

Paralisia Supranuclear Progressiva: Aspectos Epidemiológicos e Etiopatogênicos

Paulo Eduardo Mestrinelli Carrilho*
Egberto Reis Barbosa**

RESUMO

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é uma das mais frequentes formas de parkinsonismo-*plus*. Foi descrita no início da década de 60 por pesquisadores da Universidade de Toronto (Canadá) e tem prevalência cerca de 100 vezes menor que a da doença de Parkinson. A PSP pertence ao numeroso grupo de doenças degenerativas do sistema nervoso central, cuja etiologia ainda é desconhecida. Contudo, nas últimas décadas surgiram alguns novos e interessantes dados relacionados aos mecanismos etiopatogênicos presentes nessa intrigante moléstia. Neste artigo os autores revisam e analisam essas informações.

UNITERMOS

Paralisia supranuclear progressiva, aspectos epidemiológicos e etiopatogênicos.

INTRODUÇÃO

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) foi descrita como uma nova entidade nosológica em 1964, por John Steele, J. Clifford Richardson e Jerzy Olszewski¹.

O quadro clínico na PSP caracteriza-se basicamente por uma síndrome rígido-acinética associada à paralisia supranuclear do olhar, particularmente dos movimentos verticais para baixo².

Dentre as causas de parkinsonismo *plus*, a PSP é uma das mais frequentes. Stacy e Jankovic³ relataram que, na Baylor College of Medicine Movement Disorders Clinic (Houston, Texas), os casos de PSP clinicamente prováveis corresponderam a 7,5% de todos os casos de parkinsonismo. Esses autores ressaltam que, devido à dificuldade diagnóstica, a frequência da PSP entre as causas de parkinsonismo pode ser da ordem de 14%.

EPIDEMIOLOGIA DESCRITIVA

Em análises retrospectivas, compilando os casos descritos, parece haver uma ligeira predominância da PSP em indivíduos do sexo masculino^{4,5,6}. O início da doença geralmente ocorre após os 60 anos e a evolução é inexorável para o óbito, em tempo que é variável de 1 a 17 anos, sendo a sobrevida média de 6 anos^{5,7}.

Existem poucos estudos epidemiológicos sobre a PSP, em virtude da raridade dessa afecção. Em estudo populacional realizado em Nova Jersey (Estados Unidos da América), Golbe *et al.*⁸ encontraram uma prevalência de 1,4/100.000 habitantes, o que representa cerca de 1% da relatada para a doença de Parkinson idiopática (DPI). Porém, essa cifra provavelmente está subestimada, pois o diagnóstico costuma levar muito tempo para ser estabelecido, e muitos pacientes falecem sem diagnóstico correto^{9,10}. Quando a taxa de prevalência é corrigida para uma população com idade acima de 55 anos, o valor sobe para 7/100.000, número que reforça a evidência de que a PSP é uma doença de faixas etárias mais avançadas^{8,10}.

A doença acomete indivíduos de todas as raças e já foi descrita em diferentes etnias¹¹. Mesmo em comunidades mais isoladas, como a dos índios Navajos, a entidade já foi descrita.

* Mestre em Neurologia pela FMUSP/SP. Neurologista da Neuroclínica – Cascavel/PR.

** Doutor em Neurologia pela FMUSP/SP – Coordenador do Grupo de Estudo de Distúrbios do Movimento da Clínica Neurológica do Hospital das Clínicas da FMUSP/SP.

ASPECTOS GENÉTICOS

A doença costuma ser esporádica; no entanto, existem descrições de PSP em familiares de pacientes¹² e mesmo em cônjuges¹³.

Ohara *et al.*¹⁴ descreveram os casos de dois gêmeos, filhos de pais consanguíneos, que desenvolveram quadro compatível com PSP. O exame anatomopatológico desses casos revelou extensa degeneração neurofibrilar, com padrão ultra-estrutural de filamentos pareados helicoidais com 15 nm de comprimento tubular máximo, tanto em nível cortical como subcortical, com proeminente envolvimento de estruturas límbicas. Embora, originalmente, os autores não os tivessem considerado como formas genuínas de PSP, Brusa⁴ incluiu-os em sua extensa revisão sobre a doença, considerando-os como legítimos casos de PSP.

Tetrud *et al.*¹⁵ também relataram a ocorrência da doença, com confirmação anatomopatológica, em dois irmãos. Nessa mesma família, vários casos de DPI e tremor essencial foram observados.

Foi observada uma maior frequência, porém não estatisticamente significativa, de parkinsonismo^{16,17} e outras manifestações extrapiramidais¹⁷ em familiares de pacientes com PSP, corroborando a importância de fatores genéticos. Mais recentemente, pesquisadores relataram a ocorrência de casos de PSP, com confirmação *post mortem*, em uma família com padrão de herança autossômico dominante^{13,17}.

EPIDEMIOLOGIA ANALÍTICA E ETIOPATOGENESE

Em estudo retrospectivo caso-controle, Davis *et al.*¹⁸ analisaram fatores de risco em 50 casos de PSP com a aplicação de um questionário de 85 itens.

Os autores concluíram que nenhum fator de risco analisado foi relevante; constataram, porém, que os pacientes haviam habitado regiões de baixa densidade populacional mais frequentemente que os controles.

Golbe *et al.*¹⁹, em recente estudo epidemiológico para identificação de fatores de risco na PSP, observaram que a escolaridade foi significativamente mais baixa nos indivíduos acometidos (menos de 12 anos de escolaridade) que no grupo controle. Os autores especulam que esse achado poderia estar relacionado a uma possível má nutrição na infância ou a maior chance de exposição ocupacional ou residencial a algum fator tóxico ainda desconhecido.

Sabe-se que, do ponto de vista histopatológico, a PSP pertence ao grande grupo de doenças relacionadas à fosforilação anormal da proteína tau, juntamente com a doença de Alzheimer, o complexo parkinson-demência e esclerose lateral amiotrófica da ilha de Guam e a

degeneração córtico-basal, entre outras⁵. Como a proteína tau está relacionada aos microtúbulos neuronais, sua fosforilação anômala leva à formação de emaranhados neurofibrilares, característicos dessas entidades. Esses, por sua vez, prejudicariam o transporte de elementos nutrientes e mantenedores do citoesqueleto, acelerando a morte ou a apoptose neuronal²⁰.

Conrad *et al.*²¹ foram os primeiros a estudar a presença de polimorfismo no íntron do gene relacionado à proteína tau, com repetição de um determinado dinucleotídeo. Os autores verificaram que tal alelo era mais frequente na população com PSP que nos controles ou na população com outras "tauopatias". Ainda assim, essa descoberta não significa a disponibilidade de um marcador biológico para a PSP, uma vez que a frequência desse alelo na população normal, apesar de menor que a encontrada na PSP, é muito alta.

Recentemente Tuite *et al.*²² descreveram os casos de dois irmãos que desenvolveram doença neurológica clinicamente compatível com o diagnóstico de degeneração córtico-basal, nos quais o estudo anatomopatológico mostrou que um apresentava características dessa moléstia e o outro da PSP. Esses autores aventaram a hipótese de uma mutação única no gene relacionado à proteína tau, porém com apresentação fenotípica diversa causada por genes modificadores.

Por outro lado, Villares *et al.*²³ constataram que os níveis de fatores neurotróficos estão reduzidos no estriado de pacientes com PSP. Não se tem uma clara definição se tal achado é relacionado à origem da doença ou é uma consequência de uma "cascata" de alterações neuronais na PSP.

Outros fatores são aventados, tais como excitotoxicidade e anormalidades mitocondriais com aumento na produção de radicais livres²⁴. Porém, recentes estudos histopatológicos e de espectroscopia por ressonância magnética não demonstraram elementos claramente sugestivos de estresse oxidativo importante em pacientes com PSP^{25,26}.

McCrank e Rabheru²⁷ admitem que a exposição a solventes orgânicos possa estar envolvida na etiopatogênese da PSP, porém essa hipótese carece de confirmação.

Uma outra corrente da literatura aventa a possibilidade da participação de agentes infecciosos na etiopatogenia da PSP, pois os achados anatomopatológicos na PSP e no parkinsonismo pós-encefálico são muito semelhantes⁵. Masters *et al.*²⁸ observaram o desenvolvimento de uma encefalopatia espongiiforme experimental em animais de laboratório, após injeção de tecido cerebral de um paciente com PSP que foi a óbito após nove meses de evolução, dado que sugere a possibilidade de uma doença priônica.

Em relato isolado da literatura, Wada *et al.*²⁹ associaram traumatismo craniano a um caso de PSP.

Esta breve revisão da literatura mostra que, embora passadas três décadas de sua descrição, a etiopatogenia da PSP ainda não foi elucidada. Contudo, pesquisas nessa direção, conforme exposto, abrem caminhos promissores para que, no futuro, com a identificação dos mecanismos envolvidos na gênese dessa moléstia, medidas terapêuticas eficazes possam ser propostas.

SUMMARY

Progressive supranuclear palsy: epidemiologic and etiopathogenic aspects
Progressive supranuclear palsy (PSP) is one of the most common forms of parkinsonism-plus. The disease was described in the early sixties by researchers from Toronto University and is 100 times less frequent than Parkinson's disease. PSP belongs to the large group of degenerative neurological diseases whose etiology is unknown. However, new data about etiopathogenic mechanisms in PSP have been published in the last decade. This review focuses on the epidemiologic and etiopathogenic aspects of PSP.

KEYWORDS

Progressive supranuclear palsy, epidemiology etiopathogenesis.

Referências

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*, 10:333-358, 1964.
2. Carrilho PEM. Paralisia supranuclear progressiva. Aspectos clínicos e de neuroimagem. São Paulo, 1999:54-66. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
3. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin*, 10:341-359, 1992.
4. Brusa A, Peloso PF. An Introduction to Progressive Supranuclear Palsy. Roma, Libbey, 1994, p 3-10.
5. De Bruin VMS, Lees AJ. Subcortical neurofibrillary degeneration presenting as SRO and other related syndromes: a review of 90 pathologically verified cases. *Mov Disord*, 9:381-389, 1994.
6. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, Wenning G, D'Olhaberriague L, Verry M, Ray Chaudhuri K, McKee A, Jellinger K, Bartko JJ, Mangone CA, Pearce RKB. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Neurology*, 46:922-930, 1996.
7. Barbosa ER, Carrilho PEM, Haddad MS, Limongi JCP, Scaff M. Progressive supranuclear palsy in Brazil: a clinical and neuroimaging findings in 16 patients. *Mov Disord*, 12 (Suppl 1):78, 1997.
8. Golbe LI, Davis PH, Schoenberg BS, Duvoisin RC. Prevalence of and natural history of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38:1031-1034, 1988.
9. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon MD, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology*, 47:1-9, 1996.
10. Litvan I, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical prediction of survival: a clinicopathological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60:615-620, 1996.
11. Scott D. Progressive supranuclear palsy in a Navajo. *Rocky Mtn Med*, J 67:35-37, 1970.
12. Uitti R, Evidente VGH, Dickson DW, Graff-Radford N. A kindred with familial progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 52(Suppl):A227, 1999.
13. Dubas F, Gray F, Escourrolle R. Maladie de Steele-Richardson-Olszewski sans ophtalmoplégie. Six cas anatomo-cliniques. *Rev Neurol (Paris)*, 139:407-416, 1983.
14. Ohara S, Kondo K, Morita H, Maruyama K, Ikeda S, Yanagisawa N. Progressive supranuclear palsy-like syndrome in two siblings of a consanguineous marriage. *Neurology*, 42:1009-1014, 1992.
15. Tetrad JW, Golbe LI, Forno LS, Farmer PM. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy in two siblings. *Neurology*, 46:931-934, 1996.
16. Elie JG, Pernaute RS, Sandiunenge A, Yebenes JG. Clinical symptoms in relatives of probands with progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 46 (Suppl):A386-387, 1996.
17. Golbe LI, Rubin RP, Cody RP, Belsh MD, Duvoisin RC, Grossmann C, Lepore FE, Mark MH, Schdeo RC, Sage JI, Zimmerman Jr TR. Follow-up study of risk factors in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 47:148-154, 1996.
18. Davis PH, Golbe LI, Duvoisin RC, Schoenberg BS. Risk factors for progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 38:1546-1552, 1988.
19. Golbe LI, Dickson DW. Familial autopsy-proven progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 45:A255, 1995.
20. Litvan I. Progressive supranuclear palsy revisited. *Acta Neurol Scand*, 98:73-84, 1998.
21. Conrad C, Andreadis A, Trojanowski JQ, Dickson DW, Kang D, Chen X, Wiederholt W, Hansen L, Maslian E, Thal LJ et al. Genetic evidence for the involvement of tau in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 41:277-281, 1997.
22. Tuite PJ, Malik RA, Knopman DS, Brent Clark H. Are CBGD and PSP related? Clinical CBGD in two siblings: one with CBGD pathology and other with PSP pathology. *Neurology*, 52 (Suppl 2):A225, 1999.
23. Villares J, Strada O, Facheux B, Javoy-Agid F, Agid Y, Hirsch EC. Loss of striatal high affinity NGF binding sites in progressive supranuclear palsy but not in Parkinson's disease. *Neurosci (Lett)*, 182:59-62, 1994.
24. Di Monte DA, Laraty Y, Jankovic J, Sandy MS, Jewel SA, Langston JW. Muscle mitochondrial ATP production in progressive supranuclear palsy. *J Neurochem*, 62:1631-1634, 1994.
25. Frederico F, Simone IL, Luciero V et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 62:239-42, 1997.
26. Sian J, Dexter DT, Lees AJ et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal ganglia. *Ann Neurol*, 36:333-4, 1994.
27. McCrank E, Rabheru K. Four cases of progressive supranuclear palsy in patients exposed to organic solvents. *Can J Psychiatry*, 34:934-936, 1989.
28. Masters FL, Harris JO, Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*, 5:177-188, 1979.
29. Wada S, Goya T, Matsukado Y. Progressive supranuclear palsy after head injury. Case report. *Clin Neurol (Tokyo)*, 29:496-502, 1976.

Endereço para correspondência:

Egberto Reis Barbosa
Rua Sergipe, 401, sala 311
São Paulo - SP - CEP 01243-906
E-mail: egbertob@8415.com.br