

Introducción	3
Causas de Parkinsonismo	3
Parkinsonismos secundarios	4
Atrofia Multisistémica	6
Parálisis Supranuclear Progresiva	7
Enfermedad de Cuerpos de Lewy	9
Degeneración Corticobasal	11
Recursos adicionales	13
Bibliografía recomendada	14
Cuestionario	15

Dirigido a

Esta monografía está diseñada para neurólogo general, médico de la atención primaria y médicos en entrenamiento.

Objetivos

Después de completar este programa educacional, el médico podrá:

- Identificar los criterios diagnósticos para la Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva, Enfermedad de Cuerpos de Lewy, Degeneración Corticobasal y
- Plantear los diferentes diagnósticos diferenciales de los parkinsonismos.

3

● Introducción

El síndrome parkinsoniano puede ser producido por una amplia variedad de causas, sin embargo la mayor dificultad para realizar un diagnóstico diferencial es con las enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central, de presentación esporádica, en las que el parkinsonismo es un elemento destacado del cuadro. Las más relevantes son la Atrofia Multisistémica, Parálisis Supranuclear Progresiva, Enfermedad de Cuerpos de Lewy y Degeneración Corticobasal. Al no existir marcadores biológicos confiables, el diagnóstico se basa en síntomas y signos clínicos que se presentan según va progresando la enfermedad; la confirmación del diagnóstico depende del estudio anatomopatológico cuando fallece el paciente. El diagnóstico diferencial es especialmente difícil en las etapas iniciales de la enfermedad, en que los síntomas no permiten caracterizar el cuadro, siendo sólo la evolución la que nos permite establecer el diagnóstico.

● Causas de Parkinsonismo

- Enfermedad de Parkinson

- Parkinsonismos secundarios

- Inducido por drogas o fármacos
 - Bloqueadores dopaminérgicos
 - Depletores dopaminérgicos
 - Litio
 - Flunarizina - Cinarizina - Diltiazem
- Tóxicos
- Metabólicos
 - Hipo o hipertiroidismo
 - Hipo o hiperparatiroidismo
 - Falla hepática, degeneración hepatocerebral
- Mielinolisis-pontina-central

- Lesiones estructurales
 - Tumores cerebrales
 - Traumatismos
- Vascular
 - Binswanger
 - Multiinfarto
- Hidrocéfalo
- Hemiparkinson-hemiatrofia
- Psicógeno
- Infecciones
 - Postencefalítico
 - Creutzfeldt-Jakob
 - SIDA

- Enfermedades degenerativas del SNC

- Esporádicas
 - Parálisis Supranuclear Progresiva
 - Atrofia Multisistémica
 - Parkinsonismo Demencia ELA de Guam
 - Atrofia Palidal Progresiva
 - Degeneración Corticobasal
 - Asociadas a demencia:
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad de Cuerpos de Lewy
 - Enfermedad de Pick
- Hereditarias
 - Enfermedad de Huntington
 - Enfermedad de Wilson
 - Enfermedad de Hallevorden-Spatz
 - Neuroacantocitosis
 - Enfermedad de Joseph

● **Parkinsonismos secundarios** _____

Numerosas entidades clínicas se presentan en forma de parkinsonismo, dificultando el diagnóstico diferencial de la Enfermedad de Parkinson. Las listas de cuadros son extensas e imposibles de memorizar. Se requiere de un enfrentamiento práctico que tenga relevancia para el manejo en la

clínica. De esta forma, los parkinsonismos los podemos dividir en las siguientes categorías:

- Infecciosas y postinfecciosas
- Inducidas por medicamentos
- Tóxicas
- Metabólicas
- Enfermedades degenerativas del Sistema Nervioso Central (esporádicas o hereditarias)

¿Cuándo debemos sospechar que estamos ante un cuadro de parkinsonismo secundario?.

A continuación, enunciaremos situaciones clínicas que apuntan en este sentido:

- Inicio abrupto o en escaleras
 - Historia de accidentes vasculares a repetición con un cuadro de parkinsonismo instalado de modo escalonado
 - Historia de repetidos traumas de cráneos
 - Historia de encefalitis
- Cuadro unilateral estricto por más de tres años
- Remisión sustancial del parkinsonismo en forma espontánea
- Caídas frecuentes, y de aparición precoz, que no responden a la levodopa
- Presentación asociada a otro síntoma o signo neurológico, o psiquiátrico, relevante.
 - Crisis oculógiras
 - Parálisis supranuclear de la mirada
 - Signos cerebelosos
 - Síntomas severos de disautonomía de presentación temprana
 - Presentación temprana y severa de demencia con alteraciones de la memoria, lenguaje y praxias
 - Signo de Babinski
- Escasa o nula respuesta a dosis altas de levodopa, descartando alteraciones de la absorción.

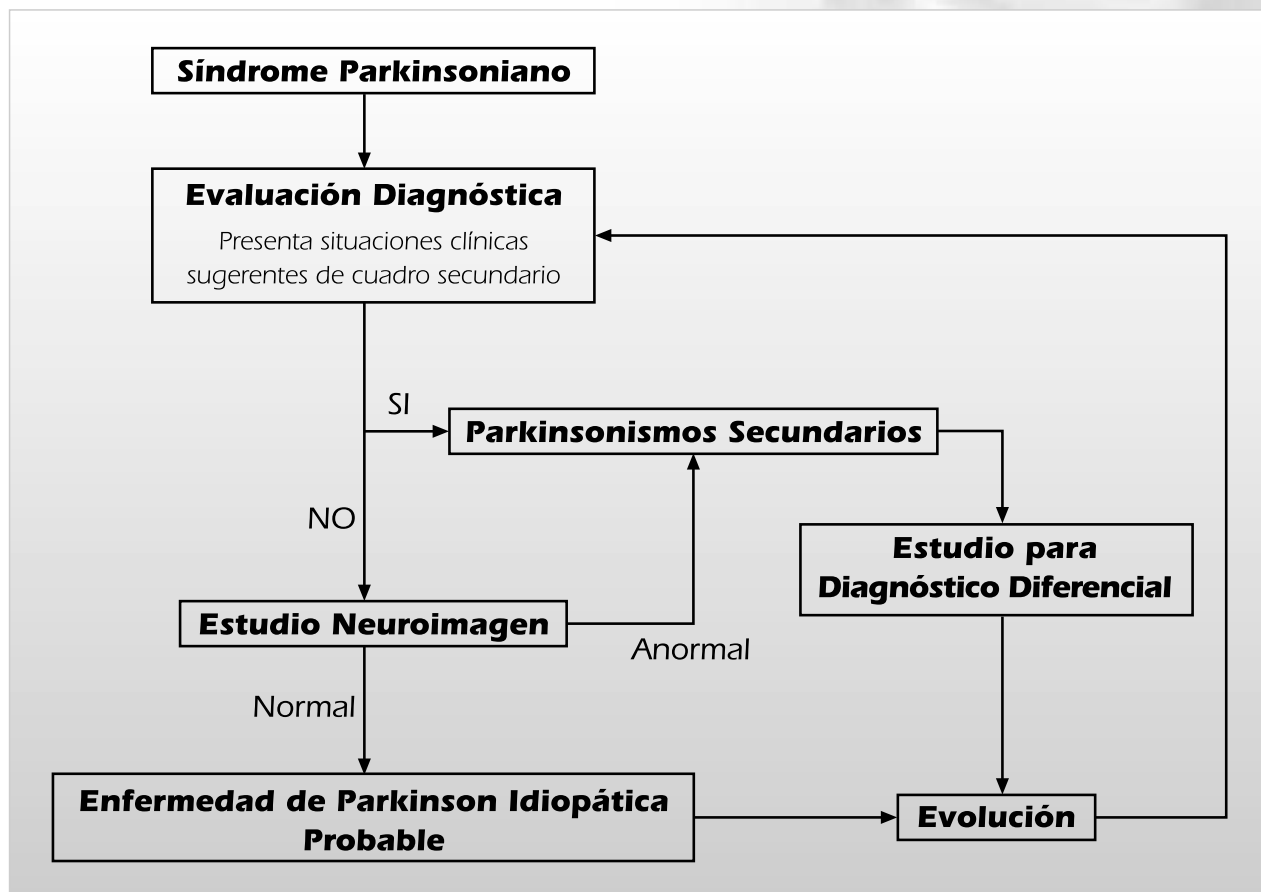
Diagnóstico Diferencial de los Parkinsonismos

- Tratamiento con medicamentos que potencialmente puedan producir parkinsonismo al inicio de los síntomas
- Exposición a tóxicos que potencialmente puedan producir parkinsonismo
- Cuadros de presentación familiar
- Presencia de una lesión cerebral en estudio de neuroimagen como tumor cerebral, daño hipóxico o hidrocefalo que pueda justificar la presencia de parkinsonismo
- En el caso de los parkinsonismos de inicio juvenil, es decir, en menores de 40 años, es recomendable descartar algunas causas secundarias de parkinsonismo, como la Enfermedad de Wilson. Una forma de *screening* aceptada es la determinación de ceruloplamina, cupremia, cupruria y estudio con lámpara de hendidura por oftalmología

El parkinsonismo inducido por medicamentos es quizás el grupo más relevante; múltiples fármacos se han relacionado con el potencial riesgo de

inducir un parkinsonismo. Los neurolépticos, también llamados antipsicóticos o tranquilizantes, son fármacos antagonistas dopaminérgicos; su uso es amplio en la clínica habitual como antiveriginosos (flunarizina, cinarizina, tietilperazina), procinéticos gástricos (metoclopramida), manejo de cuadro de agitación (clorpromazina, tioridazina), entre otras. Estos cuadros son reversibles cuando se suspende el medicamento que los provoca. En un grupo de ellos la regresión del cuadro es parcial o no se observan cambios importantes, lo que nos señalaría que el fármaco actuó como agravante o precipitó la aparición de un parkinsonismo subclínico.

En los cuadros inducidos por tóxicos se encuentra un daño bioquímico o estructural que es el responsable de la aparición del parkinsonismo. Dependiendo de la selectividad para producir el daño será lo severo del cuadro neurológico. El caso más selectivo de daño a las neuronas dopaminérgicas es por MPTP que se ha constituido como el principal modelo de experimentación para el estudio de la Enfermedad de Parkinson. Los daños por



tóxicos pueden ser inducidos en forma aguda en intoxicaciones masivas, en los que es más fácil demostrar una relación causal (disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cianuro, manganeso, metanol, herbicidas), etc. La intoxicación crónica también puede ser causante, sin embargo, en este caso resulta más difícil demostrar la relación causal.

El estudio mediante neuroimágenes si bien de bajo rendimiento mirando globalmente los casos es útil para el diagnóstico diferencial, siendo recomendable realizarlo en todos los casos a modo de descartar. No ha sido evaluado en este sentido el rendimiento de la tomografía computarizada en relación a la resonancia magnética; si bien esta última ofrece mayor información, sólo en unos pocos casos esta información tendrá relevancia para el manejo clínico. Nuestra recomendación es reservar la resonancia magnética cerebral para los casos en que se sospeche de un cuadro secundario.

● **Atrofia Multisistémica**

6

El término Atrofia Multisistémica (AMS) fue acuñado por Graham y Oppenheimer en 1969 al describir una enfermedad degenerativa, primaria, esporádica del Sistema Nervioso Central que combinaba parkinsonismo, trastornos autonómicos, piramidalismo y/o alteraciones cerebelosas.

No es hasta fines de la década de los ochenta cuando se realiza la caracterización anatomopatológica, permitiendo definir clínicamente el cuadro, mediante los criterios propuestos por Quinn, en que se establecen dos tipos de presentación según los síntomas que predominan. La forma estrionígrica en que predomina el parkinsonismo (AMS-P) y la olivopontocerebelosa en que predominan los trastornos de tipo cerebeloso (AMS-C).

La enfermedad se inicia generalmente entre la quinta y sexta década de la vida, con una supervivencia promedio de 9 años. Su prevalencia estimada es de 5 a 15 por cada 100.000 habitantes. Si consideramos los parkinsonismos con estudio anatómo-patológico en diferentes series, su incidencia está entre un 3,6 a 22% con una media de 8,6% de los pacientes con parkinsonismo.

Se han definido tres dominios clínicos en que se observa la afección: Trastornos del sistema autonómico, Parkinsonismo, Trastornos del sistema cerebeloso y Piramidalismo.

I. Los síntomas autonómicos se presentan como hipotensión ortostática, urgencia miccional, disfunción eréctil; con la progresión de la enfermedad los síntomas son más severos, apareciendo síncope, incontinencia urinaria e impotencia. La hipotensión ortostática se define como un cambio en la presión basal, con el paciente sentado respecto a la tomada 3 minutos después de estar de pie, que sea mayor de 20 mmHg en la presión sistólica o 10 mmHg en la diastólica. En el 75% de los casos estos trastornos aparecen 4 años después del inicio de los primeros síntomas de la enfermedad, aunque algunos casos debutan con ellos.

II. El parkinsonismo de predominio acineto-rígido puede asociarse a temblor en un tercio de ellos. Éste se ha descrito como un temblor irregular por la interferencia de sacudidas mioclónicas ("jerky tremor"). En sólo un 10% de los pacientes se presenta el característico temblor de reposo de la Enfermedad de Parkinson.

III. El trastorno cerebeloso se presenta como una marcha atáxica asociada a inestabilidad, temblor de intención, nistagmo, dismetría ocular, hiposacadas.

IV. Los signos piramidales como la hiperreflexia, reflejo plantar extensor suelen estar presentes, aunque no son determinantes para el diagnóstico.

V. Otros síntomas como la disfagia, mioclonías, estridor laríngeo, trastornos conductuales del sueño REM, trastornos de la mirada, pueden estar presentes.

Patología: Se define como una degeneración primaria del Sistema Nervioso Central con pérdida neuronal, gliosis en las siguientes estructuras: sustancia negra, locus coeruleus, núcleos pontinos, cerebelo, células de Purkinje, oliva inferior y núcleo dorsal del vago, cordón intermediolateral de la médula torácica y núcleo de Onuf's de la médula sacra. Acompañado de inclusiones citoplasmáticas en las oligodendroglías.

Enfermedad

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ATROFIA MULTISISTÉMICA	
Tipo Estrionigrica AMS-P (predomina Parkinsonismo)	Tipo Olivopontocerebelosa AMS-C (predomina trastorno cerebeloso)
DIAGNOSTICO POSIBLE	
<ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Inicio adulto • Parkinsonismo con ninguna o escasa respuesta a levodopa. (Sin otra causa definida) 	<ul style="list-style-type: none"> • Esporádica • Inicio adulto • Síndrome cerebeloso con parkinsonismo
DIAGNOSTICO PROBABLE	
Lo anterior y trastornos autonómicos severos o signos cerebelosos, signos piramidales y/o EMG de esfínter vesical alterado	Lo anterior con o sin síndrome parkinsoniano o piramidal más trastorno autonómico severo y/o EMG de esfínter vesical alterado
DIAGNOSTICO DEFINIDO	
Anatomía patológica compatible (Quinn, 1989)	

Estudio: Los estudios de neuroimágenes no son específicos, pero pueden ayudar. La tomografía computarizada cerebral en la AMS-C puede evidenciar una atrofia cerebelosa.

En la resonancia magnética cerebral de 1,5 T se puede observar hipointensidad T2 en putamen por depósitos de hierro.

La electromiografía del esfínter uretral externo o del esfínter anal demuestran denervación con aparición de unidades motoras polifásicas; son reflejo del daño parasimpático sacro y se pueden encontrar alterados en otros cuadros como la Parálisis Supranuclear Progresiva.

Las mioclonías reflejas, que se observan preferentemente en la forma cerebelosa, pueden ser objetivadas mediante el estudio neurofisiológico.

Tratamiento: El parkinsonismo, en dos tercios de los casos con AMS, presenta una pobre o nula

respuesta a levodopa, sin embargo, otro tercio tiene una buena o moderada respuesta, que suele decaer con la evolución de la enfermedad. Para definir una pobre o nula respuesta se recomienda haber utilizado levodopa más inhibidor de la descarboxilasa en dosis de 1.500 o 2.000 mg al día por, al menos, 3 meses.

● Parálisis Supranuclear Progresiva

Steele, Richardson y Olszewski describieron esta enfermedad en 1964, también conocida como Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), caracterizada por trastornos de la mirada conjugada vertical, especialmente hacia abajo, parálisis pseudobulbar, disartria, distonia axial y demencia.

Es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central de presentación esporádica que comienza después de los cuarenta años de edad y en la mayoría de los casos alrededor de los sesenta años.

La PSP es una enfermedad poco frecuente con una prevalencia de 1,4 por 100.000 habitantes. Al considerar criterios clínicos para el diagnóstico de la PSP, ésta representa alrededor de un 5% de los parkinsonismos. Sin embargo, con criterios histopatológicos aumenta a un 18%, evidenciando la dificultad de un diagnóstico acertado en vida del paciente.

Se pueden distinguir clínicamente 5 dominios:

I. Trastornos motores se presentan como un cuadro de parkinsonismo acinético rígido asociado a una pérdida de los reflejos posturales con caídas frecuentes que aparecen dentro del primer año de evolución, que llevan a la imposibilidad de mantenerse en pie. Los pacientes presentan un aumento del tono muscular axial respecto al distal con extensión del cuello en retrocollis, adoptando una postura erecta en hiperextensión, que le da una apariencia de majestuosidad al paciente (distonia axial).

II. El trastorno de la mirada se caracteriza por un enlentecimiento o imposibilidad de los movimientos oculares en la mirada vertical conjugada hacia abajo. En el adulto mayor con

frecuencia se puede encontrar trastornos de la mirada conjugada hacia arriba y de la convergencia que no tienen significado patológico. El trastorno de la mirada conjugada, observado en la PSP, está presente en los movimientos voluntarios y de seguimiento, sin embargo, ésta limitación es menor en los movimientos oculares reflejos, como al obtener el reflejo oculocefálico en que se le gira activamente la cabeza al paciente y se obtiene el fenómeno conocido como "ojos de muñecas"; con frecuencia este reflejo no es explorado en el plano vertical. Estos trastornos son de presentación gradual, pudiendo llegar con la evolución de la enfermedad a una oftalmoplejía, en que se compromete la mirada conjugada en todos los sentidos e incluso, en un pequeño número de pacientes, se puede perder la respuesta refleja. En las primeras etapas de la enfermedad lo que se compromete es la velocidad de los movimientos sacádicos de los ojos; en muchos casos se presenta una hipometría similar al fenómeno conocido en la literatura anglosajona como "*square wave jerks*". Se puede asociar a blefaroespasma que en algunos casos se comporta como una apraxia palpebral, es decir, una dificultad para abrir voluntariamente los ojos por la inhibición supranuclear del músculo elevador de los párpados.

Varias enfermedades neurológicas se pueden presentar con trastornos de la mirada:

- Atrofia Multisistémica tipo olivopontocerebelosa
- Degeneración Corticobasal
- Atrofia Dento-palido-nigro-lusial
- Niemann-Pick de inicio tardío
- Enfermedad de Joseph

(Adaptado de Lees A 1995)

III. Los trastornos conductuales y neuropsiquiátricos más frecuentes son el síndrome frontal, presentándose apatía, cambio de personalidad, presión forzada, perseveración de las conductas, enlentecimiento de pensamiento, disminución de la atención, disminución de la fluencia verbal. En muchos casos se constituye un cuadro de demencia de tipo fronto-límbico.

IV. El síndrome pseudobulbar está presente en diferentes grados en todos los pacientes y puede ser uno de los síntomas de inicio de la enfermedad. Se presenta disartria que evolu-

ciona a anartria. Trastornos de la deglución que llegan a requerir uso de sonda nasoyeyunal o gastrostomía para la nutrición, siendo un factor de mal pronóstico su aparición precoz. También se presentan otros síntomas y signos de liberación piramidal, como la risa y llanto espasmódico, reflejo de Babinski, exaltación de reflejos osteotendíneos.

La PSP se presenta habitualmente en la séptima década de la vida; es un cuadro rápidamente progresivo con importantes trastornos del equilibrio, inestabilidad de la marcha y caídas frecuentes, lo que suele ser el primer síntoma. Durante el primer año de evolución se asocian disartria y un síndrome acineto-rígido que no responde al tratamiento con levodopa. En la mitad de los casos durante el primer año de evolución aparecen los trastornos conductuales, sin embargo, es infrecuente que éstos sean los primeros síntomas. Los trastornos de la mirada conjugada vertical que son característicos de la enfermedad están presentes durante el primer año en más de la mitad de los casos, pero en muchos de ellos pueden aparecer en estados más tardíos de la enfermedad.

La sobrevida media desde el inicio de la enfermedad es de aproximadamente 5 a 7 años; aquellos pacientes que presentan caídas frecuentes durante el primer año de evolución tienen una sobrevida más corta. La causa de muerte más frecuente son los cuadros broncopulmonares.

El diagnóstico diferencial con los otros síndromes acineto-rígidos como la Enfermedad de Parkinson, atrofia multisistémica, degeneración Corticobasal, demencia de Cuerpos de Lewy, Enfermedad de Alzheimer, enfermedad cerebrovascular multiinfarto y otros resultan muy difíciles, especialmente en las etapas iniciales de estas enfermedades, los criterios clínicos de diagnóstico no permiten certeza:

Criterios clínicos para el diagnóstico de la Parálisis Supranuclear Progresiva

- Criterios de inclusión
 - Criterios mayores
 - Enfermedad gradualmente progresiva
 - Inicio después de los 40 años
 - Trastorno de la mirada vertical de tipo supranuclear

Trastorno de la estabilidad postural, con caídas frecuentes de aparición precoz, antes del año de evolución

No hay evidencia de otras enfermedades que puedan explicar los síntomas

- Criterios que apoyan

Síndrome acineto-rígido simétrico con rigidez mayor a proximal que distal

Postura de cuello anormal (retrocollis)

Pobre o ausente respuesta del parkinsonismo al uso de levodopa o agonistas dopaminérgicos

Disfagia y disartria de inicio precoz

Trastorno cognitivo de tipo frontal con inicio precoz

• Criterios de exclusión

- Reciente historia de encefalitis (encefalitis letárgica)

- Mano alienígena o trastornos sensoriales de origen cortical (degeneración corticobasal)

- Atrofia focal frontal o ténoro-parietal

- Cuadro en que predominan las alucinaciones y delirio no relacionado a terapia dopaminérgica (Enfermedad de Cuerpos de Lewy)

- Demencia de tipo cortical, en que predomina déficit de memoria (Enfermedad de Alzheimer)

- Cuadro en que predominan precozmente los síntomas cerebelosos o disautonómicos (atrofia multisistémica)

- Cuadro predominantemente acineto-rígido muy asimétrico (enfermedad de Parkinson)

- Evidencia, en tomografía computarizada o resonancia magnética de cerebro, de lesiones estructurales importantes.

Patología: En el estudio macroscópico se observa atrofia cerebral y dilatación secundaria de los ventrículos. En el estudio microscópico se puede distinguir pérdida neuronal, gliosis y numerosos ovillos con neurofilamentos en el globo pálido, núcleo subtálmico, sustancia negra parte compacta y reticulada,

colículo superior, área pretecal, sustancia gris periacueductal y núcleos del puente. Con menor intensidad se afectan otras áreas del cerebro. Muchos de los ovillos neurofibrilares son de tipo globoso en forma de llama. El grado de pérdida de neuronas es inversamente proporcional a la aparición de ovillos.

Estudio: En el estudio, con tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral de los pacientes con PSP en muchos casos se encuentra una atrofia generalizada, más marcada en el tronco cerebral. En las imágenes de resonancia magnética cerebral se puede ver una hipointensidad del putamen en las secuencias T2, estos hallazgos son inespecíficos y se presentan en otros síndromes acineto-rígidos como la atrofia multisistémica.

En los pacientes con PSP la determinación de los diámetros del tronco cerebral, en la línea media a nivel cuadrigeminal entre el colículo superior y la fosa interpenduncular, muestra diámetros menores a los 15 mm, siendo lo normal $18 \pm 1,3$ mm. No existe una correlación significativa, estadísticamente, entre la magnitud de estos diámetros y en progresión del cuadro clínico.

Tratamiento: El farmacológico suele ser decepcionante, probablemente porque existe un compromiso multisistémico. El cuadro acineto-rígido puede ser tratado con levodopa u otro dopaminérgico. Se debe considerar que no hay respuesta si al administrar al menos 1.500 mg de levodopa asociado a benserazida al día por más de dos meses no hay mejoría. En algunos casos se puede obtener una respuesta pobre o moderada y de unos pocos meses de duración en las etapas iniciales de la enfermedad. El uso de amantadina se ha propuesto como de moderada utilidad. La oftalmoparesia no responde al tratamiento con fármacos. Los síntomas del síndrome pseudobulbar pueden beneficiarse del uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina mejorándoles la calidad de vida, probablemente este efecto esté mediado por el efecto sobre el estado afectivo del paciente. Los trastornos cognitivos tienen una pobre respuesta al uso de agentes colinesterásicos que pueden ser usados.

● Enfermedad de Cuerpos de Lewy

Esta entidad ha sido recientemente reconocida como un cuadro diferente a la Enfermedad de

Parkinson y de Alzheimer. Siendo caracterizada como una enfermedad degenerativa del Sistema Nervioso Central con trastornos cognitivo fluctuantes, trastornos conductuales de tipo alucinatorio especialmente visual y parkinsonismo. El estudio de la alfa sinucleína, proteína que compone los corpúsculos de Lewy, ha fortalecido la teoría que la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Alzheimer con corpúsculos de Lewy y la Enfermedad de los Cuerpos de Lewy sean un espectro de formas de presentación de una misma entidad que se ha dado en llamar sinucleopatías. Se estima que este cuadro representa el 20% de los casos de demencia senil.

En esta enfermedad podemos distinguir 4 dominios clínicos:

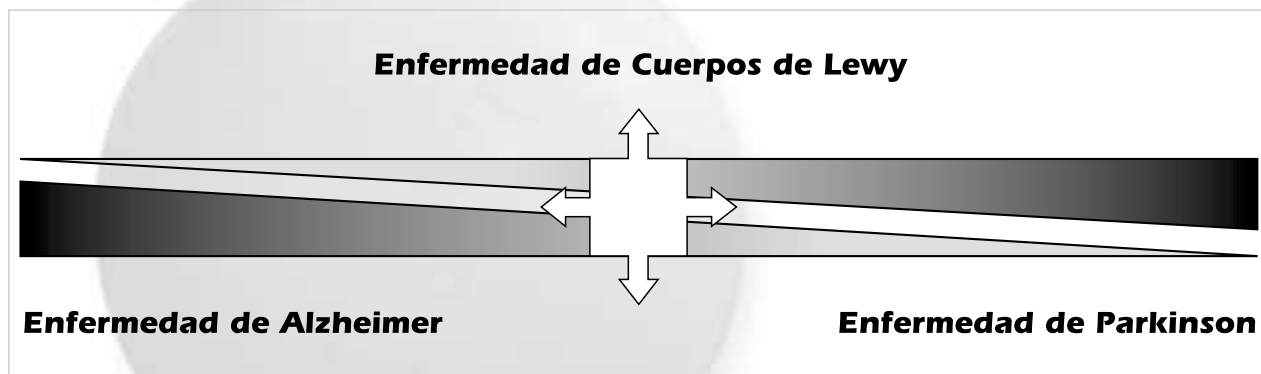
I. Deterioro cognitivo: Se caracteriza por presentar déficit de memoria, alteraciones de las funciones ejecutivas, alteración de la fluencia verbal y del manejo visoespacial. El déficit de memoria es de aparición tardía, el *screening* con *Minimal Test* es poco sensible para detectar los pacientes con Enfermedad de Cuerpos de Lewy. Las fluctuaciones del estado cognitivo y el alerta son comunes a todos los estados de deterioro cognitivo, especialmente ante factores de descompensación como problemas metabólicos o infecciones. En los pacientes con Enfermedad de Cuerpos de Lewy este fenómeno es especialmente significativo y de aparición precoz, pudiendo presentar episodios de desconexión o cuadros confusionales prolongados.

II. Trastornos psiquiátricos: La presentación de alucinaciones visuales, visión de animales, personas o sombras amenazantes. También se

pueden presentar alucinaciones auditivas y cuadros deliriosos estructurados de tipo paranoideos. Las alucinaciones visuales se pueden presentar precozmente incluso en cerca de la mitad de los casos sin medicación antiparkinsoniana, y con medicación en todos los casos, esto es diferente a lo observado en la Enfermedad de Parkinson en la que éstas se presentan preferentemente en etapas avanzadas de la enfermedad. Al usar neurolépticos se evidencia una sensibilidad marcada a ellos. El 80% de los casos en que se les administra neurolépticos clásicos presentan aumento del deterioro cognitivo, somnolencia marcada y empeoramiento de su parkinsonismo; la intensidad de este fenómeno varía de un caso a otro. Los neurolépticos atípicos también pueden presentar esta reacción, por lo que se recomienda iniciar la terapia con neuroléptico, si fuera necesario, con dosis bajas, de modo de probar la sensibilidad del paciente. Los trastornos conductuales del sueño REM se pueden presentar en estos pacientes, pero son frecuentes en otros parkinsonismos.

III. Parkinsonismo: Se presenta en forma de un síndrome acineto-rígido que responde a levodopa, en general aparece después del trastorno cognitivo. La presencia de mioclonias o reflejos espontáneos puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial; el 17% de los casos los presentan, en tanto la Enfermedad de Parkinson idiopática está ausente.

IV. Trastornos del sistema autonómico: Estos pacientes presentan hipotensión ortostática, síncope y los estudios autonómicos, demuestran un claro compromiso del sistema autonómico.



Criterios diagnósticos para la Enfermedad de Cuerpos de Lewy

- Criterios diagnósticos mayores
 - Deterioro cognitivo que interfiere con el desempeño en las actividades de la vida diaria
 - Pérdidas de la memoria
 - Déficit en la atención
 - Trastorno de tipo frontal y especialmente en las habilidades visuoespaciales
- Al menos uno de los siguientes criterios:
 - Fluctuaciones de la cognición con pronunciadas variaciones de la atención y el alerta
 - Alucinaciones visuales recurrentes
 - Parkinsonismo
- Apoyan el diagnóstico:
 - Caídas repetidas
 - Síncopes
 - Pérdidas de conciencia transitorias
 - Hipersensibilidad al uso de neurolépticos
 - Delirios y alucinaciones

Patología: El estudio microscópico demuestra Cuerpo de Lewy (eosinofilicos) distribuidos difusamente en la corteza y preferentemente en el lóbulo temporal, cíngulo y corteza insular.

Estudio: El estudio neuroradiológico es de ayuda para el diagnóstico diferencial entre la Enfermedad de Parkinson, Alzheimer y Enfermedad de Cuerpos de Lewy. En el estudio con tomografía de emisión de positrones simples (SPECT) con 99mTc-HMPAO se ha observado un patrón de hipoperfusión occipital que podría hacer sospechar el diagnóstico.

Tratamiento: El tratamiento debe ser enfocado según los diferentes ámbitos que afectan la enfermedad. En lo cognitivo el uso de anticolinesterásicos (rivastigmina o donepezilo) ha resultado de utilidad, mejorando la atención, disminuyendo las alucinaciones y los delirios. Con respuesta incluso superior a la observada en Enfermedad de Alzheimer.

En los trastornos psiquiátricos o delirios el uso de neurolépticos puede resultar imperioso, prefiriéndose el uso de neurolépticos atípicos como la quetiapina o la clozapina. Deben iniciarse en dosis bajas para probar la sensibilidad e incrementarlas gradualmente según la necesidad del paciente.

Medicamento	Dosis inicial	Dosis mantención	Cuidados
Quetiapina	25 mg	100 a 200 mg	-
Clozapina	12,5 mg	50 a 150 mg	Requiere monitoreo hematológico

● Degeneración Corticobasal

Fue descrita por Rebeiz et al, como una degeneración corticodentatonigral relacionada a la Enfermedad de Pick por la presencia de atrofia cortical con neuronas balonadas (células de Pick). Este síndrome ha sido caracterizado por signos extrapiramidales asimétricos (síndrome acineto-rígido y distonía), asociado a signos de disfunción cortical apraxia (mano alienígena), asteronoxis, deterioro de funciones cognitivas, signos piramidales, parálisis de la mirada vertical y mioclonos reflejos en forma de mano mioclónica.

Esta es una enfermedad poco frecuente; se estima que representa el 5% de los parkinsonismos en un policlínico de subespecialidad de movimientos anormales; no se conoce su prevalencia en la población general. Se presenta entre la sexta y octava década de la vida.

En la clínica podemos definir tres ámbitos de compromiso: los trastornos del movimiento, trastornos de las funciones superiores y trastornos en el sistema piramidal.

I. Trastornos del movimiento: Se presentan como un síndrome acineto-rígido de aparición precoz asociado a posturas distónicas de la mano que se van haciendo evidentes con la evolución de la enfermedad. De igual modo, las mioclonías espontáneas o reflejas de las manos que pueden ser confundidas con un cuadro tembloroso. El cuadro característicamente se instala en forma asimétrica. Los

pacientes presentan trastornos del equilibrio en las etapas tardías de la enfermedad.

II. Trastornos de las funciones cerebrales superiores: Se presentan en forma de disfunción cortical focal inicialmente asimétrica en forma de apraxia, trastorno sensitivo cortical, mano alienígena, síntomas frontales u otros. Su expresión más clara es de aparición más tardía. Al evolucionar va produciendo un deterioro cognitivo que característicamente domina un mayor daño focal.

III. Trastornos piramidales: Son frecuentes en las etapas tardías del proceso degenerativo, disartria, disfagia y signos de liberación piramidal.

IV. Otros signos como trastornos de la mirada, apraxia palpebral o blefaroespasma también se pueden presentar.

Crterios diagnósticos de la Degeneración Corticobasal

• Criterios de inclusión

- Enfermedad de curso progresivo

Inicio asimétrico en cualquiera de sus expresiones

Presencia de:

- Disfunción cortical
 - Afasia
 - Trastornos sensitivo cortical
 - Mano alienígena
- Movimientos anormales
 - Síndrome acineto-rígido que no responde a levodopa
 - Mano distónica
 - Mano mioclónica

• Criterios de exclusión

- Presentación de deterioro cognitivo global
- Respuesta a levodopa de los síntomas
- Parálisis de la mirada
- Temblor de reposo clásico parkinsoniano

- Trastornos autonómicos severos
- Lesiones cerebrales que justifiquen un parkinsonismo

Patología: El diagnóstico anatómo-patológico puede resultar difícil de diferenciar de patologías como la Enfermedad de Pick o de la Parálisis Supranuclear Progresiva. El estudio histológico revela la pérdida de neuronas en la sustancia negra y en áreas corticales focales de la región fronto-parietal e involucra en forma variable estructuras nucleares.

Estudio: Estudio de neuroimágenes estructural como funcional, demuestra una atrofia asimétrica de predominio sobre la región parietal correspondiendo al lado más afectado en el 50% de los pacientes. Estudio con neuroimágenes funcionales puede resultar de utilidad al demostrar una asimetría marcada en la función cortical.

Tratamiento: Desafortunadamente este tipo de enfermedades neurodegenerativas tiene una pobre respuesta a las diferentes formas de terapia.

Diagnostico diferencial de los Parkinsonismos					
Clinica	AMS	PSP	ECL	DCB	EPI
Síndrome acinetorigido	+++	+++	+++	+++	+++
Respuesta a la levodopa	+	+ o -	++	+ o -	++++
Disfunción cortical					
* Frontal	-	++	++	+++	-
* Sensitivo	-	-	-	+++	-
* Memoria	-	+	++	++	-
Trastornos conductuales	+	++	+++	++	+
Trastornos piramidales	++	++	++	++	++
Trastornos autonómicos	++++	-	+++	-	++
Trastornos del equilibrio	+++	++++	++	+++	-
Mioclónias	++	-	++	+++	-
Trastornos de la miradas	+	++++	-	++	-

● Bibliografía recomendada

Chaná P, Miranda M, Villagra R, Salinas R, Cox P, Valdivia F. Diagnóstico, evaluación y tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. *Rev. Chilena Neuro-Psiquiatría* 2001;55(supl 1).

Litvan Irene, Bhatia Kailash P., Burn David J., Goetz Christopher G., Lang Anthony E., McKeith Ian, Quinn Niall, Sethi Kapil D., Shults Cliff, Wenning Gregor K. SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for parkinsonian disorders. *Mov Disorder*. 2003 may;18(5):467-86.

Schrag A, Good CD, Miszkiewski K, Morris HR, Mathias CJ, Lees AJ, Quinn NP. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology*. 2000;54(3):697-702.

Watanabe H, Saito Y, Terao S, Ando T, Kachi T, Mukai E, Aiba I, Abe Y, Tamakoshi A, Doyu M, Hirayama M, Sobue G. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain*. 2002;125 (Pt 5):1070-83.

Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 1997;12(2):133-47.

Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ. The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(11):1009-13.

Litvan I, Agid Y, Jankovic J, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996;46:922-9.

Hurtig, H. I. MD. Trojanowski, J. Q. MD, PhD. Galvin, J. MD. Ewbank, D. PhD. Schmidt, M. L. PhD. Lee, V. M.- Y. PhD. Clark, C. M. MD. Glosser, G. PhD. Stern, M. B. MD. Gollomp, S. M. MD. Arnold, S. E. MD. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54(10):1916-1921.

McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47:1113-1124.

Zesiewicz TA, Baker MJ, Dunne PB, Hauser RA. Diffuse Lewy Body Disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2001;3(6): 507-518.

Pillon B, Blin J, Vidailher M. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration. *Neurology* 1995; 45: 1477-1483.

Kompoliti K [a]; Goetz CG; Boeve BF; Maraganore DM; Ahlskog JE; Marsden CD; Bhatia KP; Greene PE; Przedborski S; Seal EC; Burns RS; Hauser RA; Gauger LL; Factor SA; Molho ES; Riley DE. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Archives of Neurology*. 1998;55(7):57-961.

● **Cuestionario**

1.- Son síntomas o signos que deben alertar al clínico en el sentido que puede estar ante un parkinsonismo secundario: (marque la incorrecta)

- a.- Inicio abrupto o en escaleras
- b.- Presentación asociada a otro síntoma o signo neurológico
- c.- Buena respuesta a levodopa
- d.- Exposición a tóxicos que potencialmente puedan producir parkinsonismo
- e.- Cuadros de presentación familiar

2.- Respecto a la evaluación con neuroimagen podemos decir:

- a.- La resonancia magnética de rutina permite realizar el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos en todos los casos
- b.- El estudio con neuroimágenes permite el diagnóstico de lesiones estructurales que pueden producir parkinsonismo
- c.- La resonancia magnética de rutina nunca ayuda a realizar el diagnóstico diferencial de los parkinsonismos.
- d.- Es recomendable realizar estudio de neuroimagen a todos los casos que se sospecha de un parkinsonismo secundario
- e.- b y d son correctas

3.- Respecto a la Atrofia Multisistémica podemos decir: (marque la correcta)

- a.- Todos los casos tienen compromiso cerebeloso
- b.- Todos los casos tienen trastornos autonómicos marcados
- c.- Los trastornos autonómicos siempre preceden al síndrome acineto-rígido
- d.- Los pacientes presentan sólo disfunción eréctil, no llegan a impotencia
- e.- Los cuadros sincopales son excepcionales

15

4.- En relación al estudio de la Atrofia Multisistémica podemos decir:

- a.- La resonancia magnética muestra hipointensidad estriatal
- b.- Los estudios funcionales con PET demuestran menor actividad en el estriado
- c.- Algunos casos responden al tratamiento, pero con la evolución pierden la respuesta
- d.- El trastorno autonómico es severo
- e.- Todas las anteriores

5.- Son síntomas y signos característicos de la Atrofia Multisistémica: (marque la incorrecta)

- a.- Trastornos piramidales
- b.- Espasmos laríngeos
- c.- Hipertensión en decúbito, hipotensión ortostática
- d.- Síncope
- e.- Mano alienígena

6.- Son síntomas y signos característicos de la Parálisis Supranuclear: (marque la incorrecta)

- a.- Trastornos corticales frontales y de conducta
- b.- Trastornos de la mirada vertical descendente con paresia o parálisis
- c.- Distonia axial y aumento del tono de predominio axial
- d.- La aparición de las caídas es tardía, después de 2 años de evolución
- e.- Se puede presentar apraxia palpebral

7.- El trastorno cognitivo de la Parálisis Supranuclear Progresiva se caracteriza por: (marque la correcta)

- a.- Apraxia, afasia, asterognoscia
- b.- Apatía, síndrome frontal y en algunos casos apraxia
- c.- Déficit de memoria severo y precoz
- d.- Mano mioclónica
- e.- Ninguna de las anteriores

8.- Respecto a la Parálisis Supranuclear: (marque la incorrecta)

- a.- Representa aproximadamente el 28% de los parkinsonismos
- b.- Es un diagnóstico anatomopatológico
- c.- El promedio de supervivencia es de aproximadamente 9 años después del diagnóstico
- d.- La disfagia es un factor de mal pronóstico
- e.- Las caídas son de aparición precoz

9.- Son síntomas y signos característicos de la Enfermedad de Cuerpos de Lewy: (marque la correcta)

- a.- Alucinaciones
- b.- Trastornos conductuales del sueño REM
- c.- Trastornos autonómicos como síncope
- d.- Hipersensibilidad a neurolepticos
- e.- Todas las anteriores

10.- Respecto a la sensibilidad a neurolepticos en la Enfermedad de Cuerpos de Lewy: (marque la incorrecta)

- a.- Es variable de un caso a otro en cuanto a su severidad
- b.- Este fenómeno no se presenta con los neurolepticos atípicos
- c.- Se presenta un aumento de la somnolencia, pudiendo dormir horas o días
- d.- Presentan un aumento del deterioro cognitivo
- e.- Aumenta el parkinsonismo

11.- Respecto al tratamiento de la Enfermedad de Cuerpos de Lewy: (marque la correcta)

- a.- Los pacientes se benefician del uso de colinesterásicos
- b.- Los pacientes responden al menos parcialmente al uso de levodopa
- c.- Los anticolinérgicos se usan de elección para el manejo del temblor en estos casos
- d.- Los neurolepticos clásicos se usan de primera línea para manejar las alucinaciones de estos pacientes
- e.- Son correctas a y b

12.- Son síntomas y signos característicos de la Degeneración Corticobasal, excepto:

- a.- Mano alienígena
- b.- Mano mioclónica
- c.- Asterognoscia
- d.- Trastornos autonómicos
- e.- Apraxia

13.- Respecto a la alteración de los reflejos posturales en los cuadros de parkinsonismo: (marque la incorrecta)

- a.- Es una manifestación precoz en la Parálisis Supranuclear Progresiva
- b.- Es una manifestación de aparición tardía en la Degeneración Corticobasal
- c.- Los síntomas axiales suelen ser de aparición tardía en la Enfermedad de Parkinson
- d.- Los pacientes con Atrofia Multisistémica presentan trastornos del equilibrio
- e.- Los pacientes con Enfermedad de Cuerpos de Lewy no presentan trastornos del equilibrio

14.- Respecto a la respuesta al tratamiento con levodopa:

- a.- La EPI tiene una buena o excelente respuesta a la levodopa
- b.- Las pruebas de estimulación dopaminérgica aguda con levodopa o apomorfina son útiles para determinar el grado de respuesta
- c.- Pueden responder a la levodopa algunos casos de Atrofia Multisistémica y de la Enfermedad de Cuerpos de Lewy
- d.- La Degeneración Corticobasal y la Parálisis Supranuclear en general no responden a la levodopa
- e.- Todas las anteriores

● **Autores**

Dr. Pedro Chaná Cuevas

Hospital DIPRECA
Clínica Alemana
Centro de Estudio Trastornos del Movimiento
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile

Dr. John Tapia Núñez

Hospital San Borja Arriaran
Centro de Estudio Trastornos del Movimiento
Universidad de Chile

17

Dra. Carolina Kunstmann Rioseco

Hospital DIPRECA
Clínica Alemana
Centro de Estudio Trastornos del Movimiento
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de Santiago de Chile

Dr. Carlos Juri Claveria

Hospital Padre Hurtado
Centro de Estudio Trastornos del Movimiento
Pontificia Universidad Católica de Chile

Registro de Derechos de Autor: En Trámite