



Universidad Nacional Autónoma de México

11232

Facultad de medicina

División Estudio de Posgrado

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 de Noviembre"

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

"PARKINSON PLUS: SU DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO"

Tesis de Posgrado para obtener el  
Titulo de Especialista en Cirugía Neurológica

Presenta

DR. HUGO SANCHEZ JERONIMO

México, D. F. AGOSTO 2004



ISSSTE



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional Autónoma de México

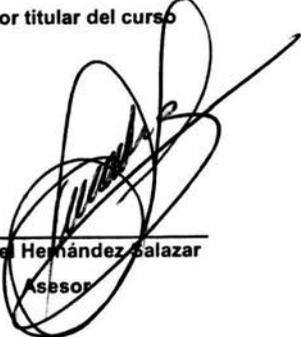
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

  
Dr. Mauricio Di Silvio López  
Subdirector de Enseñanza e Investigación



  
Dr. Antonio Zárate Méndez  
Profesor titular del curso

  
Dr. Manuel Hernández Salazar  
Asesor

  
Dr. Hugo Sánchez Jerónimo  
Autor

  
SUBDIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE CIENCIAS  
U.N.A.M.

## DEDICACIONES

A Dios: por darme la  
oportunidad de vivir una  
vida abundante

A mi Esposa *Mari*: por su gran  
apoyo y sacrificio para  
culminar este sueño

A mi hijo *Alexander*: motivo  
de superación continua

A mis padres: por el amor y  
comprensión que me  
brindaron todo el tiempo

Al Dr. Manuel Hernández  
Salazar: por su amistad y  
enseñanza

A la Dra. Silvia García: por  
sus enseñanzas en el  
ámbito neurológico y  
coautora de la presente  
tesis

A los Dres. Rodríguez  
Ramos, Ramirez  
Castañeda, Carmen Morel,  
Gil Ortiz y Rodríguez Diaz:  
mis maestros

Al Dr. Antonio Zárate Méndez:  
por darme la oportunidad  
de concluir la especialidad

## INDICE

I.	Titulo.....	6
II.	Resumen .....	7
III.	Summary .....	8
IV.	Introducción .....	9
V.	Atrofia Multisistémica .....	11
	a. Historia .....	11
	b. Definición .....	11
	c. Diagnostico diferencial .....	12
	d. Epidemiología .....	13
	e. Presentación clínica .....	13
	f. Patogénesis .....	14
	g. Inclusiones citoplasmáticas gliales .....	15
	h. Pronóstico .....	17
VI.	Parálisis Supranuclear Progresiva .....	18
	a. Patología .....	18
	b. Anormalidad en las proteínas tau .....	18
	c. Presentación clínica .....	19
	d. Diagnóstico diferencial .....	20
	e. Pruebas diagnósticas .....	20
	f. Manejo clínico .....	20
	g. Pronóstico .....	21
VII.	Complejo Parkinsonismo-Demencia-Esclerosis Lateral Amiotrófica .....	22
	a. Patología .....	22
	b. Presentación clínica .....	23
	c. Diagnostico diferencial .....	23
	d. Tratamiento .....	23
	e. Pronóstico .....	23
VIII.	Degeneración Cortico-Baso-Ganglionar .....	24
	a. Patología .....	24
	b. Presentación clínica .....	24

	c.	Diagnostico diferencial .....	24
	d.	Tratamiento .....	25
	e.	Pronóstico .....	25
IX.		Enfermedad Difusa De Cuerpos De Lewy .....	26
	a.	Definición .....	26
	b.	Etiología .....	26
	c.	Neuropatología .....	26
	d.	Manifestaciones Clínicas .....	27
	e.	Diagnostico diferencial .....	27
	f.	Tratamiento .....	28
X.		Manejo Práctico De Los Síndromes De Parkinson-Plus .....	29
	a.	Investigación .....	29
	b.	Consulta y medidas de seguridad .....	29
	c.	Investigación con levodopa .....	29
	d.	Aspectos cognitivos .....	30
	e.	Signos oculares .....	30
	f.	Conclusiones .....	31
XI.		Bibliografía .....	32

## **PARKINSON-PLUS: SU DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO**

## Resumen

El termino Parkinson Plus incluye a un grupo de síndromes relacionados que tienen en común datos clínicos de la enfermedad de Parkinson, además de que cursan con otras manifestaciones clínicas por degeneración de otros sistemas neuronales, se incluyen a: la Atrofia Sistémica Múltiple, Parálisis Supranuclear Progresiva, al Complejo Parkinson-Demencia-Esclerosis Lateral Amiotrófica, Degeneración Corticobasoganglionar y a la Enfermedad por cuerpos de Lewy dentro de los mas relevantes. En este documento realizamos una revisión de la epidemiología, fisiopatología, cuadro clínico, tratamiento y pronostico de cada una de ellas.

Palabras clave: Parkinson Plus, Atrofia Sistémica Múltiple, Parálisis Supranuclear Progresiva.

## Summary

Under the term Parkinson Plus is included a group of relational syndromes with clinical manifestation of Parkinson disease and others clinical manifestations of different neuronal systems. In this group are included Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy, Amyotrophic Lateral Sclerosis, Corticobasoganglionar Degeneration, and Lewis's body disease. In this paper we realized a review about their epidemiology, physiopathology, clinical manifestation, treatment and prognosis aspects.

Key words.- Parkinson Plus, Multiple System Atrophy, Progressive Supranuclear Palsy.



## Claves clínicas que sugieren un síndrome de Parkinson-Plus.

- Falta de respuesta a la levodopa/carbidopa o a los agonistas dopaminérgicos en el estadio temprano de la enfermedad.
- Inicio temprano de la demencia
- Inicio temprano de la inestabilidad postural
- Inicio temprano de las alucinaciones o psicosis con bajas dosis de levodopa/carbidopa o agonistas de la dopamina
- Signos oculares tales como alteración de la mirada vertical, parpadeo sacádico y en onda cuadrada, nistagmo, blefarospasmo y apraxia de la apertura o cierre ocular
- Signos de afección de la vía piramidal no explicada por ictus previos o lesiones de la medula espinal
- Síntomas autonómicos tales como hipotensión postural e incontinencia temprana en el curso de la enfermedad
- Apraxia motora prominente
- Fenómeno de la extremidad extraterrestre
- Simetría marcada de los signos en estadios tempranos de la enfermedad
- Síntomas del tronco mas prominentes que los síntomas apendiculares
- Ausencia de etiología estructural tal como hidrocefalia de presión normal.<sup>1,2,3,4</sup>

## ATROFIA MULTISISTÉMICA

### Historia

El término de atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) fue usada por Dejerine y Thomas en 1900, cuando describieron a 2 pacientes con un trastorno degenerativo que les ocasionó disfunción cerebelosa y parkinsonismo. En 1960 Van de Eecken, Adams y van Bogaert reportaron 3 pacientes con degeneración estriatonigral (DEN) en los cuales encontraron atrofia del núcleo caudado y putamen. También en 1960 Shy y Drager describieron un síndrome neurológico (SSD) que incluía hipotensión ortostática en pacientes con síntomas de parkinson. En 1969 Graham y Oppenheimer notaron que los hallazgos clínicos y patológicos de la AOPC, DSN y SSD se traslapaban significativamente, por lo que acuñaron el término de Atrofia Sistémica Múltiple (ASM) para describir a los pacientes con estos trastornos.

La AOPC, DSN y el SSD fueron considerados entidades distintas que reflejaban la degeneración de subsistemas neuronales separados. La distinción clínica fue mas oscura, debido a que esos pacientes tenían muchos signos y síntomas. Recientemente las investigaciones neurobiológicas han justificado la agrupación de esas condiciones bajo una definición fisiopatológica común donde fueron marcadas como variantes de la ASM.<sup>1,2</sup>

### Definición

Se considera un proceso degenerativo, idiopático, progresivo que inicia en la vida adulta, y que se presenta con varios grados de alteración cerebelosa, falla autonómica y parkinsonismo, responden mal a la levodopa o a los agonistas de la dopamina. Las inclusiones citoplasmáticas gliales (ICG) son los hallazgos histopatológicos mas comunes en este trastorno clínico.

En 1998, la conferencia para el consenso de la ASM desarrolló los criterios diagnósticos basados en 4 perfiles clínicos. Estos datos condujeron a la subclasificación de los pacientes en diferentes niveles de certeza diagnóstica tales como posible, probable y definitiva. La conferencia también recomendó que la ASM fuera subdividida en 2 categorías basadas en la prevalencia del neurosistema involucrado.

Los pacientes con parkinsonismo predominante pueden ser designados como ASM-P, lo cual puede reemplazar el término de DSN. Los pacientes con EP idiopática se distinguen de los pacientes con ASM por la falta de síntomas autonómicos y cerebelosos así como por su respuesta a la levodopa/carbidopa. Los pacientes con ASM clásicamente no se benefician de tratamientos con levodopa/carbidopa. Puede ser difícil distinguir a los pacientes con ASM de los portadores tanto de Parálisis Supranuclear Progresiva, los cuales algunas veces desarrollan trastornos cerebelosos, como de los de enfermedad de cuerpos de Lewy difusa (ECLD) quienes generalmente desarrollan hipotensión ortostática.<sup>1,2,4,5</sup>

La conferencia recomendó que los pacientes con ASM y trastorno cerebeloso predominante pueden ser designados como ASM-C, lo cual puede reemplazar al término de AOPC esporádica. La disfunción autonómica aparece en todas las formas de ASM. Por lo tanto, el término de SSD fue abandonado por la conferencia.<sup>5</sup>

### **Diagnostico Diferencial**

La ASM es comunmente confundida con la EP idiopática. En un estudio clínico-patológico prospectivo, el diagnostico inicial de EP fue correcto en el 65% de los pacientes, lo cual mejoro a 76% con el seguimiento cuidadoso. La ASM fue diagnosticada correctamente en el 69% de los pacientes quienes habían sido observados por al menos 5 años. En la ASM la insuficiencia autonómica y los signos cerebelosos son los hallazgos de mayor ayuda en el diagnostico diferencial.

## **Epidemiología**

La incidencia exacta de la ASM es desconocida debido a que muchas veces no es reconocida. Algunos autores estiman que de el 3 al 10% de los pacientes con EP son portadores de ASM-P, y la prevalencia es de 16.4 por 100 000 habitantes. Un estudio de Minnesota de 1976 a 1990 estima que el promedio de incidencia anual de la ASM es de 3 nuevos casos por 100 000 habitantes. En un estudio de Bavaria se encontró una prevalencia de 0.31% de la población mayor de 65 años mientras que el 0.71% de la población del mismo grupo de edad era portadora de EP.<sup>3,4</sup> Se ha documentado una predominancia en los hombres en 3 de 4 estudios de gran escala. En un estudio de 203 pacientes con ASM confirmada histopatológicamente hubo una relación de hombre-mujer de 1.3-1. La edad promedio de inicio es de 54.3 años con un rango de 33 a 78 años.<sup>3,4</sup>

## **Presentación clínica**

La conferencia para el consenso en 1998 reconoció 4 subgrupos clínicos de pacientes con ASM, a saber:

- Disfunción autonómica y urinaria
- Parkinsonismo
- Disfunción cerebelosa
- Disfunción corticoespinal

Los síntomas iniciales en un estudio de 100 pacientes fueron hipotensión ortostática (68%), parkinsonismo (46%), síntomas autonómicos (41%) y signos y síntomas cerebelosos (5%). Eventualmente, casi todos los pacientes desarrollan síntomas parkinsonianos y autonómicos. Los síntomas cerebelosos se desarrollan en el 50% de los pacientes durante el curso de la enfermedad.<sup>3,4,5,6</sup>

Los pacientes con disfunción autonómica desarrollan disfunción urinaria, hipotensión ortostática, disfunción eréctil o impotencia, lo cual es observado en los estadios tempranos de casi todos los hombres con ASM. Otros problemas comunes incluyen aumento de la frecuencia urinaria, urgencia, incontinencia o vaciamiento vesical incompleto.

Los pacientes con parkinsonismo típicamente tienen temblor asimétrico, bradicinesia, rigidez e inestabilidad postural. El temblor tiende a ser postural, irregular y en sacudidas, a diferencia del típico temblor de "cuenta monedas" de la EP idiopática. La disartria observada en los pacientes con ASM tiende a ser hipocinética.<sup>5,6</sup>

Los pacientes con hallazgos cerebelosos se presentan con ataxia de la marcha y de las extremidades, disartria atáxica y nistagmo sostenido evocado por la mirada. También tienden a desarrollar movimientos sacádicos de persecución.<sup>5,6</sup>

Los pacientes con disfunción corticoespinal se presentan con respuestas plantares extensoras e hiperreflexia.

El estridor respiratorio es observado en el 33% de los pacientes. Sin embargo, raramente requieren de traqueostomía.

La disfunción cognitiva es menos común que en los otros síndromes de Parkinson-plus tales como la PSP o en la degeneración corticobasoganglionar (DCBG).

## **Patogénesis**

La causa de la ASM se desconoce, sin embargo, se han propuesto diferentes mecanismos fisiopatológicos. Los niveles de hierro y ferritina están incrementados dentro de la sustancia negra y el estriado. Las células que se encuentra involucradas en forma predominante son los oligodendrocitos y las

células de la microglia, con la preservación de las neuronas y astrocitos. Los niveles de hierro en el putamen están incrementados 5 veces más que lo normal y están asociados con gránulos electrodensos dispersos y material granular fino y fibrilar en estructuras laminares, esta acumulación excesiva de hierro se correlaciona con las ausencias de señales observadas en estas estructuras en la IRM. El hierro excesivo puede producir neurotoxicidad, por su papel en las reacciones de oxidación y reducción. Se ha especulado que este tipo de estrés oxidativo está involucrado en varios desordenes neurodegenerativos. También se ha encontrado que el hierro promueve la formación de la alfa sinucleína que puede ser responsable para la formación de las inclusiones citoplasmáticas gliales.

Se ha examinado la susceptibilidad genética con varios marcadores genéticos sin confirmarse la misma. Los marcadores genéticos identificados en forma para los trastornos espinocerebelosos no fueron encontrados en los pacientes con ASM. La función de la cadena mitocondrial en la sustancia negra y en las plaquetas de los pacientes con ASM fue similar a la de los controles de la misma edad.<sup>3,4,6</sup>

### **Inclusiones citoplasmáticas gliales.**

Las inclusiones citoplasmáticas encontradas en los oligodendrocitos, así como la pérdida neuronal, astrocitosis y pérdida de la mielina son hallazgos distintivos en la ASM. Estas lesiones están localizadas predominantemente en la sustancia negra, locus cerúleus, putamen, olivas inferiores, núcleos pontinos, células de Purkinje y columnas intermedias de la medula espinal. El globo pálido, núcleo caudado, tracto corticoespinal, columnas anteriores de la medula espinal, núcleo dentado y núcleo vestibular, están relativamente conservados.

Muchos trastornos neurodegenerativos han sido asociados con una lesión histopatológica patognomónica distintiva que puede ayudar al momento de realizar el diagnóstico. Hasta 1989, la ASM no había sido asociada con alguna lesión distintiva, y el diagnóstico histopatológico era establecido por atrofia,

perdida de células, palidez de mielina y astrocitosis de varios sistemas neuronales inespecíficos. En 1989, se describieron las inclusiones intracitoplasmáticas gliales (ICG) en los pacientes con ASM. Las ICG son argiorofílicas y tienen varias formas (triangular, hoz, semilunar, oval o cónica). Ocasionalmente tienen forma de flama y superficialmente pueden semejar marañas neurofibrilares. Sin embargo, su localización citoplasmática, tamaño, ultraestructura, perfil inmunocitoquímico y la distribución regional son aun distintivos. El tamaño de las ICG es variable; estas pueden llenar el citoplasma completamente y desplazar al núcleo hacia la periferia. Las ICG se distribuyen en los sistemas motor suprasegmentario, autonómico supraespinal y en sus blancos. Estos incluyen a las cortezas motoras primarias y secundarias, tractos piramidales y extrapiramidales y sistema corticocerebeloso.

La densidad de las ICG se correlaciona con la severidad de los síntomas de los pacientes con ASM. La distribución de las ICG se correlacionan con los subtipos de ASM, con lesiones putaminales subyacentes en pacientes con ASM-P y lesiones corticopontinas en pacientes con ASM-C. Las lesiones piramidales se correlacionan con la severidad de los síntomas en ambos subtipos.

Los estudios ultraestructurales de las ICG con microscopio electrónico y anticuerpos monoclonales han confirmado su localización dentro de las células oligodendrogiales y han revelado que están compuestas de ubiquitina, proteína tau, proteína 5 asociada a microtúbulos, cdk5, MAPK, y alfa sinucleína. El componente tau en las ICG parece ser inmunológicamente distinto de la proteína tau encontrada en pacientes con Alzheimer, PSP o degeneración corticobasal. La MAPK y la cdk5 usualmente se encuentran en las neuronas y no en las células oligodendrogiales. La fosforilación de esas proteínas microtubulares del citoesqueleto por esas proteínasas expresadas o localizadas aberrantemente puede conducir a la formación de las ICG.

Se han observado otras inclusiones neuronales observadas tanto en el citoplasma como en los núcleos de las células oligodendrogiales y neuronales en pacientes con ASM. Sin embargo, esos hallazgos son menos comunes que

las ICG, las cuales permanecen como los marcadores de la ASM. La densidad de las ICG parece correlacionarse con la severidad de la degeneración oligodendroglial y no con el potencial de degeneración de los axones o neuronas.

El hecho de que se hallan encontrado a las ICGs dentro de las células oligodendrogliales en los pacientes con ASM ha dirigido la atención original de las neuronas hacia las células gliales en pacientes con varios trastornos neurodegenerativos. Se ha descrito una variedad de alteraciones en las células gliales de los pacientes con varios trastornos neurodegenerativos. Sin embargo, ninguno se asemejan a las ICG, y la significancia clínica de esos marcadores permanece incierto.<sup>4,6</sup>

### **Pronostico de la Atrofia Sistémica Múltiple.**

Los pacientes que desarrollan ASM tienen un desorden progresivo que eventualmente culmina en inestabilidad y muerte. La supervivencia media en un estudio de 100 pacientes fue de 6.2 años con un rango de 0.5 a 24 años. Los pacientes con el subtipo cerebeloso de ASM tienen un mejor pronóstico.<sup>6</sup>

## PARALISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

La Parálisis Supranuclear Progresiva es el más común de los síndromes de este grupo. No se conoce el componente genético en esta enfermedad, sin embargo, se han reportado familias afectadas.

Esta tiene una prevalencia ajustada a la edad de 1.38 por 100,000. Los hombres son más afectados que las mujeres. No se ha notado asociación ocupacional, temporal o geográfica. La enfermedad usualmente inicia cuando los pacientes tienen entre los 50 y 60 años. Sin embargo, se han reportado en sujetos jóvenes en cuyas autopsias se ha notado el inicio de cambios neurodegenerativos a los 43 años. Aproximadamente un tercio de los casos inician cuando el paciente es menor a 60 años.<sup>7,8</sup>

### Patología

La PSP es asociada con la pérdida neuronal, gliosis y marañas neurofibrilares en el área pretecal, sustancia negra, núcleo subtalámico, globo pálido, colículo superior y sustancia innominada. La degeneración de múltiples sistemas de neurotransmisores conduce a una falla más difusa que la que ocurre en la EP idiopática. Los sistemas colinérgicos y adrenérgicos están involucrados en forma adicional al sistema dopaminérgico.<sup>7,8,9</sup>

### Anormalidad en las proteínas tau

Últimamente se ha considerado a la PSP como uno de los trastornos relacionados con las proteínas tau. Con lo que respecta a la presencia de una proteína tau fosforilada anormalmente, las marañas neurofibrilares corticales de la PSP son similares a aquellas encontradas en la enfermedad de Alzheimer. La Proteína tau es un componente de una proteína asociada a microtúbulos que es responsable del transporte axonal de vesículas; el mecanismo por el cual está involucrada en la PSP no está bien conocido. Existe un traslape con

la degeneración corticobasal a este respecto, y este síndrome puede tener fuerte asociación con las anormalidades de la proteína tau.<sup>2,10,12,13,14</sup>

Las proteínas tau tienen 6 isoformas codificadas por un solo gen. Se han identificado patrones electroforéticos distintos en los diferentes tipos de trastornos asociados con las anormalidades de la proteína tau. Así, en la enfermedad de Alzheimer el patrón consiste de un triplete de fragmento helicoidal par (55/64/69), mientras que en la PSP y en la DCBG se observa una doble tau (64/69). En la enfermedad de Pick, se observa una doble proteína tau diferente (55/64). Las anormalidades de la proteína tau también han sido encontradas en la demencia frontotemporal con parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (DFTP-17). Un estudio de esas anormalidades promete mas conocimiento de la patogénesis de las enfermedades, sin embargo, las aplicaciones clínicas están aun limitadas en este momento.<sup>2,10,12,13,14</sup>

### **Presentación clínica**

La mayoría de los pacientes desarrollan síntomas en la sexta y séptima década de la vida. Como en la EP idiopática, los pacientes desarrollan bradicinesia, rigidez, disartria, disfagia y demencia. El temblor es raro y el paciente cursa con inestabilidad postural severa. La rigidez axial parece ser más prominente que la de las extremidades. El componente supranuclear del padecimiento se traduce clínicamente en la paresia de la mirada vertical, la cual puede ser superada con la maniobra de ojos de muñeca. El hecho de encontrar paresia de la mirada vertical junto con una historia frecuente de caídas debido a la inestabilidad postural es central para el diagnóstico de PSP. Algunos pacientes desarrollan severa palilalia, incontinencia emocional y otras evidencias de daño del lóbulo frontal. Ocasionalmente los pacientes presentan acinesia de la marcha, habla y escritura sin rigidez, temblor, demencia o paresia de la mirada. Se han reportado blefarospasmo y ojos secos.<sup>7,8,9</sup>

## **Diagnostico diferencial**

Hay que considerar a muchos de los síndrome de Parkinson plus, tales como la enfermedad de Alzheimer, AMS, DCGB, demencia de cuerpos de Lewy, parkinsonismo vascular, hidrocefalia de presión normal, encefalopatía post-hipoxia, enfermedad de Wilson, neuroacantosis, oftalmoplejia y atrofia dentado-rubro-palidoluysiana.<sup>7,8</sup>

## **Pruebas diagnosticas**

La IRM puede ayudar a excluir tanto a la Hidrocefalia de Presión Normal como a los síndromes multifartos. El PET y SPECT demuestran hipometabolismo prefrontal. El PET especializado puede identificar el involucro severo del sistema dopaminérgico.<sup>7,8,9,10</sup>

## **Manejo clínico**

Los agentes farmacológicos son el principal tratamiento para la PSP aun después de que los resultados son frecuentemente decepcionantes. La levodopa/carbidopa reduce la bradicinesia y la rigidez en un tercio de los pacientes por aproximadamente un par de años. Los agonistas de la dopamina raramente ayudan y muy frecuentemente causan alucinaciones y confusión. Algunas veces la reducción de la bradicinesia puede conducir a un incremento de las caídas debido a inestabilidad postural. Por lo tanto, el tratamiento se debe enfocar hacia la terapia física y rehabilitación de la marcha y considerar el uso de dispositivos tales como las andaderas. La incontinencia emocional puede responder a los agentes anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos. Si esta presente el blefarospasmo los ojos pueden ser tratados con agentes lubricantes. Agonistas noradrenérgicos tales como el idazoxan pueden beneficiar algunos pacientes. Sin embargo, los efectos adversos tanto simpaticomiméticos como de otra índole limitan su utilidad. El trasplante adrenal y la palidotomía no han sido útiles.<sup>7,8,9,10</sup>

## **Pronostico**

Los pacientes con PSP generalmente tienden a deteriorarse progresivamente con un intervalo promedio de 9.7 años después del inicio de los síntomas a la muerte. Las dificultades de la marcha se presentan tempranamente y requieren de la asistencia dentro de 3 años. El confinamiento en la cama o silla de ruedas típicamente ocurre dentro de los 8 años. Eventualmente la muerte sigue a una caída severa, embolia pulmonar o neumonía por aspiración.<sup>10</sup>

## **COMPLEJO PARKINSONISMO-DEMENCIA-ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA (ELAPD)**

El ELAPD es una condición bien descrita en las islas Guam, localmente es conocida como enfermedad de Lytico-Bodig. Este último término es derivado del dialecto Guamanio local, con el término lytico refiriéndose a la parálisis causada por la ELA, y el componente bodig refiriéndose a la pereza que describe al componente parkinsoniano.

Se ha realizado investigación genética y ambiental intensa durante 50 años. Hubo un gran pico de incidencia de ELAPD durante los años 50s y desde entonces ha declinado. Se había involucrado a una toxina dietética en una harina nativa como la fuente potencial de la neurotoxina. Sin embargo, esta hipótesis recientemente ha sido descartada. La harina es obtenida de las siembras del árbol cycad. Como las siembras contienen una potente hepatoxina, ésta debe ser lavada varias veces antes de ser consumidas. Las toxinas son la Cycasina y la beta-N-metil-amino-L-alanina (BMAA). Si la cosecha fue lavada repetidamente, se requiere de una ingesta de por lo menos 70 Kg. de harina para llegar a la dosis tóxica, haciendo a esta hipótesis improbable. También han sido considerados los efectos tóxicos del magnesio y aluminio.

Otro término usado es el complejo desinhibición-demencia-parkinsonismo-amiotrofia. Sin embargo, esta no está confinada a la Guam y puede representar una tautopatía del tipo de la DFTP-17.<sup>1,15</sup>

### **Patología**

La evaluación patológica de la sustancia negra ha revelado la despigmentación, cuerpos de inclusión basofílicos, pérdida de células y marañas neurofibrilares sin placas seniles. Este último hallazgo ha sido observado en las astas anteriores y el tracto piramidal.<sup>15</sup>

### **Presentación clínica**

La enfermedad de la motoneurona tiende a ocurrir en pacientes jóvenes. Los pacientes mayores tienden a desarrollar parkinsonismo y demencia severa. La isla de Guam tiene 2 grupos culturales. El grupo de los chamorros tiende a desarrollar la forma de ELA, mientras que el síndrome de demencia-parkinsonismo tiende a ocurrir tanto en Chamorros como en el grupo Filipino.<sup>15</sup>

### **Diagnostico diferencial**

Hay que considerar a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de cuerpos de Lewy, parkinsonismo postencefalítico, EP idiopática, ELA y enfermedad de neurona motora en el diagnostico diferencial del ELAPD.<sup>15</sup>

### **Tratamiento**

Los pacientes no responden a la levodopa. El tratamiento psiquiátrico puede ser indicado.

### **Pronostico**

Es característico un cuadro clínico progresivo en ambos subtipos de ELAPD. La muerte es usual dentro de 10 años.

## **DEGENERACION CORTICO-BASO-GANGLIONAR (DCBG)**

La DCBG es caracterizada por atrofia cortical frontoparietal en adición a la degeneración extrapiramidal.

### **Patología**

Se ha descrito a la atrofia de la corteza de los lóbulos frontal y parietal con abalonamiento y crecimiento de las células en el microscopio. La sustancia negra esta despigmentada. Sin embargo, los cuerpos de Lewy y la pérdida neuronal difusa son destacadamente ausentes. El concepto de degeneración corticobasal es como un desorden de proteínas tau.<sup>16</sup>

### **Presentación clínica**

No hay factores familiares o ambientales que tengan influencia en la DCBG. Los síntomas se desarrollan en la sexta década de la vida, incluyendo rigidez focal o asimétrica, bradicinesia, temblor de acción y postural, distonía marcada. Esos problemas usualmente se inician predominantemente en una extremidad superior. La apraxia de las extremidades puede ser un problema serio, con movimientos independientes tal como sucede en el fenómeno de la "extremidad de extraterrestre" lo cual puede incapacitar en forma severa al paciente. El paciente típicamente inicia con síntomas de Parkinson en una extremidad, sin embargo, pronto se desarrollan la pérdida de la sensibilidad cortical, distonía y apraxia y eventualmente esto predice el diagnostico.<sup>16,17,18,19</sup>

### **Diagnostico diferencial**

Se puede confundir a la PSP y a la ASM con la DCBG. Sin embargo, el verdadero diagnostico esta claro cuando se desarrolla la apraxia y la distonía.<sup>17,18</sup>

## **Tratamiento**

La rigidez, bradicinesia y temblor algunas veces puede beneficiarse de la terapia con levodopa. Sin embargo, la incapacidad marcada por la apraxia de la extremidad es progresiva y generalmente permanece sin respuesta a los esfuerzos de la rehabilitación. Las distonía frecuentemente puede ser mejorada por inyecciones con toxina botulínica.<sup>16,17,18,19</sup>

## **Pronostico**

La DCBG usualmente progresa a incapacidad severa y muerte dentro de 10 años.<sup>18,19</sup>

## ENFERMEDAD DIFUSA DE CUERPOS DE LEWY (EDCL)

### Definición

La EDCL es un desorden neurodegenerativo progresivo caracterizado por la presencia de síntomas parkinsonianos y alteraciones neuropsiquiátricas comúnmente acompañados por demencia. La demencia progresiva es a menudo el primer y predominante síntoma.<sup>1,20,21</sup>

### Etiología

No se ha reportado predisposición familiar para la EDCL. Algunos han propuesto que la EDCL representa una forma extendida de la EP. Sin embargo, otros autores la ven como una entidad clínica distinta.<sup>20,21,22</sup>

### Neuropatología

La asociación común entre la EDCL y la EP es la presencia de cuerpos de Lewy. Estos son cuerpos de inclusión redondos que contienen ubiquitina como el componente principal. En la EP, son principalmente observados en la sustancia negra. En contraste, en la EDCL se encuentran dispersos en la corteza cerebral y también son observados en las regiones subcorticales y la sustancia negra. En contraste a la enfermedad de Alzheimer y a la DCBG, la atrofia cortical no es prominente. Se han descrito dos formas distintas: la forma "pura" se presenta con cuerpos de Lewy en las estructuras corticales y subcorticales, mientras que la forma "común" tiene cuerpos de Lewy acompañada de placas y marañas.<sup>20,21,22,23</sup>

## **Manifestaciones clínicas.**

El cuadro clínico depende de la forma subyacente de la enfermedad. En la forma común, la demencia es el hallazgo prominente, mientras que en la forma pura, los datos parkinsonianos son inicialmente los más prominentes. Aproximadamente un quinto de los pacientes no tiene ningún dato parkinsoniano. Los déficits neuropsicológicos que han sido descritos incluyen afasia, discalculia y apraxia; un estado psicótico se encontró en el 20% de los pacientes. Pueden ocurrir depresión, alucinaciones auditivas y visuales e ideas paranoides. Estos pacientes tienen más posibilidades de desarrollar efectos adversos cognitivos con la terapia con levodopa en estadios tempranos que los pacientes con EP.<sup>21,22,24,25</sup>

El grupo sobre la demencia por cuerpos de Lewy propone el consenso clínico y los criterios patológicos para el diagnóstico de ECL en 1996; se describieron tres criterios clínicos mayores:<sup>24</sup>

1. alucinaciones visuales
2. fluctuación de la cognición
3. hallazgos motores espontáneos de parkinsonismo

Se requiere de uno de los 3 criterios para hacer el diagnóstico de posible ECL, y 2 de los tres se necesitan para hacer el diagnóstico de probable ECL. Los criterios menores incluyen caídas repetidas, síncope, pérdida transitoria de la conciencia, sensibilidad neuroléptica, delirio sistematizado, y alucinaciones de distintas modalidades (auditivas, olfatorias y táctiles).<sup>24,25,26</sup>

## **Diagnostico diferencial**

La principal entidad a considerar es la EP. La enfermedad de Alzheimer en combinación con los signos extrapiramidales puede semejar a la EDCL. Los estudios de neuroimagen no ayudan en forma específica para el diagnóstico diferencial. Mientras que el hipometabolismo occipital es un hallazgo

característico en los estudios de PET; Cordery y cols han mostrado que esto, no está siempre presente.<sup>20,24,25</sup>

## **Tratamiento**

Las manifestaciones parkinsonianas pueden presentar alguna respuesta a la terapia con levodopa en pocos pacientes. Las alucinaciones y la confusión son factores limitantes. Los nuevos medicamentos neurolépticos tales como la quetiapina y la clozapina son de utilidad en el control de las alucinaciones sin exacerbar los síntomas parkinsonianos. El Donepezilo puede ayudar a reducir el fenómeno del ocaso, el cual a menudo es visto en pacientes con EDCL. El pronóstico es malo, como con los otros síndromes de este grupo.<sup>20,22,23,24,25,26</sup>

## MANEJO PRÁCTICO DE LOS SÍNDROMES DE PARKINSON-PLUS

### Investigación

En los pacientes con síndrome parkinsoniano que no responde a los agonistas de la dopamina o levodopa, requieren de estudios de imagen. La IRM cerebral es preferida a la Tomografía computada (TC), ya que da mejor visualización del mesencéfalo y tallo cerebral. Actualmente, el PET y SPECT permanecen como herramientas de investigación y no se usan rutinariamente para el diagnóstico.<sup>1,3,4,26</sup>

### Consulta y medidas de seguridad

Se requiere de una explicación personal tanto al paciente como a los que cuidan al enfermo. Si bien se puede mencionar el mal pronóstico, hay que enfatizar la atención en forma positiva a las medidas de soporte. Estas incluyen medidas de seguridad tales como el uso apropiado de andaderas (preferiblemente con ruedas y frenos), terapia ocupacional, valoración del ambiente en el hogar, terapia física y ejercicio. Se debe investigar a cerca de los mecanismos de deglución y si está indicado, realizar una prueba de deglución con bario modificada. Cuando se detectan dificultades con la deglución, hay que considerar un cambio en la dieta y en casos mas avanzados, colocar una gastrostomía por vía endoscópica para mantener el estado nutricional. Los pacientes pueden tener interés en las alternativas quirúrgicas (estimulación cerebral profunda, palidotomía o trasplante) pero estas no están indicadas en los síndromes de Parkinson-Plus.<sup>1,3</sup>

### Investigación con levodopa

Los agonistas de la dopamina generalmente no son bien tolerados por los pacientes con síndromes de Parkinson-Plus. Se puede intentar dosis más altas

de levodopa que las que se utilizan en la EP. Un régimen típico se inicia con levodopa/carbidopa 25/100 dos veces al día, con el incremento de la dosis de media a una tableta por semana hasta llegar a una dosis de aproximadamente 1000 mg de levodopa. Si ocurren efectos adversos en algún punto del tratamiento, hay que bajar la dosis y reiniciar el plan. Mientras que muchos pacientes no tienen alguna respuesta positiva, algunos pueden responder a altas dosis con reducción de la rigidez, facilidad de transferencia o leves mejorías en el balance o marcha. Si no hay beneficio con altas dosis de levodopa, hay que disminuir gradualmente la dosis con el objetivo de terminar la medicación. Algunos pacientes pueden beneficiarse con baja dosis con respecto a la movilidad o menor rigidez y se puede mantener con estas dosis. El paciente y los cuidadores deben tener fácil acceso a los médicos durante el curso del tratamiento con levodopa.<sup>1</sup>

### **Aspectos cognitivos**

Las alucinaciones pueden ser aliviadas de alguna forma con la quetiapina o clozapina. Los neurolépticos antiguos pueden producir un incremento en la rigidez por lo que deben evitarse o manejarse con cautela. La demencia, es el síntoma más difícil de tratar en estos casos, para esto puede utilizarse tanto el donepezil como la rivastigmina, pero no suelen producir beneficios importantes y, potencialmente, pueden empeorar los síntomas motores; una evaluación neuropsicológica comprehensiva repetida en intervalos de un año pueden ayudar a valorar la progresión de los síntomas cognitivos en una forma cuantitativa y objetiva.<sup>25</sup>

### **Signos oculares**

Algunos pacientes con PSP pueden beneficiarse de lentes prismáticos que compensan en alguna extensión los problemas de la mirada vertical. El blefarospasmo, la distonía facial y la apraxia de la apertura ocular pueden responder a las inyecciones de toxina botulínica.<sup>1</sup>

## **Conclusiones.**

Este grupo de padecimientos representan un reto diagnóstico para el médico. Las oportunidades de tratamiento para los enfermos son escasas y en general tienen un pronóstico desfavorable.

La presencia de manifestaciones, similares a la EP (parkinsonismo), son un común denominador en este grupo de padecimientos, pero de manera característica existen alteraciones relacionadas a otros sistemas neuronales involucrados desde las fases iniciales del padecimiento, lo cual es excepcional en la EP idiopática.

Un diagnóstico temprano y acertado dará la posibilidad de ofrecer un manejo apropiado y mejorar la calidad de vida de los enfermos aquejados por este grupo de patologías.

## Bibliografia.

1. Mark MH: Lumping and splitting the Parkinson plus syndromes Dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, Progressive Supranuclear Palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurologic Clinics* 2001 august; 19 (3): 607-27
2. Delacourte A. Buee L: Tau pathology: a marker of neurodegenerative disorders. *Curr Opin Neurol* 2000 aug; 13(4): 371-6
3. Ben-schlomo Y, Wenning GK, Tison F: Survival of patients with pathologically proved multiple system atrophy: A meta-analysis. *Neurology* 1997 feb; 28(2): 384-93
4. Siemers E. Multiple system atrophy. *Medical clinics of North America* 1999 march; 83(2): 381-92
5. The consensus committee of the American Autonomic Society the American Academy of Neurology: consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. *Neurology* 1996 may; 46(5): 1470
6. Lantos PL: Diagnostic criteria of Multiple system atrophy. *Neurol Neurosurg psychiatry* 2001 may; 70(5): 709
7. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, et al: Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive Supranuclear palsy). *Neurology* 1994 Nov; 44(11): 2015-9
8. Ikeda K, Iwasaki Y, Ichikawa Y: Cognitive and MRI aspect of corticobasal degeneration and progressive Supranuclear palsy. *Neurology* 2000 May 9; 54(9): p1878
9. Litvan I, Lees AJ: Progressive Supranuclear palsy. *Adv Neurol* 1999; 80: 341-5
10. Litvan I, Agid Y, Calne D et al: Clinical research criteria for the diagnosis of progressive Supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996 Jul; 47(1): 1-9
11. Litvan I, Hauw JJ, Bartko JJ, et al: Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive Supranuclear

- palsy and related disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996 Jan; 55(1): 97-105
12. Miller BL: Tau mutations-center tent or sideshow? *Arch Neurol* 2001 Mar; 58(3): 351-2
  13. Urakami K, Mori M, Wada K, et al: A comparison of tau protein in cerebrospinal fluid between corticobasal degeneration and progressive Supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 1999 Jan 8; 259(2): 127-9
  14. Adreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al: Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol* 2001 mar; 58(3): 373-9
  15. Lynch T, Sano M, Marder KS, et al: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994 Oct; 44(10): 1878-84
  16. Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson W, Muñoz DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000 Nov 14; 55(9): 1368-75
  17. Litvan I, Grimes DA, Lang AE: Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82: 183-96
  18. Soliveri P, Monza D, Paridi D, et al: Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and progressive Supranuclear palsy. *Neurology* 1999 Aug 11; 53(3): 502-7
  19. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al: Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Feb; 64 (2): 184-9
  20. Cordery RJ, Tyrrell PJ, Lantos PL, Rossor MN: Dementia with Lewy bodies studied with positron emission tomography. *Arch Neurol* 2001 Mar; 58(3): 5005-8
  21. Holmes C, Cairns N, Lantos P, Mnn A: Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 1999 jan; 174: 45-50
  22. Litvan I, MacIntyre A, Goetz CG, et al: Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 1998 Jul; 55(7): 969-78

23. Louis ED, Klatka LA, Liu Y, Fahn S: Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson's disease. *Neurology* 1997 feb; 48(2): 376-80
24. MacKeith IG, Ballard CG, Perry RH, et al: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2000 Mar 14; 54(5): 1050-8
25. Skjerve A, Nygaard HA: Improvement in sundowning in dementia with Lewy bodies after treatment with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 Dec; 15(12): 1147-51
26. Verghese J, Crystal HA, Dickson DW, Lipton RB: Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999 Dec 10; 53(9): 1974-82