

Parkinsonismo: diagnósticos alternativos a la enfermedad idiopática de Parkinson

RESUMEN

El parkinsonismo es un cuadro clínico caracterizado por temblor en las extremidades y rigidez en los movimientos. La causa más común es la enfermedad idiopática de Parkinson, sin embargo, existen múltiples patologías y circunstancias clínicas que pueden dar cuenta de estas manifestaciones. El tratamiento y pronóstico son totalmente diferentes según la patología de que se trate, de ahí la gran importancia del diagnóstico correcto. El presente trabajo pretende hacer una revisión general de las causas más comunes de parkinsonismo para facilitar el abordaje de este importante cuadro clínico.

SUMMARY

Parkinsonism is manifested as bradykinesia; tremor with signs and symptoms suggesting Parkinson's disease. The most common cause of Parkinsonism is Idiopathic Parkinson's disease; however, there are other multiple pathologies and situation that have to be considered accordingly in this clinical setting. Since the treatment and outcomes varies widely between these conditions is of paramount importance to work up the Parkinsonism and try to achieve an accurate diagnosis. This review gives a general landscape of Parkinsonism and its most likely differentials.

Leonard M. Miller
School of Medicine,
Department
of Neurology, University
of Miami, U.S.A.

Comunicación con:
José Gutiérrez.
Correo electrónico:
jgutierrez3@med.miami.
edu

Introducción

El parkinsonismo se refiere a un cuadro clínico caracterizado por temblor, bradicinesia y rigidez, que comprende una amplia gama de trastornos neurológicos; la importancia de conocerlo radica en distinguirlo de la enfermedad idiopática de Parkinson. Tiene síntomas más diseminados que la enfermedad idiopática de Parkinson ya que generalmente afecta múltiples sistemas y órganos.

El parkinsonismo tiene sus bases anatómicas y fisiológicas en los circuitos de los ganglios basales y, sobre todo, en las vías dopaminérgicas.¹ Teóricamente cualquier circunstancia que altera la función dopaminérgica en estos niveles de integración podrá semejar un cuadro clínico similar al de la enfermedad idiopática de Parkinson. El sistema nigroestriado tiene receptores D1 y D2 para la dopamina, se encarga de la modulación y ejecución de programas motores y su lesión experimental produce lentitud en el movimiento y prolongación de los tiempos de respuesta, un cuadro de parkinsonismo.^{2,3}

Estrictamente la enfermedad idiopática de Parkinson es la causa más frecuente de parkinsonismo; aunque explica 80 % de los casos,⁴ se diagnóstica in-

correctamente en 25 %^{5,6} y 10 % de quienes vivieron con este diagnóstico será reclasificado por autopsia.^{4,7} Se sospecha parkinsonismo cuando hay “características atípicas” de la enfermedad idiopática de Parkinson como la falta de respuesta a la levodopa, alucinaciones en ausencia de fármacos alucinógenos, inestabilidad postural o demencia prominente durante el primer año de diagnóstico, suspensión abrupta de la marcha (“congelamiento de la marcha”), disautonomías tempranas y severas, parálisis de la vista hacia arriba y movimientos anormales diferentes al temblor.^{6,8,9} Los pacientes con parkinsonismo y demencia deben ser estudiados para descartar causas reversibles de la demencia como deficiencias vitamínicas o enfermedades tiroideas, entre otras. Los diagnósticos diferenciales se describen en el cuadro I.

Palabras clave
trastornos
parkinsonianos
demencia

Parkinsonismo más demencia

Tauopatías

Se caracterizan por acumulación anormal de filamentos de la proteína tau con degeneración celular

Key words
Parkinsonian disorders
dementia

Cuadro I
Diagnósticos diferenciales de parkinsonismo

Parkinsonismo más demencia	Tauopatías	<ul style="list-style-type: none"> ■ Parálisis supranuclear progresiva ■ Degeneración corticobasal ■ Demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 ■ Otras
	Sinucleinopatías	<ul style="list-style-type: none"> ■ Atrofia de múltiples sistemas ■ Demencia con cuerpos de Lewy ■ Enfermedad de Hallervorden-Spatz
	Otras proteinopatías	<ul style="list-style-type: none"> ■ Enfermedad de Huntington ■ Enfermedad de Wilson
Parkinsonismo inducido por fármacos	Neurolépticos	
	Fármacos no neurolépticos	
Parkinsonismo asociado con tóxicos	Drogas ilícitas	
	Tóxicos industriales	
Parkinsonismo asociado con otras causas	Infecciones	<ul style="list-style-type: none"> ■ Encefalitis ■ Enfermedad por priones ■ Neurosífilis ■ Toxoplasmosis
	Trauma de cráneo	<ul style="list-style-type: none"> ■ Variante estriada de demencia pugilística ■ Hematoma subdural crónico ■ Trauma de mesencéfalo ■ Lesiones vasculares
	Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> ■ Hipoxia ■ Hipoparatiroidismo ■ Calcificación familiar de ganglios basales ■ Mielinolisis extrapontina ■ Insuficiencia hepática crónica
	Otros	<ul style="list-style-type: none"> ■ Temblor esencial ■ Parkinsonismo vascular ■ Neuroacantocitosis ■ Atrofia corticoespinal ■ Atrofia dentadorubropalidialuisiana ■ Hidrocefalia normotensa ■ Síndrome de hemiatrofia-hemiparkinsonismo ■ Tumores supratentoriales ■ MAV ■ Psicogénico

subsecuente.⁶ Los polimorfismos de esta proteína están ligados a diferentes cuadros clínicos,¹⁰ su mutación ocasiona interferencia en su corte y empalme durante el procesamiento del ARNm que produce agregados bioquímica y funcionalmente diferentes de tau creando disfunción de los microtúbulos vitales para las funciones neuronales.^{11,12} El hecho de que pacientes que portan el mismo genotipo manifiesten fenotipos diferentes indica la existencia de factores epigenéticos o ambientales que modifican la expresión de las tauopatías.¹²

■ *Parálisis supranuclear progresiva:* trastorno neurodegenerativo esporádico de causa no determinada que cursa con características parkinsonianas, caídas, generalmente hacia atrás, que se acompañan de marcha con base bastante amplia e inestable,^{8,13} así como con parálisis supranuclear, de ahí su nombre. La edad promedio de inicio es a los 63 años,¹⁴ la incidencia anual es aproximadamente de 5.3 casos por 100 mil pacientes en población mayor de 50 años y su prevalencia va desde 5 a 6.4 por 100 mil según las series revisadas.^{15,16}

En los estudios patológicos se muestra atrofia de tallo cerebral con pérdida neuronal, acumulación de fibrillas, inclusiones gliales en el tallo, ganglios basales y diencéfalo.¹⁷ Su componente principal es la proteína tau asociada con microtúbulo (MAPT).¹⁸ El gen para MAPT se localiza en el cromosoma 17, tiene dos haplotipos, H1 y H2, y se cree que en la parálisis supranuclear progresiva hay desequilibrio en la relación entre ambos, haciendo que predomine la expresión del gen para H1, lo que predispone a su depósito.¹⁹

Inicia con bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, disartria y disfagia. Las caídas, generalmente hacia atrás, que se acompañan de marcha con base bastante amplia e inestable^{8,13,20,21} son distintivas al igual que la parálisis supranuclear, de ahí su nombre.^{21,22} Las manifestaciones psiquiátricas más relevantes son apatía (91 %), depresión (42 %) y demencia leve (53 %), con predominio de trastornos ejecutivos.^{23,24} Se presenta a los tres o cuatro años de haber comenzado el cuadro; el enlentecimiento de las sacadas verticales que precede a la parálisis más el nistagmo vertical sugieren el diagnóstico. Con la evolución de la enfermedad eventualmente se afectan también los movimientos laterales de los ojos.²¹

El diagnóstico es clínico. Se considera parálisis supranuclear progresiva “ posible” cuando hay un cuadro gradual progresivo de inicio a los 40 años de edad o después, con parálisis supranuclear o enlentecimiento de las sacadas verticales, además de prominente inestabilidad postural con caídas desde el primer año de iniciados los síntomas. Se considera “probable” a la parálisis supranuclear declarada más

inestabilidad postural con caídas desde el primer año de iniciados los síntomas, además de las características clínicas adicionales mencionadas.

La parálisis supranuclear progresiva “definitiva” requiere un cuadro clínico probable o posible con la confirmación histopatológica.¹³ En la resonancia magnética se observa atrofia del pedúnculo cerebelar superior y ocasionalmente el signo radiológico de “ojo de tigre”, área hiperintensa en T2 en forma de V correspondiente a putamen medial y lateral, con un área normointensa entre ellos.^{25,26} La medición del diámetro anteroposterior de mesencéfalo es de utilidad en el seguimiento.²⁷ Los hallazgos en la tomografía por emisión de positrones utilizando fluorodeoxiglucosa o fluorodopa muestran hipocaptación en el núcleo estriado, área promotora y en la corteza prefrontal.²⁸ La tomografía computarizada con emisión de fotones simples (SPECT) puede distinguir la parálisis supranuclear progresiva de la degeneración corticobasal, ya que en ésta el daño es asimétrico.²⁹

El tratamiento es sintomático y dirigido a tratar las complicaciones secundarias a la discapacidad progresiva. La levodopa ofrece solo en un tercio de los pacientes un beneficio modesto y su efecto no persiste más allá de tres años,³⁰ quizás por el daño a nivel pre y postsináptico en las neuronas dopaminérgicas.¹ La supervivencia es en promedio de 9.7 años una vez iniciados los síntomas.³¹

■ *Degeneración corticobasal:* trastorno neurodegenerativo esporádico caracterizado por bradicinesia y rigidez, marcadamente asimétricas, con apraxia de las extremidades que lleva a discapacidad motora severa y trastorno cognitivo progresivo.³² La edad promedio de inicio de los síntomas es de 63 años, la prevalencia es de 4.9 a 7.3 por 100 mil habitantes, la incidencia es imprecisa, pero se cree que en comparación con la parálisis supranuclear progresiva existe una relación entre 1:6.7 y 1:2.5, mayor para la segunda.^{8,33,34}

Inicia con rigidez, acinesia y trastorno de la marcha asociado con apraxia de las extremidades. La apraxia motora se manifiesta con torpeza en los movimientos de las extremidades, dificultad en los movimientos finos de los dedos y desorientación visuoespacial.²⁰ El llamado “miembro extrajero” o autónomo se refiere al movimiento involuntario e inconsciente del brazo afectado, presente en 50 % de los casos.³⁵ En numerosas ocasiones el déficit cognitivo es la presentación inicial, manifestándose con agresividad, desinhibición, apatía y depresión.³⁶ En 89 % de los pacientes se identifica rigidez, bradicinesia, trastorno de la marcha y temblor fino, y en 93 % de ellos habrá algún tipo de trastorno cognitivo una vez establecida la enfermedad.³⁷

La histopatología demuestra neuronas edematizadas con inclusiones de MAPT en la corteza cerebral y núcleo estriado, además de placas astrocíticas y lesiones en media luna.³⁸ Al igual que en la parálisis supranuclear progresiva, estos pacientes tienen anomalías en la relación de los haplotipos H1 y H2, lo que sugiere una causa genética similar.³⁹

El diagnóstico clínico se infiere por parkinsonismo más apraxia marcadamente asimétrica. La tomografía computarizada y la resonancia magnética muestran atrofia focal o generalizada, sin embargo, los hallazgos no son específicos.⁴⁰ El SPECT cerebral puede ayudar en demostrar la asimetría del flujo sanguíneo a la corteza cerebral y los ganglios basales, a diferencia de la parálisis supranuclear progresiva.⁴¹

Los fármacos no mejorarán la disfunción cognitiva ni la apraxia.³⁶ Los agentes dopaminérgicos disminuirán levemente las manifestaciones parkinsonianas solo en 25 % de los pacientes tratados.⁴² La depresión mejora con el tratamiento antidepresivo. La enfermedad prograda inexorablemente y la muerte ocurre generalmente de seis a nueve años de iniciados los síntomas.⁴³

■ *Demencia frontotemporal:* trastorno autonómico dominante caracterizado por cambios conductuales de inicio en la edad adulta, demencia de lóbulo frontal, parkinsonismo y atrofia de la amígdala.⁴⁴ Está ligada a una mutación en el gen tau del cromosoma 17q21.1-21.2, manifestándose por inclusiones de esta proteína en la corteza frontotemporal y en la sustancia nigra.⁴⁵ Su inicio es generalmente a los 50 años de edad, con signos de parkinsonismo y pobre respuesta a la levodopa, distonías, parálisis supranuclear, temblor, crisis convulsivas, apraxia, caídas frecuentes y problemas para hablar; algunas de sus manifestaciones también se observan en la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal.⁴⁴ El diagnóstico es clínico basado en los síntomas descritos, la historia de familiares de primer grado afectados y sigue una herencia mendeliana autosómica dominante. Otros datos que apoyan el diagnóstico son atrofia frontal con hipometabolismo de la misma área apreciada en tomografía por emisión de positrones y ausencia de cuerpos de Lewy en el examen histopatológico.⁴⁶ No hay tratamiento para mejorar los síntomas, si bien algunos pacientes pueden responder modestamente a los fármacos dopaminérgicos; el curso de la enfermedad conduce a la muerte en nueve a 10 años.⁴⁷

■ *Otras:* la enfermedad de Alzheimer es una tauopatía caracterizada por demencia. Hay informes que hasta en 50 % de estos pacientes puede haber rigidez, temblor, bradicinesia e inestabilidad postural.^{12,48} El temblor en reposo es la alteración

más descrita, y todos los signos tienden a ser más prevalentes conforme la enfermedad avanza. El diagnóstico diferencial se hará por la historia de la prominente demencia inicial y la posterior y gradual aparición del extrapiramidalismo.⁴⁸

Sinucleinopatías

Las sinucleinopatías comprenden un diverso grupo de proteinopatías degenerativas que tiene como fondo común agregados de la alfa sinucleína modificada conformacional y postranslacionalmente, mayor componente de los cuerpos de Lewy, neuronas distróficas y los filamentos de Papp-Lantos en la oligodendroglia y neuronas de diversa áreas del sistema nervioso central.^{8,20,36,49}

■ **Atrofia de múltiples sistemas:** trastorno neurodegenerativo de causa indeterminada que debuta con parkinsonismo, ataxia cerebelar o, menos frecuente, con disautonomía.⁸ Su incidencia es de 0.6 casos por 100 mil habitantes, y en personas mayores de 50 años es de 4.4 casos por 100 mil.⁵⁰ La prevalencia varía entre 1.9 y 4.9 por cada 100 mil.^{51,52} Incluye tres subtipos que tienen en común la acumulación de alfa sinucleína y pérdida neuronal con gliosis extensa en los ganglios basales, en las olivas inferiores, puente y cerebelo (cuadro II).⁵³

a) **Atrofia de múltiples sistemas y parkinsonismo (AMS-P):** subtipo más común, conocido previamente como “degeneración nigroestriada”. Da cuenta de 40 a 66 % de los casos de atrofia de múltiples sistemas; 85 a 100 % de los pacientes manifiesta parkinsonismo prominente.⁵³ Se presenta bradicinesia, rigidez, pobre respuesta a levodopa y disfunción autonómica temprana, hiperreflexia, varios tipos de temblores diferen-

tes al clásico en reposo, apnea del sueño y estridor laríngeo.⁵⁴⁻⁵⁶ En una serie se pudo distinguir la enfermedad de Parkinson frente a la AMS-P por presentar disfunción autonómica en 5 % *adversus* 69 %, ausencia de temblor de reposo en 40 % *adversus* 87 %, rápida progresión en 7.1 años *adversus* 13.6, años y ausente respuesta a levodopa en 0 % *adversus* 31 %, respectivamente.⁵⁶ Es de aparición esporádica y son raros los casos familiares. Se ha intentado hacer una prueba con secretagogos de hormona del crecimiento (clonidina o arginina), con una especificidad y sensibilidad preliminar de 100 %, pero todavía falta estandarizar la prueba.⁵⁷ La resonancia muestra en el putamen cambios inespecíficos pero orientadores.⁵⁸ La tomografía por emisión de positrones y la SPECT solo indican hipometabolismo de ganglios basales con hipocaptación en terminales de dopamina al igual que en la enfermedad de Parkinson.⁵⁹ La supervivencia media es de 6.2 años, sin diferencia en los subtipos y solo existe tratamiento paliativo sintomático.²⁰

b) **Atrofia de múltiples sistemas de predominio cerebeloso (AMS-C):** también conocida como “atrofia olivopontocerebelar”, se caracteriza por ataxia cerebelar prominente con parkinsonismo leve y representa 10 a 15 % de los casos de atrofia de múltiples sistemas.⁶⁰ Inicia con ataxia cerebelosa que al progresar se acompaña de parkinsonismo leve, trastorno oculomotor, disartria, disfagia y signos de neurona motora inferior y superior.^{53,61} Los signos oculomotores incluyen nistagmo horizontal, convergencia, mirada vertical abolida y pérdida de reflejo vestibuloocular.⁶² Las mismas recomendaciones diagnósticas para AMS-P aplican para este subtipo (cuadro III). Los hallazgos en la resonancia magnética están relacionados con atrofia de tallo cerebral y cerebelar, dilatación del cuarto ventrículo y de los ángulos pontocerebelosos, así como con desmielinización del puente en T2.⁶⁰ El tratamiento es sintomático.

c) **Atrofia de múltiples sistemas con falla autonómica (AMS-A):** conocida también como “síndrome de Shy-Drager” se presenta con falla autonómica dominante con parkinsonismo de diferente intensidad.^{8,20} La disautonomía es marcadamente discapacitante, con retención urinaria y vaciamiento incompleto de la vejiga que progresa a incontinencia urinaria franca e incontinencia fecal en 2 a 12 % de los pacientes.⁶³ En los hombres casi de manera uniforme aparece impotencia sexual, incluso cinco a 10 años antes de que se evidencie el cuadro.⁶⁴ Otras

Cuadro II Diagnóstico de atrofia de múltiples sistemas

Possible AMS	Múltiples signos de un dominio* más dos signos aislados de otros dos dominios.
Probable AMS	Disfunción autonómica/urinaria más parkinsonismo con pobre respuesta a levodopa y/o ataxia cerebelosa
AMS definitiva	Confirmación histopatológica de acumulación de alfa sinucleína y pérdida neuronal con gliosis

AMS = atrofia de múltiples sistemas

*Dominios: autonómico, parkinsonismo, ataxia cerebelar y disfunción costicoespinal

Tomado de Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163(1):94-98.

manifestaciones son estreñimiento, sudoración ausente, hipotensión ortostática y trastornos del sueño. También se han registrado signos cerebelares, (60 %), signos piramidales, (50 %) la bilidad emocional, estridor laríngeo y apnea del sueño.⁶⁵ El tratamiento está dirigido a controlar los síntomas pero debe tenerse precaución dado que los fármacos pueden ocasionar hipertensión; en los climas cálidos rápidamente puede de haber deshidratación o choque por calor debido a la pobre regulación autonómica.²⁰

■ *Demencia con cuerpos de Lewy:* síndrome de demencia progresiva con déficit visuoespacial y de atención prominente, marcada fluctuación en la atención, vigilancia y cognición, alucinaciones visuales y parkinsonismo.⁶⁶ Es la segunda causa de demencia en población general después de la enfermedad de Alzheimer.⁶⁷ Otros síntomas agregados son alucinaciones no visuales, trastornos del sueño REM, intolerancia a los neurolépticos con deterioro marcado del extrapiramidalismo, proclividad a los síncopes y caídas.⁶⁸ La marcada sensibilidad a los neurolépticos, la fluctuación en la vigilancia, cognición y atención e inicio de la demencia antes de los 12 meses de iniciado el parkinsonismo son características más de demencia con cuerpos de Lewy que de enfermedad de Parkinson^{20,67,68} (cuadro II). Se cree que ambas forman parte de un mismo espectro y que su diferencia depende solo de una duplicación en el gen de la alfa sinucleína para que se manifieste como la segunda sin demencia y de una triplicación del mismo gen para que fenotípicamente sea demencia con cuerpos de Lewy o enfermedad de Parkinson con demencia.⁶⁹ El tratamiento es sintomático y se debe tener extremada cautela al usar los neurolépticos.²⁰

■ *Enfermedad de Hallervorden-Spatz:* recientemente conocido como “neurodegeneración con acumulación cerebral de hierro tipo 1”, se trata de un trastorno raro caracterizado por disfunción extrapiramidal y demencia.⁷⁰⁻⁷⁹ Su inicio es más común en la infancia tardía o en la adolescencia temprana, sin embargo, puede ocurrir también en la vida adulta.⁷¹ Es de aparición espontánea, pero cuando es familiar se asocia con el cromosoma 20.⁷⁰ Recientemente se ha informado una mutación en el gen de la cinasa de pantoténato (PANK2), en la banda 20p13.⁷² La enzima PANK2 es vital para la función de la coenzima A, que a la vez forma parte del metabolismo celular relacionado con el metabolismo energético, la síntesis de ácidos grasos así como la degradación de algunos aminoácidos,^{71,72} esta disfunción lleva a la acumulación de especies

reactivas de oxígeno por falta de procesamiento mitocondrial.⁷³

**Gutiérrez J et al.
Parkinsonismo**

El diagnóstico se basa en la aparición de demencia con parkinsonismo y signos corticoespinales en edades tempranas. Se requiere al menos una de tres características para hacer su diagnóstico: inicio antes de los 20 años, progresión de los síntomas y signos o evidencia de extrapiramidalismo manifestado por distonía, rigidez o coreoatetosis. Otros datos pueden ser la degeneración intelectual, signos piramidales, retinitis pigmentosa o atrofia óptica, convulsiones, historia familiar presente o alguno signos radiológicos que a continuación se informan.⁷⁴

Los histiocitos de médula ósea y linfocitos periféricos muestran citosomas anormales con cuerpos laminares, digitiformes o multilaminados sugestivos de lipofucsina ceroide. La tomografía computarizada muestra hipodensidad en ganglios basales, atrofia cerebral y, en ocasiones, calcificaciones en ganglios basales.⁷⁵ La resonancia magnética muestra hiperintensidad simétrica bilateral en la parte anteromedial del globo pálido con hipointensidad a su alrededor (ojo de tigre). Histológicamente se informa decoloración cafeosa de los órganos afectados, con atrofia generalizada del cerebro, núcleo caudado, sustancia nigra y del tegmento.^{71,76} Microscópicamente se encuentran cuerpos de Lewy con tinción positiva para alfa sinucleína y acumulación de proteína tau en etapas avanzadas de la enfermedad.⁷⁷ La enfermedad progresó inexorablemente con una supervivencia promedio de 10 a 12 años.^{71,74}

Cuadro III
Frecuencia de características clínicas iniciales en trastornos parkinsonianos

	EPI	DFT	AMS	PSP	DCB
Demencia		+			
Apraxia					+
Rigidez	+	+	+	+	+
Tremor	+	+			
Trastorno de la marcha	+	+	+	+	+
Caídas		+		+	+
Disartria	+	+		+	+
Disfagia	+			+	
Parálisis oculomotora					+
Disautonomías		+			

+ Presencia de la característica en más de 70 % de los pacientes en series post mortem

ED = enfermedad idiopática de Parkinson, DCL = demencia con cuerpos de Lewy,

AMS = atrofia de múltiples sistemas, PSP = parálisis supranuclear progresiva,

DCB = degeneración corticobasal

Tomado de Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(1):75-86

El tratamiento va encaminado hacia la mejoría de los síntomas y signos que más incapacitan. La distonía se trata con anticolinérgicos, toxina botulínica o baclofeno intratecal.⁷⁰ El temblor responde parcialmente a agentes dopaminérgicos; la hipertonía usualmente es una combinación de espasticidad y rigidez, la cual se trata con agentes dopaminérgicos y baclofeno.⁷⁸ No hay tratamiento efectivo para la disfagia ni para la demencia. La enfermedad progresará hasta conducir a la muerte.^{70,78}

Otras proteinopatías

■ *Enfermedad de Huntington:* es de herencia autonómica dominante, incurable, de inicio en la edad adulta y se caracteriza por la pérdida de neuronas en los ganglios de la base y en la corteza cerebral.⁷⁹ La base genética de esta enfermedad es la expansión del codón (cisteína-adenosina-guanina, CAG) de glutamina y se expresa repetitivamente en la terminal-N de la proteína huntingtina;⁸⁰ entre más repeticiones del codón existan es más probable que se presente en edad más temprana. La prevalencia es de 4.8 a 8.4 casos por 100 mil habitantes. La edad promedio de inicio de los síntomas es de los 35 a 44 años, aunque varía ampliamente hacia los extremos.⁸¹ La presentación temprana de esta enfermedad, Huntington juvenil o variante Westphal, ocurre antes de los 20 años y constituye 5 a 10 % de los casos.^{79,81}

El cuadro clínico se caracteriza por corea leve que evoluciona a incontrolable; después se van presentando características parkinsonianas, más discapacitantes que la corea misma. La demencia inicia de manera paulatina, con irritabilidad y pérdida del interés; posteriormente se afecta la intelectualidad del individuo así como la memoria.⁸² Sus características patológicas son más dominantes en el núcleo estriado, en el cual la atrofia macroscópica del caudado y el putamen se acompaña de pérdida neuronal y de gliosis.⁸³ Los estudios de imagen muestran marcada atrofia del núcleo caudado.⁸⁴ La confirmación genética en el individuo así como en la familia, especialmente descendientes, dependerá de cada caso particular.⁸² No existe tratamiento para retrasar el inicio de la enfermedad y se trata sintomáticamente, especialmente la depresión.⁸⁵

■ *Enfermedad de Wilson:* es una enfermedad autosómica recesiva con trastorno del metabolismo del cobre que se caracteriza por depósitos anormales de cobre en el hígado, cerebro y otras estructuras. El defecto genético se localiza en el brazo largo del cromosoma 13, el cual se traduce en defecto del gen ATP7B que está relacionado con el transporte del

cobre.⁸⁶ La enfermedad de Wilson se presenta generalmente con daño hepático en la segunda década de la vida con manifestaciones neurológicas hasta una década después.⁸⁴ El temblor es la manifestación neurológica más común, presente en aproximadamente 50 %; por lo general es asimétrico y puede ser en reposo, postural o de intención. Otros síntomas son la disartria, salivación excesiva, ataxia, facies en máscara, apraxia motora y cambios en la personalidad.⁸⁷

El diagnóstico se confirma con la medición de ceruloplasmina sérica, excreción urinaria de cobre, contenido hepático de cobre, así como detección del anillo de Kayser-Fleischer en el iris.⁸⁸ La resonancia magnética es más sensible que la tomografía computarizada para identificar lesiones tempranas, las cuales se caracterizan por medir entre 3 y 15 mm de diámetro, por lo general bilaterales, hipointensas en T1 y viceversa en T2, representando pérdida celular y gliosis.⁸⁹ El hallazgo de “cara de panda gigante” se refiere a la formación de un tegumento hiperintenso, con preservación de la intensidad en la cara lateral de la sustancia nigra pars reticulada e hipointensidad en el colículo superior.⁹⁰

El tratamiento consiste en quelación con penicilamina, así como bloqueo de la absorción del cobre en el tracto gastrointestinal y estimulación de la excreción renal del mismo con trientina oral.⁹¹ La muerte ocurre como complicación de la hepatopatía; el transplante hepático es una indicación temprana para evitar su progresión.^{91,92}

Parkinsonismo por fármacos (cuadro IV)

Por neurolépticos

Se sospecha en paciente con síntomas de parkinsonismo después de la ingesta aguda de algún medicamento de este tipo. La discinesia bucolingual y la acatisia son síntomas tardíos de la exposición a estos fármacos.⁹³ Se presenta generalmente en la primera semana de iniciado un tratamiento, cambio de dosis o introducción de otro fármaco con efecto sinérgico.⁹⁴ Los factores de riesgo son la edad avanzada, la polifarmacia, el sida, el sexo femenino, la predisposición familiar, la interacción medicamentosa o el efecto aditivo de fármacos temblorigénicos.^{94,95} Se considera que los neurolépticos atípicos tienen menor riesgo de inducir parkinsonismo comparados con los típicos, debido al antagonismo de los receptores D2 y S2, la rápida disociación de los receptores dopaminérgicos, mayor efecto a nivel límbico más que estria-

do, así como por un mecanismo anticolinér-gico intrínseco.⁹⁶

El parkinsonismo se presenta en 15 a 60 % de los pacientes que utilizan neurolépticos típicos. En teoría, el temblor aparecerá cuando 80 % de los receptores dopamínergicos sean bloqueados.⁹⁷ Generalmente se trata de un trastorno reversible, aunque en ocasiones puede desenmascarar enfermedad de Parkinson subclínica, de ahí que 11 % de los pacientes con parkinsonismo aparentemente relacionado con fármacos persista con manifestaciones a un año de descontinuar su uso.⁹⁸ El primer paso es suspender el medicamento; de haber necesidad de continuar con los neurolépticos se pueden utilizar anticolinérgicos o amantadita, de no haber contraindicación para éstos, cambiar a menores dosis del fármaco o cambiar a neurolépticos atípicos.⁹⁵ El uso profiláctico de anticolinérgicos o amantadita en pacientes con alto riesgo de parkinsonismo es controversial y quizás solo esté justificado en los pacientes con sida.⁹⁴ El discinesia tardía asociada con neurolépticos, a diferencia del cuadro agudo asociado con neurolépticos, requiere mayores dosis de éstos o terapia depletera de dopamina.⁹⁵

Otros fármacos

Los factores de riesgo para presentar parkinsonismo inducido por fármacos no neurolépticos son los mismos que para los neurolépticos.

Entre los antiarrítmicos destaca la amiodarona, asociada con temblor en un tercio de los pacientes que la toman. Es importante descartar trastorno tiroideo en estos casos.⁹⁹ Entre los antibióticos destaca el trimetroprim/sulfametoxazol, sobre todo en pacientes con sida.¹⁰⁰ De los antivirales se cita la vidarabina, que causa temblor evidente cinco a siete días después de iniciada la terapia.¹⁰¹ El aciclovir, la anfotericina B y el fluconazol igualmente pueden causar estos síntomas.⁹⁵

Entre los antidepresivos están la amitriptilina y otros antidepresivos tricíclicos en general, aunque su efecto desaparece al continuar con el fármaco.¹⁰² Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se asocian con temblor en 20 % de los pacientes que comienza su uso. El temblor es el movimiento anormal más frecuente asociado con litio.¹⁰³

Veinticinco por ciento de los pacientes que comienzan a tomar ácido valproico manifiesta temblor, así como 80 % de quienes se someten a acelerometría. De otros anticomiciales, 6.8 % de los pacientes que toman gabapentina presenta temblor y 4 % de quienes reciben lamotrigina.¹⁰⁴ La primidona y la carbamacepina se utilizan en el tratamiento

de temblor esencial y temblor cerebelar, respectivamente.¹⁰⁵

**Gutiérrez J et al.
Parkinsonismo**

Se informa temblor en 7 a 20 % de los pacientes que reciben broncodilatadores como el salbutamol; con el salmeterol de vida media más larga solo se observa en 1.7 %.¹⁰⁶

La metoclopramida causa temblor por sus propiedades bloqueadoras de la dopamina o como colinérgico-mimético; puede inducir temblor en reposo o un temblor parecido al esencial que responde al uso de etanol.¹⁰⁷

Cuadro IV
Parkinsonismo asociado con fármacos

	Tremor postural	Tremor de intención	Tremor en reposo
Antiarrítmicos	Amiodarona, mexiletina, procainamida		
Antibióticos, antivirales y antimicóticos		Vidarabina	Trimetroprim/sulfametoxazol, anfotericina B
Antidepresivos y estabilizadores del modo	Amitriptilina, litio, ISRS	Litio	ISRS, litio
Anticomiciales	Ácido valproico		Ácido valproico
Broncodilatadores	Salbutamol, salmeterol	Salbutamol, salmeterol	
Quimioterapéuticos	Tamoxifeno, citarabina, ifosfamida	Citarabina, ifosfamida	Talidomida
Fármacos gastrointestinales	Metoclopramida, cisaprida		Metoclopramida
Hormonas	Tiroxina, calcitonina, medroxiprogesterona	Adrenalina	Medroxiprogesterona
Inmunosupresores	Tacrolimus, ciclosporina, interferón-alfa	Tacrolimus, ciclosporina	
Metilxantinas	Teofilina, cafeína		
Neurolépticos y agotadores de dopamina	Haloperidol, tioridazida, cíarizina, reserpina, tyetabenazina		Haloperidol, tioridazida, cíarizina, reserpina, tetrabenazina

ISRS = inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina

Tomado de Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. Lancet Neurol 2005;4(12):866-876.

Parkinsonismo por tóxicos

Drogas de abuso o ilícitas

El alcohol a pesar de que mejora el temblor esencial y las mioclonías-distorñas se asocia con otros trastornos del movimiento. La ingestión aguda puede provocar parkinsonismo transitorio, excesivo reflejo glabelar y trastornos oculomotores.¹⁰⁸ También está asociado con temblor por degeneración cerebelar de una frecuencia de 3 Hz, a diferencia de los 8 a 6 Hz del temblor asociado con intoxicación aguda o la asterixis en cirrosis alcohólica.¹⁰⁹

El tabaquismo incrementa la amplitud del temblor dos veces su frecuencia basal, sin importar la edad, el sexo y la ansiedad.¹¹⁰ La metanfetamina puede causar temblor en reposo, así como la cocaína, incluso tres meses después de descontinuar su uso.¹¹¹

La metilfeniltetrahidropiridina, producto sintético derivado de la contaminación de la metilfenil-metilpiperidina, usada como droga en la década de 1980, es un inhibidor del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial que induce daño clínico e histopatológico idéntico al de la enfermedad idiopática de Parkinson.¹¹² Hay muy buena respuesta a la levodopa, aunque el parkinsonismo progresó ante exposición sostenida o grave.¹¹³ El descubrimiento de la levodopa ha conducido a la producción de modelos animales casi idénticos a la enfermedad idiopática de Parkinson del adulto y a estudios clínicos enfocados en entender mejor la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson así como su tratamiento.¹¹⁰

Tóxicos industriales

El manganeso, los solventes, el cianuro, el monóxido de carbono y la semilla de *Cyca* se asocian con parkinsonismo. El primero produce cambios de comportamiento, parkinsonismo y distonía con marcha anormal. Se acompaña de hiperreflexia, dismetría, labilidad emocional y leve demencia.¹¹⁴ Si se detiene la exposición en etapas tempranas se evita su progresión. La levodopa no muestra utilidad. En los estudios de imagen solo se corroborará hiperintensidad en el núcleo estriado, globo pálido y en la sustancia nigra pars reticulata.¹¹⁵

Los solventes implicados son el metanol, el disulfuro de carbón y el hexano. El metanol se degrada a formaldehído y ácido fórmico con afinidad por el putamen.¹¹⁶ Clínicamente provocan delirio, coma o muerte; los sobrevivientes al cuadro agudo desarrollan ceguera, habla pseudobulbar, parkinsonismo y secuelas cognitivas.¹¹⁷ En la resonancia magnética se observa degeneración quística del putamen, así como

niveles elevados de dopamina-B-hidroxilasa y niveles reducidos de metioninencefalina.¹¹⁸ El disulfuro de carbón ocasiona manía de manera aguda, seguida de depresión, dismetría, trastornos de la memoria, neuropatía periférica y central, así como parkinsonismo, este último en 30 % de las personas expuestas. Los estudios de imagen pueden o no mostrar desmielinización central y áreas hiperintensas asociadas con necrosis focal del globo pálido y la sustancia nigra.¹¹⁹ El hexano se asocia con parkinsonismo y neuropatía periférica quizás por interferir con el glucometabolismo en los circuitos dopaminérgicos.¹²⁰

El cianuro bloquea al hierro trivalente de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial deteniendo la respiración celular y causando necrosis hemorrágica.¹²¹ La exposición crónica ocasiona demencia y distonía tardía con parkinsonismo. En los estudios de imagen se observan áreas bilaterales de hiperintensidad en el caudado y putamen.¹²²

El monóxido de carbono es un gas inodoro, transparente, que intoxica el organismo por inhalación.¹¹⁰ El parkinsonismo se relaciona con la exposición crónica o aguda. En la intoxicación aguda mueren 2 a 25 % de los expuestos, el parkinsonismo se presenta hasta en 80 % de los supervivientes; su aparición es de las dos a las 26 semanas después de la exposición.¹²³ En los estudios de imagen se encuentran daños compatibles con necrosis de las áreas afectadas.¹²⁴

Finalmente, la neurotoxina de la semilla de *Cyca*, especialmente común en Guam, se asocia con "esclerosis lateral amiotrófica/ complejo demencia-parkinsonismo de Guam".¹¹⁰ La demencia-parkinsonismo es la principal manifestación, más en hombres que en mujeres. Posterior al inicio del parkinsonismo, en 30 % continúa el deterioro cognitivo. El tratamiento dopamínergico ayuda levemente en las manifestaciones extrapiramidales.^{110,125}

Parkinsonismo por otras causas

Infecciones

En este contexto se mencionan múltiples infecciones del sistema nervioso central como la encefalitis viral, meningitis bacteriana, criptococosis meníngea, neurosífilis, enfermedad de Lyme, toxoplasmosis cerebral, tuberculosis meníngea, hepatitis C, borreliosis, infección por *Helicobacter pylori* o enfermedad por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jacob).⁹ La causa se explica por el daño agudo a las estructuras dopamínérgicas, a su función o a inflamación crónica que crea un ambiente de parkinsonismo funcional.

La infección por el VIH ocasiona enlentecimiento de las funciones motoras, apatía y trastorno del movimiento como bradicinesia y anomalías de la marcha y la postura, como las observadas en etapas tardías de la enfermedad idiopática de Parkinson, incluso sin las clásicas infecciones oportunistas observadas en estos pacientes.¹²⁶

Trauma craneoencefálico

Este rubro es un tema controvertido ya que existen numerosos informes acerca de parkinsonismo y enfermedad idiopática de Parkinson que aparecieron posterior a un trauma de cráneo.¹²⁷ Las conclusiones son refutadas por la mayoría los especialistas por tratarse de datos anecdoticos. Los estándares médicos para establecer una relación etiológica entre trauma y parkinsonismo son más estrictos que los estándares legales, de ahí que en algunas cortes de países desarrollados se fallara a favor de la teoría de parkinsonismo o enfermedad de Parkinson postraumático, sin que necesariamente sea una entidad reconocida en la comunidad médica.¹²⁸ Son necesarios más estudios para probar si existe esta relación.

Metabólicas

La anoxia se ha informado en múltiples casos como etiología de parkinsonismo. El daño es similar al observado con la hipoxia funcional de la intoxicación por monóxido de carbono previamente discutido.¹²⁹

El hipoparatiroidismo está íntimamente ligado con la calcificación de ganglios basales (síndrome de Fahr), ya sea por trastornos del calcio-fósforo, o bien, de manera idiopática. Se identifica mediante estudios de imagen convencionales, (resonancia magnética o tomografía computarizada) y su tratamiento es sintomático con una prueba terapéutica de levodopa, recomendada por lo menos durante tres meses.¹³⁰

La mielinolisis extrapontina está asociada con la corrección brusca del sodio en paciente con hiponatremia; los estudios de imagen generalmente muestran patrones de desmielinización en ganglios basales, así como niveles elevados de ácido homovanílico y ácido 5-hidroxiindoleacético al inicio de los síntomas, que se normalizan al desaparecer los síntomas extrapiramidales.¹³¹

Los trastornos hepáticos crónicos son parte de los trastornos diferenciales de parkinsonismo. Son bien conocidos la asterixis y el signo de la rueda dentada en los pacientes que cursan con encefalo-

patía hepática, un trastorno que se especula es ocasionado por falsos neurotransmisores en el sistema nervioso central, incluyendo los ganglios basales.¹³²

**Gutiérrez J et al.
Parkinsonismo**

Causas misceláneas

■ *Tremor esencial:* es el trastorno del movimiento más prevalente, monosintomático y se caracteriza por ser bilateral, simétrico, postural o de intención, que afecta la mano y brazo, visible, persistente y de frecuencia oscilatoria de 4 a 12 Hz.¹³³ Su prevalencia estimada es de 1.7 % de la población general y de 5.5 % en adultos mayores a 40 años. En 50 % de los pacientes se identifica herencia autonómica dominante.¹³⁴ El 10 % puede presentar temblor en reposo o unilateral; en estos casos el diagnóstico diferencial de otras causas de parkinsonismo se hace con la ausencia de más síntomas y signos neurológicos propios de las patologías mencionadas.^{134,135} La conjunción de temblor de la cabeza, temblor de la voz y sensibilidad al alcohol favorecen el diagnóstico de temblor esencial.¹³⁴ El tratamiento es con primidona y betabloqueadores.¹³⁶

■ *Parkinsonismo vascular:* también llamado parkinsonismo aterosclerótico o parkinsonismo lacunar; se presenta en la séptima u octava década de la vida con un síndrome de parkinsonismo parecido a la enfermedad idiopática de Parkinson, generalmente de aparición súbita, aunque no siempre, que se asocia con múltiples infartos lacunares bilaterales o unilaterales en los ganglios basales y en la sustancia blanca subcortical. Sus síntomas son generalmente simétricos, hay ausencia de temblor y pobre respuesta a los dopaminérgicos.⁸ Hay amplia variación en los informes de su incidencia debido a la falta de claros criterios diagnósticos; generalmente oscila entre 4 y 12 % de los pacientes mayores de 65 años y en 2 % de aquellos con parkinsonismo.¹³⁷ El tratamiento incluye una prueba terapéutica con levodopa, tanto de interés diagnóstico como terapéutico.¹³⁸ Los factores cardiovasculares deben ser manejados conforme los consensos establecidos, para evitar mayor daño y discapacidad.

■ *Tumores cerebrales:* los supracelulares generalmente ocasionan efecto de masa en el área que los circunda, de ahí que si esta área corresponde a los ganglios basales puede producir parkinsonismo. La hidrocefalia normotensa igualmente se ha asociado por estudios *post mortem*, sin encontrar alguna otra lesión que explique el parkinsonismo.¹³⁹

■ *Parkinsonismo psicogénico:* generalmente se asocia con patologías psiquiátricas; es un diagnóstico de exclusión obligado que deberán efectuar médicos especializados.¹⁴⁰

Conclusiones

El parkinsonismo es un término que incluye una amplia gama de patologías neurológicas de variada presentación clínica y de etiologías diversas, pero en cuya base persiste la lesión de las vías dopaminérgicas, ya sea estructural o funcional o ambas.

Algunas características de los paciente deberán hacer pensar en otras posibilidades diagnósticas, por ejemplo, la instalación aguda o subaguda, presentación acinetorrígida, franco predominio axial de la rigidez, precocidad en el compromiso de los reflejos posturales y del congelamiento, mioclonías, disfunción autonómica, prominente demencia, parálisis supranuclear, distonías, crisis oculógiras no relacionadas con alfa metildopa, hidrocefalia, tumores, fármacos o tóxicos capaces de inducir cuadros parkinsonianos previos, así como enfermedades previas o concomitantes capaces de inducir parkinsonismo.

La prevalencia de los trastornos del movimiento, así como de la frecuente pregunta sobre si cierto temblor podría ser un signo prematuro de enfermedad idiopática de Parkinson, justifican la revisión de los diagnósticos diferenciales. Es importante mencionar que el seguimiento de los pacientes es importante para aceptar o rechazar un diagnóstico, ya que la historia natural o modificada de la enfermedad será más clara con el paso del tiempo que al principio. Un diagnóstico inicial de la enfermedad idiopática de Parkinson puede a los dos años no sustentarse y obligar a replantear el diagnóstico para ofrecer mayor certeza a una nueva realidad que vive el paciente.

Los estudios de imagen son un apoyo que no se debe menospreciar, ni los estudios de laboratorio y de gabinete, que deben ser solicitados con base en la sospecha clínica inicial. Los trastornos del movimiento son de diagnóstico eminentemente clínico y los estudios de imagen dan cuenta de las estructuras anatómicas dañadas, que generalmente coinciden con las manifestaciones clínicas de su disfunción.

La investigación constante en el campo de la medicina clínica y de la genética, los criterios estrictos para la validación de etiologías y el avance en la producción de nuevos neurofármacos, incentivan a la actualización continua en aras de brindar una medicina de punta a los pacientes, y paliar o curar la discapacidad neurológica, amortiguando el impacto social, familiar y personal que una enfermedad de este tipo infringe a quien la padece.

Referencias

1. Tisch S, Silberstein P, Limousin-Dowsey P, Jahanshahi M. The basal ganglia: anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am* 2004;27(4):757-799.
2. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* 1998;78(1):189-225.
3. Brotchie P, Iansek R, Horne MK. Motor function of the monkey globus pallidus. 2. Cognitive aspects of movement and phasic neuronal activity. *Brain* 1991;114(4):1685-1702.
4. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.
5. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A. Accuracy of clinical diagnosis in Parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991;18(3):275-278.
6. Joachim CL, Morris JH, Kosik KS, Selkoe DJ. Tau antisera recognize neurofibrillary tangles in a range of neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 1987;22(4):514-520.
7. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2000;57(3):369-372.
8. Gilman S. Parkinsonian syndromes. *Clin Geriatr Med* 2006;22(4):827-842.
9. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5(1):75-86.
10. Buee L, Delacourte A. Comparative biochemistry of tau in progressive supranuclear palsy, cortico-basal degeneration, FTDP-17 and Pick's disease. *Brain Pathol* 1999;9(4):681-693.
11. Sergeant N, Delacourte A, Buee L. Tau protein as a differential biomarker of tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005;1739(2-3):179-197.
12. Delacourte A. Tauopathies: recent insights into old diseases. *Folia Neuropathol* 2005;43(4):244-257.
13. 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;47(1):1-9.
14. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with cortico-basal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(2):184-189.
15. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted

County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997;49(5):1284-1288.

16. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Morris HR, Wood NW, Lees AJ, et al. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain* 2001;124 (Pt 7):1438-1449.
17. Wisniewski K, Jervis GA, Moretz RC, Wisniewski HM. Alzheimer neurofibrillary tangles in diseases other than senile and presenile dementia. *Ann Neurol* 1979;5(3):288-294.
18. Vermersch P, Robitaille Y, Bernier L, Wattez A, Gauvreau D, Delacourte A. Biochemical mapping of neurofibrillary degeneration in a case of progressive supranuclear palsy: evidence for general cortical involvement. *Acta Neuropathol* 1994; 87(6):572-577.
19. Pittman AM, Myers AJ, Duckworth J, Bryden L, Hanson M, Abou-Sleiman P, et al. The structure of the tau haplotype in controls and in progressive supranuclear palsy. *Hum Mol Genet* 2004;13 (12):1267-1274.
20. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* 2004;117(6):412-419.
21. Litvan I, Campbell G, Mangone CA, Verny M, McKee A, Ray Chaudhuri K, et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson- Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study. *Brain* 1997;120(Pt 1):65-74.
22. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964;10:333-59.
23. Menza MA, Cocchiola J, Golbe LI. Psychiatric symptoms in progressive supranuclear palsy. *Psychosomatics* 1995;36(6):550-554.
24. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1996;47(5):1184-1189.
25. Savoardo M, Strada L, Girotti F, D'Incerti L, Sberna M, Soliveri P, et al. MR imaging in progressive supranuclear palsy and Shy-Drager syndrome. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(4):555- 560.
26. Paviour DC, Price SL, Stevens JM, Lees AJ, Fox NC. Quantitative MRI measurement of superior cerebellar peduncle in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005;64(4):675-679.
27. Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, Solymosi L. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2001;58(7):1076-1079.
28. Piccini P, de Yebenes J, Lees AJ, Ceravolo R, Turjanski N, Pramstaller P, et al. Familial progressive supranuclear palsy. Detection of subclinical cases using 18F-dopa and 18 Fluorodeoxyglucose position emission tomography. *Arch Neurol* 2001;58(11):1846-1851.
29. Zhang L, Murata Y, Ishida R, Saitoh Y, Mizusawa H, Shibuya H. Differentiating between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by brain perfusion SPECT. *Nucl Med Commun* 2001;22(7):767-772.
30. Niefert KA, Golbe LI. Retrospective study of drug response in 87 patients with progressive supranuclear palsy. *Clin Neuropharmacol* 1993;16(4):338-346.
31. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, et al. Prevalence and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1988;38(7):1031-1034.
32. Mahapatra RK, Edwards MJ, Schott JM, Bhatia KPI. Corticobasal degeneration. *Lancet Neurol* 2004;3(12):736-743.
33. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(2):184-189.
34. Togasaki DM, Tanner CM. Epidemiologic aspects. *Adv Neurol* 2000;82:53-59.
35. Zadikoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain* 2005;128(Pt 7):1480-1497.
36. Lauterbach EC. The neuropsychiatry of Parkinson's disease. *Minerva Med* 2005;96(3):155-173.
37. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al.. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55(7):957-961.
38. Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(11):935-946.
39. Houlden H, Baker M, Morris HR, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001; 56(12):1702-1706.
40. Boxer AL, Geschwind MD, Belfor N, et al. Patterns of brain atrophy that differentiate corticobasal degeneration syndrome from progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol* 2006;63(1):81-86.
41. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, Prayer D, Gerschlager W, Deecke L, et al. [123I]beta-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive e

Gutiérrez J et al.
Parkinsonismo

- supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000;15(6):1158-1167.
42. Kompoliti K, Goetz CG, Boeve BF, Maraganore DM, Ahlskog JE, Marsden CD, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55:957-961.
43. Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989; 112(Pt 5):1171-1192.
44. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(11):771-780.
45. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Ann Neurol* 1997;41:706-715.
46. Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;43:815-825.
47. Rovelet-Leroux A, Lecourtois M, Thomas-Anterion C, Le Ber I, Brice A, Frebourg T, et al. Partial deletion of the MAPT gene: a novel mechanism of FTDP-17. *Hum Mutat* 2009;30(4):E591-E602.
48. Tarawneh R, Galvin JE. Distinguishing Lewy body dementias from Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2007;7(11):1499-1516.
49. Lantos PL. The definition of multiple system atrophy: a review of recent developments. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998;57:1099-1111.
50. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354:1771-1775.
51. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999;354(9192):1771-1775.
52. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005;112 (12):1605-1612.
53. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999;163(1):94-98.
54. Wenning GK, Seppi K, Scherfler C, Stefanova N, Puschban Z. Multiple system atrophy. *Semin Neurol* 2001;21:33-40.
55. Gouider-Khouja N, Vidailhet M, Bonnet AM, Pichon J, Agid Y. Pure striatonigral degeneration and Parkinson's disease. A comparative clinical study. *Mov Disord* 1995;10:288-294.
56. Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de Bruin VM, Lees AJ. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995;52:294-298.
57. Pellecchia MT, Pivonello R, Colao A, Barone P. Growth hormone stimulation tests in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Clin Med Res* 2006;4(4):322-325.
58. Kashmere J, Camicioli R, Martin W. Parkinsonian syndromes and differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2002;15(4):461-466.
59. Cilia R, Marotta G, Benti R, Pezzoli G, Antonini A. Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005;112(12):1635-1645.
60. Berciano J. Olivopontocerebellar atrophy. En: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. 3rd edition. Baltimore, MD: Williams and Wilkins; 1998. p. 263- 296.
61. Colosimo C, Geser F, Benarroch EE. Multiple system atrophy. En: Gilman S, editor. *Neurobiology of disease*. San Diego, CA: Academic Press; 2007.
62. Shimizu N, Takiyama Y, Mizuno Y, Mizuno M, Saito K, Yoshida M. Characteristics of oculomotor disorders of a family with Joseph's disease. *J Neurol* 1990;237:393-397.
63. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994; 151(5):1336-1341.
64. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn* 2008;27(1):22-27.
65. Munschauer FE, Loh L, Bannister R, Newsom-Davis J. Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1990;40(4):677-679.
66. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, 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(5):1113-1124.
67. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol* 2004;3(1):19-28.
68. Neef D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. *Am Fam Physician*. 2006; 73(7):1223-1229.
69. Zaranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55(2):164-173.
70. Gregory A, Hayflick SJ. Neurodegeneration with brain iron accumulation. *Folia Neuropathol* 2005; 43(4):286-296.

71. Gregory A, Polster BJ, Hayflick SJ. Clinical and genetic delineation of neurodegeneration with brain iron accumulation. *J Med Genet* 2009;46(2):73-80.
72. Zhou B, Westaway SK, Levinson B, Johnson MA, Gitschier J, Hayflick SJ. A novel pantothenate kinase gene (PANK2) is defective in Hallervorden-Spatz syndrome. *Nat Genet* 2001;28(4):345-349.
73. Johnson MA, Kuo YM, Westaway SK, Parker SM, Ching KH, Gitschier J, et al. Mitochondrial localization of human PANK2 and hypotheses of secondary iron accumulation in pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1012:282-298.
74. Hayflick SJ, Westaway SK, Levinson B, Zhou B, Johnson MA, Ching KH, et al. Genetic, clinical and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome. *N Engl J Med* 2003;348(1):33-40.
75. Hill, JM. Brain Iron. En: Youdim MB, editor. Neurochemical and behavioural aspects. London: Taylor and Francis; 1988.
76. Hayflick SJ, Penzien JM, Michl W, Sharif UM, Rosman NP, Wheeler PG. Cranial MRI changes may precede symptoms in Hallervorden-Spatz syndrome. *Pediatr Neurol* 2001;25(2):166-169.
77. Arawaka S, Saito Y, Murayama S, Mori H. Lewy body in neurodegeneration with brain iron accumulation type 1 is immunoreactive for alpha-synuclein. *Neurology* 1998;51(3):887-889.
78. Clement F, Devos D, Moreau C, Coubes P, Destee A, Defebvre L. Neurodegeneration with brain iron accumulation: clinical, radiographic and genetic heterogeneity and corresponding therapeutic options. *Acta Neurol Belg* 2007;107(1):26-31.
79. Folstein SE, Leigh RJ, Parhad IM, Folstein MF. The diagnosis of Huntington's disease. *Neurology* 1986;36(10):1279-1283.
80. Gusella JF, Wexler NS, Conneally PM, Naylor SL, Anderson MA, Tanzi RE, et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington's disease. *Nature* 1983;306(5940):234-238.
81. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet* 1992;89(4):365-376.
82. Naarding P, Kremer HP, Zitman FG. Huntington's disease: a review of the literature on prevalence and treatment of neuropsychiatric phenomena. *Eur Psychiatry* 2001;16(8):439-445.
83. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ, Ferrante RJ, Bird ED, Richardson EP Jr. Neuropathological classification of Huntington's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1985;44:559-577.
84. Bhidayasiri R, Truong DD. Chorea and related disorders. *Postgrad Med J*. 2004 Sep;80(947): 527-534.
85. Schoenfeld M, Myers RH, Cupples LA, et al. Increased rate of suicide among patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47(12):1283-1287.
86. O'Reilly S, Weber PM, Oswald M, et al. Abnormalities of the physiology of copper in Wilson's disease. 3. The excretion of copper. *Arch Neurol* 1971; 25(1):28-32.
87. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.
88. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990;12(5):1234-1239.
89. van Wassenaer-van Hall HN, van den Heuvel AG, Algra A, Hoogenraad TU, Mali WP. Wilson disease: findings at MR imaging and CT of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1996;198(2): 531-536.
90. Kuruvilla A, Joseph S. Face of the giant panda sign in Wilson's disease: revisited. *Neurol India* 2000; 48(4):395-396.
91. Roberts EA, Schilsky ML. AASLD practice guidelines. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.
92. Yoshitoshi EY, Takada Y, Oike F, Sakamoto S, Ogawa K, Kanazawa H, et al. Long-term outcomes for 32 cases of Wilson's disease after living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2009;87(2):261-267.
93. Sachdev PS. Neuroleptic-Induced Movement disorders: an overview. *Psychiatr Clin North Am* 2005;28(1):255-274.
94. Chaudhuri KR, Nott J. Drug-induced parkinsonism. En: Sethi KD, editor. Drug-induced movement disorders. New York: Marcel Dekker; 2004. p. 61-75.
95. Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005;4(12):866-876.
96. Ayd FJ. A survey of drug-induced extrapyramidal reactions. *JAMA* 1961;175:1054-1060.
97. Nyberg S, Farde L, Halldin C. A PET study of 5HT2 and D2 dopamine receptor occupancy induced by olanzapine in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology* 1997;16:1-7.
98. Stephen PJ, Williamson J. Drug-induced parkinsonism in the elderly. *Lancet* 1984;2(8411):1082-1083.
99. Charness ME, Morady F, Scheinman MM. Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy. *Neurology* 1984;34(5):669-671.
100. Borucki MJ, Matzke DS, Pollard RB. Tremor induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 1988;109(1):77-78.
101. Burdge DR, Chow AW, Sacks SL. Neurotoxic effects during vidarabine therapy for herpes zoster. *Can Med Assoc J* 1985;132(4):392-395.
102. Raethjen J, Lemke MR, Linderman M, Wenzelburger R, Krack P, Deuschl G. Amitriptyline enhances the central component of physiological tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(1):78-82.
103. Bharucha KJ, Sethi KD. Movement disorders induced by selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants. En: Sethi KD, editor. Drug-induced movement disorders. New York: Marcel Dekker; 2004 p. 233-257.
104. Karas BJ, Wilder BJ, Hammond EJ, Bauman AW. Valproate tremors. *Neurology* 1982;32(4):428-432.
105. Morgan JC, Harrison MB. Antiepileptics. En: Factor SA, editor. Drug-induced movement disorders. 2nd ed. Massachusetts, USA: Blackwell; 2005. p. 408-429.
106. Nizet TA, Broeders ME, Folgering HT. Tremor side effects of salbutamol, quantified by a laser pointer technique. *Respir Med* 2004;98(9):844-850.
107. Acharya SR, Kumar TN, Vasshadhara C. Metoclo-pramide-a cholinomimetic tremorogen? *J Assoc Physicians India* 1982;30(2):119.

108. Neiman J, Lang AE, Fornazzari L, Carlen PL. Movement disorders in alcoholism: a review. *Neurology* 1990;40(5):741-746.
109. Carlen PL, Wilkinson DA, Wortzman G, Holgate R, Cordingley J, Lee MA, et al. Cerebral atrophy and functional deficits in alcoholics without clinically apparent liver disease. *Neurology* 1981;31(4): 377-385.
110. Pappert EJ. Toxin-induced movement disorders. *Neurol Clin* 2005;23(2):429-459.
111. Klawans HL, Weiner WJ. The effect of d-amphetamine on choreiform movement disorders. *Neurology* 1974;24(4):312-318.
112. Ballard PA, Tetrud JW, Langston JW. Permanent parkinsonism in humans due to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): seven cases. *Neurology* 1985;35(7):949-956.
113. Langston JW, Ballard PA. Parkinsonism induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP): implications for treatment and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci* 1984;11(1 Suppl):160-165.
114. Crouper J. Sur les effets du peroxide de manganèse. *J Chim Med Pharm Toxicol* 1837;3:223-225.
115. Nelson K, Gulnick J, Korn T, Angle C. Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging. *Br J Ind Med* 1993;50(6):510-513.
116. Ritchie JM. The aliphatic alcohols. En: Goodman LS, Gilman A, editors. *The pharmacological basis of therapeutics*. London: Macmillan; 1970. p. 135-150.
117. Branch A, Tonning DJ. Acute methyl alcohol poisoning. Observations in some thirty cases. *Can J Public Health* 1945;36:147-151.
118. Borhaus EC. Methyl alcohol poisoning: a clinical and pathological study of 11 fatal cases. *Illinois Med J* 1930;57:260-263.
119. Peters HA, Levine RL, Matthews CG, Chapman LJ. Extrapyramidal and other neurologic manifestations associated with carbon disulfide fumigant exposure. *Arch Neurol* 1988; 45(5):537-540.
120. Spencer PS, Couri D, Schaumburg HH. n-Hexane and methyl n-butyl ketone. En: Spencer PS, Schaumburg HH, editors. *Experimental and clinical neurotoxicology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1980. p. 456-475.
121. Borron SW, Baud FJ. Acute cyanide poisoning: clinical spectrum, diagnosis, and treatment. *Arch Hig Rada Toksikol* 1996;47(3):307-322.
122. Grandas F, Artieda J, Obeso JA. Clinical and CT scan findings in a case of cyanide intoxication. *Mov Disord* 1989;4(2):188-193.
123. Smith JS, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three year follow-up. *BMJ* 1973;1(5849):318-321.
124. Norkool DM, Kirkpatrick JN. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: a review of 115 cases. *Ann Emerg Med* 1985; 14(12):1168-1171.
125. Galasko D, Salmon DP, Craig UK, Thal LJ, Schellenberg G, Wiederholt W. Clinical features and changing patterns of neurodegenerative disorders on Guam, 1997-2000. *Neurology* 2002;58(1):90-97.
126. Tisch S, Brew B. Parkinsonism in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy. *Neurology* 2009;73(5):401-403.
127. Krauss JK, Jankovic J. Head injury and posttraumatic movement disorders. *Neurosurgery* 2002;50 (5):927-939.
128. Krauss JK, Tränkle R, Kopp KH. Posttraumatic movement disorders after moderate or mild head injury. *Mov Disord* 1997;12(3):428-431.
129. Richardson JC, Chambers RA, Heywood PM. Encephalopathies of anoxia and hypoglycemia. *Arch Neurol* 1959;1(2):178-182.
130. Németh AH. The genetics of primary dystonias and related disorders. *Brain* 2002;125(Pt 4):695-721.
131. Kumar S, Fowler M, González-Toledo E, Jaffe SL. Central pontine myelinolysis, an update. *Neurol Res* 2006;28(3):360-366.
132. Lang AE, Marsden CD, Obeso JA, Parkes JD. Alcohol and parkinson disease. *Ann Neurol* 1982; 12(3):254-256.
133. Deuschl G, Bain PG, Brin M. Consensus statement of the movement disorder society on tremor. Ad Hoc Scientific Committee. *Mov Disord* 1998; 13(Suppl 3):2-23.
134. Louis ED, Levy G, Cote LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2001;58(10):1630-1634.
135. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in patients with essential tremor: prevalence, clinical correlates, and electrophysiologic characteristics. *Arch Neurol* 2003;60(3): 405-410.
136. Wick JY, Zanni GR. Essential tremor: symptoms and treatment. *Consult Pharm* 2008;23(5):364-370, 375-377.
137. Foltyne T, Barker R, Brayne C. Vascular parkinsonism: a review of the precision and frequency of the diagnosis. *Neuroepidemiology* 2002;21(1): 1-7.
138. Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, Revesz T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord* 2004;19(6):630-640.
139. Bhatoe HS. Movement disorders caused by brain tumours. *Neurol India* 1999;47(1):40-42.
140. Peckham EL, Hallett M. Psychogenic movement disorders. *Neurol Clin* 2009;27(3):801-819.