

Trastorno conductual del sueño REM

un marcador precoz de neurodegeneración

Reinaldo Uribe SM^a, Claudia Sepúlveda R^a, Julia Santín¹, Carlos Juri¹

Departamento de Neurología.
Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile
^a Alumno de Medicina

Resumen

Las enfermedades neurodegenerativas son un importante problema de salud pública a nivel mundial. Actualmente, no existen herramientas para el diagnóstico precoz de estas enfermedades, por lo que la búsqueda de marcadores tempranos de neurodegeneración constituye una línea de investigación en activo desarrollo.

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica con aparición de episodios de descontrol conductual durante el sueño REM. Este trastorno se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas, principalmente las causadas por el depósito de la proteína alfa sinucleína, como ocurre en la enfermedad de Parkinson (EP). Estudios recientes demuestran que el comienzo del TCR puede preceder en varios años la aparición de los síntomas de la EP. Incluso, estaría asociado a otros marcadores sutiles de EP, como alteraciones en la discriminación de colores y trastornos del olfato.

El TCR puede ser considerado un estadio temprano en el desarrollo de la EP, constituyendo un marcador precoz de este grupo de enfermedades neurodegenerativas. Este artículo revisa los estudios recientes en esta línea de investigación, la que permitiría en el

largo plazo el desarrollo de mejores estrategias de neuroprotección y el diseño de esquemas terapéuticos más eficaces para estas enfermedades.

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, trastorno conductual del REM, biomarcadores.

Las enfermedades neurodegenerativas constituyen uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, especialmente en las sociedades con mayores expectativas de vida (1). Se presume que llegará a ser un dilema de salud pública para los países en transición epidemiológica como es el caso de Chile. En la actualidad no se dispone de herramientas para el diagnóstico precoz en estas enfermedades y en la mayoría de los casos, la aparición de los síntomas característicos se asocia a una acentuada disminución neuronal (2). Este diagnóstico tardío impide la implementación oportuna de estrategias neuroprotectoras o neurorestauradoras tendientes a disminuir la progresión del daño neuronal (3). Es por ello que la búsqueda de marcadores tempranos de neurodegeneración es un enorme desafío y constituye una activa línea de investigación y desarrollo en este campo (2).

La enfermedad de Parkinson (EP), es la segunda enfermedad neurodegenerativa en frecuencia en la población general. Se caracteriza principalmente por la muerte de las neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia nigra, pars compacta, y por el depósito de inclusiones intracitoplasmáticas ricas en alfa sinucleína, denominadas cuerpos de Lewy, en las neuronas dopaminérgicas remanentes.

En pacientes que presentan los primeros síntomas motores de una EP se estima que existe una disminución cercana al 60% del contenido de dopamina en el estriado, asociado

a una pérdida cercana al 50% de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia nigra pars compacta. Esto también se pone de manifiesto por la disminución de la captación de radioligandos para transportadores de dopamina en pacientes portadores de EP desde estadios tempranos de la enfermedad (2), según datos obtenidos por técnicas de neuroimágenes funcionales, como tomografía por emisión de positrones (4) o tomografía por emisión de fotón único (SPECT). Frente a este escenario resulta difícil establecer tratamientos neuroprotectores eficientes, incluso al momento de la aparición de las primeras manifestaciones motoras.

Es así como se ha planteado la necesidad de identificar marcadores clínicos precoces de enfermedades neurodegenerativas, que permitan sospecharlas con algún grado de certeza mucho antes de las manifestaciones clínicas tradicionales. Uno de estos marcadores propuestos es el trastorno conductual del REM (TCR).

El TCR es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica del sueño REM, que da como resultado la aparición de episodios de descontrol conductual, generalmente muy violentos, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica propia de esta etapa del sueño (“una actuación de los sueños”) (5). Estos pacientes refieren habitualmente ensoñaciones muy vívidas y frecuentemente se autoagreden o agreden al cónyuge. En la tabla 1 se señalan los criterios diagnósticos para esta enfermedad.

Este trastorno puede ser idiopático (sin causa aparente) o secundario, si se asocia a enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, uso o privación de drogas, etc (5, 6). Cabe hacer notar sin embargo, que puesto que, el TCR puede anteceder en años el inicio de la enfermedad neurodegenerativa, muchos de los casos inicialmente rotulados como idiopáticos, llegarán a ser secundarios, como se señala a continuación.

Las características clínicas de los pacientes con TCR son:

- Predominio en hombres
- Adultos mayores (edad promedio inicio de síntomas 50-65 años).
- Presencia de actividad motora variable durante el sueño, desde vocalizaciones a comportamientos complejos como agresiones al compañero(a) de cama
- Conductas violentas durante el sueño
- Aparición en la segunda mitad de la noche (mayor cantidad de REM)
- Frecuente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como EP, atrofia multisistémica (AMS), demencia por cuerpos de Lewy (DCL), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración corticobasal (DCB), anticipándose incluso al inicio de la enfermedad neurodegenerativa en un significativo porcentaje de los casos.

Recientemente Iranzo y cols.(7) publicaron un estudio retrospectivo de 44 pacientes con TCR, y encontraron que el 45% de ellos desarrolló un trastorno neurológico (EP, DCL, AMS, déficit cognitivo leve), en promedio 11,5 años después del comienzo de los síntomas clínicos de TCR y 5,1 años después del diagnóstico polisomnográfico de TCR, catalogado inicialmente como idiopático. Los pacientes que desarrollaron una enfermedad neurológica fueron aquellos que presentaban TCR con mayor tiempo de evolución.

Si el TCR es una manifestación clínica precoz del desarrollo de alfa-sinucleinopatías, sería eventualmente posible identificar otros marcadores coexistentes con este trastorno. En este sentido Stiasny-Kolster y cols. (8) encontraron en 30 pacientes con TCR un umbral olfatorio significativamente mayor, con puntajes de discriminación e identificación más bajos y signos de parkinsonismo en 5 pacientes, estos últimos con una larga historia de TCR idiopático. De los 5 pacientes con parkinsonismo, 4 cumplían con los criterios de EP. Además mediante técnicas de SPECT se demostró degeneración nigroestriatal subyacente, principalmente en los pacientes con mayor duración del TCR. También otros estudios con neuroimágenes funcionales (9, 10) han demostrado la existencia de disfunción progresiva en la vía dopaminérgica nigroestriatal de los sujetos con TCR subclínico y clínico, así como en la EP.

Lo anterior contrasta con lo observado en aquellos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el depósito anormal de proteína *Tau*, como ocurre en enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, degeneración ganglionar córtico basal y parálisis supranuclear progresiva. En todas estas “taupatías”, la prevalencia observada de TCR es menor al 3%, muy por debajo de la reportado en EP y otras alfa sinucleinopatías (11). Incluso en aquellas condiciones con daño importante de la sustancia nigra pars compacta, la asociación con TCR solo se observa en presencia de depósitos de alfa sinucleína (12).

En la búsqueda de marcadores sutiles adicionales de EP, Postuma y cols. (13) estudiaron recientemente 25 pacientes con TCR, documentado polisomnográficamente y sin evidencias clínicas de EP. Encontraron en ellos alteraciones en la discriminación de los colores y olfato, así como anomalías sutiles de la marcha y motricidad, presentes en casi la mitad de los pacientes. El compromiso tiende a ser generalizado, abarcando estas tres áreas, puesto que, quienes tenían compromiso en una de estas funciones, también tendían a presentarlo en otras. Además estos pacientes tenían mayor grado de alteraciones autonómicas, tales como disfunción eréctil y de esfínteres, respecto de los controles.

En la fisiopatología del TCR, poco comprendida, estarían involucrados los núcleos del troncoencéfalo. Los mecanismos supraespinales responsables de la atonía del REM se originan en la protuberancia, en el núcleo alfa peri locus coeruleus. Este centro excita neuronas del núcleo reticularis magnocelularis bulbar, que a su vez genera impulsos inhibitorios que alcanzan a las neuronas alfa espinales, produciendo una hiperpolarización y por ende atonía muscular, que resulta entonces de una inhibición activa y no como simple resultado de un cese pasivo del tono muscular. El daño de estas estructuras llevaría a la pérdida de este freno, permitiendo actividad muscular durante el REM y por lo tanto al correlato conductual de las ensoñaciones (figura 1) (5).

En el año 2003, Braak (14) propuso un modelo neuropatológico para la EP. Según éste la EP es una alfa sinucleopatía que avanzaría progresivamente desde caudal a rostral, comprometiendo inicialmente bulbo raquídeo y tardíamente los hemisferios cerebrales; existiría según este modelo, una correspondencia entre el daño neuropatológico y la presencia de manifestaciones clínicas en cada etapa (figura 2). Así, al comienzo el compromiso precoz del bulbo raquídeo y en especial del bulbo olfatorio se manifestaría por alteración del olfato (etapa 1), progresando en forma ascendente al locus coeruleus y núcleo reticularis magnocelularis bulbar (etapa 2), responsables de la aparición del TCR. En una tercera etapa se compromete la sustancia nigra, en correlación con la aparición de las manifestaciones motoras características de la EP. Finalmente, el daño de las áreas neocorticales generaría el deterioro cognitivo. No obstante, tanto la disfunción retinal como autonómica, no cuentan con un sustrato lesional explicable por el modelo de Braak. Otros autores han propuesto que estas manifestaciones son el resultado de la acumulación de los cuerpos de Lewy como un fenómeno sistémico, incluyendo retina y ganglios autonómicos periféricos (15,16).

Conclusión

La existencia de marcadores precoces de enfermedades neurodegenerativas es fundamental para su diagnóstico en etapas preclínicas, permitiendo de este modo el desarrollo de estrategias de neuroprotección y el diseño de esquemas terapéuticos precoces, como ha ocurrido con el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo (4). Desde esta perspectiva, el TCR como marcador precoz de trastornos neurológicos asociados a alfa sinucleopatías, constituye un avance que nos permitirá una mejor aproximación al tratamiento de la EP.

Referencias

1. Brown RC, Lockwood AH, Sonawane BR. Neurodegenerative diseases: an overview of environmental risk factors. *Environ Health Perspect.* 2005; 113: 1250-1256.
2. Michell AW, Lewis SJ, Foltynie T, Barker RA. Biomarkers and Parkinson's disease. *Brain.* 2004; 127: 1693-1705.
3. Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 466-474.
4. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2379-2388.
5. Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 424-432.
6. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2004; 17: 146-157.
7. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 572-577.
8. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Moller JC, Hoffken H, Behr TM, Oertel WH, et al. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005; 128: 126-137.
9. Eisensehr I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain.* 2000; 123: 1155-1160.
10. Eisensehr I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus JF, Wetter CT, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep.* 2003; 26: 507-512.
11. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord.* 2001; 16 :622-630.
12. Boeve BF, Lin SC, Strongosky A, Dickson DW, Wszolek ZK. Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch Neurol.* 2006; 63: 268-272.
13. Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology.* 2006; 66: 845-851.
14. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318: 121-134.
15. Devos D, Tir M, Maurage CA, Waucquier N, Defebvre L, Defoort-Dhellemmes S, et al. ERG and anatomical abnormalities suggesting retinopathy in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2005; 65: 1107-1110.
16. Benarroch EE, Schmeichel AM, Low PA, Boeve BF, Sandroni P, Parisi JE. Involvement of medullary regions controlling sympathetic output in Lewy body disease. *Brain.* 2005; 128: 338-344.

Tabla 1. Criterios Diagnósticos para el Trastorno Conductual del REM (780.59)

- A. Relato de comportamiento violento durante el sueño
 - B. Actividad motora como correlato del contenido onírico
 - C. Al menos uno de los siguientes está presente:
 - 1. Conductas violentas o potencialmente peligrosas
 - 2. Aparente “actuación de los sueños”
 - 3. Interrupción del sueño secundaria a los eventos
 - D. La monitorización polisomnográfica muestra al menos una de las siguientes características electrofisiológicas durante el sueño REM:
 - 1. Aumento de la actividad electromiográfica (EMG)
 - 2. Contracciones EMG aumentadas del mentón o extremidades, independiente de la actividad EMG del mentón y una o más de las siguientes características clínicas durante el sueño REM
 - a. Frecuentes movimientos bruscos de extremidades o tronco
 - b. Comportamientos complejos, vigorosos o violentos
 - c. Ausencia de actividad epiléptica asociada
 - E. Los síntomas no se asocian a trastornos mentales pero pueden estar asociados con enfermedades neurológicas
 - F. Pueden estar presentes otros trastornos del sueño, por ejemplo terrores nocturnos o sonambulismo, pero éstos no son la causa del comportamiento
-

Nota: Los criterios mínimos son B + C

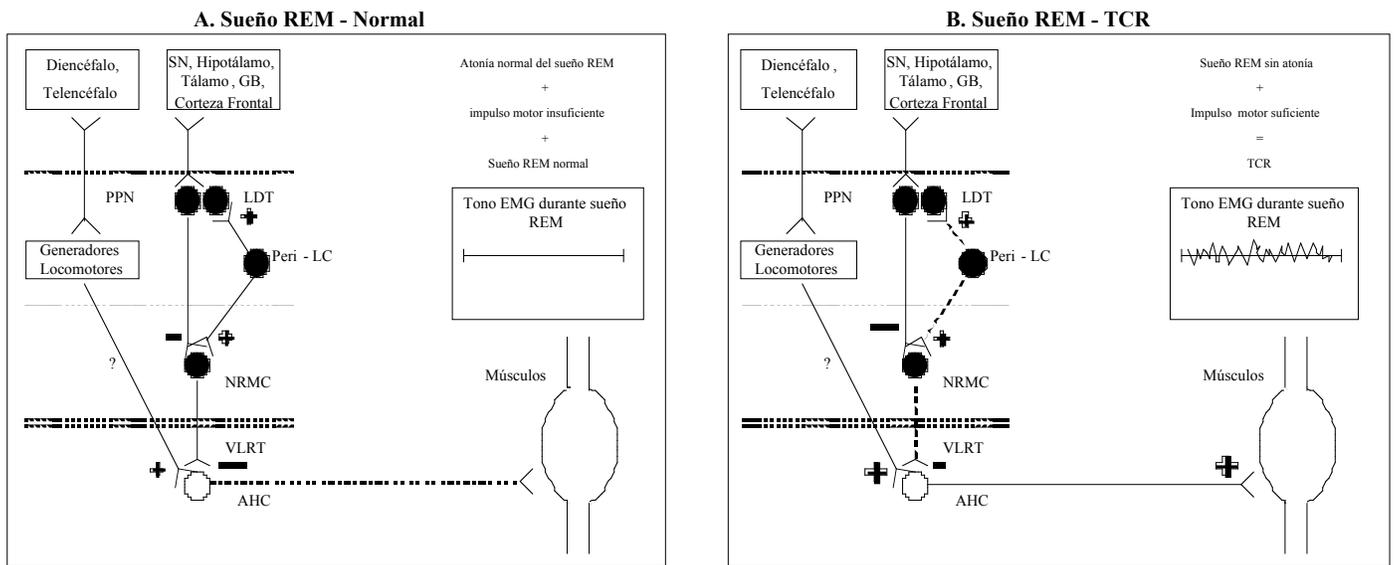


Figura 1: Esquema de las conexiones neuroanatómicas que subyacen al sueño REM normal (A) y al trastorno conductual del REM (B) SN sustancia nigra, GB ganglios basales, PPN núcleo pedúnculo pontino, LDT tectum laterodorsal, Peri-LC peri locus ceruleus, NRMC núcleo reticularis magnocelularis, VLRT tracto reticuloespinal ventrolateral, AHC motoneurona del asta anterior. Las líneas punteadas indican conexiones no funcionantes; las continuas funcionales.

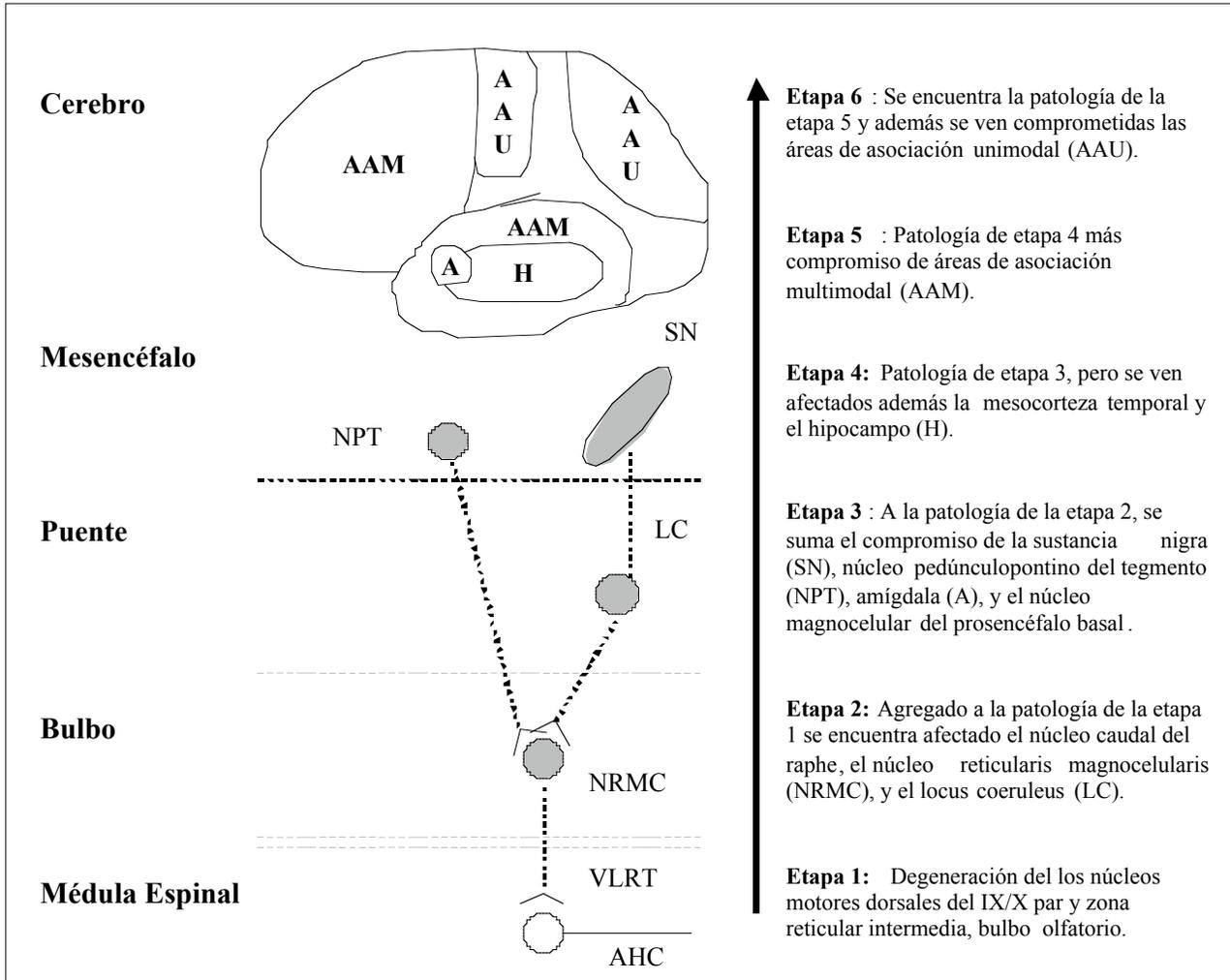


Figura 2: Representación esquemática de los núcleos troncoencefálicos que estarían involucrados en la fisiopatología del TCR. Además, los núcleos y regiones corticales implicados en la fisiopatología de la Enfermedad por Cuerpos de Lewy, de acuerdo al sistema de etapificación de Braak.