

# Desafios diagnósticos em um caso de parkinsonismo atípico, paralisia do olhar vertical, ataxia e disautonomia

## *Diagnostic Challenges in an Atypical Case of Parkinsonism, Vertical Gaze Palsy, Ataxia and Dysautonomia*

Kelson James Silva de Almeida<sup>1</sup>, Ícaro Araújo de Sousa<sup>2</sup>, Gabriel Medina Sobreiro de Meneses<sup>2</sup>, Guilherme Antonio Silva Ribeiro<sup>3</sup>, José da Cruz Moura Campêlo<sup>4</sup>, Gustavo Ribeiro Palmeira<sup>4</sup>, Marcos Vinícius Bertoldo Gomes<sup>2</sup>, Isadora Alencar da Silva Andrade<sup>4</sup>

1. Docente do curso de Medicina da Faculdade Integral Diferencial, Doutor em Ciências pela USP, Teresina – PI
2. Discente do curso de Medicina da Universidade Federal do Piauí – UESPI, Teresina – PI
3. Discente do curso de Medicina da Universidade Estadual do Piauí – UFPI, Teresina – PI
4. Discente do curso de Medicina do Centro Universitário UNINOVAFAPI, Teresina – PI

### RESUMO

A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) é uma doença neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC) e está enquadrada dentro das síndromes parkinsonianas atípicas. É considerada rara e afeta principalmente o tronco cerebral e os núcleos da base. A doença possui diferentes fenótipos, o que torna o diagnóstico desafiador. O PSP com predominância de ataxia cerebelar (PSP-C) é um dos fenótipos mais raros da doença. Tais casos podem ser confundidos clinicamente com atrofia de múltiplos sistemas com características cerebelares predominantes (AMS-C) ou outras degenerações espinocerebelares, uma vez que a presença de ataxia é um critério de exclusão para o diagnóstico de PSP. Este trabalho relata um provável caso de PSP-C com o seguimento de 5 anos.

**Palavras-chave:** *Parkinsonismo. Paralisia Supranuclear Progressiva. Ataxia Cerebelar.*

## ABSTRACT

Progressive Supranuclear Paralysis (PSP) is a neurodegenerative disease of the Central Nervous System (CNS) and is part of atypical parkinsonian syndromes. It is considered rare and primarily affects the brain stem and basal ganglia. The disease has different phenotypes, which makes the diagnosis challenging. PSP with a predominance of cerebellar ataxia (PSP-C) is one of the rarest phenotypes of the disease. Such cases can be confused clinically with atrophy of multiple systems with predominant cerebellar characteristics (AMS-C) or other spinocerebellar degenerations, since the presence of ataxia is an exclusion criterion for the diagnosis of PSP. This paper reports a probable case of PSP-C with a 5-year follow-up.

**Keywords:** *Parkinsonism. Progressive Supranuclear Palsy. Cerebellar Ataxia.*

## INTRODUÇÃO

A Paralisia Supranuclear Progressiva é uma doença neurodegenerativa do Sistema Nervoso Central (SNC) e está enquadrada dentro das síndromes parkinsonianas atípicas. É considerada rara e afeta principalmente o tronco cerebral e os núcleos da base<sup>3</sup>.

Essa patologia foi primeiramente descrita em 1964 por Steele et al, como uma doença cerebral progressiva, caracterizada principalmente por paralisia vertical do olhar conjugado e degeneração neuronal, notadamente no tronco encefálico. Atualmente, sabe-se que o fenótipo primeiramente descrito é rotulado Síndrome de Richardson (PSP-RS), e é apenas uma das variadas formas clínicas associadas com PSP, cuja confirmação se dá apenas por critérios histopatológicos<sup>1,3</sup>. Dados da literatura mostram uma prevalência de 5-7 casos por 100.000 pessoas para PSP-RS e outros trabalhos recentes trazem 18 casos por 100 000 pessoas mostrando um pico de prevalência entre as idades de 70 e 74 anos<sup>4,17</sup>.

Apesar dos distintos fenótipos possíveis e necessidade de anatomopatológico para diagnóstico confirmatório, há critérios diagnósticos para PSP. A aplicação dos critérios do MDS-PSP requer a avaliação das principais características clínicas associadas a patologia da PSP, dividindo-as em níveis de certeza de acordo com as características clínicas, fazendo a doença ser graduada também em níveis de certeza: PSP provável, PSP possível e sintomas

sugestivos de PSP<sup>16</sup>. Os achados típicos dessa entidade (PSP-RS) são clinicamente caracterizados por paralisia do olhar vertical ou sacadas verticais hipométricas e instabilidade postural. Quedas ocorrendo no primeiro ano de doença em combinação com rigidez predominantemente axial, disartria, disfagia e alterações comportamentais com provável relação de cortex frontal. No entanto, um dos grandes desafios diagnósticos diz respeito às variantes clínicas dessa doença. Isso se deve pela descrição de novos subtipos clínicos que apresentam evoluções atípicas ou a adição de achados específicos ao quadro clínico. Alguns exemplos são PSP-parkinsonismo (PSP-P) e acinesia pura de PSP com congelamento da marcha (PSP-PAGF), PSP com predominância de ataxia cerebelar (PSP-C).

O PSP-C, um raro fenótipo na qual a ataxia cerebelar surge como sintoma inicial e principal do quadro. Tais casos podem ser confundidos clinicamente com atrofia de múltiplos sistemas com características cerebelares predominantes (AMS-C) ou outras degenerações espinocerebelares, uma vez que a presença de ataxia é um critério de exclusão para o diagnóstico de PSP<sup>8,9</sup>.

Esse estudo torna-se particularmente relevante justamente devido à dificuldade na identificação e classificação desta doença. Nesse contexto, o objetivo deste estudo é descrever um paciente com Paralisia Supranuclear Progressiva de difícil diagnóstico e com predomínio dos sintomas cerebelares.

## RELATO DO CASO

Paciente, homem, de 61 anos, sedentário, chega ao ambulatório com queixa de dificuldade para movimentar membro inferior esquerdo e postura distônica em mão esquerda e dor lombar sugestiva de radiculopatia. Relata tropeços associados a quedas e tontura em posição ortostática. Em primeiro momento nega alucinações e disfagia.

No exame neurológico, notou-se uma leve redução do balanço passivo à direita, além de parkinsonismo discreto e simétrico em membros superiores (tremor de repouso, rigidez e bradicinesia). A movimentação ocular extrínseca estava preservada, porém, foram observadas sacadas oculares hipométricas no olhar horizontal para direita e olhar vertical para cima. O paciente não apresentou instabilidade postural. Além disso, as praxias estavam adequadas, e a avaliação cognitiva realizada através do MoCA test apresentou escores normais.

Dentro dos achados radiológicos, observou-se na Ressonância Nuclear Magnética de crânio a presença de atrofia do mesencéfalo (Fig. 1).

A respeito dos achados laboratoriais, estavam normais VDRL, TSH, eletroforese de proteínas, VHS e PCR.

Em face do parkinsonismo, paciente iniciou tratamento motor sintomático com pramipexol e selegilina.

No seguimento, após 3 meses, paciente retorna com melhora do tremor e da rigidez, porém com bradicinesia mantida. Após 5 meses, ainda há queixa de quedas

frequentes com pouca melhora da terapia dopaminérgica. A dose de pramipexol foi otimizada. No exame, foi notada discreta dismetria em membro superior esquerdo.

No segundo ano de acompanhamento o paciente evoluiu com piora das quedas e urgência miccional em baixa frequência. Não apresentava disfunção erétil ou hipotensão ortostática. Ao exame, foi constatada importante instabilidade postural, discreta bradicinesia, dismetria e decomposição de movimento à esquerda. O paciente não apresentou rigidez.

Diante do quadro típico de sintomas autonômicos, cerebelares e parkinsonianos e considerando a protuberância dos sintomas cerebelares e de instabilidade postural simétrica em relação aos sintomas



Figura 1: Imagem de Ressonância Magnética em corte sagital evidenciando atrofia mesencefálica, sugestivo de PSP.

FONTE: Acervo pessoal.

autonômicos, foi aventada a possibilidade de AMS-C.

No terceiro ano, o paciente progrediu com a bradicinesia, mesmo sob aumento da dose de pramipexol. O tremor de repouso

e rigidez foram controlados. Em adição, o paciente relatou piora dos sintomas urinários, como urgência miccional, perda ocasional e noctúria. Foi realizada a prescrição de oxibutinina.

No quarto ano de acompanhamento o paciente com piora dos sintomas autonômicos, relatando agora disfunção erétil. Mesmo sob aumento de doses de pramipexol e selegilina, seguiu com piora da bradicinesia em membros superiores e inferiores. A combinação de levodopa e benserazida foi introduzida, mas não houve alterações nos sintomas motores. Ao exame, paciente continuou com evidente instabilidade postural e decomposição ao olhar horizontal.

No quinto ano do seguimento, além dos sintomas supracitados, o exame neurológico demonstrou evidente paralisia do olhar conjugado para cima, levando à sugestão do diagnóstico de paralisia supranuclear progressiva. Dessa forma, a conduta adotada foi a prescrição de fisioterapia, sintomáticos e manutenção do pramipexol, selegilina e prolopa.

## DISCUSSÃO

No referido caso, desde o início já se apresentou instabilidade postural, acinesia e disfunção oculomotora. Em face do progressivo reconhecimento da heterogeneidade clínica da doença, critérios clínicos atualizados foram publicados em 2017 pela Movement Disorders Society (MDS). Quatro domínios clínicos foram (disfunção oculomotora, instabilidade

postural, acinesia e disfunção cognitiva – O, P, A e C), divididos em níveis de certeza de acordo com as características clínicas (1, 2 e 3), fazendo a doença ser graduada também em níveis de certeza: PSP provável, PSP possível e sintomas sugestivos de PSP. O paciente já apresentou movimentos sacádicos oculares, e, em avaliações iniciais, uma síndrome cerebelar axial. Portanto, não foi enquadrada como domínio clínico na referida classificação da MDS. Na verdade, uma ataxia axial proeminente foi considerada como critério de exclusão mandatório, devendo ser avaliado o diagnóstico de atrofia de múltiplos sistemas<sup>6</sup>.

No seguimento, o paciente apresentou uma clarificação dos sintomas cerebelares, evoluindo da síndrome cerebelar axial observada desde o início até o diagnóstico de síndrome cerebelar apendicular. Sendo esta uma característica clínica marcante nas últimas avaliações. Evidências recentes sugerem um tipo pouco esclarecido de PSP, caracterizado por ataxia cerebelar como sintoma predominante e inicial (PSP-C), associada com perda neuronal severa e gliose no núcleo denteado, além de alta densidade de coiled bodies<sup>12</sup>.

Este é um caso clínico sugestivo de parkinsonismo atípico, cujo acompanhamento foi importante pela caracterização da somatória de sinais de alarme para parkinsonismos atípicos até que se delineou a preponderância de sinais cerebelares associados a marcadores de fenotípica mais rara de PSP, a PSP com predominância de sintomas cerebelares,

importante diagnóstico diferencial de AMS-C.

A PSP é uma entidade neuropatológica que reflete o acúmulo da isoforma tau com quatro repetições em inclusões neuronais e gliais. É uma das taupatias (classe de doenças neurodegenerativas caracterizadas pela agregação patológica da proteína tau) mais comuns. Outras características anatomopatológicas da PSP são: perda neuronal, degeneração granulovacuolar, gliose e emaranhados neurofibrilares nos núcleos da base, mesencéfalo e núcleos cerebelares. Essas alterações são manifestas clinicamente como comprometimento cognitivo, parkinsonismo, instabilidade da marcha, e distúrbio de movimento vertical dos olhos<sup>7</sup>.

Adicionalmente, estudos patológicos demonstraram que a prevalência de sintomatologia cerebelar em pacientes com confirmação histopatológica pode ser importante (6-44%). Em acréscimo, ataxia axial pode não ser considerada critério de exclusão para o diagnóstico clínico de PSP<sup>11</sup>.

Existem características clínicas que auxiliam no diagnóstico diferencial entre PSP e AMS. Kazanawa et al pesquisaram diferenças nos sinais e sintomas dos dois primeiros anos de doença em uma série de 15 pacientes com diagnóstico histopatológico comprovado de PSP-C16 e AMS-C12. Sugerem PSP: idade de início tardio (média de 68.8 na PSP-C e 58.3 na AMS-C, presença de paralisia supranuclear vertical do olhar nos dois primeiros anos, quedas nos dois primeiros anos e ausência

de disautonomia (hipotensão ortostática e disfunção urinária)<sup>9</sup>. O paciente aqui relatado apresentou todos os sintomas descritos. TILT teste negativo na abertura. Quedas frequentes foram relatadas dentro dos dois primeiros anos de doença, sugerindo PSP. A idade de início aos 61 anos se aproxima mais da média de início de AMS-C, porém, nenhum dos 11 pacientes com AMS-C do estudo apresentou paralisia do olhar conjugado nos dois primeiros anos, em contraste com 75% dos pacientes com PSP. O paciente em questão apresentou paralisia do olhar vertical por volta do quinto ano de doença, contudo, os critérios da MDS-PSP não limitem o tempo de aparecimento da paralisia do olhar.

A paralisia supranuclear do olhar conjugado, embora não seja específica de PSP, prediz PSP em detrimento de AMS com excelente confiabilidade. Litvan et al se baseou em 83 casos de parkinsonismo com elucidação histopatológica para identificar variáveis ante mortem<sup>13</sup>. PSP esteve significativamente associado com paralisia vertical do olhar (odds ration de 40 na regressão logística) e idade mais avançada (média de 63 na PSP e 55 na AMS). Um outro estudo, com o objetivo de comparar características clínicas de PSP e AMS confirmadas patologicamente, demonstrou que PSP esteve significativamente associada com paralisia do olhar para baixo (7/10 em PSP e 1/13 em AMS)<sup>18</sup>. Por fim, um recente estudo que investigou o diagnóstico histopatológico de pacientes com parkinsonismo e paralisia supranuclear do olhar demonstrou que, de 27 indivíduos

da amostra, 9 possuíram PSP e 2 atrofia dos múltiplos sistemas<sup>15</sup>.

O paciente também relatava sintomas disautonômicos, com urgência miccional pouco frequente após 1 ano de doença, evoluindo com noctúria e disfunção erétil após 3 anos, e sem hipotensão ortostática. Sintomas urinários incluindo urgência, retenção e incontinência, além de constipação e disfunção erétil são relativamente comuns na PSP, à medida que a doença progride, ao contrário da hipotensão ortostática<sup>12</sup>. Xie encontrou uma prevalência de sintomas disautonômicos de 80% no curso inteiro de pacientes com PSP patologicamente confirmados, sendo somente disfunção urinária, sem hipotensão ortostática, e nem antes do comprometimento motor<sup>18</sup>.

Desse modo, não se pode afirmar que o paciente possui comprometimento autonômico proeminente o suficiente a ponto de ser enquadrado no critério de exclusão da MDS-PSP.

Em relação aos achados de neuroimagem, foi encontrada uma atrofia mesencefálica, o que fortalece a hipótese diagnóstica. A proeminente atrofia mesencefálica sem atrofia pontina em pacientes com PSP tem sido chamada de “beija-flor” ou “pinguim”. Este sinal tem demonstrado ser bastante útil na diferenciação entre PSP, doença de parkinson e AMS5. Este sinal é melhor visualizado no plano sagital mediano mostrando contorno plano e côncavo do mesencéfalo. Também sugere um envolvimento do núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial na

PSP10.

Esse achado provavelmente reflete o envolvimento do núcleo intersticial rostral do fascículo longitudinal medial (irFLM), que faz parte da via final pré-motora de informação sacádica para os motoneurônios verticais. Ademais, uma lesão bilateral de irFLM é uma causa conhecida de paralisia do olhar combinada para cima e para baixo 2.

Quanto aos domínios funcionais, observou-se que o paciente desenvolveu paralisia vertical do olhar para cima, após cerca de 5 anos de doença (O1). Além disso, dentro dos 3 primeiros anos de doença desenvolveu repetidas quedas (P1). Desenvolveu parkinsonismo, com rigidez e tremor, predominantemente em membros, e sem evidência de freezing (A3). Por fim, possuía um comprometimento da fala/linguagem compatível com apraxia progressiva da fala (C1). Adicionalmente, alguns dos recursos de suporte são positivos para o paciente: apresenta levodopa resistência e atrofia predominantemente do mesencéfalo (sinal do beija-flor à imagem de ressonância magnética).

Portanto, os critérios de inclusão da MDS-PSP estão todos presentes no paciente, isto é: ocorrência esporádica, progressão gradual e idade de início superior aos 40 anos. Critérios de exclusão mandatórios também foram excluídos, com exceção da presença de ataxia. Assim, há a necessidade de revisão desses critérios quando se coloca ataxia como critério de exclusão em virtude da descrição dessa forma mais rara de PSP, a PSP-C.

A ataxia do paciente foi precoce, com sacadas oculares hipométricas, dismetria e decomposição nos primeiros dois anos de doença. Entretanto, como a definição corrente de PSP-C exige ataxia cerebelar como sintoma predominante e significativo (baixa operacionalização), é complexo afirmar se o caso se trata de uma PSP-C propriamente dita. Por isso, preferimos nos referir ao fenótipo clínico como uma PSP com sintomas cerebelares.

Por fim, relatamos aqui um caso provável de PSP com sintomas cerebelares, face a presença de quedas precoces, paralisia vertical do olhar conjugado e achados na imagem de atrofia do mesencéfalo. Em concordância com o enorme desconhecimento envolvendo o diagnóstico diferencial de PSP-C e AMS, e devido à ausência de biomarcadores sensíveis e específicos, a confirmação só se dará por histopatológico post mortem.

Mesmo com uma paralisia do olhar supranuclear, a consideração de diagnósticos alternativos é importante, pois a paralisia vertical do olhar conjugado é uma característica de localização neuroanatômica não específica para PSP<sup>14</sup>.

## CONCLUSÃO

A avaliação inicial sugeriu AMS, porém o seguimento por 5 anos foi importante para definir o tipo de parkinsonismo atípico. Em concordância com o enorme desconhecimento envolvendo o diagnóstico diferencial de PSP-C e AMS, e devido à ausência de biomarcadores sensíveis e

específicos, a confirmação só se dará por histopatológico post mortem.

## CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS

1. Armstrong, MJ. Progressive supranuclear palsy: an update. *Current neurology and neuroscience reports*. 2018; 18(3): 12.
2. Bogousslavsky, J. et al. Vertical gaze palsy and selective unilateral infarction of the rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus (riMLF). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1990; 53(1): 67-71.
3. Boxer, AL. et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2017; 16(7): 552-563.
4. Coyle-gilchrist, Ian TS et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016; 86(18): 1736-1743.
5. Gröschel, K. et al. Penguins and hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2006; 66(6): 949-950.
6. Höglinger, GU. et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: the

movement disorder society criteria. *Movement Disorders*. 2017; 32(6):853-864.

7. Ishiki, A. et al. Tau imaging with [18F] THK 5351 in progressive supranuclear palsy. *European journal of neurology*. 2017; 24(1): 130-136.

8. Kanazawa, Masato et al. Cerebellar involvement in progressive supranuclear palsy: a clinicopathological study. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009; 24 (9): 1312-1318.

9. Kanazawa, Masato et al. Early clinical features of patients with progressive supranuclear palsy with predominant cerebellar ataxia. *Parkinsonism & related disorders*. 2013; 19(12): 1149-1151.

10. Kato, N; Arai, K; Hattori, T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Journal of the neurological sciences*. 2003; 210(1-2): 57-60.

11. Koga, S. et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP□C. *Movement Disorders*. 2016; 31(5): 653-662.

12. Ling, Helen. Clinical approach to progressive supranuclear palsy. *Journal of movement disorders*. 2016; 9(1): 3.

13. Litvan, I. et al. Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski

syndrome) from related disorders? a clinicopathological study. *Brain: a journal of neurology*. 1997; 120(1): 65-74.

14. Lloyd-Smith Sequeira, Rizzo, Al, Ross, J, Rucker, JC. Clinical approach to supranuclear brainstem saccadic gaze palsies. *Frontiers in neurology*. 2017; 8: 429.

15. Martin, W. R. W. et al. Pathologic correlates of supranuclear gaze palsy with parkinsonism. *Parkinsonism & related disorders*. 2017; 38: 68-71.

16. Mota, JP, de Oliveira, MLC; Vilaça, KHC. Síndrome da Paralisia Supranuclear Progressiva: As dificuldades de diagnóstico e a atuação da Equipe multidisciplinar quanto aos cuidados à pessoa afetada por esta doença. *Revista Kairós: Gerontologia*. 2017; 20(2): 135-160.

17. Takigawa, H. et al. Prevalence of progressive supranuclear palsy in Yonago: change throughout a decade. *Brain and behavior*. 2016; 6(12): e00557.

18. Xie, Tao et al. Comparison of clinical features in pathologically confirmed PSP and MSA patients followed at a tertiary center. *npj Parkinson's Disease*. 2015; 1(1): 1-6.

**Endereço para correspondência:**

Kelson James Silva de Almeida

E-mail: kelsonj@gmail.com