



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Parkinsonismo Atípico: diagnóstico diferencial

Sara Almeida da Silva Cunha

Dissertação para a obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez

Covilhã, maio de 2015

Para a minha família.

Agradecimentos

Ao meu orientador, Prof. Doutor Francisco José Alvarez Pérez, pela aceitação, colaboração, disponibilidade e ajuda na elaboração e concretização deste trabalho.

À Universidade da Beira Interior e à Faculdade de Ciências da Saúde, docentes, colegas e funcionários, pela formação - pessoal e profissional - e por estes fantásticos 6 anos da minha vida.

A toda a minha família e amigos, pelo apoio incondicional.

Ao meu pai, pela ajuda na formatação desta monografia e por todo o apoio que me deu ao longo destes anos.

*“Caminante, son tus huellas
el camino y nada más;
Caminante, no hay camino,
se hace camino al andar.”*
- António Machado -

Resumo

A doença de Parkinson é reconhecida há muitos anos, no entanto, só em 1920 a comunidade neurológica reconheceu a existência de outros distúrbios com sobreposição de sintomas, surgindo a necessidade de diferenciação entre estes. Esta sintomatologia é atualmente designada por parkinsonismo e é caracterizada pela combinação de seis sintomas cardinais: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia, perda de reflexos posturais, postura fletida e bloqueio motor.

Embora a doença de Parkinson seja considerada a etiologia mais comum, as outras causas não são raras. Como tal, advém a necessidade de um esclarecimento para diferenciar as várias etiologias. Os critérios de diagnóstico atuais possibilitam o diagnóstico diferencial, contudo, a inexatidão de diagnóstico é ainda um achado relativamente comum.

Esta dissertação tem como objetivos fazer a revisão bibliográfica sobre o diagnóstico do parkinsonismo, identificar novas informações disponíveis e estabelecer linhas orientadoras de auxílio aos clínicos para o correto diagnóstico diferencial de casos de parkinsonismo.

Palavras-chave

Doença de Parkinson, Parkinsonismo atípico, Parkinsonismo secundário, Parkinsonismo.

Abstract

Parkinson's disease is known for many years, however, only in 1920 the neurologic community acknowledge the existence of other disorders with overlapping symptomatology, creating the need to differentiate this disorders. Nowadays, this symptomatology is known for parkinsonism and is characterized for the combination of six cardinal signs: rest tremor, rigidity, bradykinesia, loss of postural reflexes, flexed posture and motor blocks.

Although Parkinson's disease is considered the most common etiology, other causes are not rare. Hereupon, it is necessary an update on how to differentiate the diversity of etiologies. The current diagnosis criteria allow the differential diagnosis, nevertheless, the inaccuracy of diagnosis is still a relatively common finding.

These dissertation goals are to make a bibliographic revision about parkinsonism diagnosis, identify new available information and to establish grid lines to help clinics to accomplish a correct differential diagnosis of parkinsonism cases.

Keywords

Parkinson's disease, Atypical parkinsonism, Secondary parkinsonism, parkinsonism

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vi
Índice	vii
Lista de Figuras.....	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Acrónimos.....	xi
Introdução.....	1
Metodologia	3
Capítulo 1: Parkinsonismo	4
Capítulo 2: Doença de Parkinson.....	6
2.1. Diagnóstico	6
2.2. Características Clínicas	8
2.2. Subtipos e História Natural	13
Capítulo 3: Parkinsonismo Atípico	14
3.1. Sinucleinopatias	14
3.1.1. Atrofia Multissistémica.....	14
3.1.2. Demência com corpos de Lewy	20
3.2. Taupatias	25
3.2.1. Degeneração Corticobasal.....	25
3.2.2. Paralisia Supranuclear Progressiva.....	28
Capítulo 4: Parkinsonismo Secundário	34
4.1. Parkinsonismo Vascular	34
4.2. Parkinsonismo induzido por drogas	36
Conclusão.....	39
Bibliografia.....	43

Lista de Figuras

- Figura 1 - Diagnóstico diferencial entre AMS e DP através do teste da sudorese termorreguladora.[adaptada e traduzida de (39)]..... 19
- Figura 2 - Alterações imagiológicas num paciente com DCL. [adaptado e traduzido de (53)] (A) Neuroimagem do transportador de dopamina (^{123}I -FP-CIT SPECT). O controlo apresenta níveis normais de transportador de dopamina no corpo estriado. O paciente com DCL apresenta captação reduzida bilateralmente no putâmen, refletindo a degeneração nigroestriatal. (B) Neuroimagem de fluxo sanguíneo cerebral ($^{99\text{m}}\text{TC}$ -HMPAO SPECT). O paciente com DCL revela défices de perfusão principalmente em áreas confinadas às regiões posteriores, incluindo os lobos occipitais posteriores. ... 22

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Diagnóstico Parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (2,7)].....	4
Tabela 2 - Classificação de Parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (1,2,7)].....	5
Tabela 3 - Critérios para diagnóstico da DP da <i>Queen Square Brain Bank</i> (UK). [adaptado e traduzido de (8)].....	7
Tabela 4 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DP.....	8
Tabela 5 - Sinais e sintomas visuais na DP. [adaptado e traduzido de (20)]	10
Tabela 6 - Função olfatório em diferentes tipos de parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (9)]	12
Tabela 7 - Critérios de diagnóstico para AMS provável. [traduzido e adaptado de (40)]	15
Tabela 8 - Critérios de diagnóstico para AMS possível. [traduzido e adaptado de (38)]	16
Tabela 9 – Características de suporte para o diagnóstico de AMS e características que constituem <i>red flags</i> ao diagnóstico de AMS. [traduzido e adaptado de (38)].....	17
Tabela 10 - Achados imagiológicos que suportam o diagnóstico de AMS.....	17
Tabela 11 - Critérios revisados para diagnóstico clínico de DCL. [traduzido e adaptado de (53)]	21
Tabela 12 – Características que suportam o diagnóstico de DCL e características que tornam o diagnóstico de DCL improvável [traduzido e adaptado de (53)]	21
Tabela 13 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DCL.....	22
Tabela 14 - Sinais e sintomas visuais na DCL. [adaptado e traduzido de (52)].....	23
Tabela 15 - Patologias associadas à SCB. [traduzido e adaptado de (56)]	25
Tabela 16 - Critérios para o diagnóstico de DCB do Instituto de Doenças Raras do NIH. [traduzido e adaptado de (1,56)].....	26
Tabela 17 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DCB.	26
Tabela 18 – Apraxia. [traduzido e adaptado de (11)].....	27
Tabela 19 - Diversidade de formas de apresentação clínica da DCB. [traduzido e adaptado de (56)].....	28
Tabela 20 - Critérios clínicos de diagnóstico da NINDS-SPSP para PSP. [traduzido e adaptado de (1)].....	30
Tabela 21 - Achados imagiológicos em pacientes com PSP.....	31
Tabela 22 - Período de latência até início de quedas em diferentes tipos de parkinsonismo....	32
Tabela 23 - Sinais oculomotores em parkinsonismo. [traduzido e adaptado de (35)].....	32
Tabela 24 - Escala proposta por Jankovic e Winikates para o diagnóstico de PV. [traduzido e adaptado de (62)].....	35
Tabela 25 – Achados das diferentes síndromes parkinsonicas em alguns exames complementares de diagnóstico.	41

Tabela 26 - Sintomas e sinais e sua respectiva distribuição em algumas síndromes parkinsónicas.....	42
---	----

Lista de Acrónimos

AMS	Atrofia Multissistémica
APPM	Acinesia pura com paralisia da marcha
DaT	Transportador de dopamina
DCB	Degeneração Corticobasal
DCL	Demência com Corpos de Lewy
DCM	Disfunção cognitiva moderada
DDP	Demência associada à doença de Parkinson
DP	Doença de Parkinson
DPA	Distúrbios parkinsonianos atípicos
DSM-IV	Manual diagnóstico e estatístico de distúrbios mentais, 4ª edição (<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition</i>)
ECSPS	Escala de avaliação clínica para PSP
FDG	¹⁸ Fluorodeoxiglicose
FPIC	Fenótipo parte inferior do corpo
GCI	Inclusões citoplasmáticas gliais
¹²³ I	loflupano
¹²³ I-MIBG	Metaiodobenzilguanidina-Iodo-123
IPDM	Instabilidade postural associada a disfunção da marcha
NIH	<i>National Institute of Health</i>
NINDS-SPSP	<i>Neurological Disorders and Stroke and the Society for PSP</i>
HO	Hipotensão ortostática
PCR	Perturbações do comportamento do sono REM
PD-CRS	<i>Parkinson's disease-cognitive rating scale</i>
PET	Tomografia por emissão de positrões
PID	Parkinsonismo induzido por drogas
PSP-P	Paralisia supranuclear progressiva - parkinsonismo
PV	Parkinsonismo vascular
RMN	Ressonância magnética nuclear
SCOPA-COG	<i>Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Cognition</i>
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
SR	Síndrome de Richardson
SWEDDs	Exames de imagem sem evidência de déficit dopaminérgico (<i>scans without evidence of dopaminergic deficits</i>)
UAMSRS	Escala unificada de classificação para AMS
UPDRS	Escala unificada de avaliação da DP (<i>unified Parkinson's disease rating scale</i>)

Introdução

O Parkinsonismo é uma síndrome manifestada pela combinação de seis características cardinais: tremor em repouso, rigidez, bradicinesia, perda de reflexos posturais, postura fletida e bloqueios motores (*freezing*).^(1,2) As síndromes parkinsónicas englobam um número de entidades nosológicas que são agrupadas com base na partilha de algumas características clínicas mas que são separadas pelas suas diferentes patologias de base.⁽³⁾

A doença de Parkinson é a causa mais comum de parkinsonismo ^(1,2,4), contudo, as outras causas não raras. Além da doença de Parkinson, o parkinsonismo inclui uma longa lista em expansão, nomeadamente, formas secundárias, síndromes parkinsónicas atípicas e doenças degenerativas hereditárias.^(2,5)

A abordagem individual dos cuidados e complicações do paciente depende primariamente de um correto diagnóstico pois cada entidade possui um perfil peculiar no que diz respeito ao curso clínico, resposta ao tratamento e prognóstico.⁽⁵⁾

Um dos principais desafios para os clínicos e investigadores envolvidos nesta área prende-se com o facto da maioria dos diagnósticos diferenciais de parkinsonismo não ter objetivos clínicos patognomónicos ou resultados para-clínicos.⁽⁵⁾ Além disto, apesar de haver vários critérios de diagnóstico para diferenciar os tipos de parkinsonismo, a maioria destes apresenta uma sensibilidade e valor preditivo positivo inadequados para o diagnóstico.⁽¹⁾ Por outro lado, em fases precoces do curso da doença, o diagnóstico diferencial é dificultado pela elevada sobreposição de sintomas entre os distúrbios.⁽¹⁾

Geralmente, o parkinsonismo é visto em termos puramente motores, contudo, uma abordagem mais útil é incorporar características não motoras que evoluem paralelamente com a progressão da incapacidade motora destes e que podem fornecer pistas adicionais para o diagnóstico diferencial.⁽³⁾

Atualmente, a inexatidão de diagnóstico é ainda um achado relativamente comum, mesmo quando os doentes são avaliados por especialistas em distúrbios do movimento.^(1,5) Estudos realizados no início dos anos 90 relataram uma correlação diagnóstica *pre-* e *pos-mortem* adequada na doença de Parkinson apenas em 76% dos casos.⁽⁵⁾ Por sua vez, quando se trata de distúrbios parkinsónicos atípicos, a possibilidade de erro é ainda superior, variando entre 41-88% dos casos com diagnóstico patológico comprovado de atrofia multissistémica e paralisia supranuclear progressiva.⁽⁵⁾

Na investigação, a necessidade urgente de novas medidas para diferenciação diagnóstica melhor é bem sublinhada pelo atual progresso em direção a terapias neuro-protetoras e modificadoras de doença: o diagnóstico precoce e a habilidade de monitorizar a progressão irão

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

ser gradualmente mais importante com o desenvolvimento de tratamentos doença-específicos.(6)

Esta dissertação tem como objetivos fazer a revisão bibliográfica sobre o diagnóstico do parkinsonismo, identificar novas informações disponíveis e estabelecer linhas orientadoras de auxílio aos clínicos para diagnóstico diferencial de casos de parkinsonismo.

Metodologia

O levantamento bibliográfico foi realizada em inglês, em 3 livros sobre parkinsonismo (1,2,7) e em 70 artigos selecionados na base de dados do Pubmed, Google Academics e B-On.

Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

- a) Artigos que resultaram da pesquisa dos termos, individuais ou combinados: “Parkinson”, “Atypical Parkinsonism”, “Secondary Parkinsonism”, “signs and symptoms”, “Parkinson’s Disease”, “Multiple System Atrophy”, “Corticobasal Degeneration”, “Progressive Supranuclear Palsy”, “Secondary Parkinsonism” e “Dementia with Lewis Bodies”;
- b) Artigos cuja data de publicação é posterior a 2004;
- c) Até 10 artigos sobre cada um dos distúrbios abordados.

Capítulo 1: Parkinsonismo

O Parkinsonismo é uma síndrome que se manifesta pela combinação de seis sinais cardinais: tremor em repouso, bradicinesia, rigidez, perda dos reflexos posturais, postura fletida e bloqueios motores.(1,2,7) A combinação destes sinais é a base para definir clinicamente parkinsonismo definitivo, provável e possível.(2) (Tabela 1)

A bradicinesia é o sinal clínico mais significativo para o diagnóstico de parkinsonismo e o seu reconhecimento clínico requer a identificação de movimentos de pequena amplitude que afetam o controlo dos membros (e.g. diminuição do movimento dos braços durante deambulação, micrografia), fala (e.g., hipofonia), deglutição (e.g., disfagia para líquidos), marcha (e.g., passos curtos), expressão facial (e.g., hiponímia), ou postura (e.g., inclinada).(3)

Tabela 1 - Diagnóstico Parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (2,7)]

Parkinsonismo definitivo
Requer a presença de duas características cardinais, sendo que uma delas deve ser tremor em repouso ou bradicinesia.
Parkinsonismo provável
Requer apenas a presença individualizada de tremor em repouso ou bradicinesia.
Parkinsonismo possível
Requer a presença de pelo menos duas características de entre as restantes características cardinais (rigidez, perda dos reflexos posturais, postura fletida e bloqueios motores).

Esta síndrome inclui não só a DP, mas também uma longa lista em expansão que abrange formas secundárias, síndromes parkinsonicas atípicas e doenças degenerativas hereditárias.(2,5) (tabela 2)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 2 - Classificação de Parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (1,2,7)]

I: Doença de Parkinson
Doença de Parkinson - esporádico Doença de Parkinson - hereditário
II: Degenerações multissistemas (Parkinsonismo Atípico)
Paralisia supranuclear progressiva (PSP) Atrofia multissistêmica (AMS) (Síndrome Shy-Drager): AMS-P (degeneração estriatonigral) AMS-C (atrofia olivopontocerebelar) Degeneração corticobasal (DCB) Demência com corpos de Lewy (DCL) Atrofia palidal progressiva Complexo demência-parkinsonismo Doença Lytico-Bodig, ou Esclerose amiotrófica lateral e Complexo Guam e parkinsonismo-doença Doença pálido-piramidal
III: Parkinsonismo heredodegenerativo
Distonia dopa-responsiva Doença de Huntington Doença de Wilson Deficiência de ceruloplasmina hereditária Neurodegeneração com acumulação cerebral de ferro (Doença de Hallervorden-Spatz) Atrofia espinocerebelar e olivopontocerebelar Demência frontotemporal com parkinsonismo (DFTP) Síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker Gliose subcortical progressiva familiar Síndrome parkinsoniana-piramidal Neuroacantose Neuroferritinopatia
IV: Parkinsonismo secundário (adquirido, sintomático)
Infeciosas: Pós-encefálicas, Síndrome da imunodeficiência adquirida, Panencefalite esclerosante subaguda, Doença de Creutzfeldt-Jakob, Doença de priões. Drogas: Drogas bloqueadores do recetor de dopamina (antipsicóticos, antieméticos), reserpina, tetrabenazina, metildopa, lítio, flunarizina, cinarizina. Toxinas: MPTP, monóxido de carbono, manganês, mercúrio, dissulfeto de carbono, cianeto, metano, etanol. Vascular: doença multi-infarto. Outras: anormalidades paratiroideias, hipotireoidismo, degeneração hepatocerebral, tumor cerebral, síndromes paraneoplásicas, hidrocefalia de pressão normal, hidrocefalia não comunicante, siringomesencefalia, hemiatrofia-hemiparkinsonismo, psicogénico.

Capítulo 2: Doença de Parkinson

A forma mais comum de parkinsonismo é a doença de Parkinson (DP), que é incomum antes dos 40 anos, mas cuja incidência aumenta com a idade, afetando aproximadamente 2% da população com idade superior a 65 anos.(4)

2.1. Diagnóstico

O diagnóstico da DP continua a ser primariamente clínico, no entanto, a incerteza diagnóstica é elevada numa fase precoce da doença, sendo que, até 10-30% dos doentes inicialmente diagnosticados como tendo DP são clinicamente reclassificados, mesmo em unidades especializadas.(8)

Os critérios de *Queen Square Brain Bank* são os critérios clínicos mais utilizados para o diagnóstico da DP.(8-11) (Tabela 3) Estes critérios estão divididos em três partes: confirmação da presença de bradicinesia, exclusão de sintomas ou sinais incompatíveis com o diagnóstico de DP e presença de três ou mais critérios que o suportem.(8)

O diagnóstico de DP pode ser suportado por alguns achados imagiológicos. (Tabela 4) A RMN é principalmente útil para a diferenciação de DP, AMS e PSP.(8) (Tabela 24) A sonografia transcraniana é recomendada para o diagnóstico diferencial entre DP e parkinsonismo atípico e secundário, para o diagnóstico precoce de DP e para a deteção de indivíduos com risco para desenvolver DP.(8) O ^{123}I SPECT não permite diferenciar DP de AMS e PSP, devido ao envolvimento semelhante do circuito nigrostriatal (8,12), contudo, pode diferenciar o PID, PV e tremor essencial, que contrariamente à DP, apresentam função dopaminérgica pré-sináptica preservada.(9)

Várias patologias podem simular a DP, incluindo distúrbios de tremor, PID, PV e DPA. A dificuldade causada por estes simuladores de DP tornou-se evidente pela identificação de pacientes recrutados para *trials* de tratamento para DP, submetidos a avaliações diagnósticas rigorosas, e que no entanto, neuroimagiológicamente não apresentam alterações no funcionamento dopaminérgico - SWEDDs, scans without evidence of dopaminergic *deficits*.(11) A ocorrência de SWEDDs pode ser explicada pela presença de alterações estriatais compensatórias em pacientes com DP ou pela presença de outras patologias como tremor essencial e distónico, depressão, PV, doenças psicogénicas e distonia responsiva à levodopa.(2,11) Estes também podem representar falsos negativos, sublinhando a relativa falta de sensibilidade dos estudos neuroimagiológicos na deteção de DP.(2)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 3 - Critérios para diagnóstico da DP da *Queen Square Brain Bank (UK)*. [adaptado e traduzido de (8)]

PASSO 1: Diagnóstico da síndrome parkinsoniana
Bradicinesia (lentificação na iniciação do movimento voluntário com redução progressiva da velocidade e amplitude ou ações repetitivas) e pelo menos um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none">▪ Rigidez muscular;▪ Tremor em repouso (4- a 6- Hz);▪ Instabilidade postural não causada por disfunção visual primária, vestibular, cerebelar ou proprioceptiva.
PASSO 2: Critérios de exclusão para DP
<ul style="list-style-type: none">▪ História de AVCs repetidos com progressão gradual das características parkinsonianas;▪ História de traumatismos cranianos repetitivos;▪ História de encefalite definitiva;▪ Crises oculogíricas;▪ Tratamento com neurolépticos na origem dos sintomas;▪ Mais do que um familiar afetado;*▪ Remissão sustentada;▪ Apenas características unilaterais após 3 anos;▪ Paralisia supranuclear progressiva;▪ Sinais cerebelares;▪ Envolvimento autonómico precoce e severo;▪ Demência precoce e severa com distúrbios de memória, linguagem e praxis;▪ Sinal de Babinski;▪ Presença de tumor cerebral ou hidrocefalia em TC;▪ Resposta negativa a doses elevada de levodopa (se excluída a absorção);▪ Exposição a MPTP.
PASSO 3: Critérios positivos prospetivos de suporte para DP
<ul style="list-style-type: none">▪ Três ou mais são necessários para o diagnóstico definitivo de DP:▪ Início unilateral;▪ Tremor em repouso presente;▪ Distúrbio progressivo;▪ Assimetria persistente afetando principalmente o lado mais afetado; *▪ Excelente resposta à levodopa (70-100%);▪ Coreia severa induzida por levodopa;▪ Resposta à levodopa por mais de 5 anos; *▪ Curso clínico de 10 anos ou mais; *▪ Hiposmia;▪ Alucinações visuais.

*critérios que precisam de revisão futura

Tabela 4 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DP.

Sonografia Transcraniana	Área ecogénica assimétrica da substância nigra $\geq 0,25$ cm ² unilateral ou bilateral; Núcleo lenticular isoecogénico bilateralmente; Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura.	(8,13,14)
RMN CE	Normal, ocasionalmente com atrofia difusa.	(2,12)
SPECT (¹²³I)	Atividade estriatal reduzida (geralmente assimétrica).	(12)
PET (FDG)	Usualmente normal, com atividade putaminal preservada. Ocasionalmente, diminuição da captação no córtex parieto-occipital.	(12)
Cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG	Captação significativamente reduzida ou ausente.	(8)

¹²³I:loflupano; FDG: ¹⁸Fluorodeoxiglicose; ¹²³I-MIBG:metaiodobenzilguanidina-iodo-123; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica.

Apesar dos avanços atuais, o diagnóstico definitivo de DP é concretizado no *postmortem*, através da identificação de degeneração da substância nigra *pars compacta* e pela presença de corpos de Lewy.(11) Até cerca de 20% dos doentes diagnosticados com DP revelam diagnósticos alternativos à autopsia.(10)

2.2. Características Clínicas

Classicamente, a DP exhibe uma progressão lenta, com distribuição assimétrica dos sintomas e apesar de eventualmente estes se manifestarem bilateralmente, esta natureza assimétrica persiste durante todo o curso da doença.(11,15)

A manifestação da DP pode variar de tremor minimamente perceptível a incapacidade severa no estadió final da doença.(2) Os doentes com DP em fase avançada apresentam uma marcha típica, com postura inclinada, braços fletidos em adução e perda do movimento dos braços durante a deambulação.(1) A marcha da DP mantém-se com base estreita ao longo da progressão da doença.(15)

Atualmente é amplamente aceite a existência de uma fase prodrómica pré-motora com apresentação de diversas características não motoras.(16) Esta fase pode durar meses ou anos até ao aparecimento dos sintomas motores típicos da DP.(2,11,16,17) Durante este período, os doentes apresentam uma frequência superior de distúrbios do humor, fibromialgia e várias dores, nomeadamente, dor no ombro.(2,4) Há evidência que sugere que a obstipação, disfunção urinária e disfunção sexual, e mais recentemente, resposta cronotrópica cardíaca reduzida ao exercício, representam parte do espectro pré-motor da DP.(18)

A bradicinesia é a característica clínica mais proeminente da DP. Esta refere-se à lentificação dos movimentos voluntários, com redução progressiva da velocidade e amplitude, durante ações repetitivas.(1,8) Apesar da velocidade e amplitude dos movimentos geralmente serem avaliados simultaneamente através da escala unificada de avaliação da DP (UDPRS), há

evidência que indica que a amplitude se apresenta desproporcionalmente mais afetada do que a velocidade em doentes com DP, sendo mais indicado a sua avaliação separada.(2)

Durante o curso da doença, a bradicinesia começa por afetar um dos membros superiores, espalhando-se progressivamente para o membro inferior ipsilateral e, posteriormente, generaliza para o lado contralateral do corpo.(1,4) Usualmente, a bradicinesia manifesta-se na DP por *drooling*, disartria monótona e hipotónica, hipomímia e redução do balanço dos braços durante a deambulação. Também pode manifestar-se micrografia e bradifrenia, a qual é dependente do estado emocional do paciente.(2)

O tremor em repouso assimétrico é característico da DP, caracterizado por uma frequência de 4-6 Hz e proeminente na parte distal das extremidades. Caracteristicamente, este tremor cessa com o início do movimento mas reemerge com postura sustentada.(11,15) O tremor pode ser observado nas mãos (tremor em *pill-rolling*), mas também nos lábios, queixo e pernas.(1,15) Por sua vez, a presença de tremor no pescoço e na cabeça aponta para a presença de outro distúrbio.(11) Cerca de 25% dos doentes com DP não desenvolve tremor e outros apresentam tremor postural, que é mais incapacitante.(2,4)

A rigidez extrapiramidal é o incremento da resistência ao movimento que é independente da velocidade deste, que se traduz pelo aumento do tónus muscular, e pode apresentar-se como sinal em “cano de chumbo” (consistente ao longo do movimento) ou sinal em “roda dentada” (resistência inconsistente).(3)

Na DP, a rigidez é apendicular e assimétrica, é um achado precoce e o sinal em roda dentada é frequentemente identificado, particularmente se associado a tremor.(1,2) A rigidez está associada a deformidades posturais, com pescoço e tronco fletidos associados a ombros e joelhos fletidos, e estas surgem tardiamente no curso da DP.(2) Em alguns casos pode surgir camptocormia.(1,2)

A perda de reflexos posturais é comum nos doentes com DP com o fenótipo de IPDM.(2) Esta perda de reflexos posturais associada a bloqueios motores pode precipitar a ocorrência de quedas com elevada morbilidade associada. Geralmente, na DP as quedas ocorrem numa fase avançada da doença.(2) (Tabela 22)

Vários doentes com instabilidade postural, particularmente quando associada a camptocormia, apresentam festinação, caracterizada por aceleração involuntária da marcha, com passos pequenos, e com inclinação do corpo para a frente, em perseguição do seu centro de gravidade.(2) A assimetria do balanço dos braços durante a deambulação e o tremor acompanhante são sugestivos de DP, por outro lado, cambalejar e mudança de direção *en bloc* é sugestiva de DPA.(19) A festinação, *freezing* e quedas são observados na DP, todavia, a sua presença na fase inicial da doença é sugestivo de DPA.(19)

Na prática clínica, o *pull test* é normalmente utilizado para avaliar o grau de retropulsão ou propulsão do doente, sendo que o clínico se posiciona atrás do paciente e o puxa para trás. Este exame é considerado anormal quando o doente necessita de mais de dois passos para manter o seu equilíbrio.(1,2) Geralmente, as quedas na DP ocorrem para a frente, devido ao *freezing* da marcha.(15)

Os bloqueios motores são a causa mais frequente de quedas.(2) Estes bloqueios geram incapacidade repentina e transitória na realização de um movimento, e causam hesitação no início da marcha ou na mudança de direção. Geralmente, os membros inferiores são os mais afetados, mas os membros superiores e as pálpebras também podem ser afetados.(2) Quando os bloqueios motores ocorrem cedo no curso da doença ou são o sintoma predominante deve ser considerado um diagnóstico diferente da DP.(2)

Os sinais e sintomas visuais na DP estão sumarizados na Tabela 5.

Tabela 5 - Sinais e sintomas visuais na DP. [adaptado e traduzido de (20)]

Acuidade visual	Baixa, principalmente com baixo contraste.
Movimentos Oculares	Lentificação do tempo de reação; Problemas na convergência em cerca de 80% dos doentes; Hipometria dos movimentos sacádicos; Movimentos verticais do olhar geralmente mais afetados do que movimentos horizontais; Nistagmo optocinético anormal.
Funções visuais complexas	Disfunção severa na orientação visuoespacial; Disfunção na orientação e discriminação do movimento.
Reflexo de piscar os olhos	Frequência diminuída.

A DP é vista como uma doença primariamente motora, no entanto, atualmente sabe-se que os sintomas não motores da DP têm um impacto significativo na vida dos doentes, acometendo cerca de 88% dos doentes com DP.(2) Estes dominam o quadro clínico da DP avançada e contribuem para incapacidade severa, baixa qualidade de vida e diminuição da esperança média de vida. (21) Apesar disto, os sintomas não-motores não ocorrem apenas em fase avançada da doença e alguns sintomas como hiposmia, obstipação, PCR e depressão podem preceder o início dos sintomas motores mais de uma década (fase prodrómica).(22)

O estudo PRIAMO, um estudo italiano que estudou mais de 1072 doentes com DP durante 12 meses, relevou a presença de sintomas não motores em cerca de 98.6% dos pacientes. Os sintomas não motores mais comuns foram: fadiga, ansiedade, dor na perna, insónia, urgência urinária e noctúria, *drooling* e dificuldades na manutenção da atenção, e constatou-se que a frequência destes aumenta com a duração da doença e com a gravidade desta.(23)

A disfunção cognitiva à apresentação não é incompatível com o diagnóstico de DP(8), contudo, as anormalidades neuro-comportamentais são consideradas características tardias da DP.(2)

A disfunção cognitiva pode ser moderada (DP-DCM) ou pode ser severa o suficiente para justificar o diagnóstico de demência (DDP).(24) A demência afeta entre 24-50% dos doentes com DP e representa um dos mais devastadores sintomas não motores, com severo declínio na qualidade de vida, elevada sobrecarga do cuidador, e frequentemente, aumento da institucionalização.(25) O desenvolvimento de demência antes do segundo ano de parkinsonismo é um critério de exclusão para DP, que neste caso é considerado DCB; por sua vez, se a demência se inicia após um ano do aparecimento dos sinais motores, o diagnóstico é DP.(1,26) Várias ferramentas foram desenvolvidas para avaliar a disfunção cognitiva na DP, sendo a SCOPA-COG, que avalia defeitos cognitivos “fronto-subcorticais”, e a PD-CRS, que avalia função “instrumental-cortical”, as escalas validadas com maior rigor.(2)

Alguns dos distúrbios de humor encontrados na DP são a depressão, a ansiedade e a apatia, e estes afetam a maioria dos doentes em determinado ponto do desenvolvimento da doença.(27)

A psicose manifesta-se na DP através de delírios paranoides, alucinações visuais, ilusões e sensação de falsa presença.(2) Na DP, as alucinações visuais são a psicose mais comum, estando presentes em cerca de 25-50% dos doentes.(28)

A avaliação da função cognitiva e neuropsiquiátrica é mais direcionada para a exclusão de outros distúrbios parkinsonianos do que para a confirmação do diagnóstico de DP.(8)

Quase todos os doentes com DP tem alguma forma de disfunção do sono e esta, geralmente, inicia-se num período inicial da doença, ou mesmo durante a fase prodrômica.(1,11,21) Insónia, sonolência diurna com ataques de sono, síndrome das pernas inquietas e PCR são os distúrbios do sono mais comuns na DP.(29) Vários estudos relataram que 50% dos doentes com PCR acabam por desenvolver parkinsonismo, sendo que PCR idiopático é atualmente considerado um estágio pré-parkinsoniano.(2,17) A PCR é uma forma de parassonia caracterizada por perda da atonia normal da musculatura esquelética durante o sono REM, que permite aos pacientes vivenciar fisicamente os seus sonhos, os quais são frequentemente vívidos e desagradáveis.(1,21)

A dor é um sintoma de apresentação frequente, representando 15% de todas as apresentações da DP, e esta parece relacionar-se com o lado motor predominantemente afetado.(11)

A perda do olfato é subtil mas é um sintoma que permite a obtenção de um diagnóstico precoce e preciso de DP.(9) Estima-se que a prevalência do défice olfatório na DP seja entre 80% a 96%.(9) Atualmente considera-se que a hiposmia pode ser detetada mesmo antes do estágio pré-motor.(2,8,11,17) De acordo com estudos prospetivos, a sensibilidade da hiposmia para a identificação de indivíduos em risco para desenvolver DP é alta (> 80%), todavia, a especificidade é baixa, uma vez que, quase um terço da população idosa apresenta perda de olfato.(2,8)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

O teste de identificação de olfato da Universidade da Pensilvânia (UPSIT) consiste num cartão com 40 painéis de raspar contendo diferentes odores. Este teste é sensível o suficiente para identificar doentes com vários graus de hiposmia e pode ser utilizado clinicamente durante o processo de diagnóstico da DP. O valor máximo que pode ser obtido é 40 e valores normais diminuem com a idade, sendo menores nos homens.(9,30)

A EFNS/MDS-ES recomenda a avaliação da função olfatória acompanhada de outros exames devido à limitada especificidade para rastrear a fase pré-motora da DP.(8)

A disfunção olfatória na DP está associada à disfunção cognitiva, mas o olfato está lesado em outras doenças associadas a disfunção cognitiva (DCL, demência vascular, doença de Alzheimer), pelo que testes da função olfatória não permitem distinguir DP de outras condições associadas a demência.(9,30) A avaliação da função olfatória permite a exclusão de taupatias e PV e um paciente com o olfato preservado tem baixa probabilidade de ter DP.(8-10,30) (Tabela 6)

Tabela 6 - Função olfatória em diferentes tipos de parkinsonismo. [adaptado e traduzido de (9)]

Parkinsonismo em fase precoce [cognição intacta]	
Olfato normal	Qualquer síndrome parkinsoniana
Disfunção moderada UPSIT>30	DP, AMS, PID
Disfunção severa UPSIT<25	DP
Mais de 5 anos de parkinsonismo [cognição intacta]	
Olfato normal	PSP, DCB e PV
Disfunção moderada	AMS e PID
Disfunção severa	DP e PID com disfunção dopaminérgica de base

Na DP é comum a falência autonómica e à medida que a doença progride, aumenta a sua prevalência e severidade.(8) A disautonomia resulta do envolvimento predominantemente periférico (ganglionar e pós-ganglionar), sendo a HO, hiperhidrose, disfunção esfíncterica e impotência sexual achados frequentes.(2)

A disfunção urinária está frequentemente presente na DP (31), apresentando-se com queixas urinárias de urgência e frequência, contudo, incontinência urinária é rara.(32) A disfunção sexual afeta até 79% dos homens com DP, podendo apresentar-se sob a forma de disfunção erétil, problemas da ejaculação e dificuldades em atingir o orgasmo. De forma semelhante, as mulheres estão afetadas em 75% dos casos, com diminuição da libido e dificuldades em atingir o orgasmo.(18)

A HO pode ocorrer, particularmente com o aumento da idade, gravidade da doença e como resultado da terapia farmacológica, e em alguns casos pode surgir na fase prodrómica da doença.(33) Geralmente, este é um sinal tardio no curso da DP.(1)

Os sintomas gastrointestinais são um registo frequente e a disfagia, o atraso no esvaziamento gástrico e a obstipação são os achados mais manifestados.(2) Alguns dados sugerem que a obstipação é um sinal precoce, podendo preceder os sintomas motores por vários anos.(1,2,11,21)

2.2. Subtipos e História Natural

A DP é progressiva, e a incapacidade relacionada com a cognição e com a marcha normalmente ocorre mais de cinco anos após o aparecimento da doença.(11) A progressão da doença de Parkinson não é linear, sendo que na fase inicial a detioração é mais acelerada e apesar das escalas de avaliação revelarem uma estabilização nos scores motores em fases avançadas da doença, os scores de incapacidade continuam a progredir, possivelmente por causa do aparecimento de sintomas não motores.(2)

Os doentes com DP geralmente respondem bem à levodopa, mas 20-40% dos pacientes desenvolve discinesia induzida por levodopa até ao quinto ano de tratamento, apesar de na maioria dos doentes esta não ser incapacitante.(11)

Capítulo 3: Parkinsonismo Atípico

Os especialistas em distúrbios movimento são cada vez mais desafiados pelos distúrbios parkinsonianos atípicos (DPA), que incluem α -sinucleinopatias (AMS, DCL) e taupatias (PSP, DCB).(36) Os DPA são um grupo de doenças neurodegenerativas caracterizadas por sintomas clássicas da DP (tremor, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural) combinados com características atípicas, que representam *red flags* no diagnóstico da DP. Estas características atípicas incluem instabilidade postural proeminente, *freezing*, alucinações não relacionadas com a medicação nos primeiros três anos de doença, demência no primeiro ano, sintomas autonómicos severos não relacionados com a medicação, presença de um distúrbio como causa, paralisia supranuclear do olhar ou diminuição dos movimentos sacádicos verticais.(4)

A distinção entre DPA e DP torna-se especialmente importante pois ao contrário dos doentes com DP, no parkinsonismo atípico a resposta à levodopa é pequena ou desaparece rapidamente e o prognóstico é pior, estando associado a uma progressão mais rápida.(35)

3.1. Sinucleinopatias

3.1.1. Atrofia Multissistémica

A atrofia multissistémica (AMS) é um distúrbio esporádico rapidamente progressivo, com parkinsonismo pouco responsivo à levodopa combinado com falência autonómica, ataxia cerebelar e sintomas piramidais, em várias combinações possíveis.(1,35,37)

O marco patológico da AMS são as inclusões citoplasmáticas gliais (GCIs)(38) e há dois fenótipos clinicamente distintos com base no sintoma motor predominante: variante parkinsoniana (AMS-P) e a variante cerebelar (AMS-C).(1,35,37,39)

Em 1998 foram estabelecidos os critérios de diagnóstico clínico para a AMS que foram revistos em 2008 e atualizados com base em novos desenvolvimentos no reconhecimento clínico.(38) De acordo com o segundo consenso pode ser estabelecido um diagnóstico definitivo, possível ou provável de AMS.(40) O diagnóstico definitivo é baseado na evidência neuropatológica de inclusões gliais citoplasmáticas de alfa-sinucleína no sistema nervoso central em associação com degeneração estriatonigral ou olivopontocerebelar. O diagnóstico provável requer a presença de um distúrbio esporádico, progressivo, com início em idade adulta, incluindo falência autonómica rigorosamente definida, parkinsonismo com fraca resposta à levodopa ou ataxia cerebelar. (Tabela 7) O segundo consenso para o diagnóstico de AMS enfatiza a importância da falência autonómica ao requerer a presença desta para o diagnóstico de AMS provável.(40)

Tabela 7 - Critérios de diagnóstico para AMS provável. [traduzido e adaptado de (40)]

Provável AMS
<p>Distúrbio esporádico, progressivo, com início > 30 anos, caracterizado por:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Falência autonómica que envolve incontinência urinária (com disfunção erétil em homens); <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminuição ortostática na tensão arterial em 3 minutos após ortostatismos de pelo menos 30 mmHg na TA sistólica ou 15 mmHg na TA diastólica; <p style="text-align: center;">+</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Parkinsonismo com fraca resposta à levodopa (bradicinesia com rigidez, tremor, ou instabilidade postural); <p style="text-align: center;">ou</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome cerebelar (marcha atáxica com disartria cerebelar, ataxia dos membros, ou disfunção oculomotor cerebelar).

O diagnóstico possível de AMS requer um distúrbio esporádico progressivo que se inicia em adultos (> 30 anos) com disfunção parkinsoniana ou ataxia cerebelar e qualquer outro sintoma sugestivo de disfunção autonómica. (Tabela 8) O diagnóstico é apoiado por características de suporte, ou pode ser improvável pela presença de *red flags* para o diagnóstico de AMS. (40) (Tabela 9) Outras investigações (testes da função autonómica e neuroimagem) podem ser úteis no diagnóstico diferencial. (1,38) (Tabela 10)

A escala unificada de classificação para AMS (UAMSRS) permite avaliar a progressão da doença e é um questionário doença-específico que permite quantificar a disfunção motora e autonómica em pacientes com AMS. (37)

O parkinsonismo com bradicinesia, rigidez, instabilidade da marcha e por vezes tremor, é o distúrbio motor de apresentação mais comum, no entanto, a ataxia cerebelar é a apresentação motora inicial numa percentagem substancial de doentes. (40) Os sintomas motores predominantes podem alterar-se com o tempo; assim, pacientes que à apresentação têm ataxia cerebelar podem desenvolver progressivamente características parkinsonianas severas até que estas se tornem nas características dominantes. Desta forma, a designação AMS-C e AMS-P referem-se à característica predominante no momento em que o paciente é avaliado, e a característica predominante pode mudar com o tempo. (40)

O parkinsonismo da AMS normalmente é simétrico e classicamente responde fracamente à levodopa. (3) Os doentes com AMS-P geralmente apresentam bradicinesia e rigidez pronunciada e simétrica, com progressão mais rápida do que na DP, associadas ao aparecimento de instabilidade e quedas precoces, que surgem nos primeiros três anos do curso da doença. (1,3,40) (Tabela 22) A rigidez geralmente é acompanhada por espasticidade. (1)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 8 - Critérios de diagnóstico para AMS possível. [traduzido e adaptado de (38)]

Possível AMS
Distúrbio esporádico, progressivo, com início > 30 anos, caracterizado por:
▪ Parkinsonismo [bradicinesia com rigidez, tremor, ou instabilidade postural];
ou
▪ Síndrome cerebelar [marcha atáxica com disartria cerebelar, ataxia dos membros, ou disfunção oculomotor cerebelar];
+
▪ Pelo menos uma característica sugestiva de disfunção autonômica [urgência urinária não explicada por outra causa, frequência ou esvaziamento incompleto da bexiga, disfunção erétil nos homens, ou significativo declínio da tensão arterial que não atinge o nível exigido para AMS provável];
+
▪ Pelo menos uma das seguintes características adicionais:
○ Possível AMS-P ou AMS-C:
▪ Sinal de Babinski com hiperreflexia;
▪ Estridor.
○ Possível AMS-P:
▪ Parkinsonismo rapidamente progressivo;
▪ Fraca resposta à levodopa;
▪ Instabilidade postural nos 3 primeiros anos após início de sintomas motores;
▪ Marcha atáxica, disartria cerebelar, ataxia dos membros, ou disfunção oculomotor cerebelar;
▪ Disfagia nos 5 primeiros anos após início de sintomas motores;
▪ RM que demonstre atrofia do putâmen, pedículo cerebral médio ou ponte;
▪ FDG-PET que demonstre hipometabolismo no putâmen, tronco encefálico ou cerebelo.
○ Possível AMS-C:
▪ Parkinsonismo [bradicinesia e rigidez];
▪ RM que demonstre atrofia do putâmen, pedículo cerebral médio ou ponte;
▪ FDG-PET que demonstre hipometabolismo no putâmen;
▪ PET ou SPECT que demonstre desnervação dopaminérgica pré-sináptica nigroestriatal.

FDG: 18Fluorodeoxiglicose; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; RMN: ressonância magnética.

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 9 - Características de suporte para o diagnóstico de AMS e características que constituem *red flags* ao diagnóstico de AMS. [traduzido e adaptado de (38)]

Características que suportam o diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distonia orofacial ▪ Anterocollis desproporcional ▪ Camptocormia com ou sem síndrome de Pisa ▪ Contraturas das mãos ou dos pés ▪ Disfonia severa ▪ Disartria severa ▪ Ressonar recente ou mais proeminente ▪ Mãos ou pés frios ▪ Choro ou riso patológico ▪ Postura mioclónica ou tremor de ação
Características que não suportam o diagnóstico (<i>red flags</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tremor em repouso com <i>pill-rolling</i> clássico ▪ Neuropatia clínica significativa ▪ Início da doença depois dos 75 anos ▪ História familiar de ataxia ou parkinsonismo ▪ Demência (DSM-IV) ▪ Lesões da substância branca sugestivas de esclerose múltipla ▪ Alucinações não induzidas por drogas

Tabela 10 - Achados imagiológicos que suportam o diagnóstico de AMS.

RMN CE	Atrofia da ponte e pedúnculo cerebelar médio.	(41)
Sonografia Transcraniana	Área ecogénica da substância nigra < 0,20 cm2 bilateral; Hiperecogenicidade núcleo lenticular unilateral ou bilateral (grau II ou III); Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura.	(14)
PET (FDG)	Hipometabolismo do putâmen, ponte e/do cerebelo.	(14)

FDG: 18Fluorodeoxiglicose; PET: tomografia por emissão de positrões; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica.

O tremor é irregular, postural e frequentemente incorpora mioclonias e o clássico tremor de repouso em *pill-rolling* não é comum. (39,40)

Estes doentes apresentam distonia, sendo comum a distonia focal dos músculos do pescoço (anterocollis mista: fixa e dolorosa), distonia focal das cordas vocais (disfonia espasmódica) e distonia segmentar dos músculos do tronco, com flexão lateral (síndrome de Pisa) ou flexão anterior (camptocormia). (1, 11) A aparência facial dos doentes com AMS é marcada pela distonia e discinesia e afeta principalmente os músculos orofaciais, assemelhando-se ao *risus sardonius*. (1)

Os pacientes com AMS apresentam alterações na marcha *in tandem*. (3) A marcha nestes doentes pode ser puramente parkinsónica, puramente cerebelar (base alargada com passos irregulares e curtos) ou a combinação destes dois. (3)

A hiperreflexia e o sinal de Babinski podem estar presentes nos doentes com AMS.(11)

O espectro clínico da AMS é maior do que originalmente se pensava, e pode incluir vários sintomas não motores que se iniciam antes do início dos sintomas motores.(32,37,42) Estes sintomas incluem distúrbios urinários, disfunção erétil no homem, hipotensão ortostática, interrupção do sono, estridor e severa obstipação.(42) A falência autonómica é um fator central da AMS, é predominantemente pré-ganglionar, e apresenta-se principalmente por bexiga neurogénica e HO.(39,43-46)

A disfunção erétil é frequentemente a queixa inicial da AMS e afeta virtualmente todos os pacientes masculinos.(39,40) A função erétil preservada torna o diagnóstico de AMS pouco provável.(40) Há pouca informação relativa à disfunção sexual feminina na AMS.(40)

A HO é um achado precoce e é uma característica chave para a disfunção autonómica associada à AMS.(33,42) Pacientes com AMS podem permanecer inicialmente assintomáticos apesar da extensa diminuição da tensão arterial sistólica e diastólica. Quando sintomáticos, a HO manifesta-se por tontura postural, dor no pescoço e ombros, e alteração da percepção visual, levando, em fase mais avançada da doença, a síncope repetida e até a morte súbita.(32,42) A HO é acompanhada por um aumento da frequência cardíaca inadequado ao declínio da pressão arterial.(32,39)

A obstipação pode acompanhar outros sintomas de disfunção autonómica e afeta cerca de um terço dos doentes.(39,40,42)

O diagnóstico diferencial entre AMS e DP com disfunção autonómica é difícil pois apesar da falência autonómica estar frequentemente associada à AMS, esta também é proeminente na DP.(2,43) A hipohidrose progressiva retratada pelo teste da sudorese termorreguladora permite a discriminação entre AMS e DP.(39,40,43) (Figura 1)

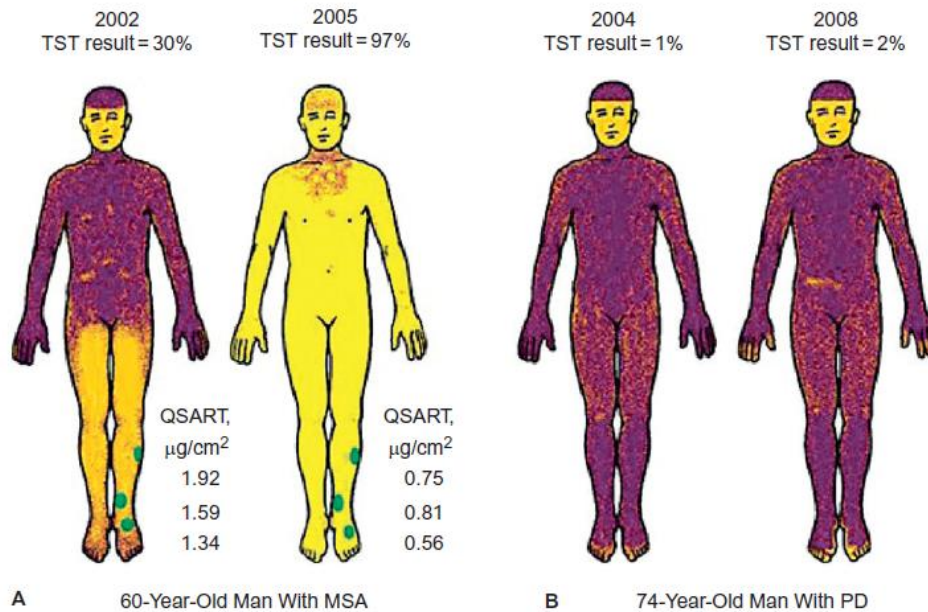


Figura 1 - Diagnóstico diferencial entre AMS e DP através do teste da sudorese termorreguladora. [adaptada e traduzida de (39)]

Os sinais visuais mais relevantes da AMS são a disfunção oculomotora e da reatividade pupilar com visão primária relativamente preservada, contudo, a apresentação exata da AMS é variável e os pacientes podem apresentar-se sem sinais visuais. (47) Outros achados oculares típicos da AMS incluem blefarospasmo, ligeira hipometria dos movimentos sacádicos, disfunção reflexo vestibulo-ocular e nistagmo. (47) Relativamente às alucinações visuais, estas são um achado frequente na DP e DCL, mas são um achado raro na AMS e a sua presença frequentemente constitui uma *red flag* para o diagnóstico de AMS. (47) O blefarospasmo é comum nas síndromes parkinsonianas, principalmente nas atípicas, nomeadamente AMS e PSP. (47)

Quase todos os doentes com AMS apresentam alguma forma de disrupção do sono, um problema precoce no curso da doença. (42) O PCR e a apneia obstrutiva do sono são comuns na AMS. (40,48) Mais de dois terços dos pacientes com AMS apresentam PCR. (42) A disfunção respiratória durante o sono, fragmentação do sono e sonolência diária excessiva também já foram descritos em pacientes com AMS. (49) A PCR e outros distúrbios do sono são mais comuns em pacientes com AMS do que em pacientes com DP, comparando a duração da doença. (42,48)

Os pacientes com AMS também podem manifestar estridor inspiratório noturno (devido à paralisia do abductor laríngeo) e apneia obstrutiva do sono. (32,42,48)

A AMS-P geralmente progride substancialmente mais rápido do que a DP, e a UAMSRS revela um rápido declínio anual. (38)

Num estudo retrospectivo com confirmação patológica conclui-se que a combinação dos critérios consensuais de diagnóstico e dos testes de função autonómica que demonstram falência autonómica severa generalizada são altamente preditivos de AMS confirmada por autópsia. (43) Este estudo também confirmou que características clínicas de rápida progressão, instabilidade

postural precoce, doença simétrica e resposta inadequada à levodopa são características da AMS.(43)

A AMS geralmente surge na sexta década e progride implacavelmente até à morte num espaço de nove anos após o início dos sintomas, contudo, a média de sobrevivência é substancialmente variável.(1,38,39)

O género feminino, início da doença com idade avançada, falência autonómica e progressão rápido são preditores de fraco prognóstico.(1,38,39) A acumulação de várias incapacidades num curto período de tempo define o prognóstico sombrio desta doença.(38)

Normalmente, doentes com AMS apresentam fraca resposta ao tratamento com levodopa, no entanto, até cerca de 30% dos doentes apresenta uma resposta clínica significativa, apesar de esta ir diminuindo gradualmente.(3,40)

3.1.2. Demência com corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL) é a segunda forma mais comum de demência neurodegenerativa a seguir à doença de Alzheimer (50-52), sendo responsável por 22% de todos os casos de demência.(1,50) A DCL surge numa fase tardia da vida adulta e não apresenta diferenças étnicas na prevalência.(1) A incidência da DCL aumenta com a idade.(52)

O diagnóstico de DCL é estabelecido quando a demência ocorre antes ou concomitantemente com o parkinsonismo.(1,53) Por outro lado, o termo demência associada à DP (DDP) é aplicado para descrever demência que ocorre no contexto de DP bem estabelecida.(1,53) A regra de 1 ano entre o início da demência e o parkinsonismo é recomendada quando uma distinção deve ser estabelecida entre DCL e DDP em estudos de investigação.(53) A DDP e a DCL partilham diversas características clínicas e patológicas e, provavelmente, representam duas entidades clínicas no espectro da doença com corpos de Lewy. (1)

Os critérios de diagnóstico de DCL foram estabelecidos em 1996, com a última revisão em 2005 e atualização dos critérios de forma a incorporar características sugestivas do diagnóstico. Os pacientes podem ser diagnosticados com DCL possível ou DCL provável, tendo por base a combinação de características sugestivas e características fundamentais.(53) (Tabela 11)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 11 - Critérios revisados para diagnóstico clínico de DCL. [traduzido e adaptado de (53)]

Características centrais (essencial para o diagnóstico possível ou provável de DCL)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Demência, definida como declínio cognitivo progressivo de magnitude suficiente para intervir com funções sociais e ocupacionais consideradas normais; ▪ Lesão da memória proeminente ou persistente que não necessita obrigatoriamente de ocorrer numa fase precoce da doença mas que é, normalmente, evidente com a progressão; ▪ Défices em testes de atenção, função executiva, e habilidade visuoespacial, que podem ser especialmente proeminentes.
Características fundamentais (duas das seguintes características são necessárias para estabelecer o diagnóstico provável de DCL e uma para o diagnóstico possível de DCL)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cognição flutuante com variações pronunciadas na atenção e no estado de alerta; ▪ Alucinações visuais recorrentes que são tipicamente bem formadas e detalhadas; ▪ Características de parkinsonismo espontâneas.
Características sugestivas (se uma ou mais das seguintes características estiver presente juntamente com uma ou mais das características fundamentais, pode ser feito o diagnóstico de provável DCL; o diagnóstico provável de DCL não pode ser feito apenas na presença destas características)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCR; ▪ Sensibilidade neuroléptica severa; ▪ Baixa captação pelos transportadores de dopamina nos gânglios basais demonstrada imagiologicamente por SPECT ou PET.

PCR: perturbações do comportamento do sono REM; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Tabela 12 - Características que suportam o diagnóstico de DCL e características que tornam o diagnóstico de DCL improvável [traduzido e adaptado de (53)]

Características de suporte (Comuns mas não está demonstrada especificidade diagnóstica)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quedas repetidas e síncope; ▪ Perda de consciência inexplicável e transitória; ▪ Disfunção autonómica severa [HO, incontinência urinária...] ▪ Alucinações em outras modalidades; ▪ Delírio sistemático; ▪ Depressão; ▪ Preservação relativa das estruturas do lobo temporal médio no TC/RMN; ▪ Baixa captação generalizada no scan de perfusão por SPECT/PET com atividade occipital reduzida; ▪ Cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG anormal (baixa captação); ▪ EEG com atividade de ondas lentas proeminente com ondas espiculadas transitórias do lobo temporal.
Diagnóstico improvável de DCL (<i>red flags</i>)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Presença de doença cerebrovascular evidente através de sinais neurológicos focais ou imagiologia cerebral; ▪ Presença de qualquer outra doença física ou distúrbio cerebral que seja suficiente para acomodar parcial ou totalmente o quadro clínico; ▪ Se parkinsonismo apenas surgir pela primeira vez em estado severo de demência.

EEG: Eletroencefalografia; ¹²³I-MIBG: metaiodobenzilguanidina-iodo-123; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; RMN: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada; HO: hipotensão ortostática.

Os exames complementares de diagnóstico podem auxiliar no diagnóstico de DCL. (Tabela 13) (Figura 1)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 13 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DCL.

PET (FDG)	Hipometabolismo occipital e dos córtex temporoparietal, e giro cingulado posterior/ <i>precuneus</i> .	(14)
SPECT	Hipoperfusão occipital em áreas identificadas como córtex visual primário e secundário.	(1,50,53)
RMN CE	Hipocampo e lobo temporal médio relativamente preservados e atrofia do putâmen.	(1,53)
Cintigrafia cardíaca com ¹²³ I-MIBG	Baixa captação de ¹²³ I-MIBG, independentemente da presença ou ausência de sintomas clínicos de disautonomia.	(1,50,53)

¹²³I:loflupano; FDG:¹⁸Fluorodeoxiglicose; ¹²³I-MIBG:metaiodobenzilguanidina-iodo-123; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica; DaT: transportador de dopamina.

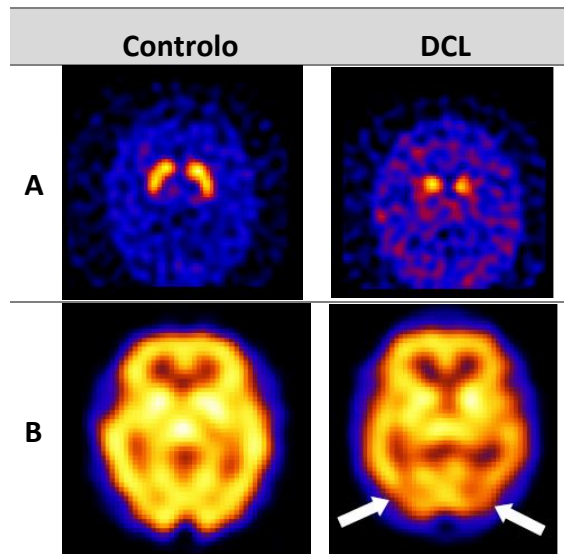


Figura 2 - Alterações imagiológicas num paciente com DCL. [adaptado e traduzido de (53)] (A) Neuroimagem do transportador de dopamina (¹²³I-FP-CIT SPECT). O controlo apresenta níveis normais de transportador de dopamina no corpo estriado. O paciente com DCL apresenta captação reduzida bilateralmente no putâmen, refletindo a degeneração nigroestriatal. (B) Neuroimagem de fluxo sanguíneo cerebral (^{99m}Tc-HMPAO SPECT). O paciente com DCL revela défices de perfusão principalmente em áreas confinadas às regiões posteriores, incluindo os lobos occipitais posteriores.
FP-CIT, N- ω -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl)nortropane; HMPAO, exametazime; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Este distúrbio caracteriza-se clinicamente por flutuações de cognição, alucinações visuais e características típicas de parkinsonismo.(1,52)

A DCL é caracterizada por demência, que se apresenta com disfunção cognitiva progressiva e incapacitante.(1,53) O declínio progressivo da habilidade mental do paciente deve apresentar magnitude suficiente para interferir com as funções sociais e ocupacionais normais e é uma das características mais importantes para realizar o diagnóstico.(52) A perda de memória precoce pode estar ausente, no entanto, os pacientes apresentam combinação de lesão cognitiva cortical e subcortical com défice de atenção, de função executiva e de habilidade visuoespacial que são prominentes. (1,53,54)

As flutuações na atenção e no estado de alerta podem durar minutos, horas, ou dias e, quando presentes, são sugestivas de DCL.(1) O delírio e as alterações de consciência transitórias são

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

consideradas características prodrômicas de DCL e podem representar as manifestações mais precoces de flutuação cognitiva.(54)

Relativamente às alucinações visuais, estas são consideradas um dos sintomas chave para o diagnóstico clínico de DCL.(53) Estas estão presentes numa fase precoce do curso da doença e em 33% dos pacientes são o sintoma de apresentação.(1,53) A presença de alucinações visuais sugere mais o diagnóstico de DP ou de DCL do que de PSP.(52)

Em cerca de 50% dos doentes com DCL está presente PCR, e este, tipicamente, precede os sintomas cognitivos por anos ou até décadas.(1,50,51)

A performance cognitiva geral na DCL é semelhante à DP, no entanto, também estão presentes algumas diferenças subtis, nomeadamente, dificuldades de orientação, défices no teste de trilhas coloridas e na leitura dos nomes das cores (teste de *Stroop*) são achados que suportam o diagnóstico de DCL.(52) Em adição, os sintomas cognitivos/psiquiátricos são menos frequentes na DP do que na DCL.(52)

A disfunção autonómica severa pode ocorrer cedo na doença, caracterizando-se por HO, incontinença urinária, obstipação, impotência e dificuldades na deglutição, e pode contribuir para quedas repetitivas, síncope e perda transitória de consciência.(1,53,55) Por vezes, a distinção pode ser dificultada entre DCL e AMS, pois ambos podem apresentar PCR, parkinsonismo e falência autonómica, contudo, a gravidade e distribuição da falência autonómica é menor na DCL.(43)

Alguns sintomas não cognitivos, como a obstipação, hiposmia e tontura postural, podem preceder o início da disfunção da memória da DCL por vários anos.(54)

Relativamente à depressão, esta é comum na DCL e pode aparecer anos após o aparecimento da demência.(1)

Os sinais e sintomas visuais estão presentes na DCL e podem auxiliar no diagnóstico diferencial, principalmente na diferenciação da DP.(52) (Tabela 14) (Tabela 23)

Tabela 14 - Sinais e sintomas visuais na DCL. [adaptado e traduzido de (52)]

Acuidade visual	Preservada
Campos visuais	Hemianopsia homónima pode ocorrer cedo na doença
Movimentos Oculares	Disfunção na execução reflexa e sacádica; Problemas na convergência seguidos de acinesia e rigidez; Paralisia olhar vertical e horizontal.

Os sintomas de parkinsonismo são observados em 75-92% dos casos de DCL.(1) Todas as manifestações de DP podem estar presentes, contudo, o tremor tende a ser mais simétrico e relacionado com a ação ou postura.(1) A gravidade dos sintomas extrapiramidais na DCL é

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

semelhante à encontrada nos doentes com DP da mesma faixa etária, com ou sem demência, porém, com maior instabilidade postural e dificuldade na marcha nos doentes com DCL.(1,53) Pode ocorrer mioclonia.(1)

A sensibilidade neuroléptica é fortemente sugestiva de DCL, porém, os neurolépticos não devem ser utilizados como testes de provocação para o diagnóstico, uma vez que, a sensibilidade neuroléptica está associada a elevada morbidade e mortalidade.(1,53)

Os pacientes com DCL que apresentam parkinsonismo estabelecido tem um incremento anual de gravidade, avaliado através da escala UPDRS, de cerca de 9%. A progressão, comparativamente à DP, é mais rápida nos doentes com DCL com parkinsonismo precoce.(1) O tratamento com levodopa é bem tolerado pelos pacientes com DLC, no entanto, apenas num terço dos doentes há uma melhoria significativa do parkinsonismo.(1)

O estágio terminal na DDP e na DLC é frequentemente clinicamente indistinguível, caracterizando-se por características extrapiramidais, disfunção cognitiva e disfunção psiquiátrica e autonómica.(1) Desta forma, apesar das diferenças temporais na emergência de sintomas, idade de início, e possivelmente responsividade à levodopa, não foram encontradas diferenças significativas entre a DDP e a DCL em nenhuma variável examinada, incluindo perfil cognitivo, performance de atenção, características neuropsiquiátricas, distúrbios do sono, disfunção autonómica, tipo e gravidade de parkinsonismo, sensibilidade neuroléptica e resposta aos inibidores de colinesterases.(1,53)

3.2. Taupatias

3.2.1. Degeneração Corticobasal

A DCB é um distúrbio esporádico que apresenta características neuropatológicas distintas, no entanto, clinicamente é um distúrbio heterogêneo. (1,2,56) Este distúrbio pode ser associado a uma variedade extraordinária de sintomas motores, sensoriais, comportamentais e cognitivos, e é considerado um distúrbio parkinsoniano atípico, bem como parte do espectro da doença de Pick, pelo que atravessa a fronteira entre distúrbios do movimento e cognitivos. (57) Clinicamente, a síndrome corticobasal (SCB) é a forma clínica mais comum de manifestação da DCB, todavia, esta também se pode manifestar por demência, afasia progressiva não-fluente, apraxia da fala, síndrome tipo PSP e síndrome atrofia cortical posterior. (56,57) Da mesma forma, a SCB também não é manifestação exclusiva da DCB, podendo manifestar-se na presença de patologia diferente. (56,57) (Tabela 15) O termo DCB é reservado para diagnósticos patologicamente confirmados. (1)

Tabela 15 - Patologias associadas à SCB. [traduzido e adaptado de (56)]

Degeneração corticobasal (55%)
Paralisia supranuclear progressiva (20%)
Doença de Pick (7%)
Patologia não tau

Patologicamente falando, a DCB é um distúrbio distinto caracterizado pela deposição generalizada de tau hiperfosforilada nos neurónios e glia, com formação de placas astrocíticas em áreas topográficas específicas. (58) Critérios publicados pelo Instituto de Doenças Raras do *National Institute of Health* (NIH) (EUA), em 2002, enfatizam a presença de lesões tau-imunorreativas em associação à presença de neurónios distendidos, atrofia cortical e degeneração nigral. (1,56) (Tabela 16) Por vezes, a patologia observada em alguns pacientes pode ser mista, com características de DCB e outros distúrbios, que normalmente são de natureza neurodegenerativa. (1)

Tabela 16 - Critérios para o diagnóstico de DCB do Instituto de Doenças Raras do NIH. [traduzido e adaptado de (1,56)]

Características centrais	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lesões neuronais e gliais com patologia tau (visualizados pela técnica de Gallyas ou imunohistoquímica) ▪ Placas e filamentos astrocíticos tanto no córtex como na substância branca; ▪ Imunoreatividade tau proeminente em processos celulares. ▪ Núcleo caudado e putâmen com lesões tau-imunoreativas ▪ Perda neuronal moderada a severa na substância nigra ▪ Astrogliose e perda neuronal cortical ▪ Maioria da patologia cortical é no frontal superior, parietal superior, e giro pre- e pós-central. 	
Características de suporte	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Estreitamento cortical dos giros, mais proeminente nas regiões parassagitais, geralmente perirrolândicas; ▪ Atrofia cortical, particularmente no lobo frontal posterior; ▪ Espongiose cortical; ▪ Estreitamento do corpo caloso; ▪ Achatamento da cabeça do núcleo caudado e pequeno volume talâmico; ▪ Substância nigra pálida. ▪ Neurónios dilatados, “acromáticos”, ou “balonados”; ▪ Lesões neurofibrilares nos núcleos monoaminérgicos do tronco encefálico; ▪ Corpos espiralados oligodendrogliais tau positivos; ▪ Giro hipocampal e hipocampo preservados. 	
Critérios de exclusão	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Placas senis e aglomerados neurofibrilares tipo Alzheimer; ▪ Corpos de Pick clássicos com margens bem definidas; ▪ Corpos de Lewy, patologia α-sinucleína; ▪ Imunoreatividade à ubiquitina; ▪ Enfartes, hemorragias, e/ou lesões isquêmicas focais. 	

Os exames complementares de diagnóstico também podem fornecer informações de suporte no diagnóstico de DCB. (tabela 17)

Tabela 17 - Achados imagiológicos que apoiam o diagnóstico de DCB.

PET (FDG)	Hipometabolismo assimétrico do córtex parietal e do núcleo estriado, possivelmente estendendo-se para o córtex sensoriomotor, linha média do frontal e áreas pré-motoras.	(14)
RMN CE	Atrofia assimétrica ou focal, tipicamente no córtex frontoparietal	(56)
Sonografia Transcraniana	Área ecogénica da substância nigra ≥ 0.25 cm ² simétrica e bilateral; Hiperecogenicidade núcleo lenticular unilateral ou bilateral (grau II ou III); Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura.	(14)

FDG: ¹⁸Fluorodeoxiglicose; PET: tomografia por emissão de positrões; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica

A DCB é um diagnóstico patológico com apresentações clínicas diversas, sendo que a SCB é a manifestação clínica mais frequentemente encontrada.(1,56)

Tipicamente, as características clínicas da DCB podem ser divididas em distúrbios de movimento (acinesia, rigidez, instabilidade postural, distonia dos membros, mioclonia cortical, e tremor

postural/intenção) e em sinais corticais (perda cortical sensorial, apraxias ideacional e ideomotora, e fenómeno do membro fantasma).(2)

O parkinsonismo surge precocemente e é proeminente.(57) O início assimétrico diferencia DCB da maioria dos outros distúrbios neurodegenerativos, e os sintomas iniciais tipicamente afetam um braço, ou menos frequentemente, uma perna.(2,56) Durante dois a sete anos há uma progressão gradual dos sintomas e da incapacidade com envolvimento adicional dos membros previamente não afetados.(56) A bradicinesia e a rigidez aparecem assimetricamente em um dos membros superiores, progredindo posteriormente, sendo que em fases terminais todos os membros estão afetados.(57) O tremor na DCB é de ação e postural, evoluindo frequentemente para tremor espástico e posteriormente para mioclonia.(56) Em estados avançados, vários doentes desenvolvem instabilidade postural com quedas, mas também com sintomas bulbares como disfagia e disartria.(57) Classicamente há pouca ou nenhuma resposta do parkinsonismo à levodopa, embora raramente, discinesias induzidas por levodopa possam ocorrer.(56) Ao contrário da DP, os distúrbios de movimento na DCB não estão confinados a sinais extrapiramidais, e pode observar-se mioclonia e sinais piramidais, e raramente sinais cerebelares.(57)

A apraxia pode ser proeminente e extremamente incapacitante.(56) Na DCB podem estar presentes os três subtipos de apraxia e estes pacientes geralmente apresentam dificuldade em usar a extremidade afetada.(11) (Tabela 18) A apraxia cinética dos membros na DCB é proeminente e precoce e os pacientes podem queixar-se de uso limitado do membro afetado ou ausência do controlo dos movimentos, por vezes com fenómeno de membro fantasma.(11) Este fenómeno, apesar de ser uma apresentação rara, desenvolve-se em cerca de 50% dos pacientes com a progressão da doença.(57) As contraturas dos membros, que frequentemente antecedem o fenómeno do membro fantasma, são mais comuns na DCB do que nos outros síndromes parkinsonicos *plus*.(2) A ataxia ideativa é tipicamente tardia e associa-se a disfunção cognitiva mais severa.(56)

Tabela 18 - Apraxia. [traduzido e adaptado de (11)]

Apraxia Ideomotora
O paciente sabe o que fazer mas não como o fazer. Demonstra dificuldade na seleção, sequência e na orientação espacial.
O paciente demonstra inabilidade para realizar certas tarefas em resposta a comandos, assim como a interpretar gestos manuais (bilaterais) com ou sem significado.
Apraxia Ideativa
O paciente não sabe o que fazer.
O paciente demonstra uma perturbação no <i>design</i> de tarefas complexas; Perturbação do <i>timing</i> , da sequência e espacial na organização de movimentos. Interpretação de gestos pode ser bastante boa.
Apraxia cinética dos membros
Distúrbio na coordenação do movimento fino dos dedos.
O paciente demonstra uma dificuldade unilateral em interpretar posições manuais com significado. Copiar gestos com significado é no geral menos complicado. O uso de objetos reais é tipicamente inalterado.

A demência é uma característica tardia de DCB, e a memória semântica é geralmente bem preservada.(2)

Apesar da SCB ser a manifestação mais frequente, a DCB pode apresentar-se de várias formas. (Tabela 19)

Tabela 19 - Diversidade de formas de apresentação clínica da DCB. [traduzido e adaptado de (56)]

Síndrome corticobasal
Demência frontotemporal
Síndrome PSP
Afasia ou apraxia do discurso
Atrofia cortical posterior

A realização de testes neurofisiológicos em pacientes com DCB revela défices nos domínios cognitivos frontal-estriatal-parietal, incluindo atenção/concentração, funções executivas, fluência verbal, praxis, linguagem e funcionamento visuoespacial.(2) Os pacientes exibem lesão da grafestesia e podem apresentar disfunção visuoespacial, e o perfil depende do hemisfério primariamente afetado.(2)

Ao exame neurológico, geralmente, observa-se apraxia assimétrica, distúrbios oculomotores (disfunção da convergência e paralisia do olhar vertical e horizontal), disfunção bulbar, mioclonia focal, movimentos em espelho, hiperreflexia, sinal de Babinski, mas não ataxia.(2)

A DCB é frequentemente confundida com PSP, principalmente devido à sobreposição dos achados oculomotores. No entanto, os pacientes com DCB apresentam uma marcada assimetria dos défices motores, menos severidade da oftalmoparesia, e apraxia e mioclonia mais proeminentes.(2) O padrão de rigidez tende a ser mais axial/nucal na PSP e mais acentuado nos membros nos casos de DCB.(57) Por outro lado, ao contrário do que acontece na PSP, os movimentos sacádicos verticais estão apenas ligeiramente lesados na DCB e normalmente envolve apenas o olhar ascendente.(2) No caso de apresentações cognitivas, importa diferenciar de DCL que geralmente se apresenta com alucinações visuais, o que não se verifica na DCB.(57)

O início dos sintomas é na sexta e sétima década de vida, insidioso e implacavelmente progressivo.(1,56) A média de sobrevivência desta doença é cerca de sete anos, com sobrevivência menor em pacientes com apresentações mais frontais ou com bradicinesia bilateral.(56)

3.2.2. Paralisia Supranuclear Progressiva

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é a segunda condição parkinsoniana mais comum a causar parkinsonismo neurodegenerativo, a seguir à DP.(13) A PSP foi descrita em 1964 como

um distúrbio neurodegenerativo esporádico pré-senil caracterizado clinicamente por uma combinação de oftalmoplegia vertical, paralisia pseudobulbar, distonia nugal e demência.(1) Posteriormente, estudos histopatológicos classificaram a PSP como uma taupatia caracterizada por depósitos de proteína tau hiperfosforilada com formação de agregados fibrilares nos neurónios e glia de diversas áreas cerebrais incluindo neocórtex, globo pálido, núcleo subtalâmico, substancia nigra, matéria cinzenta periaquedutal, colículo superior e núcleo dentado.(1)

Atualmente, os critérios de diagnóstico mais usados foram desenvolvidos pela NINDS-SPSP. (Tabela 20) O diagnóstico possível e provável é baseado apenas em aspetos clínicos, no entanto, o diagnóstico definitivo requer padrão de lesões neuropatológicas típicas com inclusões tau-positivas.(41)

No entanto, um estudo retrospectivo realizado pela *Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders* concluiu que nenhum dos critérios de diagnóstico disponíveis melhora significativamente a eficácia do diagnóstico clínico final.(41)

A avaliação da progressão da doença e da incapacidade global pode ser obtida pela escala de avaliação clínica para PSP (ECPSP).(41) Relativamente à avaliação cognitiva, a escala de avaliação de demência e o exame cognitivo de *Addenbrooke* são os mais adequados para a avaliação das funções executivas frontais, providenciando também informação específica sobre os padrões de disfunção cognitiva que ajudam a distinguir a PSP de outros distúrbios.(41)

A imagiologia também pode ajudar no diagnóstico de PSP, contudo, devido à sobreposição dos achados imagiológicos entre os distúrbios parkinsonianos, o uso destes exames individualmente não se demonstrou útil para o diagnóstico diferencial entre estes distúrbios.(41) (Tabela 21)

A cintigrafia cardíaca com ¹²³I-MIBG permite a diferenciação entre DP e PSP, no entanto, esta não permite diferenciar PSP de AMS.(41) A RMN pode revelar-se útil, pois na PSP a atrofia envolve o mesencéfalo e o pedúnculo cerebelar superior e na AMS a atrofia envolve a ponte e o pedúnculo cerebral médio.(1)

Várias pesquisas nos últimos anos confirmaram a presença de outras síndromes clínicas, diferentes da síndrome clássica, a síndrome de Richardson (SR), que podem apresentar patologia tau-PSP.(41,59) Estes diferem nas características clínicas à apresentação e ao longo da progressão da doença e dependem da distribuição variável da patologia tau, no entanto, partilham características histopatológicas, bioquímicas e genéticas com a SR.(41) São reconhecidas a SR, a PSP-Parkinsonismo (PSP-P), a síndrome corticobasal (SCB) e a acinesia pura com paralisia da marcha (APPM).(1)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 20 - Critérios clínicos de diagnóstico da NINDS-SPSP para PSP. [traduzido e adaptado de (1)]

Características básicas
<ul style="list-style-type: none">▪ Distúrbio gradualmente progressivo;▪ Idade de início >40 anos;▪ Sem evidência de outras doenças que possam explicar as características clínicas.
Diagnóstico clínico de PSP possível
Paralisia supranuclear vertical ou Diminuição dos movimentos sacádicos verticais + Instabilidade postural com quedas no primeiro ano após o diagnóstico
Diagnóstico clínico de PSP provável
Paralisia supranuclear vertical + Instabilidade postural com quedas no primeiro ano após o diagnóstico
Diagnóstico de PSP definitivo
Presença de lesões neuropatológicas típicas com inclusões tau-positivas.
Características de Suporte
<ul style="list-style-type: none">▪ Acinesia ou rigidez simétricas, proximal mais do que distal;▪ Postura anormal do pescoço, especialmente <i>retrocollis</i>;▪ Resposta fraca ou ausente do parkinsonismo à levodopa;▪ Disfagia e disartria precoces;▪ Início precoce de disfunção cognitiva, incluindo dois ou mais dos seguintes: apatia, disfunção do pensamento abstrato, diminuição da fluência verbal ou <i>frontal release signs</i>.
Critérios de Exclusão
<ul style="list-style-type: none">▪ História recente de encefalite;▪ Síndrome membro fantasma;▪ Défices sensoriais corticais;▪ Atrofia focal frontal ou temporoparietal;▪ Alucinações ou delírios não relacionados com terapia dopaminérgica;▪ Demência cortical do tipo Alzheimer;▪ Sintomas cerebelares precoces e proeminentes;▪ Disautonomia inexplicável;▪ Evidência neurorradiológica de anormalidades estruturais relevantes;▪ Doença de Whipple, confirmada por reação de polimerização em cadeia.

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 21 - Achados imagiológicos em pacientes com PSP.

RMN CE	Atrofia mesencéfalo e pedúnculo cerebelar superior	(1,2,41)
	Diâmetro mesencéfalo < 17mm	
	MRPI = P/M x MCP/SCP*†	
	Atrofia do mesencéfalo com sinal do “colibri” ou do “pinguim”	
PET (FDG)	Hipometabolismo talâmico e frontal em pacientes com SR e hipometabolismo putaminal em PSP-P.	(13)
Sonografia Transcraniana	Hiperecogenicidade do núcleo lentiforme unilateral ou bilateral (grau II ou III); Ecogenicidade normal da substância nigra (área ecogénica < 0,25cm ²); Largura do terceiro ventrículo ≥10mm (alargamento marcado).	(13,14)
Cintigrafia cardíaca com ¹²³ I-MIBG	Sem alterações nos pacientes com PSP.	(41)

FDG: ¹⁸Fluorodeoxiglicose; ¹²³I-MIBG: metaiodobenzilguanidina-iodo-123; PET: tomografia por emissão de positrões; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica;

*MRPI, Magnetic resonance parkinsonism index; P/M, pons to midbrain area ratio; MCP/SCP, middle cerebellar peduncle/superior cerebellar peduncle width.

† Permite diferenciar PSP de DP e de MAS-P com elevada sensibilidade e especificidade.(13)

α Elevada sensibilidade para detetar síndromes parkinsonicas atípicas mas baixa especificidade para discriminá-los da DP.(53)

Na PSP, os sintomas de apresentação mais comuns são os problemas de equilíbrio, lentificação dos movimentos, alterações de personalidade subtis (apatia, desinibição), sintomas bulbares, e problemas mobilidade visual.(1,41) Estes pacientes apresentam-se com um síndrome rígido-acinético peculiar que, na maioria dos casos, difere daquele observado na DP, pois os sintomas afetam predominantemente o segmento axial e os membros são relativamente preservados.(1) Esta rigidez axial marcada tem influências na postura, que pode ser caracteristicamente ereta ou pode assemelhar-se à postura fletida da DP.(1,41)

A PSP é usualmente um distúrbio simétrico, no entanto, a distonia representa uma exceção ocasional, uma vez que distonia unilateral pode estar presente, particularmente em casos avançados.(2) Esta é um achado incomum na PSP e a forma mais comum de distonia na PSP é o blefaroespasmó.(2)

Relativamente à instabilidade postural, esta é progressiva, precipitando quedas frequentes e repetidas, geralmente para trás, e, contrariamente ao que acontece na DP, têm início precoce.(1,41) Esta instabilidade marcada é presumidamente o resultado de disfunção visuo-vestibular, rigidez axial e bradicinesia.(2) Desta forma, o período de latência até ao início das quedas é um achado significativo para o diagnóstico diferencial entre DP e outros tipos de parkinsonismo.(1,2) (Tabela 22)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 22 - Período de latência até início de quedas em diferentes tipos de parkinsonismo.

	DP	DCL	DCB	AMS	PV	PSP	
Período de latência até início de quedas	Longo	Intermédio	Intermédio	Intermédio	-	Curto	(1)
	108 Meses	54 Meses	-	42 Meses	40.8 Meses	16.8 Meses	(2)

Além da instabilidade postural, outra característica diagnóstica típica de PSP é a limitação do olhar vertical com reflexos oculocefálicos preservados.(1,2,41) Uma vez que a limitação do olhar superior é frequente com o envelhecimento e está presente em outros distúrbios neurodegenerativos, a limitação do olhar inferior é um achado mais específico e sugestivo de PSP.(1) Um dos sinais oculomotores mais precoces na PSP é a lentificação dos movimentos sacádicos verticais, e este pode ser um achado útil na diferenciação de outros distúrbios parkinsonianos, incluindo DP, AMS e DCB.(2) (Tabela 23) A limitação dos movimentos oculares verticais surge posteriormente, seguida pela limitação dos movimentos laterais.(2) Esta oftalmoplegia pode ser ultrapassada pelos reflexos oculocefálicos inicialmente, no entanto, com a progressão da doença e o envolvimento do tronco encefálico, estes reflexos podem perder-se.(2)

Tabela 23 - Sinais oculomotores em parkinsonismo. [traduzido e adaptado de (35)]

	DP	AMS	DCL	DCB	PSP
Paralisia supranuclear do olhar	-	-	±	±	+++ [SR]
Movimentos sacádicos	hipométricos ^a	hipométricos ^a	<i>triggering</i> ^a	atrasados ^b	lentificados
<i>Square wave jerks</i>	±	++	+	±	+++

±: possível; +: provável; +++: proeminente; SR: Síndrome de Richardson.

^a: pode ser lentificado em fase tardia; ^b:pode ser lentificado horizontalmente.

A marcha dos pacientes com PSP tem base alargada e é rígida, com tendência para apresentação dos joelhos em extensão e os braços ligeiramente abduzidos.(2) Como na AMS, a marcha *in tandem* apresenta alterações nos doentes com PSP.(3) O tremor na PSP é principalmente postural, no entanto, às vezes também pode estar presente tremor em repouso.(1)

Richardson e Steele notaram que esta doença ia mais longe do que o sistema motor, envolvendo sintomas mentais, alterações de personalidade e demência, sendo que os sintomas cognitivos e comportamentais podem mesmo ser precoces, ser os únicos sintomas de apresentação e atingir a gravidade de demência.(41) A apatia, com ou sem depressão, e outros comportamentos hipoativos são típicos na PSP e estão associados à disfunção do córtex frontal.(2) Por outro lado, há outras funções cognitivas, como a compreensão linguística, memória de reconhecimento e a função visuoespacial que se encontram bem preservadas.(3,41)

Os sintomas pseudobulbares estão presentes nos pacientes com PSP, e geralmente caracterizam-se por disartria, disfagia, e incontinência emocional.(2) A rigidez, bradicinesia e

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

a hipertonicidade dos músculos faciais produzem pregas faciais profundas e as típicas expressões faciais de “preocupação” e “surpresa”.(1,2,41)

Relativamente ao discurso destes pacientes, este geralmente torna-se ininteligível, espástico, hipernasal, hipocinético, atáxico, monótono e com disartria.(2)

Contrariamente ao que se observa na DP, AMS e DCL, raramente a disfunção autonómica é severa nos doentes com PSP.(3)

Na PSP é comum observar-se a perda de insight, particularmente a incapacidade de prever com exatidão a performance de tarefas a executar (consciência antecipatória), que também pode ser um achado em pacientes com DCB, e ajuda na diferenciação entre PSP e DP.(2)

A PSP afeta igualmente ambos os géneros e progride implacavelmente para a morte, geralmente após 10 anos do início da doença, uma duração da doença significativamente mais curta comparativamente à DP.(1,2) Os sintomas clínicos normalmente iniciam-se na sétima década, no entanto ocasionalmente podem iniciar-se na quinta década.(1) A PSP além de apresentar curta sobrevivência está associada a vários sintomas que tem um impacto importante na qualidade de vida.(2)

Capítulo 4: Parkinsonismo Secundário

O Parkinsonismo secundário (PS) é o termo utilizado quando se conhece a causa específica do parkinsonismo.(60) A diferenciação entre DP e PS é crucial, uma vez que a abordagem dos pacientes e o prognóstico é consideravelmente diferente. O reconhecimento precoce do PS pode permitir a reversão dos défices ou, pelo menos, alterar a progressão da incapacidade.(1) Doenças cerebrovasculares e drogas são as causas mais importantes de parkinsonismo secundário.(61)

4.1. Parkinsonismo Vascular

O desenvolvimento de parkinsonismo pode ocorrer como consequência de uma doença cérebro vascular (DCV).(62) As principais lesões patológicas responsáveis pelo desenvolvimento de PV incluem lesões lacunares, lesões subcorticais da substância branca e, raramente, enfartes territoriais.(61) Os fatores de risco vascular estão comumente presentes no PV.(61,63)

Em 1929, Critchley publicou “Parkinsonismo arteriosclerótico”, a primeira grande síntese do conhecimento e análise sobre este conceito.(64) Esta condição, posteriormente, foi nomeada de “pseudo-parkinsonismo arteriosclerótico”, “parkinsonismo vascular” e “parkinsonismo da metade inferior”, não havendo, no entanto, critérios de diagnóstico consensuais para diagnosticar esta condição.(62)

O diagnóstico de PV é difícil e muitas vezes os pacientes são diagnosticados erradamente, uma vez que, quer a DP quer o PV afetam a população idosa e não é incomum a presença simultânea destas no mesmo paciente.(61,64) Apesar desta dificuldade, torna-se crucial diferenciar PV e DP pois estas condições apresentam diferentes velocidades de progressão, uma resposta ao tratamento desigual e também um prognóstico distinto.(61)

Jankovik e Winikates publicaram um artigo no qual o PV é definido pela presença de pelo menos duas das quatro características cardinais de parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, tremor e instabilidade postural) e dois ou mais pontos numa nova escala vascular.(62) (Tabela 24)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 24 - Escala proposta por Jankovic e Winikates para o diagnóstico de PV. [traduzido e adaptado de (62)]

Doença vascular difusa (provada patológica ou angiograficamente)	2 Pontos
Aparecimento de parkinsonismo <1mês após a ocorrência de AVC	1 Ponto
História de 2 ou mais AVCs	1 Ponto
Presença de 2 ou mais fatores de risco para AVC	1 Ponto
Evidência de doença vascular em 2 ou mais territórios vasculares, por neuroimagem	1 Ponto

Outro estudo que reportou resultados clínico-patológicos em 17 pacientes propôs como critérios de diagnóstico para PV: (a) presença de parkinsonismo [bradicinesia, e pelo menos um dos seguintes: tremor, rigidez ou instabilidade postural]; (b) doença cerebrovascular definida radiologicamente ou presença de sinais e sintomas focais consistentes com a ocorrência de AVC.(65)

No entanto, nenhum destes critérios propostos é aceite globalmente como base de diagnóstico definitivo. Vários aspetos relacionados com PV continuam a ser fonte de confusão, a caracterização de PV como unidade clínica ainda apresenta vários problemas e os critérios de diagnóstico não estão definidos concretamente.(64)

Os exames complementares de diagnóstico podem fornecer alguns dados para apoiar o diagnóstico de PV e a TC CE e a RMN são os mais utilizados no diagnóstico de DCV.(64)

Um estudo clínico-patológico de 17 doentes revelou que a doença vascular por si só pode ser causa de parkinsonismo sem implicar a coexistência de uma doença neurodegenerativa.(2) A doença de Binswanger, uma encefalopatia arteriosclerótica subcortical, pode raramente apresentar-se como parkinsonismo responsivo à levodopa.(1,2) Cerca de 10% dos pacientes com enfartes pequenos profundos e dos com lesões da substância branca apresentam parkinsonismo.(2) Em adição, a CARDASIL, uma arteriopatia autossómica dominante, representa uma causa comum hereditária de AVCs e demência e pode provocar parkinsonismo vascular.(1,2) Também já foram descritos casos de PV em doentes com síndrome de Moyamoya.(2)

O PV é uma entidade clínica heterogénea e é provável que o diagnóstico de PV seja transversal a vários distúrbios.(64) Nestes pacientes as alterações vasculares incluem o envolvimento particular de mais do que um território vascular.(64) Não existem sintomas específicos para obter o diagnóstico definitivo de PV, em vez disso, o diagnóstico deve ser baseado na convergência de sinais clínicos e pistas imagiológicas, sendo que individualmente nenhum destes é específico o suficiente para fazer o diagnóstico.(64) Geralmente, a idade de aparecimento de sintomas em pacientes com PV é cerca de 4 a 10 anos mais tarde comparativamente aos doentes com DP.(63)

Os doentes com PV apresentam-se com sinais e sintomas que denotam o envolvimento predominante da metade inferior do corpo, são mais velhos, apresentam doença de início recente, revelam dificuldades simétricas da marcha, são menos responsivos à levodopa e têm maior propensão a instabilidade postural, quedas e a demência.(2,63,64)

Na maioria dos doentes com PV, a postura é ereta com base alargada sem perda associada de movimentos, contrariamente ao que se verifica no DP.(1,61) Verifica-se uma marcada retropulsão nestes doentes.(61) Relativamente ao tónus, este encontra-se aumentado e é normalmente do tipo “misto” (combinação de espasticidade e rigidez) sem sinal de roda dentada.(61) O tremor não é uma característica de destaque no PV e quando presente geralmente é tremor postural.(63)

Nos doentes com PV é comum a presença de sinais piramidais, paralisia pseudobulbar (disartria, disfagia e labilidade emocional) e incontinência.(2,61,63) Estes doentes também podem apresentar sintomas humorais como ansiedade, depressão, labilidade emocional e apatia, e estes são particularmente comuns.(1) Dependendo da localização da lesão cerebral vascular, foram relatados diferentes tipos de perda sensorial e dor em pacientes com PV.(1)

O olfato parece estar preservado no PV.(30,60)

É comum encontrar hiperreflexia e o sinal de Babinski no PV.(61)

Outro estudo com confirmação patológica de PV relatou que o PV ocorre em pacientes mais idosos e estes apresentam menor frequência de alucinações visuais comparativamente aos doentes com DP.(66)

Relativamente à responsividade à levodopa, foi constatado em alguns estudos que cerca de um terço dos doentes com PV são responsivos.(2,64)

A diferenciação entre DP e PV permanece difícil considerando a inexistência de características clínicas e testes de diagnóstico suficientemente específicos. Desta forma, a abordagem de um doente particular mantém-se subjetiva.(63) Por outro lado, continua também por explicar o porque de alguns pacientes desenvolvem PV e outros não apesar de apresentarem uma carga semelhante de lesões vasculares.(61)

4.2. Parkinsonismo induzido por drogas

O PID é a segunda causa mais comum de parkinsonismo.(67) Cerca de 15% dos doentes medicados com antipsicóticos de longa duração desenvolvem PID. (60) Todos os agentes antipsicóticos, típicos e atípicos, causam PID, exceto a clozapina.(1,60,68) Apesar do PID ser

tipicamente um efeito secundário do tratamento com antipsicóticos, vários fármacos se associam ao PID, como drogas antidopaminérgicas para o tratamento de distúrbios gastrointestinais, ansiedade ou vertigens.(60,67) O valproato de sódio foi recentemente reconhecido como causa de parkinsonismo.(11) As drogas antidopaminérgicas podem revelar DP subjacente.(9,11,60,69) Além dos fármacos referidos, uma longa lista de outras drogas causa parkinsonismo numa base idiossincrática. (1)

É possível que alguns fatores tornem o doente mais predisposto a desenvolver PID. Alguns destes fatores de risco são o aumento da idade, género feminino, baixa performance em testes cognitivos e doses elevadas de neurolépticos.(1,69)

Este distúrbio normalmente é dependente de dose e relacionado com a suscetibilidade individual para os neurolépticos. (69)

A história clínica detalhada, incluindo qualquer informação referente à exposição de agentes que interferem com a transmissão dopaminérgica é essencial para o diagnóstico deste tipo de parkinsonismo. (1)

As características clínicas da PID podem assemelhar-se às da DP apresentando sintomas parkinsonianos típicos, contudo, a sintomatologia deste distúrbio é mais característico de síndrome rígido-acinético com menor incidência de tremor de repouso.(69) No entanto, outros estudos sugerem que o tremor em repouso pode afetar mais de 50% dos doentes com PID e que este pode ser indistinguível do tremor da DP.(70) A frequência do tremor pode sobrepor-se em ambas as condições (4-8Hz).(67) A instabilidade postural é rara na PID.(1)

Os principais sintomas na PID são acinesia\bradicinesia e a rigidez, que surgem bilateralmente e são rapidamente progressivos.(1,69) Os sintomas da PID podem ter um início abrupto, por vezes desenvolvendo-se em semanas.(4) O envolvimento simétrico, tremor postural dominante e presença de discinesia orofacial e acatisia são mais comuns na PID do que na DP.(67) A presença de movimentos involuntários dos lábios deve fazer suspeitar de PID, principalmente parkinsonismo induzido por neurolépticos.(1)

Os doentes com PID podem apresentar perda de olfato, secundário à depleção dopaminérgica e não ao bloqueio dos recetores de dopamina. (Tabela 6)

É possível diferenciar a PID de DP através da cintigrafia cardíaca.(60)

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

O prognóstico da PID é altamente favorável quando é possível descontinuar a medicação que induziu esta situação.(1) Uma vez que os medicamentos podem ter uma duração de ação prolongada, a história completa da medicação habitual deve ser sempre obtida.(4) A resolução completa dos sintomas e sinais pode demorar até um ano após a paragem da medicação.(1,11) No entanto, existem dados que sugerem a persistência e a progressão do PID independentemente da cessação do agente casual. (9,67)

Conclusão

Foi efetuada uma revisão bibliográfica sobre o diagnóstico do parkinsonismo nomeadamente sobre a DP, DPA e PS, que são os mais prevalentes, de forma a identificar novas informações e estabelecer linhas orientadoras de auxílio aos clínicos para diagnóstico diferencial destes. Devido à elevada sobreposição sintomatológica o diagnóstico diferencial é complicado, no entanto, estes podem ser diferenciados pela cronologia temporal do aparecimento dos sintomas e também pela presença de outros sintomas típicos de cada distúrbio.

Na primeira etapa do diagnóstico diferencial é crucial excluir as causas de PS, pois estas são potencialmente reversíveis. Seguidamente, o diagnóstico dos distúrbios parkinsonianos deve basear-se na observação clínica, obtendo-se uma história clínica pormenorizada, incluindo o exame neurológico e a investigação de outros indícios que possam sugerir um diagnóstico mais individualizado. Por exemplo, a responsividade à levodopa é um marco no diagnóstico de DP. Enquanto este tratamento deve ser estabelecido nos doentes com DP, nos doentes com DPA este pode causar discinesias e outros efeitos adversos sem obter qualquer resposta benéfica nos sintomas de parkinsonismo. Desta forma, ausência de resposta à levodopa sugere a presença de um DPA, apesar de em alguns casos poder haver resposta parcial inicial. Por outro lado, a presença de características atípicas (*red flags*) pode ser útil para a exclusão de DP, nomeadamente ausência de tremor, anormalidades precoces da marcha, instabilidade postural, achados do trato piramidal, disfunção autonómica precoce e fraca resposta à levodopa.

De forma a simplificar a análise global dos distúrbios, foram sumarizados na Tabela 26 os achados clínicos e sua respetiva distribuição pela DP, AMS, DCL, DCB, PSP, PV e PID. Esta tabela permite uma visão transversal de todos os distúrbios, possibilitando a comparação entre estes e oferecendo linhas orientadoras para o diagnóstico diferencial. Por exemplo, a presença de PCR é altamente sugestiva de sinucleinopatias, porém, a sua presença não permite a diferenciação entre DP, DCL ou AMS. Por sua vez, através da análise da tabela, também é possível observar que na PSP o período de latência até o início das quedas é curto em contraste com as restantes doenças abordadas.

Os achados dos exames complementares de diagnóstico não têm valor diagnóstico individual, contudo, quando combinados com as características clínicas são um apoio relevante na determinação do diagnóstico. Assim, com intuito de clarificar os achados obtidos para o diagnóstico na DP, AMS, DCL, PSP e DCB, as tabelas 4, 10, 13, 17 e 21 são sumarizadas na Tabela 25.

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

A partir da revisão bibliográfica, verificou-se que foram vários os avanços obtidos nesta área nos últimos anos, todavia, não foram encontrados meios objetivos de discriminar as doenças numa fase precoce. Desta forma, será importante prosseguir com a investigação particularizada de cada uma destas doenças, procurando correlacionar a patologia com a clínica de forma a identificar ferramentas diagnósticas que apresentem maior sensibilidade e especificidade.

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 25 - Achados das diferentes síndromes parkinsonianas em alguns exames complementares de diagnóstico.

RMN	
DP	Sem alteração do tamanho do mesencéfalo.
AMS	Atrofia da ponte e pedúnculo cerebelar médio.
DCL	Hipocampo e lobo temporal médio relativamente preservados e atrofia do putâmen.
PSP	Atrofia mesencéfalo e pedúnculo cerebelar superior.
DCB	Atrofia assimétrica ou focal, tipicamente no córtex frontoparietal
SPECT (¹²³ I)	
DP	Atividade estriatal reduzida (geralmente assimétrica).
AMS	Desnervação dopaminérgica pré sináptica nigroestriatal.
DCL	Hipoperfusão occipital em áreas identificadas como córtex visual primário e secundário.
PSP	-
DCB	-
PET (FDG)	
DP	Usualmente normal, com atividade putaminal preservada. Ocasionalmente, diminuição da captação no córtex parieto-occipital.
AMS	Hipometabolismo do putâmen, ponte e/do cerebelo.
DCL	Hipometabolismo occipital e dos córtex temporoparietal, e giro cingulado posterior/ <i>precuneus</i> .
PSP	Hipometabolismo talâmico e frontal em pacientes com SR e hipometabolismo putaminal em PSP-P.
DCB	Hipometabolismo assimétrico do córtex parietal e do núcleo estriado, possivelmente estendendo-se para o córtex sensoriomotor, linha média do frontal e áreas pré-motoras.
Sonografia Transcraniana	
DP	Área ecogénica assimétrica da substância nigra $\geq 0,25$ cm ² unilateral ou bilateral; Núcleo lenticular isoecogénico bilateralmente; Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura.
AMS	Área ecogénica da substância nigra $< 0,20$ cm ² bilateral; Hiperecogenicidade núcleo lenticular unilateral ou bilateral (grau II ou III); Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura
DCL	-
PSP	Hiperecogenicidade do núcleo lentiforme unilateral ou bilateral (grau II ou III); Ecogenicidade normal da substância nigra (área ecogénica $< 0,25$ cm ²); Largura do terceiro ventrículo ≥ 10 mm (alargamento marcado).
DCB	Área ecogénica da substância nigra ≥ 0.25 cm ² simétrica e bilateral; Hiperecogenicidade núcleo lenticular unilateral ou bilateral (grau II ou III); Terceiro ventrículo com < 10 mm de largura.
Cintigrafia Cardíaca com ¹²³ I-MIBG	
DP	Captação significativamente reduzida ou ausente.
AMS	-
DCL	Baixa captação de ¹²³ I-MIBG, independentemente da presença ou ausência de sintomas clínicos de disautonomia.
PSP	Sem alterações nos pacientes com PSP.
DCB	-

DP: Doença de Parkinson; AMS: Atrofia multissistémica; DCL: Demência com corpos de Lewy; PSP: Paralisia supranuclear progressiva; DCB: Degeneração corticobasal; ¹²³I: Ioflupano; FDG: ¹⁸F-fluorodeoxiglicose; ¹²³I-MIBG: metaiodobenzilguanidina-iodo-123; PET: tomografia por emissão de positrões; SPECT: tomografia computadorizada por emissão de fóton único; RMN CE: ressonância magnética crânio-encefálica.

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

Tabela 26 - Sintomas e sinais e sua respetiva distribuição em algumas síndromes parkinsonianas.

	PD	AMS	DCL	DCB	PSP	PV	DIP
Duração média da doença (anos)	α	9	7	8	10		
Distribuição	simétrica	simétrica	simétrica	assimétrica	simétrica	FPIC	simétrica
Taxa de Progressão	lenta	rápida	rápida	rápida	rápida	gradual	rápida
Resposta à levodopa	+++	30%	1/3	-	-	1/3	-
Tremor em repouso	+++	±	+	-	-	?	±
Mioclonia	-	+	+	++	-	-	
Disfagia	+	++	+	+	+++	+	
Disartria	+	+++	+		+++	+	
Distonia	++	++		+++	+		
Trato piramidal	-	++	-	-	-	+++	-
Apraxia	-	-	-	+++	-	-	-
Ataxia	-	++	-	-	+	-	-
Período de latência até início de quedas	Longo	Intermédio	Intermédio	Intermédio	Curto	Intermédio	
Paralisia olhar vertical	-	-	+	+	+++[SR]	±	-
Disfunção autonómica							
▪ Precoce	-	+++	++	-	-	+	
▪ Tardia	++	+++	++	+	+	++	
Disfunção olfato	+++	++	+	-	-	-	+
Disfunção cognitiva							
▪ Precoce	±	-	+++	+	+	++	-
▪ Tardia	++	±	+++	++	++	++	
Depressão	++	++				±	
Alucinações visuais	+	-	+++	-	-	-	
Apatia	++	+			++	±	
Desinibição	±	++		++	+++		
Pull test	propulsão			retropulsão			
Distúrbios do sono							
▪ Estridor noturno	-	+++					
▪ PCR	++	++	++	±	±	-	-

α: sob cuidado de um especialista regular com disponibilidade de todas as terapias atuais, a esperança média de vida na DP não é seriamente comprometida.(2)

FPIC: fenótipo parte inferior do corpo; SR: Síndrome de Richardson

±: possível; +: provável; +++: proeminente; -: não presente

Bibliografía

1. Colosimo C, Riley DE, Wenning GK, editors. Handbook of atypical parkinsonism. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2011. 166 p.
2. Fahn S. Principles and practice of movement disorders. 2nd ed. Edinburgh ; New York: Elsevier/Saunders; 2011. 548 p.
3. Williams DR, Litvan I. Parkinsonian Syndromes. Contin Lifelong Learn Neurol. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1189-212.
4. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: Prognostic and therapeutic relevance. Am J Med. 2004 Sep;117(6):412-9.
5. Munhoz RP, Werneck LC, Teive HAG. The differential diagnoses of parkinsonism: Findings from a cohort of 1528 patients and a 10 years comparison in tertiary movement disorders clinics. Clin Neurol Neurosurg. 2010 Jun;112(5):431-5.
6. Rittman T, Ghosh BC, McColgan P, Breen DP, Evans J, Williams-Gray CH, et al. The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 May 1;84(5):544-51.
7. Daroff RB, Bradley WG, editors. Bradley's neurology in clinical practice /: [edited by] Robert B. Daroff ... [et al.]. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. 2 p.
8. Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, Berg D, Bloem BR, Bonifati V, et al. EFNS/MDS-ES recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. Eur J Neurol. 2013 Jan;20(1):16-34.
9. Hoyles K, Sharma JC. Olfactory loss as a supporting feature in the diagnosis of Parkinson's disease: a pragmatic approach. J Neurol. 2013 Dec;260(12):2951-8.
10. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, et al. Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2006 Apr 11;66(7):968-75.
11. Ali K, Morris HR. Parkinson's disease: chameleons and mimics. Pract Neurol. 2014 Sep 24;practneurol - 2014-000849.

12. Broski SM, Hunt CH, Johnson GB, Morreale RF, Lowe VJ, Peller PJ. Structural and Functional Imaging in Parkinsonian Syndromes. *RadioGraphics*. 2014 Sep;34(5):1273-92.
13. Liscic RM, Srulijes K, Gröger A, Maetzler W, Berg D. Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy: clinical, imaging and laboratory tools. *Acta Neurol Scand*. 2013 Maio;127(5):362-70.
14. Hellwig S, Reinhard M, Amtage F, Guschlbauer B, Buchert R, Tüscher O, et al. Transcranial sonography and [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur J Neurol*. 2014 Jun;21(6):860-6.
15. Aerts MB, Esselink RAJ, Post B, van de Warrenburg BPC, Bloem BR. Improving the diagnostic accuracy in parkinsonism: a three-pronged approach. *Pract Neurol*. 2012 Apr;12(2):77-87.
16. Hawkes CH. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Oct 15;23(13):1799-807.
17. Lang AE. A critical appraisal of the premotor symptoms of Parkinson's disease: potential usefulness in early diagnosis and design of neuroprotective trials. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011 Apr;26(5):775-83.
18. Palma J-A, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Jan;20, Supplement 1:S94-8.
19. Lee S-M, Kim M, Lee HM, Kwon K-Y, Kim H-T, Koh S-B. Differential diagnosis of parkinsonism with visual inspection of posture and gait in the early stage. *Gait Posture*. 2014 Abril;39(4):1138-41.
20. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of Parkinson's disease. *Clin Exp Optom*. 2008 Mar;91(2):129-38.
21. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV, National Institute for Clinical Excellence. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):235-45.
22. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009 Maio;8(5):464-74.

23. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarello TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009 Aug 15;24(11):1641-9.
24. Emre M, Ford PJ, Bilgiç B, Uç EY. Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease: practical issues and management. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2014 Apr 15;29(5):663-72.
25. Anang JBM, Gagnon J-F, Bertrand J-A, Romenets SR, Latreille V, Panisset M, et al. Predictors of dementia in Parkinson disease: a prospective cohort study. *Neurology.* 2014 Sep 30;83(14):1253-60.
26. Berg D, Postuma RB, Bloem B, Chan P, Dubois B, Gasser T, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2014;29(4):454-62.
27. Tan LCS. Mood disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jan;18 Suppl 1:S74-6.
28. Park HK, Kim JS, Im KC, Kim MJ, Lee J-H, Lee MC, et al. Visual hallucinations and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2013 Sep;40(5):657-62.
29. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Park Dis.* 2014;4(2):211-21.
30. Katzenschlager R, Zijlmans J, Evans A, Watt H, Lees AJ. Olfactory function distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Dec;75(12):1749-52.
31. Bloch F, Pichon B, Bonnet A-M, Pichon J, Vidailhet M, Roze E, et al. Urodynamic analysis in multiple system atrophy: characterisation of detrusor-sphincter dyssynergia. *J Neurol.* 2010 Dec;257(12):1986-91.
32. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol.* 2012 Abril;11(4):361-8.
33. Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci.* 2011 Nov 15;310(1-2):133-8.

34. Selikhova M, Williams DR, Kempster PA, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. A clinico-pathological study of subtypes in Parkinson's disease. *Brain J Neurol.* 2009 Nov;132(Pt 11):2947-57.
35. Bohlhalter S, Kaegi G. Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome. *Swiss Med Wkly [Internet].* 2011 Nov 1 [cited 2014 Dec 17]; Available from: <http://www.smw.ch/content/smw-2011-13293/>
36. Wenning GK, Krismer F, Poewe W. New insights into atypical parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* 2011 Aug;24(4):331-8.
37. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013 Mar 13;12(3):264-74.
38. Stefanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol.* 2009 Dezembro;8(12):1172-8.
39. Wenning GK, Krismer F. Multiple system atrophy. *Handb Clin Neurol.* 2013;117:229-41.
40. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology.* 2008 Aug 26;71(9):670-6.
41. Colosimo C, Bak TH, Bologna M, Berardelli A. Fifty years of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 Aug;85(8):938-44.
42. Colosimo C. Nonmotor presentations of multiple system atrophy. *Nat Rev Neurol.* 2011 May;7(5):295-8.
43. Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE, Sandroni P, Fealey RD, Parisi JE, et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr 1;83(4):453-9.
44. Papatsoris AG, Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *Neurourol Urodyn.* 2008;27(1):22-7.
45. Donadio V, Nolano M, Elam M, Montagna P, Provitera V, Bugiardini E, et al. Anhidrosis in multiple system atrophy: A preganglionic sudomotor dysfunction? *Mov Disord.* 2008 Abril;23(6):885-8.

46. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, Fealey RD, Kimpinski K, Iodice V, et al. Prospective Differentiation of Multiple System Atrophy from Parkinson's Disease, with and without Autonomic Failure. *Arch Neurol*. 2009 Jun;66(6):742-50.
47. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of multiple system atrophy. *Clin Exp Optom*. 2014 Nov 1;97(6):483-91.
48. Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Sleep disorders in multiple system atrophy. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2005 Dec;112(12):1669-75.
49. Moreno-López C, Santamaría J, Salamero M, Del Sorbo F, Albanese A, Pellecchia MT, et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol*. 2011 Feb;68(2):223-30.
50. Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges: Early diagnostic challenges of DLB. *Psychogeriatrics*. 2013 Jun;13(2):128-38.
51. Pao WC, Boeve BF, Ferman TJ, Lin S-C, Smith GE, Knopman DS, et al. Polysomnographic Findings in Dementia With Lewy Bodies: The Neurologist. 2013 Jan;19(1):1-6.
52. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of dementia with Lewy bodies: Visual signs and symptoms of dementia with Lewy bodies. *Clin Exp Optom*. 2012 Nov;95(6):621-30.
53. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005 Dec 27;65(12):1863-72.
54. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(4):46.
55. Postuma RB, Gagnon J-F, Pelletier A, Montplaisir J. Prodromal autonomic symptoms and signs in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2013;28(5):597-604.
56. Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Jan;13:S336-40.
57. Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2015 Apr 3]. p. 509-21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S007297520701247X>

Parkinsonismo: diagnóstico diferencial

58. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):496-503.
59. Lang AE. Clinical heterogeneity in Progressive Supranuclear Palsy: Challenges to diagnosis, pathogenesis and future therapies: Clinical heterogeneity in Progressive Supranuclear Palsy. *Mov Disord*. 2014 Dec;29(14):1707-9.
60. Wenning GK, Litvan I, Tolosa E. Milestones in atypical and secondary Parkinsonisms. *Mov Disord*. 2011 Maio;26(6):1083-95.
61. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing*. 2005 Mar;34(2):114-9.
62. Benamer HTS, Grosset DG. Vascular parkinsonism: a clinical review. *Eur Neurol*. 2009;61(1):11-5.
63. Kalra S, Grosset DG, Benamer HTS. Differentiating vascular parkinsonism from idiopathic Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2010 Jan 30;25(2):149-56.
64. Rektor I, Rektorová I, Kubová D. Vascular parkinsonism--an update. *J Neurol Sci*. 2006 Oct 25;248(1-2):185-91.
65. Zijlmans JCM, Daniel SE, Hughes AJ, Révész T, Lees AJ. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2004 Jun;19(6):630-40.
66. Glass PG, Lees AJ, Bacellar A, Zijlmans J, Katzenschlager R, Silveira-Moriyama L. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Oct;83(10):1027-9.
67. Jang W, Han J, Park J, Kim J-S, Cho JW, Koh S-B, et al. Waveform analysis of tremor may help to differentiate Parkinson's disease from drug-induced parkinsonism. *Physiol Meas*. 2013 Mar;34(3):N15-24.
68. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med*. 2005 Sep 12;165(16):1882-8.
69. Hirose G. Drug induced parkinsonism. *J Neurol*. 2006 Aug 1;253(3):iii22-4.
70. Esper CD, Factor SA. Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2008 Feb 15;23(3):401-4.