

Síndrome de Steele Richardson y Olzewski (parálisis supranuclear progresiva). Reporte de un caso clínico y revisión bibliográfica

Omar Antonio Gómez-Valdés,* Sonia Chávez-Ocaña,** Alejandro González-Muñoz***

RESUMEN

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa del mesencéfalo dorsal, colículos superiores y núcleos rojos que puede tener o no un origen genético, puesto que se han reportado casos de herencia familiar de tipo autosómico dominante por una alteración dada por 31 a 32 aminoácidos codificados por los exones 9-12 del gen Tau localizado en el cromosoma 17q21.31, lo que favorece la acumulación de las proteínas Tau en la corteza cerebral.^{4,7} La prevalencia de esta enfermedad es de 1.39 casos por cada 100,000 habitantes en Estados Unidos, 4-6% afecta a pacientes con parkinsonismo; se considera una enfermedad muy rara. Actualmente no se tiene información exacta sobre el número de casos reportados en México, por lo que el caso en un paciente mexicano debe ser reportado. Esta enfermedad suele presentarse entre los 45 y 75 años de edad, con una diversa combinación de síntomas que van desde dificultad en el equilibrio, caídas repentinas, trastornos visuales y oculares, disfagia y habla farfullante. Se describe el caso de un hombre de 79 años de edad que acudió al Servicio de Urgencias por hipoglucemia y deterioro neurológico progresivo con datos clínicos de PSP.

Palabras clave: Parálisis supranuclear progresiva, pérdida de movimientos sacádicos verticales, enfermedad neurodegenerativa del mesencéfalo dorsal.

ABSTRACT

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disease of the dorsal midbrain, superior colliculus and red nuclei that may have or not a genetic cause, since there have been cases of family inheritance by an autosomal dominant disorder given by 31-32 aminoacids encoded by exons 9-12 in the Tau gene located on chromosome 17q21.31, which favors the accumulation of tau protein in the cerebral cortex. The prevalence of this disease is 1.39 cases per 100,000 population in the United States , which 4-6% affects patients with parkinsonism, considered a very rare disease. Currently there is no accurate information on the number of cases reported in our country, so that's why a case in a Mexican patient calls attention and it should be reported. This disease usually occurs between 45 and 75 years old with a different combination of symptoms ranging from difficulty with balance, sudden drops, visual disorders and eye, slurred speech and dysphagia. We describe the case of a man of 79 years old, came to the emergency room for hypoglycemia and progressive neurological deterioration with clinical data of PSP.

Key words: Progressive supranuclear palsy, vertical saccades loss, neurodegenerative disease of the dorsal midbrain.

INTRODUCCIÓN

La parálisis supranuclear progresiva fue descrita en 1972 por Steele, quien hasta esa fecha encontró en la literatura 73 casos. Describió grupos familiares muy raros en los que el tipo de herencia era autosómico dominante.

Una de las principales características de inicio de esta enfermedad son las dificultades en el equilibrio, caídas repentinas, habla farfullante, disfagia, con una dificultad para mover a voluntad los ojos, a menudo hacia abajo, pero en otras ocasiones hacia arriba, y las sacudidas hacia todos los lados, son manifestaciones muy características de esta enfermedad.¹⁻³

Un signo relacionado, pero más sutil, es el hallazgo de sacudidas hipométricas en respuesta a un golpeteo optocinético.³

Más tarde se deterioran los movimientos oculares de búsqueda como los de fijación repetitiva y, por último, se

* Estudiante de Medicina, Universidad Justo Sierra.

** Adscrita al Servicio de Genética e Investigación, Hospital Juárez de México.

*** Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Juárez de México.



pierden los movimientos voluntarios de los ojos, primero los verticales y luego los horizontales.¹

En las etapas tardías los ojos pueden fijarse a nivel central y también se pierden todos los reflejos oculocefálicos y vestibulares.

Las extremidades pueden verse un poco rígidas, con signos de Babinski en unos cuantos casos.

En ocasiones también se pueden presentar lentitud de los movimientos, dificultades para girar y sentarse, e hipomimia, que pueden confundirse con enfermedad de Parkinson.

En algunos pacientes se observan otras manifestaciones como temblor, palilalia, mioclonia, corea, discinecias orofaciales y alteraciones de la función vestibular.^{9,10}

OBJETIVO

Describir el caso de un hombre de 79 años de edad que se presentó en el Servicio de Urgencias por alteración del estado de conciencia de 24 h de evolución, con dificultad a la deambulación y aumento del plano de sustentación y con temblor en reposo de la mano derecha. Se inició protocolo de estudio a través de BH y química sanguínea por DM2 de 30 años de evolución, así como TC Y MRI en donde se diagnosticó parálisis supranuclear progresiva. Se revisó la literatura al respecto.

CASO CLÍNICO

Masculino de 79 años de edad, admitido en el Servicio de Urgencias e ingresado al Servicio de Endocrinología del Hospital Juárez de México por hipoglucemia (58 mg/dL), se inició manejo con soluciones glucosadas. El paciente procedía del Distrito Federal, con los siguientes antecedentes de importancia:

Inicio del padecimiento dos días antes del ingreso, con rigidez generalizada que le dificultaba la deambulación; un día previo sus familiares lo encontraron en su habitación con alteración del estado de conciencia, desorientado en persona y lugar, agnosia a familiares y objetos, así como disartria, habla farfullante. Fue referido al Servicio de Endocrinología y se solicitó valoración del Servicio de Neurología del Hospital Juárez de México para su seguimiento y control.

Los familiares refirieron que seis años previos, aproximadamente, presentó un cuadro de temblor en reposo en la mano derecha el cual llegó a incapacitar sus actividades diarias.

Cayó en cuadro de depresión mayor con retraimiento social, acompañado de hiporexia y pérdida aproximada de 10 kg hasta la fecha, así como dificultad para la deambulación con pérdida del plano de sustentación y caídas repentinamente que iban en aumento, así como disminución de la agudeza visual.

Exploración física neurológica

- **Estado de conciencia.** Somnoliento, reactivo, tranquilo con un patrón de respiración normal, se observó estado emocional aplanado. Facie hipomímica, con reflejo tusígeno exagerado.
- **Funciones cerebrales superiores.** Somnoliento, obedecía órdenes, comprendía lenguaje y comunicaba con mimica.

Exploración del sistema motor

Trofismo disminuido y rigidez generalizada. Con fuerza en miembros inferiores 5/5 en la región distal y 4/5 proximal, con reflejos +/+ + + + bicipital y estilarial, +/+ + + + tricipital, rotuliano y aquileo +/+ + + +.

Babinski bilateral positivo. Sin reflejo de Hoffmann ni Trömer. Marcha no valorada. Brudzinski cefálico negativo.

Antecedentes personales patológicos

Diabetes mellitus tipo 2 por más de 30 años de diagnóstico, en control con médico particular; actualmente a base de glimepirida 4 mg/12 h.

Antecedentes transfuncionales, traumatológicos, quirúrgicos y alérgicos negados.

Nervios craneales:

- **I.** Negó parosmias, lo demás no fue valorado.
- **II.** Campos visuales conservados, refirió imagen doble; no fue posible valorar la colorimetría. Examen fondoscópico directo no valorable por presencia de cataratas bilaterales.
- **III, IV, VI.** Mirada primaria central, conducciones y versiones incapacitadas en plano vertical y convergencia ausente. Pupilas isocóricas de 2 mm de diámetro con reflejos fotomotores y consensuales presentes.
- **V.** Sensibilidad algésica y parestesia conservada en tres ramas de forma bilateral.
- **VII.** Músculos faciales sin alteraciones y masticadores con hipertrofismo. Conservó sensibilidad en 2/3 anteriores de la lengua con simetría en exploración facial.
- **VIII.** Coclopalpebral presente, sin nistagmus, movimientos oculovestibulares con alteración en plano vertical.
- **IX.** Caída del paladar blando con ausencia de movimiento.
- **X.** Sin datos de disautonomía visceral.
- **XI, XII.** Sin alteraciones.

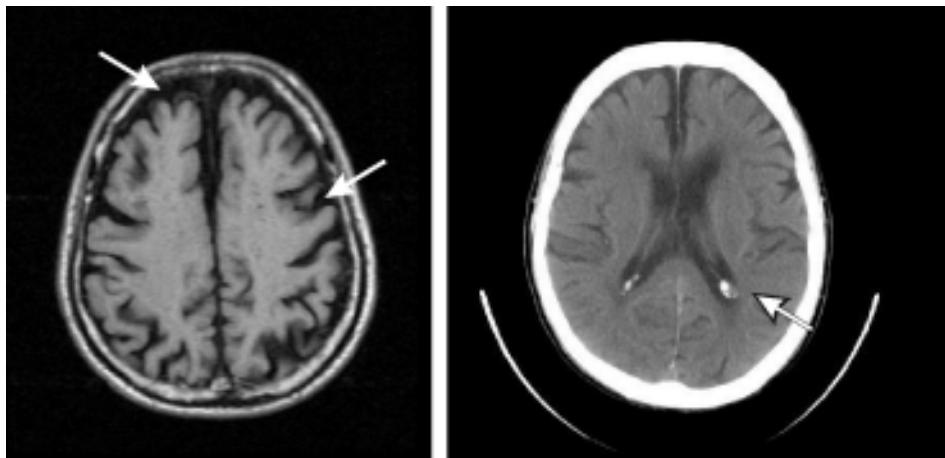


Figura 1. **A.** Atrofia cortico-subcortical fronto-temporal bilateral (flechas). **B.** Calcificación de plexos coroideos de los ventrículos laterales, principalmente del lado izquierdo (flecha).

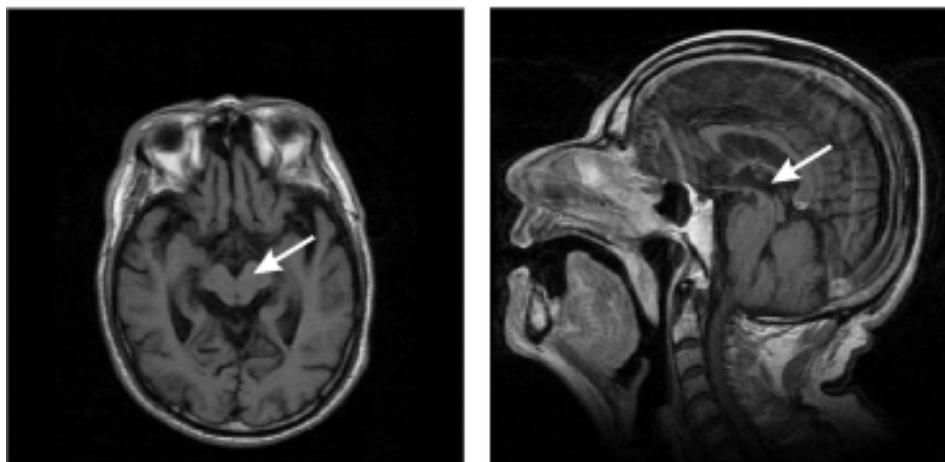


Figura 2. **A.** MRI ponderada en T2 en donde se muestra una atrofia moderada del mesencéfalo dorsal. Signo radiológico de “orejas de ratón” (flecha). **B.** MRI, FLAIR corte sagital, donde se muestra la pérdida de la convexidad mesencefálica por una atrofia moderada, signo radiológico del “colibrí” o del “pingüino” (flecha), patognomónicos de PSP.

Estudios de imagen

Se realizó Tac de cráneo simple, donde se observó una atrofia cortico-subcortical severa, principalmente a nivel de ambos lóbulos frontales y temporales (Figura 1A) y calcificación de plexos coroideos (Figura 1B).

- **Resonancia magnética.** Se describió una disminución del calibre de ambas arterias cerebrales posteriores, e imágenes hiperintensas en T2 de sustancia blanca; se observó atrofia del mesencéfalo dorsal que sugiere una imagen de “orejas de Ratón” común en la PSP (Figura 2A). MRI FLAIR sagital donde se muestra la degeneración mesencefálica, signo radiológico del “colibrí” (Figura 2B).

DISCUSIÓN

Se han planteado algunas mediciones específicas de la atrofia mesencefálica; por ejemplo, el poco traslape entre

PSP, atrofia de múltiples órganos y enfermedad de Parkinson en la proporción del área cruzada sagital entre el mesencéfalo y la protuberancia, según Oba y cols.¹⁰⁻¹²

El líquido cefalorraquídeo siguió normal.

Sin embargo, para el diagnóstico se necesita depender del cuadro clínico y, en particular, la afección de movimientos oculares.

Se deben considerar otros datos clínicos poco comunes, como una demencia progresiva en casos más avanzados, los pacientes parecen apáticos y sus ideas son lentas.

También se presentan alteraciones del sueño y el sueño REM, con un aumento de los despertares nocturnos y más prolongados que en los individuos normales de la misma edad.

Por lo que en un inicio puede ser difícil diagnosticar la enfermedad; sus causas son muy oscuras.^{13,14}

Estudios con PET demostraron una disminución del flujo sanguíneo, más intenso en lóbulos frontales, y un grado menor del uso de oxígeno en estructuras centrales.

**Cuadro 1.** Mutaciones del gen MAPT en la parálisis supranuclear progresiva.

Mutación (genes alterados)	Mutaciones (n)	Fallas iniciales	Edad de inicio (años)	Duración (años)	Patología (proteínas alteradas)
R5L	1	Caídas, disgracia, micrografía.	62	5	Tau 4R > 3R
N279K	2	Parkinsonismo, apatía, problemas de atención.	40	7	Tau
Delta-N296	2	Parálisis de movimientos oculares conjugados, problemas de lenguaje y memoria, labilidad emocional, cambios de personalidad y parkinsonismo, caídas, movimientos oculares lentos.	41-45 38 39	6-8.5	Desconocido
P301L	1	Parkinsonismo	Desconocido	Desconocido	Desconocido
G303V	3	Síndrome de rigidez acinética, caídas, disgracia, parálisis de movimientos oculares conjugados.	37-41	3-8	Tau 4R > 3R
S305S	3	Apatía, torpeza, disgracia, rigidez, demencia, problemas de lenguaje.	47-53	4-7	Tau 4R > 3R
10 + 3	2	Problemas de equilibrio, mareo, cuello rígido.	Desconocido	Desconocido	Desconocido
10 + 16	1	Fatiga, apatía, micrografía, caídas.	40	5	Tau

Modificada de Reta (2011).¹²

Gran parte del interés actual se dirige a las marañas neurofibrilares y depósitos de Tau en PSP y un posible vínculo de Tau que se observa en la demencia frontotemporal y en la degeneración corticobasal-ganglionar.¹⁴⁻¹⁶

Otra causa muy importante que debe considerarse es cuando se presenta una parálisis supranuclear progresiva con una historia familiar autosómica dominante, particularmente en personas jóvenes o menores a 45 años.

Se ha relacionado una afección del gen Tau en el cromosoma 17q21.31 como ya se mencionó; sin embargo, en la actualidad se ha encontrado que el gen MAPT también está involucrado en los desórdenes degenerativos frontotemporales, principalmente en la demencia frontotemporal que puede presentarse en algunos casos de PSP.^{7,8}

No obstante, algunos pacientes con afecciones del gen MAPT pueden presentar síndromes parkinsonianos primarios, así como síndromes degenerativos corticobasales y parálisis supranuclear progresiva.^{8,9}

De las 44 mutaciones de MAPT descritas, sólo ocho se han asociado con PSP (Cuadro 1).

En cuanto al diagnóstico, deben considerarse principalmente la edad del paciente y los signos y síntomas clínicos que suelen ser progresivos y muy representativos.⁴

Para confirmar la sospecha se hace uso de estudios de imagen tales como TAC y resonancia magnética para demostrar las degeneraciones corticales y atrofia mesencefálica (Figura 3).^{5,6}

El tratamiento más utilizado hoy día es la L-Dopa, la cual produce un efecto leve, pero inconstante en algunos pacientes, y la combinación de L-Dopa con medicamentos anticolinérgicos es del todo ineficaz en otros.

Una respuesta favorable y muy evidente al administrar estos medicamentos debe hacer pensar siempre en la posibilidad de enfermedad de Parkinson.

En fechas recientes se informó que el fármaco zolpidem, un agonista gabaérgico de los receptores benzodiazepínicos, aminora la acinesia y rigidez de la PSP.¹⁷⁻¹⁹

Otros fármacos utilizados como la benzotropina o el trihexifenidilo han tenido cierta utilidad para reducir la distonía, pero las inyecciones de toxina botulínica

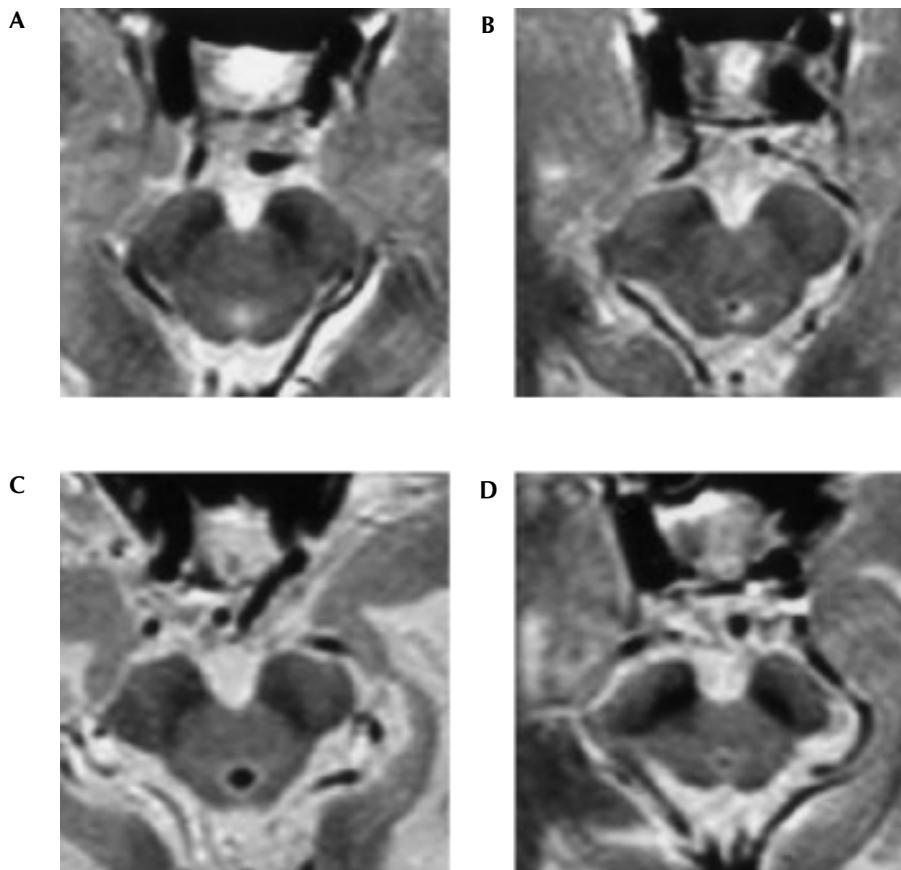


Figura 3. MRI ponderadas en T2 en donde se muestran imágenes de cortes axiales de 3 mm, donde se muestran los distintos niveles de atrofia mesencefálica. Modificado de: Andrea (2004).⁴
A. Normal. **B.** Medio. **C.** Moderado. **D.** Severo.

suelen ser una alternativa más adecuada si existe un signo local.^{20,21}

En casos muy avanzados se requiere una sonda de alimentación, como en el caso del paciente presentado en el caso clínico, debido a la disfagia tan intensa que presentó y a la hiporexia.²¹

CONCLUSIÓN

Siempre debe sospecharse de parálisis supranuclear progresiva en un adulto mayor que presenta de manera inexplicable un estado de desequilibrio, caídas frecuentes con preservación de la conciencia y síntomas extra-piramidales variables, en particular, distonía del cuello, parálisis oculares o un cuadro que semeja una parálisis pseudobulbar.

Si existen las anomalías clásicas de los movimientos oculares mencionados, no suele ser difícil el diagnóstico. Pero cuando sólo se presenta un síndrome parkinsoniano sin temblor, el principal diagnóstico a considerar es una degeneración nigroestrial o un síndrome nuclear corticobasal.^{1,4,22}

Por ello, siempre son de gran utilidad los estudios de imagen tales como la TAC y la RM para apoyar el diagnóstico presuntivo basado en la exploración física y en un buen interrogatorio durante la historia clínica.^{23,24}

REFERENCIAS

1. Ropper H. Allan, Samuels A. Martin. Adams y Victor Principios de Neurología. 9a Ed. Mc Graw Hill; 2011, p. 1046-8.
2. Samandouras G. The Neurosurgeon's Handbook. 1st Ed. Oxford; 2010, p. 9-10.
3. Maurice Victor, Ropper Allan H, Adams y Victor. Manual de neurología. 7a Ed. Mc Graw Hill; 2003, p. 540-1.
4. Andrea Righini MR. Imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and parkinson disease. AJNR Am J Neuroradiol 2004; 25: 927-32.
5. Erbetta A, Mandelli ML. Diffusion tensor imaging shows different topographic involvement of the thalamus in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. AJNR Neuroradiol 2009; 1482-7.



6. Ito S, Shiari W. Putaminal hyperintensity on T1 weighted MR imaging in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy. *AJNR Neuroradiol* 2009; 689-92.
7. Rademakers R. High-density SNP haplotyping suggests altered regulation of tau gene expression in progressive supranuclear palsy. *Human Molecular Genetics* 2005; 14(21): 3281-92.
8. Rohrer JD. Novel L284R MAPT mutation in a family with an autosomal dominant progressive supranuclear palsy syndrome. *Department of Neurodegenerative Disease* 2010; 149-52.
9. Chen AL. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis, Veterans Affairs Medical Center, University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, OH, USA, December, 2010; 4-12.
10. Dugger NB. Disease specificity and pathologic progression of Tau pathology in brainstem nuclei of Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 2011; 491(2): 122-6.
11. Rollan Y, Verín M. A new MRI rating scale for progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: validity and reliability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1025-32.
12. Reta L. Weston Institute, UCL Institute of Neurology, University College London, London , UK; c Prince of Wales Medical Research Institute, Randwick, NSW, Australia. *Neurodegenerative Disease* 2011; 8: 149-52.
13. Evidente H, Gerald Virgilio. Neuropathological findings of PSP in the elderly without clinical PSP: possible incidental PSP? *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(5): 365-71.
14. Günter U, Höglinder. Identification of common variants influencing risk of the tauopathy Progressive Supranuclear Palsy. *Nat Genet* 2012; 43(7): 699-705.
15. Botrán-Fernández R. Cytokine expression and microglial activation in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17(9): 683-8.
16. Reyes FJ. Selective tau tyrosine nitration in non-AD tauopathies. *Acta Neuropathol* 2012; 123(1): 119-32.
17. Payan MA, Christine. Disease Severity and Progression in Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy: Validation of the NNIPPS-PARKINSON PLUS SCALE. *PLoS ONE* 2011; 1-9.
18. Kouri N. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain a J Neurol* 2011; 134: 3264-75.
19. Schneider R. Influence of orbital eye position on vertical saccades in progressive supranuclear palsy. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1233(1): 64-70.
20. Whitwell LJ. Rates of brain atrophy and clinical decline over 6 and 12-month intervals in PSP: determining sample size for treatment trials. *NIH. Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(3): 252-6.
21. Potts FL. Polymorphic genes of detoxification and mitochondrial enzymes and risk for progressive supranuclear palsy: a case control study. *Medical Genetics* 2012; 1-8.
22. Champoux F, Paiement P, Lassonde M, Gagne JP. Auditory processing in a patient with a unilateral lesion of the inferior colliculus. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 291-7.
23. Ghosh PCB. Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy. *Brain, J Neurol* 2012; 135: 2089-102.
24. Oliveira, Scott, WK, Zhang. Linkage disequilibrium and haplotype tagging polymorphisms in the Tau H1 haplotype. *Neurogenetics* 2004; 147-55.

Solicitud de sobretiros:

Omar Antonio Gómez-Valdés
 Universidad Justo Sierra
 Hospital Juárez de México
 Av. Instituto Politécnico Nacional, Num.5160
 Col. Magdalena de las Salinas
 C.P. 07760, México, D.F.
 Correo electrónico:
 hunters_omar@hotmail.com