

## **ANATOMIA PATOLOGICA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON**

*Por ADRIANA CIUDAD\**

### **RESUMEN**

*La enfermedad de Parkinson tiene características anatomopatológicas bastante definidas e incluyen la pérdida neuronal de ciertos núcleos y la presencia de Cuerpos de inclusión citoplasmáticos de Lewy. Se comenta las principales características histopatológicas de esta entidad.*

### **SUMMARY**

*Parkinson's disease has definite pathologic features that include neuronal loss and the presence of cytoplasmatic inclusion bodies (Lewy bodies). Main histological features of PD are discussed.*

**PALABRAS-CLAVE :** Pérdida neuronal, Cuerpos de Lewy, locus niger, neuromelanina.

**KEY WORDS :** Neuronal loss, Lewy body, locus niger, neuromelanin.

### **INTRODUCCION**

Las enfermedades que provocan desórdenes del movimiento son bastante comunes en la práctica neurológica y afectan estructuras del sistema nervioso central, sistema nervioso autonómico o se presentan como afecciones multisistémicas variadas, generalmente consideradas dentro del grupo de las enfermedades llamadas degenerativas cuyas características morfológicas más saltantes son: pérdida neuronal y reacción astrocitaria.

Dentro de este gran número de afecciones, la enfermedad de Parkinson es, aún hoy día, un intrigante problema en la investigación.

Tal como fue descrita primeramente por James PARKINSON<sup>1</sup>, la parálisis agitante es una combinación de alteración de los movimientos voluntarios con rigidez y bradicinesia, con o sin temblor de reposo. Pero existen muchas causas de "parkinsonismo" dentro de las cuales men-

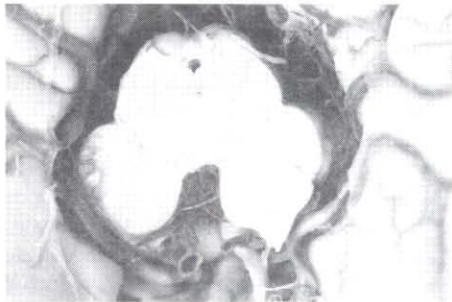
---

\* Jefe del Departamento de Neuropatología del Instituto de Ciencias Neurológicas "Oscar Trelles Montes" y Profesora Principal de Patología Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima-Perú.

cionares solo algunas como la atrofia multi-sistémica, ciertos medicamentos, toxinas o drogas, enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson, alteraciones vasculares, la demencia pugilística, etc<sup>2</sup>. En esta revisión de la anatomía patológica solo nos ocuparemos de la enfermedad de Parkinson idiopática.

### ALTERACIONES MACROSCOPICAS

En la morfología externa del encéfalo, no se observan mayores alteraciones. Es al realizar los cortes del cerebro donde se nota la decoloración del locus niger<sup>3</sup>. Esta formación es habitualmente de color oscuro, más intensa en la porción compacta<sup>4</sup> la que a su vez puede ser dividida en tercios ventrales y dorsales, que son poblaciones celulares funcionalmente diferentes de acuerdo a las regiones: la región ventrolateral tiene menor contenido de melanina que las células en la región dorsomedial y medioventral y su aspecto funcional es también diferente desde el punto de vista de los circuitos de ciertos neurotransmisores como el glutamato, ácido aminobutírico y dopamina<sup>5</sup> (Figura 1).



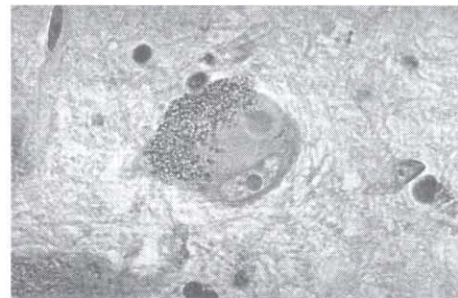
También se encuentra depigmentación de otros núcleos pigmentados como el locus coeruleus, el núcleo dorsal del vago, algunos núcleos reticulares, etc. Asimismo es importante el aspecto normal del globus pallidus, del putamen y del núcleo caudado, hallazgo de normalidad que nos puede hacer diferenciar otras causas de parkinsonismo (por ejemplo, en algunas degeneraciones multisistémicas)<sup>2</sup>.

En aquellas situaciones en que se

encuentre parkinsonismo con lesiones demenciales de etiología variada, es importante la atrofia cerebral de diferente localización y en diverso grado de intensidad<sup>6</sup>.

### ALTERACIONES MICROSCOPICAS

Como se ha dicho anteriormente, la lesión fundamental estriba en la pérdida de neuronas dopaminérgicas de algunos núcleos pigmentados del tronco cerebral y en la presencia de cuerpos de Lewy. Estos corpúsculos son inclusiones intraneuronales descritas por Frederick LEWY en 1912<sup>7</sup> que pueden también verse en otras enfermedades degenerativas del sistema nervioso, aunque en la enfermedad de Parkinson son más frecuentes (Figura 2). Existen dos tipos de cuerpos de Lewy: el clásico en el tronco cerebral, y el cortical. Los cuerpos de Lewy clásicos con inclusiones intraneuronales, redondeadas, de aproximadamente 8 a 30 micras de diámetro, eosinófilas; presentan un centro hialino y un halo periférico pálido. Generalmente se localizan en las neuronas que quedan en el locus niger, locus coeruleus, núcleo dorsal del vago y en otras zonas peritalámicas. En hematoxilina-eosina este centro puede observarse como bandas lamelares concéntricas siendo el halo, delgado y muy poco coloreado. El centro o corazón se colorea en rojo brillante con la coloración tricrómica de Masson o la tartrazina floxina y en microscopía electrónica se observa que corresponde a filamentos muy densos agrupados entre material granular. El halo está conformado por filamentos intermedios de 7 a 20 nm, con una cubierta de material granular y estructuras vesiculares. En una neurona pueden existir uno o más cuerpos de



Lewy<sup>8</sup>. A veces, se puede observar cuerpos pálidos en algunas neuronas del locus niger y del locus coeruleus, como áreas redondeadas de material eosinófilo granular que desplaza a la neuromelanina. Se cree que estas formaciones pálidas podrían ser precursoras de los cuerpos de Lewy pues presentan similar perfil inmunocitoquímico<sup>9-10</sup>.

Los cuerpos de Lewy corticales se ven no solamente en los casos de enfermedad de Parkinson idiopática sino también se observan en la llamada demencia o enfermedad difusa por cuerpos de Lewy<sup>11</sup>. Se localizan especialmente en las capas V y VI de la corteza cerebral de los lóbulos temporales, la ínsula y en las regiones cingulares. A diferencia de los cuerpos de Lewy clásicos, los corticales se presentan, en las coloraciones de hematoxilina-eosina, como formaciones no bien delimitadas, redondeadas, angulares o reniformes no mostrando halo definido<sup>12</sup>. En la microscopía electrónica se observan como filamentos intermedios asociados a material granular denso, en un arreglo paralelo<sup>13</sup>. Con los métodos inmunohistoquímicos se confirma la presencia de ubiquitina como componente mayor tanto de los cuerpos de Lewy clásicos como corticales, pero no se observa claramente en el halo. La ubiquitina es una proteína con un rol importante en la destrucción proteica o en las llamadas proteínas de *shock* o *stress* que se encuentran en varias inclusiones intracelulares<sup>14</sup>. Por lo tanto se sugiere que los cuerpos de Lewy podrían ser la manifestación estructural de una respuesta citoprotectora diseñada para eliminar elementos celulares dañados<sup>15</sup>. Recientemente, se ha determinado la alfasinuclina como un componente importante de los cuerpos de Lewy y cuyo gen se encuentra alterado en algunas formas familiares de enfermedad de Parkinson<sup>16</sup>.

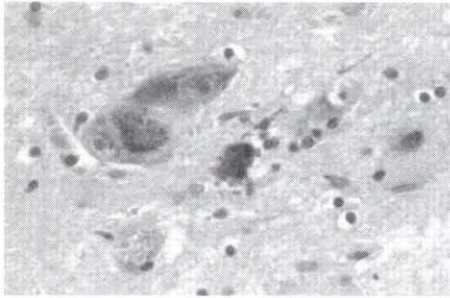
La pérdida de neuronas dopaminérgicas es un hecho bastante evidente en la enfermedad de Parkinson pero su causa es

controversial; se han propuesto varias hipótesis para explicarla siendo tres las más aceptadas:

- 1) La presencia de un agente ambiental que cause la muerte de algunas neuronas;
- 2) El envejecimiento acelerado de ciertas neuronas y
- 3) La susceptibilidad genética.

Se cree que pudiera existir un agente ambiental que produce la muerte de las neuronas pigmentadas del locus niger y por lo tanto se produce una disminución en la cantidad de dopamina en el estriado. Esta hipótesis se ha visto reforzada por el hallazgo de una toxina: el 1-metil-4-fenil-1,2,2,6-tetrahidropiridina (MPTP), que provoca muerte neuronal selectiva en el hombre y en el animal de experimentación<sup>17</sup>. Estudios recientes sugieren que existe una herencia autosómica dominante monogénica en muchos casos de Parkinson y que este factor genético causaría la muerte neuronal o haría a las neuronas más susceptibles a una toxina ambiental<sup>18</sup>. Cualquiera que sean las causas, se conoce que uno de los factores más importantes es el *stress* oxidativo<sup>19</sup> puesto que los radicales libres pueden causar la muerte celular por peroxidación de los lípidos de la membrana produciéndole lesión al igual que a las organelas. El locus niger es rico en dopamina que puede oxidarse por acción de la monoamino-oxidasa produciendo radicales libres. En los pacientes con enfermedad de Parkinson existiría una capacidad reducida para neutralizar los radicales libres o también, pueden haber estado expuestos a un *stress* oxidativo por un factor ambiental<sup>20-21</sup>. Además existe un aumento del hierro total con disminución de la ferritina en el locus niger<sup>22</sup>. Por lo demás, la neuromelanina, que es un producto de la autooxidación de la dopamina, puede formar un compuesto con el hierro potenciando la formación de radicales libres<sup>23-24</sup>. La desaparición de la pigmentación, como se observa en la macroscopía, puede ser vista en el examen

histopatológico, inclusive su acarreo a la circulación a través de macrófagos y astrocitos. (Figura 3).



Es importante en algunas neuronas de las regiones pigmentadas del tronco encefálico, el

hecho de encontrar lesión de las prolongaciones neuronales. Esta lesión de las dendritas parece ser una manifestación más de la muerte neuronal. Se observa la degeneración neurofibrilar evidente en núcleos del sistema dopaminérgico del tronco encefálico y también en el locus coeruleus noradrenérgico, los núcleos del rafe serotoninérgicos<sup>25-26</sup> y aún en el sistema simpático y parasimpático y en todas estas regiones existe la reacción inmunohistoquímica para ubiquitina<sup>27</sup>, considerándose que los cuerpos de Lewy y la desaparición neuronal son los componentes histológicos mayores de la enfermedad de Parkinson<sup>28</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- I. PARKINSON, J. (1817): *Essay on the shaking palsy*, Wittenham and Rowland, Sherwood, Neely and Jones, London.- 2. LOWE, J. LENNOX, G. LEIGH, P. (1997): "Disorders of movement and system degenerations". En: Graham DI, Lantos PL (eds): *Greenfield's Neuropathology*, Ed. Arnold for Oxford Univ. Press, Londres.- 3. TRETIAKOFF, C. (1919): "Contribution a l'etude de l'anatomie pathologique du locus niger". Thesis, Université de Paris.- 4. FOIX, MC. (1921): "Les lesions anatomiques de la maladie de Parkinson" *Rev Neurologique* 28: 593-600.- 5. FEARNLEY, J, LEES A. (1991): "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity". *Brain*; 114: 2283-301.- 6. JENDROSKA, K. (1997): "The relationship of Alzheimer-type pathology to dementia in Parkinson's disease". *J Neural Transm; (suppl)* 49: 24-31.- 7. LEWY, FH. (1912): "Paralysis agitans. I. Pathologisch-Anatomic" En: *Handbuch der Neurologie III*, Berlin: Springer-Vaerlag: 920-33.- 8. PAPPOLLA M. (1986): "Lewy bodies of Parkinson's disease: immune electron microscopic demonstration of neurofilaments antigens in constituent filaments". *Arch Pathol Lab Med*; 110: 1160-3.- 9. DALE G, PROBST, A, LUTHER, P. et al (1992): "Relationships between Lewy bodies and pale bodies in Parkinson's disease". *Acta Neuropath*; 83: 525-9.- 10. MANETTO, V, PERY, G, TABATON, M. et al (1988): "Ubiquitin is associated with abnormal cytoplasmic filaments characteristic of neurodegenerative diseases". *Proc Natl Acad Sci USA*; 85: 4501-5.- 11. BYRNE, E, LENNOX, G, LOWE, J, GODWIN-AUSTEN, R. (1989): "Diffuse Lewy body disease: clinical features in 15 cases". *J Neurol Neurosurg Psych*; 52: 709-17.- 12. GIBB, W, ESIRI, M, LEES, A. (1985): "Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia)" *Brain*; 110: 1131-53.- 13. DICKSON, D, DAVIES, P, MAYEUX, R. (1987): "Diffuse Lewy body disease: neuropathological and biochemical studies in six patients". *Acta Neuropath*; 75: 8-15.- 14. NISHIMURA, M, TOMIMOTO, H, SUENAGA, T. et al (1994): "Synaptophysin and chromogranin A immunoreactivities of Lewy bodies in Parkinson's disease brains". *Brain Res*; 634: 339-44.- 15. GAI, P, BLUMBERGER, P, BLESSING, W. (1996): "Microtubule associated protein 5 is a component of Lewy bodies and Lewy neurites in the brainstem and forebrain regions affected in Parkinson's disease". *Acta Neuropath*; 91: 78: 81.- 16. TROJANOWSKI, J, LEE, W. (1998): "Aggregation of neurofilament and -synuclein proteins in Lewy bodies" *Arch Neurol*; 55: 151-2.- 17. SINGER, T, RAMSAY, R. (1990): "Mechanism of the neuro-toxicity of MPTP, an update" *Fibs Lett*; 274: 1-8.- 18. GOLBE, L. (1990): "The genetics of Parkinson's disease: a reconsideration" *Neurology*; 40: 7-14.- 19. ALAM, Z, DANIEL, S, LEES, A, MARSDEN, C. et al. (1997): "A generalised increase in protein carboxyls in the brain of Parkinson's but not incidental Lewy body disease" *J. Neurochem*; 69 : 1326-9.- 20. COSENTINO, C. (1997): "Apoptosis y sistema nervioso". *Anal Fac Med, UNMSM*; 58: 136-9.- 21. MOCHIZUKI, H, GOTO, K, MORI, H, MIZUMO, Y. (1996): "Histochemical detection of apoptosis in parkinson's disease". *J Neurol Sci*; 137: 120-3.- 22. GALAZKA-FRIEDMAN, J, BAUMINGER, E, FRIEDMAN, A, BARCIKOWSKA, M. et al. (1996): "Iron in parkinsonian and control substantia nigra - a Mossbauer spectroscopy study". *Mov Disord*; 11 : 8-16.- 23. DEXTER D, HOLLEY, A, FLITTER, W. et al (1994): "Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: An HPLC and ESR study". *Mov Disord*; 9: 92-7.- 24. JELLINGER, K, KIENZLE, E, RUMPELMAIR, G. et al (1992): "Iron-melanin complex in substantia nigra of parkinsonian brains: an X-ray microanalysis". *J Neurochem*; 59: 1168-71.- 25. JELLINGER, K. (1991): "Pathology of Parkinson's disease - changes other than the nigrostriatal pathway". *Mol Chem Neuropath*; 14:153-97.- 26. OYANAGI, K, WAKABAYASHI, K, OHAMA, T. et al (1990): "Lewy bodies in the lower sacral parasympathetic neurons of a patient with Parkinson's disease". *Acta Neuropathol*; 80: 558-9.- 27. TAKEDA, S, YAMAZAKI, K, MIYAKAWA, T, ARAI, H. (1993): "Parkinson's disease with involvement of the parasympathetic ganglia". *Acta Neuropathol*; 86: 397-8.- 28. DAMIER, P, KASTNER, A, AGID, Y, HIRSCH, E. (1996): "Does monoamine oxidase type B play a role in dopaminergic nerve cell death in Parkinson's disease?" *Neurology*; 46: 1262-1269.