. Por su parte, el empleo de la levodopa no ha demostrado empeorar los síntomas cognitivos de la EP ni de la DCL [65].

RELACIÓN ENTRE EL TEMBLOR ESENCIAL Y LA DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Sin duda estas dos patologías son las más difíciles de relacionar y hasta hace muy poco no se había establecido ningún nexo de unión entre ellas. Sin embargo, las recientes asociaciones del TE con alteraciones cognitivas y la presencia de cuerpos de Lewy en estudios anatomopatológicos han terminado por relacionarlas (Figura).

El espectro clínico del TE como enfermedad monosintomática está siendo progresivamente desplazado y ha incorporado varios trastornos motores, como el temblor y la ataxia, y otros no motores, como alteraciones cognitivas y trastornos de la personalidad. Actualmente, se está proponiendo que el TE pueda ser en realidad un conjunto de enfermedades, unificadas por la presencia del temblor cinético, pero caracterizadas por una marcada heterogeneidad etiológica, clínica y patológica [66,67].

En estudios poblacionales se ha observado una disminución de la puntuación en los test neuropsicológicos respecto a los sujetos sin temblor. Las quejas por olvidos también fueron mayores en el grupo con temblor [68]. Estos déficit subclínicos parecen estar caracterizados por alteraciones de las memorias visuoespacial y verbal, de la atención y de la función ejecutiva. Aunque este patrón de alteración cognitiva no es específico del TE, es consistente con una disfunción del circuito cerebelo-tálamo-corteza [69,70]. Estas alteraciones son similares a las observadas en el grupo de pacientes con EP, lo que se ha sugerido como una alteración común de las vías dopaminérgicas [71].

Un dato en contra de la asociación entre estas patologías es que el patrón de la alteración cognitiva en los pacientes con TE no es totalmente típico de la DCL ni de la demencia que acom-

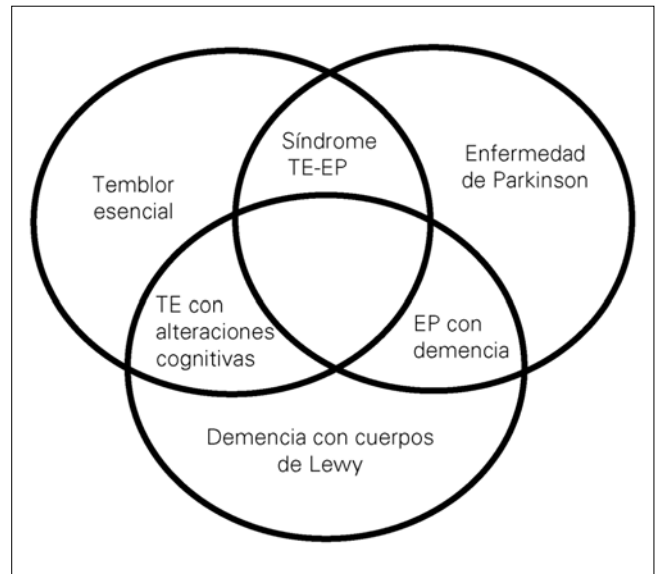


Figura. Relaciones entre el temblor esencial (TE), la enfermedad de Parkinson (EP) y la demencia con cuerpos de Lewy. El síndrome TE-EP, el TE con alteraciones cognitivas y la EP con demencia podrían significar formas mixtas de las tres primeras patologías, que podrían suponer extremos del espectro de la enfermedad.

paña a la EP. De hecho, el TE también se ha intentado relacionar con otros tipos de demencia, como la EA [72].

El TE de inicio en ancianos se ha relacionado con un riesgo aumentado de demencia, aunque no se conoce todavía por qué y requiere más estudios [73,74]. Es importante destacar la importancia de la edad en esta asociación, ya que el TE de inicio en la juventud podría ser en realidad diferente al TE de inicio en ancianos y no asociarse al deterioro cognitivo.

El TE también se ha asociado a otras patologías como la sordera, lo que apoya la idea de que se trata de una enfermedad neurodegenerativa [75]. Un aumento de la frecuencia de depresión también se ha asociado al TE, la EP y la DCL [76]. El hecho de que esta alteración del humor sea reactiva o secundaria a un depósito de cuerpos de Lewy en la amígdala, como se ha sugerido, aún no ha sido aclarado [77].

Además de las alteraciones cognitivas, el segundo gran nexo de unión entre el TE y la DCL es la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro de un elevado número de pacientes con TE. La presencia de estas formaciones en el *locus coeruleus* sucede muy raramente en los cerebros ancianos controles, lo que sugiere que la existencia de cuerpos de Lewy en esta estructura no se debe a un proceso de envejecimiento normal [78,79]. Se ha descrito un paciente con TE de larga evolución en cuyo estudio *post mortem* se apreció una forma restrictiva de enfermedad de cuerpos de Lewy que afectaba de forma exclusiva al *locus coeruleus* [80]. La causa por la que la presencia de cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus* pueda resultar en temblor no está clara, y se ha propuesto que la lesión de esta estructura pudiese resultar en una disminución de la proyección inhibitoria desde el *locus coeruleus* hasta las células de Purkinje cerebelosas.

Sin embargo, también existen datos en contra de la relación entre el TE y la DCL, como lo es el hecho de que no se haya demostrado una base genética común o la heterogeneidad del TE, que podría significar que unas variantes fuesen degenerativas y otras no.

CONCLUSIONES

La presencia de cuerpos de Lewy en los pacientes con TE arroja diversas preguntas importantes, como cuál es la proporción de estos sujetos que tienen cuerpos de Lewy y qué estructuras son las afectadas, o si el temblor de acción puede estar relacionado o no con la patología del *locus coeruleus*. Sin embargo, la pregunta más importante es en qué proporción de estos pacientes se desarrollará una enfermedad por cuerpos de Lewy con ampliación del espectro clínico y evolucionará a una EP o a una DCL. La inclusión del TE en el espectro de las enfermedades con cuerpos de Lewy podría tener importantes implicaciones

prácticas, tanto en el estudio y seguimiento de estos pacientes como en la posibilidad de iniciar precozmente o no la medicación anticolinesterásica.

La pregunta a la que se podría resumir todo lo anterior está en si el TE es un trastorno benigno, excepto por la discapacidad motora, o es un trastorno neurodegenerativo asociado a demencia. Esta última teoría, aunque menos intuitiva para los clínicos, no tiene por qué ser necesariamente incorrecta.

Nuevos estudios sobre las causas y mecanismos de la enfermedad, fundamentalmente en lo referente a la genética, nos ayudarán a despejar estas preguntas en un futuro cercano.

BIBLIOGRAFÍA

- Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, Sasmaz T, Bugdayci R, Aral M, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1804-6.
- Louis ED, Marder K, Cote L, Wilder D, Tang MX, Lantigua R, et al. Prevalence of a history of shaking in persons 65 years of age and older: diagnostic and functional correlates. *Mov Disord* 1996; 11: 63-9.
- Kis B, Schrag A, Ben-Shlomo Y, Klein C, Gasperi A, Spoegler F, et al. Novel three-stage ascertainment method: prevalence of PD and parkinsonism in South Tyrol, Italy. *Neurology* 2002; 58: 1820-5.
- Geraghty JJ, Jankovic J, Zetuskus WJ. Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1985; 17: 329-33.
- Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report on 678 patients. Essential Tremor Study Group. *Ann Neurol* 1994; 35: 717-23.
- Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, Elbaz A, Grossardt BR, McDonnell SK, et al. Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 1607-14.
- Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2007; 13: 67-76.
- Louis ED, Levy G, Cote LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001; 58: 1630-4.
- Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 646-50.
- Ondo WG, Lai D. Olfaction testing in patients with tremor-dominant Parkinson's disease: is this a distinct condition? *Mov Disord* 2005; 20: 471-5.
- Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318: 121-34.
- Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 399-402.
- Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007; 22: 297-308.
- Miller KM, Okun MS, Fernandez HF, Jacobson CE, Rodríguez RL, Bowers D. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 666-72.
- Louis ED, Marder K, Jurewicz EC, Watner D, Levy G, Mejia-Santana H. Body mass index in essential tremor. *Arch Neurol* 2002; 59: 1273-7.
- Kashihara K. Weight loss in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006; 253 (Suppl 7): S38-41.
- Schwartz M, Groszhar D, Inzelberg R, Hocherman S. Dopamine-transporter imaging and visuo-motor testing in essential tremor, practical possibilities for detection of early stage Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 385-9.
- Jankovic J, Contant C, Perlmutter J. Essential tremor and PD. *Neurology* 1993; 43: 1447-9.
- Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006; 70 (Suppl): S249-54.
- Stockner H, Sojer M, Seppi K, Mueller J, Wenning GK, Schmidauer C, et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 414-7.
- Antonini A, Isaías IU, Cilia R, Benti R, Canesi M, Pezzoli G. Striatal dopamine transporter (DAT) abnormalities in patients with sporadic and familial essential tremor (ET): a comparative study with ¹²³I-Ioflupane-SPECT. *Mov Disord* 2005; 20: 172.
- 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.
- Yahr MD, Orosz D, Purohit DP. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 225-31.
- Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Essential tremor pathology: a case-control study from the essential tremor centralized brain repository. *Mov Disord* 2005; 20: 1241.
- Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1004-7.
- Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006; 69: 437-40.
- Grimes DA, Han F, Bulman D, Nicolson ML, Suchowersky O. Hereditary chin trembling: a new family with exclusion of the chromosome 9q13-q21 locus. *Mov Disord* 2002; 17: 1390-2.
- Skipper L, Shen H, Chua E, Bonnard C, Kolatkar P, Tan LC, et al. Analysis of LRRK2 functional domains in nondominant Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 1319-21.
- Khan NL, Jain S, Lynch JM, Pavese N, Abou-Sleiman P, Holton JL, et al. Mutations in the gene LRRK2 encoding dardarin (PARK8) cause familial Parkinson's disease: clinical, pathological, olfactory and functional imaging and genetic data. *Brain* 2005; 128: 2786-96.
- Zimprich A, Biskup S, Leitner P, Lichtner P, Farrer M, Lincoln S, et al. Mutations in LRRK2 cause autosomal-dominant parkinsonism with pleomorphic pathology. *Neuron* 2004; 44: 601-7.
- Tan EK, Matsuura T, Nagamitsu S, Khajavi M, Jankovic J, Ashizawa T. Polymorphism of NACP-Rep1 in Parkinson's disease: an etiologic link with essential tremor? *Neurology* 2000; 54: 1195-8.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. Alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.
- Bertoli-Avella AM, Giroud-Benítez JL, Bonifati V, Álvarez-González E, Heredero-Baute L, Van Duijn CM, et al. Suggestive linkage to chromosome 19 in a large Cuban family with late-onset Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 1240-9.
- Bermejo PE. Tratamiento del temblor esencial. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 222-7.
- Jankovic J. An update on the treatment of Parkinson's disease. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 682-9.
- Pahwa R, Lyons KE, Wilkinson SB, Simpson Jr RK, Ondo WG, Tarsy D, et al. Long-term evaluation of deep brain stimulation of the thalamus. *J Neurosurg* 2006; 104: 506-12.
- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA, Sánchez-Ramos J, Staffetti JF, Sullivan KL. A double-blind placebo-controlled trial of zonisamide (zonegran) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord* 2007; 22: 279-82.
- Murata M, Hasegawa K, Kanazawa I. Zonisamide improves motor function in Parkinson disease: a randomized, double-blind study. *Neurology* 2007; 68: 45-50.
- Bermejo PE. Zonisamide in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22: 2137-8.
- O'Suilleabhain PE. Parkinson disease with severe tremor but otherwise mild deterioration. *Arch Neurol* 2006; 63: 321-2.
- McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 144-7.
- Zaccai J, McCracken C, Brayne C. A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age Ageing* 2005; 34: 561-6.
- Aarsland D, Ballard C, McKeith I, Perry RH, Larsen JP. Comparison of extrapyramidal signs in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000; 13: 374-9.
- McKeith IG, Rowan E, Askew K, Naidu A, Allan L, Barnett N, et al.

- More severe functional impairment in dementia with Lewy bodies than Alzheimer disease is related to extrapyramidal motor dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 582-8.
45. 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.
 46. Tam CW, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia: a comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; 64: 861-5.
 47. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. *Brain* 2004; 127: 791-800.
 48. Mito Y, Yoshida K, Yabe I, Makino K, Hirotsami M, Tashiro K, et al. ³D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107: 396-403.
 49. Colloby SJ, Pakrasi S, Firbank MJ, Perry EK, Piggott MA, Owens J, et al. In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* 2006; 33: 423-9.
 50. Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, Lee VMY, Trojanowski JQ. Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases. *Ann Neurol* 2002; 52: 205-10.
 51. Walter U, Dressler D, Wolters A, Wittstock M, Greim B, Benecke R. Sonographic discrimination of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *J Neurol* 2006; 253: 448-54.
 52. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 2002; 125: 391-403.
 53. Jellinger KA, Attems J. Does striatal pathology distinguish Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies? *Acta Neuropathol (Berl)* 2006; 112: 253-60.
 54. Ballard C, Ziabreva I, Perry R, Larsen JP, O'Brien J, McKeith I, et al. Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum. *Neurology* 2006; 67: 1931-4.
 55. Burn DJ, Rowan EN, Minett T, Sanders J, Myint P, Richardson J, et al. Extrapyramidal features in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies: a cross-sectional comparative study. *Mov Disord* 2003; 18: 884-9.
 56. Galvin JE, Lee SL, Perry A, Havlioglu N, McKeel DW, Morris JC. Familial dementia with Lewy bodies: clinicopathologic analysis of two kindreds. *Neurology* 2002; 59: 1079-82.
 57. Anderson JP, Walker DE, Goldstein JM, de Laat R, Banducci K, Cacchavello RJ, et al. Phosphorylation of Ser-129 is the dominant pathological modification of alpha-synuclein in familial and sporadic Lewy body disease. *J Biol Chem* 2006; 281: 29739-52.
 58. Singleton AB, Wharton A, O'Brien KK, Walker MP, McKeith IG, Ballard CG, et al. Clinical and neuropathological correlates of apolipoprotein E genotype in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 14: 167-75.
 59. Blázquez L, Otaegui D, Sáenz A, Paisan-Ruiz C, Empanaza JI, Ruiz-Martínez J, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele in familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2006; 406: 235-9.
 60. Saitoh T, Xia Y, Chen X, Masliah E, Galasko D, Shults C, et al. The CYP2D6B mutant allele is overrepresented in the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1995; 37: 110-2.
 61. Borroni B, Di Luca M, Padovani A. Catechol-o-methyltransferase gene polymorphism in dementia with Lewy bodies-related psychosis: evidence for a genetic predisposition. *Int Psychogeriatr* 2006; 18: 755-7.
 62. Camicoli R, Rajput A, Rajput M, Reece C, Payami H, Hao C, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and catechol-O-methyltransferase alleles in autopsy-proven Parkinson's disease: relationship to dementia and hallucinations. *Mov Disord* 2005; 20: 989-94.
 63. Zhu X, Babar A, Siedlak SL, Yang Q, Ito G, Iwatsubo T, et al. LRRK2 in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mol Neurodegener* 2006; 1: 17.
 64. Poewe W. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord* 2005; 20 (Suppl 12): S77-82.
 65. Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, McKeith IG, Wesnes K, Burn DJ. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1323-8.
 66. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 447-52.
 67. Benito-León J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-78.
 68. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69-74.
 69. Sahin HA, Terzi M, Ucak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 64-72.
 70. Troster AI, Woods SP, Fields JA, Lyons KE, Pahwa R, Higginson CI, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143-51.
 71. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, Fabbri G, Brusa L, Lenzi GL, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399-402.
 72. Elble RJ, Dubinsky RM, Ala T. Alzheimer's disease and essential tremor finally meet. *Mov Disord* 2007; 22: 1525-7.
 73. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22: 1573-80.
 74. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology* 2006; 66: 1500-5.
 75. Ondo WG, Sutton L, Dat Vuong K, Lai D, Jankovic J. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61: 1093-7.
 76. Samuels SC, Brickman AM, Burd JA, Purohit DP, Qureshi PQ, Serby M. Depression in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med* 2004; 71: 55-62.
 77. López OL, Becker JT, Sweet RA, Martín-Sánchez FJ, Hamilton RL. Lewy bodies in the amygdala increase risk for major depression in subjects with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67: 660-5.
 78. Louis ED, Vonsattel JP, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756-9.
 79. Jellinger KA. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in the aged human brain. *J Neural Transm* 2004; 111: 1219-35.
 80. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JP, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1004-7.

RELATIONSHIP BETWEEN ESSENTIAL TREMOR, PARKINSON'S DISEASE AND DEMENTIA WITH LEWY BODIES

Summary. Introduction. *Although essential tremor (ET), Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB) are considered to be distinct illnesses, there is a certain overlap between some of their clinical, pathological and genetic features.* Aim. *To conduct a critical examination of the evidence for and against the association between these three pathological conditions.* Development. *The body of evidence supporting the notion of a relation between ET and PD is growing all the time; the same can be said of the fact that a postural tremor may appear years before the onset of other extrapyramidal symptoms, the involvement of common genes in the development of both conditions or the presence of common pathological findings. In addition, it has also been suggested that there are several aspects linking PD and DLB, and it has even been claimed that that they might be part of the clinical spectrum of the same disease. The concept of ET as a benign single-symptom disease has changed in recent years and, since it has been related to cognitive disorders and Lewy bodies in the central nervous system, it is now considered to be a neurodegenerative pathology.* Conclusions. *ET, PD and DLB could represent different points on the same clinical spectrum.* [REV NEUROL 2007; 45: 689-94]

Key words. *Dementia. Lewy bodies. Locus coeruleus. Parkinson's disease. Rivastigmine. Tremor. Zonisamide.*