

ARTIGO DE REVISÃO

Parasónia, alteração cognitiva e parkinsonismo. Três capítulos da Neurologia numa só entidade?

Parasomnia, dementia and parkinsonism. Three chapters of Neurology in one entity?

Alexandre Castro-Caldas

Centro de Investigação Interdisciplinar em Saúde da Universidade Católica Portuguesa

Resumo

Discutem-se três entidades clínicas que, podendo ser distintas, muitas vezes convergem num quadro comum: as alterações de sono, a demência e o parkinsonismo. A presença de sinais clínicos respeitantes às três entidades configura o que habitualmente se designa por doença por Corpos de Lewy. Chama-se a atenção para a necessidade de investigar clinicamente os três aspetos quando uma destas entidades se apresenta isoladamente.

Abstract

Sleep disorders, dementia and parkinsonism are three clinical entities that may be present independently as single forms of morbidity or converge as co-morbidities in the same patient. In this case we call it Lewy Body disease. Attention is called for the need to investigate all the three aspects in cases that develop symptoms of either one.

Informações:

Artigo de Revisão,
publicado em Sinapse,
SUPLEMENTO 1, Volume 14,
Número 1, Maio de 2014.
Versão eletrónica em
www.spneurologia.com
© 2014 Sociedade Portuguesa
de Neurologia. Todos os direi-
tos reservados.

Palavras-chave:

Parasónia
Alteração Cognitiva
Parkinsonismo

Key-words:

Parasomnia
Dementia
Parkinsonism

Correspondência

com o autor:
Alexandre Castro-Caldas
Centro de Investigação
Interdisciplinar em Saúde
Universidade Católica
Portuguesa
Palma de Cima
1649-023 Lisboa, Portugal
acaastrocaldas@ics.lisboa.ucp.pt

A ocorrência simultânea de sintomas e sinais neurológicos de tipo parkinsoniano, de alterações cognitivas e de perturbações do sono REM, tem vindo a merecer a atenção quer pela relevância clínica que cada um destes aspetos tem, tanto no que respeita ao diagnóstico como no que respeita ao tratamento, quer pelo interesse da discussão da fisiopatologia. Em geral, quando estão presentes estes três elementos é hábito aceitar o diagnóstico de doença por Corpos de Lewy.

De acordo com o DSM V os critérios de diagnóstico de doença por Corpos de Lewy são: presença de demência e pelo menos dois dos tres sintomas seguintes – alterações flutuantes da atenção e da concentração, alucinações visuais bem estruturadas recorrentes e sinais motores de parkinsonismo. Podem acrescentar-se a estes, como aspetos clínicos frequentes, perturbações do sono REM, sensibilidade grave aos neurolépticos e perturbações da captação de dopamina nos glânglios da base registadas em SPECT ou em PET.

Como tem sido repetido à exaustão, a sintomatologia de tipo parkinsoniano entrou no acervo clínico dos neurologistas pela mão de James Parkinson no início do século

XIX, sendo afirmado claramente por este autor que não havia alterações mentais nestes doentes. Em contrapartida, as relações entre demência e alterações neuropatológicas surgiram no contexto da doença descrita por Alzheimer há 100 anos, descrição essa que não incluía referência a alterações motoras nem a alterações do sono. Finalmente, as alterações do sono que configuram a designação “REM sleep behaviour disorder”¹ foram descritas por Tachibana em 1975 como sendo relacionadas com a privação alcoólica em japoneses e só mais recentemente foram caracterizadas como entidade autónoma sem haver também referência, no início, a problemas motores ou mentais durante a fase de vigília.

Tratar-se-á então de uma associação fortuita ou haverá razões para que se explorem nexos de associação importantes para a clínica?

Embora o diagnóstico da alteração do comportamento do sono REM possa ser feito com base na descrição, feita sobretudo pelos parceiros de noite, de acontecimentos ocorridos durante o sono, para que se faça um diagnóstico seguro é necessário o recurso à polisonografia que inclui não só o registo da atividade elétrica do cérebro como tam-

1) Mostrarei a sigla REM (Rapid Eye Movement) da designação inglesa sem traduzir pois entrou já na linguagem médica corrente.

bém indicações sobre parâmetros motores dos membros, dos olhos, e dos músculos respiratórios e sobre a função cardíaca. Tendo a descrição desta entidade sido feita pela primeira vez na década de 80 do século XX (Schenck et al, 1986) só cerca de 10 anos mais tarde surgiu a sua possível relação com a emergência de Parkinsonismo. É o próprio Schenck, que acompanhando 29 doentes a quem tinha diagnosticado a parasónia, que publica em 1996 um artigo em que dá notícia de 11 destes casos terem vindo a ter sinais de parkinsonismo. Estes sinais registaram-se num intervalo de $12,7 \pm 7,3$ anos depois do início das alterações do sono (Schenck et al 1996).

Se nos mantivermos no nível clínico de análise de sinais e sintomas de doença podemos agora lembrar que embora a demência fosse negada na descrição príncipes da doença de Parkinson, desde muito cedo que se verificou que havia alterações mentais na doença de Parkinson (ver por exemplo Damásio e Castro-Caldas 1975).

Vai longa já a discussão da clínica das alterações mentais na doença de Parkinson. No início, descreviam-se as alterações visuo-perceptivas e as de lentificação do pensamento, designadas por bradifrenia. Quando se introduziu o tratamento farmacológico começaram a descrever-se os efeitos acessórios cognitivos comportamentais, nomeadamente o aparecimento de alucinações (assunto a que nos dedicaremos mais adiante). Finalmente, há hoje o consenso de haver um determinado número de doentes que evolui para um quadro demencial.

O problema é que a avaliação da prevalência desta evolução entre as diferentes séries publicadas é muito grande. Percorrendo os diversos *sites* da *internet* dedicados a este tema encontramos valores entre 30% a 80% ao fim de 10 anos de doença. Esta variação resulta do facto de estarmos perante diversas formas de doença ainda não completamente caracterizadas, ou diversas formas de valorização dos achados ou ainda a diversas formas de tratamento com potencial implicação no estado mental.

A forma extrema desta associação é considerada o complexo Parkinson-Demência, descrito em doentes de Chamorro e que tem uma fisiopatologia particular (Snyder et al 2009), no outro extremo estão naturalmente as duas entidades isoladas.

É possível também encontrar sinais de disfunção extrapiramidal do tipo parkinsoniano em casos avançados de doentes com demência do tipo Alzheimer. Este achado pode dever-se ao efeito da associação do processo degenerativo responsável pela demência com perda fisiológica da função dopaminérgica cerebral que se regista no envelhecimento (De Kayser et al 1990).

Temos então, assim, a convergência de cada uma destas entidades para um estado final comum que de momento dificilmente se compreende em todos os seus detalhes mas que decerto implica orientações clínicas apropriadas.

Se atentarmos à neuropatologia, para encontrarmos um elo de ligação, cedo se suspeitou que só os depósitos de alfa-sinucleína que configuram os corpos de Lewy estariam incriminados. A quantidade destas inclusões e a sua

distribuição topográfica pode justificar a variação da sintomatologia clínica. Porém, as idades mais avançadas em que estas entidades se manifestam, permitem também a associação com outras alterações neuropatológicas sugestivas de doença de Alzheimer como sejam as tranças neurofibrilares e os depósitos de amiloide.

Torna-se muito importante, por estas razões, obter um cuidadoso registo do início de qualquer destas três entidades e da sua evolução no tempo caracterizando, o melhor possível, todos os aspetos até ser possível obter o resultado da neuropatologia. Todos compreendemos a dificuldade destes estudos.

Molano e colaboradores publicaram em 2010 os resultados de um grupo de doentes da Clínica Mayo (Molano et al 2010). Conseguiram resultados de oito doentes que tinham sido diagnosticados inicialmente como “defeito cognitivo ligeiro”. Destes oito casos, sete tinham perturbações do sono REM confirmada por registo poligráfico. Todos eles tinham neuropatologia compatível com o diagnóstico de demência por Corpos de Lewy. Embora a série seja pequena fica a sugestão de realizar com cuidado estudos do sono em casos de deficit cognitivo ligeiro ou, pelo menos, indagar dos sinais clínicos desta alteração do sono. Por outro lado, sete doentes tinham sinais de parkinsonismo pouco antes de falecer e sete relatavam alucinações, num dos casos aparecendo 3 anos antes do início das alterações cognitivas. A natureza do defeito cognitivo inicial era dominada pelas alterações da atenção/função executiva ($n=6$) e disfunção visuo-espacial ($n=6$). Na literatura encontram-se mais casos de evolução de deficit cognitivo ligeiro para doença por Corpos de Lewy que não revemos no presente texto, porém, julgamos ser importante salientar a proposta de Fujishiro e colaboradores (2012). Estes autores chamaram a atenção para a possível associação de alterações cardíacas resultantes da desinervação simpática que parecem ser precoces e distintas entre doença por Corpos de Lewy e doença de Alzheimer em que essas alterações não se registam.

A necessidade de fazer um diagnóstico precoce destas entidades justificou o esforço que tem vindo a ser feito, mas justifica-se também que se procurem os meios mais económicos para o fazer. Neste momento, o recurso a técnicas de imagem mais sofisticadas permitem um diagnóstico mais rigoroso mas há que ponderar o custo destas avaliações. Vários autores tem sugerido medidas próprias feitas com base nos resultados do EEG para distinguir diferentes formas de demência. Roks et al (2008) sugeriram que um “Grand Total EEG score” poderia ser uma medida que permitia a distinção entre doenças por Corpos de Lewy e doença de Alzheimer em estádios iniciais da doença. Esta medida revelou-se sensível e específica neste estudo que contrariou achados negativos anteriores feitos com outras medidas.

Merece menção particular o contributo de Bonanni et al (2008) em que usando múltiplas medidas de EEG foi capaz também e fazer a distinção entre grupos de doentes. Salienta-se a identificação de atividade lenta nas derivações posteriores de todos os doentes com doença por

Corpos de Lewy que se pode compreender face à presença dominante de alterações visuo-espaciais no quadro de disfunção Neuropsicológica destes doentes (Yoshizawa et al 2013).² O esforço deve ainda ser feito na melhoria da avaliação neuropsicológica (ver por exemplo Boeve, 2012).

Terzaghi e colaboradores (2008) vêm levantar a questão por outro ponto de vista. Os doentes que sofrem de alterações do sono REM, confirmadas em estudos poligráficos podem ter defeitos cognitivos. Os autores estudaram 23 doentes com a parasónia do ponto de vista cognitivo e encontraram pior desempenho que o dos grupos de controlo, na repetição de séries de palavras e séries de dígitos na figura complexa de Rey e na memória lógica. Embora com menor intensidade o defeito estava também presente na aprendizagem visuo-construtiva. Por outro lado, o caso relatado por Piette e colaboradores (2007) merece a nossa atenção. Um doente de 56 anos com a forma acinética-rígida de doença de Parkinson foi sujeito a cirurgia para estimulação do núcleo sub-talâmico. Quando o eléctrodo foi implantado definitivamente do lado esquerdo, depois de ter passado por uma longa serie de estimulações experimentais, o doente adormeceu profundamente com agitação motora sugestiva de alteração do sono REM confirmado por EEG. Só acordou 12 horas depois relatando sonhos agitados. Não voltou a acontecer nenhum destes episódios e quando mais tarde se repetiu o processo do lado direito não aconteceu nada de semelhante. Este caso pode ajudar-nos a compreender a proximidade topográfica das lesões responsáveis. Curioso é, porém, registar que o episódio foi único, não havendo mais ocorrências nem nos dias que se seguiram nem na altura em que foi submetido à nova cirurgia. Este facto leva-nos a um novo problema. Enquanto os sinais de doença de Parkinson, podendo flutuar um pouco³, nunca são episódicos, e o mesmo acontece com a Demência de Alzheimer, as alterações do sono REM podem ser transitórias e não acontecem necessariamente todas as noites.

Parece aceitável a correlação destas flutuações com as flutuações da estrutura do sono das capacidades cognitivas dos doentes diagnosticados como tendo doença por Corpos de Lewy.

Pensamos valer a pena refletir um pouco sobre a associação possível de parasónia e defeito de atenção e hiperatividade das crianças. Naturalmente, temos em consideração que o sono das crianças difere na sua morfologia do sono dos adultos, mas sem dúvida que parece importante fazer a aproximação. Têm sido descritas várias alterações do sono em crianças com defeito de atenção e hiperatividades. O trabalho de O'Brian e colaboradores (2003) ajuda-nos a refletir. Estudaram o sono de 47 crianças com o diagnóstico de defeito de atenção e hiperatividade feito por psicólogos, pediátras ou psiquiatras infantis, 53 crian-

ças sem este diagnóstico mas que os pais consideravam ter problemas de sono e 44 crianças sem qualquer problema. Os resultados foram esclarecedores. As crianças com o diagnóstico de defeito de atenção e hiperatividade tinham uma redução do sono REM, um aumento da latência do sono REM e aumento dos movimentos periódicos. As crianças cujos pais referiam alterações do sono só se diferenciavam dos controles pelas alterações do sono REM. Parece, assim, haver alguma relação entre a parasónia e as alterações da atenção, o que poderá eventualmente ser transposto para o que se passa no adulto.

No cérebro adulto e mais envelhecido, as alterações da atenção podem ser relacionadas com as flutuações da perturbação cognitiva e sendo eventualmente o defeito de atenção relacionado com as alterações do sono, admitimos que há uma hipótese a explorar relacionando os dois aspetos. Importa dizer que no estudo de Harding et al (2002) em que se fez a correlação entre as flutuações cognitivas e a distribuição topográfica dos Corpos de Lewy, não foi possível encontrar nenhum valor significativo. Pode, por isso, pensar-se que a perturbação do sono justifique uma acentuação de um defeito cognitivo por razões funcionais e não estruturais.

Em contrapartida, o mesmo estudo revelou uma relação altamente significativa entre a densidade de Corpos de Lewy e a presença de alucinações. Havia mais Corpos de Lewy no córtex temporal (parahipocampo e córtex temporal inferior).

É importante salientar que as alucinações não se relacionam obrigatoriamente com alterações cognitivas já que dos 35 casos com alucinações estudados pelos autores, 4 não tinham demência e tinham grande densidade dos Corpos de Lewy no lobo temporal. Os autores lembram que, embora a patologia relacionada com a doença de Alzheimer envolva a mesma região, é raro estes doentes terem alucinações visuais.

É difícil ainda compreender completamente a natureza do fenómeno alucinatorio. Classicamente as alucinações visuais eram consideradas o resultado de três mecanismos distintos (Manford e Andermam, 1998). O primeiro relaciona-se com atividade epiléptica envolvendo o córtex visual, podendo haver alucinações simples relacionadas com a atividade do córtex visual primário e alucinações complexas, quando está envolvido o córtex de associação.

Em segundo lugar considera-se que a desafereciação do córtex visual ou a privação da informação visual pode dar origem à formação espontânea de imagens visuais. Finalmente, o terceiro mecanismo está relacionado com o tronco cerebral, sendo a explicação da alucinose pântica.

Esta aproximação ao problema das alucinações parece-nos hoje muito redutora e há que repensar todos os circuitos envolvidos na atividade do córtex sensorial, integran-

2) É interessante chamar a atenção para uma observação na clínica destes doentes: é com frequência que eles ao sentarem-se falham o alvo, o que por vezes provoca quedas. A operação do processamento do espaço relativo à região posterior ao corpo – fora do alcance visual – é diferente da que respeita quer ao espaço anterior, quer a espaço distante.

3) Na nossa experiência clínica, acompanhamos um doente com doença de Parkinson que sofria de doença bipolar. Neste caso a flutuação da função motora acompanhava a flutuação do humor. Agravava-se significativamente na fase depressiva e atenuava-se - não precisando quase de medicação – na fase maníaca.

do os processos atencionais, emocionais e de memória. Importa pois recolher com cuidado, em cada caso, a informação referente às alucinações, que nem sempre são referidas espontaneamente pelos doentes. Não podemos esquecer que o período de sono REM é o período em que existe mais atividade do córtex sensorial e, por isso, o período em que se formam as imagens do sonho. Será eventualmente importante considerar que as alucinações nestas doenças se podem considerar resultantes de meca-

nismos idênticos aos do sonho surgidos durante a vigília.

Em conclusão, consideramos que a chamada doença por Corpos de Lewy constitui um dos desafios mais interessantes da Neurologia e que muito nos irá fazer entender sobre a função cerebral. Na clínica, os neurologistas deverão ter atenção a esta associação, qualquer que seja o sinal inaugural: perturbação do sono, perturbação cognitiva ou perturbação extrapiramidal. ■

Referências bibliográficas

- Boeve BE, Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease, *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan; 18 Suppl 1:S41-4.
- Bonanni L, Thomas A, Tiraboschi P, Perfetti B, Varanese S. and Onofri, EEG comparisons in early Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia patients with a 2 year follow-up, *Brain* 2008, 131, 690-705.
- Damásio, A. R. & Castro-Caldas A. Neuropsychiatric aspects In The Clinical uses of L. dopa cap. 6, ed. Gerald Stern, The Medical Publishing Company, Oxford, England, 1975
- De Keyser J., Ebinger G., and Vauquelin G., Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system, *Annals of Neurology* 1990, Vol. 27, Issue 2, pp. 157-161.
- Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E., Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy, *J Neurol Sci.* 2012 Apr 15;315 (1-2):115-9.
- Harding AJ, Broe GA and Halliday GM, Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe, *Brain* 2002, 125, pp. 391-403.
- Manford M. and Andermatt F., Complex visual hallucinations. Clinical and neurobiological insights, *Brain* 1998, 121, pp. 1819-1840.
- Molano J, Boeve B, Ferman T, Smith G, Parisi J, Dickson D, Knopman D, Graff-Radford N, Geda Y, Lucas J, Kantarci K, Shiung M, Jack C, Silber M, Pankratz VS, Petersen R., Mild cognitive impairment associated with limbic and neocortical Lewy body disease: a clinicopathological study, *Brain.* 2010 Feb;133 (Pt 2):540-56.
- O'Brien LM., Ivanenko A., Crabtree VM., Holbrook CR., Bruner JL., Klaus CJ. and Gozal D., Sleep Disturbances in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, *Pediatric Research* 2003 54, 237-243.
- Piette T., Mescola P., Uytdenhoef P., Henriët M., Vanderkelen B., Jacquy J., Seeldrayers P. and Godaux E., A unique episode of REM sleep behavior triggered during surgery for Parkinson's disease, *Journal of the Neurological Sciences* 253 2007 73-76.
- Roks G, Korf ESC., van der Flier WM, Scheltens P and Stam CJ, The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies, *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2008; 79: 377-380.
- Schenck CH et al, Chronic behavioural disorders of human REM sleep: a new category of parasomnia, *Sleep* 1986; 9:293-308
- Schenck CH et al, Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder, *Neurology* 1996; 46:388-393.
- Snyder LR, Cruz-Aguado R, Sadilek M, Galasko D, Shaw CA, Montine TJ., Parkinson-dementia complex and development of a new stable isotope dilution assay for BMAA detection in tissue, *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009 Oct 15;240(2):180-8.
- Tachibana M., Tanaka K., Hishikawa Y., Kanelo Z., A sleep study of acute psychotic states due to alcohol and xxx addiction, *Adv. Sleep Res*, 1975; 2: 177-205.
- Terzaghi M, Sinforiani E, Zucchella C, Zambrelli E, Pasotti C, Rustioni V, Manni R., Cognitive performance in REM sleep behaviour disorder: a possible early marker of neurodegenerative disease?, *Sleep Med.* 2008 May; 9(4):343-51.
- Yoshizawa, H., Vonsattel, JP, Honig L., Early neuropsychological discriminants for Lewy body disease: an autopsy series, *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*, 2013; 84: 1326-1330.