

SÍNDROMES PARKINSON PLUS O PARKINSONISMOS ATÍPICOS

Diego Andrés Osorno - José Mauricio Ocampo
Residentes IV año de Geriatría Clínica

Victoria Eugenia Arango
Geriatra Clínica - Medicina Interna y Geriatría
Universidad de Caldas - Pontificia Universidad Javeriana

Aspectos generales

Los llamados síndromes Parkinson plus, son una serie de trastornos neurodegenerativos heterogéneos de causa desconocida, que comparten ciertas características clínicas con el Parkinsonismo Idiopático o Enfermedad de Parkinson, como son la rigidez, la bradikinesia y los trastornos de la marcha, pero que a la vez tienen características propias como la pobre respuesta a los medicamentos anti-Parkinsonianos como la Levodopa, la ausencia de temblor, el compromiso axial predominante, síntomas disautonómicos, manifestaciones pseudobulbares y deterioro cognoscitivo, que suele aparecer en estados tempranos o intermedios de la enfermedad, además de otros que suelen establecer las diferencias entre las distintas enfermedades que hacen parte de este complejo nosológico.

En este grupo de enfermedades se encuentran agrupadas las siguientes entidades:

- Parálisis Supranuclear Progresiva.
- Atrofia de múltiples sistemas (degeneración olivopontocerebelosa esporádica, atrofia estriatonigral, Síndrome de Shy-Drager).
- Degeneración corticobasal ganglionar.
- Enfermedad por Cuerpos de Lewy difusa.
- Complejo ELA – Parkinsonismo - Demencia o de Guam.
- Demencia Frontotemporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17
- Degeneración palidonigral esporádica.
- Enfermedad de Wilson.

- Variante rígida de la Enfermedad de Huntington.
- Neuroacantosis con parkinsonismo.
- Enfermedad de Fahr.

A pesar de que todas estas enfermedades son de causa desconocida las últimas dos décadas del siglo pasado vieron nacer un sistema nosológico para clasificarlas derivado de su fisiopatología, lo que ha permitido mejorar el entendimiento del origen, basándose en estudios de biología molecular e inmunohistoquímica, permitiendo definir las enfermedades por depósitos fibrilares intraneuronales.

Se han clasificado en 2 grandes grupos así:

1. Las Tauopatías, entre las cuales se encuentran la Parálisis Supranuclear Progresiva, la Degeneración Corticobasal Ganglionar, el complejo de Guam y la Demencia Frontotemporal con parkinsonismo asociada al cromosoma 17, entre otras.
2. Las Alfa-Sinucleinopatías, entre las cuales se clasifican la atrofia de múltiples sistemas y la enfermedad por cuerpos de Lewy difusa, junto al parkinsonismo Idiopático.

Un porcentaje cercano al 85% de los pacientes que se presentan con parkinsonismo, corresponde a personas con Enfermedad de Parkinson, sólo 15 a 20% son síndromes atípicos llamados Parkinson plus y un porcentaje más pequeño equivale a los parkinsonismos secundarios tóxicos, infecciosos y medicamentosos. Cabe anotar que la Parálisis Supranuclear Progresiva es el más frecuentemente diagnosticado (6-12% de

todos los parkinsonismos) y el que con mayor frecuencia es confundido con la Enfermedad de Parkinson.

Los Parkinson plus son enfermedades progresivas que suelen generar discapacidad y minusvalía importantes en períodos promedio de 5 años. Además, las manifestaciones clínicas son heterogéneas, pero predominando los síntomas neurológicos, lo cual explica el deterioro progresivo de las actividades de la vida diaria a nivel avanzado, instrumental y físico, generando severa dependencia, llevando a los individuos a la espiral de la declinación funcional. Aunado a lo anterior, los síntomas de algunas de estas entidades son severos generando gran morbilidad, como en el caso de la Parálisis Supranuclear Progresiva, la degeneración corticobasal ganglionar y el Shy-Drager, que frecuentemente se asocian a caídas, o síncope, que pueden ocasionar fracturas de cadera y todas las complicaciones derivadas como el inmovilismo permanente, las úlceras por presión, el “Failure to Thrive” y la muerte.

Las Tauopatías

La proteína Tau es una molécula de bajo peso que se encuentra asociada al citoesqueleto y los axones de las neuronas en los núcleos centrales, vías de asociación y nervios periféricos, además del músculo esquelético. Codificada a nivel del Cro 17, región q21, y existe en 2 isoformas básicas que son la 3R y la 4R y 2 haplotipos que son el H0 y el H1, cuyas modificaciones genéticas y moleculares determinan la forma de enfermedad a la que se encuentran asociadas.

La proteína Tau tiene como funciones estabilizar los microtúbulos del citoesqueleto y facilitar el transporte intraneuronal, condiciones básicas para la integridad de las neuronas. De lo anterior se explica el por qué las mutaciones asociadas, llevan a la producción de enfermedades degenerativas primarias: la Degeneración Corticobasal Ganglionar, la Parálisis Supranuclear Progresiva, la Enfermedad de Alzheimer, la Demencia con Cuerpos Argirófilos, la Demencia Frontotemporal, la Demencia Frontotemporal con parkinsonismo asociada al Cro 17, el Complejo de Guam, la Gliosis Subcortical Progresiva, la Enfermedad de Pick, la Afasia Progresiva Primaria, la Demencia Semántica, la Demencia Pugilística y la Miosistis por Cuerpos de Inclusión, son las enfermedades que tienen como fondo común la acumulación fibrilar, secundario a mutaciones en la proteína Tau.

Las α -Sinucleinopatías

Las Sinucleínas son proteínas de transporte intraneuronal cuyas mutaciones, al igual que las de la proteína Tau, se asocian a enfermedad neurodegenerativa; la α -Sinucleína es la más involucrada a nivel patológico, ya que es la que con más frecuencia se detecta en depósitos fibrilares asociada a la Ubiquitina (proteína de transporte intraneuronal que está relacionada con la fisiopatología de la Enfermedad de Parkinson y con la formación de los cuerpos de Lewy) en las enfermedades llamadas Sinucleinopatías. Es codificada en el Cro 4, región 21.3, y se encuentra asociada a las acumulaciones fibrilares de la Enfermedad de Parkinson, la atrofia de múltiples sistemas y la Enfermedad por Cuerpos de Lewy.

Sustrato anatómico de los síndromes Parkinson plus

Debido a la expresión clínica, la localización anatómica de las enfermedades agrupadas en este capítulo es relativamente fácil de inferir:

1. La vía extrapiramidal se encuentra comprometida de modo variable en toda su extensión.
2. Los ganglios basales, los folículos cuadrigéminos superiores del mesencéfalo, el cuerpo caloso, algunas regiones de los lóbulos parietales y temporales, la sustancia nigra, los núcleos rojos, las olivas inferiores, los núcleos pontinos, los núcleos pigmentados del tallo, el núcleo intermediolateral de la médula, y algunos núcleos del cerebelo, se ven alterados de forma variable.

Lo común en ellas es el deterioro neuronal asociado a grados variables de gliosis y degeneración vacuolar, con depósitos fibrilares granulares a nivel intraneuronal, bien sea en el citoplasma o en el núcleo. En este último las coloraciones especiales y la inmunohistoquímica demuestran positividad para proteína Tau o para Sinucleína.

La clínica está en relación directa con grado de degeneración y el sitio anatómico enfermo, que es lo que define el nombre de la patología.

Síndromes Parkinson plus familiares

Los últimos 30 años vieron nacer un gran número de entidades asociadas a parkinsonismo: cerca de 13 for-

mas genotípicas distintas de Demencia Frontotemporal, con parkinsonismo, se encontraron asociadas al Cro 17 con un patrón de herencia autosómico dominante. De igual manera un gran número de mutaciones del gen de la proteína Tau se ha identificado y a algunas de ellas se les ha verificado un patrón de agregación familiar, definiendo formas familiares para la Parálisis Supranuclear Progresiva, la Degeneración Corticobasal Ganglionar y la Gliosis subcortical progresiva de Neumann.

Síndromes Parkinson plus esporádicos

Quizás es la forma clásica de aparición de la mayoría de las enfermedades enumeradas anteriormente, asociadas a mutaciones variadas de la Tau y de la Sinucleína, probablemente relacionadas con algunos factores ambientales.

A continuación se realizará una descripción breve de las principales entidades que hacen parte de los llamados parkinsonismos atípicos.

Atrofia de múltiples sistemas

Representa un grupo de trastornos degenerativos primarios esporádicos, de etiología desconocida, caracterizados por ser α -Sinucleinopatías con manifestaciones clínicas de parkinsonismo, síntomas cerebelosos, corticoespinales y autonómicos. Descrita por primera vez en 1960 por Adams, Van Bogaert y Vander Ecken, en un pequeño número de pacientes que fueron diagnosticados como Parkinsonismo idiopático, pero en quienes la evolución de la enfermedad se salía de lo clásico.

La enfermedad suele iniciar hacia los 50 años, con una duración promedio de 6 a 9, se presenta de forma variada y abarca 3 fenotipos diferentes relacionados con compromiso anatómico de la degeneración neuronal, descritos a continuación:

1. **La Degeneración Estriatonigral:** es la forma clínica más común y con frecuencia se confunde con la Enfermedad de Parkinson. Se caracteriza por parkinsonismo rígido akinético, simétrico con o sin temblor, que no tiene respuesta a la levodopa. Se asocia a espasticidad de miembros inferiores como manifestación corticoespinal, mioclonus, parálisis pseudobulbar y signos de disfunción autonómica leve, con moderado a severo compromiso de la

función cognitiva de patrón subcortical, de aparición variable

2. **La Atrofia Olivo-Ponto-Cerebelosa Esporádica** (para diferenciarla de la familiar o Enfermedad de Joseph Machado): se define por la presencia de síndrome cerebeloso atáxico, asociado a espasticidad, sordera, neuropatía periférica, rigidez parkinsoniana, espasticidad de miembros inferiores, parálisis pseudobulbar y demencia subcortical de inicio tardío y grados leves de disfunción autonómica.
3. **El síndrome de Shy-Drager:** se caracteriza por parkinsonismo simétrico, rígido, akinético, con severas manifestaciones de disfunción autonómica, expresadas clínicamente con severas hipotensiones posturales, síncope y caídas a repetición, con demencia subcortical leve que puede no existir.

La disfunción eréctil suele ser en los hombres el inicio de las tres formas de la enfermedad y aparece mucho tiempo antes de que la enfermedad tome su característica expresión. El putamen, el caudado, el puente, el cerebelo y los núcleos intermedio laterales de la médula son los sitios de afección degenerativa en esta forma de enfermedad.

Degeneración Corticobasal Ganglionar

Es un trastorno neurodegenerativo primario que puede tener agregación familiar, pero que con mayor frecuencia es esporádico. Pertenece a las Tauopatías y fue descrita por primera vez en 1960 por Revéís. Suele iniciar a los 50 años, con una duración promedio de 5 a 10.

Clínicamente se caracteriza por parkinsonismo asociado a pérdida de la sensibilidad cortical con apraxia de extremidades y mioclonias, junto a manifestaciones neuropsiquiátricas de tipo depresión y trastorno obsesivo compulsivo que incluso pueden ser las primeras expresiones de la condición; adicionalmente una demencia de inicio tardío, de patrón frontotemporal, lo que ha hecho que se clasifique dentro del complejo Demencia Frontotemporal-Pick. La mano Alien y el Antecolis desproporcionado son signos altamente sugestivos de la enfermedad junto a la apraxia de la marcha y asociada a apraxia de los párpados. Las manifestaciones de agrafestesia, astereognosia e hipoestesia son tempranas en la evolución de la enfermedad y ayudan al diag-

nóstico. La enfermedad es progresiva y discapacitante, al punto que en estados finales el individuo está inmóvil con afasia progresiva y paraplejía en flexión.

El daño anatómico se ubica en las cortezas frontales y parietales, prerolándica y perisilviana, predominando en el hemisferio dominante, junto a la sustancia nigra, tálamo y caudado; la entidad puede ocurrir incluso sin evidencia de daño a nivel de ganglios basales.

Enfermedad difusa por cuerpos de Lewy

El primer reporte fue hecho por Okasaki en 1961, quien describió la presencia de los típicos cuerpos de Lewy en 2 pacientes con demencia temprana asociada a Parkinsonismo y extenso compromiso histológico cortical. A partir de allí la enfermedad ha sido altamente reconocida, incluso al punto de ser considerada en algunas zonas geográficas como la segunda causa más frecuente de demencia.

La enfermedad es un trastorno por depósito fibrilar de Sinucleína alfa asociada a Ubiquitina, las cuales son los constituyentes principales de los cuerpos de Lewy. Afecta la corteza en forma difusa, la amígdala, la sustancia nigra, el núcleo basal de Meynert (lo que explica el profundo déficit colinérgico y la severa alteración cognitiva presente) y el locus ceruleus.

Tiene un curso rápido, caracterizada por demencia, parkinsonismo, síncope, caídas a repetición, desautonomía, parálisis pseudobulbar, manifestaciones sensorio-perceptivas, hipersensibilidad a la levodopa y a las reacciones adversas de los neurolepticos, incluso a dosis bajas. Las manifestaciones neuropsiquiátricas son altamente prevalentes encontrándose: depresión, ansiedad, alucinosis, delirio de Capgras, trastorno del sueño MOR y síndrome de movimiento periódico de las piernas (piernas inquietas).

Parálisis Supranuclear Progresiva

Posey en 1904 y Spiller en 1905 hicieron la descripción clásica de la Parálisis Supranuclear Progresiva, pero fueron Richardson-Steele-Olsewsky quienes la definieron como entidad nosológica a mitad del siglo pasado.

Es el parkinsonismo más frecuentemente confundido con la Enfermedad de Parkinson Idiopática y hay quienes sugieren que incluso es más frecuente que ésta; es una Tauopatía y se presenta tanto con agregación

familiar, como en forma esporádica. Se inicia entre los 50 y 60 años, y es de evolución rápida, con duración entre 5 y 10 años. En la forma esporádica se ha asociado a trauma craneal, enfermedad vascular cerebral, exposición dietaria a sustancias como las benzyl-tetrahydro-isoquinolinas, la reticulina y las beta-carbolinas.

Anatómicamente se correlaciona con alteraciones a nivel de folículos cuadrigéminos superiores, estriado y tallo cerebral. Clínicamente se presenta como un parkinsonismo simétrico, rígido de predominio axial, con posición distónica en extensión del eje vertebral, asociado a parálisis pseudobulbar, parálisis supranuclear de la mirada (que puede o no aparecer), caídas a repetición, y demencia de tipo frontotemporal y subcortical de aparición en estados intermedio y tardíos de la evolución.

Causas menos frecuentes de parkinsonismo atípico

1. Demencia Frontotemporal con Parkinsonismo asociada a Cro 17.
2. Complejo de Guam.
3. Gliosis subcortical progresiva.
4. Enfermedad de Huntington, variedad rígida.
5. Enfermedad de Wilson.
6. Degeneración palidal esporádica.
7. Calcinosi estriato-pálido-dental o Enfermedad de Fahr.
8. Parkinsonismo con Acantosis y Corea.

Panorama terapéutico de los síndromes Parkinson plus

El abordaje terapéutico de los síndromes parkinsonianos atípicos es difícil dado que no hay una etiología específica que pueda intervenir directamente. El enfoque general comprende las medidas preventivas de las complicaciones derivadas de algunos componentes clínicos, como sería el caso de los trastornos de la marcha, las caídas y los síncope. Quizás aquellas formas de enfermedad que se manifiestan con alteraciones de tipo disautonómicas son las que requieren de mayor intervención debido a lo discapacitantes que pueden llegar a ser.

Síntoma / Signo	Enfermedad de Parkinson	Parálisis supranuclear progresiva	Shy Drager	Degeneración Estriato-nigral	Atrofia Olivoponto-cerebelosa	Degeneración corticobasal ganglionar	Enf. por cuerpos de Lewy Difusa
Bradikinesia	+	+	+	+	+/-	+	+
Rigidez	+	+	+	+	+	+	+
Temblo	+	-	-	-	-	-	-
Ataxia	-	-	-	-	+	-	-
Disautonomía	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	+/-	+/-
Demencia	+/-	+	+/-	+	+/-	+	+
Disartría	-	+	-	-	-	-	-
Disfagia	+	+	+	+	+	+	-
Distonía	-	+	-	+	+	+	-
Apraxia ocular	-	+	-	-	-	-	-
Apraxia de miembros	-	-	-	-	-	+	-
Miclonus	-	-	-	-	-	+	-
Neuropatía	-	-	+	-	+	-	-
Ortostatismo	+/-	+/-	+++	+/-	+/-	-	-
Simetría	-	+	+	+	+	-	+/-
Respuesta a levodopa	+++	-	-	+/-	-	-	+
Disfonía	+	-	-	+	-	-	-
Trastornos sueño	+	+	-	+	+	-	-
Trastornos marcha	+	+	-	+/-	+	+	+
Piramidalismo	-	-	-	+	+	+	-

Tabla de diagnóstico diferencial de los Síndromes Parkinson Plus frecuentes y Parkinson Idiopático

Por definición la respuesta a las drogas antiparkinsonianas es mínima y si la hay es al inicio de la enfermedad y rápidamente se extingue y aparecen las reacciones adversas medicamentosas del fármaco utilizado, de las cuales las más severas son las asociadas al uso de la levodopa.

En general las intervenciones farmacológicas aplicadas para la rigidez tienen pobres resultados, incluyendo el zolpidem en el esquema de terapia de la Parálisis Supranuclear Progresiva.

Se han usado medidas desesperadas para el manejo de las posiciones distónicas presentadas en algunas de estas patologías como en el caso de la atrofia de múltiples sistemas, la Parálisis Supranuclear Progresiva y la degeneración corticobasal ganglionar. Se han usado fármacos como la toxina botulínica, pero las tasas de respuestas son variables por lo que no se puede generalizar su uso.

Quizás el enfoque grande en los trastornos de la marcha y las alteraciones motoras como la rigidez y las

posiciones distónicas, corresponde a la fisioterapia con orientación en reeducación postural y de la marcha, pero el avance inexorable de las condiciones con su carácter discapacitante limita mucho su uso en estados avanzados de la enfermedad.

La terapia de estimulación cognitiva, asociada a la terapia ocupacional, puede mejorar las destrezas intelectuales y manuales y disminuir o enlentecer el grado de deterioro de las praxias y otras funciones mentales superiores, pero en algunos casos, el deterioro de la memoria procedimental impide un adecuado ajuste a los programas de este tipo por lo que su uso tiene limitados resultados.

Las manifestaciones de disautonomía pueden ser manejadas con el uso de fármacos como los agonistas colinérgicos, los agonistas simpáticos alfa y los expansores de volumen como la fludrocortisona y la midodrina, pero el progreso de la enfermedad se asocia a pobre respuesta y agotamiento de los efectos benéficos.

Las manifestaciones neuropsiquiátricas pueden, y deben, ser manejadas de modo convencional con ansiolíticos, antidepresivos y neurolépticos, pero se debe tener como consideración con estos últimos que la elección deberá relacionarse con el mejor perfil farmacológico disponible, garantizando al mínimo las reacciones adversas ya que en principio son entidades clínicas que tienen mayor propensión a los efectos adversos inducidos por el bloqueo alfa, muscarínico y dopaminérgico; por lo anterior las drogas que más se recomiendan son la quetiapina, el aripiprazol y la olanzapina.

Los anticolinesterásicos y la memantina, tienen poca indicación en el deterioro cognitivo asociado a estas enfermedades debido a la fisiopatología y la ubicación anatómica relacionada al déficit cognitivo. Pero quizás sea en la Enfermedad por Cuerpos de Lewy, debido al compromiso de la neurotransmisión colinérgica, donde mayor efecto y beneficio han tenido los anticolinesterásicos con buenos resultados en una mejoría de la función intelectual y los trastornos comportamentales.

Conclusiones

Los síndromes Parkinsonianos atípicos representan un grupo importante de enfermedades neurodegenerativas primarias por depósitos intraneuronales fibrilares que comprometen las funciones motoras y cognitivas y que frecuentemente se diagnostican erróneamente como Enfermedad de Parkinson Idiopática, cuyas manifestaciones clínicas son variadas y que tienen pronóstico intrínseco malo, empeorado por la comorbilidad y la pobre respuesta a las intervenciones terapéuticas disponibles; deben ser consideradas dentro del esquema

de estudio de enfermedad manifestada como rigidez simétrica asociada a bradiquinesia y trastornos de la marcha e inestabilidad postural, con el objeto de prevenir complicaciones derivadas de la misma enfermedad y de las intervenciones farmacológicas.

Lecturas recomendadas

1. DeLong Mahlon R, Juncos Jorge L. Other Parkinsonian disorders. *Harrisons Principles of Internal Medicine* 16th Ed McGraw Hill. 2005; 2413-2415.
2. Hou Craig E, Carlin Danielle, Miller Bruce L. Non-Alzheimer's Disease Dementias: Anatomic, Clinical, and Molecular Correlates. *Canadian Journal of Psychiatry* 2004; 49: 164-171.
3. Fahn Stanley. Parkinson's Disease and Related Disorders. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* 5th Ed. Ed McGraw Hill. 2003; 1401-1408.
4. Burke James. Other Neurodegenerative Disorders. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology* 5th Ed. Ed McGraw Hill. 2003; 1409-1419.
5. Mitra K, Gangopadhaya PK, Das SK. Parkinsonism plus syndrome – A review. *Neurol India* 2003;51:183-188.
6. Chiasson Guylaine, Gugas Michel. Parkinsonian Syndromes. *Journal of Canadian Medical Education* 2002; July: 37-48.
7. Feany MB, Dickson DW. Neurodegenerative disorders with extensive tau pathology: a comparative study and review. *Ann Neurol* 1996;40:139-48.
8. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the Parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clinic* 1992;10:341-59.