

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

# **Paralisia Supranuclear Progressiva Definitiva: Aplicação de Diferentes Critérios de Diagnóstico**

Maria João Fontes Tavares Domingues  
Soares

**M**

2021



# **Paralisia Supranuclear Progressiva Definitiva: Aplicação de Diferentes Critérios de Diagnóstico**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

## **Maria João Fontes Tavares Domingues Soares**

Aluna do 6º ano profissionalizante de Mestrado Integrado em Medicina

Afiliação: Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº228, 4050-313 Porto

Endereço eletrónico: mariajoaoftdsoares@gmail.com

## **Orientador: Fernando Alexandre Pereira Mendes**

Assistente hospitalar graduado do Serviço de Neurologia – Centro Hospitalar Universitário do Porto

Afiliação: ICBAS-CHUP

Endereço: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Endereço eletrónico: u06234@chporto.min-saude.pt

## **Coorientador: Ricardo Taipa**

Assistente hospitalar graduado do Serviço de Neuropatologia - CHUP

Afiliação: ICBAS-CHUP

Endereço: Centro Hospitalar Universitário do Porto, Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto

Endereço eletrónico: rtaipa.neuropat@chporto.min-saude.pt

## **Paralisia Supranuclear Progressiva Definitiva: Aplicação de Diferentes Critérios de Diagnóstico**

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Porto, abril de 2021



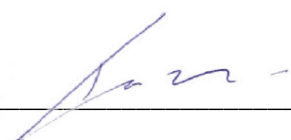
---

Assinatura do Estudante



---

Assinatura do Orientador



---

Assinatura do Coorientador

## Agradecimentos:

O mais sincero agradecimento aos meus pais, irmã e João pelo apoio constante e incondicional ao longo dos 6 anos de curso. Sem estes pilares na minha formação académica e pessoal, este percurso nunca poderia ter sido terminado com sucesso.

Um obrigado especial ao meu orientador, Doutor Alexandre Mendes, pela total disponibilidade e paciência em aceitar orientar esta tese, e também por me ter proporcionado aulas tão interessantes que despertaram o meu interesse para esta área em particular.

Agradeço também ao meu coorientador, Doutor Ricardo Taipa, pela disponibilidade generosamente mostrada.

## Resumo:

**Introdução:** A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) é uma doença neurodegenerativa, sendo uma das principais síndromes parkinsonianas atípicas. (1). Tem várias apresentações clínicas com sinais e sintomas diversificados que são designadas como variantes da PSP. A PSP é uma doença rara com prevalência estimada de 14.3 por 100.000.(2,3) Os primeiros casos documentados remontam ao século XIX, mas foi descrita como patologia individual apenas em 1964 por Steele et al(4). Desde então têm sido propostos diversos critérios de diagnóstico sendo os mais relevantes os publicados em 1996 (5) e em 2017(6).

Os sintomas iniciais da PSP, sobretudo de algumas das suas variantes, são comuns a outras doenças, tornando a sua apresentação inicial inespecífica e sendo necessário observar a progressão dos sintomas ao longo do tempo para fazer o diagnóstico clínico; a falta de resposta ou a resposta não mantida aos fármacos antiparkinsonianos podem sugerir o seu diagnóstico. No início dos sintomas pode ser difícil fazer o diagnóstico diferencial de PSP com doenças como a doença de Parkinson, a atrofia de sistemas múltiplos e a degenerescência corticobasal. A PSP tem uma curta esperança média de vida, de apenas 6 a 9 anos desde o início do aparecimento dos sintomas. A qualidade de vida dos doentes é progressivamente diminuída, sendo também limitada a oferta de terapêuticas que possibilitem a minimização de sintomas.

Os critérios de diagnóstico são aplicáveis ao longo da progressão da doença, definindo a PSP como clinicamente possível ou provável, sendo o diagnóstico definitivo apenas possível com critérios anátomo-patológicos específicos.

**Objetivos:** Considerando a reflexão teórica apresentada, a seguinte dissertação tem como objetivos: (a) Revisão dos diferentes critérios de diagnóstico de PSP e dos trabalhos publicados que exploram esses critérios – nomeadamente os publicados em 1996 e 2017; e (b) Aplicação dos dois principais critérios de diagnóstico de PSP a 7 doentes do Banco Português de Cérebros com diagnóstico definitivo de PSP, avaliação da sensibilidade dos critérios e comparação com a literatura revista.

**Metodologia:** é feita uma descrição e comparação das propostas de critérios de diagnóstico de PSP, com destaque para os critérios publicados em 1996 pela *National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP (NINDS-SPSP)* e em 2017 pela *Movement Disorders Society (MDS)*. A pesquisa foi realizada em inglês, utilizando os termos “Supranuclear Palsy” e “Diagnostic Criteria” na base de dados da PubMed; os artigos foram selecionados com base no título e resumo, tendo

sido escolhidos artigos redigidos em inglês ou português, publicados entre 1996 e 2020, e também alguns estudos referidos nas bibliografias dos artigos previamente selecionados. A pesquisa bibliográfica foi completada com referências bibliográficas do livro de texto Marsden's Book of Movement Disorders.

Os critérios da NINDS-SPSP e os da MDS serão aplicados a sete doentes do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) com diagnóstico definitivo de PSP. Para cada doente os critérios serão aplicados com os dados clínicos aos 3 anos de presença de sintomas e na última consulta realizada no Hospital.

Este trabalho teve parecer favorável da Comissão de Ética para a Saúde (CES) e do Conselho de Administração do CHUP.

**Resultados:** Na presente tese são apresentados 7 casos clínicos, sendo que todos os doentes eram de raça caucasiana, sendo dois pacientes do sexo masculino e quatro do sexo feminino. A média de idades no início de sintomas foi de 62,3. Os critérios de diagnóstico foram revistos e quando aplicados aos 7 doentes tiveram como resultado, aos 3 anos de doença: nos critérios de 1996: 1 doente com PSP provável e 2 com PSP possível, sendo que não foram aplicáveis a 4 doentes; nos critérios de 2017: 4 doentes com PSP provável, 1 doente com PSP possível e 2 doentes com critérios sugestivos de PSP. O fenótipo mais frequentemente observado foi o de Richardson *Syndrome*, em 3 doentes.

**Conclusão:** A PSP é uma doença com baixa quantidade de casos com diagnóstico definitivo no nosso Centro Hospitalar. A diversidade de manifestações clínicas existente, nomeadamente no início do quadro, pode conduzir a dificuldades no diagnóstico, sendo importante o reconhecimento das variantes de PSP.

De acordo com os nossos resultados, os critérios de 2017 apresentam maior sensibilidade para o diagnóstico de PSP do que os critérios de 1996, o que está de acordo com outros trabalhos publicados. De igual modo, o fenótipo Richardson *Syndrome* ou PSP clássica, é o mais prevalente nesta amostra, corroborando a literatura existente.

**Palavras-chave:** Paralisia Supranuclear Progressiva, Critérios de Diagnóstico, Banco Português de Cérebros, Centro Hospitalar Universitário do Porto

Abstract:

**Introduction:** Progressive Supranuclear Paralysis (PSP) is a neurodegenerative disease, being one of the main atypical parkinsonic syndromes. (1). It has several clinical presentations with diverse signs and symptoms that are referred to as PSP variants. PSP is a rare disease with an estimated prevalence of 14.3 per 100,000. (2,3) The first documented cases date back to the 19th century, but it was described as an individual pathology only in 1964 by Steele et al (4). Since then, several diagnostic criteria have been proposed, the most relevant being those published in 1996 (5) and 2017 (6).

The initial symptoms of PSP, especially of some of its variants, are common to other diseases, making its initial presentation nonspecific and it is necessary to observe the progression of symptoms over time to make the clinical diagnosis; the lack of response or the non-maintained response to antiparkinsonian drugs may suggest its diagnosis. At the onset of symptoms, it may be difficult to make a differential diagnosis of PSP with diseases such as Parkinson's disease, multiple system atrophy and corticobasal degeneration. PSP has a short average life expectancy, only 6 to 9 years since the onset of symptoms. The quality of life of patients is progressively reduced, and the offer of therapies to minimize symptoms is also limited.

The diagnostic criteria are applicable throughout the progression of the disease, defining PSP as clinically possible or probable, and the definitive diagnosis is only possible with specific anatomopathological criteria.

**Objectives:** Considering the theoretical reflection presented, the following dissertation aims to: (a) Review the different criteria for the diagnosis of PSP and the published works that explore these criteria – namely those published in 1996 and 2017; and (b) Application of the two main criteria for the diagnosis of PSP to 7 patients from the Banco Português de Cérebros with a definitive diagnosis of PSP, evaluation of the sensitivity of the criteria and comparison with the literature reviewed in point a.

**Methodology:** a description and comparison of the proposed PSP diagnostic criteria is made, with emphasis on the criteria published in 1996 by the National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Society for PSP (NINDS-SPSP) and in 2017 by the Movement Disorders Society (MDS). A review is made of published articles that analyze the proposed criteria, in clinical practice or with cases with a definitive diagnosis of PSP. The sensitivity and specificity of the criteria are evaluated, considering each stage of the disease and its different presentations. The research was conducted in English, using the terms “Supranuclear Palsy” and “Diagnostic Criteria” in the PubMed database;



the articles were selected based on the title and abstract, having been chosen articles written in English or Portuguese, published between 1996 and 2020, as well as some studies mentioned in the bibliographies of previously selected articles. The bibliographic search was completed with bibliographical references from the textbook Marsden's Book of Movement Disorders.

The NINDS-SPSP and MDS criteria will be applied to eight patients from the Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP) with a definitive diagnosis of PSP. For each patient, the criteria will be applied with clinical data at 3 years of presence of symptoms and in the last consultation held at the Hospital.

This work was approved by the Ethics Committee for Health (CES) and the Board of Directors of CHUP.

**Results:** In this thesis, 7 clinical cases are presented, all of which were Caucasian, two males and four females. The average age of onset was of 62.7 years, since the first consultation.

The diagnostic criteria were revised and when applied to the 7 patients, they resulted, at 3 years of disease: in the 1996 criteria: 1 patient with probable PSP and 2 with possible PSP, which were not applicable to 4 patients; in the 2017 criteria: 4 patients with probable PSP, 1 patient with possible PSP and 2 patients with criteria suggestive of PSP. The most frequently observed phenotype was Richardson Syndrome, in 3 patients.

**Conclusion:** PSP is a disease with a low number of cases with a definitive diagnosis in our Hospital Center. The diversity of existing clinical manifestations, namely in the beginning of the condition, can lead to difficulties in diagnosis, being important the recognition of PSP variants.

According to our results, the 2017 criteria are more sensitive for the diagnosis of PSP than the 1996 criteria, which agrees with other published works. Likewise, the Richardson Syndrome or classic PSP phenotype is the most prevalent in this sample, corroborating the existing literature.

Lista de Abreviaturas:

**PSP** – Paralisia Supranuclear Progressiva

**CHUP** – Centro Hospitalar Universitário do Porto

**NINDS-PSP** - National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy

**MDS** - Movement Disorder Society

**RM** - Ressonância Magnética

**SPECT** - Single-Photon Emission Computerized Tomography

**PSP-RS** - PSP Richardson Syndrome

**PSP-P** - PSP Parkinsonism

**PSP-PNFA/AOS** - PSP–Progressive Nonfluent Aphasia/Apraxia Of Speech

**PSP-PAGF** - PSP–Pure Akinesia With Gait Freezing.

**PSP-C** - PSP–Cerebellar Ataxia

**PSP-bvFTD**- PSP–Behavioral Variant Frontotemporal Dementia

**MAX** - Multiple Allocation Extinction

**M** - Masculino

**F** - Feminino

## Índice:

Agradecimentos: .....	4
Resumo:.....	5
Abstract: .....	8
Lista de Abreviaturas:.....	10
Lista de Tabelas: .....	13
Enquadramento Teórico .....	14
Epidemiologia:.....	14
Sintomatologia: .....	14
Etiologia:.....	16
Exames Complementares de Diagnóstico:.....	16
Necessidade de classificação da PSP:.....	17
Variantes Clínicas de Paralisia Supranuclear Progressiva .....	17
Critérios Propostos em 1996.....	19
Critérios Propostos em 2017.....	20
Casos Clínicos .....	24
Apresentação dos Casos Clínicos .....	24
Doente A.....	25
Primeiro Ano de Seguimento .....	25
Três Anos de Seguimento:.....	25
Última Consulta:.....	25
Discussão:.....	25
Doente B.....	27
Primeiro Ano de Seguimento: .....	27
Três Anos de Seguimento:.....	27
Última Consulta:.....	27
Discussão.....	27
Doente C.....	29
Primeiro Ano de Seguimento: .....	29
Três Anos de Seguimento:.....	29
Última Consulta:.....	29
Discussão:.....	29
Doente D .....	30
Primeiro Ano de Seguimento: .....	30

Três Anos de Seguimento:.....	30
Última Consulta:.....	30
Discussão:.....	30
Doente E:.....	32
Primeira Consulta no CHUP com colheita de história anterior:.....	32
Última consulta: .....	32
Discussão:.....	32
Doente F.....	33
Primeiro Ano de Seguimento:.....	33
Três Anos de Seguimento:.....	33
Última Consulta:.....	33
Discussão:.....	33
Doente G.....	35
Primeiro Ano de Seguimento:.....	35
Três Anos de Seguimento:.....	35
Última Consulta:.....	35
Discussão:.....	35
Conclusão:.....	37
Referências Bibliográficas: .....	41

## Lista de Tabelas:

**Tabela I** - Níveis de certeza dos diferentes sintomas cardinais de PSP considerados

**Tabela II** - Agrupação dos diferentes critérios de diagnóstico em fenótipos de PSP

**Tabela III** - Resumo dos diferentes doentes e aplicação dos conjuntos de critérios de 1996 e 2017

## Enquadramento Teórico

### Epidemiologia:

De acordo com a décima revisão da *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10)(1), cuja edição referente a 2021 se tornou efetiva em Outubro de 2020, a Paralisia Supranuclear Progressiva – a segunda síndrome parkinsónica mais frequente (7)- é definida como uma patologia rara de carácter degenerativo com génese no Sistema Nervoso Central, que se caracteriza por uma sintomatologia diversa, na qual se inclui um défice de equilíbrio e de coordenação nos movimentos voluntários, sendo frequentes as quedas não provocadas em doentes aparentemente previamente saudáveis, a rigidez e a distonia cervical com retrocollis(8), oftalmoplegia supranuclear e alterações comportamentais, de memória e de personalidade.(1). O diagnóstico é primariamente clínico – sendo necessária uma evolução clínica moderada até poder ser proposto, usualmente 3 a 4 anos após o início da sintomatologia(9) - carecendo de confirmação histopatológica posterior.

Estudos epidemiológicos realizados nas últimas décadas sugerem que é uma patologia subdiagnosticada (3) principalmente devido à falta de consenso sobre critérios de diagnóstico até datas recentes - sendo mais prevalente na faixa etária entre os 55 e 70 anos(8). No entanto, a prevalência sugerida é de 1.49 a 4.9 por 100.000 em estudos selecionados, (10) com outro estudo numa população acima dos 55 anos a chegar a uma prevalência de 14.3 por 100.000 (10)– é de realçar a falta de critérios de diagnóstico explícitos utilizados para cada estudo.

De igual modo, tentativas de estabelecer fatores de risco possíveis não têm demonstrado resultados promissores, sendo que um estudo (11) de 2016 concluiu que fatores ocupacionais ou de exposição ambiental não podem ainda ser definitivamente estabelecidos como causadores de maior prevalência de doença.

### Sintomatologia:

A PSP integra um conjunto de patologias do movimento na área da neurologia, podendo ser os sintomas iniciais facilmente confundíveis com a doença de Parkinson ou com outras síndromes parkinsónicas atípicas. Assim, torna-se pertinente a discussão dos critérios de diagnóstico da PSP, designadamente da sua sensibilidade e especificidade.

A parésia ocular é um sinal característico essencial para o diagnóstico clínico presuntivo (embora possa ser encontrada noutras patologias raras, como a doença de Whipple, ou de início mais precoce, como a doença de Niemann Pick tipo C – que entram no diagnóstico diferencial(12)) da

PSP, sendo definida por uma dificuldade progressiva nos movimentos oculares, estando mais atingidos os movimentos verticais que os horizontais. Os pacientes descrevem dificuldade em atividades do dia-a-dia como ler um livro, descer escadas e procurar alimentos num prato(13). A oftalmoparesia é supranuclear, estando os reflexos oculo cefálicos preservados. É frequente associar-se à oftalmoparesia uma apraxia da abertura das pálpebras, um sinal característico desta doença(9).

A perda cognitiva associada ao decurso desta doença é variável para cada doente, variando desde “mild cognitive impairment” a casos que evoluem para demência frontotemporal, possivelmente explicada por uma atrofia no córtex frontotemporal(14) tendo sido matéria de alguns estudos. Serão necessárias investigações futuras de modo a estabelecer uma relação causal entre critérios anatomopatológicos e sintomatologia de perda cognitiva. Recentemente, num estudo(15) que avaliou 99 doentes com PSP (na variante síndrome de Richardson), realizou-se uma avaliação das capacidades cognitivas de cada doente, tendo-se verificado um rápido declínio nos primeiros anos de doença, com progressão para demência a uma taxa de 241/1000 pacientes ao ano e com 90% dos doentes a desenvolver uma variante comportamental de demência frontotemporal, sendo que o único fator de risco encontrado para a progressão para demência foi um défice cognitivo prévio(15).

Num estudo que avaliou a bradicinesia e a rigidez desenvolvidas por estes doentes, verificou-se uma progressão simétrica e axial, sem melhorias comprovadas com tratamento com levodopa(8). O tremor é uma ocorrência rara na apresentação clínica de doentes com PSP, mas são necessários mais estudos para caracterizar melhor a sua ocorrência e possível resposta à terapêutica(16).

É sugerido por Boxer et al (17) que existe uma fase pré sintomática de PSP que compreende sintomas sugestivos de PSP (soPSP) mas que não são suficientes para serem enquadrados nos critérios de diagnóstico propostos (18), bem como uma fase de risco aumentado para a doença(18). Estes doentes podem apresentar instabilidade postural indefinida, fadiga postural ou sintomas oculares como fotofobia (19). Alterações cognitivas precoces podem manifestar-se como apatia e alterações de humor (19). Na fase inicial em que os sintomas são confundíveis com os da doença de Parkinson, um estudo de 2012 (20) realizado com grupos de doentes com ambas as patologias sugeriu uma diferença entre os sintomas de bradicinesia presentes na PSP e doença de Parkinson. Neste estudo concluiu-se que os doentes com PSP apresentavam-se com movimentos de “*finger tapping*” de menor amplitude desde o início da tarefa mas sem aparente alteração ao longo do tempo, bem como micrografia presente e constante também desde o início dessa tarefa.(20) Na

doença de Parkinson, é notório um decréscimo de amplitude do movimento no “*finger tapping*” com a repetição da tarefa bem como uma diminuição do tamanho da caligrafia com o decorrer da escrita.

Etiologia:

Embora se tenha iniciado o estudo das características da PSP como patologia distinta em 1964(4) até ao momento foram feitos poucos progressos na investigação da etiologia desta doença, que permanece desconhecida. Avanços anatomopatológicos permitiram a descoberta de agregados fibrilares de proteína tau principalmente depositados no mesencéfalo e gânglios da base (permitindo classificar a PSP como uma tauopatia) (21), bem como atrofia severa do mesencéfalo, sendo estes elementos-chave para o diagnóstico definitivo da patologia, que é apenas possível *post mortem*, em contexto de autópsia clínica.

Os critérios de diagnóstico propostos em 1996 pela NINDS (5) já referem a presença destes agregados, bem como achados microscópicos que incluem perda neuronal (16) – nomeadamente nas regiões dos gânglios basais, diencéfalo e tronco cerebral. Desde então, outros critérios de diagnóstico foram propostos, com especial destaque para uma atualização de 2017 proposta pela MDS (18).

Exames Complementares de Diagnóstico:

Relativamente ao uso de exames complementares de diagnóstico, a imagiologia tem-se revelado o aliado mais útil da avaliação clínica dos doentes, tendo neste momento critérios específicos no conjunto proposto em 2017 que apoiam o diagnóstico de PSP (22).

A PSP apresenta um conjunto de alterações imagiológicas em ressonância magnética (23) que permitem visualizar uma diminuição da área mesencefálica, contribuindo para um rácio de volume mesencéfalo/ponte diminuído, o sinal do beija-flor (22), um aumento do ângulo interpeduncular cerebeloso (formado pelas secções posteriores dos pedúnculos cerebelosos) e do MRPI (calculado com a multiplicação dos rácios área ponte/mesencéfalo e área do pedúnculo cerebeloso médio/pedúnculo cerebeloso superior) - duas características que apresentam valores de sensibilidade e especificidade para esta doença próximos de 100%.(24)

O uso de SPECT em doentes com diagnóstico presuntivo de PSP permitiu observar áreas de hipoperfusão na região do córtex cingulado anterior e frontal medial, um sinal que diferencia esta



patologia da DP (22). Outra característica desta patologia é o hipometabolismo da glicose observado nas regiões frontais e do mesencéfalo (22), com recurso a PET.

Necessidade de classificação da PSP:

A heterogeneidade clínica da PSP levou à sua classificação em diferentes variantes conforme o tipo de sintomatologia mais prevalente em cada doente (25). Estas variantes têm maior expressão nos primeiros anos de doença, altura a partir da qual os sintomas sofrem uma sobreposição que torna as variantes mais difíceis de reconhecer. (19)

Variantes Clínicas de Paralisia Supranuclear Progressiva

A variante mais frequente é a síndrome de Richardson (PSP-RS), presente em mais de 50% dos casos de PSP e na qual os doentes apresentam uma esperança média de vida de cerca de 5.9 anos (25), com um início típico na sétima década de vida, sendo o início sempre após os 40 anos. Nesta discussão, apresenta-se como a variante com maior destaque, uma vez que os critérios de diagnóstico propostos para a PSP pelo NINDS em 1996 são apenas baseados nesta síndrome (5), ao contrário do que acontece com os critérios propostos em 2017. A variante PSP-RS apresenta-se inicialmente com instabilidade postural que leva a quedas para trás não provocadas, rigidez axial, alterações cognitivas (a apatia é um achado frequente, bem como alteração de funções executivas, evidenciadas pelo *“applause sign”* )(22), sendo a oftalmoplegia mais prevalente numa fase posterior da doença. (25). Frequentemente, estes défices posturais aliados a uma progressiva perda de juízo crítico levam a que os doentes sejam confinados a cadeiras de rodas e eventualmente acamados precocemente.

Com a progressão da doença, a sintomatologia vai diminuindo a qualidade de vida destes pacientes, nomeadamente com um agravamento da instabilidade postural, desenvolvimento de disfagia e a oftalmoplegia total. Quadros infecciosos resultantes da fraca mobilização voluntária dos doentes são uma causa relevante de mortalidade(19), sendo a pneumonia a principal causa de morte(8).

A variante com predominância de parkinsonismo (PSP-P) é a segunda mais prevalente em doentes com PSP, presente em até 35% (26) dos casos e apresenta-se predominantemente com bradicinesia e rigidez axial com menor resposta à terapêutica com levodopa do que a doença de Parkinson, mas com esperança de vida ligeiramente maior e progressão mais lenta do que a variante PSP-RS. (25). Embora a ocorrência de quedas e de paralisia oculomotora se dê usualmente

em fases mais posteriores do que na variante clássica, os sintomas após 2 anos de doença são usualmente sobreponíveis.(22)

Por outro lado, a variante *freezing* progressivo da marcha, anteriormente designada “Pure Akinesia with Gait Freezing” (PSP-PAGF), apresenta-se sem alterações oculares, demência, tremor ou rigidez (27) nos primeiros 5 anos de doença, mas com “*freezing*” e hesitação na marcha resistentes ao tratamento com levodopa, podendo estar também presentes alterações da escrita e da fala - (25).

Numa outra variante, de afasia não fluente/ apraxia da fala (Progressive-non-fluent-aphasia/ apraxia of speech : PSP-PNFA/AOS) a afasia é o sintoma predominante no início da doença (28), com hesitação, erros fonéticos e erros gramaticais. Estes doentes apresentam usualmente menor atrofia mesencefálica, sendo mais pronunciada no lobo frontal (22).

Outros doentes apresentam-se inicialmente com sintomas sugestivos de ataxia cerebelosa PSP-C - observando-se ataxia axial e dos membros previamente a sintomatologia ocular e cognitiva(25) sendo que estes casos apresentaram uma maior destruição neuronal na região do núcleo denteado do cerebelo(22).

Alguns doentes podem apresentar-se com uma síndrome corticobasal numa fase inicial da doença (PSP-CBS) mas cujo diagnóstico patológico acaba por confirmar PSP. Este fenótipo caracteriza-se por uma apraxia progressiva, assimétrica, com perda sensorial cortical e fenómeno de “*alien limb*”, bem como rigidez e bradicinesia assimétricas não responsivas a tratamento com levodopa.(22)

Há ainda casos com predomínio de sintomas oculomotores no início da doença (PSP-OM), bem como apresentação sugestiva de esclerose lateral primária (PSP-PLS), além de doentes que se apresentam com sintomas compatíveis com demência frontotemporal nos primeiros anos do quadro – behavioral variant frontotemporal dementia (PSP-bvFTD). Estes fenótipos ganharam maior destaque durante a elaboração dos critérios apresentados pela MDS em 2017(18).

## Critérios Propostos em 1996

Em 1996, a NINDS-SPSP efetuou a primeira proposta de critérios formais para o diagnóstico de PSP(5) - esta proposta considera três graus de certeza no diagnóstico da patologia: PSP possível – com alta sensibilidade, mas baixa especificidade; PSP provável – com alta especificidade mas um nível de sensibilidade mais baixo; PSP definitiva – que requer diagnóstico anatomopatológico aliado a uma síndrome clínica. Critérios previamente existentes foram selecionados e primariamente validados num estudo de avaliação cega, retrospectivo, das características clínicas de doentes com diagnóstico histopatológico. De seguida, um conjunto de especialistas realizou uma revisão dessas características clínicas.

A NINDS-SPSP propôs um conjunto de critérios de exclusão, a serem aplicados obrigatoriamente na avaliação de doentes candidatos a diagnóstico de PSP, nos quais se incluem (5): a existência de história recente de encefalite, défices sensitivos corticais, atrofia focal frontal ou frontotemporal (5) e *alien limb syndrome*. Também são critérios de exclusão a doença de Whipple, a presença de sintomas psicóticos sem relação com terapêutica dopaminérgica, a demência cortical da doença de Alzheimer (que se apresenta tipicamente com agnosia, afasia e amnésia marcadas), a disautonomia, o predomínio de sinais cerebelosos, o parkinsonismo marcado e assimétrico, e a imagiologia que revele anomalia estrutural que explique a sintomatologia (5).

Estes critérios foram então aplicados a um conjunto de doentes com síndromes Parkinsonicas com diagnóstico histopatológico. Verificou-se que nos doentes com idade superior a 40 anos, com síndromes progressivas e sem critérios de exclusão, a existência de instabilidade postural com quedas não provocadas durante o primeiro ano de sintomas, combinada com paresia dos movimentos verticais oculares sacádicos, conferia uma grande probabilidade de diagnóstico de PSP. Doentes que apresentem um destes dois últimos sintomas classificam-se como “PSP possível” e doentes que apresentem estes dois sintomas combinados são classificados com “PSP provável”. Assim sendo, a instabilidade postural com quedas e a oftalmoparesia supranuclear tornaram-se as características centrais neste conjunto de critérios, a que são associados sintomas que apoiam o diagnóstico.

O conjunto de sintomas que apoiam o diagnóstico, propostos em 1996 são: rigidez ou bradicinesia simétricas – contrastando com a assimetria típica da doença de Parkinson - e mais prevalentes em regiões proximais, o retrocollis, a falta de resposta a terapêutica com levodopa, a presença de disfagia ou disartria nas fases iniciais, a presença de défice cognitivo precoce com apatia, limitações no pensamento abstrato e sinais de libertação frontal.

Por fim, estes critérios foram aplicados a uma população de 83 doentes, tendo sido encontrados valores de sensibilidade de 50 e 83%, especificidade de 100 e 93% e valores preditivos positivos de 100 e 83%. – Para PSP Possível e Provável, respetivamente. Estes critérios têm sido criticados, nomeadamente por a sua sensibilidade ser bastante baixa na primeira consulta (24%)(5) e por serem apenas aplicáveis na variante *Richardson Syndrome*.

### Critérios Propostos em 2017

Os critérios propostos pela NINDS-SPSP em 1996 seriam os mais amplamente utilizados até à publicação dos critérios da Movement Disorder Society (MDS)(6) em 2017. Nestes, alargou-se o espectro de estudo para além do fenótipo *Richardson Syndrome*, incluindo-se outras variantes da PSP, de modo a aumentar a sensibilidade dos critérios, uma vez que num estudo realizado em 2014(29), uma percentagem significativa dos doentes (76%) com diagnóstico histopatológico apresentavam fenótipos alternativos ao *Richardson Syndrome* e para os quais os critérios de 1996 não tinham sensibilidade suficiente para o diagnóstico. Estes critérios foram elaborados com base numa revisão bibliográfica de outras propostas e foram aplicados à maior população com diagnóstico anatomopatológico de PSP até essa altura, 5206 doentes, sendo feita comparação com doentes com Degenerescência Corticobasal (N554), Atrofia de Sistemas Múltiplos (N551), Doença de Parkinson (N553) e Degenerescência Lobar Frontotemporal (N573).

Como critérios de inclusão obrigatórios, os autores consideraram: ocorrência esporádica, início de sintomas após os 40 anos, tal como nos critérios de 1996, e progressão gradual dos sintomas.

Como critérios de exclusão absolutos foram definidos: défices de memória sugestivos de doença de Alzheimer; disautonomia sugestiva de Atrofia Multisistémica ou de demência com corpos de Lewy; alucinações visuais ou flutuações da vigília sugestivas de demência com corpos de Lewy; sinais de primeiro e segundo neurónio motor sugestivos de doença do neurónio motor; início súbito ou progressão em escada em conjunto com alterações na imagem sugestivos de etiologia vascular, encefalite autoimune, encefalopatia metabólica ou doença priónica; história de encefalite; ataxia apendicular proeminente; causa identificável de instabilidade postural, como disfunção vestibular, síndrome do neurónio motor inferior, espasticidade severa ou défices sensitivos primários.

De modo a caracterizar a doença, foram examinadas quatro características funcionais principais: disfunção oculomotora (O), instabilidade postural (P), acinesia (A) e disfunção cognitiva (C), divididas em três níveis de certeza consoante a sua apresentação no doente, de 1 (mais sugestivo),

até 3 (menos sugestivo). Estas quatro características contrastam com as duas apresentadas em 1996 (disfunção oculomotora e instabilidade postural)(5).

Estas características base funcionam com os critérios de inclusão e exclusão para considerar o diagnóstico de PSP. Este diagnóstico compreende quatro níveis de certeza, PSP definitiva - apenas nos casos de diagnóstico anatomopatológico, PSP provável – com utilidade para estudos, tendo baixa sensibilidade e alta especificidade, com elevada certeza de exclusão de casos não PSP, PSP possível – com maior sensibilidade, mas menor especificidade, ideal para seguimento clínico e estudos epidemiológicos, ou sugestivo de PSP – importantes para sinalização de doentes que requeiram seguimento. A combinação de critérios para cada um dos níveis de certeza é apresentada na seguinte tabela:

<b>Nível de Certeza</b>	<b>Disfunção Oculomotora</b>	<b>Instabilidade Postural</b>	<b>Acinésia</b>	<b>Disfunção Cognitiva</b>
<b>Nível 1</b>	O1: paralisia Supranuclear vertical	P1: quedas não provocadas nos primeiros 3 anos	A1: freezing de marcha progressivo em 3 anos	C1: alterações do discurso com afasia primária progressiva ou apraxia progressiva do discurso
<b>Nível 2</b>	O2: diminuição de velocidade das sacadas	A2: Tendência a queda no “pull test” nos primeiros três anos	A2: parkinsonismo acinético-rígido, predominantemente axial, resistente a tratamento com levodopa	C2: sinais de alterações cognitivas frontais / comportamentais
<b>Nível 3</b>	O3: apraxia da abertura das pálpebras	A3: mais de dois passos atrás no “pull test” nos primeiros três anos	A3: parkinsonismo, com tremor e/ou assimétrico e/ou responsivo à levodopa	C3: síndrome corticobasal

*Tabela 1 - adaptada dos critérios propostos em 2017 - Níveis de certeza dos diferentes sintomas cardinais de PSP considerados*

Outros fatores que apoiam o diagnóstico no caso de insuficiência dos critérios base são divididos em achados imagiológicos: atrofia ou hipometabolismo do mesencéfalo, degenerescência dopaminérgica no corpo estriado (a degenerescência dopaminérgica no estriado não é específica, tem isso em mente); e em critérios clínicos: resistência à terapêutica com levodopa, disartria hipocinética / espástica, disfagia e fotofobia.

Grau de Certeza	Combinação	Fenótipo
PSP definitivo	Diagnóstico neuropatológico	N.A., qualquer um
PSP provável	O1/O2 + P1/P2	PSP-RS
	O1/O2 + A1	PSP-PGF
	O1/O2 + A2/A3	PSP-P
	O1/O2 + C2	PSP-F
PSP possível	O1	PSP-OM
	O2+P3	PSP-RS
	A1	PSP-PGF
	O1/O2 + C1	PSP-SL
	O1/O2 + C3	PSP-CBS
Sugestivo de PSP	O2/O3	PSP-OM
	P1/P2	PSP-PI
	O3 + P2/P3	PSP-RS
	A2/A3 + O3/P1/P2/C1/C2/CC1/CC2/CC3/CC4	PSP-P
	C1	PSP-SL
	C2 + O3/P3	PSP-F
	C3	PSP-CBS

*Tabela II - agrupação dos diferentes critérios de diagnóstico em fenótipos de PSP. Adaptado dos critérios propostos em 2017*

É possível agrupar os diferentes sinais e sintomas exibidos por cada doente de modo a propor o fenótipo de PSP mais adequado a cada caso, utilizando a seguinte chave, também presente na proposta da MDS de 2017, representada na tabela anterior de forma simplificada.

Além dos critérios propostos, foi verificada a ineficácia da utilização de estudos genéticos na abordagem diagnóstica da PSP, sendo que determinados marcadores, não sendo critérios de exclusão, tornam o diagnóstico menos provável (homozigotia do haplótipo H2 MAMPT)(6). A utilização de biomarcadores no LCR mostrou-se útil na exclusão de diagnósticos alternativos como

a doença de Alzheimer, mas não como critério para PSP. Por outro lado, achados imagiológicos podem ser úteis na confirmação diagnóstica, mas a quantidade de estudos realizados é ainda limitada, pelo que será necessária uma análise mais extensa de doentes.

A existência destes novos critérios permitiu uma classificação mais detalhada e específica para os diferentes doentes com sintomas de PSP. No entanto, devido à sobreposição de sintomas nos diferentes fenótipos ao longo da progressão da doença, surgiu a dificuldade de diversos doentes serem elegíveis para mais do que um fenótipo.(30) Por este motivo, o mesmo grupo de autores que propôs os critérios de diagnóstico da MDS, propôs regras que permitam eliminar alguns fenótipos - Multiple Allocation eXtinction (MAX)(30).

As regras MAX propostas são as seguintes:

1. MAX1 - Se o doente se qualificar para um nível mais elevado de certeza no diagnóstico (entre provável, possível (31) ou sugestivo de PSP), este prevalece sobre os níveis mais baixos de certeza. (30)
2. MAX2 - A sintomatologia para avaliação de diferentes fenótipos de PSP tem maior valor classificativo quanto mais precoce for o seu aparecimento(30) – sintomas mais precoces são os que estabelecem o fenótipo. Os clínicos devem ultrapassar esta regra se as características mais tardias dominarem claramente o quadro clínico.
3. MAX3 - A classificação do fenótipo PSP-RS (também considerada PSP clássica) é preponderante sobre qualquer outro, dada a elevada especificidade dos sintomas utilizados para caracterizar a mesma (30) – instabilidade postural e parésia oculomotora – também eles os sintomas cardinais de PSP.(25)
4. MAX4 - A hierarquia das MAX, aquando de contradição por diferentes regras é a seguinte: MAX1 acima de MAX2, que prevalece sobre MAX3.

## Casos Clínicos

### Apresentação dos Casos Clínicos

Esta série de casos clínicos abrange sete doentes de raça caucasiana, 2 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com diagnóstico histopatológico de PSP efetuado *post mortem*.

Todos os doentes foram seguidos na consulta de doenças do movimento do CHUP. A idade de início dos sintomas situou-se entre os 53 e os 74 anos, sendo a média de idade no início 62,3 anos. A idade de início foi em todos superior a 40 anos, cumprindo a idade mínima para o início dos sintomas anteriormente referida nos critérios de diagnóstico de PSP. O tempo entre o início dos sintomas e o falecimento variou entre 6 e 16 anos, sendo a média de 12,8 anos – um pouco superior à encontrada na revisão bibliográfica. A idade média de falecimento foi de 75,1 anos.

Embora haja bastante variabilidade na apresentação sintomatológica inicial de cada doente, que poderá ser utilizada para qualificar cada uma das síndromes nas suas diferentes variantes, todos os doentes apresentaram um percurso gradual de declínio físico e cognitivo compatível com a progressão clássica de PSP.

Uma descrição resumida dos doentes, com o diagnóstico de acordo com os critérios de 1996 e os de 2017, encontra-se na tabela III.

Doente	Sexo	Idade Início	Idade Falecimento	Síndrome	CrITÉrios 1996 <sup>a)</sup>	CrITÉrios 2017 <sup>a)</sup>
A	M	66	75	PSP-GF	PSP possível	PSP provável
B	F	62	71	PSP-RS	PSP provável	PSP provável
C	F	70	82	PSP-CBS	-	Sugestivo de PSP
D	F	60	68	PSP-RS	PSP possível	PSP provável
E	M	53	69	PSP-P	-	Sugestivo de PSP
F	F	74	83	PSP-PGF	-	PSP possível
G	F	72	78	PSP-RS	-	PSP provável

Tabela III – Resumo dos diferentes doentes e aplicação dos conjuntos de critérios de 1996 e 2017

a) os critérios de 1996 são aplicados no final do primeiro ano de doença e os de 2017 ao fim de três anos



Doente A

Primeiro Ano de Seguimento

Sexo masculino, 69 anos, apresentou-se na consulta em outubro de 2014 com queixas de bradicinesia que se teriam iniciado em 2011, primariamente no membro superior direito, mas que, entretanto, estariam já presentes nos membros inferiores, particularmente no esquerdo. Referia sintomas de *freezing* da marcha e quedas não provocadas no último ano. Referia também hipofonia e micrografia.

Tinha sido previamente medicado com levodopa, tendo um benefício nos sintomas motores que quantificava em 80%.

Na mesma consulta, verificou-se existir uma limitação do olhar vertical superior (que se considerou fisiológica), micrografia e *freezing* da marcha.

Três Anos de Seguimento:

Em 2018, após 3 anos de seguimento, tinha também start-hesitation da marcha, e era notória uma fragmentação dos movimentos oculares sacádicos verticais. O doente apresentava ainda hipofonia e síndrome parkinsonica com predomínio esquerdo, resistente ao tratamento com levodopa. O *aplaude sign* estava presente.

Última Consulta:

Em agosto de 2019, o doente referia quedas mais frequentes e disfagia. Apresentava marcada limitação dos movimentos oculares sacádicos verticais, tanto inferiores como superiores, bem como hipofonia, disfagia, rigidez axial, e sinais de libertação frontal. Tinha marcada instabilidade postural e pontuava 2 no *pull test*.

Discussão:

O doente cumpre as características básicas para poder ser considerado o diagnóstico de PSP, que constam dos critérios de 1996(5) e nos de 2017(31). (Critérios imagiológicos de exclusão em falta porque o doente não tinha estudo por imagem cerebral). O doente não apresentava sintomas sugestivos de doenças passíveis de configurarem diagnósticos de exclusão.

Apresentando instabilidade postural com quedas não provocadas desde o início do quadro, constitui um caso de PSP Possível, segundo os critérios NINDS-SPSP – que exigem que haja evidência dessa sintomatologia no primeiro ano de doença.

Aplicando os graus de certeza dos critérios da MDS nas disfunções deste doente aos 3 anos de doença, apresentava O2, P1, A1, CC1 e sem aparente disfunção cognitiva significativa ou alteração

patológica dos movimentos oculares. Segundo estes critérios o doente apresentava uma PSP Provável.

O doente qualifica-se para os fenótipos *Richardson Syndrome* e *Freezing* Progressivo da Marcha. Sendo que ambos se incluem em PSP provável, segundo os critérios propostos pela MDS, a regra MAX1 não é aplicável, sendo que a regra MAX2 é mais útil neste caso(30). Para este doente é considerado então o diagnóstico de PSP na variante acinesia pura e *freezing* da marcha, sendo estes os primeiros sintomas a serem notados e a causarem maior desconforto ao doente.

Doente B

Primeiro Ano de Seguimento:

Mulher de 65 anos, apresenta-se na consulta em outubro de 2011, com episódios de quedas frequentes, não provocadas, com início há cerca de 3 anos, acompanhadas por ligeiro défice cognitivo sobretudo da atenção e de funções executivas. A doente tinha RM encefálica normal.

Ao exame físico tinha amimia facial, diminuição do pestanejo e movimentos oculares sacádicos verticais lentos.

Três Anos de Seguimento:

Doente utiliza cadeira de rodas para a maioria das deslocações devido a quedas com aumento progressivo de frequência. Apresenta disfagia para líquidos, diminuição da acuidade visual com “desfoque do olhar” (sic), disartria e hipofonia, além de rigidez axial.

Apresenta oftalmoparesia supranuclear do olhar com limitação do olhar superior marcada e ausência de movimentos inferiores.

Realizada RM encefálica em 2014, que evidencia atrofia significativa do mesencéfalo.

Última Consulta:

Além das alterações descritas apresenta disfunção cognitiva, humor deprimido, disфонia e disfagia total para sólidos e líquidos. Falece em 2017.

Esta doente realizou RM encefálica na fase final de doença (2017) que mostrava atrofia do mesencéfalo e da ponte.

Discussão

Esta doente apresenta critérios de inclusão para as propostas de 1996 e 2017, e sem sinais ou sintomas que se enquadrem em critérios de exclusão para PSP. O aparecimento precoce de quedas não provocadas é um sintoma preponderante para considerar este diagnóstico, bem como as alterações oculomotoras presentes – como evidenciado tanto nos critérios de 1996 como de 2017(5,31).

Apresentando alterações oculomotoras verticais e quedas não provocadas no primeiro ano de doença, é possível definir este quadro como PSP provável, segundo os critérios de 1996, logo na primeira consulta.

De acordo com os níveis de certeza da MDS, aos três anos de doença, a doente apresenta O1, P1, A2, CC1, CC2, IF1 – tal como nos critérios de 1996, é uma PSP Provável.

Enquadra-se na variante *Richardson Syndrome*, dado ter alteração dos movimentos oculares sacádicos verticais na primeira consulta, e existência de instabilidade postural significativa, causadora de quedas, nos primeiros três anos de doença.

Mesmo aplicando as regras MAX, é possível sobrepor o fenótipo PSP-RS ao de PSP-P, uma vez que as quedas estiveram presentes inicialmente e não após o aparecimento da rigidez axial (é aplicável a regra MAX2).

## Doente C

### Primeiro Ano de Seguimento:

Mulher de 75 anos, tem primeira consulta em julho de 2007, tinha queixas de humor deprimido, desequilíbrio na marcha e tremor do membro superior direito que responderam parcialmente a tratamento com levodopa. Observava-se marcha lenta, com postura fletida, sem outras alterações ao exame neurológico. Referia que os sintomas tiveram início em 2002.

### Três Anos de Seguimento:

Sem alterações na TAC e na RM em 2009, altura em que começa a sofrer quedas não provocadas.

Em 2010 apresenta alterações cognitivas significativas, com alterações na atenção e funções executivas e velocidade psico-motora. É observado fenómeno de *alien limb* no membro inferior esquerdo.

### Última Consulta:

Março de 2015: Encontra-se em cadeira de rodas, totalmente dependente. Tinha disfunção cognitiva marcada sem verbalização, paralisia oculomotora vertical desde 2014 e tinha disfagia para líquidos. Apresentava também marcado *retrocollis*. Não tinha melhorado com qualquer terapia.

### Discussão:

Inicialmente, os sintomas desta doente seriam sugestivos de síndrome corticobasal, nomeadamente tendo em conta o fenómeno de *alien limb* (32). O aparecimento de quedas, instabilidade postural e oftalmoparésia vertical tornaram a PSP num diagnóstico a considerar(22). Com início após os 40 anos, progressão gradual e sem outras causas para a sintomatologia, a doente é elegível para os critérios de 1996 e 2017.

Apesar disto, segundo o NINDS, no primeiro ano a doente não apresenta critérios de inclusão obrigatórios suficientes para ter uma PSP possível(5), não tendo alterações oculomotoras ou instabilidade postural causadora de quedas.

No entanto, aos três anos de seguimento, apresenta A3, C3, CC1 e CC2 – que configura um diagnóstico sugestivo de PSP segundo os critérios propostos pela MDS em 2017(31).

É de considerar um fenótipo PSP-CBS como possível para esta doente. Segundo as regras MAX2 (ambos os fenótipos possíveis – PSP-CBS e PSP-P – se enquadram em PSP sugestiva), tendo os sintomas de síndrome corticobasal sido os primeiros a causarem défices significativos, este adquire preponderância como fenótipo neste caso clínico(30).

## Doente D

### Primeiro Ano de Seguimento:

Mulher de 61 anos, tem a primeira consulta em março de 2011, apresentava queixas de quedas não provocadas desde há um ano e dificuldade nos movimentos finos mais notória no membro superior direito. Observava-se hipomímia facial, mas sem outros sinais, sugerindo-se a eventualidade de vir a surgir uma síndrome parkinsónica. Fez RM encefálica que não mostrou alterações.

### Três Anos de Seguimento:

Em 2014, refere aumento da frequência das quedas até se tornarem diárias, disfagia para líquidos e sólidos, e tinha sintomas de libertação frontal (come rapidamente com a boca cheia de comida).

Observa-se hipofonia e blefarospasmo, com movimentos oculares verticais muito alterados, sem subida ou descida do olhar a pedido. Apresentava rigidez axial marcada.

Realizou nova RM encefálica sendo as imagens normais.

### Última Consulta:

Setembro de 2017: são referidas alterações do comportamento, com sinais de desinibição frontal, tinha disartria com discurso incompreensível, blefarospasmo, presença de *applause sign* e queda imediata no pull test. A doente apresentava marcha parkinsónica, com agravamento da restante clínica apresentada aos 3 anos de doença.

Sem resposta à levodopa. Faz RM encefálica em 2016 que mostra agora atrofia do mesencéfalo.

### Discussão:

A doente apresenta início dos sintomas após os 40 anos (aos 60) de doença degenerativa, sem causas evidentes para a apresentação sintomatológica inicial, podendo ser considerada para os critérios de 1996 e 2017.

A doente tem PSP possível de acordo com os critérios de 1996, ao apresentar quedas não provocadas no primeiro ano de doença(5).

Segundo os critérios propostos em 2017, a doente apresenta aos 3 anos de doença: P1, O2, A2; CC1, CC2 – este conjunto de critérios enquadra-se na definição de PSP provável(31), com possibilidade de configurar um fenótipo de PSP-RS ou PSP-P. De acordo com a história clínica da doente, a queixa de quedas é anterior ao desenvolvimento de acinésia, que refere ser mais gradual

- (aplica-se aqui a regra MAX2 para estabelecimento do fenótipo, verificando-se então que a doente se encaixa num diagnóstico de PSP-RS)(30).

Doente E:

Primeira Consulta no CHUP com colheita de história anterior:

Homem de 65 anos, teve a primeira consulta em maio de 2015. Tinha história de parkinsonismo com cerca de 12 anos de evolução, com tremor das mãos e bradicinesia, sem reposta à levodopa. Nos últimos anos tinha surgido blefarospasmo e disfagia, e havia referência a quedas no último ano. Observou-se hipofonia, oftalmoparésia para movimentos verticais superiores, rigidez axial e bradicinesia, além de marcha parkinsónica. Tinha défice cognitivo moderado.

Última consulta:

RM encefálica realizada em 2017 mostrou atrofia frontotemporal e do mesencéfalo, mas sem critérios para PSP.

Em consulta em setembro de 2018, apresentava demência severa com impulsividade, não verbalizava e tinha oftalmoparesia supranuclear do olhar vertical, completa.

Discussão:

O doente apresenta um caso atípico de PSP, com evolução de 12 anos de uma síndrome parkinsónica, previamente ao seguimento no CHUP. Para efeitos de simplificação e aumento de sensibilidade e especificidade, assume-se que o quadro de PSP teve início 12 anos antes do seu seguimento no CHUP - não foi possível ter acesso ao processo anterior completo do doente, pelo que a aplicação de critérios se baseou na história clínica colhida na primeira consulta e a um resumo elaborado pela médica que realizou o acompanhamento anterior.

Não são aplicáveis critérios de exclusão neste doente tanto para as propostas de 1996 como as de 2017. No entanto, os critérios de 1996 não são úteis para classificar este doente visto que não houve alteração dos movimentos oculares ou quedas no primeiro ano de doença(5).

De acordo com a proposta de 2017, aos três anos de seguimento deste doente, apresenta: A2, C2, CC1, CC2, CC3. Este conjunto de sintomas configura um quadro sugestivo de PSP.

Segundo os conjuntos de critérios agrupados por níveis de certeza publicados em 2017, o fenótipo mais provável deste doente será o de PSP-P(31).



Doente F

Primeiro Ano de Seguimento:

Mulher de 75 anos, teve a primeira consulta em janeiro de 2012. Queixava-se de desequilíbrio na marcha, sem quedas, com 8 meses de evolução. Tinha queixas de *freezing* da marcha e de bradicinesia nos membros superior e inferior esquerdos. O discurso era arrastado e não apresentava alterações cognitivas.

Realizou RM encefálica em 2012, que evidenciou volume mesencefálico dentro dos valores normais.

Três Anos de Seguimento:

Em 2015, a doente tinha disfagia ocasional para líquidos e perda da capacidade de marcha. Apresentava sinais de libertação frontal, como choro impulsivo e palilalia. Os movimentos oculares eram fragmentados em todas as direções do olhar, e apresentava fenómeno de *alien limb* no membro superior esquerdo.

Realizou nova RM encefálica que não mostrou alterações que apoiassem o diagnóstico de PSP

Última Consulta:

Outubro de 2018: doente totalmente imobilizada, dependente para as atividades de vida diária, com gradual agravamento da rigidez nos membros inferiores. Tinha total para sólidos e líquidos.

Discussão:

Sendo o início após os 40 anos, gradual e esporádico, sem outras causas que explicassem os sintomas, a doente pode ser considerada para os critérios de diagnóstico de PSP de 1996 e de 2017.

Os critérios de 1996 não permitem classificar este caso na primeira consulta, visto não apresentar alterações nos movimentos oculares ou quedas não provocadas no primeiro ano de doença(5).

Aplicando os critérios propostos em 2017, esta doente apresentava nos três primeiros anos de doença: A1, C3, CC1, CC2, CC3.

Os critérios de 2017 enquadram este caso clínico em PSP possível, com conjunto de critérios compatível com o fenótipo de PSP-PGF(31).

Devido ao quadro francamente assimétrico desta doente, com fenómeno de *alien limb*(32), a principal hipótese diagnóstica colocada além de PSP seria de síndrome corticobasal, podendo este

caso enquadrar-se numa PSP-CBS após a confirmação anatomopatológica. No entanto, segundo as regras MAX, uma vez que a MAX1 determina que um conjunto compatível com PSP possível se sobrepõe a outro sugestivo de PSP em termos de evidência, é de considerar mais adequado o fenótipo PSP-PGF(30).

## Doente G

### Primeiro Ano de Seguimento:

Mulher de 72 anos, teve a primeira consulta em abril de 2014. Referia anedonia marcada desde há 12 anos, que se agravara recentemente com discurso arrastado e empobrecido. Há 4 semanas que apresentava quadro de desequilíbrio marcado na marcha.

Ao exame apresentava apraxia da abertura das pálpebras e disartria.

Ainda no primeiro ano de seguimento realizou RM encefálica que mostrou atrofia fronto parietal simétrica, e atrofia do mesencéfalo, sugestivos de PSP.

### Três Anos de Seguimento:

Doente apresentava agitação psicomotora e quedas, estando totalmente dependente para as atividades de vida diária. Apresentava disfagia para sólidos e líquidos e não era capaz de verbalizar. Apresentava bradicinesia e rigidez global, mas sem *freezing* de marcha.

Começou a sofrer quedas diárias em 2015, altura em que também se verificava uma franca limitação dos movimentos oculares verticais superiores e inferiores.

Tinha sinais de libertação frontal com períodos de agressividade e choro não provocado, palilalia e *applause sign*, presentes em consultas anteriores, sendo que em 2017 já não colaborava o suficiente para se testar este sinal.

### Última Consulta:

Maio de 2019: doente de 77 anos, com disfagia total para sólidos e líquidos, tendo colocado PEG em 2018.

Tinha oftalmoparesia vertical, mantinha alguns movimentos oculares horizontais.

### Discussão:

Sendo o início após os 40 anos, gradual e esporádico, sem outras causas que explicassem os sintomas, a doente pode ser considerada para os critérios de diagnóstico de PSP de 1996 e de 2017. A doente teve início dos sintomas por desequilíbrio e apraxia da abertura das pálpebras, não tendo critérios específicos para diagnóstico de PSP segundo os critérios de 1996 – não apresenta quedas nem alteração dos movimentos oculares no primeiro ano da doença(5)

Aos 3 anos de seguimento apresenta O1, P1, A2, CC1, CC2, IF1, o que constitui PSP provável, segundo os critérios de 2017(31).

Este conjunto de critérios permite classificar a doente em dois fenótipos incluídos em PSP provável: PSP-RS, PSP-P. (Outros fenótipos seriam de ponderar mas a existência de pelo menos um no campo de PSP Provável exclui a consideração de outros – regra MAX1(30)).

Aplicando as regras MAX para determinação do fenótipo mais adequado, seria o de Richardson *Syndrome*. Dado que o desenvolvimento de instabilidade postural (P1) se deu sensivelmente na mesma altura que o desenvolvimento de acinésia marcada (A1) – não se poderia aplicar a regra MAX2 com máxima certeza. Deste modo, segundo a regra MAX3, a síndrome PSP-RS prevalece sobre outros fenótipos possíveis.

## Conclusão:

No conjunto geral de doentes, verifica-se que o primeiro sintoma específico para PSP mais frequente são as quedas não provocadas (superior à paralisia oculomotora, o outro sintoma considerado cardinal nesta doença). Os doentes A, B, D e E referiram quedas não provocadas na primeira consulta. Os doentes F e G referiram instabilidade postural, que evoluiu para a ocorrência de quedas. Este é um sintoma mais facilmente identificado pelos doentes do que a paralisia ocular, que foi verificada nos doentes (A, B, C, D, E e G) pelo clínico, em contexto de exame físico, em consultas subsequentes. Assim, segundo a amostra observada, conclui-se que, embora a paralisia ocular seja um critério mais específico para o diagnóstico presuntivo de PSP, a instabilidade postural parece ser mais sensível.

A amostra de doentes estudada permitiu observar diferentes fenótipos e níveis de evidência na aplicação dos critérios de 1996 e 2017, corroborando a necessidade de existência de critérios mais sensíveis que justificou a proposta da MDS.

Os critérios de 1996 apresentam uma reduzida sensibilidade para a doença relativamente aos de 2017, não tendo sido aplicáveis nos doentes C, E, F e G (ou seja, 57% dos casos). Por outro lado, foi possível fazer uma avaliação de todos os doentes com os critérios de 2017, com diferentes níveis de evidência, (2 doentes sugestivos de PSP, 1 doente PSP possível e 4 doentes com PSP provável). Apesar da pequena amostra deste estudo, foi verificada uma variabilidade apreciável nos níveis de evidência encontrados na aplicação de critérios.

De facto, enquanto os critérios de 1996 consideravam apenas um fenótipo, os critérios da MDS consideram 7 fenótipos, o que aumenta claramente a sensibilidade. É de realçar que muitos dos doentes não apresentam oftalmoparesia nas fases iniciais da doença. Nesta amostra, em apenas 7 doentes, foram identificados 4 fenótipos diferentes, justificado pela ampla variabilidade clínica apresentada no início de cada caso clínico. O fenótipo mais prevalente foi o PSP-RS, corroborando a literatura supracitada, com 3 doentes classificados nessa variante num total de 7.

Uma razão determinante para o aumento da sensibilidade nos critérios de 2017 é o alargamento do espaço de tempo existente para o aparecimento de sintomas (evoluindo de 1 ano em 1996 para 3 em 2017). Esta diferença revelou-se de grande importância na aplicação dos dois conjuntos de critérios, uma vez que muitos doentes apenas desenvolveram sintomas mais específicos de PSP após o primeiro ano de doença.

Por outro lado, a MDS propôs um conjunto de critérios muito mais alargado do que os sugeridos pela NINDS, começando pelos 4 critérios base ao invés de apenas 2, o que também se verificou

causar diferença em alguns doentes, que começaram por apresentar quadros de acinésia ou degenerescência cognitiva/ síndrome corticobasal. Com os critérios de 1996 apenas seriam incluídos em diagnóstico doentes com sintomatologia de instabilidade postural ou paralisia oculomotora.

Alguns critérios de suporte foram também adicionados aos existentes em 1996 pela MDS. O *applause sign* (utilizado para nível de evidência C2 em 2017) verificou-se em três doentes (A, D e G). Em relação aos critérios imagiológicos de suporte ao diagnóstico, verificou-se que apenas no doente B e G se verificaram alterações nos primeiros 3 anos compatíveis com PSP – podendo assim ser incluídas nos critérios de 2017. No final da doença também o doente D apresenta alterações compatíveis com a patologia (nomeadamente atrofia do mesencéfalo).

Com o aumento da sensibilidade nos critérios de 2017, verificou-se uma sobreposição frequente de sintomas compatíveis com diferentes fenótipos de PSP, uma complicação já solucionada pelos autores do artigo com o desenvolvimento das regras MAX, que se mostraram de uma enorme utilidade na decisão da síndrome para cada caso clínico. Sem a utilização destas regras cada doente seria elegível para diferentes fenótipos, mesmo com apenas 3 anos de evolução de doença. Foi possível então determinar com algum grau de certeza a síndrome mais prevalente em cada um dos doentes avaliados, aplicando-se as regras MAX em 6 dos 7 doentes. Revelou-se preponderante a existência de conjuntos de critérios específicos ao invés de sintomas únicos, a determinar os fenótipos que seriam aplicados a cada doente. No doente F foi notória a prevalência de um síndrome *cortico-basal-like* no início do quadro, mas cujo conjunto de sintomas não foi suficiente para estabelecer PSP-CBS como fenótipo predominante, depois de utilizadas as regras MAX.

O doente E apresenta-se como um caso particularmente difícil de avaliar, dada a atipia na progressão da doença e a falta de informação pormenorizada relativamente à data de aparecimento de cada sintoma. O quadro clínico poderia sugerir um fenótipo de PSP-CBD nos primeiros anos de doença, dado a progressão assimétrica do quadro, ou de PSP-bvFTD dada as alterações cognitivas congruentes com demência frontotemporal. No entanto, verifica-se que os sintomas mais iniciais estarão mais corretamente classificados com uma síndrome PSP-P.

No doente A, a aplicação das regras MAX tem especial interesse, uma vez que segundo a regra MAX2 a variante de *freezing* de marcha prevalece sobre a variante *Richardson Syndrome*, mas segundo a regra MAX3, a variante RS sobrepõe-se ao diagnóstico de *freezing* de marcha – como a regra MAX4 especifica que MAX2 prevalece sobre MAX3, conclui-se que o doente apresenta a variante acinésia pura/ *freezing* de marcha.

A regra MAX2, que preconiza a prevalência de uma síndrome em relação a outros de acordo com o aparecimento temporal dos sintomas, acabou por se revelar a mais útil neste estudo (A, B, C e D). A regra MAX1 foi também utilizada (doente F), assim como a regra MAX3 (doente G).

### **Limitações do Estudo:**

Uma limitação deste estudo consiste no número reduzido de doentes estudados, o que é comum a muitos estudos sobre a PSP, e julgo que realça a importância de referenciar casos para o Banco de Cérebros, vindo a permitir estudos com maior número de casos.

Para efeitos de simplificação do estudo, foi considerado o primeiro ano de seguimento de consulta como o primeiro ano de doença, sendo que a maioria dos doentes já apresentava sintomas em anos anteriores. Com o possível atraso na primeira ida a consultas destes doentes (explicado pela baixa especificidade dos primeiros sintomas), a aplicação dos critérios de 1996 e 2017, que exigem a presença de sintomas no primeiro e nos primeiros três anos de sintomatologia respetivamente, poderá ser comprometida. Este é, no entanto, um problema transversal a qualquer estudo realizado na PSP, pelo que a aplicação dos critérios já é feita frequentemente nestas condições(22).

Outra das dificuldades encontradas foi a da aplicação dos critérios mais recentes aos doentes avaliados, pelo caráter retrospectivo do estudo. Um exemplo é a ausência frequente nos registos clínicos da descrição do *pull-test*, que é utilizado como base para a avaliação da instabilidade postural nos critérios da MDS.

As regras MAX, sendo decisivas para o estabelecimento do fenótipo de cada doente, foram de difícil aplicação, dado o atraso no início do seguimento destes doentes, tornando impossível a aferição de qual a data de início de cada sintoma com elevada precisão.

Por outro lado, os critérios de 2017 especificam a existência de imagiologia que suporte o diagnóstico, o que não se verificou em todos os doentes, (nomeadamente no doente A que recusou fazer estudo de imagem e na doente C em que não há registo da imagem no processo clínico).

São pontos fortes deste estudo o facto de ser uma série com diagnóstico de PSP definitivo, e de os doentes terem sido seguidos em consulta de doenças do movimento por clínicos experientes.

Podemos concluir que os critérios da MDS vieram acrescentar sensibilidade aos critérios que eram previamente mais utilizados, o que se deve ao reconhecimento de variantes da PSP, que constituem uma apresentação frequente da doença. Essa maior sensibilidade é importante para que o diagnóstico seja considerado nos primeiros anos da doença, um aspeto importante para se

poderem testar tratamentos que venham a ser desenvolvidos e para o aconselhamento dos doentes e dos seus familiares.



## Referências Bibliográficas:

1. 2021 ICD-10-CM Diagnosis Code G23.1: Progressive supranuclear ophthalmoplegia [Steele-Richardson-Olszewski] [Internet]. [cited 2021 Apr 6]. Available from: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/G00-G99/G20-G26/G23-/G23.1>
2. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016 May 3;86(18):1736–43.
3. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*. 1999 Nov 20;354(9192):1771–5.
4. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A HETEROGENEOUS DEGENERATION INVOLVING THE BRAIN STEM, BASAL GANGLIA AND CEREBELLUM WITH VERTICAL GAZE AND PSEUDBULBAR PALSY, NUCHAL DYSTONIA AND DEMENTIA. *Arch Neurol*. 1964 Apr;10:333–59.
5. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*. 1996 Jul 1;47(1):1–9.
6. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853–64.
7. Josephs KA, Whitwell JL, Eggers SD, Senjem ML, Jack CR. Gray matter correlates of behavioral severity in progressive supranuclear palsy. *Movement Disorders*. 2011;26(3):493–8.
8. Rehman H. Progressive supranuclear palsy. *Postgrad Med J*. 2000 Jun;76(896):333–6.
9. Armstrong RA. Visual signs and symptoms of progressive supranuclear palsy. *Clinical and Experimental Optometry*. 2011 Mar 1;94(2):150–60.
10. Nath U. The prevalence of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) in the UK. *Brain*. 2001 Jul 1;124(7):1438–49.
11. Litvan I, Lees PSJ, Cunningham CR, Rai SN, Cambon AC, Standaert DG, et al. Environmental and Occupational Risk Factors for Progressive Supranuclear Palsy: Case-Control Study. *Mov Disord*. 2016 May;31(5):644–52.
12. Alexander RG, Macknik SL, Martinez-Conde S. Microsaccade Characteristics in Neurological and Ophthalmic Disease. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Mar 13 [cited 2021 Apr 6];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5859063/>
13. Sharma N. 120 Progressive SupranuclearPalsy. :1.
14. Koga S, Parks A, Kasanuki K, Sanchez-Contreras M, Baker MC, Josephs KA, et al. Cognitive impairment in progressive supranuclear palsy is associated with tau burden. *Mov Disord*. 2017 Dec;32(12):1772–9.

15. Pilotto A, Gazzina S, Benussi A, Manes M, Dell’Era V, Cristillo V, et al. Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia in Progressive Supranuclear Palsy. *NDD*. 2017;17(6):286–91.
16. Fujioka S, Algom AA, Murray ME, Sanchez-Contreras MY, Tacik P, Tsuboi Y, et al. Tremor in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016 Jun;27:93–7.
17. Boxer AL, Yu J-T, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2017 Jul;16(7):552–63.
18. Boxer AL, Yu J-T, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglinger GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet Neurology*. 2017 Jul 1;16(7):552–63.
19. Ling H. Clinical Approach to Progressive Supranuclear Palsy. *J Mov Disord*. 2016 Jan;9(1):3–13.
20. Ling H, Massey LA, Lees AJ, Brown P, Day BL. Hypokinesia without decrement distinguishes progressive supranuclear palsy from Parkinson’s disease. *Brain*. 2012 Apr;135(4):1141–53.
21. Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL, et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994 Nov;44(11):2015–9.
22. Barsottini OGP, Felício AC, Aquino CCH de, Pedroso JL. Progressive supranuclear palsy: new concepts. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2010 Dec;68(6):938–46.
23. Whitwell JL, Höglinger GU, Antonini A, Bordelon Y, Boxer AL, Colosimo C, et al. Radiological biomarkers for diagnosis in PSP: Where are we and where do we need to be?: Neuroimaging Biomarkers for Diagnosis in PSP. *Mov Disord*. 2017 Jul;32(7):955–71.
24. Morelli M, Arabia G, Novellino F, Salsone M, Giofrè L, Condino F, et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: A cohort study. *Neurology*. 2011 Sep 13;77(11):1042–7.
25. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand*. 2016 Oct;134(4):242–9.
26. Alster P, Madetko N, Kozirowski D, Friedman A. Progressive Supranuclear Palsy—Parkinsonism Predominant (PSP-P)—A Clinical Challenge at the Boundaries of PSP and Parkinson’s Disease (PD). *Front Neurol* [Internet]. 2020 Mar 10 [cited 2021 Apr 8];11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7078665/>
27. Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2007 Nov 15;22(15):2235–41.
28. Josephs KA, Boeve BF, Duffy JR, Smith GE, Knopman DS, Parisi JE, et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase*. 2005 Aug;11(4):283–96.
29. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: A retrospective multicenter study of 100 definite cases - Respondek - 2014 - Movement Disorders - Wiley Online Library

[Internet]. [cited 2021 Jun 1]. Available from:

<https://movementdisorders.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mds.26054>

30. Grimm M, Respondek G, Stamelou M, Arzberger T, Ferguson L, Gelpi E, et al. How to apply the movement disorder society criteria for diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2019 Aug;34(8):1228–32.

31. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria: MDS Clinical Diagnostic Criteria for PSP. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853–64.

32. Parmera JB, Rodriguez RD, Studart Neto A, Nitrini R, Brucki SMD. Corticobasal syndrome: A diagnostic conundrum. *Dement Neuropsychol*. 2016;10(4):267–75.