



Parálisis supranuclear progresiva

Progressive supranuclear palsy

Pablo Rábano Suárez y Álvaro Sánchez-Ferro

Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Resumen

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una taupatía 4R, degenerativa, de causa desconocida, pero en la que probablemente factores genéticos y ambientales desencadenen una taupatía con propagación *prion-like*. Se describió inicialmente como un parkinsonismo simétrico, con inestabilidad postural y caídas precoces, oftalmoplejía supranuclear vertical y deterioro cognitivo. Este fenotipo clásico se ha denominado síndrome de Richardson, pero se ha expandido en los últimos años gracias a series clínico-patológicas con variantes tan diversas como PSP-PGF (*progressive gait freezing*) o PSP-CBS (*corticobasal syndrome*). A esta variedad responden los nuevos criterios de la *Movement Disorder Society* de 2017. Aunque, especialmente en el síndrome de Richardson, existen hallazgos radiológicos clásicos como la atrofia mesencefálica, la búsqueda de biomarcadores fiables continúa. No existe, a día de hoy, tratamiento modificador de la historia natural de la enfermedad, aunque existen numerosas líneas de investigación, y es crucial la integración multidisciplinaria de equipos de fisioterapia, logopedia o nutrición.

Palabras clave: PSP. Richardson. Taupatía. Parkinsonismo.

Abstract

Progressive supranuclear palsy (PSP) is a neurodegenerative disease of unknown etiology. Yet, there is increasing evidence that the interaction between genetic and environmental factors finally trigger a 4R tauopathy, which propagates in a prion-like manner. It was initially described as a symmetrical parkinsonism, accompanied by postural instability and early falls, supranuclear vertical gaze palsy and cognitive decline. This classical clinical picture is nowadays known as Richardson's syndrome. Clinico-pathological series have broadened PSP clinical picture, with phenotypes such as PSP-PGF (progressive gait freezing) or PSP-CBS (corticobasal syndrome). The new Movement Disorder Society diagnostic criteria (2017) are an attempt to adapt to this heterogeneity. Although, especially in Richardson's syndrome, there are some classical imaging findings, such as mesencephalic atrophy, the search for reliable biomarkers continues. To date, there is not a disease-modifying treatment, but there are many on research. It is vital to keep a multidisciplinary approach to PSP, including physical therapists, nutritionists or speech therapists.

Key words: PSP. Richardson. Tauopathy. Parkinsonism.

Autor de correspondencia:

Pablo Rábano Suárez
E-mail: pablorabano@gmail.com

Fecha de recepción: 20-07-2021

Fecha de aceptación: 15-08-2021

DOI: 10.24875/KRANION.M21000006

Disponible en internet: 25-11-2021

Kranion. 2021;16:51-6

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa descrita en 1964 por Steele, Richardson y Olszewski¹. Es una enfermedad asociada a depósitos de proteína tau (taupatía). Se caracteriza clínicamente por un parkinsonismo simétrico con inestabilidad postural y caídas precoces, oftalmoplejía supranuclear vertical y deterioro cognitivo. El fenotipo clínico se ha ido expandiendo en décadas posteriores con base en series clinicopatológicas, presentándose con afectación del lenguaje e incluso con síndrome corticobasal^{2,3}. Este artículo revisa los aspectos principales de esta enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La edad media de diagnóstico está en los 65 años y la duración media de la enfermedad es de seis años⁴. La prevalencia en las series recientes en Europa es de 8,8-10,8/100.000, sin diferencias entre sexos⁵, aunque considerando tanto las variantes como los nuevos criterios diagnósticos, más sensibles, es de esperar un aumento de su prevalencia, convirtiéndose presumiblemente en el segundo parkinsonismo más frecuente tras la enfermedad de Parkinson.

ETIOPATOGENIA Y NEUROPATOLOGÍA

La PSP pertenece al grupo de las taupatías. La tau es una proteína asociada a microtúbulos, presente sobre todo en el axón neuronal, que contribuye a la polimerización y estabilidad de los microtúbulos. Está codificada por el gen *MAPT*, en el cromosoma 17, y existen seis isoformas dependiendo del *splicing* alternativo de los exones E2, E3 y E10. Esto hace que las isoformas difieran, sobre todo en la repetición en tandem de una secuencia de aminoácidos en el dominio de unión a microtúbulos. Si esa repetición se da tres veces, tendremos las isoformas tau 3R, y si se da cuatro veces, las isoformas tau 4R, estando ambas proporciones en equilibrio en condiciones fisiológicas⁶.

A diferencia de otras enfermedades en las que el depósito es tanto 3R como 4R (enfermedad Alzheimer) o mayoritariamente 3R (enfermedad de Pick), en la PSP el depósito de tau anormal es fundamentalmente 4R, al igual que en la degeneración corticobasal^{7,8}.

Además, esta tau agregada es anormal en virtud de desequilibrios en las modificaciones postraslacionales, de las cuales la más importante, pero no la única, es una hiperfosforilación⁹. Estos cambios parecen inducir, por un lado, una pérdida de funciones como la interacción con el citoesqueleto, y por otro, un mayor depósito o agregación de esa tau hiperfosforilada en forma de filamentos rectos tubulares. Este depósito es tanto neuronal como glial. A medida que progresa, en las neuronas acaba produciendo lo que se conocen como preovillos y ovillos

neurofibriliares. Esta progresión en la glía llevaría a lo que se conocen como astrocitos *tufted* y *coiled bodies* oligodendrogliales. Este depósito anormal de la proteína tau parece jugar un papel, tanto por defecto de función como por toxicidad, en el transporte axonal y en las funciones sináptica y mitocondrial¹⁰.

Al igual que en otras proteinopatías degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (estadios de Braak y Braak) o en las sinucleopatías, se postula que pueda existir una propagación *prion-like*, es decir, que la proteína alterada pueda transmitirse a neuronas no afectadas e inducir cambios en la proteína nativa, propagando la afectación^{9,11}.

Este mecanismo *prion-like* se ha demostrado en animales mediante la inyección intracerebral de tau patológica, o mediante la transmisión de célula a célula en cultivos. Además, también de manera similar a las enfermedades priónicas, se postula que existan ciertas cepas de tau anormal, diferentes molecularmente, que sean responsables de la propagación y el establecimiento de una u otra taupatía^{9,11}. Recientemente, Kovacs, et al.¹² demostraron que, en la PSP, la patología tau, eminentemente subcortical, predomina en las neuronas del eje pálido-nigro-luisiano, pero que las variantes clínicas se distinguen no solo en la carga de tau, sino en su localización (neuronal o glial y regional). Esto condiciona posibles patrones de segregación de la patología y, consecuentemente, el fenotipo clínico, explicando también los estadios secuenciales en síndromes concretos como el de Richardson.

Como en todas las proteinopatías, se reconoce que en la mayoría de los casos existe un codepósito de alguna otra proteína, con una dificultad cada vez mayor de correlación clinicopatológica¹⁰.

Factores ambientales y genéticos

A día de hoy, estos depósitos de proteínas anormales en la PSP se interpretan como de origen esporádico, sin tener una causa conocida¹³. Sin embargo, se ha especulado que podrían influir ciertos factores ambientales. Ejemplos paradigmáticos de taupatías con patología *PSP-like* son el de la isla de Guadalupe asociado al consumo de *Annona muricata*¹⁴, los parkinsonismos postencefalíticos¹⁵ o la enfermedad por anti-IgLON5, que puede cursar con fenotipo *PSP-like*¹⁶. También se hipotetiza con que (bien como causa, bien como consecuencia y factores perpetuadores) la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo o la inflamación crónica tengan un papel en la PSP, según apuntan datos indirectos como el aumento de interleucina 1B en el tejido, la activación de la microglía o la presencia de citocinas inflamatorias en el líquido cefalorraquídeo (LCR)¹⁷.

Finalmente, respecto a los factores ambientales, estudios como el ENGENE-PSP han demostrado que un nivel socioeconómico bajo, la exposición a agua de pozo y a desechos industriales se asocian con un mayor riesgo

de PSP⁵. Recientemente, se ha documentado un clúster de casos de PSP en una zona con abundantes desechos industriales del norte de Francia¹⁴.

Desde el punto de vista de la susceptibilidad genética, las mutaciones en *MAPT* causantes de demencia frontotemporal y parkinsonismo (FTDP-17) apoyan la teoría de que las alteraciones en la proteína tau son *per se* causantes de enfermedad¹⁴. Por otro lado, se ha demostrado mediante GWAS (*Genome-Wide Association Studies*) que el gen *MAPT* es el locus con el mayor efecto de riesgo, siendo la *odds ratio* para PSP en portadores del haplotipo H1/H1 del gen *MAPT* de 5^{5,18}. Se han descrito anecdotamente mutaciones en *MAPT*, especialmente en el exón 10¹⁸. Con GWAS se han identificado también otros genes asociados, como *STX6*, *DUSP10* o *MOBP*, que codifican proteínas implicadas en la mielinización, el transporte celular o el tráfico de tau¹⁸. Por último, Jabbari, et al. llevaron a cabo un GWAS clínico, comparando pacientes con PSP-*Richardson's syndrome* (RS) y no RS, sugiriendo que una variante intrónica del gen *TRIM11* pudiera comportarse como un modificador del fenotipo clínico¹⁹.

En resumen, todos estos datos parecen indicar que existen factores genéticos y ambientales que acaban desencadenando una taupatía *prion-like* con distintos patrones de propagación y traducción clínica.

CLÍNICA

La fase presintomática no está tan establecida como en otras proteinopatías, aunque en cuestionarios retrospectivos los pacientes reportan síntomas como apatía, dificultades visuales o caídas²⁰. Por otro lado, se ha descrito que las PSP de inicio precoz (menos de 55 años) se mimetizan inicialmente con la enfermedad de Parkinson²¹, subrayando la importancia de la reevaluación diagnóstica evolutiva continua.

El espectro clínico está en expansión, ya que las series clinicopatológicas demostraron que solo el 24% de los pacientes con PSP diagnosticada *post mortem* presentaba un fenotipo clínico de PSP-RS³, aunque con peor pronóstico y menor supervivencia que otras variantes. Sin embargo, también se ha observado que, aunque el fenotipo inicial sea distinto, en muchos casos acaba evolucionando hacia una PSP-RS^{2,3}.

Clinicamente, se describen:

- Alteraciones oculomotoras. La descripción clásica incluye la lentitud de las sacadas verticales y la parálisis supranuclear de la mirada, especialmente y sobre todo en fases iniciales, de la mirada vertical. Como consecuencia de estas alteraciones, se han descrito los signos *round the houses*, en el que los ojos siguen una trayectoria lateral ascendente para vencer esa limitación, y zig-zag, en el que ascienden con movimientos compensatorios sucesivos en el plano horizontal. Además, se han descrito otras alteraciones como la aparición de ondas cuadradas, frecuencia de parpadeo baja, retrac-

ción palpebral, blefaroespasmo e incluso apraxia de la apertura palpebral. Es característica la hiperactividad compensatoria del músculo frontal para contrarrestar esta última, lo que provoca la clásica expresión facial de sorpresa. Se han descrito otras alteraciones menos frecuentes como diplopía ocasional por insuficiencia de la convergencia o fotosensibilidad^{22,23}.

- Acinesia. Especialmente en algunas variantes, aparece un parkinsonismo que suele ser simétrico y axial, resistente a levodopa²⁴. En ocasiones predomina una hipocinesia distal sin bradicinesia. Cuando aparece temblor (aproximadamente en el 40%), suele ser postural y de acción, aunque si es de reposo suele ser asimétrico y responder de manera transitoria a la levodopa²⁵.
- Inestabilidad postural y de la marcha. La inestabilidad postural, con tendencia a caer hacia atrás, puede ser la única manifestación inicial. Se manifiesta especialmente al levantarse de una silla con propulsión (*rocket sign*), o con inestabilidad al sentarse (*bottom apraxia*). Predomina el *freezing* (congelación) de la marcha, y aparecen caídas también con los giros, con tendencia a girarse pivotando, a diferencia del giro en bloque típico en los pacientes con Parkinson. La consecuencia final es una marcha marcadamente inestable, rígida, con brazos en abducción, a veces con leve aumento de base, descrita como *dancing bear*^{2,3,13,14,26}.
- Deterioro cognitivo. Es de perfil fundamentalmente subcortical, con enlentecimiento y, en algunas variantes, con marcada disfunción frontal. Se describe típicamente el signo del aplauso, cuando el paciente no puede parar de aplaudir tras haber recibido la orden de aplaudir tres veces²⁷.

Existen otras variantes en las que predomina una alteración del lenguaje o del habla que puede encuadrarse dentro de una afasia progresiva de tipo agramatical²⁸, o la llamada apraxia del habla, caracterizada por un discurso entrecortado, con esfuerzo, segmentado, con comprensión, nominación y repetición conservadas^{13,14,26}. Por último, puede aparecer un síndrome corticobasal^{2,3} y hay casos excepcionales de clínica predominantemente atáxica²⁹. Como signos descritos en la mayoría de las variantes encontramos parálisis pseudobulbar, con disartria, disfagia e hipofonía^{2,3,26}, y muy characteristicamente un habla estrangulada descrita como *groaning*³⁰.

Con base en esto, se han establecido las siguientes variantes clínicas principales: PSP-P (parkinsonismo), PSP-PGF (*progressive gait freezing*), PSP-CBS (con un síndrome corticobasal, con taupatía predominantemente cortical), PSP-SL (*speech or language disorder*), PSP-F (predominante frontal) y PSP-C (ataxia cerebelosa)^{2,3,26}.

Los nuevos criterios clínicos de la *Movement Disorders Society* (MDS), diseñados con intención de aumentar la sensibilidad y detectar las variantes de cara a posibles tratamientos, proponen que las alteraciones en cuatro

TABLA 1. Características clínicas para el diagnóstico de parálisis supranuclear progresiva

Nivel de certeza	Dominio funcional			
	Alteraciones oculomotoras	Inestabilidad postural*	Acinesia	Deterioro cognitivo
Nivel 1	O1: parálisis supranuclear vertical	P1: caídas repetidas no provocadas	A1: <i>freezing</i> de la marcha progresivo en los primeros 3 años	C1: afasia primaria progresiva no fluente o apraxia del habla
Nivel 2	O2: sacadas verticales lentas	P2: caída en el <i>pull-test</i>	A2: parkinsonismo no tremórico axial resistente a levodopa	C2: frontal (cognitivo o comportamental)
Nivel 3	O3: frecuentes macro-SWJ o apraxia de la apertura palpebral	P3: > 2 pasos hacia atrás en el <i>pull-test</i>	A3: parkinsonismo tremórico y/o asimétrico y/o con respuesta a levodopa	C3: síndrome corticobasal

*Si aparece en los primeros tres años.

Freezing: congelación; *Pull-test*: empujón; SWJ: square wave jerks.

Adaptada de Höglinder, et al., 2017³¹.

TABLA 2. Entidades que se pueden presentar con fenotipo *PSP-like*

Neurodegenerativas	Degeneración corticobasal, DFT, enfermedad de Parkinson, EA, angiopatía amiloide
Genéticas	DFT (C9orf72, MAPT, PRGN), Niemann-Pick C*, Gaucher, Kufor-Rakeb, Perry (DCTN1), leucoencefalopatía con esferoides (CSF1R)
Vasculares	Parkinsonismo vascular, CADASIL
Infecciosas	VIH*, sífilis*, Whipple*
Autoinmunes/paraneoplásicas	Anti-IgLON5*, antiMa2*, antiRi*, antiGlyR (PERM)*, sarcoidosis*

*Enfermedades potencialmente tratables.

PSP: parálisis supranuclear progresiva; DFT: demencia frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer; CADASIL: arteriopatía cerebral autonómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; PERM: encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías.

Adaptada de Giagkou, et al., 2019³².

dominios (disfunción oculomotora, inestabilidad postural, acinesia y disfunción cognitiva) suponen una mayor probabilidad de PSP (Tabla 1). Con base en diversas combinaciones del nivel de afectación en esos cuatro dominios se clasifica como sugestivo de, posible o probable PSP³¹.

Por último, y dado que el diagnóstico de certeza de la PSP sigue siendo *post mortem*, no debemos olvidar los criterios de exclusión descritos en los propios criterios diagnósticos³¹, como datos de enfermedad de motoneurona, alucinaciones visuales precoces o instauración aguda y rápidamente progresiva. Esto es especialmente importante en ciertas enfermedades que pueden presentarse con un fenotipo *PSP-like*, especialmente si son tratables^{32,33} (Tabla 2).

En cuanto al diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos atípicos, debe tenerse en cuenta, sobre todo en fases iniciales, la atrofia multisistema. Pueden orientar hacia esta última la disautonomía precoz, el trastorno de conducta del sueño REM, una clínica cerebelosa franca o un antecollis precoz.

DIAGNÓSTICO

En la PSP, los hallazgos radiológicos clásicos son la atrofia mesencefálica y de pedúnculos cerebelosos superiores (signos del *hummingbird* o del colibrí en la proyección sagital, o de *morning glory* o Mickey Mouse en la axial) (Fig. 1). Estos hallazgos son característicos de la enfermedad en sus estadios avanzados y del síndrome de Richardson, no tanto del resto de variantes^{34,35}.

Respecto a otros signos radiológicos, también se ha descrito dilatación del tercer y cuarto ventrículos, e hipointensidad en T2 en la región periacueductal, globo pálido y pedúnculo cerebeloso superior. Además, en las variantes, se describen distintos patrones de atrofia regional en pálido, lóbulo frontal o pedúnculo cerebral³⁵.

No obstante, la ausencia de marcadores radiológicos fiables para todas las variantes, y sobre todo en fases iniciales, supone un problema a la hora de diagnosticar precozmente a pacientes que pudieran beneficiarse de ensayos con fármacos potencialmente modificadores de la enfermedad. Se han establecido índices como la ratio del

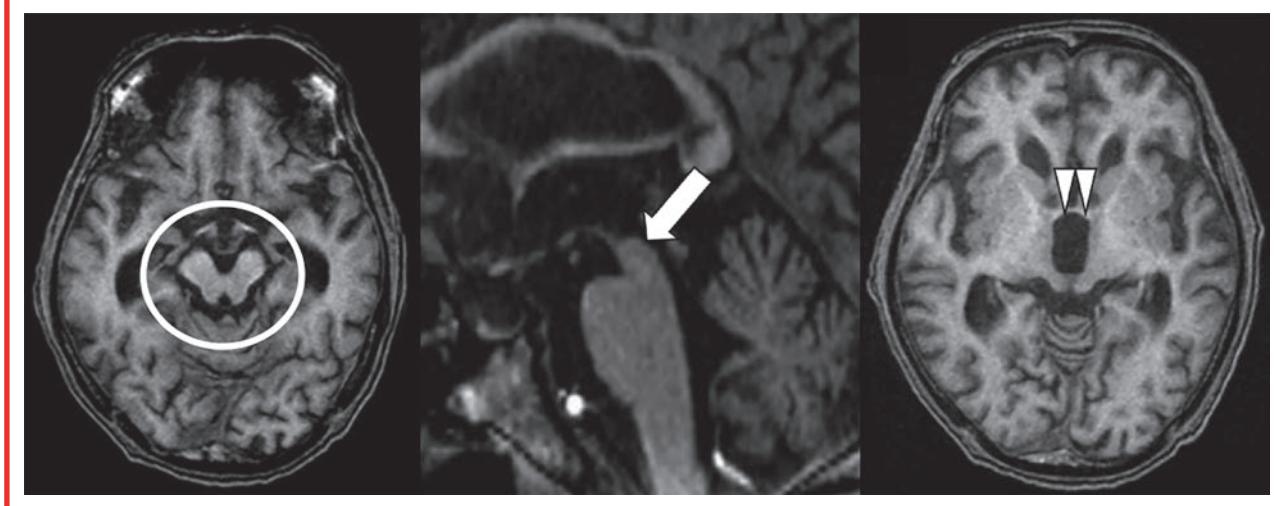


FIGURA 1. Hallazgos radiológicos clásicos en la parálisis supranuclear progresiva. De izquierda a derecha: *Mickey Mouse sign*, *hummingbird sign* y dilatación del tercer ventrículo (*adaptada de Sakurai, et al., 2017*³⁵).

área del puente y del mesencéfalo (P/M)³⁶ y el índice de parkinsonismo de RM (MRPI)³⁷, que también tiene en cuenta la atrofia del pedúnculo cerebeloso superior, con versiones de P/M 2.0 y MRPI 2.0 que incorporan la medición de los ventrículos laterales y tercero³⁸. Estas mediciones sirven para la distinción con la enfermedad de Parkinson y con otros parkinsonismos atípicos, pero, una vez más, son sensibles y específicos fundamentalmente para PSP-RS o para predecir una evolución hacia esta³⁶⁻³⁹.

Resulta muy interesante, por tratarse además de una técnica no invasiva, la ecografía transcraneal, que en los parkinsonismos atípicos ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad al valorar hallazgos como la hipereogenicidad del núcleo lenticular o el agrandamiento del tercer ventrículo, siendo este último un hallazgo específico de la PSP⁴⁰.

En el ámbito de la medicina nuclear, aparte de las técnicas habituales en los parkinsonismos (tomografía por emisión de positrones con 18F-fluoro-l-dihidroxifenilalanina [18F-Dopa PET], tomografía computarizada de emisión de fotón único [SPECT] con ¹²³I-ioflupano, ¹²³I-metayodobencilguanidina [123I-MIBG], PET con 18F-fluorodesoxiglucosa [18F-FDG-PET])⁴¹, parece prometedor la PET tau, ya que podría identificar distintos patrones de depósito de tau y quizás utilizarse como marcador de respuesta al tratamiento, aunque aún tiene ciertas limitaciones técnicas, como el ligamiento off-target⁴².

En cuanto a la progresión, aparte de escalas clínicas como la *PSP-Rating Scale*⁴³ o su versión abreviada⁴³, se intenta obtener biomarcadores más objetivos y precisos. Así, los niveles de tau total y fosforilada en LCR no han demostrado validez⁴⁴. Por el contrario, los niveles de neurofilamentos en suero son del doble en pacientes con PSP frente a controles, y se correlacionan con peor funcionamiento cognitivo y motor^{44,45}. Estas técnicas no están aún implementadas en la rutina clínica de la mayoría de los centros.

TRATAMIENTO

Actualmente no hay un tratamiento modificador de la enfermedad en la PSP. Los pacientes con PSP se benefician principalmente de un abordaje multidisciplinario que incluya terapias farmacológicas y no farmacológicas. Respecto a estas últimas, cabe destacar la fisioterapia, la logopedia (incluyendo el manejo de la disfagia), así como el trabajo social para el manejo de las complicaciones sociofamiliares. Para revisar estos abordajes se pueden consultar las referencias citadas^{3,4,5,14,26}.

En cuanto al tratamiento sintomático, en los pacientes con parkinsonismo, especialmente en el fenotipo PSP-P, existe una respuesta parcial a levodopa (no suele ser mayor del 30% y se pierde con el tiempo)⁵. Las complicaciones del tratamiento (ortostatismo, alucinaciones, discinesias) son excepcionales en la PSP^{4,5}. Los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores de la monoamino oxidasa B apenas se utilizan y no han demostrado efectividad^{4,5,14}. La amantadina a dosis de 100-300 mg produce cierta mejoría del parkinsonismo y el *freezing*. La toxina botulínica se emplea para tratar el blefaroespasio, la distonía cervical (habitualmente retrocollis) y la sialorrea⁴. En cuanto a las alteraciones cognitivas, tanto los inhibidores de la acetilcolinesterasa como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden empeorar la clínica motora⁴.

Varios ensayos dirigidos fundamentalmente a prevenir la agregación de la proteína tau anormal y a controlar su propagación, como un inhibidor de GSK-3¹⁴ (una cinasa que fosforila la tau) han fracasado por el momento^{3,14,26}, pero otros muchos están en desarrollo²⁶.

Desde su descripción inicial, se ha avanzado mucho en la identificación clinicopatológica de la PSP, lo que hace albergar esperanzas sobre tratamientos modificadores de la enfermedad en el futuro cercano, quizás funda-

mentados en las vías fisiopatológicas que se están empezando a dilucidar.

CONFLICTO DE INTERESES

ASF ha recibido financiación del Programa Conjunto de Enfermedades Neurodegenerativas y del Instituto Carlos III (beca número AES18/00042) y también ha recibido honorarios por viajes y conferencias de Teva, Zambon, Abbvie, Bayer, Roche y Novartis Pharmaceutical. Ha recibido honorarios por asesorar a PD Neurotechnology. Posee acciones ordinarias en Leuko Labs, Inc., una empresa con intereses comerciales en un dispositivo médico desarrollado para detección de neutropenia. También es inventor de un método y aparato para la caracterización de la función motora (EE. UU. 2020/0060622 A1) que ha sido licenciado a una entidad comercial independiente (nQ-Medical) por el *Massachusetts Institute of Technology*.

BIBLIOGRAFÍA

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol*. 1964;10:333-59.
2. Respondek G, Kurz C, Arzberger T, Compta Y, Englund E, Ferguson LW, et al.; Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. Which ante mortem clinical features predict progressive supranuclear palsy pathology? *Mov Disord*. 2017;32(7):995-1005.
3. Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(4):242-9.
4. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18(9):42.
5. Coughlin DG, Litvan I. Progressive supranuclear palsy: Advances in diagnosis and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;73:105-16.
6. Ling H. Untangling the tauopathies: Current concepts of tau pathology and neurodegeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;46(Suppl 1):S34-S38.
7. Höglér GU, Respondek G, Kovacs GG. New classification of tauopathies. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(9):664-8.
8. Kovacs GG. Tauopathies. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:355-68.
9. Colin M, Dujardin S, Schraen-Maschke S, Meno-Tetang G, Duyckaerts C, Courade JP, et al. From the prion-like propagation hypothesis to therapeutic strategies of anti-tau immunotherapy. *Acta Neuropathol*. 2020;139(1):3-25.
10. Rösler TW, Tayaranian Marvian A, Brendel M, Nykänen NP, Höllerhage M, Schwarz SC, et al. Four-repeat tauopathies. *Prog Neurobiol*. 2019;180:101644.
11. Gibbons GS, Lee VMY, Trojanowski JQ. Mechanisms of cell-to-cell transmission of pathological Tau: A review. *JAMA Neurol*. 2019;76(1):101-8.
12. Kovacs GG, Lukic MJ, Irwin DJ, Arzberger T, Respondek G, Lee EB, et al. Distribution patterns of tau pathology in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol*. 2020;140(2):99-119.
13. Giagkou N, Höglér GU, Stamelou M. Progressive supranuclear palsy. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:49-86.
14. Stamelou M, Giagkou N, Höglér GU. One decade ago, one decade ahead in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2019;34(9):1284-93.
15. Jellinger KA. Absence of alpha-synuclein pathology in postencephalitic parkinsonism. *Acta Neuropathol*. 2009;118(3):371-9.
16. Gaig C, Graus F, Compta Y, Högl B, Bataller L, Brüggemann N, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017;88(18):1736-43.
17. Didonna A. Tau at the interface between neurodegeneration and neuroinflammation. *Genes Immun*. 2020;21(5):288-300.
18. Wen Y, Zhou Y, Jiao B, Shen L. Genetics of progressive supranuclear palsy: A review. *J Parkinsons Dis*. 2021;11(1):93-105.
19. Jabbari E, Woodside J, Tan MMX, Shoaib M, Pittman A, Ferrari R, et al. Variation at the TRIM11 locus modifies progressive supranuclear palsy phenotype. *Ann Neurol*. 2018;84(4):485-96.
20. Painous C, Martí MJ, Simonet C, Garrido A, Valdeoriola F, Muñoz E, et al. Pre-diagnostic motor and non-motor symptoms in progressive supranuclear palsy: The step-back PSP study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;74:67-73.
21. Jabbari E, Woodside J, Tan MMX, Pavese N, Bandmann O, Ghosh BCP, et al. The genetic and clinicopathological profile of early-onset progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*. 2019;34(9):1307-14.
22. Abate F, Picillo M, Della Rocca G, Barone P, Erro R. The "zig-zag" sign in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;79:86-7.
23. Phakawarangkul O, Bhidayasiri R. How to spot ocular abnormalities in progressive supranuclear palsy? A practical review. *Transl Neurodegener*. 2019;8:20.
24. Alster P, Madetko N, Koziorowski 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*. 2020;11:180.
25. Fujioka S, Algoma AA, Murray ME, Sanchez-Conterras MY, Tacik P, Tsuboi Y, et al. Tremor in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;27:93-7.
26. Boxer AL, Yu JT, Golbe LI, Litvan I, Lang AE, Höglér GU. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):552-63.
27. Bhatia KP, Stamelou M. Nonmotor features in atypical parkinsonism. *Int Rev Neurobiol*. 2017;134:1285-301.
28. Burrell JR, Ballard KJ, Halliday GM, Hodges JR. Aphasia in progressive supranuclear palsy: As severe as progressive non-fluent aphasia. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(2):705-15.
29. Koga S, Josephs KA, Ogaki K, Labbé C, Uitti RJ, Graff-Radford N, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord*. 2016;31(5):653-62.
30. Stamelou M, Rubio-Agustí I, Quinn N, Bhatia K. Characteristic constant groaning in late stage progressive supranuclear palsy: a case report. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011;17(7):575-6.
31. Höglér GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al.; Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853-864.
32. Giagkou N, Bhatia KP, Höglér GU, Stamelou M. Genetic mimics of the non-genetic atypical parkinsonian disorders - the 'atypical' atypical. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:327-51.
33. Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide. *Mov Disord*. 2013;28(9):1184-99.
34. Picillo M, Tepedino MF, Abate F, Erro R, Ponticorvo S, Tartaglione S, et al. Midbrain MRI assessments in progressive supranuclear palsy subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):98-103.
35. Sakurai K, Tokumaru AM, Shimoji K, Murayama S, Kanemaru K, Morimoto S, et al. Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology*. 2017;59(5):431-43.
36. Massey LA, Jäger HR, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2013;80(20):1856-61.
37. Quattrone A, Morelli M, Williams DR, Vescio B, Arabia G, Nigro S, et al. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism. *Neurology*. 2016;87(12):1266-73.
38. Quattrone A, Morelli M, Nigro S, Quattrone A, Vescio B, Arabia G, et al. A new MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;54:3-8.
39. 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;77(11):1042-7.
40. Alonso-Canovas A, Tembl Ferrairó JL, Martínez-Torres I, Lopez-Sendon Moreno JL, Parees-Moreno I, Monreal-Laguillo E, et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: How reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;68:40-5.
41. Thobois S, Prange S, Scheiber C, Broussolle E. What a neurologist should know about PET and SPECT functional imaging for parkinsonism: A practical perspective. *Parkinsonism Relat Disord*. 2019;59:93-100.
42. Leuzy A, Chiotis K, Lemoine L, Gillberg PG, Almkvist O, Rodriguez-Viezte E, et al. Tau PET imaging in neurodegenerative tauopathies-still a challenge. *Mol Psychiatry*. 2019;24(8):1112-34.
43. Grötsch MT, Respondek G, Colosimo C, Compta Y, Corvol JC, Ferreira J, et al.; DescribePSP Study Group, the ProPSP Study Group, and the Movement Disorder Society-Endorsed PSP Study Group. A modified progressive supranuclear palsy rating scale. *Mov Disord*. 2021;36(5):1203-15.
44. Donker Kaat L, Meeter LH, Chiu WZ, Melhem S, Boon AJW, Blennow K, et al. Serum neurofilament light chain in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;56:98-101.
45. Jabbari E, Zetterberg H, Morris HR. Tracking and predicting disease progression in progressive supranuclear palsy: CSF and blood biomarkers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(10):883-8.