

PARKINSONISMOS ATÍPICOS DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

ATYPICAL PARKINSONISM CORTICOBASAL DEGENERATION

SACRISTÁN HE¹, CVITANICH FR², MENTANA N²

RESUMEN

Las enfermedades que afectan a los núcleos de la base, se caracterizan por presentar lentitud y reducción en la amplitud del movimiento (bradicinesia-hipocinesia), a menudo asociados a temblor, rigidez y alteraciones posturales. El término parkinsonismo hace referencia a estos hallazgos, cuya etiología más frecuente es la enfermedad de Parkinson (EP). Existen parkinsonismos acineto-rígidos, especialmente sin temblor, que no responden a la L-dopa y corresponden a uno de los siguientes trastornos neurodegenerativos: 1-parálisis supranuclear progresiva (PSP), 2-atrofia multisistémica (MSA), o 3-degeneración corticobasal (DCB). Cada uno de ellos posee signos y síntomas característicos que los distinguen de la EP, pero éstos pueden no estar presentes al comienzo de la enfermedad. Estas condiciones habitualmente no responden a las drogas dopaminérgicas y deben ser abordadas correctamente en fase precoz. El principal problema es que los pacientes con signos y síntomas clínicos típicos de la EP pueden tener patologías muy diversas y los pacientes con la misma patología pueden tener diferentes signos y síntomas clínicos (parkinsonismos atípicos de presentación típica o atípica). Recientemente, ha crecido el interés en el conocimiento de estas enfermedades, caracterizadas por una acumulación intracelular anormal de proteínas mal plegadas, tales como tau (PSP y DCB) y

SUMMARY

Diseases that affect the basal nuclei are characterized by slowness and reduction in the range of movement (bradykinesia-hypokinesia), often associated with tremor, rigidity, and postural alterations. The term parkinsonism refers to these findings, the most common etiology of which is Parkinson disease (PD). There are akineto-rigid parkinsonism, especially without tremor, that do not respond to L-dopa and correspond to one of these three neurodegenerative disorders: 1-progressive supranuclear palsy (PSP), 2-multiple system atrophy (MSA), or 3-corticobasal degeneration (CBD). Each of them has characteristic signs and symptoms that distinguish them from PD, but these may not be present at the beginning of the disease. These conditions usually do not respond to dopaminergic drugs and must be addressed correctly in the early phase. The main problem is that patients with typical clinical signs and symptoms of PD can have very diverse pathologies and patients with the same pathology can have different clinical signs and symptoms (atypical parkinsonism with typical or atypical presentation). Recently, interest has grown in the knowledge of these diseases, characterized by an abnormal intracellular accumulation of misfolded proteins, such as tau (PSP and CBD) and α -synuclein (MSA). Knowledge of the characteristic signs and symptoms of PSP, MSA and CBD are essential for adequate diagnostic and therapeutic management of patients

1. Servicio de Neurología. Director CODEI. Instituto Municipal de Rehabilitación "Dr. Anselmo Marini". Vicente López. Buenos Aires. Argentina. Profesor Titular de Neurología. Facultad de Medicina. Universidad de Morón. Profesor Adjunto de Neurología. Facultad de Medicina. UBA. Argentina.

2. Unidad Docente Hospitalaria. Hospital Prof. Bernardo Houssay. Facultad de Medicina. UBA. Argentina.

e-mail: hsacri@hotmail.com

Fecha de recepción: 31 de Octubre de 2023

Fecha de aceptación: 30 de Noviembre de 2023

α -sinucleína (MSA). El conocimiento de los signos y síntomas característicos de PSP, MSA y DCB son esenciales para un adecuado manejo diagnóstico y terapéutico de los pacientes que padecen parkinsonismos atípicos. La DCB constituye una entidad poco frecuente. En el presente trabajo desarrollaremos las características clínicas y diversas opciones de tratamiento.

Palabras clave: Parkinsonismos, degeneración corticobasal, diagnóstico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La degeneración corticobasal (DCB) constituye una enfermedad neurodegenerativa, progresiva que se acompaña de un parkinsonismo asimétrico y deterioro cognitivo [1]. Se integra al grupo de las *taupatías* y se debe a una acumulación intracelular, anormal de la proteína *tau* mal plegada. El examen histopatológico por necropsia permite arribar al diagnóstico inequívoco de la enfermedad [2]. La DCB debe diferenciarse del síndrome corticobasal (SCB), caracterizado por compromiso cognitivo y desórdenes del movimiento, asociado a una atrofia asimétrica de la corteza perirrolándica fronto-parietal y de los núcleos de la base (sustancia nigra y pálido-estriado). Si bien la DCB constituye la principal causa del SCB, otras afecciones pueden simularla, a saber: 1- parálisis supranuclear progresiva (PSP), 2- enfermedad de Alzheimer (DTA), 3- demencia fronto-temporal (DFT) y 4- enfermedad por cuerpos de Lewy (ECL). Al coexistir múltiples entidades con el mismo síndrome, se dificulta el diagnóstico clínico de la DCB [3].

Antecedentes Históricos

Rebeiz, Kolodny y Richardson (1968), describen por primera vez la DCB. Reportan tres casos clínicos de pacientes con anomalías motoras y de la postura. Destacan la existencia de bradicinesia, temblor, distonía, rigidez, falta de destreza motora, adormecimiento de un miembro y trastornos en la marcha. A este cuadro clínico lo denominan “degeneración gangliónica cortico basal (DGCB)”, basándose en los hallazgos anátomo-patológicos de los

suffering from atypical parkinsonism. CBD is a rare entity. In the present work we will develop the clinical characteristics and various treatment options

Keywords: Parkinsonism, corticobasal degeneration, diagnosis, treatment

pacientes, donde se evidenció atrofia cortical fronto-parietal asimétrica, pérdida de neuronas en la sustancia nigra (SN) y neuronas edematosas (células acromáticas) [4]. El término DCB fue acuñado por primera vez por Gibb, Luthert y Marsden (1989) al describir otra serie de casos similares [5].

Epidemiología

La DCB es una entidad neurológica infrecuente, con una incidencia menor al 1/100.000 habitantes/año. Representa el 4-6% de pacientes con parkinsonismos [3]. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han reportado algunos casos familiares [6]. La edad promedio de inicio de los síntomas es a partir de la sexta década, siendo el caso más joven reportado a los 43 años. No hay grandes diferencias en la prevalencia con relación al sexo y no hay factores raciales y/o étnicos conocidos [2].

Factores ambientales

No se reportan factores medioambientales (tóxicos o agentes infecciosos) asociados a la DCB [1]. Se ha descrito un agrupamiento geográfico de las *taupatías* a favor de factores ambientales que podrían tener relevancia en su génesis [6].

CUADRO CLÍNICO

La DCB, se trata de un trastorno del movimiento asociada a un cuadro de déficit cognitivo [7]. La presentación clásica se engloba dentro del SCB, caracterizado por alteraciones motoras y cognitivas de curso progresivo. Sin

embargo, se reconocen otros fenotipos, como el síndrome frontal espacial y de conducta (SFB), variante agramatical no fluente de la afasia progresiva primaria (APP) y el síndrome de la PSP [9] (Tabla 1). Las manifestaciones clínicas de la DCB, resultan de un compromiso cortical y de los núcleos de la base. Las manifestaciones motoras comprenden un parkinsonismo asimétrico, distonía, mioclonías, inestabilidad postural y caídas. Las manifestaciones conductuales comprenden afasia, apraxia, el fenómeno del miembro alienado y la anestesia cortical parietal, como expresión de los signos corticales más representativos [10].

SÍNTOMAS MOTORES

Parkinsonismo

El parkinsonismo, puede manifestarse de diversas maneras, siendo la más característica, una forma acineto-rígida, asimétrica o unilateral [9], aunque se han reportado casos aislados de presentación bilateral y simétrica [10]. El paciente puede presentar rigidez, bradicinesia, temblor e inestabilidad postural, asociada a trastornos de la marcha [9]. El temblor es atípico, por lo general de alta frecuencia (mayor a 6 Hz) y a diferencia de la enfermedad de Parkinson idiopática (EP), del tipo postural o de acción [10].

Distonía y mioclonías

Al comienzo de la enfermedad, la mayoría de los pacientes desarrollan un cuadro de distonía, acompañado de mioclonías. Comprometen principalmente a los miembros superiores y raramente a los miembros inferiores y párpados (blefaroespasmos) [9,10]. Una posición típica es la del puño cerrado, que usualmente se acompaña de dolor [9].

Trastornos oculomotores

La DCB, se asocia a un compromiso oculomotor, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con la PSP. Suele observarse una dificultad o retraso de la mirada conjugada, al inicio de los movimientos sacádicos, en el eje horizontal, tal el caso de la DCB y en el eje vertical (PSP), aunque infrecuente [1].

SÍNTOMAS NO MOTORES

El deterioro cognitivo paulatino, constitu-

ye la manifestación de disfunción cortical más frecuente, debido a un compromiso frontoparietal asimétrico. Incluso ésta, puede ser la única forma de presentación de la enfermedad.

Disfunción ejecutiva y cambios conductuales

El paciente puede presentar cambios conductuales, de la personalidad y del juicio, fallas en la planificación, amnesia y discalculia. Dentro de las alteraciones conductuales, se observan comportamientos compulsivos, bizarros y antisociales, irritabilidad, desinhibición, apatía, depresión y ansiedad. Se ha descrito hipersexualidad, y conductas alimentarias compulsivas (Kluber y Bucy) [9]. Este conjunto de signos y síntomas, asociado a las alteraciones viso-espaciales, comprende uno de los fenotipos posibles de presentación de la DCB, el síndrome fronto-basal (SFB) [9,10].

Afasia

Los pacientes con afasia presentan un discurso forzado, agramatical y no fluente, conservando la comprensión de palabras aisladas, con dificultad en la comprensión de oraciones complejas [9], manifestándose como un síndrome de APP no fluente.

Apraxia

La apraxia se objetiva en los miembros superiores e inferiores y a nivel oro-bucal. En las extremidades superiores, la apraxia suele ser bilateral y distal, dificultando la imitación de gestos con la mano (movimientos intransitivos) y la manipulación de objetos (movimientos transitivos). En cambio, a nivel de los miembros inferiores, se presenta como dificultad para iniciar la marcha (apraxia de la marcha), e incremento del riesgo de caídas [1,10].

Miembro alienado

La alienación de un miembro es un signo clásico del SCB, que refleja una disfunción de la corteza parietal contralateral [2]. Se define como la sensación subjetiva de extrañeza de un miembro que toma voluntad propia. Existen dos posibles variantes para este fenómeno: 1- la variante posterior o sensorial, que se relaciona con una heminegligencia sensorial. El ejemplo típico es la levitación del miembro superior, que puede ser iniciada mediante estímulos táctiles; 2- la variante anterior o motora,

se caracteriza por prender diferentes segmentos corporales, ropa, muebles e incluso personas de su alrededor de forma involuntaria [9]. Muchos de los pacientes no son conscientes de estos movimientos o si lo son, generan sentimientos de disgusto y/o rechazo [9,10].

Hipoestesia cortical

Se caracteriza por adormecimiento de un miembro y parestesias, asociado al miembro alienado. Puede observarse pérdida de la discriminación epicrítica, agrafoestesia, asternognosia y fenómeno de extinción de los estímulos [1]. La pérdida de discriminación epicrítica, resulta en la incapacidad de diferenciar dos estímulos puntuales aplicados en vecindad. La agrafoestesia se define como la incapacidad de reconocer letras o números escritos sobre la piel. La asternognosia es la pérdida de la capacidad de identificar y reconocer la forma y naturaleza de un objeto mediante la palpación, en ausencia de un estímulo visual.

El fenómeno de extinción de estímulos es el defecto en reconocer un mismo estímulo aplicado en forma simultánea en dos áreas simétricas del cuerpo. Las funciones cognitivas, pueden ser evaluadas pidiendo al paciente que realice una serie de pruebas con los ojos cerrados, a saber: 1-puede utilizarse un objeto punzo-cortante (compás de Weber) y pedirle que indique cuándo siente que lo están tocando en dos sitios distintos, evaluando compromiso de la discriminación; 2- se puede escribir una letra o número en la palma de la mano y/o pulpejo de los dedos y pedirle al paciente que la reconozca, y así evaluar la agrafoestesia; 3- para poner en evidencia la asternognosia, se le da al paciente un objeto y se le pide que lo identifique; 4- para objetivar el fenómeno de extinción de estímulos, hay que tocar al paciente en el dorso de ambas manos en forma simultánea y luego en forma separada, repitiendo esta acción en forma reiterada e intercalada, interrogando al paciente, si reconoce cuándo está siendo tocado en una o dos manos.

Tabla 1. Criterios de diagnóstico clínico del SCB.

Síndrome	Criterios de diagnóstico
SCB probable	Presentación asimétrica de al menos dos de los siguientes criterios: rigidez y/o bradicinesia en un miembro, distonía y/o mioclonías, sumado al menos a dos de los siguientes criterios: apraxia oro-bucal o apraxia de un miembro, déficit sensorial cortical, fenómeno de un miembro alienado.
SCB posible	Presentación simétrica o asimétrica de uno de los siguientes criterios: rigidez y/o bradicinesia de un miembro, distonía y/o mioclonías, sumado a uno de los siguientes criterios: apraxia oro-bucal o apraxia de un miembro, déficit cortical sensorial, fenómeno de un miembro alienado.
SFB	Presentación de dos de los siguientes criterios: disfunción ejecutiva, cambios conductuales o de la personalidad, déficit viso-espacial.
APP nf	Elocución no fluente, con discurso forzado y agramatical, sumado a uno de los siguientes criterios: dificultad en la comprensión de oraciones con preservación de la comprensión de palabras aisladas, apraxia del habla.
PSP	Presentación de tres de los siguientes criterios: rigidez o bradicinesia axial o simétrica de ambos miembros, inestabilidad postural o caídas a repetición, distonía, incontinencia urinaria, cambios conductuales, parálisis supranuclear de la mirada conjugada vertical, o lentificación de los movimientos sacádicos en el eje vertical, habitualmente hacia abajo.

Síntomas pre-motores

Independientemente del cuadro motor, los cambios conductuales, la disfunción ejecutiva y las alteraciones del lenguaje constituyen los síntomas centrales de la DCB y frecuentemente constituyen las manifestaciones al inicio de la enfermedad. De esta forma, estos síntomas no motores pueden preceder a la aparición de los síntomas motores, de presentación tardía [11].

GENÉTICA Y PATOLOGÍA

Estudios neuropatológicos y genéticos demuestran que la proteína microtubular *tau*, juega un rol patogénico en la DCB (Fig.1). Se denominan *taupatías*, aquellas patologías donde la disfunción de esta proteína es el factor determinante de la patogénesis. Existen distintos perfiles bioquímicos de las isoformas de la proteína *tau*, según estén presentes tres o cuatro repeticiones en el dominio de unión a los microtúbulos, 3R o 4R respectivamente. La DCB, se trata de una *taupatía* 4R, al igual que otras enfermedades neurodegenerativas, como la PSP y variantes de la DFT [7]. La disfunción de la proteína *tau* podría estar ligada a mutaciones en el gen MAPT, que codifica a la proteína *tau* asociada a microtúbulos (*microtubule-associated protein tau*), altamente expresada en células del sistema nervioso central. Este gen está localizado en el cromosoma 17q21.3, y es requerido para el ensamblaje y estabilidad

del microtúbulo [7]. A partir de mutaciones en MAPT, se podrían producir modificaciones post-traduccionales de *tau*, predominantemente una hiperfosforilación [6]. Sin embargo, se desconoce el mecanismo celular subyacente a la hiperfosforilación de *tau*. La presencia de una *tau* hiperfosforilada, disminuiría la afinidad de ésta a los microtúbulos, conduciendo a alteraciones funcionales microtubulares, ya sea en una pérdida o ganancia de su función. La proteína *tau* disociada tendría una mayor tendencia a la polimerización, formando inclusiones neurofibrilares en células de la neuroglía y neuronas, siendo los astrocitos los primeros en afectarse [2,7]. (Figura 2). El compromiso de la microglía, juega un rol determinante en la patogénesis de la DCB. Un estudio de biología molecular (2010), describe un mecanismo por el cual una alteración en la señalización de la microglía lleva a la inflamación neuronal y en consecuencia a la hiperfosforilación de *tau* [7]. Además de las mutaciones en el gen MAPT, se observa

Figura 1. Imagen de criomicroscopía electrónica de la proteína tau en la DCB. La estructura está representada de forma espacial, coloreada acorde a los dominios de repetición. La estructura se dividió en dos tipos: tipo 1 con un solo protofilamento y tipo 2 con dos protofilamentos, relacionados por una simetría C2 [18].

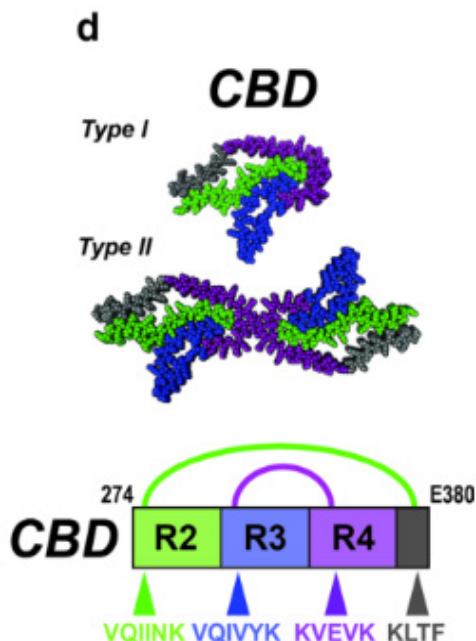
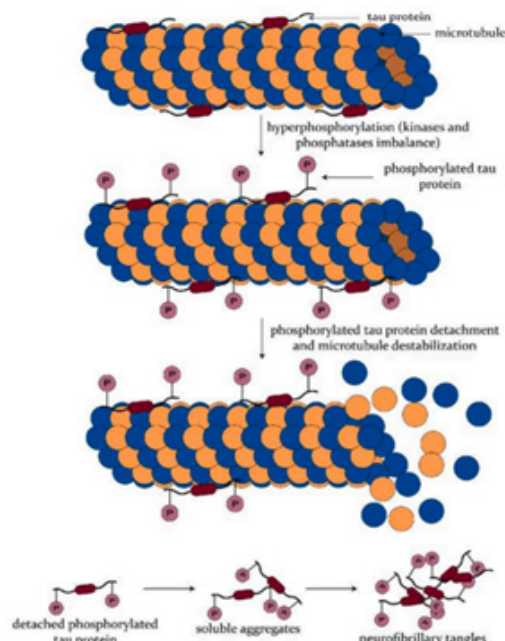


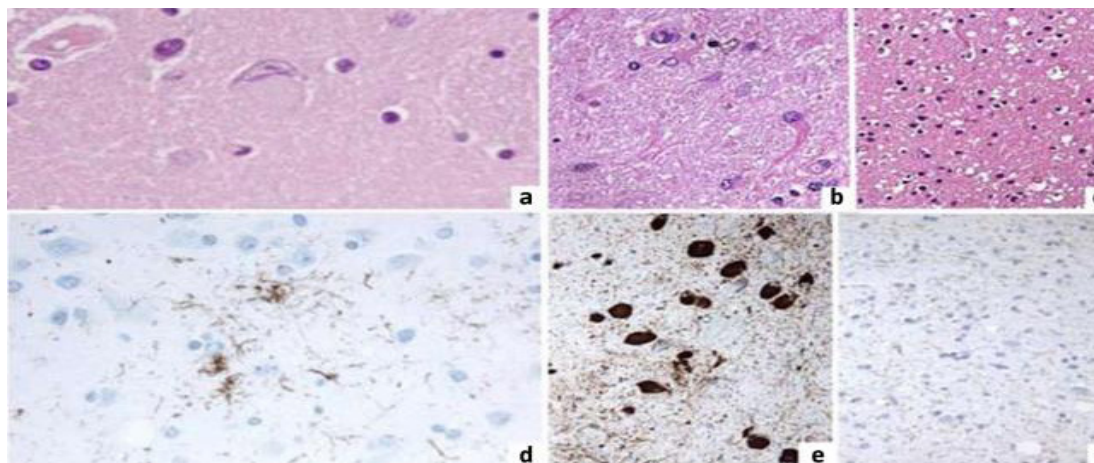
Figura 2. Formación de las inclusiones neurofibrilares. Normalmente la proteína *tau* actúa como una proteína asociada al microtúbulo. En condiciones patológicas, la proteína tau se hiperfosforila, desestabilizando el microtúbulo a partir de la disociación de éste. La proteína *tau* fosforilada se une entre sí, para formar las inclusiones neurofibrilares [15].



un aumento en la frecuencia de expresión del haplotipo H1 del gen MAPT en pacientes con DCB [6,7]. Se han descrito mutaciones en el gen que codifica a la proteína GRN (PGRN o progranulina), mutaciones en la quinasa LRRK2 y mutaciones en la proteína básica oligodendro-cítica asociada a mielina (PBOM). Muchas de estas mutaciones también están presentes en la PSP [2,8]. El proceso neurodegenerativo, tendría lugar, como consecuencia de inclusiones de la proteína *tau*. Macroscópicamente, se constata atrofia asimétrica de la corteza fronto-parietal y

de los núcleos de la base. Histológicamente, se observan 1-placas de astrocitos, 2- espongiosis, 3- neuronas abalonadas y acromáticas y 4-oligodendrocitos en ovillos. Las inclusiones afectan a la corteza cerebral, núcleos de la base, diencéfalo y tronco cerebral (Fig. 3). Su distribución espacial en el SNC determina la presentación clínica en el paciente [3,7]. Estos hallazgos hacen al diagnóstico de DCB y en ocasiones, se pueden solapar con aquellos observados en la PSP, dificultando el diagnóstico diferencial entre DCB y PSP [2,7].

Fig. 3. DCB. a) Neuronas ‘abalonadas’ con núcleo excéntrico y dispersión de la sustancia de Nissl (H/E, 63×); b) Pérdida neuronal y gliosis astrocitaria notables en el mesencéfalo (H/E, 40×); c) Pérdida neuronal y espongiosis focal en la corteza frontal (H/E, 20×); d) Placa astrocítica, característica de degeneración corticobasal, que representa acúmulos de *tau* en los segmentos distales de los astrocitos (AT8, 40×); e) Depósitos intraneuronales de *tau* fosforilada (AT8, 40×); f) Depósitos de *tau* fosforilada que forman ‘hebras neuropílicas’ (AT8, 40×).[32].



ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Resonancia magnética cerebral.

Se observa una retracción de la corteza cerebral asociada a una acentuación (ensanchamiento y profundización) de los surcos corticales a

nivel de la convexidad fronto-parietal, asimétrica y contralateral al hemisferio afectado. Este hallazgo, compatible con atrofia, puede extenderse a las regiones del hipocampo, el giro temporal superior y en el núcleo estriado [16].

Fig. 4. Imagen de RMN, secuencia axial T1, de un paciente con diagnóstico de DCB, confirmado por anatomía patológica. La serie de cortes axiales en T1 muestra una retracción cortical fronto-parietal, bilateral, asimétrica, a predominio del hemisferio cerebral derecho [16].

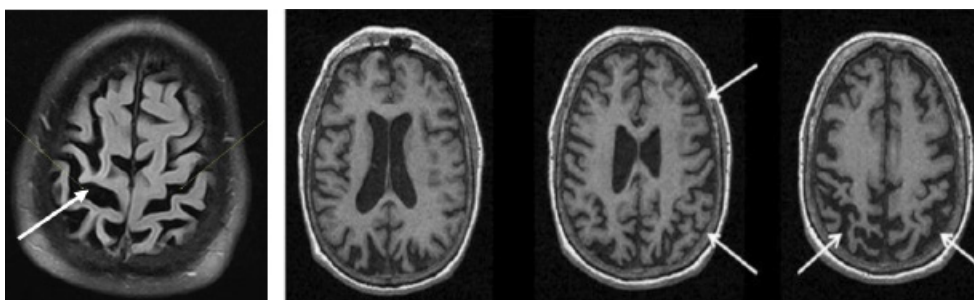


Tabla 2. DCB. Criterios de diagnóstico anatomopatológicos [21].

Criterios mayores	1. Lesiones neuronales y de la glía, con patología <i>tau</i> . Lesiones filiformes y placas astrocitarias en la sustancia gris y blanca asociado a inmunorreactividad <i>tau</i> prominente en procesos celulares. 2. Lesiones inmunorreactivas <i>tau</i> en núcleos caudado y putamen. 3. Marcada pérdida (despoblación) neuronal en la SN. 4. Despoblación neuronal y astrogliosis cortical (típicamente más acentuada en circunvoluciones frontal superior, parietal superior y pre y post rolándica.
Criterios de apoyo	1. Retracción (atrofia) de la corteza cerebral parasagital y perirrolándica asociada a retracción frontal posterior, espongiosis cortical, adelgazamiento del cuerpo caloso, retracción de la cabeza del caudado, disminución del volumen talámico y palidez de la SN. 2. Neuronas acromáticas o abalonadas. 3. Lesiones neurofibrilares en núcleos monoaminérgicos del tronco cerebral (locus coeruleus y SN). Antigamente denominados cuerpos cortico-basales. 4. Cuerpos de inclusión argirófilos <i>tau</i> positivos a nivel de los oligodendrocitos, denominados en ovillos. 5. Indemnidad de las circunvoluciones hipo y parahipocámpicas.
Criterios de exclusión	1. Placas seniles y ovillos neurofibrilares tipo Alzheimer. 2. Cuerpos de Pick con márgenes claramente definidos. 3. Cuerpos de Lewy intracelulares (patología alfa-sinucleína). 4. Inmunorreactividad a la ubiquitina. 5. Lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas focales.

Tomografía por emisión de positrones

Se utiliza PET-TC tras la administración intravenosa de flúor desoxiglucosa (FDG). En la DCB, se observa un hipo metabolismo bilateral, asimétrico, de la corteza fronto-parietal, tálamo y región de los núcleos de la base, contra-lateral al hemisfero clínicamente más afectado.

El hipo metabolismo en la corteza parietal permite diferenciar la DCB de la PSP [16].

DAT SPECT

La captación del transportador presináptico de dopamina (DAT) resulta habitualmente anormal en los pacientes con SCB. Sin embargo, el compromiso de la sustancia nigra (SN), suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad, por lo que un hallazgo normal en este tipo de estudio no excluye el diagnóstico de la enfermedad [6].

Fig. 5. Paciente de 76 con un SCB asociado a un deterioro cognitivo leve. El estudio PET-TC con FDG muestra un hipo metabolismo severo en todo el hemisferio derecho, que incluye la región de los núcleos de la base y el tálamo, siendo más pronunciado en la corteza témporo parietal (flecha blanca) [17].

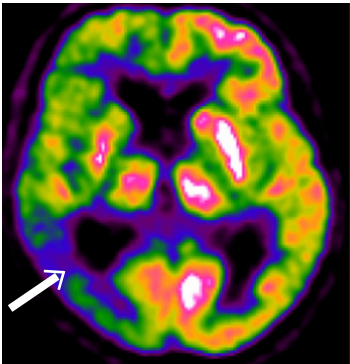
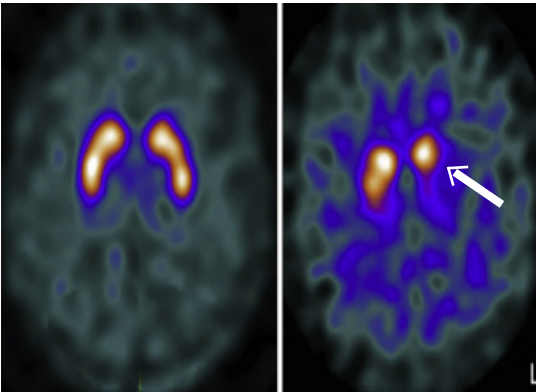


Fig. 6. Estudio DAT SPECT de un paciente sano control (izquierda) y un paciente con SCB (derecha). El paciente con SCB presenta una captación disminuida de DAT de forma bilateral y asimétrica a nivel del putamen, siendo menor a nivel del hemisferio cerebral izquierdo (flecha blanca) [6].



DIAGNÓSTICO

La existencia de diversos fenotipos clínicos de la DCB y la ausencia de manifestaciones patognomónicas, dificulta arribar a un diagnóstico de certeza únicamente por el cuadro clínico. Éste se logra exclusivamente por medio de la anatomía patológica. Sin embargo, determinadas características clínicas deben hacer sospechar una DCB probable o posible (Tabla 3). La presencia de alguno de los fenotipos de presen-

tación, el comienzo insidioso y la progresión gradual, la edad de aparición mayor a 50 años y la duración de los síntomas al menos por espacio de un año son algunos de los criterios de diagnóstico. Se deben descartar otras patologías neurodegenerativas por medio del examen clínico y los estudios de neuroimágenes. Estas últimas no se incluyen dentro de los criterios diagnósticos, debido a que no existen imágenes específicas de la DCB [9,12].

Tabla 3. Criterios de diagnóstico clínico de la DCB [22].

	CBD esporádica probable	CBD posible
Presentación	Comienzo insidioso y curso lentamente progresivo	
Duración mínima de síntomas	1 año	
Edad de inicio	50 años	No hay mínimo
Historia familiar (2 parientes)	Criterio de exclusión	Permitido
Fenotipos permitidos	SCB probable, SFB, APP nf + 1 síntoma de SCB	SCB posible, SFB, APP nf, PSP + 1 síntoma de SCB distinto de rigidez y bradicinesia
Mutación genética de tau	Criterio de exclusión	Permitido

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico presuntivo de la DCB es clínico. Debe diferenciarse de otras patologías de presentación similar, siendo las más características la EP y otros parkinsonismos atípicos. Dentro de las etiologías asociadas a este síndrome, se incluyen enfermedades neurodegenerativas, infecciones y/o lesiones focales adquiridas [9] (Tabla 4).

Parálisis Supranuclear Progresiva

La PSP, al igual que la DCB, constituye una taupatía que puede manifestarse mediante diversos síndromes, muchos de los cuales también constituyen una forma de presentación de la DCB. La forma de presentación más frecuente de la PSP es el síndrome de Richardson-Steele-Olszewski (40%). Existen algunas particularidades de PSP que podrían ayudar al diagnóstico diferencial. Dentro de éstas, se incluyen la parálisis de la mirada conjugada en el eje vertical

habitualmente hacia abajo, parkinsonismo acinetorígido, simétrico (aunque en algunos casos puede ser asimétrico) de inicio más temprano y respuesta variable a la L-dopa [2,13].

Enfermedad de Parkinson

Otro desafío diagnóstico lo constituye la EP, integrada dentro del grupo de las alfa sinucleinopatías. Ésta se caracteriza por trastornos motores y no motores, siendo los primeros los síntomas cardinales de la enfermedad. Tienen en común con la CDB la presentación asimétrica de rigidez, bradicinesia, trastornos posturales y temblor. En este último, radica una de las principales diferencias. En la EP se observa un temblor de reposo, de baja frecuencia, de 4-6 Hz, en forma de “cuenta monedas”, abducción y aducción de los dedos de la mano en el eje del dedo mayor, pronosupinación de manos o la combinación entre ellos. Éste se puede objetivar con el paciente sentado, relajado, con sus manos apoyadas sobre ambos muslos. Ade-

más, dicho temblor puede aparecer al cabo de algunos segundos a manera de un temblor postural al extender ambos miembros superiores (temblor re-emergente). Por otro lado, también comparten algunos síntomas no motores, tales como depresión, apatía, trastornos cognitivos, disfunción ejecutiva. En la EP se pueden evidenciar alucinaciones, delirios, trastornos autonómicos, trastornos del sueño y anormalidades sensoriales como anosmia. Por último, una clave diagnóstica para descartar la EP y orientar el diagnóstico hacia la DCB, lo constituye la falta de respuesta terapéutica a un ciclo de L-dopa [14].

Tabla 4. Etiologías del Síndrome corticobasal (SCB)

Enfermedades neurodegenerativas	• Degeneración corticobasal • Parálisis supranuclear progresiva • Enfermedad de Parkinson • Enfermedad de Alzheimer • Demencia frontotemporal • Demencia por cuerpos de inclusión en la enfermedad de las neuronas motoras • Enfermedad de cuerpos de inclusión de neurofilamentos
Infecciones	• Enfermedad de Jakob-Creutzfeldt (CJD) • Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Lesiones focales adquiridas	• Enfermedad cerebrovascular isquémica • Enfermedad de Karl Theodor Fahr • Masa ocupante
Misceláneas	• Síndrome antifosfolípido primario • Ataxia espinocerebelosa tipo 8

ESCALAS DE EVALUACIÓN

Lang A, Stebbins G, Boxer A y col (2020), desarrollan una escala de evaluación funcional de pacientes con DCB, denominada “Cortical Basal ganglia Functional Scale” (CBFS). Se trata de una escala novedosa, que evalúa las experiencias de la vida diaria (“EVD”) y el grado de deterioro conductual, del lenguaje y cognitivo en pacientes con taupatías (4RT). La escala CBFS consta de 14 preguntas sobre EVD motoras y 17 preguntas sobre EVD no motoras, cada una de las cuales se califica de acuerdo a la escala Likert de 5 puntos de 0 a 4, donde 0 = normal, 1= compromiso insidioso 2= compromiso leve, 3= compromiso moderado y 4 = compromiso severo. Las preguntas son para el paciente, pero pueden ser respondidas por el paciente o por su cuidador. Si hay desacuerdo entre ambos, se debe utilizar la respuesta del cuidador. Cada pregunta debe ser analizada cuidadosamente y tiene en cuenta el cuadro clínico en las dos últimas semanas. No se debe dejar preguntas sin responder. Dicha escala fue actualizada (mayo/2021). El tiempo estimado en responder las preguntas es de 25 minutos. No se dispone en la actualidad de una traducción validada en castellano [23].

TRATAMIENTO

Actualmente, no existen tratamientos que puedan modificar el curso biológico de la DCB. Por lo tanto, el objetivo de la terapéutica es el tratamiento sintomático, mejorando así la calidad de vida del paciente. Se basa en dos pilares, el tratamiento farmacológico y la rehabilitación. Se debe abordar de manera multidisciplinaria, con la participación de distintos especialistas que incluyan neurólogos, psiquiatras, fisiatras, terapistas ocupacionales, fonoaudiólogos y cuidados paliativos [1, 13, 19].

Tratamiento de los Síntomas Motores Parkinsonismo

En general, los pacientes con DCB no responden a la terapia con formulaciones estándar de L-dopa, pero hasta en un 33% de los pacientes puede observarse una leve mejoría de los síntomas acineto-rígidos. Rara vez se observan

complicaciones motoras (disquinesias) [30]. Debido a ello, en fase precoz o en aquellos casos donde el diagnóstico presuntivo no resulta claro aún, se puede ensayar esta terapia. Ante la falta de mejoría, se aumenta paulatinamente la dosis de L dopa a 1000 mg/día y se mantiene al menos por 2 meses, para considerar al paciente como no respondedor (Recomendación grado B) [29]. Por otro lado, los agonistas dopaminérgicos deben ser evitados por la falta de eficacia y por la alta tasa de efectos adversos. Para el tratamiento del temblor postural y de acción, el propranolol demostró tener buenos resultados en un 20% de los pacientes (Recomendación grado B) [1, 6,13, 19].

Mioclónías

Los fármacos recomendados para el tratamiento de las mioclónías son el levetiracetam y/o clonazepam. Este último, en una dosis de 2-6 mg/día, demostró una leve mejoría de las mioclónías hasta en un 25% de los casos (Recomendación grado B) [1, 6,13, 19].

Distonía

Si bien existen diversos fármacos que pueden mejorar las distonías, sus múltiples efectos adversos limitan su uso, ya que sobrepasan los beneficios. Se trata de fármacos anticolinérgicos, benzodiacepinas, amantadina y fármacos depletores presinápticos de dopamina (tetrabenazina). La aplicación local de toxina botulínica puede producir una buena mejoría de la distonía focal en un 70% de los casos, por lo que su uso está recomendado (Recomendación grado B) [1,6,13,19, 28]

Tratamiento de Síntomas No Motores

Disfunción ejecutiva y cambios conductuales

Existen diversas estrategias para el manejo de los síntomas neuropsiquiátricos, farmacológicas como no farmacológicas. Es importante remarcar a los familiares o cuidadores la presencia de síntomas depresivos o cambios conductuales, enseñar cómo detectarlos y explicar que constituyen parte de la enfermedad. El tratamiento inicial es la psicoterapia, que puede asociarse a distintos fármacos. Si bien no existen ensayos clínicos randomizados, controlados respecto al uso de antidepresivos en

la DCB, puede iniciarse una prueba terapéutica con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en aquellos pacientes con depresión, ansiedad y trastornos obsesivos compulsivos. Algunos pacientes pueden presentar irritabilidad, psicosis o desarrollar conductas agresivas, cuyo manejo suele ser muy dificultoso, pudiendo prescribirse antipsicóticos atípicos como la clozapina y/o quetiapina, con un monitoreo adecuado de los niveles séricos, ante la posibilidad de empeorar el deterioro cognitivo o el parkinsonismo [6, 19]. Deben monitorearse los posibles efectos adversos hematológicos de la clozapina (leucopenia, anemia, trombocitopenia) con estudios hematológicos seriados, mensualmente, durante el primer año de tratamiento. En pacientes con apatía, se puede considerar el uso de modafinilo o metilfenidato, aunque no existe evidencia que lo respalde [20]. En aquellos pacientes que desarrollan deterioro cognitivo, se debe ayudar a la familia o cuidador mediante terapia ocupacional y un cambio en el estilo de vida. Esto incluye ejercicio aeróbico, dieta adecuada, buena rutina de sueño y mantenimiento de las relaciones sociales [20]. Se ha descrito el uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (donepecilo, galantamina o rivastigmina) y memantina de forma *off label*, debiendo tener en cuenta, los posibles efectos adversos de la medicación, en especial con el donepecilo (desinhibición y conductas compulsivas) [6].

Afasia y Apraxia

El tratamiento de esta sintomatología se basa principalmente en la terapia de rehabilitación. Por un lado, se pueden incluir ejercicios de fonoaudiología para aumentar el ritmo del discurso y el contenido. Además, practicar otras modalidades del lenguaje, como las señas, puede ayudar a facilitar la comunicación. Por otro lado, la terapia ocupacional puede contribuir en la apraxia de miembros, ya sea en reconocer y cambiar los objetos inseguros del hogar y en simplificar las tareas cotidianas [20]. Hanna-Pladdy (2003) reportan una mejoría de la apraxia ideomotora después de un accidente cerebrovascular, así como la apraxia asociada a la DCB luego de la terapia de rehabilitación.

Estrategias de Tratamiento

Al inicio de la enfermedad, se debe comenzar con los cuidados de soporte físico, psicológico y social. Esto incluye fisioterapia, terapia ocupacional y programas de prevención de caídas para mantener la movilidad y preservar la independencia funcional. La intervención temprana por fisioterapia mejora la marcha y el equilibrio. Existen estudios que correlacionan el ejercicio aeróbico con una mejoría en el equilibrio, una menor frecuencia de caídas y un aumento del rendimiento físico. A su vez, la terapia fonoaudiológica debe sugerirse para promover una mejor comunicación y prevenir bronco-aspiraciones. El apoyo nutricional es fundamental para asegurar una adecuada alimentación [6, 20]. A medida que la enfermedad progresa, la discapacidad del paciente y su dependencia al cuidador aumentan, por lo tanto, otro aspecto a evaluar en los controles médicos es el agotamiento del cuidador y su salud mental [6].

Cirugía de estimulación cerebral profunda

Se han ensayado procedimientos de cirugía de estimulación cerebral profunda en pacientes con DCB o SCB, utilizando como target al STN (núcleo subtalámico) o GPi (globo pálido interno), no demostrando beneficios [31].

TERAPIAS EMERGENTES

Actualmente, el litio, un inhibidor de GSK-3b, y davunetide, un péptido neuroprotector que estimula el ensamblaje de microtúbulos y reduce la fosforilación de la proteína *tau*, han sido evaluados como posibles terapias modificadoras de la enfermedad en pacientes con DCB. Recientemente, se llevó a cabo un estudio piloto en pacientes con SCB y PSP que recibieron litio, un inhibidor de la quinasa glucógeno sintetasa 3-beta (GSK-3b) que podría reducir la actividad de la quinasa que conlleva la hiperfosforilación de la proteína *tau*. Sin embargo, este estudio se detuvo tempranamente debido a que 13 de los 14 pacientes inscritos no pudieron tolerar el litio. Otro inhibidor de GSK-3B llamado NP031112 (tideglusib) ha sido estudiado en pacientes con PSP, pero aún no se han reportado los resultados. Pacientes

con una sospecha de patología *tau* que presentan diferentes fenotipos, incluyendo al SCB, PSP, APP nf y demencia fronto-temporal con parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, recientemente participaron en un estudio con davunetide intranasal, un octapéptido que interactúa con los microtúbulos y puede reducir la patología de *tau*. Sin embargo, en el grupo más grande de pacientes con PSP, el estudio no logró frenar la progresión de la enfermedad en comparación con un grupo que recibió un placebo, por lo que se han suspendido los estudios adicionales con davunetide. Es probable que la mayoría de los ensayos terapéuticos para la DCB, continúen centrándose en *tauopatías* en general, dadas las dificultades para predecir la patología subyacente utilizando solo criterios clínicos y la esperanza de modificar el mecanismo patológico presumido basado en la proteína *tau* de la enfermedad.

PRONÓSTICO

La DCB constituye una enfermedad neurodegenerativa no pasible de tratamiento definitivo. No existen en la actualidad terapias que modifiquen el curso biológico de la enfermedad. En dos estudios de sobrevida en pacientes con DCB la duración media estimada fue de 6,6 años (rango estimado entre 2 a 12 años) [24-25]. Aquellos pacientes con una sobrevida menor a un año sugieren un SCB debido a una CJD (26-27). Los pacientes con DCB, acentúan la sintomatología en forma lentamente progresiva. En el transcurso de la evolución clínica, estos pacientes pueden desarrollar fenotipos del SCB (DCB, DFT, APP nf). En un estudio de seguimiento prospectivo de pacientes con DCB, se describen factores predictivos de corta sobrevida, a saber: 1-bradicinesia bilateral, 2-síndrome de deterioro cortical frontal, 3-la existencia de al menos dos de los siguientes hallazgos extrapiramidales (temblor, rigidez, bradicinesia). Todos los pacientes estudiados con DCB fallecieron de complicaciones respiratorias (30).

CONCLUSIONES

Nuestro conocimiento de la DCB, se incrementa en los últimos años, con los avances en

el campo de la genética y en los estudios de diagnóstico por imágenes. Se deben reconocer los diferentes cuadros que integran el SCB y su diagnóstico diferencial con la DCB. Pueden establecerse diversas líneas de investigación respecto a validación de criterios de diagnóstico clínico, identificación de marcadores biológicos de la enfermedad y desarrollar diversas estrategias de tratamiento farmacológico y no farmacológico de la DCB dentro del grupo de las enfermedades degenerativas caracterizadas por la acumulación anormal de la proteína *tau*. El desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento permitirán en el futuro modificar la conducta biológica de la enfermedad, enlenteciendo o bien deteniendo su curso clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahapatra Robert K, Mark J Edwards, Jonathan M Schott, Kailash P Bhatia. Corticobasal degeneration, The Lancet Neurology, Volume 3, Issue 12, 2004, Pages 736-743, ISSN 1474-4422, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00936-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00936-6).
2. Pantelyat Alexander MD. FAAN. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. American Academy of Neurology. 2022.
3. Olanow Warren, Schapira Anthony, Obeso Jose. Parkinson's Disease and other movement disorders. Chapter 36. Harrison's Neurology in Clinical Medicine 2017: Pag 408-434.
4. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. Arch Neurol. 1968 Jan;18(1):20-33. doi: 10.1001/archneur.1968.00470310034003. PMID: 5634369.
5. Gibb WRG, Luthert PJ, & Marsden CD. Corticobasal degeneration. Brain 1989, 112(5), 1171-1192. doi:10.1093/brain/112.5.1171
6. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, & Lang, AE. Corticobasal degeneration. International Review of Neurobiology. 2019, doi:10.1016/bs.irn.2019.10.014
7. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. Nat Rev Neurol. 2011 May;7(5):263-72. doi: 10.1038/nrneurol.2011.43. Epub 2011 Apr 12. PMID: 21487420.
8. Stamelou M, Quinn NP, & Bhatia KP. "Atypical parkinsonism": New genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-A diagnostic guide. Movement Disorders, 2013; 28(9), 1184-1199. 2013. doi:10.1002/mds.25509
9. Armstrong MJ, Lang Anthony. Corticobasal Degeneration and Corticobasal Syndrome. Wolters and Baumann, "Parkinson Disease and Other Movement Disorders". Chapter 21. 2014; Pag 411-421
10. Vasilios C. Constantinides, George P. Paraskevas, Panagiotis G. Paraskevas, Leonidas Stefanis, Elisabeth Kapaki. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review, Clinical Parkinsonism & Related Disorders, Volume 1, 2019.
11. Suzee E. Lee MD, Gil D. Rabinovici MD, Mary Catherine Mayo MD, Stephen M. Wilson PhD, William W. Seeley MD, Stephen J. DeArmond MD, et al. Clinico pathological correlations in corticobasal degeneration. Ann Neurol. 2011 August; 70(2): 327-340. doi:10.1002/ana.22424.
12. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology. 2013 Jan 29;80(5):496-503. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1. PMID: 23359374; PMCID: PMC3590050.
13. Johannes Levin, Alexander Kurz, Thomas Arzberger, Armin Giese, Günter U. Höglinger. "The differential diagnosis and treatment of atypical parkinsonism", Review article, Deutsches Ärzteblatt International (2016).
14. Sacristán H.E, Serra Fulles J.A, Enfermedad de Parkinson. Consideraciones clínicas". Revista de Medi-

- cina Interna de Buenos Aires, vol. 18.nro 4. Oct, nov, dic, 2022.pag 149-160.
15. Anastassia M. Mena, Antonio P. Strafella. Imaging pathological tau in atypical parkinsonisms: A review, *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. Volume 7, 2022, 100155, ISSN 2590-1125, <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100155>
16. Saeed U, Lang AE and Masellis M. Neuroimaging Advances in Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian Syndromes. *Front. Neurol.* 2020. 11:572976. doi:10.3389/fneur.2020.572976
17. Walker Z, Gandolfo F, Orini S, Garibotto V, Agosta F, Nobili F. Clinical utility of FDG PET in Parkinson's disease and atypical parkinsonism associated with dementia. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018; 45(9), 1534–1545. doi:10.1007/s00259-018-4031-2
18. Vaquer-Alice J, Diamond MI, & Joachimiak LA. Tau strains shape disease. *Acta Neuropathologica* 2021; 142(1), 57–71. doi:10.1007/s00401-021-02301-7
19. Wilson D, Le Heron C, Anderson T. Corticobasal syndrome: a practical guide. *Practical Neurology* 2021; 21: 276–285.
20. Bluett B, Pantelyat AY, Litvan I, Ali F, Apetauerova D, Bega D, Bloom L, et. al. Best Practices in the Clinical Management of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome: A Consensus Statement of the Cure PSP Centers of Care. *Front. Neurol.* 12:694872. 2021. doi:10.3389/fneur.2021.694872
21. Dickson D, Bergeron C, Chin S, Duyckaerts C, Hooroupian D, Ikeda K, et al. Office of Rare Diseases neuropathological criteria for corticobasal degeneration. *J of Neuropatholog Exp Neurol.* 2002;61: 93-946.
22. Armstrong M.J, MD, Litvan I, MD, Lang A, MD, Bak T, MD, Bhatia K, MD, Borroni B, MD, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013; 80:496-503..
23. Lang A, Stebbins G, Wang P, Jabbari E, Lamb R, Morris H, et al. The Cortical Basal ganglia Functional Scale (CBFS): Development and preliminary validation. *Parkinsonism & Related Disorders* Volume 79, October 2020, Pages 121-126.
24. Murray R, Neumann M, Forman M, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy proven corticobasal degeneration. *Neurology.* 2007; 68:1274-1283.
25. Wenning G, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone C, McKee A, et. al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184-189.
26. Josephs K, Ahlskog J, Parisi J, Boeve B, Crum B, Giannini C, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol.*2009. 66:201-207.
27. Lee W, Simpson M, Ling H, McLean C, Collins et al. Characterizing the uncommon corticobasal syndrome presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19: 81-85.
28. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Movement Disorders*, 2001;16:252–257.
29. Kompoliti K, Goetz C, Boeve B, Maraganore D, Ahlskog J, Marsden C, et al. Clinical presentation and pharmacologic therapy in corticobasal degeneration. *Archives of Neurology.* 1998; 55:957–961
30. Frucht S, Fahn S, Chin S, et al. L-dopa induced dyskinesias in autopsy-proven cortical basal ganglionic degeneration. *Mov Disord*, 2000; 15:340-343.
31. Nicolaus R McFarland. Continuum. Movement Disorders. Diagnostic Approach to Atypical Parkinsonian Syndromes. 2016: 1128-1142.
32. Vicente-Alba P, Moreno-Carretero MJ, San Millán-Tejado B, Outomuro-Pérez JM. Variante conductual de la demencia frontotemporal como forma de presentación de la degeneración corticobasal. *REV NEUROL* 2018;67:436-440.