

ENFERMEDAD DE

Parkinson

Il centenario de la
descripción inicial

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported ; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured.



SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE NEUROLOGÍA



MAH SEN

Museo Archivo Histórico
de la Sociedad Española de Neurología

CONTENIDO

ENFERMEDAD DE PARKINSON ANTES DE SU DESCRIPCIÓN

Dr. Oriol De Fàbregues-Boixar

JAMES PARKINSON, VIDA Y OBRA

Dr. Juan José Ruiz Ezquerro

HISTORIA DEL CONOCIMIENTO HISTOPATOLÓGICO

Prof. Juan José Zarranz Imirizaldu

HISTORIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Dr. Santiago Giménez Roldán

La Sociedad Española de Neurología presenta a través de su Museo Archivo Histórico la exposición 'Enfermedad de Parkinson: El centenario de la descripción inicial'.

La enfermedad de Parkinson es una de las más comunes dentro de la patología neurológica y actualmente ha alcanzado una gran incidencia.

Hay evidencias históricas, tanto de fuentes médicas como no médicas, que avalan la existencia de enfermos con temblor y trastornos de la marcha identificables posteriormente con la enfermedad descrita por James Parkinson (1755-1824) en su monografía *An Essay on the Shaking Palsy* en 1817.



**ENFERMEDAD DE PARKINSON
ANTES DE SU DESCRIPCIÓN
Dr. Oriol De Fàbregues-Boixar**

James Parkinson (1755-1824) tuvo la perspicacia clínica de reconocer en 6 pacientes que una constelación de síntomas, ya descritos en la medicina clásica antigua, conformaban una enfermedad. Si bien algunos autores posteriores se refirieron a la enfermedad, fue Jean Martin Charcot (1825-1893) quien abogó y otorgó a esa entidad morbosa el epónimo de enfermedad de Parkinson en lugar de *paralysis agitans*.

¿Existía, pues, la enfermedad de Parkinson antes de James Parkinson?

Hay referencias al temblor sugestivas de enfermedad de Parkinson en textos médicos mesopotámicos (1069 a 1046 a.C.), Kampavata (Ayurveda, 1000 a.C.), chinos (500 a.C.), Zhang Zihe (1151-1231) y Sun Yikvi (1522-1619).

En autores clásicos como Erasístrato de Ceos (310-250 a.C.), Aulo Cornelio Celso (25 a.C.-50 d.C.), Pedáneo Dioscórides (40-90) y el reconocido médico griego de Roma, Galeno de Pérgamo (ca.129-ca.199), con su influente *De tremore, palpitatione, convulsione et rigore* (169-180).

También en autores islámicos, como Sereffedin Sabuncuoglu (1385–1470), Abu Al-Walid Muhammad Ibn Rushd (Averroes; 1126-1198), Ibn Sina (Avicena; 980-1037), Mohammad Ibn Zakaria Al-Razi (Rhazes; 864-930); el catalán Arnau de Vilanova (1235/40-1311) o el bizantino Pablo de Egina (625-690).

Fuentes médicas

Ferenc Pápai Páriz (1649-1716)

En su tratado *Pax Corporis* (1690) el húngaro describió los cuatro signos cardinales de la enfermedad de Parkinson: temblor, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural.

John Hunter (1728-1793)

En *Croonian Lecture on Muscular Motion* (abril 1776) dio a conocer, en referencia al movimiento muscular involuntario que no cansa, el ejemplo del caso de:

Las manos de Lord L están casi siempre en movimiento, y nunca siente la sensación de cansarse. Cuando duerme, sus manos... están perfectamente en reposo; pero cuando se despierta en poco tiempo empiezan a moverse.

Se ha sugerido que James Parkinson, como estudiante de medicina, pudo haber asistido a esta conferencia y que el caso de Lord L despertara su curiosidad por la parálisis agitante.

P A X CORPORIS.

Az-az:

Az emberi Test Nyava-
lyáinak Okairól, Fészkeiről, 's az-
oknak Orvoslásának módgyáról való
T R A C T A.

Mellyet mind élő Tudós Tanítóinak ízájokból,
mind a' Régieknek tudós Írásokból, 's mind pedig
maga fok Betegek körül való Tapasztalásból sum-
máron öleve-zedett, és fok ügye-fogyott Szegé-
nyeknek háfnokra, mennyire lehetett, értelme-
sen 's világofon Magyar nyelven kiadott:

Ez harmadkori kiadáással pedig fok helyeken, utól ne-
vezet éerint a' *Nyóltzaaik egész Könyvvel* bővített

PÁPAI PÁRIZ FERENCZ;
M. D. *Helvétiaában azon Facultásában Hites*
Assessor; az Enyedí Collegiumban egyik Tanító.

1. Ján. III. 7. 18.

Tselekedettel és valósággal.



KOLOS V A R A T T,
Nyomt. M. TÓTFALUSI KIS MIKLÓS által.

1695. Eftendőben.

Portada de *Pax Corporis*
Ferenc Pápai Páriz (1649-1716)

Johannes Baptiste Sagar (1732-1813)

En *An Ariadne's Thread for Students of the Sick* (1776) describe un caso de festinación, incoordinación de la marcha e hipersalivación:

En Viena, vi a un hombre de más de cincuenta años que corría de forma involuntaria, siendo también incapaz de cambiar la dirección para evitar obstáculos; además sufría de ptialismo.

Fuentes literarias

El filósofo lingüista Wilhelm von Humboldt se describe progresivamente afectado por la enfermedad en cartas entre 1829 y 1835.

El escritor John Aubrey en su biografía de Thomas Hobbes (1679) lo recoge como afectado por la enfermedad.

Textos de William Shakespeare (1564-1616) describen personajes paralizados temblorosos: *Ricardo II*, *Enrique VI* y *Troilo y Crésida*.

Son sugestivos textos del *Nuevo Testamento* (Lucas 13:11), del *Viejo Testamento* (Job 34:19; Eclesiastés 12:3-8), de la *Ilíada* (libro XXIII: rey Néstor) y un papiro egipcio (1350-1200 a.C.) relata: 'La divina vejez le había relajado la boca. Echaba su saliva sobre el suelo y la escupía'.

Escultura y pintura

Recuerdan los enfermos la estatua de W. Von Humboldt (1834) del escultor Friedrich Drake; la figura de San Gregorio de la Catedral de la Asunción Burgo de Osma (s. XVI-XVII) y la *Escultura de un viejito* (900-1521) de la cultura azteca.

También el lituano Sr. Kulix de la litografía del artista germánico Isidorus Weiss, *Vendiendo jamón ahumado* (1814); el posadero del bosquejo *El buen samaritano de Rembrandt* (1630) o *San Hugo en el refectorio de los Cartujos*, de Francisco de Zurbarán (1635).

Fuentes biológico-históricas

El pintor Nicolas Poussin (1594-1665) presentó una progresiva torpeza de su trazo sugestiva de la enfermedad.

Estudios en familias con enfermedad de Parkinson con mutaciones genéticas (Contursi kindred del gen SCNA, por ejemplo) confirman la existencia de la enfermedad en sus ancestros.

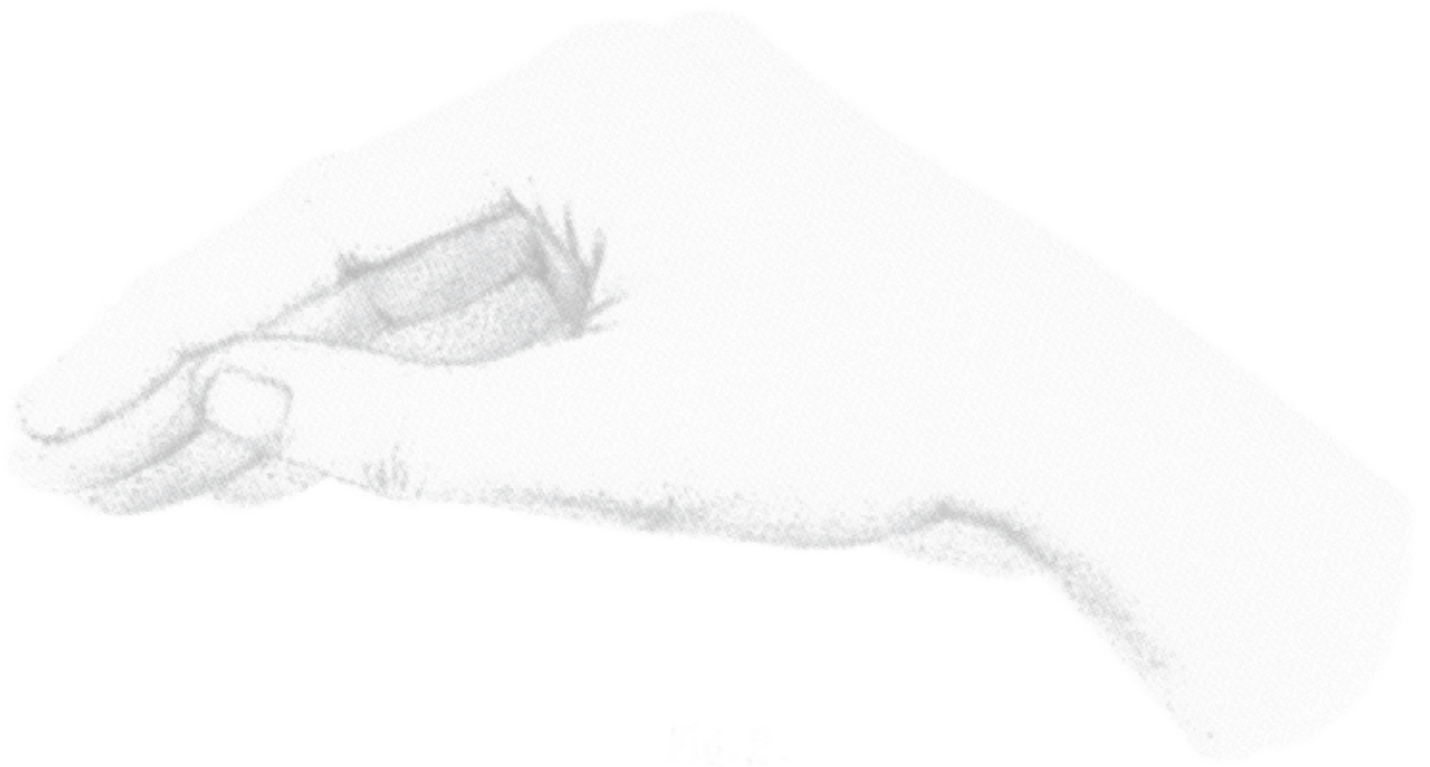


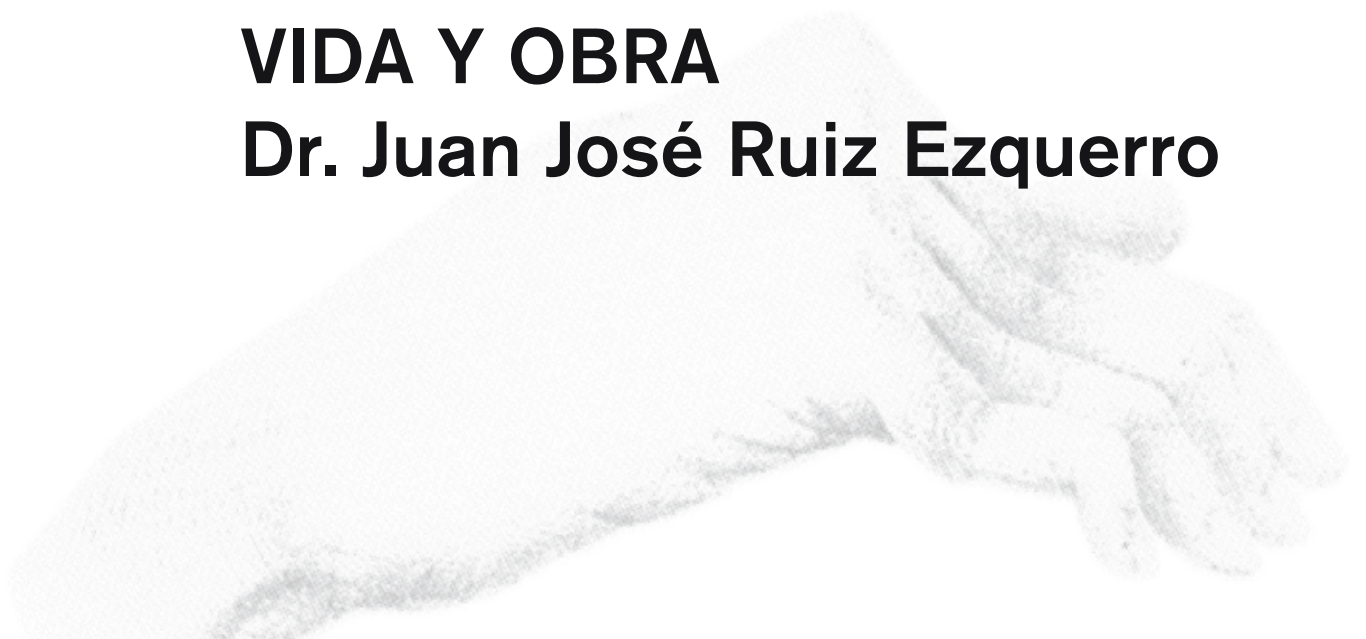
Fig. 2.



JAMES PARKINSON

VIDA Y OBRA

Dr. Juan José Ruiz Ezquerro

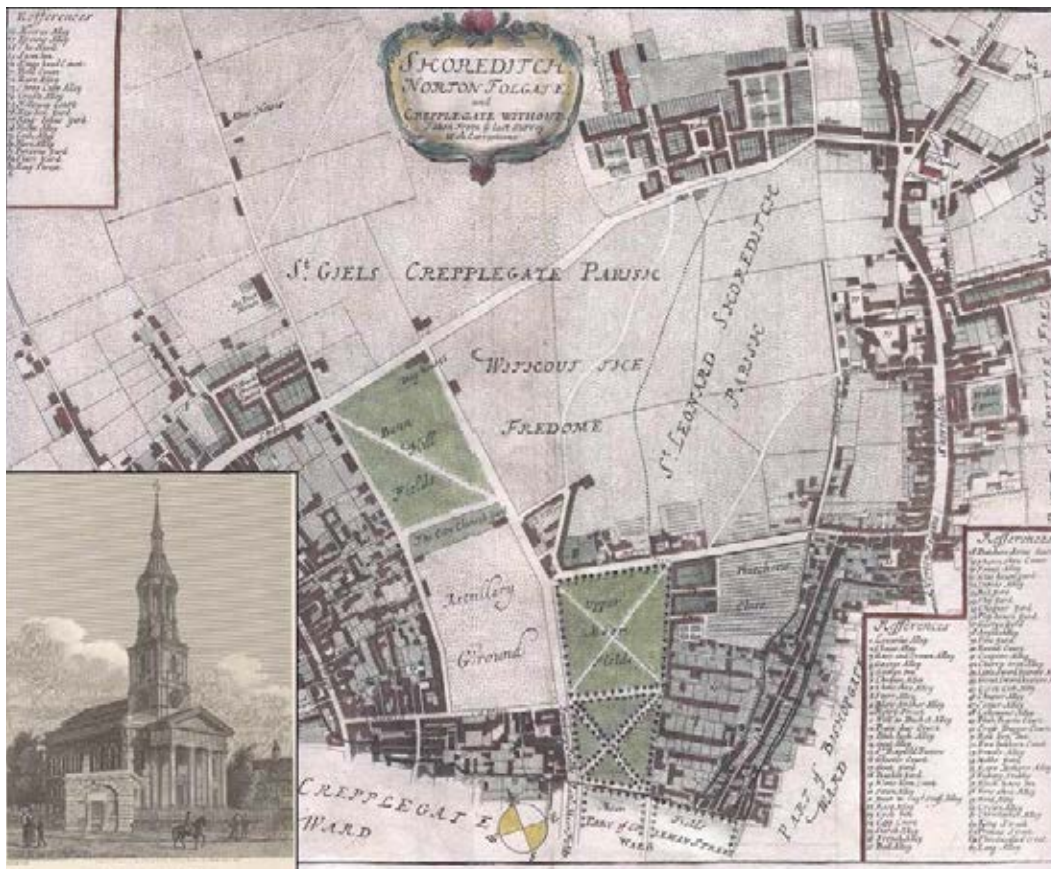


Datos biográficos

James Parkinson nació el 11 de abril de 1755 en Hoxton Square (distrito de Shoreditch), East End, London. Bautizado el 29 de abril en la parroquia de St. Leonard. Sus padres fueron John Parkinson (c.1725-1784), cirujano y farmacéutico, y Mary (1721-1811). James tuvo dos hermanos, William que nació en 1761 y murió a los 21 años y Mary que nació en 1763.

En 1781-3 (21 de mayo) casó con Mary Dale (1757-1838) con la que tuvo 6 hijos (dos de ellos muertos en la infancia). Uno de ellos, John William Keys Parkinson, siguió los pasos de su padre y abuelo en la práctica de la Medicina.

Murió a consecuencia de un ictus, probablemente de la cerebral media izquierda, el 21 de diciembre de 1824, en el barrio de Hoxton, en el que pasó toda su vida. Fue enterrado en la parroquia, su parroquia, de San Leonardo.



Hoxton Square (distrito de Shoreditch), East End, London.

Retrato de James Parkinson

Circulan reproducidos hasta la saciedad 2 presuntos retratos de James Parkinson en diversos artículos con pretendido rigor histórico, que se copian perpetuando y multiplicando el error hasta extremos insospechados, especialmente ampliados por la capacidad reduplicativa de la red.

El mismo año en que murió James Parkinson, Nicéphore Niepce (1765-1833) conseguía las primeras imágenes fotográficas, si bien no sería hasta 1839 (fecha oficial, con algunos experimentos previos) cuando Louis-Jacques-Mandé Daguerre (1787-1851) desarrolló el daguerrotipo. La primera fotografía documentada data de 1826 y se titula 'Vista desde la ventana en Le Gras' y fue tomada tras 8 horas de exposición por Niepce en 1826.

Por tanto, Parkinson murió antes del desarrollo de la fotografía y es imposible que existan retratos fotográficos suyos.

Uno de esos retratos fotográficos corresponde a James Cuminne Parkinson (1832-1887), cuya existencia está perfectamente documentada y del que se conservan dos imágenes.

Igual sucede con otro personaje, cronológicamente posterior, llamado también James Parkinson, documentado fotográficamente en 1872 y pictóricamente en 1885, miembro de la British Dental Association de la que fue su primer tesorero.

Disponemos de la descripción de James Parkinson realizada por Gideon Algernon Mantell (1790-1852):

Más bajo que la estatura media, con expresión enérgica, inteligente y agradable, de maneras suaves y corteses; siempre dispuesto a impartir información de sus conocimientos científicos o profesionales.

Lo más cercano a un retrato de James Parkinson de que disponemos es un dibujo incluido en una de sus obras *The Villager's friend and physician; or a familiar address on the preservation of health...* publicada en 1800 (2ª ed 1804) que, con el título de 'El sermón de la taberna', nos muestra a una figura (probablemente el propio Parkinson) sermoneando a los parroquianos sobre los perjuicios de la bebida.



James Cuminne Parkinson
(1-II-1832, Killough-13-VII-1887 Iron Pot Lighthouse)



James Parkinson, dentist, 1872



James Parkinson. The villager's friend and physician, or, A familiar address on the preservation of health, and the removal of disease, on its first appearance; 2^a ed, 1804.
La figura central es probablemente el propio Parkinson.

to Town — Your obliged Servant
J. Parkinson

Feb. 21. 1809

Dear Sir for your kind & polite invitation
I am obliged to avail myself of

Firma de James Parkinson.

Publicaciones sobre Medicina

La primera publicación de James Parkinson fue con carácter anónimo:

— Observations of Dr. Hugh Smith's philosophy of physic, and his two first chapters of philosophical inquiries. London: printed by the author and sold by Macgowan, 1780. Un panfleto espiritual dirigido contra el Dr. Hugh Smith (1736?-1789).

Por orden cronológico, sus publicaciones sobre temas médicos son:

— Parkinson J. Some Account of the Effects of Lightning. *Memoirs of the Medical Society of London*. 1789;2:490-500.

— Parkinson J. The Chemical pocket book; or memoranda chemica; arranged in a compendia of chemistry. London: Symonds, 1800.

— Parkinson J. Observations on the nature and cure of gout; on nodes of the joints; and on the influence of certain articles of diet, in gout, rheumatism, and gravel. London: Symonds, 1805.

— Parkinson J. Case of diseased appendix vermiformis. *Medicochirurgical transactions* 1812;3: 57-8. Trabajo conjunto con su hijo John, comunicado por James Parkinson.

— Parkinson J. Cases of hydrophobia. *London medical repository*, 1814; 1: 289-93.

— Parkinson J. An essay on the shaking palsy. London: Sherwood, Neely & Jones, 1817.

— Parkinson J, Parkinson JWK. On the treatment of infectious or typhoid fever. *London medical repository*. 1824;1:197-200.

Con carácter póstumo, su hijo John publicó los apuntes que James recogió taquigráficamente en las lecciones de Hunter y que luego transcribía en casa:

— Parkinson J. Hunterian reminiscences, being the substance of a course of lectures on the principles and practice of surgery delivered by John Hunter in the year 1785, taken in short-hand, and afterwards transcribed by the late Mr. James Parkinson, edited by his son, JWK Parkinson. London: Sherwood, Gilbert and Piper, 1833.

Publicaciones de divulgación médica

- Parkinson J. Medical admonitions to families, respecting the preservation of health & the treatment of the sick, London: Symonds, 1799.
- Parkinson J. The Hospital pupil; or an essay intended to facilitate the study of medicine and surgery. In four letters. London: Symonds, 1800.
- Parkinson J. The Villager's friend and physician; or a familiar address on the preservation of health. London: Symonds, 1800.
- Parkinson J. Hints for the improvement of trusses; intended to render their use less inconvenient and to prevent the necessity of an understrap, with the description of a truss of easy construction and slight expence [sic] for the use of labouring poor. London: Symonds, 1802.
- Parkinson J. The town and country friend and physician, J Humphreys, Philadelphia, 1803.
- Parkinson J. Dangerous Sports, A Tale Addressed to Children Warning Them against Wanton Careless, or Mischievous Exposures to Situations, from Which Alarming Injuries So Often Proceed. London: H. D. Symonds; 1808.
- Parkinson J. Mad-houses : observations of the act for regulating mad-houses. London: Whittingham and Rowland, 1811.

Parkinson geólogo

James Parkinson fue uno de los 13 fundadores de la Geological Society of London constituida el 13 de noviembre de 1807 en la Freemasons' Tavern en Londres, junto con Sir Humphry Davy (1778-1829), Arthur Aikin (1773-1854) y George Bellas Greenough (1778-1855), entre otros.

Los años de su vida correspondientes al siglo XIX los dedicó al estudio de los fósiles de los que reunió una importante colección a lo largo de su vida, muchos de los cuales figuran dibujados de su mano en sus obras.

Su labor fue reconocida dando su nombre a diversas especies fósiles: *Parkinsonia Dorsetensis*, *Parkinsonia parkinsonii*, *Astarte parkinsonii*, *Apiocrinus parkinsonii*, *Puppigerus parkinsonii* o *Rostellaria parkinsonii*, entre otras.



Parkinsonia dorsetensis, Parkinsonia parkinsoni



Dibujos realizados por James Parkinson

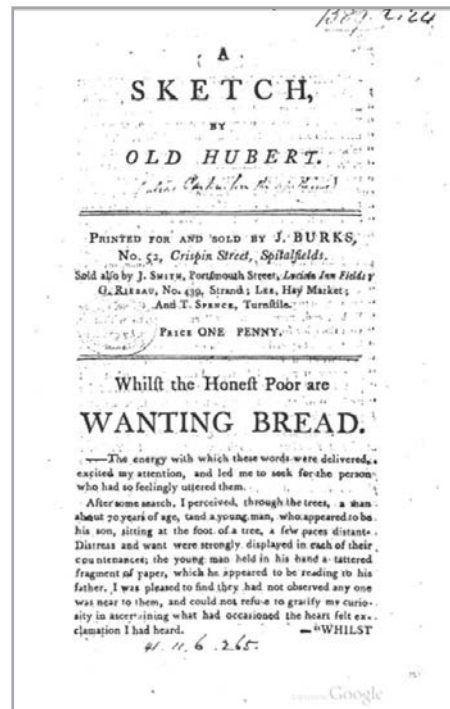
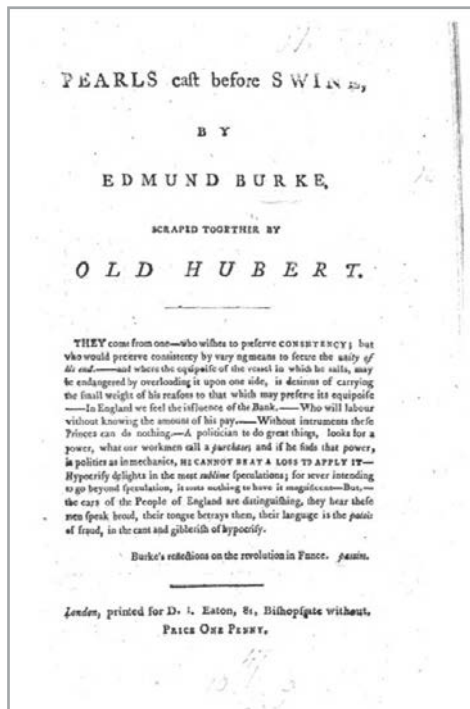
James Parkinson activista y 'panfletario'

Parkinson fue un personaje con una marcada conciencia social, influido por las ideas de la Ilustración, por la Revolución francesa y por la Independencia de América.

Su compromiso social le llevó a ser miembro activo de las sociedades secretas Society for Constitutional Information y la London Corresponding Society, entre 1780 (fecha de la fundación de la primera) y 1799 (fecha de disolución de la segunda).

Su actividad 'panfletaria' desarrollada bajo el pseudónimo de 'Old Hubert', fue especialmente prolífica entre 1793 y 1795.

Tras el Proceso por Traición de 1794 y la detención de varios miembros del Comité de la London Corresponding Society, Parkinson pasó a formar parte del mismo con John Smith y George Higgins. Con ellos y el Dr Robert Crossfield, fue implicado en el complot conocido como "Pop-gun Plot" para asesinar al rey George III. Parkinson fue absuelto con mejor suerte que algunos de sus compañeros. Desde entonces su actividad política decayó considerablemente, aunque su compromiso social siguió presente en sus escritos de divulgación médica y en su promoción de cambios en el sistema educativo y en la sanidad.



Parkinson J. Pearls cast before swine, by Edmund Burke, scraped together by Old Hubert. London: Eaton, 1793.

AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Gaswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

SHAKING PALSY. (*Paralysis Agitans.*)

Involuntary tremulous motion, with lessened muscular power, in parts not in action and even when supported ; with a propensity to bend the trunk forward, and to pass from a walking to a running pace : the senses and intellects being uninjured.

An Essay on the Shaking Palsy

An Essay on the Shaking Palsy. James Parkinson. Member of the Royal Colleague of Surgeons. London: Printed by Whittingham and Rowland, Goswell Street for Sherwood, Neely, and Jones, Paternoster Row; 1817.

- Portada, prefacio (4 páginas), contenido (índice), 67 páginas de texto y 3 páginas finales que recogen obras de James Parkinson en la misma editorial.
- Capítulo 1. Introducción histórica con referencias a/de Galeno, De la Boë, Juncker y Cullen. Historia natural de la enfermedad seguida de la exposición de 6 observaciones clínicas (Casos). El caso 3 corresponde a un marinero que estuvo prisionero en cárceles españolas. Este caso fue usado como justificación parcial para un ensayo clínico sobre tratamiento de la enfermedad con vitamina B, publicado en 1941.
- Capítulo 2. Analiza los síntomas patognomónicos presentados por los pacientes. Nuevas referencias históricas a De le Boë, Juncker, Sauvages, Galeno, Van Swieten, a propósito del temblor de reposo ('tremor coactus') y de la festinación ('Scelotybe festinans').
- Capítulo 3. Dedicado al diagnóstico diferencial.
- Capítulo 4. Dedicado a la etiología, analizando las causas cercanas (medula superior) y lejanas (reumatismo).
- Capítulo 5. Consideraciones acerca del tratamiento de la enfermedad.

**HISTORIA DEL CONOCIMIENTO
HISTOPATOLÓGICO**
Prof. Juan José Zarranz

Si bien había descripciones previas del síndrome rígido-acinético y del temblor, el acuerdo es unánime en atribuir a Parkinson, en su famosa monografía, la descripción de la Parálisis Agitante, que Charcot bautizó más tarde con el epónimo del autor inglés.

Aprovechando el ingente material clínico de la Salpêtrière, que él mismo había definido un tanto cínicamente como un *museo viviente*, Charcot no sólo fue el maestro de la correlación anatomoclínica, sino que aportó otro elemento esencial en la nosología, cual es la historia natural de los procesos seguidos a muy largo plazo. Así, no sólo separó la enfermedad de Parkinson (EP) de otras entidades con temblor –en particular de la esclerosis múltiple– sino que describió sus formas *frustres* y atípicas.

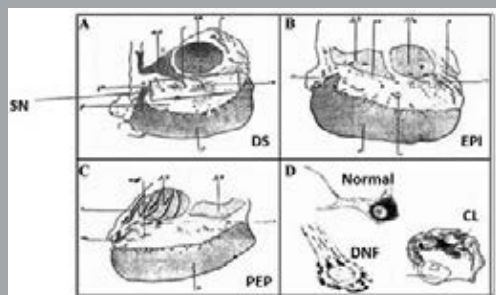
En contraste con este refinamiento clínico, a Charcot y a toda su escuela se les escaparon las bases neuropatológicas de la enfermedad. No apreciaron ni el único hallazgo fácilmente observable macroscópicamente que es la palidez de la sustancia negra (SN), ni tampoco su degeneración neuronal, a pesar de que ya disponían de microscopios y técnicas histológicas básicas. La única explicación posible para esta laguna en un equipo que era capaz de describir minuciosamente la neuropatología de la ELA o de la esclerosis múltiple es que no miraron a la SN. Sin embargo la SN ya era una estructura bien conocida desde Vicq d'Azyr y Luys.

Fue Frederic Lewy (1885-1990) quien dedicó varios trabajos a la clínica y a la neuropatología de la Parálisis Agitante, en el primero de los cuales aportó el hallazgo básico de las inclusiones intracitoplásmicas neuronales o *cuerpos hialinos*, que ilustró profusamente. Las encontró en varias estructuras como el núcleo motor dorsal del vago o la sustancia innominada, pero tampoco se interesó por la sustancia negra. Hizo diferentes tinciones histoquímicas y concluyó, acertadamente, que eran inclusiones de proteínas. También estuvo acertado al sugerir que la lesión del núcleo del vago podía explicar las alteraciones vegetativas que había observado en los pacientes.

La descripción de la mielinización de los ganglios basales fue algo ambigua, pues en un pasaje dijo que 'los preparados de mielina no suelen mostrar alteraciones patológicas' mientras que en otro momento señala que 'las vainas de mielina desaparecen en el globo pálido'. Probablemente esta discrepancia se debe al incluir, bajo el concepto de Parálisis Agitante, síndromes parkinsonianos heterogéneos.

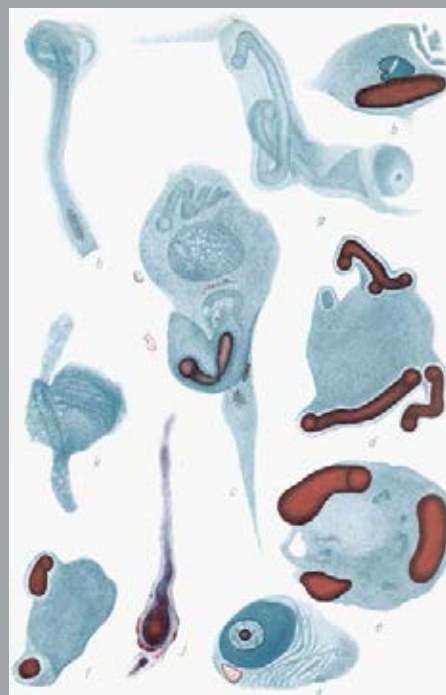
Los primeros que sugirieron que la sintomatología parkinsoniana podía relacionarse con una lesión de la SN fueron Paul Blocq (1860-1896) y Georges Marinesco (1864-1938) al describir un síndrome hemiparkinsoniano por un tuberculoma en el pedúnculo cerebral, lo que fue refrendado por Brissaud. Pero esta idea no cuajó y durante las siguientes dos décadas se sostuvo que la base neuropatológica principal de la Parálisis Agitante era la desmielinización de las vías eferentes de

1.



3.

2.



1. Palidez de la sustancia negra. El único rasgo patológico apreciable a simple vista en la enfermedad de Parkinson.
2. Diferentes tipos morfológicos de inclusiones ilustrados por Lewy para el texto de Neurología de Levandowsky, en el núcleo motor dorsal del vago, muy bien teñidos con eosina.
3. Modificada de una figura de la Tesis de Tretiakov. La sustancia negra (SN) se ha enmarcado en un rectángulo dentro del cual los puntos representan neuronas pigmentadas con neuromelanina. A. SN negra normal en un paciente con demencia senil (DS) tomado como control patológico. B y C. Gran pérdida neuronal en un caso de enfermedad de Parkinson idiopática (EPI) y en otro de parkinsonismo postencefalítico (PEP) respectivamente. Además de la pérdida neuronal, Tretiakov identificó que en la EP las inclusiones intraneuronales eran cuerpos de Lewy (CL) mientras que en el PEP eran ovillos de degeneración neurofibrilar (DNF).

los ganglios basales, el ansa y el fascículo lenticularis. Es mérito de Von Economo el relacionar de nuevo el parkinsonismo secundario a la encefalitis letárgica con la lesión de la SN.

Pero el primero que hizo un estudio científico, sistemático, de la SN en los síndromes parkinsonianos fue Konstantin Tretiakov (1892-1958). Estudió la SN en 54 cerebros de los que 9 tenían EP, 3 eran parkinsonismos postencefalíticos y tomó como controles patológicos a casos de demencia senil.

Concluyó que la despoblación neuronal de la SN tenía 'una relación íntima con la EP' y que era probablemente una 'relación de causa a efecto'. Además, relacionó claramente las inclusiones hialinas de Lewy con la EP y la degeneración neurofibrilar con el parkinsonismo post-encefalítico.

Foix y Nicolesco confirmaron esos hallazgos y por tanto la heterogeneidad patológica de la Parálisis Agitante.

Klippel y Lhermitte también concluyeron en la constancia de la lesión de la SN y en la importancia de los cuerpos de Lewy, sobre cuya especificidad Lhermitte había tenido dudas previamente, puesto que los había encontrado 'incidentalmente' en otros procesos, muchos años antes que Lysia Forno acuñara ese término.

El estudio definitivo sobre la patología de la SN en la EP y en el parkinsonismo post-encefalítico fue llevado a cabo por Hassler. Es de destacar que poco después, el propio Lewy, ya emigrado a los EEUU (se nacionalizó y cambió su nombre por Frederic Lewey) hizo una revisión histórica sobre la patología de la Parálisis Agitante con tres conclusiones principales:

- 1) Las inclusiones hialinas no se encuentran en todos los cerebros.
- 2) No les dio demasiada importancia (especificidad) y sugirió que eran inclusiones virales como los cuerpos de Negri de la rabia.
- 3) La patología principal es la del globo pálido.

No deja de ser sorprendente que siendo él su descubridor no se planteara la posibilidad de concluir que la EP es la Parálisis Agitante con cuerpos de Lewy, concepto que ya se encuentra en los trabajos de Greenfield y en su texto de neuropatología que inaugura la era moderna. Es mérito de Okazaki y col relacionar un tipo de demencia con los cuerpos de Lewy corticales, previamente ignorados.

¿Y qué pasó con la desmielinización del ansa y fascículo lenticularis, ardientemente defendida por los Vogt?

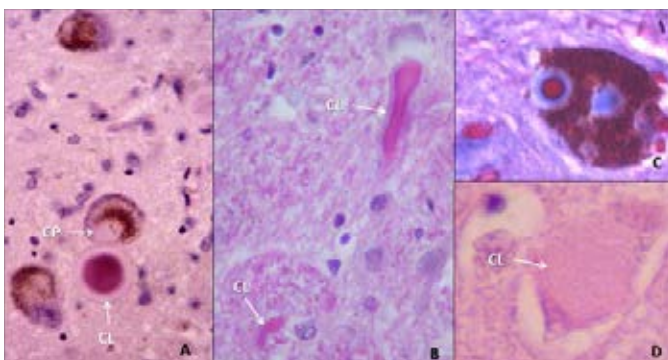
Todavía en 1962, Denny-Brown gran autoridad en las enfermedades y en la fisiopatología de los ganglios basales, se hace eco del 'enigma del parkinsonismo'. Aún discute las dos teorías, la patología de la SN y la desmielinización eferente de los ganglios basales. Revisa sus casos con neuropatología y encuentra una

desmielinización del globo pálido y del putamen. Pero leído su texto con detalle, es casi seguro que sus casos corresponden a parkinsonismos atípicos, alguno de ellos con gran probabilidad a una degeneración estrioniárica.

La época actual se inaugura con la inmunohistoquímica, primero para ubiquitina y después para alfa-sinucleína, la proteína principal de los CL, que permite apreciar otras lesiones elementales como las dendritas distróficas, las placas o los esferoides axonales. Con ella se pueden apreciar semi-cuantitativamente la densidad de las lesiones y su extensión a otras estructuras (en especial a la corteza cerebral) para establecer criterios de diagnóstico neuropatológico.

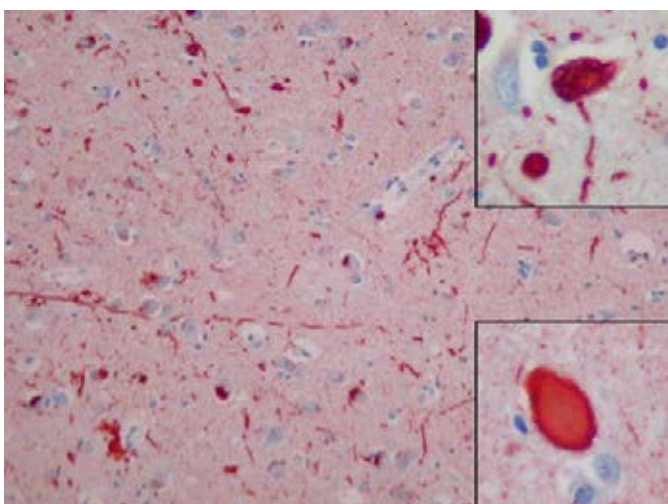
De estos estadios se ha intentado sustentar una teoría patogénica basada en la progresión de las lesiones por un mecanismo *prion-like*, que si bien está confirmado en los modelos experimentales animales y humanos todavía no está completamente demostrado sea operativo en la enfermedad de Parkinson idiopática en la especie humana.

4.

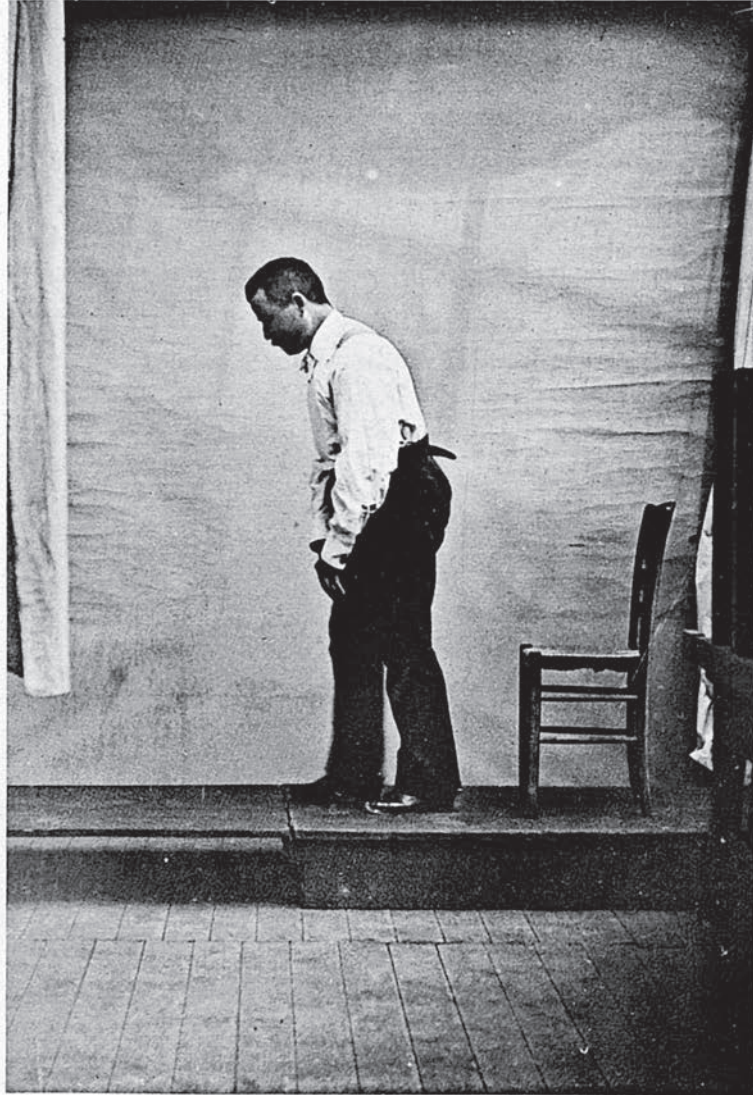


4. Cuerpos de Lewy con las tinciones clásicas. A. En la sustancia negra los CL suelen ser concéntricos y a veces pálidos (CP). B. En el núcleo motor dorsal del vago y en otras estructuras, los CL pueden tener formas atípicas, curvilíneas o en maza o serpiginosas como los dibujados por Lewy en la figura 2. C. Los CL se observan muy bien con los tricromos. D. En la corteza cerebral los CL son amorfos y pálidos difíciles de ver en la tinción ordinaria con HE.

5.



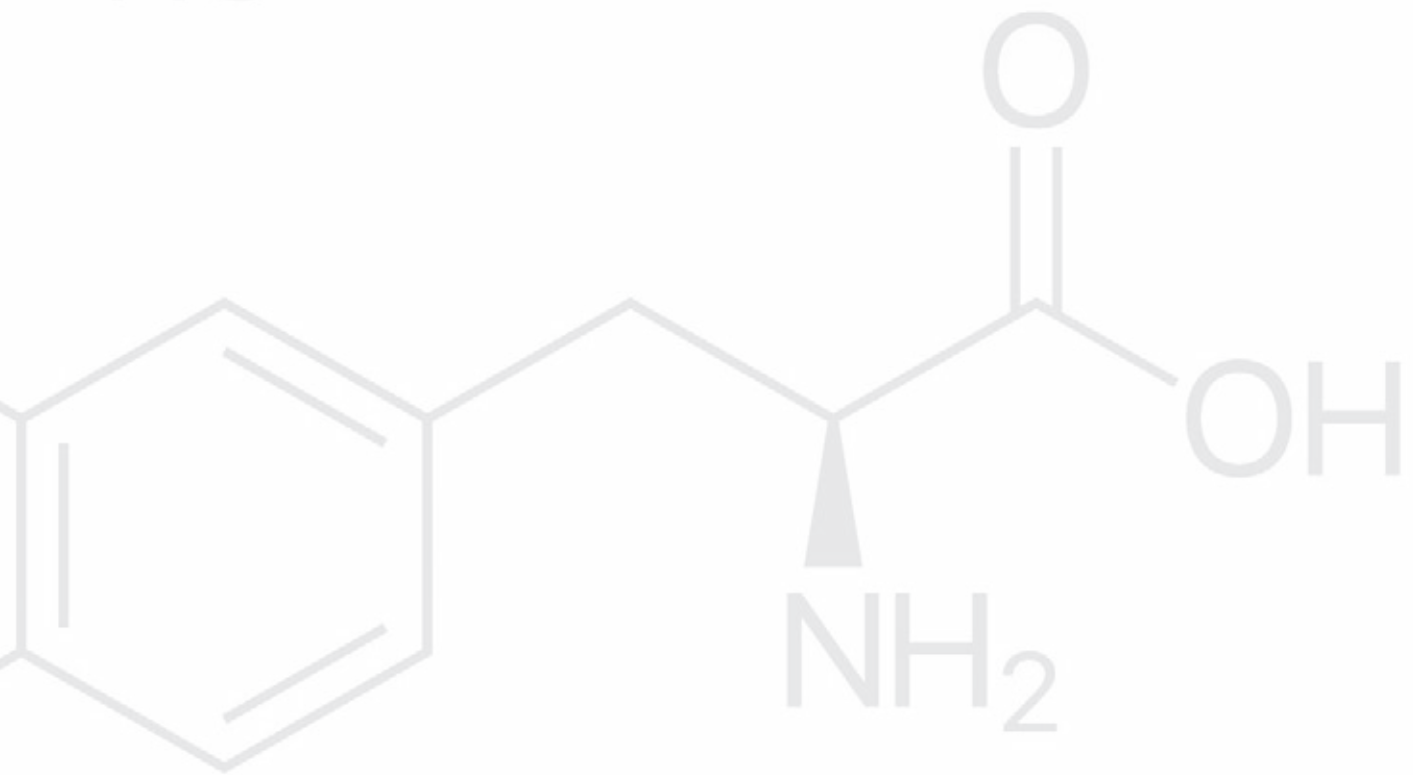
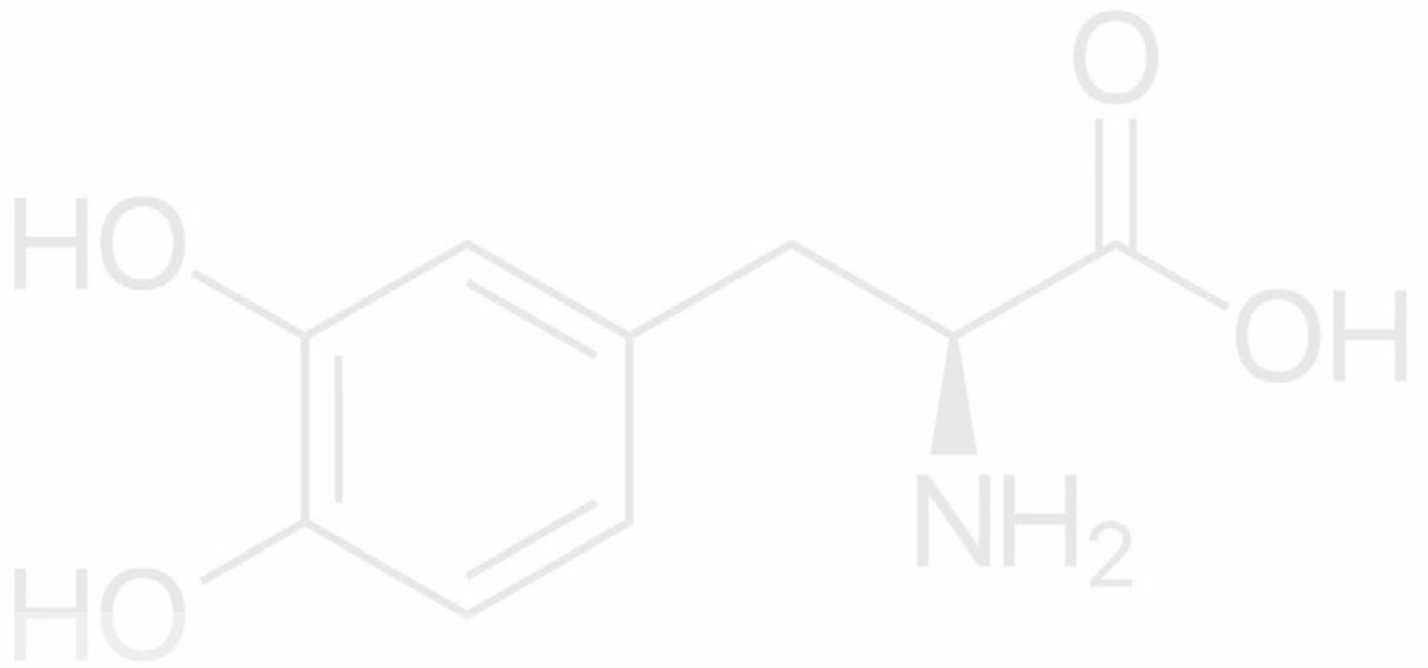
5. Amígdala en un caso de EP. La inmunohistoquímica para alfa-sinucleína permite ver fácilmente gran cantidad de CL y otras inclusiones neuronales, además de neuritas distróficas, en las estructuras límbicas y neocorticales.



PHOTOTYPE NÉGATIF A. LONDE.

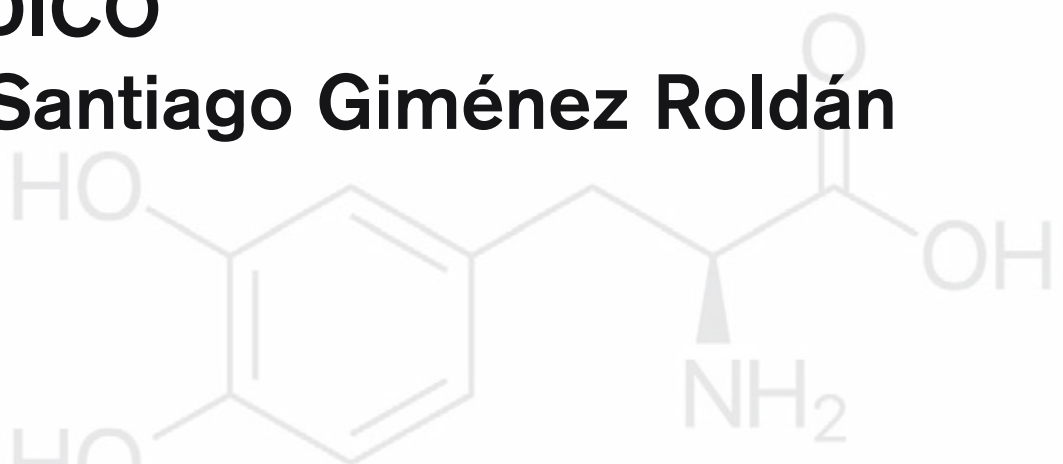
PHOTOCOLOGRAPHIE CHÈNE ET LONGUET.

ATTITUDE PENDANT LA MARCHE DANS LA
MALADIE DE PARKINSON.



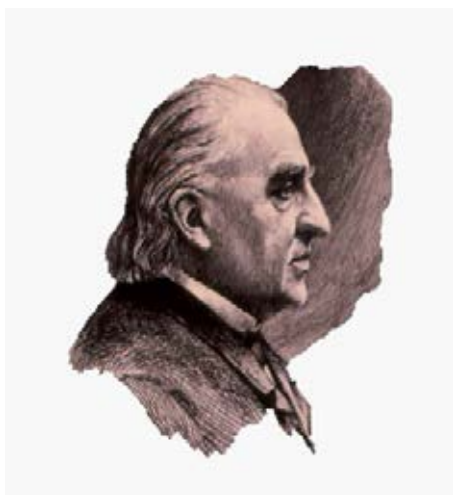
HISTORIA DEL TRATAMIENTO MÉDICO

Dr. Santiago Giménez Roldán



Se cumplen 200 años desde que un inquieto médico general se afanara en escribir su *Essay on the shaking palsy* (1817) en el número 1 de Hoston Square, al Este de Londres. En ninguno de los seis pacientes que encontraba por la calle James Parkinson (1755-1824) durante sus visitas domiciliarias menciona que se les estuviera suministrando medicamento alguno. Habría que esperar a la tesis doctoral de Ordenstein (1868), discípulo de Jean Martin Charcot, sobre los efectos de la *Atropa belladonna* y sus alcaloides, anticolinérgicos con acción central y periférica. Quizás le inspirara al maestro de La Salpêtrière la intensa sialorrea que agobia a los pacientes en fases avanzadas de la enfermedad, a decir verdad más por alteración del reflejo de la deglución que por hiperfunción colinérgica. Charcot se decantaba en sus prescripciones por hiosciamina en gránulos, administrada a dosis progresivas hasta alcanzar diez gránulos en 24 horas (1877). Se lo preparaba el farmacéutico Duray, en el barrio de Montmartre.

A falta de otros recursos no quirúrgicos, 'el monocultivo de las solanáceas', como solía decir don José Casas Sánchez, catedrático de Patología General en la década de los 50, representaba la única terapéutica disponible. Nunca se realizaron estudios controlados sobre la eficacia de los anticolinérgicos, aunque el genial David Marsden lo estimaba en un 20 por 100. En contra de lo que pudiera parecer, la elección de determinado anticolinérgico de síntesis en el abundante menú que ofrecía la industria farmacéutica no era asunto fácil. En la primera monografía publicada en España sobre las enfermedades extrapiramidales, Alberto Gimeno Álava (1932-2010) pormenoriza sobre cuándo prescribir determinado anticolinérgico según predominara temblor (Artane, Mefeamina y Escopolamina) o rigidez (Artane, Parsidol y Atropina).



Jean Martin Charcot (1825-1893)

1^o " *Atalaxie de Parkinson.* 1877

Prendre immédiatement avant chaque repas
un granule d'Hyoscyamine (des petits pains
Chayes granule) et 4 autres granules le
soir en se couchant. 6 granules par jour. Le
nombre des granules sera porté progressivement
à 8 et même à 10 dans les 24 heures.

Ces granules sont pris chez Duray,
Pharmacien, 10 Rue du ff. Montmartre, à
Paris.

2^o " *Immédiatement après chaque repas,*
prendre dans un peu de vin, 4 gouttes de
la solution de Pearson. 8 gouttes par
jour.

Paris le 4 mai 1877.
— Charcot.



Ilustración de *Sur la paralysie agitante et la sclérose en plaques généralisée*.
Leopold Ordenstein, 1868



Arvid Carlsson (1923-), Oleh Hornykiewicz (1926-), George C. Cotzias (1918-1977)

Tan pródigas dosis, amén de insufrible sequedad de boca, es de suponer que desencadenaran no pocos estados confusionales y cuadros alucinatorios.

El artículo de George Cotzias fue publicado en el prestigioso *New England Journal of Medicine*. Era un 16 de febrero de 1967 y en él se daba a conocer una medicación revolucionaria que cambió la vida de incontables pacientes parkinsonianos. Representaba el fruto del laborioso y genial trabajo de un joven farmacólogo sueco, Arvid Carlsson, Premio Nobel en 2000. Había observado que la depleción de dopamina en el estriado mediante reserpina ocasionaba acinesia

en la rata y su reversión administrando el aminoácido levodopa, considerado hasta entonces mero paso metabólico de las catecolaminas. Los hallazgos de Carlsson llevaron al vienés Oleh Hornykiewicz a demostrar la depleción de dopamina en el estriado de pacientes parkinsonianos. Persuadió a Walther Birkmayer para inyectar levodopa a pacientes parkinsonianos; atesoraba 2 g de L-Dopa donada por la compañía farmacéutica Hoffmann-LaRoche. Como atestiguan viejos vídeos, dosis tan exiguas como 50 mg iv proporcionaban una fugaz pero perceptible mejoría. En la historia de la levodopa, Birkmayer y su pasado nazi representan la oveja negra; está bien documentado, pero no vale la pena insistir. En cuanto a Melvin Yahr (1917-2004), se rodeó de un eficiente grupo de colaboradores, como Roger Duvoisin y Margaret Hoehn -con quien diseñó su célebre escala- y fue el primero en llevar a cabo un estudio doble ciego en 1969.

Es preciso recordar que la enfermedad de Parkinson interesaba poco a los neurólogos españoles antes de la introducción del revolucionario fármaco. Indicativo de ello es que tan sólo el 3% de los artículos publicados por *Revista de Neurología*, 'la amarilla', entre 1973 y 1977, estuvieron relacionados con los parkinsonismos. De hecho, la mayoría de pacientes eran directamente remitidos a servicios de Neurocirugía. En 1972 comenzaron a publicarse en nuestro país las primeras experiencias (Dopalfher, Larodopa, Cidandopa), en su mayoría por neurocirujanos que contemplaron inquietos su sorprendente beneficio. 'Lo que no puede aceptarse [...] es que esta droga haya superado la eficacia de la cirugía estereotáxica', se aseguraba respecto al 'exagerado optimismo' que estaba cundiendo sobre el nuevo medicamento.

A nadie se le escapaba en España es que el provento dictador sufría ostensibles manifestaciones de la enfermedad. Fue llamado el canadiense André Barbeau quien, con toda probabilidad, prescribió el nuevo fármaco. La brutal hematemesis, fuera o no directamente relacionada con el tratamiento, obligó a la empresa MSD a dar una nota de prensa afirmando la seguridad de su preparado. Franco ingresó en la planta luego asignada al servicio de Neurología. Una foto histórica muestra al fornido Luis Teigell con bata blanca, antiguo combatiente de la División Azul, buena persona por lo demás, y a Francisco Vaquero, jefe de traumatología y rehabilitación, flanqueando al frágil paciente. Ideó un curioso modo de 'rehabilitación', animándole a marcar el paso con la marchosa canción del legionario.

En los años siguientes siguieron nuevas formulaciones de levodopa y otras medicaciones: ninguna obtuvo los mismos espectaculares efectos. Hoy es evidente que la enfermedad es mucho más que degeneración del sistema dopaminérgico nigroestriado. Ni en su comienzo ni en complicaciones en fases tardías, como deterioro cognitivo y congelación de la marcha, implican otros sistemas. Plantean desafíos terapéuticos por resolver en el futuro.



MAH SEN

Museo Archivo Histórico
de la Sociedad Española de Neurología

MUSEO/ Via Laietana, 57, ppal. 2^a
08003 - Barcelona
museo@sen.org.es
Tel. 93 342 62 33

ARCHIVO/ Casp, 172, 1A
08013 - Barcelona
archivo@sen.org.es
Tel. 93 342 62 33

<http://mah.sen.es>