



Generalidades sobre los parkinsonismos atípicos

Overview of atypical parkinsonisms



¹**Dra. Melissa Castro Fernández**

Área de Salud Orotina-San Mateo, Alajuela, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0001-6012-3537>

²**Dra. Sofía Gamboa Miranda**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6581-7615>

³**Dra. María Fernanda Guevara Sigarán**

Investigadora independiente, San José, Costa Rica

 <https://orcid.org/0000-0002-6518-5953>

Recibido
06/11/2022

Corregido
23/12/2022

Aceptado
10/01/2023

RESUMEN

Existen varias patologías inexorablemente progresivas clasificadas como parkinsonismos atípicos. Este grupo incluye a la parálisis nuclear progresiva (PSP), la atrofia multisistémica (AMS), la degeneración corticobasal (DCB), y la degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Realizar el diagnóstico de un parkinsonismo atípico puede resultar complejo incluso para los neurólogos, gracias a la creciente variedad de fenotipos reconocidos, su etiología multifactorial y heterogeneidad clínica. El diagnóstico de estas enfermedades se basa principalmente en el aspecto clínico y en técnicas de imagen radiológicas. Hay aún mucha investigación por realizar con respecto a la etiología, la precisión diagnóstica y el tratamiento para poder mejorar así la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Parkinsonismo atípico; parálisis supranuclear progresiva; atrofia multisistémica; degeneración corticobasal; degeneración lobar frontotemporal; tauopatía.

ABSTRACT

There's a group of relentlessly progressive pathologies classified as atypical parkinsonisms, this group includes progressive supranuclear palsy (PSP), multiple system atrophy (MSA), corticobasal degeneration (CBD) and frontotemporal lobar degeneration (FTLD). Making a diagnosis can be complex even for neurologists due to a growing recognized phenotypic variability, multifactorial etiology, and clinical heterogeneity. The diagnosis of these pathologies is mainly based on the clinical features of each disease and in radiologic imaging techniques. There's still much research to be made regarding etiology, diagnostic accuracy and treatment to hopefully better the quality of life for these patients.



KEY WORDS: Atypical parkinsonism; progressive supranuclear palsy; multiple system atrophy; corticobasal degeneration; frontotemporal lobar degeneration; tauopathy.

¹Médico General, Caja Costarricense del Seguro Social, Área de Salud Orotina-San Mateo, Alajuela, Costa Rica. Código médico: MED17355. Correo: melissacastro1802@hotmail.com

²Médico General, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17393. Correo: sofigbm25@gmail.com

³Médico General, graduada de la Universidad de Costa Rica (UCR). Código médico: MED17413. Correo: mfsigaran@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Los parkinsonismos atípicos, también conocidos como síndromes Parkinson-plus, son un importante diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson. Es importante que se reconozcan algunas de las características particulares de estas patologías, ya que es fácil confundirlas, y aún hay investigaciones activas abordando los múltiples puntos que aún faltan de dilucidar sobre ellas (1). Fue ya hace más de 200 años, en 1817, que James Parkinson publicó la primera descripción de un parkinsonismo; sin embargo, es durante los últimos 20 años que se han acelerado los descubrimientos respecto a las diferentes etiologías y la patogenia (2).

Los parkinsonismos atípicos abarcan a un grupo de patologías neurodegenerativas más diseminadas que el Parkinson, entre las cuales se encuentran la parálisis nuclear progresiva (PSP), la atrofia multisistémica (AMS), la degeneración corticobasal (DCB) y la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) (3). La manifestación de cada una de estas patologías es similar, pero cada una de ellas posee particularidades que las distingue en diferentes entidades clínicas (4).

El tratamiento en la mayoría de estas patologías se basa en uso de medicamentos para resolución de síntomas y complicaciones asociadas, ya que en su mayoría no existen medicamentos específicos que logren detener la progresión de la enfermedad. Igualmente, en todos los casos, medidas de soporte como terapia física y ocupacional son esenciales para

mantener una buena calidad de vida en estos pacientes.

El objetivo de esta revisión es proveer un marco conceptual que de manera breve incluya la epidemiología, los signos y síntomas más característicos, la clasificación fenotípica y el tratamiento actual de los parkinsonismos atípicos. También se mencionan algunas expectativas respecto a posibles tratamientos que se encuentran en estudio. Todo esto es con el fin de que el clínico de primer nivel tome en cuenta la existencia de estas patologías y logre hacer una referencia oportuna en caso de verlo necesario; y que los médicos especialistas involucrados puedan educar y dar al paciente un diagnóstico certero, las terapias más apropiadas para su trastorno y consideren además la importancia de aportar a investigaciones a futuro dentro de sus posibilidades.

MÉTODO

La presente investigación consiste en una revisión bibliográfica de carácter descriptivo. La publicación se basó en artículos originales, de revisión, análisis retrospectivos y metaanálisis de relevancia científica, que aparecen en las bases de datos disponibles en el Sistema de Bibliotecas, Documentación e Información de la Universidad de Costa Rica (SIBDI), tales como: Scencedirect, Clinical Key, Cochrane y PubMed. Para localizarlos se utilizaron palabras claves como: “parkinsonismo atípico”, “parálisis supranuclear progresiva”, “atrofia

multisistémica”, “degeneración corticobasal”, “degeneración lobar frontotemporal” y “tauopatía”. Se decidió limitar la revisión a fuentes publicadas en el periodo comprendido entre 2018 y 2022 (con una excepción de un único artículo del 2017 por su relevancia). Se excluyeron fuentes fuera de este rango de temporalidad. Con estos criterios de búsqueda se eligieron 17 artículos para utilizar en esta revisión bibliográfica.

ATROFIA MULTISISTÉMICA

El inicio de la atrofia multisistémica suele darse más comúnmente en la sexta década, y solo ocasionalmente entre los 30-40 años o después de los 75 años. La expectativa de vida luego del diagnóstico de la AMS varía significativamente, pero presenta un promedio de 10 años. Pocos pacientes han reportado una expectativa de vida mayor a los 15 años (5).

Clínicamente, los pacientes pueden tener los síntomas premotores prodrómicos que incluyen desórdenes del sueño REM y falla autonómica aislada. Algunos de los síntomas que se presentan con la falla autonómica son urgencia y retención urinaria, síncope recurrentes debido a hipotensión ortostática, mareo, náusea, debilidad, dolor en el cuello y hombros, anhidrosis, disfagia, visión borrosa, xeroftalmia o rara vez síndrome de Horner. Solo alrededor de un 30% de los pacientes con AMS presenta un deterioro cognitivo y este suele ser leve, mientras que un 50% presenta depresión moderada a severa y solo un 9-13% sufren de alucinaciones.

Entre los síntomas motores de esta patología se encuentran la ataxia, el tremor de intención, las anormalidades oculomotoras, la hiperreflexia (en un 60%), el signo de Babinski positivo (en un 40%) y

un parkinsonismo rápidamente progresivo con pobre respuesta a la L-Dopa (5).

Neuropatológicamente, se encuentran inclusiones citoplasmáticas gliales compuestas por α -sinucleína mal plegada, una pérdida neuronal y atrofia, ya sea en la vía estriatonigral o en la olivopontocerebelar. Esto último clasifica la patología en dos fenotipos clínicos distintos: AMS de variante parkinsoniana (AMS-P) y de variante cerebelar (AMS-C), respectivamente. De estos, es más común AMS-P en la mayoría de los países (3,5).

Para realizar el diagnóstico de AMS se utilizan ciertos criterios diagnósticos clínicos en conjunto con exámenes de imagen con biomarcadores. Con estos criterios se puede clasificar la patología como AMS probable (probabilidad más alta de tener la patología) o AMS posible (5).

Como parte del tratamiento de primera línea, suele indicarse L-dopa en pacientes con AMS-P, ya que hasta un 30% puede responder. Esta debe indicarse por un mínimo de 3 meses, y si presenta una mejora menor al 30% se clasifica como una mala respuesta. También se ha considerado la amantadina como un posible tratamiento para el parkinsonismo, sin embargo, aún se necesitan más estudios que confirmen su eficacia (5,6).

Para los síndromes cerebelosos no hay ningún tratamiento disponible de momento, no obstante, hay algunos reportes anecdóticos del uso de aminopiridina con un mejoramiento en la sintomatología. Respecto a las distonías, se ha utilizado toxina botulínica, pero puede ser potencialmente dañino, ya que existe la posibilidad de causar disfagia severa.

Para los síntomas de falla autonómica se pueden utilizar medicamentos como la oxibutinina para la urgencia urinaria, prazosina o cateterización para el

vaciamiento incompleto de la vejiga, sildenafil para la disfunción eréctil (aunque este puede exacerbar la hipotensión ortostática), efedrina o fludrocortisona para la hipotensión ortostática, y octreótido o cafeína para la hipotensión postprandial. Para los desórdenes de sueño REM puede indicarse clonazepam, melatonina, cannabidiol, entre otros; y para el estridor puede llegar a requerirse el uso de presión positiva continua de la vía aérea (CPAP) o traqueostomía.

Se ha visto que la terapia ocupacional y la fisioterapia pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes significativamente (5).

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA (PSP)

La edad promedio para el inicio de la PSP son los 65 años, y no se ha reportado en menores de 40 años. No parece haber predominancia por ningún sexo. La expectativa de vida después del diagnóstico es de 6-9 años. Se desconoce la etiología de esta enfermedad, aunque se ha asociado algunas posibles causas como la exposición a toxinas y edad avanzada (7).

Neuropatológicamente, se describen agregados de la proteína tau en estructuras como el globo pálido, estriado, tegmento, bulbo raquídeo, sustancia nigra y núcleos subtalámico, rojo, oculomotor y dentado (7). Se clasifica clínicamente en 11 variantes fenotípicas, en las cuales se incluyen el fenotipo clásico o síndrome de Richardson (PSP-SR), la variante parkinsoniana (PSP-P), PSP con predominancia de síntomas motores oculares (PSP-MO), PSP con predominancia de inestabilidad postural (PSP-IP), PSP con congelamiento de la marcha primario progresivo (PSP-CMPP), PSP con akinesia pura (PSP-AP), PSP con disfunción del lóbulo frontal (PSP-F), PSP

con presentación de síndrome corticobasal (PSP-SCB), PSP con alteración del habla o lenguaje (PSP-HL), PSP de variante cerebelar (PSP-C) y PSP variante de esclerosis lateral primaria (PSP-ELP). Hasta el momento no se ha aislado ningún marcador que permita hacer un diagnóstico ante-mortem, y el diagnóstico es puramente clínico; sin embargo, hay algunas características radiológicas, como el signo del colibrí en la resonancia magnética, que pueden apoyar el diagnóstico (3,7,8).

Como en los demás parkinsonismos, el inicio de la enfermedad suele ser insidioso, y en el caso de la PSP, también suele ser simétrico. Algunas de las primeras manifestaciones pueden ser caídas a repetición, rigidez axial, mareo, bradiquinesia, y cambios en la personalidad. Conforme progresa la enfermedad, pueden aparecer otros signos como disartria, disfagia, anomalías en los movimientos oculares (la oftalmoplejía supranuclear es la más característica), dificultades cognitivas y empeoramiento del parkinsonismo (7).

El tratamiento es sintomático y de soporte. Para algunas variantes como la PSP-P puede ser beneficioso el tratamiento con L-dopa y carbidopa. Algunas distonías pueden tratarse con toxina botulínica. Al igual que en la AMS, los pacientes pueden beneficiarse de terapia física y ocupacional. Hay otros posibles tratamientos en estudio, como el uso de inhibidores de colinesterasa para la afectación cognitiva o la estimulación cerebral profunda (7).

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL (DCB)

La gran mayoría de los casos de DCB son esporádicos, solo hay unos pocos casos de componente hereditario; sin embargo, se especula que puede haber algún factor de

riesgo ambiental debido a la mayor incidencia presente en algunas zonas geográficas específicas (9).

Típicamente, la DCB se presenta en la sexta década de la vida, pero tiene un rango de presentación que abarca desde los 43 hasta los 77 años. Se cree que puede haber una muy leve predilección por el sexo femenino. La esperanza de vida luego del diagnóstico es pobre, con una duración promedio de 6.5 años, pero puede variar entre los 2 y hasta los 12 años. Se estima que es 10 veces más rara que la PSP. Las causas de muerte más comunes asociadas a la DCB son sepsis y neumonía (9,10).

Es una patología neurodegenerativa en la que hay agregados de diferentes isoformas de la proteína tau en diversas áreas cerebrales. Hay gliosis y pérdida neuronal en áreas atróficas de la corteza, subcorteza, y sustancia nigra, además de unas inclusiones citoplasmáticas llamadas cuerpos corticobasales, particularmente en la sustancia nigra. En las zonas afectadas de la corteza cerebral suelen encontrarse unas neuronas muy características más no patognomónicas, llamadas neuronas abalonadas acromáticas, indistinguibles de las células de Pick en la enfermedad de Pick; y datos de microvacuolización, lo cual tampoco es específico para la DCB (9).

Se clasifica en cuatro fenotipos clínicos, los cuales son explicados por las áreas cerebrales afectadas con la patología tau. Estos son el fenotipo clásico (SCB), el síndrome frontal espacial y del comportamiento (SEC), PSP con patología de DCB (PSPS) y la afasia primaria progresiva de variante agramática no fluente con patología de DCB (APPvad) (3). Es posible distinguir entre ellas mediante la determinación de isoformas de tau y las áreas cerebrales afectadas. Es importante recordar que la PSP, la enfermedad de Pick

y la enfermedad de Alzheimer (AD) también son tauopatías. El fenotipo más común de síndrome corticobasal es la DCB en un 37%, sin embargo, es importante diferenciarlos, ya que otras patologías como la DFT, PSP, AD, Pick, entre otras, se pueden clasificar como síndromes corticobasales (9).

Con respecto a los síntomas motores, los más comunes en la presentación son rigidez asimétrica de los miembros, bradiquinesia, inestabilidad postural y un parkinsonismo característicamente asimétrico. Otros síntomas motores son caídas a repetición, marcha anormal; tremor, que puede ser una mezcla de tremor en reposo, postural y de intención; distonía en los miembros y mioclonías. En cuanto a los síntomas de disfunción cortical, pueden verse una afectación cognitiva generalizada, apraxia de miembros, afasia, cambios en el comportamiento, depresión, pérdida de tacto diferenciativo (por ejemplo, agrafestesia y astereognosia), y síndrome de mano ajena. Otros posibles signos son movimientos oculares anormales, hiperreflexia, y cambios en el habla (9,10).

Como ya se mencionó, el diagnóstico es principalmente clínico. Existen diferentes criterios sintomáticos que orientan más hacia ciertos fenotipos o que ayudan a discernir entre otros parkinsonismos; también puede utilizarse la resonancia magnética, entre otros exámenes radiológicos, para determinar las áreas más afectadas. Está además en estudio el uso de algunos biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo, que ayudan a distinguir principalmente la DCB con la enfermedad de Parkinson, y también se estudia el uso de ligandos radiactivos para cuantificación del metabolismo cerebral en áreas específicas, receptores y transportadores celulares y depósitos de amiloide (9,11).

Respecto al tratamiento, se han estudiado varias terapias para modificar la enfermedad, sin embargo, ninguna ha sido aprobada o no han dado los resultados esperados, por lo que el tratamiento para la DCB sigue siendo sintomático.

Algunos pacientes podrían beneficiarse de tratamiento con levodopa para el parkinsonismo, empero, muchos no responden o pueden presentar complicaciones como distonías o empeoramiento del parkinsonismo. Las mioclonías suelen ser muy resistentes al tratamiento, sin embargo, alrededor de un 23% de los pacientes podrían beneficiarse de tratamiento con clonazepam, levetiracetam, ácido valpróico, piracetam o gabapentina.

Para la distonía de miembros la mejor opción es la quimiodenervación con toxina botulínica, para la apraxia de párpados que conlleva a ojo seco se pueden utilizar lágrimas artificiales y toxina botulínica en el músculo orbicular del ojo. Hay varios medicamentos (como por ejemplo la rivastigmina) en estudio para síntomas no motores; no obstante, los que más se utilizan son antidepresivos para tratar los síntomas depresivos, ansiosos y obsesivo compulsivos que presentan muchos pacientes con DCB.

Debe iniciarse manejo de soporte y cuidados paliativos temprano en el curso de la enfermedad. Se recomienda terapia física y ocupacional para preservar movilidad y prevenir caídas; y terapia del lenguaje y atención nutricional para prevenir aspiración y mantener una nutrición adecuada (9,10).

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL (DLFT)

Después de la enfermedad de Alzheimer, la DLFT es la mayor causa de demencia

neurodegenerativa de inicio previo a los 65 años. La DLFT tiene un importante componente hereditario, en un 40% de los casos hay antecedentes heredofamiliares de la patología y se ha documentado un patrón de herencia autosómico dominante en un 10% de los casos; sin embargo, el resto de casos son esporádicos.

La DLFT no tiene predilección por sexo, no obstante, hay casos en los que se diagnostica en conjunto con esclerosis lateral amiotrófica, y esta tiene una predilección por el sexo masculino (12).

La edad promedio para el diagnóstico son los 60 años, pero hay gran variación. Se han diagnosticado casos incluso en personas en su segunda década de vida. La expectativa de vida promedio tras el diagnóstico es de 8 años, pero también es altamente variable, con un rango de 2 y hasta 20 años, ya que la velocidad de progresión puede ser muy rápida o lenta (12).

La DLFT es una entidad que puede clasificarse clínicamente en tres síndromes clínicos distintos: la demencia frontotemporal con alteración del comportamiento (DFTac), la afasia primaria progresiva de variante semántica (APPvs) (también conocida como demencia semántica), y la APP de variante agramática no fluente (APPva). Los pacientes pueden tener formas relativamente puras de alguno de estos síndromes o pueden mostrar síntomas de múltiples variantes (3,12). Se cree que la degeneración de las neuronas de Von Economo podrían explicar la evolución de esta enfermedad. Estas neuronas son únicas de la capa Vb de la corteza fronto-insular y del cíngulo anterior; como parte de su función, está la mediación de conexiones necesarias para la iniciativa, juicio y respuestas emocionales (13,14).

Más de la mitad de los casos de DLFT se manifiestan con el síndrome clínico de

DFTac, este se caracteriza por desinhibición social, apatía, pérdida de empatía por otros, comportamientos obsesivos, psicosis, cambio en las tendencias alimenticias, y ya sea híper o hiposensibilidad a estímulos como sonidos o dolor. En este fenotipo hay mayor atrofia de los lóbulos frontales y la parte anterior del lóbulo temporal; además, su etiología suele ser frecuentemente hereditaria. Este fenotipo se divide además en tres subtipos patológicos: DLFT tau positiva (DLFT-tau), DLFT asociada a la proteína fijadora de ADN TAR (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS) (15).

La APPvs es menos común, pero se caracteriza por un desordenamiento de los conocimientos conceptuales. Usualmente se asocia atrofia de los lóbulos temporales. Si predomina la atrofia del lado izquierdo, hay una mayor afectación para la comprensión del lenguaje, y si es de predominancia derecha, hay dificultad en el reconocimiento de caras; pero generalmente la enfermedad avanza de manera simétrica y gradual. En esta variante, pocos casos son hereditarios, siendo la mayoría esporádicos. En esta variante hay atrofia principalmente del hemisferio izquierdo y se caracteriza por afectación del lenguaje expresivo (12).

Neuropatológicamente, la DLFT se caracteriza por acumulaciones neuronales o gliales de proteínas, en un 45% de los casos la proteína es tau, y de este 45%, la mitad presentan cuerpos de Pick. En los casos donde hay cuerpos de Pick e inclusiones gliales se puede diagnosticar la enfermedad de Pick (12).

Ya que algunos fenotipos presentan herencia familiar, se han logrado identificar genes específicos afectados, por lo que a futuro podría desarrollarse terapia génica y molecular personalizada. Las mutaciones

más importantes son en los genes MAPT, GRN y C9orf72 (16).

Actualmente, el tratamiento es sintomático. La intervención no farmacológica juega un papel muy relevante para el manejo de la demencia, entre estas está el ejercicio físico, las conexiones sociales e intervenciones ambientales como la limitación a estímulos según las necesidades individuales. Farmacológicamente, se pueden utilizar inhibidores de la recaptura de serotonina para reducir síntomas como agresividad, depresión, impulsividad y trastornos de la conducta alimentaria. Para la agitación o impulsividad también se han utilizado antipsicóticos atípicos; sin embargo, estos podrían aumentar la mortalidad, por lo que deben utilizarse con precaución para prevenir eventos cardíacos o caídas (16,17).

CONCLUSIÓN

La identificación de los parkinsonismos atípicos y su correcta clasificación son complejos y de importante determinación pronóstica, ya que cada patología específica y sus variantes poseen un tratamiento y una evolución característicos.

Los estudios de imágenes, la genética y la neuropatología son un útil apoyo para el diagnóstico; sin embargo, pueden ser también de difícil acceso y en algunos casos no patognomónicas, por lo que una correcta identificación de los criterios diagnósticos clínicos es esencial para su diagnóstico. Se espera que esta revisión sea de utilidad como herramienta para actualizar a los médicos de primer nivel de atención, con el objetivo de optimizar su abordaje temprano. Identificar correctamente el tipo de parkinsonismo atípico es de vital importancia para tratar apropiadamente las morbilidades asociadas, y de esta manera mejorar la calidad de vida de los pacientes, ya que estas patologías suelen ser de carácter

progresivo. Igualmente, el abordaje temprano, la correcta identificación, y la investigación activa es importante para brindar al personal de salud involucrado la información necesaria para que puedan proveer también a los familiares de los pacientes afectados con herramientas para su manejo.

REFERENCIAS

1. Shrimanker I, Tadi P, Sánchez-Manso JC. Parkinsonism. 2022, Jun 07. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, Jan. PMID: 31194381. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31194381/>
2. Fahn S. The 200-year journey of Parkinson disease: Reflecting on the past and looking towards the future. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018 Jan;46 Suppl 1:S1-S5. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2017.07.020. Epub 2017 Aug 1. PMID: 28784297. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28784297/>
3. Deutschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol.* 2018, Jan;25(1):41-58. DOI: 10.1111/ene.13412. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28803444/>
4. Aludin S, Schmill LA. MRI Signs of Parkinson's Disease and Atypical Parkinsonism. *Rofo.* 2021, Dec;193(12):1403-1410. English, German. DOI: 10.1055/a-1460-8795. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34034347/>
5. Fanciulli A, Stankovic I, Krismer F, Seppi K, Levin J, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:137-192. DOI: 10.1016/bs.irm.2019.10.004. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779811/>
6. Friedberg A, Erikh I, Nassar M, Sprecher E, Schlesinger I. Efficacy of Parenteral Amantadine Therapy in the Treatment of Multiple System Atrophy with Predominant Parkinsonism. *Clin Neuropharmacol.* 2018, Sep-Oct;41(5):160-163. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000291. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30024441/>
7. Agarwal S, Gilbert R. Progressive Supranuclear Palsy. 2022, Apr 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, Jan. PMID: 30252354. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252354/>
8. Krzosek P, Madetko N, Migda A, Migda B, Jagus D, Alster P. Differential Diagnosis of Rare Subtypes of Progressive Supranuclear Palsy and PSP-Like Syndromes-Infrequent Manifestations of the Most Common Form of Atypical Parkinsonism. *Front Aging Neurosci.* 2022, Feb 09;14:804385. DOI: 10.3389/fnagi.2022.804385. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.804385/full>
9. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol.* 2019;149:87-136. DOI: 10.1016/bs.irm.2019.10.014. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31779825/>
10. Constantinides VC, Paraskevas GP, Paraskevas PG, Stefanis L, Kapaki E. Corticobasal degeneration and corticobasal syndrome: A review. *Clin Park Relat Disord.* 2019, Aug 30;1:66-71. DOI: 10.1016/j.prdoa.2019.08.005. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8288513/>
11. Svenningsson P. Corticobasal degeneration: advances in clinicopathology and biomarkers. *Curr Opin Neurol.* 2019 Aug;32(4):597-603. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000707. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145128/>
12. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain Pathol.* 2017, Nov;27(6):723-736. DOI: 10.1111/bpa.12486. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100023/>
13. Banovac I, Sedmak D, Judaš M, Petanjek Z. Von Economo Neurons - Primate-Specific or Commonplace in the Mammalian Brain? *Front Neural Circuits.* 2021, Sep 01;15:714611. DOI: 10.3389/fncir.2021.714611. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34539353/>
14. Puppala GK, Gorthi SP, Chandran V, Gundabolu G. Frontotemporal Dementia - Current Concepts. *Neurol India.* 2021, Sep-Oct;69(5):1144-1152. DOI: 10.4103/0028-3886.329593. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34747778/>
15. Kobayashi Z, Arai T, Kawakami I, Yokota O, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Shiraishi A, Akiyama H, Mizusawa H. Clinical features of the behavioural variant of frontotemporal dementia that are useful for predicting underlying pathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Psychogeriatrics.* 2018, Jul;18(4):307-312. DOI: 10.1111/psyg.12334. Disponible en: 10.1111/psyg.12334.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/psyg.12334>

16. Giunta M, Solje E, Gardoni F, Borroni B, Benussi A. Experimental Disease-Modifying Agents for Frontotemporal Lobar Degeneration. *J Exp Pharmacol*. 2021, Mar 24;13:359-376. DOI: 10.2147/JEP.S262352. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33790662/>
17. Liu MN, Lau CI, Lin CP. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. *Front Psychiatry*. 2019, Feb 21;10:75. DOI: 10.3389/fpsy.2019.00075. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30846947/>