

Parkinson plus

– diagnósticos diferenciales en la enfermedad de Parkinson –

Dra. Silvia Abente

*Médica especialista en Neurología
Fellow del Board Europeo de Neurología
Clínica Neurológica Jean Charcot
Liga Paraguaya de Lucha contra la Epilepsia
Asociación Paraguaya por la Epilepsia
Asunción, Paraguay*



Resumen. *Parkinson plus engloba a un grupo de patologías degenerativas, que se presentan a través de un síndrome parkinsoniano o parkinsonismo.*

El síndrome parkinsoniano se compone de signos y síntomas que son comunes a la enfermedad de Parkinson y otras afecciones degenerativas ante las cuales la terapia antiparkinsoniana clásica no es eficaz.

El diagnóstico clínico preciso es por tanto fundamental para la expectativa y eficacia de la terapia farmacológica.

Dada la ausencia de marcadores diagnósticos para distinguir la causa del parkinsonismo, el abordaje correcto depende de la expertise del médico en la discriminación clínica.

En la presente revisión se analiza sistemáticamente la distinción de las distintas patologías que presentan como síndrome cardinal al parkinsonismo, con el objetivo de simplificar la información en nuestro mapa mental y evocarla de manera práctica al encontrarnos con dilemas diagnósticos en nuestro día a día médico.

Abstract. *Parkinson's syndrome is formed by signs and symptoms common to Parkinson's disease and other degenerative conditions for which classical antiparkinson therapy is not effective.*

Accurate clinical diagnosis is therefore fundamental to the expectation and efficacy of pharmacological therapy.

Given the absence of diagnostic markers to distinguish the cause of parkinsonism, the correct approach depends on the physician's expertise in clinical discrimination.

This review systematically analyzes the distinction of the different pathologies that presents parkinsonism as cardinal syndrome, with the aim of simplifying the information on our mental map and evoking it in a practical way when we find ourselves with diagnostic dilemmas in our daily medical practice.

Palabras clave: Parkinsonismo, enfermedad de Parkinson, Parkinson plus, síndrome parkinsoniano.

Key words: Parkinsonism, Parkinson's disease, Parkinson's plus, Parkinson's syndrome.

Enfermedad de Parkinson y síndrome parkinsoniano

El término *Parkinson plus*, proveniente de la literatura inglesa, engloba a un grupo de patologías degenerativas, que tienen en común su presentación a través de un *síndrome parkinsoniano o parkinsonismo*.

En el aprendizaje clásico, rara vez se introducía a todas estas patologías en un mismo capítulo, pues algunas de ellas tienen más elementos en común con una *Demencia de Alzheimer* que con la misma enfermedad de Parkinson (*EP*). El encare como Parkinson plus es interesante por la sistemática que propone para la

identificación de cada una de estas patologías y, por ende, para un abordaje terapéutico más apropiado.

Es interesante como se agrupan los contenidos en medicina, siempre siguiendo una metodología sistemática y algorítmica. Claro que este método se encuentra estrechamente relacionado con el funcionamiento de nuestra memoria a la hora de guardar conceptos y evocarlos a la medida de nuestras necesidades tanto cotidianas, como profesionales.

Este artículo de revisión pretende emular este método sistemático para la distinción de las patologías que presentan como síndrome cardinal al parkinsonismo y sus distintas formas. Para de esta manera, simplificar la información en nuestro mapa mental y evocarla

E-mail: silvitaabente@hotmail.com

de manera práctica al encontrarnos con dilemas diagnósticos en nuestro día a día médico.

Síndrome parkinsoniano

Iniciemos por el comienzo; el **síndrome parkinsoniano** se compone de ciertos signos y síntomas que le son característicos, como son:

- la bradicinesia,
- el temblor de reposo,
- la rigidez y
- la inestabilidad postural.

Es importante, definir que la combinación de estos síntomas puede ser en diferentes formas e intensidades según la enfermedad de que se trate.

La forma más común de parkinsonismo es la propia **enfermedad de Parkinson**, un **trastorno crónico y progresivo causado por la pérdida degenerativa de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro** que se caracteriza clínicamente por un parkinsonismo asimétrico y un beneficio claro y dramático de la terapia dopaminérgica (*específicamente levodopa*).

Cabe destacar sin embargo, que parkinsonismo *no* es *sinónimo* de enfermedad de Parkinson, como veremos a continuación.

Diagnóstico del tipo de parkinsonismo

Ante un síndrome parkinsoniano, el diagnóstico clínico preciso es fundamental para la expectativa y eficacia de la terapia farmacológica.

Dada la **ausencia de marcadores diagnósticos** para distinguir las diferentes formas de **parkinsonismos**, el abordaje correcto depende de la *expertise* del médico en la discriminación clínica, basada en su capacidad de reconocer los signos característicos, sobre todo en etapas tempranas.

Enfermedad de Parkinson

El diagnóstico de enfermedad de Parkinson (EP) requiere la presencia de:

- **bradicinesia**, que se define como la lentitud en el movimiento, más
- **disminución en la amplitud o vacilación** progresivos en la realización de los movimientos y
- **temblor o rigidez en reposo**, definiéndose rigidez como la resistencia al movimiento con la característica de rueda dentada en las articulaciones, estando el paciente en posición relajada.

El temblor de reposo también tiene sus peculiaridades, muy conocidas, y se describe como un temblor distal, asimétrico, de tipo "cuenta monedas", es de frecuencia entre 4 a 6 Hz y se suprime al iniciar el movimiento.

Cuando se nos presenta un paciente con estas características, sin compromiso de funciones mentales superiores (o escaso) y sin otra patología que pudiera explicar estos síntomas (como la presencia de lesiones vasculares o tumorales que comprometan núcleos basales o tronco) es relativamente sencillo el diagnóstico.

Habitualmente este diagnóstico termina por ser comprobado al iniciar una terapia dopaminérgica y observar la asombrosa mejoría objetivable en los consecuentes exámenes clínicos.

Banderas Rojas

Las banderas rojas, como se ha convenido en llamar a ciertos datos clínicos, tienen la intención de captar nuestra atención como médicos de cabecera al momento de identificar un subgrupo de patologías que podrían *simular* la *Enfermedad de Parkinson* y resultar no serlo.

Los signos potenciales de una patología alternativa, aunque con una especificidad baja o incierta, que nos ayudan a buscar otra hipótesis diagnóstica son los siguientes:

- **Progresión rápida de la discapacidad de la marcha** que requiere el uso regular de una silla de ruedas dentro de los cinco años posteriores al inicio.
- **Ausencia completa de progresión de síntomas o signos motores** durante cinco o más años, a menos que la estabilidad esté relacionada con el tratamiento.
- **Disfunción bulbar con disfonía, disartria o disfagia** severas dentro de los primeros cinco años.
- **Disfunción respiratoria** con estridor inspiratorio diurno o nocturno o suspiros inspiratorios frecuentes.
- **Insuficiencia autonómica severa** en los primeros cinco años de enfermedad. Está dada por hipotensión *ortostática* (*disminución ortostática de la presión arterial ≥ 30 mmHg sistólica y ≥ 15 mmHg diastólica, en ausencia de otra causa que la explique*) y retención urinaria severa o incontinencia urinaria en los primeros cinco años de la enfermedad (*excluyendo la incontinencia de esfuerzo, o por otras causas como la hiperplasia prostática benigna*).
- **Caídas frecuentes** (>1 vez/año) debido al deterioro, antes de tres años del inicio de la enfermedad.
- **Anterocollis** desproporcionado (*flexión involuntaria del cuello*) o contracturas de manos o pies dentro de los primeros 10 años.
- Ausencia de cualquiera de las características no motoras comunes de la EP a pesar de cinco años de duración de la enfermedad. Estos incluyen disfunción del sueño (*insomnio de mantenimiento, somnolencia diurna excesiva, síntomas del trastorno conductual del sueño REM*), disfunción autonómica

Tabla 1 - Desórdenes que pueden simular enfermedad de Parkinson (Causas neurodegenerativas y otros).

Causas neurodegenerativas	
TIPO	DIFERENCIA
Enfermedad de Alzheimer	Desarrollo de síntomas motores tardíos en la demencia
Degeneración corticobasal (DCB)	Mayor incidencia de trastornos cognitivos (<i>apraxia, afasia</i>) y conductuales, componente motor piramidal y parkinsonismo rígido
Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)	Alucinaciones visuales tempranas en la evolución, parkinsonismo rígido, demencia temprana, mayor compromiso autonómico
Demencia Frontotemporal (DFT)	Importante compromiso conductual (<i>DFT variante conductual</i>), componente frontal en el examen (<i>reflejos arcaicos</i>)
Enfermedad de Huntington	Historia familiar, gran discapacidad, demencia
Atrofia Multisistema	Mayor grado de disautonomía, afectación cerebelosa y signos piramidales
Parálisis Supranuclear Progresiva	Caídas frecuentes, oftalmoparesia vertical, síndrome seudobulbar, demencia frontal
Ataxias espinocerebelosas	Síntoma cardinal es la ataxia, historia familiar
Otras causas	
TIPO	DIFERENCIA
Inducido por drogas	Asociado al uso de neurolépticos (<i>antipsicóticos, antieméticos</i>), parkinsonismo rígido, se asocia a acatisia, disquinesia tardía
Hidrocefalia a presión normal (HPN)	Triada característica: demencia, tx esfinterianos y parkinsonismo axial
Temblor esencial (TE)	Temblor fino, de actitud, predominante en MMSS, puede ser cefálico, sin compromiso de FMS (<i>Funciones Mentales Superiores</i>)

(estreñimiento, urgencia urinaria diurna, ortostasis sintomática), hiposmia o disfunción psiquiátrica (*depresión, ansiedad o alucinaciones*).

- **Signos piramidales**, definidos como debilidad piramidal o hiperreflexia patológica clara.
- **Parkinsonismo simétrico bilateral**. El paciente o el cuidador informan el inicio de síntomas bilaterales sin predominio unilateral, y no se observa tal predominio en el examen objetivo.

Otras causas de parkinsonismo

Algunas de las patologías a considerar entre los diagnósticos diferenciales de la enfermedad de Parkinson son (ver tabla 1):

- Demencia con cuerpos de Lewy (DCL),
- Degeneración corticobasal (DCB),
- Atrofia multisistema (AMS) y
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Además, el parkinsonismo se ve en una amplia variedad de otras condiciones: **parkinsonismos secundarios**.

A continuación, se describen algunos aspectos de los diagnósticos diferenciales antes mencionados.

Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)

Es la segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa después de la *enfermedad de Alzheimer* y se caracteriza clínicamente por **alucinaciones visuales, cognición fluctuante y parkinsonismo**.

Otros síntomas asociados incluyen caídas repetidas, síncope, disfunción autonómica, sensibilidad neuroléptica, delirios, trastornos del sueño y depresión.

Aunque muchos pacientes con EP eventualmente desarrollan **demencia**, las diferencias entre ambos tipos se basan en los criterios establecidos por el *cuarto consenso para el diagnóstico y manejo de la DCL, publicado por McKeith y cols en el 2017*. De acuerdo con estos criterios, la demencia en la EP ocurre en el contexto de un parkinsonismo bien establecido (*más de un año después del inicio de los síntomas motores*), mientras que en DCL, la misma generalmente ocurre concomitantemente con o incluso antes del desarrollo de signos parkinsonianos, o no más de un año después de su aparición.

La agregación intraneuronal de *alfa-sinucleína* es la causa subyacente que comparten ambas entidades por lo que se las denomina *alfa-sinucleinopatías*. Sin

embargo, se ha reportado una interesante mejoría de estos pacientes con la terapia de inhibidores de la colinesterasa, cuyo uso no está indicado en la EP.

Atrofia Multisistema (AMS)

Los síndromes de atrofia olivopontocerebelosa, degeneración estriatonigral y *Shy-Drager* ahora se conocen colectivamente como Atrofia multisistema (AMS).

Comúnmente se presenta con parkinsonismo, pero los pacientes también tienen diversos grados de disautonomía, afectación cerebelosa y signos piramidales. La prominencia de estas manifestaciones junto con la simetría de inicio y la pobre respuesta a la levodopa sugiere este diagnóstico en lugar del de EP.

Sin embargo, al principio del curso algunos casos de AMS pueden parecerse a la EP típica en todos los sentidos, incluida la capacidad de respuesta a la levodopa junto con la presencia de fluctuaciones motoras y discinesia, pero se van alejando en su evolución.

La función cognitiva en AMS tiende a estar relativamente bien conservada en comparación con la EP y otros síndromes parkinsonianos, lo que probablemente refleja un menor grado de afectación cortical.

La agregación de *alfa-sinucleína* también es la causa, solo que esta se acumula en los oligodendrocitos y no en las neuronas.

Degeneración corticobasal (DCB)

Una forma rara pero generalmente distintiva de parkinsonismo, es un **trastorno del movimiento asimétrico progresivo** con síntomas que afectan inicialmente una extremidad, incluidas varias combinaciones de aquinesia y rigidez extrema, distonía, mioclonos focales, apraxia ideomotora y fenómeno de extremidad alienígena.

El deterioro cognitivo es una manifestación común de la DCB y puede ser una característica de presentación inicial, mientras que las particularidades motoras parkinsonianas pueden surgir más tarde a medida que la enfermedad progresa.

Las características cognitivas importantes de la DCB incluyen disfunción ejecutiva, afasia, apraxia, cambio conductual, así como disfunción visuoespacial, con memoria episódica relativamente preservada.

El fenotipo clínico distintivo y la falta de una respuesta clara a una prueba terapéutica con levodopa son típicos de la DCB y ayudan a distinguirlo de la EP.

La patología subyacente es una agregación intracelular de la proteína microtubular *tau*, que se hiperfosforila generando una proteína anómala que luego se agrega en ovillos neurofibrilares, peculiaridad que comparte con otras enfermedades degenerativas como la *enfermedad de Alzheimer*, la *Demencia Fronto-*

temporal (DFT) y la *Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP)*, lo que podría explicar la superposición de síntomas entre estas demencias.

Debido a que las características cognitivas y motoras consideradas típicas de la DCB no son específicas, el término "*síndrome corticobasal*" (SCB) se usa para casos con diagnóstico clínico, mientras que el "DCB" se reserva para casos con confirmación neuropatológica.

Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

Es un síndrome parkinsoniano poco común, aunque dista de ser excepcional, y puede imitar la EP en su fase temprana.

La PSP tiene varios fenotipos clínicos distintos, siendo el más común el clásico *síndrome de Richardson*. La característica inicial típica es una alteración de la marcha que acarrea múltiples caídas; al examinar al paciente es posible distinguir una oftalmoparesia vertical (*oftalmoplejía supranuclear*) que se describe como un sello patognomónico de esta patología.

Se acompaña de otras disfunciones como la parálisis pseudobulbar (*degeneración de las neuronas motoras superiores con pérdida progresiva del habla, deglución, masticación y amimia, consecuencia de disfunción de músculos faciales*). Otros rasgos son las anomalías cognitivas frontales (*síndrome disejecutivo, apraxia, afasia*) y trastornos del sueño (*insomnio mayormente ya que el trastorno conductual del sueño REM es raro*).

El fenotipo conocido como *PSP-parkinsonismo* es caracterizado por la aparición asimétrica de síntomas en las extremidades, temblor y una respuesta terapéutica inicial moderada a la levodopa. Puede confundirse con EP idiopática, sobre todo al inicio, antes de que surjan anomalías típicas de la mirada vertical.

Calcificación idiopática y familiar de los ganglios basales

También conocida como *calcinosis estriopallidodentada bilateral, síndrome de Fahr o enfermedad de Fahr*, es una afección neurodegenerativa rara caracterizada por la acumulación de depósitos de calcio en los ganglios basales y otras regiones del cerebro.

Es muy fácil de visualizar en la tomografía computarizada (TC) y es un fenotipo variable que puede incluir una o más características de parkinsonismo, corea, distonía, deterioro cognitivo o ataxia.

La edad de inicio es entre los 20 y 60 años. Existe una forma familiar (*denominada "calcificación cerebral familiar primaria"*), que se hereda de forma autosómica dominante y es genéticamente heterogénea.

Las formas esporádicas y familiares de calcificación cerebral **no están asociadas con trastornos del me-**

tabolismo del calcio o de la hormona paratiroidea, como el hipoparatiroidismo o el pseudohipoparatiroidismo. Sin embargo, la localización de la calcificación de los ganglios basales e intracraneales que puede ocurrir con hipoparatiroidismo es similar a la observada en estas formas. En contraste, la calcificación de los ganglios basales más limitada es un hallazgo de neuroimagen inespecífico observado en una serie de afecciones infecciosas, metabólicas y genéticas.

Temblor esencial (TE)

Es la causa neurológica más común del temblor de actitud, con una prevalencia estimada en torno a un 5% de la población general. La incidencia de TE aumenta con la edad, aunque a menudo afecta a individuos jóvenes, especialmente cuando es familiar (*hereditaria*).

Aún hoy se desconoce su fisiopatología. Generalmente afecta regiones distales de los miembros, pero también puede afectar la cabeza, la voz, el mentón y el tronco. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el temblor aislado de la barbilla o los labios es más probable que sea una manifestación de EP.

El temblor de actitud típico del TE se evidencia solicitando al paciente que mantenga sus brazos extendidos o cuando se le pide realizar una maniobra como escribir o comer, es a menudo simétrico, pero puede mantener discreta asimetría o, raramente, ser unilateral, particularmente al inicio.

Diferenciar el temblor de acción del TE del temblor clásico en reposo de EP debería ser sencillo. Sin embargo, algunos pacientes con EP también tienen un temblor de acción postural indistinguible de TE, y los pacientes con TE grave pueden tener un componente de descanso para su temblor e incluso a veces manifestar un grado de rigidez y bradicinesia sutil (*a lo que se denomina TE plus, en algunos estudios*).

La evolución de esta patología no compromete aspectos motores, como la bradicinesia o los reflejos posturales. La intervención farmacológica habitual se centra en el uso de betabloqueantes, benzodiazepinas o primidona.

Otros trastornos neurodegenerativos

El parkinsonismo puede desarrollarse en etapas tardías de la *enfermedad de Alzheimer*, pero el momento relativo de la aparición de demencia en relación con la afectación motora suele ser bastante claro, de modo que el inicio tardío del parkinsonismo en sí mismo no genera confusión sobre el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer.

El parkinsonismo también puede ocurrir en varios otros trastornos a citar:

- Enfermedad de Huntington (*forma rígida*).
- Demencia frontotemporal con parkinsonismo (*vinculado al cromosoma 17*).
- Ataxias espinocerebelosas y atrofia pallidoluisiana dentatorubral (*patologías heredodegenerativas cuyo signo cardinal es la presencia de ataxia*).

Parkinsonismo secundario

Existe una gran variedad de afecciones que pueden causar parkinsonismo secundario, como son:

- **Medicamentos**, como agentes antipsicóticos clásicos y atípicos, metoclopramida, proclorperazina y reserpina.
- **Toxinas** p.e. *Disulfuro de carbono, monóxido de carbono, cianuro, MPTP, manganeso, solventes orgánicos*.
- **Traumatismo craneal**, aislado o repetido, p.e. *Parkinson pugilístico*.
- **Lesiones estructurales del cerebro** que afectan los circuitos estriatonigrales, p.e. *Hidrocefalia a presión normal, hematoma subdural crónico, tumores*.
- **Trastornos metabólicos**, p.e. *Enfermedad de Wilson, hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo, insuficiencia hepática crónica, mielolisis extrapontina, neurodegeneración con acúmulo férrico, neuroacantocitosis*.
- **Infecciones**, p.e. *Encefalitis letárgica o encefalitis de Economo, VIH / SIDA, neurosífilis, enfermedad priónica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, toxoplasmosis*.
- **Enfermedad cerebrovascular**.

En general, la historia clínica, las características asociadas y los hallazgos de laboratorio o radiológicos en estos casos permiten al clínico distinguir el parkinsonismo secundario y su causa subyacente de la EP u otros síndromes parkinsonianos primarios.

Las dos formas de parkinsonismo secundario más frecuentes son el **parkinsonismo vascular** y el **inducido por fármacos**.

Parkinsonismo vascular

Se sostiene que la enfermedad de los vasos pequeños, particularmente los **infartos lacunares múltiples** en los ganglios basales y/o la *enfermedad de Binswanger*, causa una suerte de parkinsonismo vascular.

En verdad esta es una explicación muy debatida hoy, en parte porque muchos de los infartos de ganglios basales no están asociados con signos parkinsonianos. Sin embargo, la evidencia neuropatológica sugiere que los signos parkinsonianos leves en la vejez, particularmente la marcha parkinsoniana, están asociados con la presencia de infartos macroscópicos, infartos microscópicos y arteriosclerosis (*es decir, enfermedad de los vasos pequeños*).

Parkinsonismo inducido por fármacos

Entre las afecciones que causan parkinsonismo secundario, el parkinsonismo inducido por fármacos es el más frecuente.

Los fármacos **antipsicóticos y antieméticos** (también conocidos como **neurolepticos, fármacos con acción bloqueante de receptores dopaminérgicos tipo D2**) son claves en dicho fenómeno.

Se presenta habitualmente asociado a otros síntomas como la **acatisia y las discinesias orofaciales**, particularmente en el uso crónico de estos fármacos.

El parkinsonismo inducido por fármacos es a menudo un diagnóstico que no se toma en cuenta, puede tardar hasta un año en resolverse (*suspendiendo la medicación*), por lo que al momento de la valoración el paciente podría no estar consumiendo la medicación.

Este parkinsonismo es predominantemente rígido-acinético, aunque a veces puede estar presente un temblor de reposo asimétrico que lo torna indistinguible de una EP.

Conclusión

En esencia, la distinción de las diferentes patologías que pueden manifestarse con parkinsonismo y simular una Enfermedad de Parkinson es fundamental al momento de realizar un diagnóstico adecuado.

Esta distinción conlleva a un mejor manejo en términos de tratamiento farmacológico, así como en el acompañamiento integral que requieren algunas de estas patologías, cuyo pronóstico varía considerablemente del de una EP.

Aprobado para publicación: 24/06/2020

Referencia Bibliográfica

- MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601.
- Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, Poewe W, Sampaio C, Stern MB, Dodel R, Dubois B, Holloway R, Jankovic J, Kulisevsky J, Lang AE, Lees A, Leurgans S, LeWitt PA, Nyenhuis D, Olanow CW, Rascol O, Schrag A, Teresi JA, van Hilten JJ, LaPelle N, Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. *Mov Disord.* 2008 Nov;23(15):2129-70.
- The diagnosis of Parkinson's disease. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):75.
- Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease and parkinsonism. Ahlskog JE. *Parkinsonism Relat Disord.* 2000;7(1):63.
- Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? Jain S, Lo SE, Louis ED. *Arch Neurol.* 2006;63(8):1100.
- Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lipka C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. *Neurology.* 2017;89(1):88. Epub 2017 Jun 7.
- Refining initial diagnosis of Parkinson's disease after follow-up: A 4-year prospective clinical and magnetic resonance imaging study. Quattrone A, Morelli M, Vescio B, Nigro S, LePiane E, Sabatini U, Caracciolo M, Vescio V, Quattrone A, Barbagallo G, Stanà C, Nicoletti G, Arabia G, Nisticò R, Novellino F, Salsone M. *Mov Disord.* 2019;34(4):487. Epub 2019 Feb 13.
- Bilateral striopallidodentate calcinosis: clinical characteristics of patients seen in a registry. Manyam BV, Walters AS, Narla KR. *Mov Disord.* 2001;16(2):258.
- Phenotypic spectrum of probable and genetically-confirmed idiopathic basal ganglia calcification. Nicolas G, Pottier C, Charbonnier C, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, Pariente J, Labauge P, Aygnon X, Defebvre L, Maltête D, Martinaud O, Lefaucheur R, Guillin O, Wallon D, Chaumette B, Rondepierre P, Derache N, Fromager G, Schaeffer S, Krystkowiak P, Verny C, Jurici S, Sauvée M, Vérin M, Lebouvier T, Rouaud O, Thauvin-Robinet C, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Frebourg T, Campion D, Hannequin D, French IBGC Study Group. *Brain.* 2013 Nov;136(Pt 11):3395-407. Epub 2013 Sep 24.
- Primary familial brain calcification with known gene mutations: a systematic review and challenges of phenotypic characterization. Tadic V, Westerberger A, Domingo A, Alvarez-Fischer D, Klein C, Kasten M. *JAMA Neurol.* 2015 Apr;72(4):460-7.
- What is and what is not 'Fahr's disease'. Manyam BV. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005;11(2):73.
- The diagnosis of Parkinson's disease. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. *Lancet Neurol.* 2006;5(1):75.
- Parkinsonism in patients with lucunar infarcts of the basal ganglia. Reider-Groswasser I, Bornstein NM, Korczyn AD. *Eur Neurol.* 1995;35(1):46.
- Parkinsonism following striatal infarcts: incidence in a prospective stroke unit cohort. Peralta C, Werner P, Holl B, Kiechl S, Willeit J, Seppi K, Wenning G, Poewe W. *J Neural Transm (Vienna).* 2004;111(10-11):1473. Epub 2004 Aug 3.
- Cerebrovascular disease pathology and parkinsonian signs in old age. Buchman AS, Leurgans SE, Nag S, Bennett DA, Schneider JA. *Stroke.* 2011 Nov;42(11):3183-9. Epub 2011 Sep 1.
- Neuroleptic-induced Parkinson's syndrome: clinical features and results of treatment with levodopa. Hardie RJ, Lees AJ. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1988;51(6):850.



La protección que necesitas

#atuladosiempre



- Los mejores Sanatorios y Centros de Diagnósticos del país.
- Más de 1700 profesionales.
- Laboratorio propio.

Cobertura acorde a tus necesidades

Plan Doctoplan	Plan Familiar	Plan Interplan	Plan Superior Plus	Plan Máximo
----------------	---------------	----------------	--------------------	-------------

Convenios con beneficios exclusivos

Farmacias	Gimnasios	Ópticas	SPA
-----------	-----------	---------	-----

Solicite sin costo la visita de un Asesor de Servicios

SERVICIOS DE AMBULANCIAS

