

La Degeneración Corticobasal: Algunas Respuestas

Lawrence I. Golbe, MD

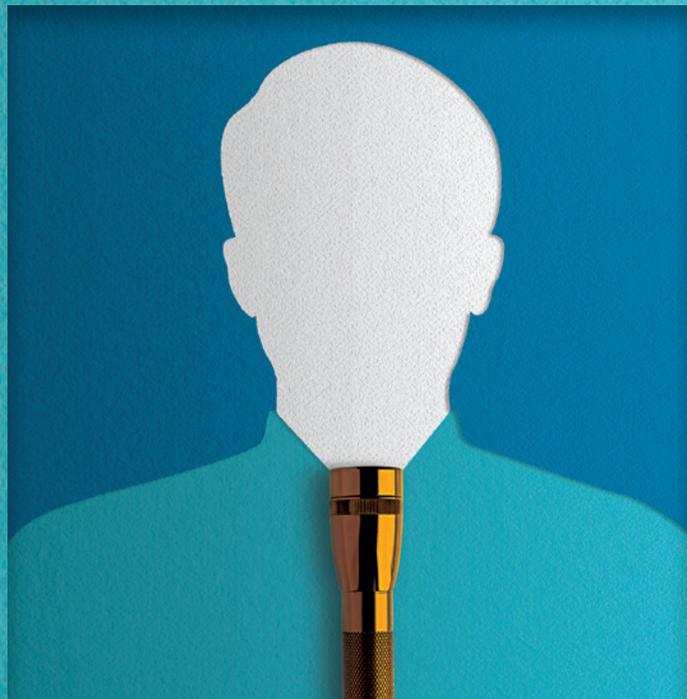
*Profesor de Neurología,
Rutgers Robert Wood Johnson Medical School*

*Director de Asuntos Clínicos y
Presidente de la Junta de Asesoramiento Científico,
CurePSP*

Traducido por Andres Deik, MD, MEd

*Profesor Asistente de Neurología Clínica,
Universidad de Pensilvania*

Julio 2019



*Fondos fueron aportados por el Sr. y la
Sra. Henry G. Cisneros en memoria de
Pauline Cisneros Polette.*

¿Qué es la Degeneración Corticobasal ?

Como su nombre indica, degeneración corticobasal es una pérdida de las células del cerebro enfatizando la corteza cerebral y los ganglios basales. La corteza es la capa exterior del cerebro, la materia gris donde la mayoría de pensamiento, palabra y la percepción sensorial se producen. Los ganglios basales también son materia gris, pero son más profundos en el encéfalo y coordinar el movimiento. La palabra basal se refiere a la base del cerebro y los ganglios son cúmulos de células cerebrales que comparten una función específica.

¿Cuáles son sus principales signos y síntomas?

La degeneración corticobasal es considerada como uno de los “síndromes parkinsonianos” o “parkinsonismos”. Hay alrededor de una docena de tales enfermedades, todas las cuales producen lentitud, rigidez muscular, problemas del equilibrio y a veces temblor. La mayoría de los pacientes con degeneración corticobasal tienen estos síntomas, pero también pueden tener dificultad para realizar movimientos como cortar la comida, abotonarse, o escribir. Con frecuencia aparece una tendencia a mantener la totalidad o parte de una extremidad en una postura fija; esto se denomina distonía. También puede haber movimientos rápidos, irregulares o pequeños de los músculos; esto se conoce como mioclonía. Una característica inusual sobre la degeneración corticobasal es que es casi siempre los síntomas se presentan de forma muy asimétrica, con un lado afectado mucho antes y peor que el otro. La mitad de las personas con degeneración corticobasal tienen síntomas en el lado izquierdo y la otra mitad, en el lado derecho. El lado afectado no tiene ninguna relación con ser diestro o zurdo.

Una parte importante de la degeneración corticobasal, que a menudo es difícil para los pacientes y sus familias a entender es la apraxia. Esta es la pérdida de la habilidad para realizar movimientos complejos que requiere un poco de práctica para aprender en primer lugar. Las tareas manuales o convertirse en gestos torpes y caminar puede ser “congelado” durante varios segundos por vez. Ejemplos comunes son la pérdida de la capacidad para usar utensilios para comer o botones. Un inusual pero dramática tipo de apraxia es extraño fenómeno de las extremidades, donde una parte parece pertenecer a alguien y pueden realizar acciones que se oponen a las intenciones de la persona. Otro tipo inusual de la apraxia es la levitación del brazo, donde uno tiende a moverse hacia arriba el brazo involuntariamente.

Una alteración de la percepción sensorial contribuye al problema del movimiento en la degeneración corticobasal. Aunque el sentido del tacto se preserva, el paciente pierde la capacidad para interpretar la complejidad espacial con el tacto. Por ello, los pacientes pueden volverse incapaces de reconocer un objeto al tocarlo, o de identificar la posición de un dedo o una extremidad en el espacio.

¿Cómo comienza la Degeneración Corticobasal?

El primer síntoma es generalmente apraxia en una mano, pero a veces comienza como lo hace la enfermedad de Parkinson, con ralentización y rigidez general, tal vez con un leve temblor y dificultad para hablar. En los próximos meses, los síntomas empeoran y puede comenzar la distonía. A veces, el CDB comienza con afasia, que es una dificultad para producir o entender el lenguaje.

¿Qué pasa después?

La apraxia y la distonía generalmente se diseminan al otro brazo dentro de dos o tres años y también pueden afectar las piernas y los pies, lo que puede hacer que caminar sea inestable. Puede haber dificultad para hablar y dificultad para tragar líquidos, con tos e incluso irritación de los pulmones por fluidos que gotean. Algunas personas desarrollan dificultades para realizar múltiples tareas u organizar sus pensamientos y puede perder algunas inhibiciones del comportamiento.

¿Cuán común es la Degeneración Corticobasal?

La degeneración corticobasal es muy rara, aunque se estima que hay entre 2 y 3 mil personas afectadas por esta enfermedad en los Estados Unidos, o quizás más. En comparación, se cree que hay alrededor de 700,000 personas con Parkinson y unos 5 millones de personas con Alzheimer en el país.

¿Cómo se diferencia la Degeneración Corticobasal de otras enfermedades neurodegenerativas?

La diferencia más obvia entre la Enfermedad de Parkinson y la degeneración corticobasal es la presencia de temblor. La Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) se diferencia de la degeneración corticobasal por la presencia de problemas severos con el equilibrio y problemas con los movimientos de los ojos. La degeneración corticobasal tiene características únicas que suelen carecer estas otras enfermedades tales como la apraxia, distonía y el mioclonía. Otra característica de la degeneración corticobasal que la diferencia de muchas otras enfermedades neurodegenerativas es que la degeneración corticobasal es altamente asimétrica en su presentación y desarrollo. La Enfermedad de Parkinson también es asimétrica, pero no tanto como la DCB.

En la degeneración corticobasal se observa demencia muy tardía, o ausencia total de ella. Cuando ocurre, no se aprecia el problema de memoria que es tan evidente en la enfermedad de Alzheimer. Más bien, la demencia de la degeneración corticobasal se caracteriza por el pensamiento lento, la dificultad para resistir los impulsos y la dificultad para sintetizar diferentes ideas en una nueva idea o plan. Estas funciones mentales son ejecutadas principalmente por la parte frontal del cerebro (los lóbulos frontales). En la enfermedad de Alzheimer, por otro lado, el problema radica principalmente en la parte del cerebro justo encima de las orejas (los lóbulos temporales), donde se concentran las funciones de memoria.

¿Qué pasa en el cerebro?

En personas con la degeneración corticobasal, algunos grupos de células cerebrales se descomponen y mueren. Central de ese proceso es el plegamiento anormal y agrupamiento de una proteína llamada tau, que es un componente normal del cerebro. Su trabajo es ayudar a mantener los microtúbulos, que son varillas rígidas que

funcionan como las células del cerebro”, transporte interno y sistema esquelético. Parece que la muerte de las células es causada por la proteína tau cúmulos ellos mismos y no por la menor disponibilidad de tau para su función normal. Los cúmulos’ nombre técnico es nudos neurofibrilares.

Conocemos varios mecanismos mediante los cuales puede haber disfunción de Tau, pero no entendemos aun cuál o cuáles de ellos son relevantes para la degeneración corticobasal. Los cúmulos de Tau también se han observado en alrededor de una docena de otras enfermedades, como la enfermedad de Alzheimer, PSP, la encefalopatía traumática crónica y aproximadamente la mitad de todos los casos de Demencia Frontotemporal. La enfermedad específica depende de las características químicas de los cúmulos de Tau y el tipo de células cerebrales que se encuentran involucradas. No se sabe qué determina estas diferencias.

¿Cuáles son los distintos subtipos de la Degeneración Corticobasal?

Las anomalías cerebrales microscópicas en la degeneración corticobasal pueden afectar a diferentes partes del cerebro, produciendo diferentes síntomas en distintas personas. La primera variante que se describe en la literatura médica se denomina el síndrome corticobasal, y es el más común. Afecta a aproximadamente la mitad de todas las personas con la degeneración corticobasal y es el arquetipo de la degeneración corticobasal, tal como se ha descrito anteriormente.

Cerca de una cuarta parte de las personas con degeneración corticobasal tiene una apariencia que se asemeja a la forma más común de PSP, con problemas del equilibrio, del movimiento de los ojos, el habla y la deglución. alrededor de un 15% tiene Demencia Frontotemporal, con comportamientos inapropiados y dificultad para organizar los pensamientos. Además hay otras dos formas raras, cada una representando alrededor del 5% del total. Una manifiesta una demencia similar a la de la enfermedad de Alzheimer, con problemas de memoria significativos o desorientación espacial. La otra es una forma de afasia, lo cual significa que hay un problema con el lenguaje, específicamente, dificultad para encontrar palabras y seguir las reglas de la gramática.

Todos los casos de degeneración corticobasal en algún momento incluyen, en casi todos los pacientes, un cierto grado de “parkinsonismo motor”; es decir, los pacientes demuestran rigidez, lentitud, disminución del volumen del habla y reducción de la expresión facial, a veces con dificultades del equilibrio y temblores.

¿Qué es el “síndrome corticobasal” y en qué se diferencia de degeneración corticobasal?

El tipo clásico de degeneración corticobasal descrito anteriormente, donde el problema comienza con dificultad para mover una extremidad, con apraxia, distonía, lentitud y rigidez, se llama el “síndrome corticobasal.” El término “síndrome” significa un conjunto de anomalías que aparecen en la misma persona al mismo tiempo, pero pueden o no ser causadas por la misma enfermedad subyacente en todos los casos. (“Syn” significa “juntos” y “drome” significa “correr”). Resulta que sólo aproximadamente la mitad de todas las personas con síndrome corticobasal (CBS) en realidad tienen la enfermedad cerebral llamada corticobasal degeneración. Alrededor del 20 por ciento son causados por los mismos cambios cerebrales que subyacen a la enfermedad de Alzheimer y otro 20 por ciento por los mismos cambios cerebrales que subyacen a la parálisis supranuclear progresiva. Algunos son causados por los cambios de demencia con cuerpos de Lewy u otras condiciones raras. Si los análisis de sangre o los análisis de líquido cefalorraquídeo para estos estén disponibles, revelarían el tipo de cambios cerebrales independientemente del síndrome externo.

¿Cómo se diagnostica la Degeneración Corticobasal?

Como se adivinaría en el párrafo anterior, el diagnóstico de degeneración corticobasal con precisión puede ser difícil incluso para el neurólogo más experimentado. Una cosa es diagnosticar CBS, pero distinguir el degeneración corticobasal como su causa es un desafío importante. No hay análisis de sangre ni análisis de líquido cefalorraquídeo para el degeneración corticobasal. Lo mejor que podemos hacer es comparar la historia del paciente y examen neurológico con pacientes probados en la literatura médica. La resonancia magnética y la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de antimicrobiano do muestran una pérdida asimétrica de ciertas partes del cerebro, pero generalmente hay una asimetría en los signos físicos y síntomas para empezar. El valor de esos procedimientos de diagnóstico por imágenes es eliminar de las condiciones de consideración como los accidentes cerebrovasculares, que pueden no haberse notado cuando ocurrieron, pero que pueden imitar la apariencia asimétrica del degeneración corticobasal. Esperamos ansiosamente nuevos tipos de RMN y PET que pueden distinguir el degeneración corticobasal de otras enfermedades que causan CBS.

¿Es la Degeneración Corticobasal genético?

La degeneración corticobasal casi nunca se ejecuta en las familias. Sin embargo, una variante en el gen en el cromosoma 17 que codifica la proteína tau es un poco más común en la degeneración corticobasal que en el resto de la población. Llamado el “haplotipo H1”, que se produce en el 92 por ciento de las personas con la degeneración corticobasal y en el 77 por ciento del resto de la población. Por lo que el H1 haplotipo es (casi) necesarios, pero dista mucho de ser suficiente para causar la enfermedad.

Todavía no estamos muy seguros de cómo el H1 haplotipo aumenta el riesgo en la degeneración corticobasal. Una posibilidad es que simplemente aumenta la cantidad de tau producidos, lo que provoca que la proteína se peguen, incluso si no está plegada inadecuadamente. Otra posibilidad, descubierto este año, es que causa demasiados “grupos metilo” para ceñirse al gen tau, que altera su función. Un grupo metilo es simplemente un átomo de carbono con tres hidrógenos. Se puede acoplar a grandes moléculas como el ADN. La metilación es una forma normal de la celda para reglamentar la función del ADN, afectando así la función de los genes sin cambiar realmente el contenido del código genético como mutaciones ordinarias. Esto es emocionante, porque ciertas moléculas que pueden ser desarrolladas en medicamentos alteran la metilación del ADN.

Un análisis detallado de la genética de la degeneración corticobasal fue publicado en 2015 por un grupo internacional de investigadores. El proyecto fue patrocinado en parte por CurePSP. Se encontraron cinco variantes genéticas asociadas con la degeneración corticobasal, además del haplotipo H1 en el gen de Tau. Uno de estos genes, llamado MOBP, también se asocia con la PSP. Esta proteína sirve como patrón para la fabricación de una proteína en el cerebro, la mielina, que actúa como un aislante eléctrico de los “cables” que conectan las células cerebrales.

Estos hallazgos están en espera de confirmación por parte de otros grupos de investigación. Pero, si se confirma el rol den estas variantes genéticas, el siguiente paso será averiguar cómo esos errores dañan la función normal de las células del cerebro. Estas observaciones, a su vez, aportarán nuevas ideas de blancos farmacológicos. En otras palabras, una vez los científicos descubran los pasos mediante los cuales la función normal de las células del cerebro se deteriora como consecuencia de estas variaciones genéticas, tendrán ideas de medicamentos que podrían interrumpir este proceso. Y, si es posible identificar la degeneración corticobasal en sus etapas tempranas mediante nuevas pruebas diagnosticas, sería posible prevenir la degeneración corticobasal.

¿Cómo se trata la Degeneración Corticobasal?

La degeneración corticobasal casi nunca responde a la levodopa, la droga que es el pilar del tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, porque hay raras excepciones y porque el diagnóstico de la degeneración corticobasal puede ser incorrecta, es generalmente vale la pena intentarlo en personas con aparente la degeneración corticobasal, que tienen importantes la rigidez muscular o la desaceleración del movimiento. Un enfoque típico es iniciar la carbidopa/levodopa 25/100 tamaño en una tableta una vez al día con el estómago lleno y aumentar cada semana por una pastilla por día hasta llegar a tres por día tomado como una tableta tres veces por día. A continuación, puede ser incrementada a intervalos semanales a seis tabletas al día, nueve, entonces 12. Si eso no ayuda, entonces el fármaco deberá ser discontinuado rápidamente y cónico. Los efectos secundarios más comunes de la carbidopa/levodopa en personas con la degeneración corticobasal son náuseas y somnolencia, cada que ocurre en alrededor del 10 por ciento de los pacientes.

No hay evidencia de que otros fármacos anti-parkinsonianos ayuden, (particularmente los agonistas de dopamina pramipexol, ropinirol y el parche de rotigotina), y estos pueden causar más efectos secundarios que la levodopa. Una excepción puede ser la amantadina, un viejo medicamento anti-parkinsoniano con un complejo mecanismo de acción que puede ayudar a veces la congelación de la marcha en la degeneración corticobasal. La dosis de la droga no debe exceder 200 mg por día, debido a los posibles efectos secundarios de confusión, estreñimiento y retención urinaria. La distonía, o espasmos musculares que a veces ocurren en la degeneración corticobasal, puede responder a relajantes musculares, como la ciclobenzaprina, el baclofeno y la tizanidina. Un medicamento para las convulsiones llamado levetiracetam también pueden ayudar y puede ser mejor tolerado que los relajantes musculares tradicionales.

Otro tipo de medicamento que puede ser útil para las personas con la degeneración corticobasal es complicada por la distonía es la toxina botulínica. Esta sustancia es producida por ciertas bacterias que pueden contaminar los alimentos. Una solución diluida puede ser inyectado en los músculos hiperactiva. El efecto dura de una a dos semanas para iniciar y dura de dos a tres meses antes de tener que repetirse. La estimulación cerebral profunda de la cirugía, lo cual es muy útil en la enfermedad de Parkinson, no ayudan a la degeneración corticobasal.

Desafortunadamente, la cirugía de estimulación cerebral profunda, que es tan útil en el Parkinson, no ayuda al CBD. Existen actualmente ensayos de infusiones intravenosas de anticuerpos dirigidos contra la proteína tau en personas con PSP. Si es exitoso, el mismo tratamiento bien puede ayudar a CBD. Probablemente conoceremos los resultados en PSP a finales de 2019 y 2020.

¿Es la fisioterapia útil?

La fisioterapia formal merece un juicio en la degeneración corticobasal, especialmente con el objetivo de enseñar al paciente a usar dispositivos auxiliares, tales como caminar con un andador. Algunos ejercicios realizados en el hogar por sí mismo en un horario regular pueden mantener las articulaciones más ligeras. El ejercicio también tiene un claro beneficio psicológico que mejora la sensación de bienestar de cualquier persona con una enfermedad crónica. Para personas con problemas de equilibrio, o andar muchos ejercicios útiles puede realizarse sentado en una silla o acostado sobre una estera. Utilizando una bicicleta estacionaria es generalmente posible mientras hay ayuda en el montaje y desmontaje de forma segura. La mejor estrategia es tener una evaluación y un plan de tratamiento de un fisioterapeuta o psiquiatra (médico especializado en rehabilitación de enfermedades crónicas). La misma recomendación se aplica a la utilidad de la terapia ocupacional para mejorar la apraxia y la distonía de la mano(s) que es tan común en la degeneración corticobasal.

¿Hay tratamientos experimentales para la Degeneración Corticobasal?

Aún no, pero hay ensayos clínicos para PSP y las dos enfermedades son muy similares a nivel molecular. En términos generales, cualquier cosa que ayude a PSP también podría, en teoría, ayudar a la degeneración corticobasal. Por tanto, es una buena idea mantenerse al tanto de los nuevos adelantos en la PSP. Una de las dificultades para establecer un estudio clínico para la degeneración corticobasal es que hay muy pocos pacientes en cualquier centro de desordenes de movimiento, por lo que muchos centros tendrían que ser contratados y coordinados (y pagados) para poder obtener resultados confiables. Otro problema es que solo cerca de la mitad de los pacientes con un diagnóstico clínico de síndrome corticobasal realmente tienen degeneración corticobasal, de modo que cualquier beneficio de una droga podría ser diluido por la presencia de sujetos en el estudio que realmente tienen otro diagnóstico, creando un resultado falso negativo. Por otra parte, cualquier resultado positivo que pudiera derivarse de estos estudios podría explicarse por un beneficio solo en los pacientes del estudio que no padecen de degeneración corticobasal, y este resultado confuso probablemente no sería satisfactorio para investigadores, compañías farmacéuticas o la FDA.

¿Cuál es la expectativa de vida de los pacientes con Degeneración Corticobasal?

La mayoría de la gente con degeneración corticobasal desarrolla complicaciones potencialmente letales entre cinco y 10 años después de aparecer los primeros síntomas. Sin embargo, algunos viven mucho más. La supervivencia aumenta con el apoyo de cuidadores profesionales dedicados, cuidados de enfermería durante las etapas avanzadas, el mantenimiento de la salud en general y, quizá aún más importante, con una actitud optimista y esperanzadora por parte del paciente y su familia.

¿Debo coordinar la donación de mi cerebro después de la muerte?

Una forma importante de ayudar a la investigación en beneficio de las generaciones futuras es para hacer arreglos para donar su cerebro después de la muerte. La información está disponible llamando al Banco de cerebro directamente al 904-953-2439.

Una forma importante de ayudar a la investigación para beneficiar a las generaciones futuras es hacer arreglos para donar su cerebro después de la muerte. CurePSP patrocina el Eloise H. Troxel Memorial Brain Bank ubicado en la Clínica Mayo en Jacksonville, FL. Los cerebros donados allí se almacenan y se usan solo para investigación en PSP y CDB por investigadores legítimos que lo soliciten. La donación a un banco de cerebros no interfiere con los arreglos funerarios y cuesta unos cientos de dólares por gastos de extracción de cerebro y transporte, que pueden ser reembolsados por CurePSP.

La familia recibirá sin cargo un informe de diagnóstico completo del patólogo de la Clínica Mayo, Dennis W. Dickson, MD, quien es uno de los principales autoridades mundiales en PSP, CBD y trastornos relacionados. Esta información está disponible en CurePSP o llamando al Brain Bank directamente al 904-953-2439. Existen varios otros bancos de cerebros en todo el país, generalmente ubicados en los principales hospitales universitarios.

Más información sobre investigación está disponible a través de CurePSP (www.curepsp.org o 1-800-457-4777), la cual incluye a la degeneración corticobasal como uno de los trastornos para los que se proporciona educación y apoyo para pacientes y sus familias

CurePSP®

UNLOCKING THE SECRETS OF BRAIN DISEASE®

1216 Broadway
2nd Floor
New York, NY 10001
347-294-2873 (CURE)

info@curepsp.org

www.curepsp.org

[Facebook.com/curepsp.foundation](https://www.facebook.com/curepsp.foundation)

©2020 CurePSP, Inc. CurePSP, Unlocking the Secrets of Brain Disease, and Because Hope Matters are registered trademarks of CurePSP, Inc.

C U R E P S P . O R G