



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**DIAGNÓSTICO PRECOCE DA
DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY**

ARTIGO DE REVISÃO

Autor: Eduardo Francisco Miranda Peres Negrão

Orientador: Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo

Correspondência:

Eduardo Francisco Miranda Peres Negrão

Ladeira da Porteladinha, 46, 3030-203 Coimbra, Portugal

eduardo.negrao@gmail.com

ÍNDICE

RESUMO	1
ABSTRACT	3
LISTA DE ABREVIATURAS	5
INTRODUÇÃO	8
METODOLOGIA	9
DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY	10
CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY	12
DOENÇA DE CORPOS DE LEWY E OS SEUS FENÓTIPOS	16
DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY E DOENÇA DE ALZHEIMER	20
DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY	23
CLÍNICA PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY	28
DISFUNÇÃO OLFACTIVA	30
DISFUNÇÃO AUTONÓMICA	32
DISFUNÇÃO VISUOESPACIAL E ALUCINAÇÕES VISUAIS	34
DOENÇA COMPORTAMENTAL DO SONO REM	38
SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS	42
ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS	43
TESTES COGNITIVOS	44
TESTES GENÉTICOS	48
BIOMARCADORES QUÍMICOS	49

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO NA DETECÇÃO PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY	52
ELECTROENCEFALOGRAMA	52
RESSONÂNCIA MAGNÉTICA	54
ESTUDO DO METABOLISMO CEREBRAL – ¹⁸F-FDG PET	58
ESTUDO DA PERFUSÃO CEREBRAL COM SPECT	60
ESTUDO DO TRANSPORTE DE DOPAMINA COM SPECT	61
CINTIGRAFIA ¹²³I-MIBG MIOCÁRDICA	64
CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

RESUMO

A Demência de corpos de Lewy é a segunda forma mais comum de demência neurodegenerativa, sendo responsável por 10-20% dos casos de demência. Caracteriza-se pela presença de corpos de Lewy a nível cortical e, do ponto de vista neuro-químico, pela perda colinérgica cortical e dopaminérgica nigroestriada.

Os critérios de diagnóstico, bem definidos, apresentam uma sensibilidade reduzida, sendo a Demência de corpos de Lewy uma patologia frequentemente mal ou sub-diagnosticada, particularmente nas fases prodrómicas. Adicionalmente, a sobreposição sintomática com a Doença de Alzheimer ou a Demência da Doença de Parkinson torna o seu diagnóstico ainda mais difícil.

Nesta revisão analisou-se a literatura mais actual e relevante acerca do contributo da clínica no diagnóstico precoce da Demência de corpos de Lewy, assim como dos últimos desenvolvimentos a nível de exames complementares de diagnóstico nesta identificação precoce.

Nos últimos anos, vários avanços têm sido conseguidos no sentido de objectivar com maior precisão os sinais e sintomas que surgem precocemente na DCL. Apesar de não se encontrarem muito representados nos critérios de diagnóstico actuais, sintomas como a disfunção olfactiva, disfunção autonómica, disfunção visuoespacial e doença comportamental do sono REM são todos factores preditivos positivos precoces do surgimento posterior de Demência de corpos de Lewy. Realça-se também a importância do Montreal Cognitive Assessment, assim como de outros exames específicos de avaliação das capacidades visuo-construtivas na detecção precoce deste tipo de demência.

Apesar dos testes genéticos e dos biomarcadores químicos não serem ainda opções viáveis para o diagnóstico da Demência de corpos de Lewy, achados como a demonstração de

hipometabolismo occipital na ^{18}F -FDG PET, hipoperfusão occipital na ^{123}I -IMP SPECT, perda de transportadores dopaminérgicos na ^{123}I -FP-CIT SPECT ou dano simpático miocárdico na cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica, têm sido avanços promissores, com elevada sensibilidade na detecção da doença nas fases de défice cognitivo ligeiro.

Um diagnóstico precoce correcto é crucial para permitir a introdução de um plano terapêutico adequado. Uma nova revisão dos critérios de diagnóstico de DCL será necessária depois da condução de estudos multicêntricos longitudinais testando os vários exames existentes, sendo possível que no futuro o diagnóstico precoce de DCL seja cada vez mais uma realidade, permitindo uma gestão segura e adequada da doença a partir das suas fases mais iniciais.

Palavras-chave: Demência de corpos de Lewy, Doença de Alzheimer, Demência da Doença de Parkinson, sinucleinopatias, corpos de Lewy, diagnóstico precoce, défice cognitivo ligeiro, sintomas precoces, testes cognitivos, exames complementares de diagnóstico.

ABSTRACT

Dementia with Lewy bodies is the second most common form of neurodegenerative dementia, being responsible for 10-20% of all dementia cases. Neuropathologically, it presents cortical Lewy bodies, as well as cortical cholinergic loss and nigrostriatal dopaminergic loss, from a neurochemical point of view.

Its diagnostic criteria, albeit well defined, show reduced sensibility, making Dementia with Lewy bodies frequently wrongly or underdiagnosed, particularly in its prodromal stages. Moreover, the symptomatic overlap with Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia make its diagnosis even more difficult.

In this review we analysed the latest and most relevant literature concerning the contribute of clinical information in diagnosing early Dementia with Lewy bodies, as well as the latest developments in imaging and biochemical biomarkers in the early detection of the disease.

Over the last decade, several breakthroughs have been achieved in establishing with greater accuracy the signs and symptoms which occur in early Dementia with Lewy bodies. Despite not being strongly represented in the diagnostic criteria, symptoms such as olfactory dysfunction, autonomic impairment, visuospatial dysfunction and REM sleep behavioural disorder are all early positive predictors of the development of Dementia with Lewy bodies later in life. Furthermore, there has been a highlight on the Montreal Cognitive Assessment, as well as other assessments which evaluate the visuo-constructive abilities, in the early detection of this type of dementia.

Even though neither genetic testing or cerebral spinal fluid biomarkers are currently viable tools for the diagnosis of Dementia with Lewy bodies, findings such as occipital hypometabolism using ^{18}F -FDG PET, occipital hypoperfusion using ^{123}I -IMP SPECT, loss of

dopaminergic transporters using ^{123}I -FP-CIT SPECT or sympathetic myocardial damage using ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy have all been regarded as promising for this purpose, showing high sensitivity for the detection of the disease in its stages of mild cognitive impairment.

An early accurate diagnosis is crucial, allowing the introduction of adequate therapeutics and recruitment for future disease modifying research with better recognition of therapeutic targets. A new revision of the Dementia with Lewy bodies diagnostic criteria will be needed after the conduction of longitudinal multicentre studies using the several existent biomarkers, making the possibility of an early diagnosis a future reality, allowing a safe and adequate management of the disease from its early stages.

Keywords: Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease Dementia, synucleinopathies, Lewy bodies, early diagnosis, mild cognitive impairment, early symptoms, cognitive testing, imaging and biochemical biomarkers.

LISTA DE ABREVIATURAS

- DA – Doença de Alzheimer
- DCL – Demência de corpos de Lewy
- DDP – Demência da Doença de Parkinson
- DÇCL – Doenças de corpos de Lewy
- DP – Doença de Parkinson
- AV – Alucinações visuais
- CL – Corpos de Lewy
- SPECT – Tomografia computadorizada de emissão de fóton único
- TC – Tomografia computadorizada
- RM – Ressonância magnética
- PET – Tomografia de emissão de positrões
- EEG – Electroencefalograma
- DCSR – Doença comportamental do sono REM
- DV – Demência Vascular
- MCI – Défice cognitivo ligeiro
- MCI-DA – Défice cognitivo ligeiro na Doença de Alzheimer
- MCI-DCL – Défice cognitivo ligeiro na Demência de corpos de Lewy
- naMCI-sd – MCI não amnésico de domínio único
- naMCI-md – MCI não amnésico de domínio múltiplo
- MMSE – *Mini-mental state examination*
- WAIS-III – *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*

- WMS-R – *Wechsler Memory Scale-Revised*
- DCLi – DCL incidental
- UPDRS – *Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
- AMS – Atrofia múltipla sistémica
- DRS-C – *Clinical Dementia Rating Scale*
- MoCA – *Montreal Cognitive Assessment*
- APP – Proteína precursora amilóide
- DA-IP – Doença de Alzheimer de início precoce
- DCL-IP – Demência de corpos de Lewy de início precoce
- FIRDA – Actividade δ rítmica e intermitente a nível frontal bilateral
- GTE – *Gran Total EEG Score*
- VPP – Valor preditivo positivo
- VPN – Valor preditivo negativo
- DTI – *Diffusion tensor imaging*
- FA – Anisotropia fraccional
- ROI – *Region of interest*
- VBM – Morfometria baseada em *voxel*
- TBSS – *Tract-based spatial statistics*
- ^{18}F -FDG – ^{18}F -fluorodesoxiglicose
- CMRgIc – Taxa metabólica cerebral da glicose
- BGT – *Bender-gestalt Test*
- ^{123}I -IMP – N-isopropil- ^{123}I -p-iodoanfetamina
- ^{123}I - β -CIT – ^{123}I - β -carbometoxi-3 β -(4-iodofenil)tropano

- ^{123}I -FP-CIT – ^{123}I -fluoropropil-carbometoxi-3 β -(4-iodofenil)tropano
- PPA – *Positive percentage agreement*
- NPA – *Negative percentage agreement*
- ^{123}I -MIBG – ^{123}I -metaiodobenzilguanidina
- Rácio C/M – Rácio coração-mediastino

INTRODUÇÃO

A Demência de corpos de Lewy é a segunda causa mais frequente de demência neurodegenerativa, sendo a mais frequente a Doença de Alzheimer. Apesar da sua prevalência relativamente elevada, é frequentemente mal ou sub-diagnosticada, sobretudo nas suas fases precoces, com repercussões negativas na terapêutica.

Este trabalho descreverá os dados recentes mais relevantes acerca do diagnóstico precoce da Demência de corpos de Lewy. Será feita uma caracterização clínica das suas fases precoces, através da análise de um conjunto de sinais e sintomas, avaliando a facilidade da sua quantificação por meios objectivos e subjectivos. Serão analisados também os exames complementares de diagnóstico existentes na actualidade e o seu contributo para o diagnóstico fidedigno da Demência de corpos de Lewy, particularmente nas fases prodrómicas.

Pretende-se alertar para possíveis pistas diagnósticas cuja identificação precoce no curso da doença permitirão uma melhor abordagem da doença, beneficiando da vantagem do estabelecimento de uma terapêutica precoce adequada. Desta forma, poder-se-á objectivar as possíveis ferramentas existentes que permitem aumentar o grau de suspeição da doença em fases precoces, com a finalidade de evitar erros terapêuticos comuns e o estabelecimento de uma terapêutica adequada.

METODOLOGIA

O presente trabalho realizou-se a partir de uma consulta e análise detalhada da literatura mais recente e relevante sobre o tema. Inicialmente foi feita uma pesquisa pelo Serviço de Documentação e informação do C.H.U.C., através da base de dados Medline com o interface de pesquisa Pubmed, com o seguinte conjunto de palavras-chave: “sintomas e sinais prodrômicos na Demência de corpos de Lewy”. A partir dos 123 resultados gerados, foram incluídos artigos cujo *abstract* se centrava no tema proposto pelos objectivos do artigo, por artigos centrados na diferenciação clínica entre a Demência de corpos de Lewy e a Doença de Alzheimer, assim como artigos sobre exames complementares de diagnóstico. Foram excluídos artigos que visavam alta complexidade nos métodos utilizados, assim como artigos cujo enfoque principal era apenas a Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson ou outras patologias neurodegenerativas exclusivamente. Posteriormente, foram analisados mais artigos acerca dos exames complementares de diagnóstico específicos sugeridos pelos resultados da primeira pesquisa, tendo sido utilizada a base de dados Medline com o interface de pesquisa Pubmed novamente, com recurso às palavras-chave “dementia with lewy bodies” e a palavra-chave correspondente ao exame sobre o qual se desejava obter mais informação. Inicialmente, restringiu-se a pesquisa inicialmente a artigos publicados nos últimos 6 anos, sendo posteriormente incluídos outros mais antigos de relevância actual para o estudo.

Adicionalmente, foram utilizados os livros de texto *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia e Demências, Manual para Médicos*, para consulta e clarificação de informações sobre a Demência de corpos de Lewy e outros tipos de demência.

A DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

A demência é uma patologia degenerativa crónica que afecta o sistema nervoso central, sendo particularmente frequente após os 65 anos de idade. Tem uma repercussão negativa e irreversível sobre a cognição dos doentes, diminuindo profundamente a sua qualidade de vida. A Doença de Alzheimer (DA) é indubitavelmente a etiologia mais comum da demência, ocupando o primeiro lugar a nível de incidência e prevalência^[1].

Nas últimas décadas, novas categorias das demências neurodegenerativas têm sido definidas, com maior destaque para a Demência de corpos de Lewy (DCL) e Demência da Doença de Parkinson (DDP), ambas incluídas no espectro das Doenças de corpos de Lewy (DÇCL), tal como a Doença de Parkinson (DP)^[2,3].

A DCL é a segunda forma mais comum de demência neurodegenerativa, sendo responsável por cerca de 10-20% dos casos de demência^[4,5,6,7]. A prevalência estimada da DCL é cerca de 3,6-6,6% em pessoas com mais de 65 anos e 1,7-30,5% em pessoas com demência com mais de 65 anos^[2]. Um estudo recente determinou que a prevalência da DCL na população geral é de 0-5%, sendo de 0-30% e nos estudos coortes de demência^[6,8,9].

A DCL surge normalmente em idades adultas tardias, entre a 5ª e a 8ª décadas de vida, caracterizando-se pela falência da função cognitiva (com severidade suficiente para afectar o quotidiano do doente), apresentando ainda características nucleares como a existência de alucinações visuais (AV), cognição flutuante e sinais extrapiramidais/parkinsonianos espontâneos. Os doentes com DCL têm um padrão de declínio cognitivo dominado por défices de atenção e execução, mas principalmente por deficiências nas habilidades visuoespaciais e construtivas^[3,5,10,11,12].

Actualmente, o diagnóstico clínico de DCL ocorre em 78-84% dos casos, valor considerado baixo^[2]. A sobreposição de sintomas com a DA, a falta de sensibilização dos médicos quanto a esta doença, assim como a baixa sensibilidade e especificidade dos seus critérios de diagnóstico, são as causas mais frequentemente apontadas para a baixa taxa de diagnóstico clínico^[2].

Neuropatologicamente, os corpos de Lewy (CL) são necessários para o diagnóstico definitivo da doença, mas muitos doentes exibem também características neuropatológicas da DA, como placas amilóides difusas, placas neuríticas e tranças neurofibrilares. De um ponto de vista neuro-químico, a DCL é caracterizada pela perda de marcadores colinérgicos corticais e perda dopaminérgica nigroestriada^[7,8,9]. Muitos sistemas neuroquímicos estão alterados na DCL, sendo as vias dopaminérgica nigric e colinérgica prosencefálica as mais consistentemente afectadas^[1,3].

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

Em 1996 foram estabelecidos pela primeira vez os critérios clínicos para o diagnóstico da DCL (Tabela 1), tendo sido revistos pela última vez pelo *Consortium on DLB* em 2005^[3,4,13].

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico de DCL ^[3,4,13]	
<p>Características centrais (<i>central features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Critério obrigatório 	<p>Declínio cognitivo progressivo de magnitude suficiente para interferir com as funções sociais e ocupacionais</p> <p>Disfunção da memória proeminente ou persistente não ocorre necessariamente nas fases iniciais da doença, sendo mais evidente com a sua progressão.</p> <p>Défices em testes de atenção, função executiva e habilidade visuoespacial podem ser particularmente proeminentes.</p>
<p>Características nucleares (<i>core features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 presentes – <u>DCL provável</u> • 1 presente – <u>DCL possível</u> 	<p>Cognição flutuante com variações pronunciadas na atenção e estado de alerta</p> <p>Alucinações visuais recorrentes, tipicamente bem formadas e detalhadas</p> <p>Parkinsonismo motor espontâneo</p>
<p>Características sugestivas (<i>suggestive features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 1 presente + ≥ 1 <i>core feature</i> – <u>DCL provável</u> • 1 presente + ausência de <i>core features</i> – <u>DCL possível</u>; • Na ausência de <i>core features</i>, não deve ser considerado o diagnóstico de DCL provável apenas com base nas características sugestivas. 	<p>Doença comportamental do sono REM</p> <p>Sensibilidade neuroléptica severa</p> <p>Fraca captação de marcador nos gânglios da base no SPECT de transporte de dopamina</p>
<p>Características de suporte (<i>supportive features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comumente presentes, mas com baixa especificidade diagnóstica; • ≥ 1 critério + ≥ 1 <i>core feature</i> – <u>DCL provável</u> • ≥ 1 critério – <u>DCL possível</u> 	<p>Quedas e síncope de repetição</p> <p>Perda de consciência transitória inexplicada</p> <p>Delírios sistematizados</p> <p>Alucinações de outras modalidades (não visuais)</p> <p>Depressão</p> <p>Preservação relativa do lobo temporal mesial na TC ou RM</p> <p>Redução da captação na cintigrafia ¹²³I-MBG miocárdica</p> <p>Diminuição da captação de marcador no SPECT ou PET das regiões occipitais</p> <p>Ondas lentas predominantes no EEG com ondas espiculadas transitórias no lobo temporal</p>

Segundo estes, a demência é um critério essencial, sendo acompanhada por uma (DCL possível) ou duas características nucleares (*core features*) (DCL provável): alucinações visuais completas bem formadas e detalhadas recorrentes, parkinsonismo ou cognição flutuante. No entanto, a precisão diagnóstica obtida a partir destes critérios é muito variável, devido a problemas relacionados com a adequada avaliação das flutuações, falta de dados empíricos em relação às características centrais ou limitações do próprio estudo (circularidade, ausência de avaliação estandardizada e inclusão de casos com demência avançada)^[3,4,13].

As flutuações da cognição na DCL assemelham-se a sinais de delirium sem causas precipitantes identificáveis. Ocorrem flutuações a nível da cognição, habilidades e excitação. A prevalência destes sintomas varia de 10% a 80%, sendo um critério actualmente bastante criticado. São difíceis de avaliar, até por clínicos experientes, embora sejam de grande utilidade na identificação da patologia. Normalmente são referidas pelos familiares dos doentes como períodos de confusão, sonolência ou episódios de “*staring into space*”^[3].

As alucinações visuais (AV) consistem em imagens completas, bem formadas e detalhadas, de objectos tridimensionais variados, pessoas ou animais, não atribuíveis a distorções da percepção ou ilusões^[4]. Quando recorrentes e bem formadas, são úteis pelo seu aparecimento relativamente precoce na evolução da doença, não diminuindo ou desaparecendo com a progressão da mesma. Estão relacionadas com um maior número de CL no lobo temporal anterior e medial, sendo bons factores preditivos de uma boa resposta a inibidores da colinesterase^[3]. A causa subjacente das AV estará provavelmente associada a uma severa depleção de acetilcolina, embora outros neurotransmissores possam ter um papel contributivo, incluindo a dopamina e a serotonina^[4].

Os sinais de parkinsonismo, incluindo bradicinésia e rigidez, são normalmente bilaterais e ocorrem normalmente no início da demência, embora o momento do seu aparecimento seja

variável. São sinais que apresentam resposta fraca à terapêutica com levodopa, embora pequenos ensaios clínicos tenham mostrado boa tolerância ao fármaco, por vezes mostrando respostas benéficas^[3,4].

Adicionalmente às características nucleares, a mais recente revisão dos critérios de diagnóstico da DCL inclui características sugestivas como a doença comportamental do sono REM (DCSR), sensibilidade severa aos neurolépticos ou baixa captação de marcador nos gânglios da base no SPECT de transporte de dopamina. A avaliação funcional dos transportadores de dopamina com o SPECT de transporte de dopamina fornece informações precisas acerca da integridade do sistema dopaminérgico nigroestriado, sendo um marcador para a degeneração neuronal pré-sináptica. A baixa actividade nigroestriada ocorre na DCL mas não na DA, podendo ser útil na distinção entre as duas^[3,7].

As características de suporte ao diagnóstico de DCL são também comuns, embora inespecíficas, tais como quedas e síncope de repetição, perda de consciência transitória inexplicada, delírios sistematizados, alucinações de outras modalidades (não visuais), depressão, preservação relativa do lobo temporal mesial na TC ou RM, diminuição da captação de marcador no SPECT ou PET nas regiões occipitais, ondas lentas predominantes no EEG com ondas espiculadas transitórias no lobo temporal ou alterações na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica^[2,3,25,8,28]. A cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica, que permite uma quantificação da inervação pós-ganglionar simpática do coração, mostra uma captação baixa na DCL, podendo ter alta sensibilidade e especificidade na diferenciação precoce da DA^[3,7,57,58,59].

Existe uma falta de metodologia válida e fiável para a avaliação das características nucleares da DCL, havendo uma necessidade emergente de melhores métodos para a sua avaliação, de forma a melhorar o diagnóstico clínico da doença^[72]. A maioria dos estudos baseados nos critérios clínicos iniciais publicados em 1996 (entretanto revistos em 1999 e em

2005) reportaram uma alta especificidade (80-100%) mas uma baixa sensibilidade (20-60%), o que significa que sempre que um diagnóstico clínico de DCL foi feito, frequentemente esteve correcto, mas muitos casos não foram detectados, muitas vezes devido à sobreposição de sintomas clínicos com a DA^[3,8]. Os critérios revistos em 2005 adicionaram ferramentas importantes como a sensibilidade severa a neurolépticos e perturbações do sono REM, aumentando a sua especificidade para 95%, embora mantendo uma sensibilidade baixa, de 32%^[2].

DOENÇA DE CORPOS DE LEWY E OS SEUS FENÓTIPOS

Os CL são inclusões intracitoplasmáticas concêntricas de agregados da proteína α -sinucleína, sendo há muito tempo reconhecidos como uma patologia dos núcleos monoaminérgico e colinérgico do tronco cerebral na DP idiopática. Os CL subcorticais encontram-se distribuídos no núcleo dorsal motor do nervo vago, núcleo reticular medular magnocelular, locus ceruleus, núcleo da rafe e no tegumento central, sendo identificados por coloração com hematoxilina e eosina. O hipotálamo, o prosencéfalo, a amígdala e o córtex temporal são particularmente vulneráveis aos CL corticais^[1,3,4,13].

São achados *post-mortem* em cérebros de doentes que em vida sofriam de DP ou DCL, sendo a única forma de confirmar o diagnóstico de ambas as patologias. Podem também ser encontrados em doentes com uma variante da DA^[3,14,15]. Encontram-se em 20-35% de idosos que sofrem de demência e, apesar não ser comum, são esporadicamente encontrados em cérebros de pessoas normais^[4,15]. O *Consortium on DLB International Workshop* concluiu que a probabilidade de um doente ter DCL está relacionada directamente com a severidade da patologia provocada pelos CL e inversamente com a severidade das placas amilóides^[9].

A DÇCL está associada a 2 fenótipos principais: DCL e DP, sinucleinopatias progressivas de origem desconhecida, com manifestações clínicas iniciais distintas, as quais se podem diferenciar patologicamente pela distribuição topográfica da degeneração^[13,16]. A localização maioritária no tronco cerebral, com progressão ascendente, caracteriza a DP, uma doença predominantemente motora, enquanto que a afecção adicional de estruturas límbicas e corticais e/ou a existência de placas de amilóide caracteriza a DDP ou a DCL, que partilham características clínicas, tais como cognição flutuante, AV, parkinsonismo, delírios, alucinações, depressão, DCSR, assim como disautonomia. Pensa-se que podem representar diferentes polos do

espectro clínico da mesma patologia^[3,13,17,18].

Doentes com DP muitas vezes desenvolvem patologia suficiente nas estruturas corticais e subcorticais, evoluindo eventualmente para défice cognitivo ligeiro (MCI) ou DDP^[1]. A demência ocorre em 30-50% de todos os casos de DP e em mais de 80% daqueles cuja sobrevivência supera os 20 anos, ocorrendo tipicamente 10 anos após o início dos sintomas motores^[3]. Comparativamente com a população geral, os doentes com DP têm 6 vezes mais risco de desenvolver demência, sendo a DDP responsável por 3-4% de toda a população que sofre de demência. Os factores de risco para o desenvolvimento da DDP incluem AV precoces e o tipo acinético-rígido da DP^[2].

A instabilidade postural e a dificuldade da marcha estão agravadas na DCL e na DDP, quando comparados com a DP. Numa fase precoce, o parkinsonismo associado à DCL tem tendência a ser menos severo que aquele apresentado tanto na DDP como na DP. Para além disso, sintomas como tremor, bradicinésia e rigidez tendem a ser mais simétricos, predominando no movimento e não em repouso. Um estudo revelou que os doentes com DCL têm uma menor resposta ao tratamento com levodopa, comparando com os doentes com DDP e DP. Põe-se a hipótese de que este efeito possa ser devido aos maiores défices motores iniciais na DDP e na DP^[19].

A sobreposição das características da DCL com a DDP também dificulta a distinção entre estas duas patologias altamente semelhantes^[20]. A distinção clínica actual entre a DCL e a DDP baseia-se no *timing* relativo do aparecimento de parkinsonismo e demência. Doentes que desenvolvem demência durante o ano que precede o início do parkinsonismo, ou mais de 1 ano antes, são diagnosticados como tendo DCL. Doentes que desenvolvem demência 1 ano ou mais após o início de parkinsonismo são diagnosticados como tendo DDP^[2,8,9,13,14,15,21]. Esta distinção clínica é ainda facilitada pela recente revisão dos critérios diagnósticos para DCL (Tabela 1) e a

recente criação de critérios diagnósticos separados para a DDP (Tabela 2)^[13]. Trata-se da melhor distinção possível, visto que a determinação do grau de parkinsonismo, necessário para orientar o diagnóstico para uma ou outra patologia, é puramente subjectivo, variando a acuidade clínica, métodos e definição operacional entre diferentes profissionais de saúde e diferentes centros de estudo^[13,14]. No entanto, é necessário ter em conta que uma aplicação demasiado rígida deste critério pode originar erros, pelo que se aceita um certo grau de arbitrariedade na atribuição do diagnóstico^[22].

Há evidência crescente de que a DCL e a DDP partilham perfis neuropatológicos comuns, assim como cursos clínicos, indicando a possibilidade de pertencerem ao mesmo espectro de doença^[21]. De facto, após o início da demência, os doentes com DDP que apresentam cognição flutuante são clinicamente indistinguíveis dos doentes com DCL^[9,22]. A presença de todos os sintomas no início da doença tem mau prognóstico, tornando a distinção entre DCL e DDP praticamente impossível, quer clínica como neuropatologicamente^[2]. Além disso, a similitude destas duas patologias com a DA, no que diz respeito à disfunção cognitiva, também apresenta dúvidas quanto à possibilidade da sua distinção com base apenas nos seus perfis neuropsicológicos^[20].

No entanto, a DCL deve ser facilmente distinguível da DDP pela apresentação temporal dos sintomas motores extrapiramidais, como mencionado anteriormente, assim como pela presença precoce de AV e pelo impacto da DCSR. É também amplamente aceite que, em relação à DDP, a DCL apresenta alterações cerebrais mais quantitativas do que qualitativas, com perda neuronal menos severa na substância nigra e envolvimento mais frequente da área CA2-3 hipocampal e amígdala^[22].

Tabela 2 - Critérios de diagnóstico de DDP^[13]

<p>Características nucleares (<i>core features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ambos critérios obrigatórios 	<p>Diagnóstico de Doença de Parkinson de acordo com os critérios do <i>UK Parkinson's Disease Brain Bank (Queen Square)</i></p> <p>Demência de início insidioso e progressão lenta na presença de DP, definida por:</p> <p>Disfunção de mais de um domínio cognitivo</p> <p>Disfunção que representa um declínio em relação ao estado pré-mórbido</p> <p>Disfunção que afecta o quotidiano do doente, não atribuível a disfunção motora ou autonómica</p>
<p>Características associadas (<i>associated features</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DDP provável</u>: perfil de disfunção cognitiva em pelo menos 2 dos 4 domínios e pelo menos 1 dos sintomas comportamentais; • <u>DDP possível</u>: perfil de disfunção cognitiva em 1 ou mais domínios, independente da afecção do comportamento 	<p>Cognição</p> <p>Disfunção atencional, podendo flutuar ao longo de vários dias</p> <p>Disfunção das funções executivas (ex: planeamento, conceptualização, iniciação, bradifrenia, etc.)</p> <p>Linguagem preservada, embora possam existir défices a nível de encontrar palavras (<i>word-finding</i>) e compreensão de frases complexas</p> <p>Disfunção de memória, normalmente com melhor reconhecimento do que evocação</p> <p>Comportamento</p> <p>Apatia</p> <p>Alterações no humor e personalidade, incluindo depressão e ansiedade</p> <p>Delírios (frequentemente do tipo paranóide)</p> <p>Alucinações, normalmente visuais, complexas e bem-formadas</p> <p>Sonolência diurna excessiva</p>
<p>Características que tornam o diagnóstico incerto</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DDP provável</u> – nenhuma pode estar presente; • <u>DDP possível</u> – podem estar as 2 presentes 	<p>Outra anormalidade capaz de piorar a cognição, mas não considerada a causa da demência (ex: doença vascular em exames de neuroimagem)</p> <p>Intervalo temporal desconhecido entre sintomas motores e cognitivos</p>
<p>Características que sugerem outra condição causadora da disfunção mental</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>DDP descartada</u> – basta 1 estar presente 	<p>Anormalidades cognitivas e comportamentais ocorrem apenas no contexto de outras condições, tais como estados confusionais devido a doença sistémica ou intoxicação, ou patologia depressiva major</p> <p>Características consistentes com demência vascular provável, de acordo com os critérios NINDS-AIREN</p>

DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY E DOENÇA DE ALZHEIMER

A DCL e a DA são patologias distintas do ponto de vista neuropatológico, embora possuam uma apresentação clínica muitas vezes sobreponível, sendo difícil para o médico menos experiente a diferenciação das duas. Ambas são semelhantes no seu curso insidioso e progressivo, sendo comum a ocorrência de um diagnóstico clínico de DA em muitos doentes com DCL, frequentemente estabelecendo-se o diagnóstico correcto apenas no momento da autópsia^[4].

Embora sejam facilmente confundidas, vários estudos demonstraram maiores défices na atenção e percepção visual na DCL, enquanto que a DA está mais associada a maior disfunção da memória e da capacidade de nomeação^[4,9]. Cognitivamente, os doentes com DCL tendem a ter mais problemas com as funções executivas (planeamento, priorização, sequenciação), mas melhor memória verbal que os doentes com DA^[9]. As dificuldades de memória, quando presentes na DCL precoce, são leves, contrariamente às afecções profundas encontradas na DA^[4]. Num estudo com 9 casos de DCL pura, 57 de DCL/DA e 66 de DA, os doentes com DA tiveram piores resultados em tarefas de memória verbal. Os doentes com DCL tiveram piores resultados nas tarefas de aptidões visuoespaciais (dificuldades no desenho do relógio ou cópia de figuras), indicando diferenças na maneira como DA e DCL afectam a memória^[23]. O padrão neuropsicológico da DCL é, portanto, diferente daquele exibido na DA, com o funcionamento executivo-atencional e/ou visuoespacial mais comumente afectado, estando a memória e a linguagem relativamente preservados^[1,13].

No que diz respeito a outros sintomas que não a disfunção da cognição, há vários outros pontos de diferenciação entre as duas doenças. As alucinações são típicas da DCL, não ocorrendo na DA, não estando associadas às doses de levodopa ou à presença de um estado "on" (movimento) ou "off" (sem movimento)^[24]. Quanto ao carácter flutuante da cognição, trata-se de

um aspecto maioritariamente exclusivo da DCL. As técnicas de avaliação das flutuações, normalmente inexistentes na DA, produziram resultados significativamente diferentes entre os doentes com DCL e DA, em 4 itens: 1- letargia e sonolência diurna; 2 - tempo de sono diurno de 2 horas ou mais; 3 - olhar vago durante períodos longos; 4 - episódios de fluidez de ideias desorganizada ou ilógica. A presença de 3 ou 4 destes itens ocorreu em 63% dos doentes com DCL, comparando com 12% dos doentes com DA e 0,5% dos doentes com envelhecimento normal. Um score de 3 ou 4 itens aponta para um VPP de 83% no diagnóstico clínico de DCL em vez de DA, enquanto um score de menos 3 itens aponta para um VPN de 70% para a ausência de DCL, a favor de DA. Estas informações sugerem que as flutuações cognitivas são elementos diferenciadores de DCL e DA, com utilidade diagnóstica razoável^[4].

A forma como as duas patologias afectam os sistemas de neurotransmissores apresenta-se de forma distinta. A perda profunda de neurónios colinérgicos e os níveis de acetiltransferase severamente reduzidos ocorre precocemente no curso da DCL, enquanto que na DA e nos controlos normais há pouca diferença antes da doença avançada. Doentes em fases avançadas de DA podem ter aspectos clínicos semelhantes a doentes em estadios iniciais de DCL^[4]. Relativamente ao metabolismo dopaminérgico, uma degeneração nigroestriada severa e redução do transporte de dopamina pré-sináptico é característico da DCL, DP e DDP. Na DA, o metabolismo dopaminérgico está bem preservado, sendo indistinguível dos controlos saudáveis. Finalmente, as anomalias colinérgicas são comuns tanto na DA, como na DCL e DDP, embora tendam a ser mais severas na DCL^[9].

Neuropatologicamente, a DA clássica está associada a placas amilóides e tranças neurofibrilares, sendo incomum o achado de CL, excepto numa variante rara da doença^[3,14]. A DCL é caracterizada por CL nas regiões corticais e subcorticais do cérebro, assim como placas amilóides, sendo as tranças neurofibrilares menos comuns^[9]. No entanto, as placas amilóides na

DA possuem um núcleo de $A\beta_{40}$ com processos neuríticos de proteína tau, enquanto a DCL apresenta placas compostas primariamente por $A\beta_{42}$, com ausência de proteína tau^[4].

Quanto ao estudo imagiológico, os doentes com DA mostram atrofia significativa do hipocampo, enquanto os doentes com DCL apresentam pouca ou nenhuma atrofia hipocampal na RM^[1,4]. Comparando com DA, a ressonância magnética com análise por *voxels* (*voxel-based MRI*) revela que na DCL existe escasso atingimento cortical e uma agregação de perda de substância cinzenta nas regiões colinergicamente ricas dos núcleos de Meynert no prosencéfalo e mesencéfalo. Os neuritos de Lewy são inclusões positivas para α -sinucleína disseminadas, localizadas nos processos neurais, afectando preferencialmente as estruturas límbicas e o lobo temporal^[4].

No que diz respeito a outros exames complementares, os doentes com DCL exibem hipometabolismo occipital na ^{18}F -FDG-PET, nenhuma fixação cortical anormal na PET com amilóide e reduzida fixação nigroestriada no SPECT de transporte de dopamina, achados raros na DA^[1].

A principal importância em distinguir, em vida, a DCL da DA, prende-se com o facto dos doentes com DCL sofrerem sérios efeitos adversos com a toma de neurolépticos, apresentando também respostas dissimilares à terapêutica com inibidores da colinesterase^[2,5].

DIAGNÓSTICO PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

A DCL é uma patologia mal diagnosticada e sub-diagnosticada, frequentemente classificada incorrectamente como DA, demência vascular (DV) ou delirium^[9]. Os doentes nas fases iniciais da doença apresentam frequentemente alterações psiquiátricas ou de atenção, sem redução da função de memória, falhando o diagnóstico pelo rastreio baseado em avaliação da memória. As incertezas quanto ao diagnóstico correcto nas fases precoces do declínio cognitivo tornam a obtenção de um diagnóstico específico desafiante, dada a ampla gama de diagnósticos diferenciais. Os sintomas muitas vezes não são reconhecidos, ignorados ou confundidos com patologia psiquiátrica^[11]. As características clínicas nucleares nem sempre são fáceis de identificar ou avaliar de uma forma fiável, exercício particularmente difícil nos estadios iniciais da doença, sendo manifestamente difícil a sua distinção dos outros tipos de demência apenas com base nas características clínicas^[9]. Nos estadios muito avançados, o diagnóstico diferencial revela-se ainda mais difícil, quando a sua apresentação se assemelha à de outros tipos de demência^[8].

Em geral, o diagnóstico clínico de DCL tem alta especificidade (>95%) mas baixa sensibilidade (cerca de 30%)^[2,3,8,9]. Estudos utilizando doentes com diagnóstico definitivo anatomo-patológico de DCL mostraram que a precisão do diagnóstico clínico de DCL tem sido reduzida, variando de 34% a 65%, sendo essa precisão ainda mais baixa no que diz respeito ao diagnóstico precoce^[5].

O défice cognitivo ligeiro (MCI) representa um estado transicional entre a cognição normal e a demência leve, sendo classificado como amnésico ou não amnésico. Tem-se procurado identificar doentes com MCI que têm maior risco de progressão para demência, dado que intervenções farmacológicas poderão potencialmente atrasar essa progressão^[25]. Contudo, o

conhecimento actual do MCI baseia-se no espectro evolutivo da DA (MCI-DA). Poucos esforços têm sido feitos com o objectivo de identificar outros subtipos de MCI, nomeadamente o da DCL (MCI-DCL)^[21].

O estadio clínico pré-demencial da DA, caracterizado por alterações de memória, encontra-se actualmente descrito nos critérios de diagnóstico propostos para o MCI (Tabela

Tabela 3 – Critérios de diagnóstico de MCI^[14]

1 - presença de uma queixa de perda de memória ou evidência objectiva de declínio de memória;
2 - evidência objectiva de défice de memória em testes formais;
3 - cognição global e actividades funcionais intactas.

3)^[14]. Este reconhecimento do MCI-DA gerou investigação de grande utilidade, ao permitir a identificação de indivíduos em risco de desenvolver DA e o desenvolvimento de inúmeros ensaios clínicos de prevenção secundária de DA^[15]. Muitos estudos revelaram que padrões imagiológicos específicos e testes psicológicos em doentes com défice cognitivo ligeiro têm a capacidade de prever a progressão para a DA. Em contraste, há pouca informação em relação aos padrões específicos das fases prodrómicas da DCL, algo que se prende fortemente com a falta de uma definição actual das características clínicas precoces da DCL^[10].

O perfil neuropsicológico da DCL estabelecida é caracterizado por envolvimento proeminente das vias atencionais/executivas frontais e das vias visuoespaciais parieto-occipitais. No entanto, o perfil clínico do estado pré-demencial da DCL ainda não foi elucidado, mas é possível que abranja as mesmas áreas neuroanatómicas, ainda que em menor grau^[14]. Com o estabelecimento de critérios diagnósticos para a DCL, as atenções estão agora viradas para as suas características clínicas precoces^[20]. A elucidação do fenótipo precoce da DCL pode ser útil no estudo da progressão clínica da mesma, permitindo uma intervenção mais precoce nesses doentes^[15,20].

Um sinal ou sintoma precoce define-se pela sua relação temporal com o aparecimento da perda de memória, evento que marca o início dos sintomas demenciais. Qualquer sintoma ou

sinal que surja antes da perda de memória e esteja relacionado com a fisiopatologia da DCL, é considerado como manifestação precoce ou prodrômica de demência^[10].

Sintomas não motores, como disfunção autonómica, disfunção visuoespacial, disfunção olfactiva e DCSR são cada vez mais reconhecidos como sinais clínicos que permitem a detecção precoce de DCL, antecedendo os sintomas motores em anos ou décadas^[10]. A perda profunda de neurónios colinérgicos e níveis de acetiltransferase severamente diminuídos ocorrem precocemente na DCL, enquanto que na DA e nos controlos normais mostram escassas alterações antes da doença avançada. A depleção colinérgica é dos possíveis mecanismos das manifestações sintomáticas da DCL precoce^[4].

Estudos recentes relatam que a disfunção olfactiva, depressão e diminuição dos movimentos intestinais na vida tardia, estão associados a CL incidentais, isto é, presença de CL em cérebros de indivíduos sem história de parkinsonismo ou demência em vida. Esta achado é consistente com a hipótese de que os CL incidentais podem representar a fase prodrômica de DCL^[10].

Embora um diagnóstico diferencial preciso seja necessário, existem poucos sintomas específicos nas fases precoces da DCL, sendo os sintomas comuns a outras patologias demenciais. Consequentemente, é muitas vezes difícil chegar a um diagnóstico correcto tendo por base apenas a apresentação clínica, cuja sensibilidade e especificidade são ainda pobres^[12].

A heterogeneidade clínica da DCL faz com que os doentes tenham maior disfunção funcional e, consequentemente, menor qualidade de vida que doentes com DA, mesmo quando o nível da demência é semelhante^[2,6,26]. Também a avaliação diagnóstica da DCL e DDP requer mais recursos que a DA, devido à combinação de défices cognitivos e físicos^[2]. Um estudo recente demonstrou que a DCL tem um curso mais agressivo, com maior taxa de mortalidade e um menor intervalo de tempo até à dependência total dos cuidados de saúde, levando a uma

institucionalização mais precoce^[27]. Este aspecto reflecte-se também economicamente, havendo maiores custos para o doente e necessidade de mais consultas de acompanhamento para a DCL, em comparação com a DA^[8,26].

A DCL progride mais rapidamente que as outras demências neurodegenerativas, tendo os doentes um prognóstico pobre, devido à combinação de défices cognitivos marcados e parkinsonismo, com necessidade de uma gestão e conduta terapêutica próprias^[9,12]. Embora haja ainda uma certa incerteza quanto à taxa de declínio cognitivo na DCL, muitos estudos referem que esta é semelhante à da DA. No entanto, a progressão das características não-cognitivas é mais rápida na DCL, sendo a sobrevivência após o início da demência inferior à observada na DA^[9,28].

Um diagnóstico precoce correcto ajuda o clínico a decidir quanto à melhor forma de actuação, na avaliação do prognóstico e ajuda a procurar sintomas específicos adicionais que são incomuns em outros tipos de demência, como é o caso das AV ou da DCSR^[8]. É também crucial para permitir a introdução de um plano terapêutico adequado assim como poderá promover recrutamento para futuros ensaios de terapêuticas modificadores da doença, com uma melhor definição dos alvos terapêuticos^[11].

A necessidade de uma terapêutica adequada para a DCL tem sido enfatizada pelos crescentes relatos de sensibilidade severa aos neurolépticos e resposta preferencial aos inibidores da colinesterase^[7]. Doentes com DCL tratados com antipsicóticos convencionais ou atípicos têm risco elevado de desenvolver sintomas extrapiramidais e sensibilidade neuroléptica severa, fenómeno que ocorre em aproximadamente 50% dos doentes com DCL após a administração de um antipsicótico, aumentando a mortalidade 2-3 vezes, razão pela qual estes fármacos devem ser evitados^[9].

Um diagnóstico precoce e fiável da DCL é importante para permitir uma terapêutica sintomática adequada à doença^[26] e a introdução de terapêuticas potencialmente neuro-protectoras ou neuro-restauradoras numa fase precoce da doença^[13].

CLÍNICA PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

Nos últimos anos, vários avanços têm sido conseguidos no sentido de objectivar com maior precisão os sinais e sintomas que surgem precocemente na DCL. Embora o estadio de MCI esteja já estabelecido para a DA, a DCL carece de uma caracterização sistematizada das suas fases iniciais. Os critérios mais recentes (Tabela 1) de diagnóstico de DCL incluem apenas a DCSR como aspecto clínico precoce no curso da doença^[3,4,13].

Jicha et al.^[14] efectuou um estudo retrospectivo comparativo do estadio de MCI em doentes que mais tarde desenvolveram DCL ou DA confirmadas por autópsia. Verificou que sinais subtis de parkinsonismo, AV/delírios/parassónia provocados e flutuações cognitivas apenas se observaram em doentes com MCI-DCL. Como alguns doentes MCI-DCL exibiram apenas sinais de parkinsonismo, enquanto que outros exibiram apenas AV ou flutuações, analisou-se a presença de qualquer sintoma não-cognitivo nestes doentes, encontrando-se uma associação significativa destes sintomas com MCI-DCL, o que não se verificou nos doentes MCI-DA.

a) Disfunção cognitiva e olfactiva	1 - Perda de memória, incluindo memorização, confusão com datas 2 – Anósmia/hipósmia
b) Disfunção autonómica	3 - Obstipação (> 3 dias) 4 - Tonturas ortostáticas 5 - Incontinência urinária 6 - Aumento da sudorese 7 - Hipersalivação
c) Distúrbios do sono, incluindo sinais de DCSR	8 - Alterações no ritmo de sono 9 - Choro ou grito durante o sono 10 - Movimento dos membros durante o sono 11 - Pesadelos
d) Sintomas psiquiátricos	12 - Depressão 13 - Ansiedade com história de visitar um médico 14 - Mau humor 15 - Falta de motivação para as actividades diárias (apatia)

Os sinais de parkinsonismo estudados mostraram-se sempre leves, precedendo o diagnóstico de DCL em todos os casos. Um terço dos doentes MCI-DCL exibiu flutuações

enquanto que nenhum dos doentes MCI-DA exibiu esta característica durante o curso da doença. A perda de memória, considerada um dos achados-chave na MCI-DA, esteve presente em apenas metade dos doentes com MCI-DCL, revelando a sua baixa especificidade na identificação do processo neurológico subjacente responsável pelo declínio cognitivo na MCI. Nos doentes com MCI-DCL, a perda de memória pode ser atribuída ao envolvimento do prosencéfalo (núcleo basal de Meynert esteve envolvido em todos os casos de MCI-DCL neste estudo) ou de outras estruturas límbicas (hipocampo e giro cingulado) envolvidas no circuito de Papez^[14].

O começo das características nucleares de DCL – AV, parkinsonismo e flutuações – é variável nos doentes com MCI, ocorrendo mais frequentemente em etapas tardias, aquando do declínio funcional da fase demencial^[1].

Boeve et al.^[1] avaliou os diferentes tipos de MCI e a sua relação com a existência de DA ou DCL. De acordo com os domínios tipicamente afectados na DCL, como a atenção, função executiva e visuoespacial, postulou-se que doentes com naMCI-sd (MCI não amnésico de domínio único), com atenção, função executiva ou visuoespacial afectadas a um nível máximo, ou aqueles com naMCI-md (MCI não amnésico de domínio múltiplo), com ambas atenção/função executiva e visuoespacial afectadas a um nível máximo, provavelmente representem DCL subjacente. Os casos de naMCI-md, com afecção das funções executivas/atencionais e visuoespaciais, podem constituir uma progressão dos casos naMCI-sd, sendo mais facilmente associados a DCL.

O estudo realizado por Chiba et al.^[10], investigou-se retrospectivamente a presença de sintomas prodrómicos no momento ou antes do início de perda de memória em doentes com DCL, DA ou cognição normal, utilizando um inquérito estandardizado de avaliação de 15 sintomas não-motores de DCL (Tabela 4). Como os sintomas não-motores precedem a falência cognitiva na DCL, formulou-se a hipótese de que os sintomas prodrómicos pudessem

providenciar pistas para a diferenciação de DCL e DA nos estadios iniciais da doença.

A presença/ausência de sintomas não-motores de DCL foi obtida a partir de informação do doente ou do(s) seu(s) acompanhante(s) utilizando uma tabela de 15 questões relativas à existência de sintomas não-motores, agrupados em 4 categorias (Tabela 4). Foi também obtida a data aproximada de início de cada sintoma e calculada a prevalência de cada sintoma no momento de aparecimento da perda de memória, para que DCL e DA fossem comparadas. Nos doentes com DCL, investigou-se a prevalência de sintomas na altura da avaliação e calculou-se o tempo para cada um dos sintomas que precedeu ou sucedeu o início da perda de memória. Esta relação temporal é de extrema importância, ao estabelecer a perda de memória como o sintoma que marca o limite entre as características clínicas precoces (antes do seu acontecimento) das não precoces (após perda de memória).

Ambos os doentes com DCL e DA tiveram elevados scores neuropsicológicos (avaliados com as escalas MMSE, WAIS-III e WMS-R), indicando que estavam em fases iniciais da doença. No que diz respeito a co-morbilidades, tanto os doentes com DCL, DA e do grupo de controlo não apresentaram diferenças significativas^[10].

DISFUNÇÃO OLFACTIVA

A diminuição sensorial olfactiva é há muito tempo observada e relatada por doentes com DP e DCL. Há relatos da presença de CL e sinucleinopatias no bulbo olfactivo de indivíduos com DP e DCL, assim como em indivíduos assintomáticos com DCL incidental (DCLi), sugerindo que a sinucleinopatia do bulbo olfactivo está presente em várias DCL, ocorrendo numa fase inicial da doença^[29].

Chiba et al.^[10] mostrou que os doentes com DCL exibiram uma prevalência significativamente mais elevada de anósmia ou hipósmia em relação aos doentes com DA ou

controles normais (Tabela 5), que apresentaram valores mínimos. A média de anos em que a anósmia/hipósmia surgiu antes do início da perda de memória foi de 2,9 anos.

Estudos prévios usando testes olfactivos

	DCL	DA	Controles
Anósmia/hipósmia	41%	6,2%	6,7%

revelaram que a disfunção olfactiva é mais comum e marcada na DCL que na DA^[10]. Gaenslen et al.^[30] recentemente reportou que 38,7% dos doentes com DCL notou anósmia/hipósmia antes do diagnóstico inicial de DCL, apoiando a possível relação entre disfunção olfactiva e DCL.

Beach et al.^[29] estudou anatomo-patologicamente os bolbos olfactivos de 328 doentes autopsiados com diagnósticos de DP, DCL, DA, DA com sinucleinopatias e controles normais. A presença de sinucleinopatia no bolbo olfactivo foi altamente preditiva de sinucleinopatia em qualquer outra região cerebral,

independentemente do diagnóstico. Os valores de sensibilidade e especificidade do diagnóstico em relação aos controles normais encontram-se na Tabela 6. A

	DCL	DP	DA	DCLi
Sensibilidade	97%	95%	88%	71%
Especificidade	93%	93%	93%	93%

análise de correlação estatística mostrou ainda que os valores de densidade de sinucleinopatia no bolbo olfactivo estavam significativamente relacionados com os valores MMSE e UPDRS dos doentes com demência/DP.

A presença de sinucleinopatia no bolbo olfactivo pode estimar, com altos valores de sensibilidade e especificidade, a existência de DP e DCL neuropatologicamente confirmadas. É também provável que o seu atingimento ocorra em fases precoces das DÇCL, dada a sua presença na maioria dos casos de DCLi. A severidade da sinucleinopatia no bolbo olfactivo também se correlacionou com a severidade em outras regiões cerebrais. No futuro, se eticamente aprovado e com condições que envolvam taxas baixas de co-morbilidade, a biópsia do bolbo

olfactivo pode ser uma ferramenta útil no diagnóstico tanto da DP como DCL^[29].

Os estudos mais recentes indicam que a disfunção olfactiva pode estar intimamente relacionada com as fases prodrómicas de DCL. Contudo, a sua inclusão nos critérios de diagnóstico é improvável, uma vez que os estudos que corroboram este achado não mostram sensibilidade ou especificidade adequadas e devido ao facto de ser um sintoma cuja avaliação é altamente subjectiva e pouco exacta. O clínico deve, no entanto, estar atento a este pequeno detalhe, já que poderá aumentar o grau de suspeição de patologia com CL.

DISFUNÇÃO AUTONÓMICA

As sinucleinopatias, incluindo a DP, DCL e Atrofia múltipla sistémica (AMS) são frequentemente acompanhadas por disfunção autonómica. Os sintomas disautonómicos mais proeminentes incluem obstipação, frequência urinária, incontinência urinária, disfunção erétil e hipotensão ortostática. Em muitos doentes, estes sintomas e sinais desenvolvem-se precocemente na DCL, podendo estar presentes anos antes do diagnóstico de DCL^[1,2,31].

Vários estudos e modelos de estadiamento já demonstraram que a disfunção autonómica pode ser uma manifestação muito precoce de DCL e DP. No modelo Braak da DP, o núcleo dorsal do nervo vago é atingido no estadio 1. Estudos patológicos identificaram também uma alta prevalência de deposição de sinucleína nos gânglios autonómicos periféricos e espinhais na DCL^[31].

No estudo realizado por Chiba et al.^[10] relativamente à disfunção autonómica, a prevalência de obstipação e hipersalivação foi mais elevada nos doentes com DCL em relação aos doentes com DA ou controlos normais, assim como a prevalência de tonturas ortostáticas, a qual foi significativamente mais elevada na DCL (Tabela 7). A média de anos em que a obstipação surgiu antes do início da perda de memória foi de 29,4 anos, tendo sido de 0,5 para a hipersalivação.

Estes sintomas autonómicos, assim como a redução de captação de ^{123}I -MIBG na cintigrafia miocárdica, reflectem a deservação simpática, estando esta modalidade da cintigrafia actualmente incluída nos critérios de

	DCL	DA	Controlos
Obstipação	47%	15,6%	16,7%
Hipersalivação	20%	0%	0%
Tonturas ortostáticas	23,5%	0%	0%

diagnóstico de DCL, sendo discutida mais adiante^[4,10,13,57,58]. Tanto a diminuição da captação de ^{123}I -MIBG na cintigrafia cardíaca como a diminuição da resposta ventilatória à hipercapnia são úteis para a distinção entre a DCL e a DA, possuindo alta sensibilidade e especificidade^[10,57,58].

No estudo realizado por Claasen et al.^[32] acerca do poder preditivo da DCSR em doentes com diagnóstico posterior de sinucleinopatias (DP, DDP ou DCL), verificou-se também uma alta incidência de sintomas disautonómicos, com 74% dos doentes avaliados a revelar sintomas como “*lightheadedness*”, retenção/incontinência urinária e obstipação.

Postuma et al.^[31] realizou um estudo em que foram seguidos doentes com DCSR idiopática para avaliar a evolução de sinucleinopatias neurodegenerativas, utilizando uma tabela de sintomas autonómicos e alterações da pressão arterial com o ortostatismo, com periodicidade anual. Durante o *follow-up*, 32 doentes transitaram clinicamente para uma sinucleinopatia neurodegenerativa e foi possível avaliar a evolução de sintomas e sinais autonómicos nestes doentes em possíveis fases prodrómicas, com o objectivo de determinar a precocidade do aparecimento na sinucleinopatia prodrómica, qual a sua frequência e a capacidade de identificar a doença correctamente e como podem estes sintomas distinguir os doentes com DCSR que futuramente evoluirão para uma doença neurodegenerativa. Quanto à disfunção urinária, foi estimado um intervalo prodrómico de 13,3 anos desde o seu surgimento até ao desenvolvimento da doença. A obstipação mostrou-se anormal pelo menos 5 anos antes do diagnóstico, com um

intervalo prodrómico de pelo menos 15,3 anos. A disfunção erétil mostrou-se significativamente anormal, até 5 anos antes do diagnóstico com um intervalo prodrómico de 11,2 anos.

Usando a definição de hipotensão ortostática (queda >20mmHg), 66% dos doentes com quedas anormais aquando do diagnóstico tinham doença. A sensibilidade manteve-se a 60% ou superior até 3 anos antes do diagnóstico, sendo mais baixa em anos mais precoces. A sensibilidade da obstipação variou de 50% nos anos -2 e -3 para 90% no ano -4. A sensibilidade da disfunção erétil permaneceu entre 63% e 71% até 5 anos antes do diagnóstico. Nem a disfunção urinária nem os sintomas ortostáticos mostraram sensibilidade aceitável para o diagnóstico de doença neurodegenerativa, nem mesmo no momento do diagnóstico^[31].

Demonstrou-se que doentes que desenvolvem DP e DCL a partir de DCSR idiopática apresentam anomalias da função autonómica vários anos antes do diagnóstico da doença. O intervalo prodrómico estimado foi de aproximadamente 10 a 20 anos na análise de regressão, sendo a progressão relativamente lenta durante os períodos prodrómicos. As anomalias da função autonómica são significativamente piores em doentes com DCSR com sinucleinopatias, mesmo nos períodos prodrómicos, comparando com os doentes que mantiveram um estado de DCSR idiopática. Nenhum sintoma mostrou especificidade ou sensibilidade superiores a 80% que permitam a identificação da doença^[31].

DISFUNÇÃO VISUOESPACIAL E ALUCINAÇÕES VISUAIS

Como mencionado anteriormente, as AV são uma das três características nucleares para o diagnóstico deste tipo de demência. Entre esses aspectos, são o factor preditivo positivo mais forte de DCL confirmada por autópsia, mas estão muitas vezes ausentes nas fases precoces da doença. Os doentes com DCL relatam AV complexas, coloridas, vivas, com formas de sequências cénicas^[2]. Em contraste, uma disfunção nos testes cognitivos de função visuoespacial

é precoce no curso da DCL e a sua ausência é um forte factor preditivo negativo para a DCL. Adicionalmente, a severidade da disfunção visuoespacial está correlacionada com a subsequente taxa de declínio cognitivo global em doentes com DCL^[6].

O facto dos distúrbios de percepção visual nos doentes com DCL e DDP favorecerem a ocorrência de AV tem uma importante implicação clínica. Em primeiro lugar, como as AV são dos melhores factores preditivos de diagnóstico de DCL e DDP, uma avaliação neuropsicológica das funções perceptuais e construtivas visuais é crucial na avaliação da suspeita de DCL e DDP, e na diferenciação da DA. As tarefas visuoconstrutivas, em combinação com outros testes, podem diferenciar a DCL do envelhecimento normal e da DA com uma sensibilidade de 80% e especificidade de 90% e uma performance pobre nas tarefas visuoconstrutivas e visuoperceptuais pode indicar a necessidade de uma monitorização do possível desenvolvimento de AV^[13].

Um estudo retrospectivo de doentes com DCL confirmada em autópsia mostrou que doentes sem AV com disfunção visuoespacial severa numa avaliação inicial tinham maior probabilidade, do que aqueles com leve disfunção visuoespacial, de desenvolver AV durante o curso da doença^[33].

Tiraboschi et al.^[5] mostrou que, comparativamente à DA, apenas uma minoria de doentes com DCL na sua apresentação inicial apresentou uma frequência aumentada de AV (22%) ou de parkinsonismo (26%). No entanto, e embora não seja uma clara característica central ou nuclear, a falência das capacidades visuoespaciais/construtivas foi observada na maioria dos doentes com DCL. Uma performance deficitária na escala DRS-C foi significativamente mais comum no grupo de doentes com DCL (74% contra 45% no grupo de DA).

A presença de história prévia/recente de AV foi a característica clínica mais específica para o diagnóstico de DCL (99%). Consequentemente, as AV precoces surgiram como o melhor factor preditivo positivo possível para o diagnóstico clínico de DCL, com um VPP de 84%. A ausência

de falência de performance visuoespacial/construtiva na DRS-C mostrou ser o melhor factor preditivo negativo de DCL, tendo um valor de 0,9 para o VPN. Foi provado também que de todas as variantes clínicas avaliadas, a associação da avaliação da DRS-C com a presença de AV aumenta a hipótese estatística de um diagnóstico de AV^[5].

A principal descoberta foi a constatação de que o melhor modelo para diferenciar DCL e DA nos seus estadios precoces inclui a avaliação de AV e da disfunção visuoespacial/construtiva, mas não a presença de parkinsonismo espontâneo. No entanto, é também notável a baixa frequência de aspectos clínicos centrais nos estadios iniciais da DCL, contribuindo para a fraca precisão de diagnóstico clínico da doença. Apenas um quarto dos doentes com DCL exibiram AV ou SEP na sua apresentação inicial, um número que aumenta durante o curso da doença^[5].

Destaca-se o facto das AV precoces serem o mais forte factor preditivo positivo de DCL confirmada por autópsia. O VPP de AV para o diagnóstico de DCL foi de 0,83, implicando que mais de 8 em cada 10 casos de DCL clinicamente diagnosticados com base neste parâmetro têm alta probabilidade de estar correctos. Contudo, devido à sua baixa sensibilidade, a ausência de AV em estadios precoces de demência não exclui um diagnóstico de DCL. Assumindo uma prevalência de aproximadamente 20% de DCL nas populações com demência, o VPN foi calculado em 0,84, isto é, ~1 em cada 6 casos considerados como negativos para DCL (com base apenas em AV precoces) terão DCL na autópsia. Como resultado da sua alta especificidade (99%), a presença de AV precoces torna o diagnóstico clínico de DCL consideravelmente mais provável do que o de DA^[5].

A disfunção visuoespacial precoce no curso da demência melhora substancialmente a sensibilidade de detecção de DCL. 74% dos doentes com DCL, comparativamente com 45% dos doentes com DA, mostraram algum grau de disfunção visuoespacial/construtiva na escala DRS-C. O erro mais frequente consistiu numa reprodução errónea de "linhas verticais", em ambos os

grupos. Apenas 30% dos doentes com DCL, no entanto, mostraram dificuldades com o teste do pentágono do MMSE, sugerindo que o DRS-C pode ser mais sensível para a avaliação das capacidades visuoespaciais/construtivas neste caso^[5].

Hamilton et al.^[6] determinou se a performance num teste neuropsicológico comum de habilidade visuoespacial pode prever a emergência de AV na DCL. A examinação principal do estudo foi a performance basal no *Block Design Subtest*, do *Wechsler Intelligence Test for Children-Revised* (WISC-R), que testou a habilidade visuoconstrutiva. Neste teste, perante o sujeito são apresentados 4 ou 9 blocos vermelhos e brancos, sendo-lhe pedido que construa réplicas de 11 desenhos. O score depende da precisão e rapidez de resolução.

Os grupos DCL e DA foram divididos em 2 subgrupos de disfunção visuoespacial leve, (DVL-leve) e severa (DVL-severa), com base na sua performance inicial no subtest de Block Design do WISC-R^[6]. No geral, uma percentagem significativa de doentes com DCL (26%), em relação aos doentes com DA (6%), apresentou AV na sua avaliação inicial^[6]. Ao longo do *follow-up*, uma elevada percentagem de doentes DCL DVL-severa (61%), comparando com o grupo DCL DVL-leve (11%), desenvolveu AV bem formadas^[6].

Uma maior percentagem de doentes com DCL (54%), em relação a doentes com DA (33%), foram identificados como tendo tido AV bem formadas em algum momento do curso da doença. Além disso, os 2 grupos revelaram-se diferentes quanto à natureza da relação entre as AV e a severidade da disfunção visuoespacial. AV ocorreram em 80% dos doentes DCL DVL-severa, mas apenas em 11% dos doentes DCL DVL-leve. A percentagem de doentes DA DVL-severa e DA DVL-leve não se revelou significativamente diferente quanto ao surgimento de AV. AV surgiram significativamente mais cedo no curso da doença no grupo DCL, quando comparado com o grupo DA. Adicionalmente, a severidade da demência aquando do início de AV foi mais leve no grupo DCL que no grupo DA^[6].

DOENÇA COMPORTAMENTAL DO SONO REM

A DCSR, uma das características clínicas mais sugestivas de DCL e actualmente incluída nos critérios de diagnóstico de DCL, é um tipo de parassónia caracterizada pela perda de atonia muscular durante o sono REM e está associada a actuação física do conteúdo dos sonhos durante o sono REM, levando a potenciais lesões derivadas de execuções motoras de actividades dos sonhos. É caracterizada por sono activo e actividades como falar ou realizar actividades dos sonhos. Os doentes podem sofrer lesões ao chocar contra móveis ou outros objectos e os sonhos frequentemente apresentam uma índole violenta^[4,10,16,24,32,34,35]. Trata-se de um distúrbio que é actualmente reconhecido como uma manifestação de sinucleinopatias como a DP, AMS e DCL^[32,36].

A ocorrência de DCSR na DP e DCL varia de 38% a 83%, precedendo frequentemente o início de parkinsonismo ou demência em anos ou décadas^[4,10,16,34]. Quanto às perturbações do sono, incluindo sinais/sintomas de

DCSR, Chiba et al.^[10] revelou que os doentes com DCL mostraram maior prevalência de todos os sintomas examinados que os

	DCL	DA	Controlos
Alterações do ritmo do sono	61,8%	1%	26,7%
Choro/grito durante o sono	61,8%	6,3%	3,3%
Movimentos dos membros	35,3%	0%	6,7%
Pesadelos	26,5%	0%	3,3%

doentes com DA e controlos normais (Tabela 8). A média de anos em que as alterações do ritmo do sono surgiram antes do início da perda de memória foi de 0,5 anos, tendo sido de 3,9 anos para o movimento dos membros.

Num estudo longitudinal^[38] de 234 casos de DCL confirmados por autópsia, uma história de DCSR definitiva ou provável esteve presente em 76% de 98 doentes com DCL confirmada por autópsia, indicando que a DCSR é uma característica frequente de DCL. O mesmo estudo concluiu que a inclusão de DCSR como um critério nuclear aumentava 6 vezes a precisão do

diagnóstico clínico de DCL pré-autópsia. O estudo revelou ainda que 60% dos casos de DCL confirmados por autópsia apresentavam história de DCSR durante o ano que precedeu o começo da demência. Ou seja, a DCSR pode ser útil para a detecção de DCL prodrômica em doentes pré-demência assim como para o diagnóstico clínico de DCL em doentes dementes^[10,34,38].

Claassen et al.^[32], realizou um estudo coorte em que avaliou retrospectivamente 550 doentes com diagnóstico de sinucleinopatia – DP, DDP, DCL – e DCSR antecedendo o diagnóstico da sinucleinopatia, sendo identificados 27 doentes com diagnóstico de DDP, DP-MCI e DCL e história de DCSR antecedendo o diagnóstico neurológico degenerativo em 15 anos. Os sintomas mais prevalentes foram descrições de sonhos em que os doentes eram atacados por pessoas ou animais, ocorrendo sintomas motores como socos durante o sono, assim como gritos, levantar da cama ou movimentos erráticos dos membros superiores. De todos os doentes seguidos durante o seguimento, 45% progrediram para um diagnóstico clínico de DCL provável, segundo os critérios de diagnóstico (Tabela 1). Nos doentes avaliados que faleceram, a média de anos entre o início de DCSR e a morte foi de 37 anos. O estudo sugere que o período latente das sinucleinopatias é relativamente longo. Em 27 doentes com diagnóstico de DP, DCL ou AMS e uma história inequívoca de DCSR, esta ocorreu mais de 15 anos antes do aparecimento de manifestações clínicas das síndromes neurodegenerativas, em alguns casos ocorrendo cerca de 50 anos antes. A evidência de latências muito elevadas entre a DCSR e a sintomatologia neurológica levanta a questão se todos os doentes com DCSR podem desenvolver síndromes neurodegenerativas se viverem tempo suficiente^[32].

Adicionalmente, a disautonomia pode ser um achado paralelo à DCSR neste tipo de doentes, podendo preceder os sintomas clássicos de DP ou DCL em vários anos. A ocorrência de DCSR sem outra sintomatologia neurológica foi também associada com captação reduzida na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica, achado consistente com a perda de terminais

simpáticos^[32,57,57].

Boeve et al.^[16] provou a existência de sintomas acompanhantes da DCSR quando esta se apresenta precocemente de uma sinucleinopatia em estadio precoce. Disfunção significativa na discriminação de cores e na função olfactiva, assim como anormalidades em medidas de funcionamento autonómico, motor e da marcha anormal são todos sintomas descritos em doentes com DP pré-sintomática ou em fases iniciais dos sintomas. A DCSR, juntamente com algumas destas características, pode indicar um diagnóstico de DÇCL mais provável do que aqueles apenas com DCSR.

Como mencionado anteriormente, aliando a presença de DCSR à ocorrência de sintomas disautonómicos, é possível obter uma melhor predição quanto ao desenvolvimento futuro de DCL. Doentes que desenvolvem DP e DCL a partir de DCSR idiopática apresentam anomalias da função autonómica anos antes do diagnóstico da doença. As anomalias da função autonómica são significativamente piores em doentes com DCSR com sinucleinopatias, mesmo nos períodos prodrómicos, comparando com os doentes que mantiveram um estado de DCSR idiopática^[31].

A maioria dos achados e aspectos que acompanham a DCSR correlacionam-se bem com as estruturas do SNC propostas por Braak et al. como afectadas em fases pré-sintomáticas da DP. A medula e as estruturas olfactivas são afectadas mais precocemente, com progressão ascendente ao longo do tronco cerebral até ao sistema límbico e estruturas neocorticais, havendo selectividade quanto às estruturas envolvidas^[16].

No estudo realizado por Dugger et al.^[34], doentes com história clínica de DCSR mostraram ser mais frequentemente do sexo masculino, tinham um início precoce de parkinsonismo e AV em relação ao início da demência e tinham também uma duração mais curta da doença. Os doentes com DCSR precoce desenvolveram AV e parkinsonismo mais cedo e tiveram um nível basal de parkinsonismo mais severo, assim como uma duração mais curta da demência. Mulheres

com história prévia de DCSR apresentaram um início mais precoce de AV e parkinsonismo, tendo menos patologia DA concomitante, ao contrário do que sucede com as mulheres sem história de DCSR. Mulheres que não apresentem DCSR podem colocar dificuldades no diagnóstico precoce de DCL clinicamente provável, principalmente se as características nucleares surgirem mais tardiamente.

Se a DCSR for considerada uma indicação de envolvimento precoce do tronco cerebral no curso da DCL, com desenvolvimento posterior de demência e parkinsonismo, representando uma extensão da doença para as estruturas basais anteriores do cérebro, então os doentes com DCL e DCSR poderão representar a proposta progressão “*bottom-up*” da DCL que ocorre também na DP. É, portanto, de interesse, que a DCL partilhe características demográficas com a DP, tais como predominância no sexo masculino. É possível que os doentes com DCL sem DCSR possam não ter a progressão “*bottom-up*” da doença, podendo, pelo contrário, estar relacionados com uma afecção precoce das áreas cortico-límbicas e extensão posterior aos núcleos do tronco cerebral^[34].

O estudo sugere que a presença de DCSR pode reflectir um subtipo distinto de DCL, sugestivo de uma progressão “*bottom-up*”, enquanto que a DCL sem DCSR tem características sugestivas de uma progressão “*top-down*”. São necessário mais estudos para determinar se a DCSR define subtipos clinico-patológicos de DCL com padrões distintos de progressão, para que se possam desenvolver biomarcadores para assistir no diagnóstico diferencial, detecção precoce e prognóstico de DCL. A clarificação do padrão cognitivo através de correlações de neuroimagem nos casos de DCL com e sem DCSR pode vir a ser de utilidade, dando informação da expressão clínica da doença^[34].

Considerando que a DCSR tende a preceder o começo das alterações cognitivas e motoras nucleares de DCL em anos ou décadas, e que possui um alto VPP para DCL, um doente com

MCI e DCSR, independentemente do subtipo de MCI, provavelmente apresenta uma DCL subjacente, sendo a DCSR um forte factor de suspeição de um estado prodromico de DCL^[3,10]. Uma história clínica de DCSR no contexto de demência, com défices visuais desproporcionados e memória e capacidade de nomeação relativamente preservados, provavelmente representará os estadios iniciais da DCL^[4].

SINTOMAS PSIQUIÁTRICOS

No estudo realizado por Jicha et al.^[14], a presença de sintomas psiquiátricos não provocados (por medicação ou outra doença médica) foi relatada em 9 doentes MCI-DCL e em nenhum MCI-DA. Embora estes sintomas não tenham diferido significativamente entre os 2 grupos, houve uma tendência para uma prevalência aumentada nos casos MCI-DCL.

O estudo realizado por Chiba et al.^[10] revelou que a prevalência de ansiedade foi significativamente mais elevada nos doentes com DCL, em relação aos doentes com DA ou controlos normais (26,4%; 3,1%; 6,7%; respectivamente). A prevalência de depressão ou falta de motivação foram significativamente mais elevados tanto na DCL como na DA, em relação aos controlos normais, embora sem grandes diferenças entre as demências. Neste estudo, os doentes com DCL exibiram uma maior prevalência de ansiedade, mas não de depressão, em relação aos doentes com DA. No entanto, dada a difícil avaliação deste sintoma retrospectivamente, este poderá ser um sintoma com resultados variáveis neste tipo de estudos, não possuindo muita fiabilidade.

ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS

Chiba et al.^[10] afirmou que, de acordo com as relativas elevadas prevalências e especificidade para DCL, chorar ou gritar durante o sono, obstipação e anósmia/hipósmia são os 3 sintomas não-motores mais representativos de DCL. Quando a DCL esteve representada por 1 ou mais destes 3 sintomas no início da perda de memória, a sensibilidade e especificidade do diagnóstico clínico de DCL foi de 71% e 81%, respectivamente. A média de anos em que as alterações do sono, a obstipação e a disfunção olfactiva antecederam o começo da perda de memória variou entre 2,5 a 9,4 anos. Os sintomas mais específicos de DCL que obtiveram médias mais elevadas, isto é, que mais frequentemente surgiram muito antes da perda de memória, foram a obstipação, o chorar/gritar durante o sono e a anósmia/hipósmia.

TESTES COGNITIVOS

Numerosos estudos observaram maior disfunção na DCL, comparada com a DA, em tarefas visuoespaciais e constructivas. Até pequenas tarefas, como a cópia do pentágonos do *Mini-mental State Examination* (MMSE), tem mostrado piores resultados na DCL e DDP, comparando com a DA^[13].

O MMSE continua a ser o teste cognitivo mais utilizado. Os resultados no MMSE têm mostrado que os doentes com DCL têm pior sub-scores de atenção e construção mas melhor função da memória do que doentes com DA. O score MMSE em doentes com DCL pura é menos severo que em casos com patologia amilóide significativa^[26]. No entanto, é um exame de utilidade questionável para avaliação dos défices neuropsicológicos que, devido às suas características flutuantes da DCL, passam muitas vezes despercebidos neste exame de rastreio^[2].

O *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) é um breve teste cognitivo de rastreio criado para ultrapassar algumas das limitações apresentadas pelo mais comum MMSE e para detectar MCI ou demência em estadios precoces. O MoCA examina vários domínios da função cognitiva, tais como a evocação da memória a curto prazo, capacidade visuoespacial, função executiva, memória da atenção-concentração-trabalho, linguagem e orientação temporo-espacial^[26]. Trata-se de um teste cognitivo desenhado para avaliar funções executivas e o processamento visuoespacial complexo, possuindo ainda tarefas de memória mais desafiantes^[36]. Vários estudos provaram que o MoCA tem maior sensibilidade e especificidade na diferenciação entre indivíduos com MCI-DA e controlos normais. Mostrou também uma maior precisão na identificação dos níveis de cognição na DP, MCI-DP e DCSR idiopática.

Wang et al.^[26] analisou a sensibilidade e especificidade do MoCA e MMSE, assim como os scores limiares que melhor correspondem ao diagnóstico clínico correcto de DCL. Foram

avaliados 67 doentes com diagnóstico de DA, 36 com DCL e 62 controlos normais, todos com idades entre 60 e 90 anos de idade. Tanto o MMSE como o MoCA mostraram utilidade como instrumentos de detecção de demência. A sensibilidade e especificidade de ambos os testes cognitivos encontram-se detalhadas na Tabela 9. Os resultados mostram que os dois testes permitem uma boa discriminação entre as 2 formas de demência e os indivíduos não dementes.

No que diz respeito à comparação entre o grupo DA e DCL com o MoCA, o grupo DA mostrou piores resultados nas sub-escalas de memória a curto-prazo e de orientação em relação ao grupo DCL, revelando uma diferença significativa entre os 2 grupos. No entanto, é necessário ter em conta a idade, o grau de instrução e o factor cultural ao utilizar o MoCA, já que os seus valores dependem destes factores^[26].

		DCL	DA
MMSE	Sensibilidade	77,8%	88,1%
	Especificidade	85,5%	85,5%
MoCA	Sensibilidade	91,7%	95,5%
	Especificidade	80,6%	82,3%

Embora haja valores *cut-off* no MoCA para a DA (N>26), para a DCL ainda não foram estabelecidos. Este estudo sugeriu um valor de 22/23 para esse efeito, com uma sensibilidade de 91,7%, um valor significativamente mais alto ao apresentado pelo MMSE (sensibilidade de 77,8%), mostrando que o MoCA é um instrumento mais sensível na detecção de DA ou DCL. A modificação e aperfeiçoamento dos itens de habilidades visuoespaciais/executivas poderá no futuro permitir uma maior sensibilidade no rastreio de DCL^[14,26].

O estudo verificou ainda uma preservação da memória a curto-prazo e de orientação nos doentes com DCL precoce, comparada com DA. Verificou-se também uma preservação relativa da memória verbal, com melhores resultados nas tarefas de nomeação, indicando que as habilidades verbais estão mais preservadas na DCL em relação à DA. Quanto ao estudo da orientação, a avaliação deste item pelo MoCA revelou valores mais baixos no grupo DA,

enquanto que o grupo DCL exibiu resultados normais, idênticos aos do grupo de controle^[26].

No que diz respeito à avaliação da disfunção visuoespacial, os resultados são contraditórios quanto ao melhor teste avaliador. Bourke et al.^[39] mostrou que os doentes com DCL apresentam uma pior prestação na cópia do desenho do pentágono, em relação aos doentes DA. No entanto, o desenho do pentágono representa apenas 1 valor em 30 possíveis no MMSE, pelo que se torna difícil a utilização da escala como um todo na diferenciação entre as duas patologias. Por outro lado, o MoCA mistura desenho de relógio, construção cúbica e “*alternative trail-making*”, podendo obscurecer o foco principal das habilidades visuoespaciais/construtivas^[26].

Gagnon et. al.^[36] testou a sensibilidade e especificidade do MoCA e MMSE na detecção de MCI em doentes com história de DCSR idiopática. O estudo mostrou que o MoCA é uma ferramenta superior ao MMSE no diagnóstico de MCI em doentes com DCSR idiopática. O perfil cognitivo dos doentes com DCSR idiopática com MCI é caracterizado por disfunções executivas e de atenção, assim como perturbações episódicas da memória verbal, com défices na evocação livre, padrão consistente com o seu poder preditivo de desenvolvimento de DCL. Anomalias nas capacidades visuoespaciais e visuopercepcionais foram também descritas na DCSR idiopática. Estes factores podem explicar a maior sensibilidade do MoCA na detecção de MCI nestes doentes.

Doentes com DCSR devem ser avaliados sistematicamente para a presença de défices cognitivos. A presença de um score inferior a 26 no MoCA nestes doentes estabelece indicação para uma avaliação neuropsicológica com o objectivo de detectar MCI e investigar o seu perfil e evolução. Para além disso, doentes com score inferior a 26 no MoCA que não tenham queixas cognitivas devem ser submetidos a uma avaliação neuropsicológica compreensiva para excluir a presença de MCI e caracterizar melhor a sua evolução cognitiva^[36].

De uma forma mais simplista, os defeitos visuo-construtivos podem ser avaliados pelo teste

do "desenho do relógio" (incluído no MoCA) - pede-se aos doentes que completem um círculo de um relógio pré-desenhado, desenhando os ponteiros das 10 horas e 11 minutos^[40]. No teste *Visual Object and Space Perception Battery*, os doentes com DCL mostraram também piores resultados que os doentes com DA nos testes de cubos, letras e decisões de objectos. Doentes com DCL mostraram também alguma disfunção nos testes de pesquisa visual automática (paralela) e controlada (seriada), implicando disfunção perceptual pré-atencional. Adicionalmente, os doentes com DCL mostram piores resultados que os doentes com DA na discriminação de tamanhos e formas, na contagem visual e na identificação de figuras sobrepostas^[13].

No estudo feito por Tiraboschi et al.^[5], a disfunção da capacidade visuoespacial/constructiva no DRS-C apresentou uma sensibilidade de 74% e um VPN de 90% para estadios iniciais de DCL. Isto significa que apenas 1 em cada 10 doentes clinicamente considerados negativos para DCL com base neste parâmetro terão DCL na altura de autópsia. Os resultados sugerem fortemente a possível inclusão deste exame nos critérios principais de diagnóstico clínico de DCL. De facto, parece que o melhor modelo para o diagnóstico precoce de DCL inclui a presença de AV como factor preditivo positivo e a ausência de disfunção visuoespacial como factor preditivo negativo.

Hamilton et al.^[6] mostrou que o modelo de avaliação da disfunção visuoespacial através do *Block Design Test* (BDT) mostrou ter uma sensibilidade de 85% e especificidade de 74% para a identificação de doentes com DCL que desenvolveram AV bem formadas. O teste não apresentou nenhum valor preditivo no grupo de doentes com DA.

No estudo feito por Jicha et al.^[14], os doentes MCI-DCL obtiveram piores resultados em tarefas de fluência fonémica, mas melhor no *WMS I Immediate Paragraph Recall Test*. Os doentes com MCI-DCL e MCI-DA não diferiram nos testes cognitivos de fluência de categorias (nomeação de animais), aprendizagem de lista de palavras *CERAD* ou no *Trailmaking B test*.

TESTES GENÉTICOS

Alguns avanços no campo da genética, embora de pouca utilidade clínica, têm surgido com o intuito de clarificar o processo subjacente da DCL. Mutações pontuais ou duplicações/triplicações no gene da α -sinucleína (SNCA), em doentes assintomáticos, podem ser considerados factores de risco para o desenvolvimento de DP, DDP ou DCL. A sua raridade, no entanto, determina que os testes genéticos não se justifiquem^[40]. Muitos doentes com um padrão clínico de DCL mostraram mutações no gene da α -sinucleína, responsáveis pela formação de CL e um fenótipo de DCL ou DP. Para além disso, a deposição de α -sinucleína nos CL e o facto do *score* de CL ser um critério diagnóstico para a doença, fortalece a hipótese da α -sinucleína ter um papel substancial na DCL^[8].

Doentes com mutações no gene LRRK2 podem apresentar α -sinucleinopatia como a DCL difusa, embora a histopatologia seja muito variável. Alguns estudos referem que são mutações que podem constituir um componente dos CL, tendo um papel na patogénese, embora sejam manifestamente inconclusivos^[8,40]. Estas mutações estarão associadas não só com a degeneração dopaminérgica, mas também com a acumulação de α -sinucleína, proteína tau, ou ambas^[22].

O alelo da apolipoproteína $\epsilon 4$ está fortemente associado com a DA, tendo sido investigado como factor de risco para DCL^[40]. No entanto, a sua relação com a DCL ou DDP é inconclusiva e os resultados encontrados são contraditórios.

Os testes genéticos actualmente não são uma hipótese válida para biomarcadores do diagnóstico de DCL^[8,40].

BIOMARCADORES QUÍMICOS

O estudo de biomarcadores químicos é um dos possíveis meios de diagnóstico futuro das patologias neurodegenerativas. Os estudos mais recentes reforçaram a hipótese de que biomarcadores rotineiros do LCR podem ser efectivamente usados para o diagnóstico não só de DA, mas também de DCL e DDP. A sua investigação passa pela análise do sangue (soro ou plasma), líquido céfalo-raquídeo ou tecido cerebral autopsiado^[22].

Os biomarcadores do LCR consistem principalmente na forma solúvel do peptídeo amilóide $A\beta_{42}$, proteína tau total (t-tau), e proteína tau fosforilada (p-tau). Os últimos 2 são considerados marcadores relativamente fiáveis de um padrão *DA-like* e um possível diagnóstico de DA, assim como rácio t-tau/ $A\beta_{42}$, que representa uma forma simples e relativamente directa de corroborar a existência em vida da DA^[3]. Actualmente, os biomarcadores de maior interesse no diagnóstico das patologias com CL são a β -amilóide, a proteína tau e a α -sinucleína^[40].

A forma longa de 42 aminoácidos da β -amilóide – $A\beta_{42}$ – é o principal constituinte das placas amilóides, um dos achados patológicos da DA, estando o seu nível no LCR inversamente relacionado com a densidade *in vivo* das placas senis. Tal como na DA, os valores de $A\beta_{42}$, inversamente relacionados com a densidade de placas senis, estão significativamente baixos na DCL em relação aos controlos normais^[8,22]. Os inúmeros estudos realizados mostraram uma heterogeneidade de resultados no que diz respeito à DCL e DDP, indicando que se trata de um achado relativamente frequente, não constituindo, no entanto, um marcador fiável no seu diagnóstico^[40].

Parnetti et al.^[41] demonstrou recentemente que alguns biomarcadores específicos do LCR (o rácio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ principalmente) representam os doentes “conversores” na DA, isto é, aqueles em estadio MCI em risco de desenvolver DA. Mulugueta et al.^[42] mostrou que um rácio

$A\beta_{42}/A\beta_{38}$ é a medida que melhor discrimina entre DA e DCL, com sensibilidade e especificidade de 78% e 67%, respectivamente. Embora as concentrações de $A\beta_{42}$ se tenham mostrado mais elevadas nos doentes com DCL do que nos controlos saudáveis, os valores pouco consistentes de especificidade e sensibilidade demonstram a baixa utilidade deste biomarcador na distinção entre DCL e DA^[8,22].

A especificidade dos biomarcadores baseados no catabolismo da proteína precursora amilóide (APP) são questionáveis. Por um lado, no envelhecimento normal, os níveis de biomarcadores no LCR podem variar ao longo do declínio cognitivo, surgindo a hipótese de que o metabolismo alterado da APP possa ser um evento precoce independente da ocorrência de sinais/sintomas clínicos^[22].

A proteína tau é uma proteína essencial para a estabilização dos microtúbulos, sendo a sua variante insolúvel o principal componente das tranças neurofibrilares intracelulares, um achado característico da DA. No que diz respeito à DCL, há concordância generalizada de que os seus níveis no LCR estão reduzidos na DCL e DDP em relação à DA, fornecendo alguma utilidade no diagnóstico diferencial^[40]. De facto, um dos marcadores que mostrou resultados diferentes entre a DA e DCL foi o facto da segunda não apresentar níveis elevados de t-tau e p-tau no LCR^[22].

Compta et al.^[43] encontrou valores elevados de t-tau e p-tau em doentes com DDP, quando comparados com doentes DP sem demência, achado que eventualmente poderá ser semelhante na DCL. No entanto, outros estudos puseram em causa os seus valores de sensibilidade e especificidade para a DCL, mantendo a boa aplicabilidade para a DA^[22].

Quanto à α -sinucleína, os resultados quanto aos seus valores plasmáticos são inconclusivos, tendo sido encontrados valores elevados, reduzidos ou inalterados. Na análise do LCR, esta proteína já foi detectada em várias patologias incluindo DP e DCL. Contudo, é improvável que venha a ser um biomarcador fiável no futuro, dada a sua fraca sensibilidade e especificidade^[40].

Embora haja um número razoável de proteínas com potencialidade para biomarcadores, a sua aplicabilidade continua por provar. Actualmente, nenhum biomarcador parece estar remotamente perto de preencher os requisitos de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico correcto de DCL ou DDP, tanto nas suas fases iniciais como nas mais avançadas^[8,40]. Para além disso, sobreposição clínica entre a DCL, DDP e DP também se verifica na análise dos biomarcadores, sendo que nenhum biomarcador de diagnóstico ou prognóstico mostrou consistentemente utilidade na distinção entre DP, DDP ou DCL^[40].

Após a descoberta de biomarcadores relativamente fráveis na identificação da DA, particularmente nas suas fases prodrómicas, a investigação foca-se neste momento na obtenção de marcadores semelhantes para a DCL. O futuro poderá passar pela identificação de biomarcadores diferentes dos da DA que estejam estritamente relacionados com a patologia DCL^[22]. A principal dificuldade prende-se com a heterogeneidade da DCL, que envolve múltiplos processos neurodegenerativos, tornando improvável a hipótese de identificar um biomarcador que distinga adequadamente a doença das outras demências^[8].

Tal como as avaliação das características clínicas em fases precoces da DCL, são necessários mais estudos longitudinais da dinâmica de biomarcadores do LCR, especialmente em doentes em estádios pré-clínicos de DDP ou DCL. A utilização de biomarcadores como métodos auxiliares de diagnóstico fráveis é ainda duvidosa^[22].

EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO E A DETECÇÃO PRECOCE DA DEMÊNCIA DE CORPOS DE LEWY

ELECTROENCEFALOGRAMA

O electroencefalograma (EEG) é um exame complementar de diagnóstico capaz de detectar alterações funcionais no cérebro através de flutuações de voltagem das correntes iónicas neuronais, conhecidas como oscilações neuronais, sendo caracterizadas pela sua frequência, amplitude, morfologia e origem estimada. As anormalidades focais no EEG podem ser detectadas por alterações nos ritmos normais ou pela aparição de ritmos anormais novos e padrões de onda característicos têm sido associados a algumas demências neurodegenerativas^[11].

Existem múltiplas vantagens para o uso de EEG para fins de diagnóstico. A técnica é barata, minimamente invasiva e o equipamento necessário é facilmente transportado e armazenado. Os exames duram entre 20 e 40 minutos com stress mínimo para o doente. No entanto, embora registem a actividade cortical bastante bem, têm a desvantagem de não detectar tão bem a actividade cerebral profunda^[11].

Os achados do EEG podem ser úteis no diagnóstico de doentes com demência. Por exemplo, uma lentificação do ritmo do EEG é um achado frequente na DA e em outras demências. Alguns estudos demonstraram um padrão mais lento no ritmo de EEG nos doentes com DLC do que nos com DA^[8]. Um estudo^[44] mostrou a existência de actividade δ rítmica intermitente em 70% dos doentes com DCL e em 22% dos doentes com DA, para além de um EEG de ritmo lento em 100% dos doentes com DCL e em 60% daqueles com DA. No entanto, houve também estudos que não mostraram diferenças significativas no EEG na DCL e na DA^[8,24].

Kai et al.^[45] mostrou que os doentes com DCL, e não com DA, tinham uma “*power density*” no EEG nas bandas ϵ e θ , assim como uma maior coerência intra-hemisférica nas regiões fronto-temporais dessas mesmas bandas. Outro estudo mostrou uma maior variabilidade no domínio lento da onda ϵ nos doentes com DCL, em comparação com os doentes com DA ou controlos saudáveis, e ainda uma variabilidade mais ampla na frequência de EEG em intervalos de 90 segundos, também na DCL^[8].

Em dois estudos^[46,47], todos os doentes com DCL apresentaram EEG anormal com perda da dominância α . Uma maior preservação da frequência α foi encontrada na DA de início precoce (DA-IP), comparando com a DCL de início precoce (DCL-IP)^[48] e 50% dos doentes com DCL mostraram perda total do ritmo α , contrastando com apenas 9% dos doentes com DA^[46].

Vários estudos mostraram que os doentes com DIP-DCL apresentaram maior tendência que os doentes com DA para uma lentificação difusa. As ondas δ estiveram presentes mais frequentemente em doentes com DCL do que em doentes com DA. A actividade δ rítmica e intermitente a nível frontal bilateral (FIRDA) foi observada mais nos doentes com DCL do que com DA (70% vs 22%). Os doentes com DCL mostraram ainda uma maior tendência para ondas lentas nos lobos temporais, quando comparados com doentes com DA^[11].

O aparecimento de ondas lentas correlacionou-se com perda de consciência, mas não com duração/severidade da doença, dominância α ou AV. Um estudo^[49] conseguiu distinguir DA de DCL com uma sensibilidade de 72% e especificidade de 80%, com um *Grand Total EEG Score* (GTE) superior a 9.5. A cada aumento de um quintil no GTE correspondeu um aumento do risco de DCL de 2,8 vezes, comparando com a DA.

Os resultados da revisão sistemática feita por Micanovic et al.^[11] sugerem que, quando presentes, alterações no EEG são mais profundas na DCL e DA. Assim, doentes com estes diagnósticos podem beneficiar de uma análise visual do EEG mais detalhada, para ajudar a

confirmar, refutar ou diferenciar estas patologias dos restantes tipos de demência.

No entanto, não há evidência generalizada quanto à sensibilidade e especificidade, não se podendo utilizar EEG como biomarcador na actualidade. Os achados de EEG ainda não conseguem discriminar com fiabilidade os subtipos de demência nas fases precoces da doença^[8]. Um EEG anormal é um achado comum em todas as causas de DIP e, portanto, uma ferramenta de diagnóstico potencial, suplementando as avaliações clínica e imagiológica. Uma predominância de ondas δ na DCL sugere uma perturbação mais severa. FIRDA pode ser considerada como uma informação suplementar no diagnóstico de DCL, assim como um score GTE superior a 9.5^[11]. O EEG deve ser avaliado em contexto, considerando a idade do doente, estado de saúde, estado de vigília e a origem topográfica da anormalidade. Embora tenha utilidade limitada se utilizado isoladamente no diagnóstico de doenças neurodegenerativas, o seu contributo como parte de um painel de avaliação diagnóstica alargado pode ser de valor^[11].

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A RM está entre os biomarcadores mais estabelecidos para a DA, sendo actualmente usada para o diagnóstico de DA prodrómica, através do desenvolvimento recente de técnicas analíticas que permitem a identificação de alterações estruturais pré-sintomáticas e sintomáticas precoces na DA^[28]. Trata-se de um exame que, independentemente dos seu valor diagnóstico dos vários tipos de demência, deve ser sempre feito para excluir alterações estruturais e possíveis danos vasculares adicionais^[2].

A RM pode revelar padrões de atrofia cortical e subcortical, assim como lesões da substância branca. Os últimos estudos envolvendo a distinção entre DCL e DA mostraram que na DCL há uma preservação do volume hipocampal e do lobo temporal medial, achado com sensibilidade de apenas 40%^[40]. Outras alterações como atrofia do putamen e do prosencéfalo,

atrofia cerebral total ou lesões da substância branca são ainda menos específicas, não ajudando ao diagnóstico. Estes achados indicam que a RM estrutural não pode ainda ser considerada um biomarcador útil na diferenciação entre DCL e DA^[8,40].

Outros estudos realizados denotam uma atrofia menos significativa dos lobos frontal e temporal na DCL, comparativamente com a DA, assim como menor atrofia hipocampal e temporal. No entanto, a magnitude das diferenças é reduzida, não sendo possível a distinção entre as patologias de uma forma clara^[28].

Atrofia generalizada, alterações da substância branca e taxas de progressão de atrofia não fornecem ajudas significativas no diagnóstico diferencial entre os diversos tipos de demência, mas a análise volumétrica da RM em doentes com graus comparáveis de severidade de demência indica que a atrofia do lobo temporal medial é mais pronunciada nos doentes com DA, do que nos doentes com DCL^[9]. Um estudo^[50] revelou que a atrofia do lobo temporal medial era um marcador diagnóstico preciso na DA confirmada por autópsia, ajudando no diagnóstico diferencial com DCL e DV.

O estudo realizado por Meyer et al.^[21] comparou as anormalidades encontradas pela RM em doentes com diferentes subtipos de MCI prodromático de DA, DV e DCL. Todos os grupos de MCI ou demência mostraram alguma atrofia frontal e parietal. O grupo MCI-DCL apresentou maior atrofia cortical a nível hipocampal e entorrinal que os controlos normais, embora menos severa que a encontrada no grupo MCI-DA. Estes resultados sugerem que a atrofia hipocampal não é um fenómeno específico da DA, ocorrendo também em patologias como a DCL e DDP, inclusive em estadios precoces. O grupo MCI-DCL apresentou ainda um maior alargamento do 3º ventrículo do que nos grupos MCI-DA e MCI-DV, sugerindo que a atrofia severa subcortical dos gânglios da base está relacionada com a disfunção das vias dopaminérgicas.

Chow et al.^[28], comparou os padrões de atrofia hipocampal na DA ligeira e DCL ligeira. O

grupo DA exibiu uma atrofia significativamente maior nas regiões temporais CA1, CA2-3 e na região subicular, bilateralmente. O grupo DCL mostrou uma maior atrofia no lado esquerdo, principalmente na região temporal CA1 e no subículo. Também Sabatolli et al.^[51], mostrou uma maior atrofia da sub-região hipocampal CA1 nos doentes com DCL. No entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dois grupos. Estudos *post-mortem* mostraram que doentes com DCL mostram leve perda neuronal na região CA1 e patologia neurofibrilar e neurítica mínima nas regiões CA2-3^[28].

A *diffusion tensor imaging* (DTI), um exame de imagem com base na RM, avalia a natureza anisotrópica de difusão nos tractos neuronais da substância branca. Com a degeneração neuronal, a difusibilidade aumenta devido à perda das barreiras estruturais que normalmente restringem a difusão, havendo uma diminuição da anisotropia fraccional (FA), parâmetro normalmente avaliado. Existem 3 métodos principais para avaliação DTI: *region of interest* (ROI), morfometria baseada em *voxel* (VBM) e *tract-based spatial statistics* (TBSS). O último tem sido recentemente mais usado pela sua fiabilidade das medições das alterações de FA^[52].

O achado mais consistente dos estudos realizados em doentes com DCL foi a redução da FA na região inferior do fascículo longitudinal, assim como nas áreas posteriores do cíngulo e pré-cuneais^[22]. Watson et al.^[52] utilizou o método TBSS para investigar o padrão de alteração dos tractos de substância branca em doentes com DCL, em comparação com doentes com DA ou controlos normais. O grupo DCL exibiu redução da FA predominantemente nos tractos de substância branca parieto-occipitais, poupando a região frontal. O grupo DA exibiu regiões difusas de redução de FA, incluindo também os lobos frontais. A análise através de *voxels* entre as regiões anterior e posterior mostrou uma proporção de afecção posterior de 21% para o grupo DCL e de 38,5% no grupo DA. A afecção de regiões frontais foi de 3,2% no grupo DCL e 33,6% no grupo DA. O rácio posterior-anterior de *voxels* afectados foi de 6.5 para DCL e 1.1 para DA.

A relação entre FA e a fluência de letras na DCL foi significativa, envolvendo estruturas frontais, parietais e subcorticais, achado inexistente na DA. Esta relação também foi encontrada entre difusibilidade média (DM) e a fluência de letras, sendo observada em estruturas do tronco cerebral, estriado, substância branca pré-cuneal (parietal), no giro pré-central (frontal) e no corpo caloso (parietal). A redução da FA também se relacionou com o parkinsonismo motor (score UPDRS-III), nas estruturas subcorticais incluindo o tálamo, ponte, medula e giro pré-central^[52].

A DCL caracterizou-se por um padrão de predominância posterior de redução de FA, com envolvimento da substância branca parieto-occipital e temporal, poupando o lobo frontal. Embora também tenham sido atingidas na DA, neste caso estavam incluídas num padrão de afecção cerebral mais generalizado, com um rácio posterior-anterior de apenas 1.1, quando comparado com a afecção preferencial na DCL (rácio posterior-anterior de 6.5)^[52].

As áreas afectadas evidenciadas na DTI são importantes para o processamento da informação visual e, tendo em conta que uma das características nucleares da DCL são as AV, o achado de afecção preferencial de FA reduzida nas regiões parieto-occipitais foi de relevo. De forma semelhante, outros estudos com SPECT e PET mostraram hipoperfusão pré-cuneal e occipital, assim como hipometabolismo occipital^[52].

Outro achado foi a FA reduzida na substância branca na região esquerda do tálamo na DCL, comparativamente à DA. Outros estudos imagiológicos mostraram aumento da perfusão talâmica, sendo possível que fenómenos microestruturais causem alterações no neurotransmissor/receptor, com consequências na perfusão no caso da DCL^[52].

Foram encontradas alterações microestruturais mais extensivas nos lobos temporais no grupo DA, particularmente na região medial, consistentes com a alteração patológica topográfica desta região nesta patologia, estando de acordo com a disfunção da memória episódica. Esta característica não se observa na DCL, em que a memória episódica está preservada e há uma

preservação relativa do lobo temporal medial^[52].

Quanto aos sintomas motores, os valores da escala UPDRS-III correlacionaram-se com o valor de FA nos tractos de substância branca das áreas motoras e estruturas subcorticais na DCL. O parkinsonismo encontrado na DCL deve-se principalmente das anormalidades nos gânglios da base, com degeneração dos neurónios dopaminérgicos e deficiência dopaminérgica estriada. Estudos com PET e SPECT mostraram também uma correlação positiva entre os sintomas motores da DCL e as alterações metabólicas e de perfusão no córtex motor primário e nas áreas motoras suplementares^[52].

Existem diferentes subtipos de MCI que constituem pródromos de diferentes tipos de demências. Cada um possui algumas características distintivas e reconhecíveis através alterações estruturais na RM, providenciando oportunidades para intervenções terapêuticas mais precoces. No entanto, são precisos mais estudos para confirmar a sensibilidade e especificidade da RM nestas avaliações^[21]. A DTI pode ser um exame complementar de diagnóstico com potencial diferenciador entre a DCL e DA, particularmente em fases precoces destas patologias, sendo, no entanto, necessários mais estudos longitudinais para comprovar a sua utilidade^[52].

ESTUDO DO METABOLISMO CEREBRAL – ¹⁸F-FDG PET

A tomografia de emissão positrões (PET) é um exame complementar de diagnóstico que se baseia na medição de emissão de positrões a partir um marcador radioactivo. Os processos biológicos são mensurados, com obtenção de imagens que demonstram os locais de acumulação ou ausência do marcador administrado. O radioligando mais comum é o ¹⁸F-fluorodesoxiglicose (¹⁸F-FDG), usado para determinar locais de metabolismo de glicose anormal^[25].

Existem já estudos longitudinais com ¹⁸F-FDG PET que revelaram padrões específicos em doentes com MCI-DA que prevêm a progressão para a DA. Actualmente, a investigação está

direccionada na busca de padrões que permitam uma clarificação dos padrões prodrómicos nas outras demências neurodegenerativas, como a DCL^[25].

Doentes com DDP e DCL mostraram um hipometabolismo occipital em estudos com ¹⁸F-FDG PET. Um estudo recente mostrou também redução do metabolismo reduzido da glicose no córtex temporo-parietal^[40]. O estudo PET de casos de DCL e DA confirmados por autópsia demonstrou que o hipometabolismo occipital distinguia DCL da DA com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 87%^[13].

Fujishiro et al.^[25] avaliou neuropsicologicamente e através de ¹⁸F-FDG PET, 9 doentes com história de DCSR, uma característica tida para muitos autores como precoce na DCL. Todos os doentes apresentavam ainda redução de captação na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica, factor consistente com DCL subjacente, não apresentando nenhum dos doentes critérios clínicos para DCL, DP ou DA. Os resultados da ¹⁸F-FDG PET foram expressos através da taxa metabólica cerebral da glicose (CMRgIc), tendo sido o hipometabolismo occipital difuso definido como um valor de CMRgIc acima de 40%.

Quatro doentes apresentaram hipometabolismo occipital difuso, achado frequente em doentes com DCL provável. Os restantes 5 doentes não apresentaram hipometabolismo difuso, mas sim hipometabolismo nas regiões preferencialmente afectadas pela DP (giro cingulado anterior e lobos frontal e temporal), assim como no córtex visual secundário (áreas 18 e 19). Um doente com hipometabolismo occipital difuso apresentou ainda um *score* no *Bender-gestalt Test* (BGT) indicador de disfunção visuoespacial. Todos os 9 doentes apresentaram CMRgIc reduzida no lobo parietal, achado consistente com as zonas primariamente afectadas pela patologia CL. Estes resultados põem a possibilidade do hipometabolismo occipital estar relacionado com a disfunção visuoespacial mais fortemente do que com a disfunção cognitiva^[25].

A combinação de DCSR e redução da captação na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica são

indicadores de DCL provável. O facto de alguns doentes terem apresentado hipometabolismo occipital difuso pode sugerir que estes doentes possuem padrões que indique uma futura progressão para DCL. Caselli et al.^[53] mostrou ainda que a DCSR em indivíduos com cognição intacta estava associada a níveis baixos de CMRgIc nos lobos parietal, temporal e giro cingulado.

A hipoperfusão occipital no SPECT ou hipometabolismo no ¹⁸F-FDG PET são mais típicos da DCL do que da DA, representando um potencial biomarcador futuro, embora sejam necessários estudos multicêntricos para provar a sua utilidade diagnóstica^[9].

ESTUDO DA PERFUSÃO CEREBRAL COM SPECT

Estudos de tomografia computadorizada de emissão de fóton único (SPECT) com marcadores como ^{99m}Tc-hexametilpropilenoaminóxima (^{99m}Tc-HMPAO) ou N-isopropil-[¹²³I]-p-iodoanfetamina (¹²³I-IMP) podem ser utilizados para avaliar o fluxo sanguíneo cerebral regional como medida de função cortical. Um padrão característico de hipoperfusão parietal e occipital - sinal “*horseshoe*” - foi demonstrado na DCL, imagem distinta da observada na redução de fluxo parieto-temporal da DA. Um estudo recente revelou uma sensibilidade de 81% e especificidade de 85% para este exame e uma estratégia combinada de SPECT e MMSE produziu uma sensibilidade de 85% e especificidade de 85%^[8].

Uma diminuição da perfusão occipital é um achado característico da DCL, sendo a SPECT de perfusão cerebral ¹²³I-IMP útil na sua detecção, embora possua menor sensibilidade comparando com a ¹⁸F-FDG PET^[7]. No estudo realizado por Sakamoto et al.^[23] com SPECT de perfusão cerebral com ¹²³I-IMP, os doentes com DCL apresentaram hipoperfusão occipital, critério presente nos critérios de diagnóstico da DCL (Tabela 1). No entanto, a diferenciação entre DCL e DA atingiu valores de apenas 65-74% de sensibilidade. A análise estatística identificou a hipoperfusão parietal como um factor preditivo independente para DCL, concluindo

que pode ser de maior valor diagnóstico que a hipoperfusão occipital, dada a sua maior incidência em doentes com DCL provável. No entanto, são necessários mais estudos que possam corroborar este achado.

A hipoperfusão occipital avaliada por SPECT aumenta o grau de suspeição de DCL, tendo boa precisão diagnóstica segundo estudos recentes^[8]. Uma associação de SPECT de perfusão cerebral ¹²³I-IMP e cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica tem sido postulada como um método de diagnóstico útil a ser implementado no futuro, apresentando elevados valores de sensibilidade e especificidade^[7].

ESTUDO DO TRANSPORTE DE DOPAMINA

Contrariamente à DA, a DCL apresenta um défice dopaminérgico nigroestriado. De facto, um dos achados-chave na DCL é a perda de transportadores de dopamina no caudado e no putamen, constituindo um marcador de perda de neurónios dopaminérgicos na substância nigra. Esta perda pode ser detectada por PET ou SPECT, utilizando radioligandos específicos dos transportadores de dopamina, tais como o ¹²³I-β-carbometoxi-3β-(4-iodofenil)tropano (¹²³I-β-CIT) ou o ¹²³I-fluoropropil-carbometoxi-3β-(4-iodofenil)tropano (¹²³I-FP-CIT)^[8]. A maioria dos estudos são realizados através de SPECT, dada a sua maior disponibilidade^[17]. A SPECT de transporte de dopamina é o método mais estabelecido como biomarcador relativamente fiável no diagnóstico diferencial entre DCL e DA, embora seja relativamente caro e inexistente em muitos centros^[2,8,28].

O estudo funcional da via dopaminérgica nigroestriada fornece informação acerca da integridade desse sistema *in vivo*. Nas patologias gradualmente progressivas, a redução da actividade dos transportadores de dopamina implica perda da integridade do sistema dopaminérgico pré-sináptico e, conseqüentemente, neurodegeneração do sistema dopaminérgico.

A SPECT com ^{123}I -FP-CIT tem sido mais comumente utilizada devido às suas vantagens de poder ser realizada dentro de poucas horas após a injeção do radioligando, permitindo que o procedimento seja todo realizado no decurso de uma única visita do doente^[9].

A grande maioria dos estudos que analisou a utilidade dos estudos de neuroimagem de transporte de dopamina encontrou uma diminuição de captação no estriado nos doentes com DCL, em relação aos doentes com DA, embora muitos tenham envolvido números pequenos de doentes^[9].

McKeith et al.^[54] foi o único a realizar um estudo multicêntrico europeu para estabelecer a eficácia da ^{123}I -FP-CIT SPECT na detecção ou exclusão de défices dopaminérgicos estriados em doentes com diagnóstico clínico de DCL ou demência não-DCL. Foi encontrada uma *positive percentage agreement* (PPA) média de 78,4% entre as imagens ^{123}I -FP-CIT SPECT e o diagnóstico clínico de DCL provável, tendo o valor sido mais baixo (62,2%) para o diagnóstico clínico de DCL possível. O'Brien et al.^[55] responsabilizou-se pelo seguimento durante 12 meses dos doentes do estudo anterior. Os valores de PPA e *negative percentage agreement* (NPA) para DCL possível e DCL provável mantiveram-se estáveis, assim como o diagnóstico clínico de DCL provável. No entanto, entre os doentes com DCL possível, 43% evoluíram para DCL provável, dos quais 57% tinham apresentado previamente resultados anormais na ^{123}I -FP-CIT SPECT. Um resultado anormal no ^{123}I -FP-CIT SPECT foi então altamente preditivo da manutenção do diagnóstico de DCL provável ou da evolução de DCL possível para provável^[9].

Um estudo^[56] utilizou uma série de 45 doentes com diagnósticos clínicos de DCL e DA, prospectivamente avaliados por ^{123}I -FP-CIT SPECT, com diagnóstico neuropatológico posterior confirmado. Os valores obtidos para a ^{123}I -FP-CIT SPECT no diagnóstico de DCL foram de 80% para a sensibilidade e 85% para a especificidade, significando que nesta pequena amostra, demência num doente com um exame normal nunca foi DCL, e demência com um exame

anormal foi quase sempre DCL. Relativamente ao diagnóstico anátomo-patológico *post-mortem*, a ^{123}I -FP-CIT SPECT mostrou melhores resultados que os critérios clínicos para o diagnóstico correcto de DCL, tendo havido concordância apesar da diferença superior a 3 anos entre o exame e a autópsia.

Uma utilização generalizada da ^{123}I -FP-CIT SPECT em doentes indiferenciados com demência produzirá diversos falsos positivos, em doentes com DA com DP concomitante ou doentes com afecção nigroestriada incidental sem a típica DCL difusa a nível cortical. No entanto, estas ocorrências são minimizadas se houver uma avaliação clínica rigorosa. A maioria dos doentes dos doentes com DCL clinicamente típico não necessita de ^{123}I -FP-CIT SPECT, sendo a sua principal utilidade a avaliação de doentes com demência e diagnóstico incerto^[9].

Interessante é o facto de um exame anormal ser também visto em doentes com DCL com sintomas parkinsonianos leves ou ausentes. O parkinsonismo não ocorre até que mais de 80% dos neurónios dopaminérgicos tenham degenerado, mas este exame de imagem pode potencialmente identificar um envolvimento do sistema nigro-estriado em estadios mais precoces. Estudos reportaram uma sensibilidade de 78% e uma especificidade de 90% para DCL provável contra demência não-DCL (predominantemente DA)^[8].

Trata-se uma técnica que tem particular utilidade nos doentes com diagnóstico clínico de DCL possível, sendo um bom factor preditivo de evolução para DCL provável numa fase mais avançada da doença. Além disso, é útil no diagnóstico de doentes com DCL provável sem parkinsonismo e em doentes com MCI que apresentam características sugestivas de DCL (AV, cognição flutuante, sensibilidade neuroléptica), tendo o potencial de ser custo-efectiva, prevenindo investigações repetidas. No entanto, não deve ser a base do diagnóstico diferencial, devendo ser utilizado de acordo com a avaliação clínica rigorosa^[9].

Em 2006, a ^{123}I -FP-CIT SPECT foi aprovado pela *European Agency for the Evaluation of*

Medicinal Products no diagnóstico diferencial entre DCL provável e DA. Actualmente é um exame incluído nos critérios de diagnóstico de DCL nas características sugestivas (Tabela 1), indicando que a fraca captação estriada na SPECT de transporte de dopamina ocorre na DCL, sendo normal na DA, tornando-a num bom exame na distinção entre as 2 patologias^[9].

CINTIGRAFIA MIOCÁRDICA COM ¹²³I-MIBG

A ¹²³I-metaiodobenzilguanidina (¹²³I-MIBG) é um análogo fisiológico da norepinefrina que é captado pelos terminais nervosos pós-gangliónicos pré-sinápticos, sendo dependente da integridade funcional do sistema adrenérgico. Após a despolarização, é libertada para a fenda sináptica como a noradrenalina, embora não seja metabolizada. A cintigrafia de inervação miocárdica com ¹²³I-MIBG – cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica – permite uma avaliação não-invasiva do sistema nervoso simpático, sendo uma ferramenta importante para a estimacão do dano simpático miocárdico em várias patologias cardíacas e neurológicas. O estudo consiste na aquisicão de imagens planares do tórax 15-20 minutos (imagem precoce) e 4 horas (imagem tardia) após a administraçã do marcador, com posterior semi-quantificacão simples da captaçã miocárdica utilizando o rácio coraçã-mediastino (rácio C/M), com valores precoces (rácio C/M_{precoce}) e tardios (rácio C/M_{tardio}). Um valor acima de 1,75 é considerado normal para a maioria dos centros, embora o valor de *cut-off* possa variar^[7,57,58,59]. O rácio C/M_{precoce} permite uma duracão reduzida do estudo, conferindo maior conforto ao doente^[58]. As imagens planares do tórax sã obtidas através da utilizaçã de uma câmara gama de cabeça dupla ou tripla, com um colimador de alta resoluçã^[35].

A vulnerabilidade do sistema nervoso autónomo à patologia da α -sinucleinopatía é uma das características histopatológicas das DÇCL, havendo uma alteraçã na inervaçã simpática devido à presença de CL, o que provoca uma reduçã na captaçã na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica,

algo que não se verifica na DA^[2,57,58,60]. Trata-se de um exame que permite uma avaliação visual e quantitativa da função dos neurónios adrenérgicos, sendo considerado útil para o diagnóstico diferencial de doenças neurodegenerativas como DP, DCL, PSP, AMS e DA^[35,18]. Embora as consequências da deservação simpática cardíaca prévias ao início da DCL não sejam muito claras, alguns estudos demonstraram envolvimento cardíaco nos estádios pré-clínicos de DCL. Aumento do número de visitas ao cardiologista em doentes com DP, alterações ténues no ECG de doentes com DCSR idiopática e alterações numa prova cardíaca de stress, são alguns dos achados relatados em estádios precoces da DCL^[60].

Yoshita et al.^[61] foi dos primeiros a avaliar, em 2006, a capacidade de diagnóstico de DCL através da cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica. Reportou que, utilizando um valor de *cut-off* de 1,68 para o rácio C/M, o exame podia distinguir DCL clinicamente diagnosticada da DA com altos níveis de sensibilidade (100%) e especificidade (100%), gerando sucessivos estudos posteriores acerca deste exame.

Treglia et al.^[62] realizou 8 estudos com um total de 346 doentes com diagnósticos de DCL ou outras demências. Os seus resultados indicaram que o rácio C/M_{tardio} apresentou uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 94% na diferenciação entre DCL e outras demências.

No estudo realizado por Camacho et al.^[58], avaliaram-se os resultados da cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica em 106 doentes seguidos ao longo de 5 anos, com diagnóstico de demência neurodegenerativa (DCL, DA, AMS, DFT, DV, Hidrocéfalo de pressão normal e MCI). O rácio C/M_{precoce} nos doentes com DCL foi significativamente mais baixo comparativamente com as outras demências (1.27 VS 1.76), ocorrendo o mesmo para o rácio C/M_{tardio} (1.14 VS 1.68). A sensibilidade e especificidade nesta distinção foram ambas de 98%. Novellino et al.^[59] mostrou ainda que a cintigrafia é útil na distinção entre DCL e DFT, já que a última pode cursar por vezes

com AV, levando a um diagnóstico diferencial difícil.

Escamilla-Sevilla et al.^[18] realizou um estudo em que 90 doentes com diagnóstico de DP, DCL, AMS e DA foram submetidos a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica. Tal como evidenciado em outros estudos, os doentes com DÇCL mostraram com maior frequência valores inferiores de C/M em relação ao grupo de controle, sendo identificado um valor de *cut-off* de 1,71 para o C/M_{tardio} com sensibilidade de 83% e especificidade de 82% para o diagnóstico de DÇCL em relação ao grupo de controle.

Um estudo^[63] mostrou que a redução da captação na cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica nas terminações nervosas simpáticas nas patologias com CL ocorre precocemente no curso das mesmas, podendo ser uma possível ferramenta sensível no diagnóstico destas patologias em fases precoces. No que diz respeito ao diagnóstico diferencial entre DP e DCL em fases precoces, a captação miocárdica de ^{123}I -MIBG miocárdica está mais comprometida na DCL do que na DP, sugerindo a sua utilidade no diagnóstico precoce^[57]. Vários estudos demonstraram também a utilidade da cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica na diferenciação entre DP e AMS, doentes com tremor essencial e doença cerebrovascular com parkinsonismo vascular^[57].

Fujishiro et al.^[60] reportou 2 casos de doentes com MCI com deservação simpática cardíaca, detectada com cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica, não apresentando quaisquer sintomas nucleares de DCL. Um dos doentes apresentava DCSR e perda de memória, sintomas aos quais se juntou um resultado positivo na cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica, tendo sido diagnosticado mais tarde com DCL provável (1 característica nuclear e 1 característica sugestiva). O 2º doente mostrou redução da captação occipital na ^{18}F -FDG PET e uma diminuição da captação na cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica, embora sem apresentar nenhuma característica nuclear de DCL. Ambos os doentes exibiram uma história clínica de anósmia e obstipação com início 3 a 10 anos antes do início da perda de memória, mostrando que a disautonomia, a disfunção olfactiva e

os achados da cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica podem ser complementares num possível diagnóstico precoce de DCL.

Myamoto et al.^[35] testou se a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica podia ajudar no diagnóstico de patologias relacionadas com CL (DCL, DP, DDP) ou prever a sua ocorrência em doentes com história de DCSR documentada. Foi encontrada uma redução na captação na cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica nos doentes com DCSR idiopática semelhante à existente em doentes com DCL, suportando a noção de que podem representar diferentes estágios de um mesmo espectro patológico. A redução da captação nos doentes com DCSR idiopática foi particularmente evidente nos estadios precoces após o seu início, tal como nos doentes com DCL, sugerindo que a degeneração dos nervos cardíacos periféricos ocorre mais precocemente nos doentes com DCL e DCSR do que nos doentes com DP.

Oda et al.^[7] comparou a utilidade da SPECT de perfusão cerebral e a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica quanto ao seu potencial preditivo de manifestações de DCL provável. Foram examinados 94 doentes com diagnóstico de DCL, 33 com diagnóstico de DCL provável e 61 com DCL possível. Todos os doentes foram submetidos a SPECT de perfusão cerebral com ^{123}I -IMP e cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica. O estudo mostrou que a SPECT de perfusão cerebral ^{123}I -IMP apresenta uma baixa precisão preditiva na discriminação entre doentes com DCL provável e DCL possível, sendo a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica um melhor factor preditivo, mostrando a sua superioridade na predição da conversão de DCL possível para DCL provável.

Hanyu et al.^[64] concluiu que a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica pode ser uma ferramenta de diagnóstico poderosa quando o diagnóstico diferencial entre DCL e DA baseado na SPECT de perfusão cerebral é difícil. Seguindo esse princípio, Sakamoto et al.^[12] conduziu um estudo retrospectivo de doentes com vários tipos de demência que durante o curso da doença foram submetidos a SPECT de perfusão cerebral ^{123}I -IMP e cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica, para

avaliar a utilidade destes 2 exames imagiológicos no diagnóstico de DCL, com o objectivo de diferenciar os doentes com DCL provável e os doentes sem DCL. Foram incluídos 72 doentes com DCL provável, 18 com DCL possível e 180 sem critérios para DCL.

A análise estatística determinou que a idade do doente (*cut-off* acima de 70 anos de idade), o rácio C/M_{precoce} (*cut-off* abaixo de 2,2) e a hipoperfusão do lobo parietal (*cut-off* abaixo de 1,85) eram todos factores preditivos independentes de DCL provável, sendo incluídos na criação de um novo índice combinado com estas 3 variáveis. Os valores obtidos encontram-se na tabela 10.

Tabela 10 – Valores apresentados por Sakamoto et al.^[12]

	C/M_{precoce}	Hipoperfusão do lobo parietal	Idade	Índice combinado das 3 variáveis
Sensibilidade	83-85%	63-73%	87-89%	80-88%
Especificidade	85%	73-75%	45%	87-92%
Valor preditivo positivo (VPP)	64-74	44-55	33-39	68-92
Valor preditivo negativo (VPN)	92-94	85-87	87-92	91-96

Doentes com DCL provável tiveram tendência a ser mais velhos, com score de hipoperfusão do lobo parietal mais alto. O rácio C/M_{precoce} mostrou-se sempre significativamente mais baixo, possuindo ainda mais precisão quando incluído no índice de 3 variáveis. Na SPECT de perfusão cerebral com $^{123}\text{I-IMP}$, os doentes com DCL mostraram hipoperfusão occipital, critério actualmente presente nos critérios de diagnóstico da DCL. No entanto, a diferenciação entre DCL e DA atingiu valores de apenas 65-74% de sensibilidade. A análise estatística identificou a hipoperfusão parietal como um factor preditivo independente para DCL. O estudo concluiu que a hipoperfusão parietal pode ser de maior valor diagnóstico que a hipoperfusão occipital, devido à sua maior incidência em doentes com DCL provável^[12].

A criação do índice de 3 variáveis mostrou valores de sensibilidade e especificidade de 80-88% e 87-92%, respectivamente. Um dos problemas diagnósticos ultrapassados por este índice

foi a dificuldade de diferenciação entre DP e DCL em doentes com cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica alterada. Ao incluir a SPECT de perfusão cerebral com ^{123}I -IMP, rapidamente se excluiu a existência de DP, cujos achados nesse exame são apenas de uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, e não uma hipoperfusão parietal/occipital como nos doentes com DCL^[12].

A disfunção cardiovascular autonómica é particularmente comum na DCL e a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica possibilita a quantificação da inervação cardíaca simpática pós-ganglionar. Vários estudos utilizando demonstraram reduzida fixação cardíaca comparada com a fixação mediastínica na DCL, não ocorrendo este fenómeno na DA. Adicionalmente, a cintigrafia ^{123}I -MIBG miocárdica mostrou ser mais sensível e específica que o estudo SPECT da hipoperfusão occipital e ou marcadores do LCR^[8]. É um exame de extrema utilidade, com um valor preditivo positivo elevado, no diagnóstico diferencial entre DA e DCL e a sua aplicação aumenta notavelmente a sensibilidade e especificidade dos critérios diagnósticos actuais da DCL^[18]. A última revisão dos critérios de diagnóstico de DCL considerou este achado como uma característica de suporte de DCL. No entanto, a *4th International Workshop of LBD and PD associated with dementia* propôs a inclusão deste exame nas características sugestivas da doença^[58]. Esta poderá vir a ser uma ferramenta importante, particularmente quando os resultados de cintigrafia de perfusão cerebral são inconclusivos. No entanto, são necessários mais estudos multicêntricos para confirmar estes achados, de forma a permitir a sua emergência como uma ferramenta útil na discriminação entre DCL e DA^[57].

CONCLUSÃO

A DCL constitui uma das formas mais prevalentes de demência neurodegenerativa, representando um total de 10-20% de todos os casos de demências^[4,5,6,7,8]. No entanto, apesar dos critérios actuais para o seu diagnóstico^[3,4,13], é frequentemente sub-diagnosticada nas suas fases precoces, devido à baixa sensibilidade dos critérios, falta de preparação do médico no reconhecimento dos sintomas precoces ou por sobreposição sintomatológica com outras patologias neurodegenerativas como a DDP ou DA^[8,9,11].

A investigação mais recente tem sido no sentido de identificar marcadores clínicos e imagiológicos que possam aumentar o grau de suspeição de DCL nas suas fases iniciais, tal como já é possível na DA^[10,15,20].

A clínica precoce da DCL é de extrema importância, já que constitui um parâmetro de avaliação relativamente fácil que pode fornecer pistas importantes. As características nucleares da DCL – AV, parkinsonismo e flutuações cognitivas – são mais comuns nas fases tardias, sendo de pouca utilidade no diagnóstico precoce da doença^[1,3,4,13].

A disfunção olfactiva mostrou estar presente precocemente em cerca de 40% dos casos de DCL^[10], evidência corroborada pela biópsia do bolbo olfactivo^[29], embora seja um sintoma pouco exacto, sujeito à subjectividade do médico^[10,29].

Quanto à disfunção autonómica (obstipação, hipersalivação, incontinência urinária, hipotensão ortostática), esta encontra-se presente em fases bastante precoces da evolução da doença^[1,2,31], podendo surgir décadas antes da perda de memória^[10,31]. Os sintomas disautonómicos que parecem apresentar uma maior sensibilidade são a obstipação (~50%)^[10], hipotensão ortostática (~60%)^[10,31] e a disfunção eréctil (~65%)^[31].

As AV, embora sejam incomuns em fases precoces da DCL^[2], são sintomas que podem ser antecipados pela presença de disfunção visuoespacial^[6], sintoma que pode ser avaliado através da performance em tarefas visuoespaciais^[5,33] e cuja presença é altamente preditiva do desenvolvimento de AV^[13,33]. O facto das AV serem o melhor factor preditivo possível de DCL não se verifica nas fases precoces. No entanto, em doentes com DCL confirmada por autópsia, as AV foram significativamente mais prevalentes em doentes que exibiram défices visuoespaciais severos, apesar de leves défices cognitivos globais, mostrando o valor da disfunção visuoespacial como factor preditivo indirecto da doença^[6]. Os resultados indicam que a avaliação de habilidades visuoespaciais é clinicamente útil para prever que doentes com suspeita de DCL vão desenvolver AV, dando informação útil para um diagnóstico mais fidedigno^[6]. A disfunção visuoespacial deve, portanto, ser incluída nos critérios nucleares de diagnóstico da DCL e a história clínica com uma breve avaliação deste parâmetro pode ter um grande valor na correcta identificação precoce de DCL^[5].

A DCSR é o único sintoma de início precoce incluído nos critérios de diagnóstico da DCL^[3,4,13], podendo preceder os sintomas demenciais em anos ou décadas^[4,10,16,24]. Doentes com DCSR idiopática têm uma maior probabilidade de desenvolver DCL^[31,34], estando também associada a disautonomia^[32] e disfunção visuoespacial^[34]. A presença simultânea de sintomas/sinais de DCSR e alterações na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica foi também evidenciada como tendo boa sensibilidade para o diagnóstico de DCL em fases precoces^[32,57,58]. Uma associação de sintomas de DCSR, obstipação e anósmia revelou uma sensibilidade e especificidade de 71% e 81%, respectivamente, no diagnóstico clínico correcto de DCL, mostrando uma alta precisão de diagnóstico, particularmente nas fases precoces da doença^[10].

A utilização de testes cognitivos pode constituir uma ajuda valiosa no diagnóstico precoce de DCL. Embora o mais frequentemente utilizado seja o MMSE^[2,26], há evidência de que o

MoCA possui uma maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de DCL precoce^[26], avaliando mais fidedignamente as habilidades visuoespaciais/executivas do que o MMSE^[14,26]. Uma associação de DCSR e um *score* baixo no MoCA são preditivos do desenvolvimento posterior de DCL^[36]. Outros testes como o DRS-C, BDT ou *Visual Object and Space Perception Battery* podem também ser úteis na avaliação da disfunção visuoespacial/construtiva^[5,6,13,14].

Apesar dos avanços no campo da genética, marcadores como mutações nos genes SNCA ou LRRK2 não apresentam ainda utilidade diagnóstica para a DCL^[8,22,40]. Também os biomarcadores de LCR têm sido estudados, com a identificação de biomarcadores como a A β ₄₂, t-tau e p-tau, não possuindo, no entanto, uma boa sensibilidade no diagnóstico de DCL, sendo necessários mais estudos longitudinais para uma melhor clarificação do seu potencial diagnóstico^[22].

Um EEG anormal, mostrando lentificação do ritmo^[8,24], actividade δ rítmica^[24] intermitente ou perda total do ritmo α ^[46,47], pode aumentar o grau de suspeição de DCL em fases precoces, sendo um exame barato e minimamente invasivo^[11]. No entanto, são necessários mais estudos para estabelecer os valores de sensibilidade e especificidade.

Os avanços mais promissores a nível do diagnóstico de DCL nas suas fases iniciais foram no campo da neuroimagem e medicina nuclear.

A RM mostra uma preservação do volume hipocampal e do lobo temporal medial^[40] com uma sensibilidade relativamente baixa (40%). Atrofias específicas das regiões CA1, CA2-3 e subículo no lobo temporal podem ser ainda mais sensíveis. A variante DTI da RM parece promissora ao evidenciar alterações patológicas a nível occipital^[52].

A ¹⁸F-FDG PET revela hipometabolismo occipital, distinguindo a DCL da DA com uma sensibilidade de 90% e especificidade de 87%^[13]. Trata-se de um exame que pode estar alterado em doentes com DCSR, podendo os seus achados estar relacionados com a disfunção

visuoespacial^[25]. Contudo, são necessários mais estudos multicêntricos para determinar a sua utilidade diagnóstica^[9,25].

Também a SPECT de perfusão cerebral ¹²³I-IMP mostra uma hipoperfusão occipital característica nos doentes com DCL^[8], embora com menor sensibilidade que a ¹⁸F-FDG PET^[7]. A associação da hipoperfusão occipital na SPECT com a cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica mostrou uma grande utilidade no diagnóstico precoce de DCL, apresentando valores elevados de sensibilidade e especificidade^[7].

A SPECT de transporte de dopamina (¹²³I-FP-CIT SPECT) é um biomarcador relativamente fiável no diagnóstico diferencial entre DCL e DA^[2,8,28], ao evidenciar a perda de transportadores de dopamina no caudado e putamen^[72]. Ao identificar o défice dopaminérgico, um resultado anormal no ¹²³I-FP-CIT SPECT é altamente preditivo de evolução de DCL possível para DCL provável^[54,55]. Tem ainda utilidade no diagnóstico de DCL em doentes com MCI que apresentem características sugestivas de DCL^[9].

A cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica tem sido dos maiores avanços no que diz respeito ao diagnóstico precoce de DCL^[8,18,57,58], ao estimar o dano simpático miocárdico causado patologia da α -sinucleinopatia^[7,58,58,59]. O envolvimento cardíaco evidenciado por este exame pode atingir valores de cerca de 90% para a sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DCL em fases precoces ou mesmo pré-sintomáticas^[58,18,61,62]. A associação de alterações na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica e sintomas de DCSR^[35,60] ou disautonómicos podem ser complementares, assegurando uma sensibilidade ainda maior^[60]. Semelhantemente, a sua associação com a SPECT de transporte de dopamina tem valor acrescido ao permitir uma exclusão de casos de DP^[12].

Com a realização de mais estudos multicêntricos, com um maior número de doentes e períodos de seguimento bem documentados, a cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica pode emergir

como uma útil ferramenta no diagnóstico precoce de DCL, permitindo um tratamento apropriado dos doentes desde as fases iniciais da doença^[8,57].

Conclui-se que a baixa frequência das actuais características nucleares do Consortium nos estadios precoces da DCL são um grande obstáculo à sua identificação^[5]. Investigação futura será necessária para a integração da disfunção autonómica e olfactiva nos critérios de diagnóstico de DCL, já que estes mostram alta prevalência nas suas fases precoces^[1,2,10,29,31], permitindo uma actuação antecipatória em relação à demência propriamente dita. Também a disfunção visuoespacial poderá vir a ser incluída nos critérios^[5,6,33], dada a sua estreita relação e poder preditivo de AV, sintoma que já figura nos critérios de diagnóstico de DCL. A DCSR deve ser mantida como aspecto importante no diagnóstico de DCL, visto que tem alta sensibilidade para o diagnóstico, tanto em fases precoces como pós-demenciais^[4,10,16,24].

Por fim, achados como redução de fixação nigroestriada no SPECT de transporte de dopamina^[9,54,55], fixação anormal na cintigrafia ¹²³I-MIBG miocárdica^[8,18,57,58], hipoperfusão occipital na SPECT^[7,8], hipometabolismo occipital no ¹⁸F-FDG PET^[9,13,25] e a ausência de atrofia hipocampal^[40,52] são também indicadores que aumentam a probabilidade de diagnóstico de DCL subjacente, sobretudo em fases precoces da doença^[1]. Uma futura revisão dos critérios de diagnóstico de DCL será necessária depois da condução de estudos multicêntricos longitudinais testando os vários exames referidos, sendo possível que no futuro o diagnóstico precoce de DCL seja cada vez mais uma realidade, permitindo uma gestão segura e adequada da doença a partir das suas fases mais iniciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boeve, B., 1.11.1 Mild Cognitive Impairment Associated With Underlying Alzheimer's Disease Versus Lewy Body Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2012; 18
2. Mollenhauer, B., Förstl, H., Deuschl, G., et al., Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010; 107(39), 684–691
3. Weisman, D., & McKeith, I., Dementia with Lewy bodies. *Seminars in Neurology*. 2007; 27(1), 42–47
4. Ferman, T. & Boeve, B., Dementia with Lewy bodies. *Neurologic Clinics*. 2007; 25(3), 741–760
5. Tiraboschi, P., Salmon, D., Hansen, L., et al., What best differentiates Lewy body from Alzheimer's disease in early-stage dementia? *Brain: A Journal of Neurology*. 2006; 129(Pt 3), 729–735
6. Hamilton, J., Landy, K., Salmon, D., et al., Early Visuospatial Deficits Predict the Occurrence of Visual Hallucinations in Autopsy-Confirmed Dementia with Lewy Bodies, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2012; 20(9):773–781
7. Oda, H., Ishii, K., Terashima, A., et al., Myocardial scintigraphy may predict the conversion to probable dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2013; 81(20), 1741–1745
8. Aarsland, D., Kurz, M., Beyer, M., et al., Early discriminatory diagnosis of dementia with Lewy bodies. The emerging role of CSF and imaging biomarkers. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008; 25(3), 195–205
9. Walker, Z. & Cummings, J., [123I]N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy -3 β -(4-iodophenyl)nortropane single-photon emission computed tomography brain imaging in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association*. 2012; 8(1), 74–83
10. Chiba, Y., Fujishiro, H., Iseki, E., et al., Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies: Comparison with Alzheimer's Disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012; 33(4), 273–281
11. Micanovic, C. & Pal, S. The diagnostic utility of EEG in early-onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis. *Journal of Neural Transmission*. 2013; 121(1), 59–69

12. Sakamoto, F., Shiraishi, S., Yoshida, M., et al., Diagnosis of dementia with Lewy bodies: diagnostic performance of combined (123)I-IMP brain perfusion SPECT and (123)I-MIBG myocardial scintigraphy. *Annals of Nuclear Medicine*; 2013. doi:10.1007/s12149-013-0796-3
13. Tröster, A., Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia: differentiation, early detection, and implications for “mild cognitive impairment” and biomarkers. *Neuropsychology Review*. 2008; 18(1), 103–119
14. Jicha, G., Schmitt, F., Abner, E., Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiology of Aging*. 2010; 31(10), 1805–1813
15. Nakashima, H., Terada, S., Ishizu, H., et al., An autopsied case of dementia with Lewy bodies with supranuclear gaze palsy. *Neurol Res*. 2003 Jul;25(5):533-537
16. Boeve, B. & Saper, C., REM sleep behaviour disorder. *Neurology*. 2006; 2006:66; 796-797
17. Gaig, C., Valldeoriola, F., Gelpi, E., et al., Rapidly progressive diffuse Lewy body disease. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2011; 26(7), 1316–1323
18. Escamilla-Sevilla, F., Pérez-Navarro, M., Muñoz-Pasadas, M., et al., Valor diagnóstico de la gammagrafía cardíaca con 123I-metaiodobenzilguanidina en las enfermedades con cuerpos de Lewy. *Neurologia*. 2009; 24(3):170-176
19. Molloy, S., McKeith, I., O’Brien, J., et al., The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J of Neurol, Neurosurg and Psychiatry*. 2005; 76:1200–1203
20. Welsh-Bohmer, K., Defining “prodromal” Alzheimer’s disease, frontotemporal dementia, and Lewy body dementia: are we there yet? *Neuropsychology Review*. 2008; 18(1), 70–72
21. Meyer, J., Huang, J. & Chowdhury, M.; MRI confirms mild cognitive impairments prodromal for Alzheimer’s, vascular and Parkinson-Lewy body dementias. *Journal of the Neurological Sciences*. 2007; 257(1-2), 97–104
22. Stefani, A., Brusa, L., Olivola, E., et al., CSF and clinical hallmarks of subcortical dementias: focus on DLB and PDD. *Journal of Neural Transmission*. 2012; 119(7), 861–875
23. Johnson, D., Morris, J. & Galvin, J., Verbal and visuospatial deficits in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2005; 65:1232–1238
24. Salloway, S., Clinical and pathological examples of Alzheimer’s disease, dementia with Lewy bodies, and frontotemporal dementia. *Medicine and Health, Rhode Island*. 2012; 95(7), 207–209

25. Fujishiro, H., Iseki, E., Murayama, N., et al., Diffuse occipital hypometabolism on [18 F]-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies? *Psychogeriatrics : The Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2010; 10(3), 144–152
26. Wang, C., Pai, M., Chen, P., et al., Montreal Cognitive Assessment and Mini-Mental State Examination performance in patients with mild-to-moderate dementia with Lewy bodies, Alzheimer’s disease, and normal participants in Taiwan. *International Psychogeriatrics / IPA*. 2013; 25(11), 1839–1848
27. Williams, M., Xiong, C., Morris, J., et al., Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs. Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 1935–1941
28. Chow, N., Aarsland, D. & Honarpisheh, H., Comparing hippocampal atrophy in Alzheimer's dementia and Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012; 34(1): 44–50
29. Beach, T., Iii, C., Hladik, C., et al., Olfactory bulb α -synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol*. 2009 February; 117(2): 169–174
30. Gaenslen, A., Swid, I., Liepelt-Scarfone, I., et al., The patients’ perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson’s disease. *Mov Disord*. 2011; 26:653–658
31. Postuma, R., Gagnon, J., Pelletier, A., et al., Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson’s disease and dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2013; 28(5), 597–604
32. Claassen, D., Josephs, K., Ahlskog, J., et al., REM sleep behavior disorder preceding other aspects of synucleinopathies by up to half a century. *Neurology*. 2010; 75(6), 494–499
33. Hamilton, J., Salmon, D., Galasko, D., et al., Visuospatial deficits predict rate of cognitive decline in autopsy-verified dementia with Lewy bodies. *Neuropsychology*. 2008; 22:729–737
34. Dugger, B., Boeve, B., Murray, M., et al., Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes in autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2012; 27(1), 72–78
35. Miyamoto, T., Miyamoto, M., Suzuki K., et al. 123I-MIBG cardiac scintigraphy provides clues to the underlying neurodegenerative disorder in idiopathic REM sleep behavior disorder. *SLEEP* 2008;31(5):717-723
36. Pisani, V., Moschella, V., Bari, M., et al., Dynamic changes of anandamide in the cerebrospinal fluid of Parkinson’s disease patients. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*. 2010; 25(7), 920–924
37. Ferman, T., Boeve, B., Silber, M., et al., Is fluctuating cognition in dementia with sleep. *Sleep*. 2001; 24: 374.

38. Ferman, T., Boeve, B., Smith, G., et al., Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2011; 77:875–882
39. Bourke, J., Castleden, C., Stephen, R., et al., A comparison of clock and pentagon drawing in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1995; 10, 703–705
40. Johansen, K., White, L., Sando, S., et al., Biomarkers: Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2010; 16(5), 307–315
41. Parnetti, L., Chiasserini, D., Eusebi, P., et al., Performance of Ab1-40, Ab1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis*. 2012; 29:229–238
42. Mulugeta, E., Londos, E., Ballard, C., et al., CSF amyloid b38 as a novel diagnostic marker for dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82:160–164
43. Compta, Y., Martí, M., Ibarretxe-Bilbao, N., et al., Cerebrospinal tau, phospho-tau, and beta-amyloid and neuropsychological functions in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24:2203–2210
44. Calzetti, S., Bortone, E., Negrotti, A., et al., Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) in patients with dementia with Lewy bodies: a diagnostic tool? *Neurol Sci*. 2002; 23(suppl 2):S65–S66
45. Kai, T., Asai, Y., Sakuma, K., et al., Quantitative electroencephalogram analysis in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 2005; 237:89–95
46. Briel, R., McKeith, I., Barker, W., et al., EEG findings in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66:401–403
47. Calzetti, S., Bortone, E., Negrotti, A., Frontal intermittent rhythmic delta activity (FIRDA) in patients with dementia with Lewy bodies: a diagnostic tool? *Neurol Sci*. 2002; 23(Suppl 2):65–66
48. Barber, P., Varma, R., Lloyd, J., et al., The electroencephalogram in dementia with Lewy bodies. *Acta Neurol Scand*. 2000; 101(1):53–56
49. Roks, G., Korf, E., van der Flier, W., et al., The use of EEG in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(4):377–380
50. Burton, E., Barber, R., Mukaetova-Ladinska E., et al., Medial temporal lobe atrophy on MRI differentiates Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies and vascular cognitive impairment: a prospective study with pathological verification of diagnosis. *Brain*. 2009;132:195–203
51. Sabattoli, F., Boccardi, M., Galluzzi, S., et al., Hippocampal shape differences in dementia with Lewy bodies. *Neuroimage*. 2008; 41(3):699–705

52. Watson, R., Blamire, A., Colloby, S., et al., Characterizing dementia with Lewy bodies by means of diffusion tensor imaging. *Neurology*. 2012; 79(9), 906–914
53. Caselli, R., Chen, K., Bandy, D., et al., A preliminary fluorodeoxyglucose positron emission tomography study in healthy adults reporting dream-enactment behavior. *Sleep*. 2006; 29: 927–933
54. McKeith, I., O’Brien, J., Walker, Z., Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007; 6:305–313
55. O’Brien, J., McKeith, I., Walker, Z., Diagnostic accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry*. 2009;194:34–39.
56. Walker, Z., Jaros, E., Walker, R., Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FPCIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1176–1181.
57. Treglia, G., Cason, E., Gabellini, A., et al., Recent developments in innervation imaging using iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Lewy body diseases. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2010; 31(4), 417–422
58. Camacho, V., Estorch, M., Marquié, M., et al., Utility of early imaging of myocardial innervation scintigraphy in the diagnosis of Lewy body dementia. *Revista Española de Medicina Nuclear E Imagen Molecular (English Edition)*. 2013; 32(2), 77–80
59. Novellino, F., Bagnato, A., Salsone, M., et al., Myocardial 123 I-MIBG scintigraphy for differentiation of Lewy bodies disease from FTD. *Neurobiology of Aging*. 2010; 31(11), 1903–1911
60. Fujishiro, H., Nakamura, S., Kitazawa, M., et al., Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy. *Journal of the Neurological Sciences*. 2012; 315(1-2), 115–119
61. Yoshita, M., Taki, J., Yokoyama, K., et al., Value of 123 I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*. 2006; 66: 1850–1854
62. Treglia, G. & Cason, E., Diagnostic performance of myocardial innervation imaging using MIBG scintigraphy in differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias: a systematic review and a meta-analysis. *JNeuroimaging*. 2012; 22:111–117
63. Estorch, M., Camacho, V., Fuertes, J., et al., Dementia with Lewy bodies and Alzheimer’s disease: differential diagnosis by cardiac sympathetic innervation MIBG imaging. *Rev Esp Med Nucl*. 2006; 25:229–235

64. Hanyu, H., Shimizu, S., Hirao, K., Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I]MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006; 33(3):248–253