

Correlações Anatomoclínicas na Doença de Parkinson

Anatomoclinical Correlation in Parkinson's Disease

Ana Lucia Zuma Rosso¹
Denise Hack Nicaretta²
James Pitágoras de Mattos³

Resumo

Braak et al., em 2003, sugeriram que o processo patológico da doença de Parkinson se iniciava nos núcleos motor dorsal do vago e olfativo anterior, com progressão caudo-rostral, em seis estágios. O presente trabalho tem por finalidade correlacionar esses estágios neuropatológicos com as suas respectivas manifestações clínicas. No estágio 1, as alterações bulbares e no núcleo olfativo anterior levam a constipação intestinal, a distúrbios do sono e a hiposmia. No estágio 2, o comprometimento pontino pode induzir a depressão, a ansiedade, a distúrbios do sono e a dor de origem central. No estágio 3, a degeneração no mesencéfalo determina o aparecimento dos sintomas motores clássicos, dos distúrbios cognitivos leves e do ciclo sono-vigília. No estágio 4, as lesões saem do tronco cerebral e atingem, principalmente, o mesocórtex temporal e a amígdala, gerando as disfunções mnemônicas, executivas e a apatia. No estágio 5, as alterações acometem o neocórtex com destaque para as áreas pré-frontais e de associação sensitivas, acentuando as disfunções cognitivas. No estágio 6, a etapa mais avançada, ocorre o comprometimento difuso das áreas corticais primárias e, por conseqüência, o agravamento das dificuldades motoras e do quadro demencial. Os Autores consideram que essas observações possam contribuir, no futuro, para possíveis benefícios terapêuticos.

Palavras-chave: doença de Parkinson, corpos de Lewy, neuropatologia

Abstract

Braak et al., in 2003, suggested that the pathological process of Parkinson's disease begins at the dorsal motor nucleus of the vagus and the anterior olfactory nucleus, in a six-stage caudorostral progression. The objective of our study is to correlate these neuropathological stages with their clinical manifestations. Stage 1-related pathology started at the medulla oblongata and the anterior olfactory nucleus, leading to intestinal constipation, sleep disorders and hyposmia. At stage 2 the lesions on the pons produce symptoms of depression, anxiety, sleep disorders and central pain. In the third stage the degeneration reaches the midbrain and the classical motor symptoms appear as well as mild cognitive and sleep disorders. Stage 4 - related lesions advance upwards and exit the brain stem to the temporal mesocortex and amygdala resulting in mnemonic and executive dysfunctions and apathy. At stage 5 the lesions progress to the neocortex, mainly the prefrontal and sensory association areas, worsening the cognitive dysfunctions. At stage 6, the most advanced phase, there is the spreading of the process into the primary cortical areas, further worsening the motor symptoms and dementia. The Authors speculate that these observations could contribute to the improvement of therapeutic strategies in the future.

Keywords: Parkinson's disease, Lewy bodies, neuropathology

¹ Responsável pelo Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia Prof. Sérgio Novis - UFRJ;

² Responsável pelo Setor de Distúrbios do Movimento do Serviço de Neurologia da 24ª e 25ª Enfermaria da Santa Casa de Misericórdia do Rio de Janeiro;

³ Prof. Adjunto de Neurologia da Faculdade de Medicina - UFRJ.

Correspondência:

Dr. Ana Lucia Zuma Rosso, Rua Santa Clara 50/702, CEP: 22041-012, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

E-mail: anarosso@gmail.com

A doença de Parkinson (DP) é uma condição neurodegenerativa, de causa desconhecida, de instalação lenta e progressiva, definida por critérios clínicos e anatomopatológicos. Descrita por James Parkinson em 1817, caracteriza-se, clinicamente, pela presença de dois ou mais dos sinais ou sintomas da tétrede clássica (tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural); pela assimetria das manifestações e pela resposta favorável à levodopaterapia. Anatomopatologicamente, pela presença de inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas (corpos de Lewy) e pela degeneração e morte dos neurônios pigmentados dopaminérgicos da porção compacta da substância negra (Figura 1). A partir de 2003, estes critérios passaram a ser rediscutidos após as contribuições de Braak e cols.¹ sobre o estagiamento neuropatológico da doença. Além de terem sugerido que as alterações se iniciavam nos núcleos motor dorsal do vago e olfativo anterior, evidenciaram a sua progressão caudo-rostral e, por conseqüência, o envolvimento de outros núcleos e sistemas.

Os Autores esperam que estes novos conceitos possam levar ao reconhecimento precoce da sintomatologia e, assim, trazer benefícios terapêuticos no futuro com o desenvolvimento de drogas neuroprotetoras.

O objetivo deste trabalho é correlacionar os estágios neuropatológicos da DP com as suas múltiplas manifestações clínicas.

Estágios neuropatológicos

No que se refere à neuropatologia, ressalte-se que somente em 1895 foi descrito o comprometimento da substância negra por Brissaud² e, em 1912, as inclusões eosinofílicas intracelulares por Lewy³, assim como, em 1919, o descoramento da substância negra por Trétiakov⁴.

O estagiamento da DP estabelecido por Braak e cols.¹ resultou do estudo de três grupos distintos de achados clínicos e neuropatológicos:

- a) 41 encéfalos de pacientes que tiveram o diagnóstico clínico de DP confirmado por imunocoloração para a alfa-sinucleína;
- b) 69 encéfalos de pacientes sem evidência clínica de parkinsonismo ou outra doença neuropsiquiátrica, mas que exibiam corpos de Lewy neuríticos e/ou globulares;
- c) 58 encéfalos de pacientes sem doença neurológica ou psiquiátrica anterior e sem a presença dos corpos de Lewy.

A fase inicial do estagiamento se baseou na presença dos corpos de Lewy, neuríticos e/ou globulares, em pequeno número na porção caudal do tronco cerebral. A evolução de um estágio para o outro se estabeleceu, não somente pelo aumento do número desses corpos, como também pelo seu aparecimento em novas estruturas, além da degeneração neuronal. Os autores concluíram que a DP tem o seu início no tronco cerebral inferior, particularmente no núcleo motor dorsal do vago e no núcleo olfativo anterior, evoluindo em seis estágios (Tabela 1).

Tabela 1. Estagiamento neuropatológico da doença de Parkinson, segundo Braak et al.¹

Estágio 1 Bulbo	<ul style="list-style-type: none"> – neurônios fusiformes de projeção do n. motor dorsal do vago – células de projeção da zona intermédia reticular – n. olfativo anterior
Estágio 2 Ponte	<ul style="list-style-type: none"> – neurônios de projeção do n. caudal da rafe (magnus, obscurus e pallidus) – formação reticular (n. gigantocelular) – neurônios de projeção do complexo coeruleus-subcoeruleus
Estágio 3 Mesencéfalo e Diencefalo	<ul style="list-style-type: none"> – neurônios de projeção dos subnúcleos posterolateral e posteromedial da substância negra na parte compacta – neurônios de projeção dos n. magnocelulares basais do prosencéfalo (n. septal medial, n. intersticial da banda diagonal e n. basal de Meynert) – segundo setor do corno de Ammon
Estágio 4 Mesocórtex	<ul style="list-style-type: none"> – neurônios de projeção dos n. orais da rafe (linearis, centralis e dorsalis) – n. intersticial da stria terminalis – n. cortical acessório e central da amígdala – claustrum ventral – mesocórtex temporal anteromedial – tálamo
Estágio 5 Neocórtex	<ul style="list-style-type: none"> – primeiro e terceiro setores do corno de Ammon – áreas pré-frontais – áreas de associação sensitivas do neocórtex – campos insulares granular e agranular – córtex do giro do cíngulo anterior
Estágio 6 Neocórtex	<ul style="list-style-type: none"> – áreas pré-motoras – área motora primária – áreas de primeira ordem de associação sensitiva – área sensitiva primária

Correlações Anatomoclínicas

ESTÁGIO 1

As estruturas inicialmente envolvidas neste estágio são o núcleo motor dorsal do vago, a formação reticular bulbar e o núcleo olfativo anterior, evidenciadas pela presença dos primeiros corpos neuríticos de Lewy¹.

O núcleo motor dorsal do vago tem a acetilcolina como neurotransmissor. A perda desses neurônios se expressa por constipação intestinal. Sabe-se que 20% dos idosos apresentam este sintoma, no entanto, na DP, a sua prevalência não é consistente devido à variabilidade da sua definição, podendo ser de 20 a 80% de acordo com a metodologia estabelecida. Alguns estudos sugerem que pode anteceder, em muitos anos, aos clássicos sintomas motores da doença^{5,6,7,8}.

O comprometimento da formação reticular bulbar, cujos neurotransmissores são a noradrenalina e a acetilcolina, conduz aos distúrbios do sono, tais como, insônia inicial, fragmentação, despertar precoce, sonhos vívidos, pesadelos, movimentos periódicos dos membros e distúrbio comportamental da fase REM (DC-REM)^{9,10}.

As alterações no núcleo olfativo anterior, estrutura mediada pela noradrenalina, leva a hiposmia/anosmia. A prevalência da disfunção olfativa nos pacientes parkinsonianos varia de 70 a 90 % e, também, como nos exemplos anteriores, pode anteceder em anos ao surgimento da tetrade clássica^{9,11}.

ESTÁGIO 2

Neste estágio encontramos as primeiras lesões na ponte, especialmente nos núcleos da rafe, na formação reticular e no locus coeruleus¹.

Através do sistema límbico, as células serotoninérgicas dos núcleos da rafe desempenham papel importante na regulação do humor e do afeto. Assim, a deficiência deste neurotransmissor pode levar a depressão e a ansiedade⁹.

A formação reticular, que tem a acetilcolina como neurotransmissor, está relacionada ao ciclo de sono-vigília¹². Sabe-se que 80 a 90% dos pacientes com DP apresentam distúrbios do sono, podendo mesmo preceder as clássicas manifestações motoras¹⁰. Assim, Olson et al.¹³, em 2000, evidenciaram que o DC-REM precederam as manifestações motoras em 52% dos pacientes.

O locus coeruleus noradrenérgico faz parte do sistema envolvido na inibição da dor. Na DP, a dor

constitui uma das manifestações não-motoras, podendo ocorrer em 40% a 75% dos pacientes¹⁴. Além das causas secundárias, tais como, os espasmos distônicos, as alterações músculo-esqueléticas, as síndromes radículo-neuríticas e o desconforto associado à acatisia, os pacientes também podem apresentar a dor primária de origem central. Costumam descrevê-la como sensações álgicas inexplicáveis e bizarras, predominando no lado mais afetado e no período *off*^{14,15}. Afora o locus coeruleus, o giro do cíngulo anterior, a ínsula, o núcleo mediano do tálamo, a amígdala e o hipotálamo também participam do controle da dor.

ESTÁGIO 3

Somente aqui são encontrados os primeiros corpos de Lewy na porção compacta da substância negra mesencefálica (locus niger) e nos núcleos magnocelulares basais do prosencéfalo (n. septal medial, n. intersticial da banda diagonal, n. basal de Meynert)¹.

Na substância negra, os melanócitos produzem dopamina que, transportada pela via nigro-estriatal, é armazenada no núcleo estriado, particularmente no putâmen. Do seu comprometimento resultam os sintomas motores clássicos (tremor, rigidez e bradicinesia) que, no entanto, somente ocorrerão mais tardiamente após 60 % de perda celular.

Os núcleos magnocelulares basais do prosencéfalo, mediados pela acetilcolina, estão correlacionados com a cognição e com o ciclo de sono-vigília. Assim, os distúrbios cognitivos (hipomnésia, desatenção e desconcentração) e os distúrbios do sono (sonolência excessiva diurna e DC-REM) podem anteceder, acompanhar ou suceder aos sintomas motores clássicos⁹.

ESTÁGIO 4

Neste estágio, os corpos de Lewy atingem o mesocórtex temporal anteromedial e central da amígdala, a princípio, preservando o neocórtex. Também estão envolvidos os núcleos orais da rafe (linearis, centralis e dorsalis), tendo a serotonina como neurotransmissor; o núcleo intersticial da stria terminalis; o núcleo cortical acessório; o claustrum ventral e o tálamo¹.

Devido às alterações degenerativas nas conexões do mesocórtex temporal com o neocórtex pré-frontal (por via da amígdala e da formação hipocampal), ocorrem disfunções mnemônicas e executivas, perda da auto-iniciativa e comportamento apático³.

O comprometimento dos núcleos orais da rafe agrava as manifestações anteriormente já citadas nos

estágios 2 e 3, principalmente a depressão e os distúrbios do sono⁹.

ESTÁGIO 5

A partir deste estágio, as alterações neuropatológicas progridem do mesocórtex temporal para o neocórtex^{1,9}. Assim, são acometidas as áreas pré-frontais, as áreas de associação sensitivas, os campos insulares granular e agranular e o giro do cíngulo anterior¹.

O comprometimento do neocórtex acentua as disfunções cognitivas (desatenção e hipomnésia), acrescidas de agnosia e de apraxia, configurando o início do processo demencial⁹.

ESTÁGIO 6

Na etapa mais avançada, estão difusamente acometidas as áreas corticais primárias, destacando-se as pré-motoras (6,8), motora (4) e sensitivas (3,1,2)¹.

Afora as manifestações correspondentes aos estágios anteriores, agravam-se as dificuldades motoras (rigidez, bradicinesia e instabilidade postural), podendo levar à dependência da cadeira de rodas ou, até mesmo, a incapacidade de ficar de pé e de andar (estado grabatário). Costuma ocorrer, ainda, exacerbação das alucinações e dos delírios, assim como, das alterações

cognitivas e comportamentais, evoluindo para quadro demencial grave (demência da DP). O surgimento da demência diminui a qualidade de vida, sobrecarrega os cuidadores e, por vezes, conduz à internação em casas especializadas. Segundo Cummings¹⁷, a demência na DP ocorre mais tardiamente, sendo precedida pelas manifestações motoras, enquanto na demência por corpos de Lewy (DCL), o DC-REM e a demência precedem o quadro parkinsoniano.

O resumo das correlações entre os estágios neuropatológicos, as estruturas envolvidas, os neurotransmissores e as manifestações clínicas encontra-se na tabela 2 e nas figuras 2 e 3.

Considerações adicionais

Alterações visuais e outras disautonomias também são observadas no evolver da DP.

As alterações visuais, geralmente não referidas pelos pacientes e nem reconhecidas pelos médicos, costumam ser diplopia e dificuldades no reconhecimento de contrastes e no ajuste têmporo-espacial. Acredita-se que ocorram por perda das células dopaminérgicas da retina e por degeneração dos circuitos córtico-subcorticais em áreas posteriores¹⁸.

Tabela 2. Correlação entre os estágios neuropatológicos, as estruturas envolvidas e as manifestações clínicas na doença de Parkinson (segundo Braak et al.¹ e Wolters e Braak⁹). DC-REM – distúrbio comportamental da fase REM; SED – sonolência excessiva diurna.

ESTÁGIOS NEUROPATOLÓGICOS	ESTRUTURAS ENVOLVIDAS	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS
1	- n. motor dorsal do vago - formação reticular - n. olfativo anterior	- constipação intestinal - distúrbios do sono (DC-REM). - hiposmia
2	- n. caudal da rafe - formação reticular - n. coeruleus/subcoeruleus	- depressão - distúrbios do sono - dor central primária
3	- locus niger - n. basais do prosencéfalo	- s. motores clássicos - alt. cognitivas e dist. sono
4	- mesocórtex temporal - amígdala - n. orais da rafe	- bradifrenia - apatia - SED e depressão
5	- áreas pré-frontais - neocórtex sensitivo - ínsula - giro do cíngulo	- desatenção e hipomnésia - agnosia e apraxia - demência
6	- áreas pré-motoras - área motora primária - áreas de associação sensitiva	- disfunções sensitivo-motoras - demência grave

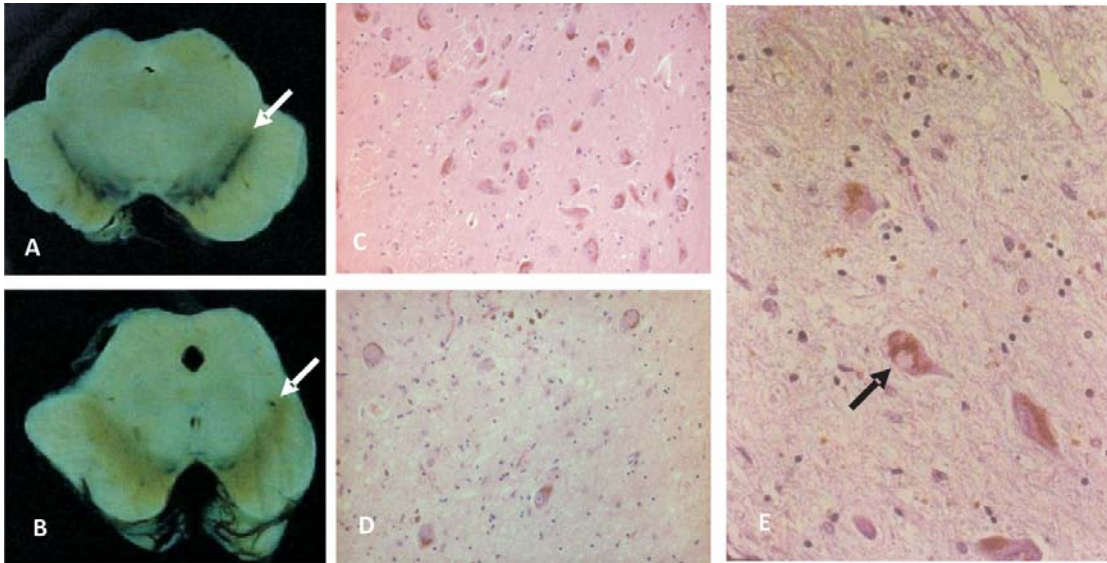


Figura 1. Substância negra na porção ventral do mesencéfalo: A – macroscopia normal; B – macroscopia evidenciando o seu descoramento; C – microscopia normal; D – microscopia evidenciando o despovoamento neuronal; E – inclusão eosinofílica intracitoplasmática (corpos de Lewy). (Material cedido pela Prof. Leila Chimelli – HUCFF-UFRJ).

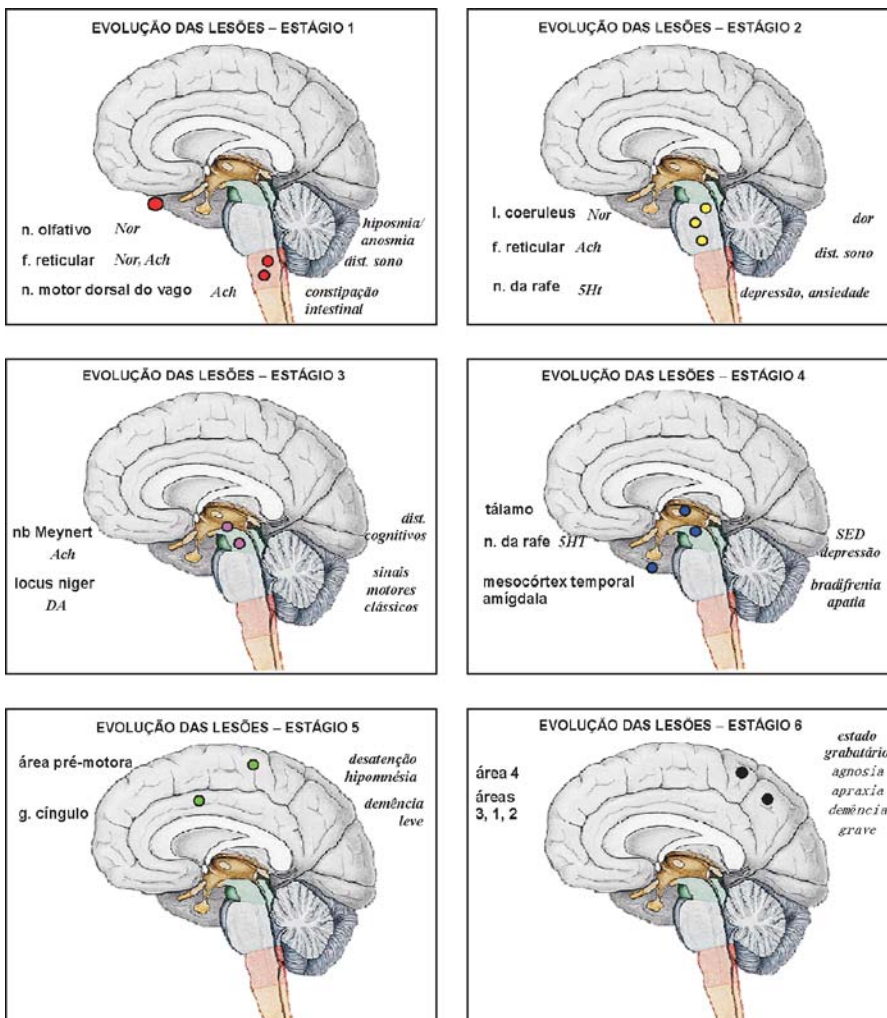


Figura 2. Esquema individualizado dos seis estágios evolutivos neuropatológicos da doença de Parkinson evidenciando as correlações neuroquímicas e clínicas. (Adaptado de F.H. Netter).

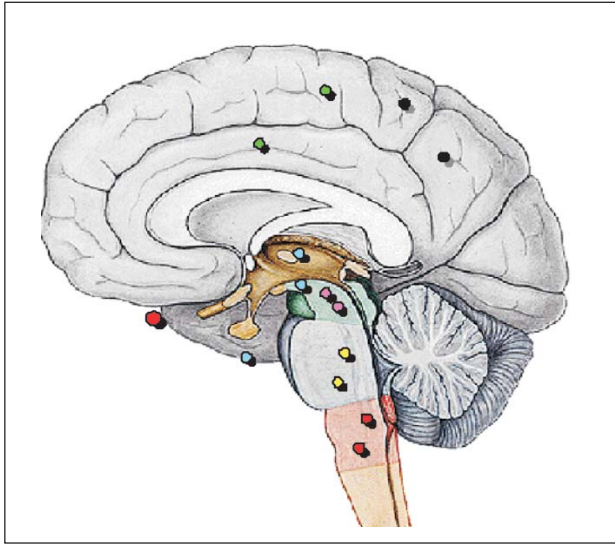


Figura 3. Esquema completo do encéfalo evidenciando os sítios anatômicos comprometidos no estadiamento neuropatológico da doença de Parkinson, segundo Braak et al.¹ Os estágios correspondem às cores: 1 – vermelha; 2 – amarela; 3 – rosa; 4 – azul; 5 – verde; 6 – preta. (Adaptado de F.H. Netter).

As disautonomias mais prevalentes, além das digestivas já abordadas, são: hipotensão postural^{19, 20}, polaciúria, nictúria, micção imperiosa^{21, 22}, disfunção erétil e diminuição²³ da libido²⁴, sudorese e intolerância ao frio e ao calor²⁴, podendo ocorrer a partir do estágio 3. Pelo fato do trabalho de Braak et al. ter se limitado ao encéfalo, não se sabe se resultam do comprometimento do sistema nervoso central (gânglios da base, hipotálamo e centros pontinos), do sistema nervoso periférico (glândula adrenal, neurônios simpáticos pré e pós-gangliônicos e neurônios parassimpáticos pós-gangliônicos) ou de ambos⁹.

Podemos concluir que a DP evolui em seis estágios neuropatológicos, compromete vários neurotransmissores (dopamina, acetilcolina, serotonina, noradrenalina, entre outros) e leva a múltiplas manifestações clínicas (motoras, sensitivo-sensoriais, autonômicas, afetivas, cognitivas, comportamentais e do sono).

Por fim, gostaríamos de ressaltar que o reconhecimento dos sintomas que antecedem ao quadro motor clássico (estágio inicial ou pré-motor) poderá contribuir para o diagnóstico precoce da DP e, assim, num futuro próximo, retardar, estabilizar ou mesmo impedir o seu aparecimento por meio de drogas neuroprotetoras.

Referências

1. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24(2):197-211.
2. Brissaud E. *Leçons sur les maladies nerveuses*, ed. Henry Meige, Masson et Cie, Paris, 1895.
3. Lewy FH. Paralysis agitans. I. Pathologische Anatomie. In: Lewandowski M, ed. *Handbuch der Neurologie*, Band III. Berlin: Springer, 1912, 920-933.
4. Trétiakov C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger. (Thèse). Paris, 1919.
5. Petticrew M, Watt I, Sheldon T. Systematic review of effectiveness evidence of laxative use in the elderly. *Health Technol Assess* 1997; 1:55.
6. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001; 57:456-462.
7. Siddiqui MF, Rast S, Lynn MJ, Auchus AP, Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease: a comprehensive symptom survey. *Parkinsonism Relat Disord* 2002; 8:277-84.
8. Sakakibara M, Shinotoh H, Uchiyama T, Sakuma M, Kashiwado M, Yoshiyama K, Hattori T. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci Basic Clin* 2001;92:76-85.
9. Wolters ECh and Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm* 2006 (Suppl) 70:309-19.
10. Friedman JH, Millman RP. Sleep disturbances and Parkinson's disease. *CNS Spectr*. 2008 Mar;13(3 Suppl 4):12-7.
11. Kranick SM, Duda JE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *Neurosignals*. 2008;16(1):35-40.
12. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.
13. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000 Feb;123 (Pt 2):331-9.
14. Snider SR, Fahn S, Isgreen WP, Cote LJ. Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology* 1976;26:423-429.
15. Chudler EH, Dong WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 1995;60:3-38.
16. Jellinger KA. Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? *J Neural Transm Suppl* 1999;56:1-29.
17. Cummings JL. Dementia with Lewy body: molecular pathogenesis and implications for classification. *J Geriatr Psychiatry Neural* 2004;17:112-119.
18. Bodis-Wolner I & Antal A. Primary visual and visuocognitive deficits. In: Pfeiffer RF & Bodis-Wolner I, ed. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. New Jersey. Humana Press, 2005, 233-244.
19. Goldstein D S. Cardiovascular autonomic dysfunction. In: Pfeiffer RF & Bodis-Wolner I, ed. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction*. New Jersey. Humana Press, 2005, 149 -157.

20. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 May;66(5):354-62.
21. Singer C. Urological dysfunction. In: Pfeiffer RF & Bodis-Wolner I, ed. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction.* New Jersey. Humana Press, 2005, 139-148.
22. Fahn S & Jankovic J. Nonmotor problems in Parkinson's disease. In: Fahn S & Jankovic J ed. *Principles and Practice of Movement Disorders.* Philadelphia. Churchill Livingstone Elsevier. 2007, 193-204.
23. Waters C & Smolowitz J: Impaired Sexual Dysfunction. In: Pfeiffer RF & Bodis-Wolner I, ed. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction.* New Jersey. Humana Press, 2005, 127-137.
24. LeDoux MS. Thermoregulatory Dysfunction. In: Pfeiffer RF & Bodis-Wolner I, ed. *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction.* New Jersey. Humana Press, 2005, 159-172.
25. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm.* 2003 May;110(5):517-36.