



Degeneración corticobasal

Corticobasal degeneration

Caridad Valero Merino

Servicio de Neurología, Hospital Arnau de Vilanova, Valencia

Resumen

La degeneración corticobasal (DCB) es una rara y compleja enfermedad neurodegenerativa perteneciente a las taupatías 4R. El síndrome corticobasal (SCB) es uno de los fenotipos clínicos asociado con la patología DCB y se manifiesta como un síndrome rígido-acinético asimétrico con pobre respuesta a levodopa junto con clínica de disfunción cortical. Sin embargo, el SCB puede ser la manifestación de otras patologías neurodegenerativas y a su vez la DCB puede manifestarse con distintos fenotipos clínicos. La diversidad clínica, el mimetismo con otras patologías no-DCB y la ausencia de biomarcadores hacen difícil su diagnóstico *ante mortem*. En la actualidad, las opciones terapéuticas para la DCB siguen siendo sintomáticas.

Palabras clave: Degeneración corticobasal. Síndrome corticobasal. Parkinsonismos atípicos. Taupatías 4R.

Abstract

Corticobasal degeneration (CBD) is a rare and complex progressive neurodegenerative disease belonging to the group of 4R taupathies. Corticobasal syndrome (CBS) is one of the clinical phenotypes associated with CBD pathology manifesting as a progressive asymmetric akinetico rigid poorly levodopa responsive parkinsonism with cerebral cortical dysfunction. However, CBS can be the manifestation of another neurodegenerative pathologies, and in turn, CBD can be present as different clinical phenotypes. The clinical diversity, the mimicry by non-CBD pathologies and the lack of biomarkers hinders accurate antemortem diagnosis. At present, therapeutic options for CBD remain be symptomatic.

Key words: *Corticobasal degeneration. Cortibasal syndrome. Atypical parkinsonism. 4R taupathies.*

Autor de correspondencia:
Caridad Valero Merino
E-mail: carivalero@icloud.com

Fecha de recepción: 20-07-2021
Fecha de aceptación: 07-08-2021
DOI: 10.24875/KRANION.M21000003

Disponible en internet: 25-11-2021
Kranion. 2021;16:65-71
www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

La degeneración corticobasal (DCB) es, de entre todos los parkinsonismos atípicos, la entidad más compleja de diagnosticar *ante mortem*, ya que puede manifestarse con varios fenotipos, ninguno de ellos lo bastante específico para conducir a un diagnóstico inequívoco; además, otras enfermedades neurodegenerativas pueden mimetizar su curso clínico¹.

La DCB fue originariamente descrita dentro del espectro de los trastornos del movimiento pero, con el avance en estudios clínicos y patológicos, en la actualidad es considerada tanto un trastorno del movimiento como de la cognición. La descripción original fue realizada por Rebeiz, et al.^{2,3}, quienes detallaron los hallazgos clínicos y neuropatológicos de tres pacientes denominándolos «degeneración corticodentatonigrica con acromasia neuronal». El término actual, «degeneración corticobasal», fue acuñado en 1989 por Gibb y Marsden⁴. La posterior caracterización de la DCB fue gracias al descubrimiento y al conocimiento de las propiedades inmunoquímicas y ultraestructurales de la proteína tau, quedando incluida en el subgrupo de las taupatías 4R junto con la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la enfermedad por gránulos argirófilos y la taupatía globular glial⁵.

DCB es el término neuropatológico que define una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por el depósito patológico de tau hiperfosforilada en varios tipos celulares y regiones anatómicas. La distribución de la pérdida neuronal y del depósito de tau determinan la presentación clínica⁵. El cuadro clínico clásico descrito por Rebeiz se denomina ahora síndrome corticobasal (SCB) y sus signos cardinales son la rigidez progresiva asimétrica y la apraxia con signos adicionales de afectación cortical y de ganglios basales como afasia y distonía. Aunque el SCB es el fenotipo más común asociado con patología DCB (37% de los casos), no es específico de esta y puede ser la forma de presentación de otras enfermedades, siendo la PSP y la demencia tipo Alzheimer (DTA) la segunda y la tercera causa de SCB y, con menor frecuencia, de la demencia frontotemporal (DFT), la enfermedad de Pick y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. A su vez, la DCB puede expresarse clínicamente con otros fenotipos distintos, como el síndrome de Richardson (la forma de presentación más común de la PSP), la variante conductual de la DFT, la afasia primaria progresiva y, con menor frecuencia, la atrofia cortical posterior y la demencia con síntomas similares al Alzheimer^{1,5-10}.

EPIDEMIOLOGÍA

La DCB es una enfermedad que solo se diagnostica en vida en el 25-56% de los casos, por lo que la incidencia y la prevalencia de la DCB es desconocida^{1,9}. En un estudio, utilizando solo los criterios diagnósticos vigentes, se estimó que la prevalencia agrupada de la DFT, PSP y DCB estaba en torno a 10,8 por cada 100.000 habitan-

tes¹¹. Estudios de la comunidad en población anciana sugieren que la patología neurodegenerativa no Alzheimer, incluyendo las taupatías no DTA, está infraestimada, por lo que probablemente la incidencia sea más alta¹².

La edad de inicio suele ser entre la 5.^a y la 7.^a décadas de la vida, afecta por igual a ambos sexos y la media de supervivencia es de $6 \pm 2,3$ años, siendo más corta en aquellos que inician con demencia comparada con los que lo hacen con SCB¹.

La DCB es una enfermedad esporádica, sin antecedentes familiares en la mayoría de los casos. No hay evidencias de factores ambientales ligados a esta enfermedad^{1,5}.

PATOLOGÍA

La DCB se caracteriza por el depósito neuronal y glial de la proteína tau asociada al microtúbulo (MAPT) anormalmente fosforilada. La función normal de esta proteína es estabilizar los microtúbulos involucrados en el transporte axonal.

Macroscópicamente, en la DCB-SCB se identifica atrofia focal cortical asimétrica en la mitad posterior del lóbulo frontal con afectación prominente del giro frontal superior y de la región parietal parasagital, pudiendo estar afectadas también los giros precentral y poscentral. Los cambios neurodegenerativos se extienden a los ganglios basales. El núcleo subtalámico y la sustancia negra pueden estar relativamente preservados o afectarse en etapas más tardías, especialmente en aquellas formas que inician con síntomas cognitivos o psiquiátricos¹³.

Microscópicamente, se observan filamentos rectos de cuatro repeticiones tau (4R) hiperfosforilada en neuronas «balonizadas» en la corteza y en el estriado. La lesión patognomónica de la DCB es la «placa astrocítica», que típicamente coexiste con hebras de neuropilo, ovillos neurofibrilares y «cuerpos oligodendrogliales en espiral»¹⁴. Estudios patológicos en estadios preclínicos sugieren que la DCB comienza como una astrogliopatía con placas astrocíticas tau-positivas que gradualmente se extiende a las neuronas^{15,16}. Es frecuente la coexistencia de gránulos argirófilos en el sistema límbico, lo que podría correlacionarse con la sintomatología neuropsiquiátrica prominente en algunos pacientes con DCB^{13,17}.

Aunque tanto PSP como DCB comparten patología tau 4R, existen diferencias en los perfiles de tau patológica anormalmente depositada. Cuando la proteína tau de ambas entidades se somete a proteólisis, los fragmentos escindidos en la DCB migran a dos bandas de aproximadamente 37 kDa, mientras que los fragmentos de tau en la PSP migran a una sola banda de unos 33 kDa, lo que podría determinar las diferencias entre las lesiones gliales existentes en ambos procesos¹⁰.

La DCB y la PSP comparten una base genética similar, con mayor frecuencia del haplotipo H1/H1 asociado a MAPT. Por otro lado, al ser una proteinopatía ligada al depósito anormal de tau, algunas de las más de 50 mu-

taciones descritas del gen MAPT asociadas a la DFT con parkinsonismo autosómica dominante pueden ocasionar fenotipos clínicos o hallazgos patológicos que son indistinguibles de DCB/SCB^{1,5}.

CLÍNICA

De acuerdo con las distintas series de DCB confirmadas neuropatológicamente, el SCB es el fenotipo más frecuente. En las primeras series predominaban las presentaciones con síntomas motores¹⁸, mientras que en las más recientes el inicio más habitual consiste en síntomas cognitivos o mixtos¹⁹. La ausencia de sintomatología motora no excluye la DCB^{13,20}. Añadidos a los síntomas motores y cognitivos, pueden existir trastornos oculomotores, del lenguaje, psiquiátricos o piramidales⁹.

Síntomas motores

La rigidez grave y la bradicinesia son los síntomas parkinsonianos más comunes^{9,18}. Una de las marcas distintivas del SCB es su inicio marcadamente asimétrico e incluso unilateral en las extremidades superiores. Hay que remarcar que, entre todos los parkinsonismos y con raras excepciones, solo la enfermedad de Parkinson (EP) se presenta con tal asimetría²¹. Con el tiempo, el miembro afecto evoluciona a una «extremidad inútil». La respuesta a levodopa es escasa o ausente. El temblor aparece en menos de la mitad de los casos y suele ser mixto, se diferencia del temblor de reposo de la EP, y a veces se confunde con un mioclonio de baja amplitud¹.

El mioclonio es focal y afecta a uno de los miembros superiores, con frecuencia es de acción o inducido por estímulos. Se considera de origen cortical, si bien la amplitud de los potenciales somatosensoriales es normal y no se detecta espícula precedente a la descarga mioclónica en la promediación retrógrada²².

La distonía fija y a veces dolorosa suele afectar a un brazo y puede evolucionar a hemidistonia o afectar a la otra extremidad, pero es excepcional que se inicie en la pierna. La distribución clásica consiste en la aducción y flexión de brazo, antebrazo, muñeca y articulaciones metacarpofalángicas con extensión de las interfalangícas. En la pierna es en flexión y aducción de cadera, flexión de rodilla e inversión del pie. La distonía y el mioclonio suelen coexistir²³.

El trastorno de la marcha aparece a lo largo de la enfermedad hasta en el 73% de los pacientes⁹, es variable y puede ser similar al de la EP o con aumento de base de sustentación. La inestabilidad postural, las caídas y el *freezing* no son tan precoces como en la PSP¹.

Las anomalías en la motilidad ocular pueden presentarse en más de la mitad de los enfermos. Se afecta más la latencia de las sacadas horizontales que su velocidad, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con PSP. En fases tardías de la enfermedad puede haber afectación de las sacadas verticales, pero no es tan prominente como en la PSP²⁴.

La hiperreflexia o el signo de Babinski pueden aparecer hasta en la mitad de los casos, pero son signos poco específicos y no ayudan a distinguir la DCB de otros parkinsonismos atípicos^{1,9}.

Síntomas corticales

La apraxia es uno de los síntomas nucleares de la DCB. En la serie de Armstrong estaba presente al inicio en un 45% de los pacientes y en un 57% durante la evolución⁹. Típicamente comienza en las extremidades superiores. Su examen puede ser difícil en fases evolucionadas por la coexistencia de distonía, rigidez o mioclonio. Característicamente es una apraxia ideomotriz, con mayor afectación a la imitación que a la orden y que afecta por igual a gestos transitivos e intransitivos¹. En algunas series también se ha descrito apraxia cinética. La apraxia ideatoria suele ser tardía y asociada con disfunción cognitiva grave⁶. Puede existir también apraxia bucofacial, generalmente en fases avanzadas de la enfermedad, y apraxia de apertura ocular, si bien este último fenómeno parece tratarse más de un blefaroespasmo del orbicular pretarsal^{9,25}. Como norma general, el examen sistemático de las praxias ayuda a diferenciar entre DCB y PSP¹.

El fenómeno de mano ajena, signo habitualmente buscado como indicativo de DCB, solo aparece en el 30% de los casos⁹, es más que una levitación y abarca otros fenómenos relacionados que incluyen la percepción del miembro como ajeno y fuera del control voluntario, movimientos involuntarios sin propósito, conflicto intermanual, *grasping*, toqueteo impulsivo y apraxia magnética^{1,5}. La semiología depende del lóbulo más afectado, frontal o parietal. La pérdida de sensibilidad cortical aparece solo en un cuarto de los pacientes y suele asociarse a la apraxia.

Los trastornos del lenguaje son un síntoma reconocido actualmente como frecuente en la DCB. Estudios focalizados en lenguaje lo describen como una «afasia primaria progresiva mixta» que combina elementos de las variantes no fluente y logopénica y/o apraxia del habla que ocasiona un trastorno de la articulación y la prosodia tipo tartamudeo²⁶.

La mitad de los pacientes tienen deterioro cognitivo desde el inicio y un 70% a lo largo del proceso⁹. Uno de los perfiles de presentación más frecuentes es el que aúna un síndrome disexecutivo asociado a trastornos conductuales como irritabilidad, desinhibición, hipersexualidad, gasto excesivo, apatía y comportamientos bizarros o antisociales¹. Pero la DCB también puede presentarse con déficits mnésicos prominentes, por lo que puede confundirse con causas más comunes de demencia como el Alzheimer¹⁴. En un estudio clinicopatológico reciente, la afectación cognitiva en fases iniciales fue similar a la de los pacientes con DTA y solo podían diferenciarse por la presencia de otras manifestaciones como los síntomas motores, que aparecían con una latencia media de 3,1 años. Comparados con los pacientes DTA, aquellos

TABLA 1. Fenotipos clínicos asociados con degeneración corticobasal

Síndrome	Características
Síndrome corticobasal probable	Presentación asimétrica de 2 de los siguientes: – Rígidez o bradicinesia – Distonía – Mioclonos Más 2 de los siguientes: – Apraxia orobucal o de una extremidad – Déficit sensitivo cortical – Fenómeno de mano ajena (más que levitación simple)
Síndrome corticobasal posible	Puede ser simétrico. Al menos uno de los siguientes: – Rígidez o bradicinesia – Distonía – Mioclonos Más uno de los siguientes: – Apraxia orobucal o de una extremidad – Déficit sensitivo cortical – Fenómeno de mano ajena (más que levitación simple)
Síndrome de parálisis supranuclear progresiva	Tres de los siguientes: – Rígidez/acinesia axial o de extremidades simétrica – Inestabilidad postural o caídas – Incontinencia urinaria – Cambios conductuales – Parálisis supranuclear de la mirada o disminución de la velocidad de las sacadas verticales
Síndrome frontal conductual-espacial	Dos de los siguientes: – Disfunción ejecutiva – Cambios conductuales o de personalidad – Déficits visoespaciales
Variante agramatical no fluente de la afasia primaria progresiva	Habla esforzada y agramatical más uno de los siguientes: – Afectación de la comprensión gramatical/frases con relativa comprensión de palabras sueltas – Producción vacilante, distorsionada del habla (apraxia del habla)

Adaptada de Grijalvo Perez, et al, 2014¹.

con DCB, a pesar de sus quejas cognitivas subjetivas, tenían una memoria relativamente preservada, pero mostraban un deterioro acelerado en el recuerdo de historias y en la fluencia verbal con consigna fonética²⁷. Las funciones visoespaciales y el cálculo no suelen afectarse¹⁹.

Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes en la DCB. Además de las alteraciones de tipo conductual-frontal antes mencionadas, es frecuente la presencia de depresión, descrita como más frecuente y grave que en la PSP, en la que predomina la apatía. Se ha descrito un perfil neuropsiquiátrico característico de la DCB que combinaría puntuaciones altas para depresión e irritabilidad y bajas para apatía²⁸.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos publicados en 2013⁹ y basados en 267 casos confirmados neuropatológicamente, recogieron cuatro fenotipos como forma de presentación

del 85% de los casos de DCB: el síndrome corticobasal (probable o posible), el síndrome de PSP, la variante agramatical no fluente de la afasia primaria progresiva y el síndrome frontal conductual-espacial (Tablas 1 y 2). El fenotipo DTA no se incluyó en los criterios debido a que, dada la frecuencia relativa de ambas patologías, el porcentaje de falsos positivos sería muy alto. Sin embargo, estos criterios clínicos no han mejorado la precisión diagnóstica y fracasan en la identificación de un tercio de los pacientes, incluso en fases tardías de la enfermedad. De entre los síntomas típicos de SCB ninguno es más frecuente en los casos de DCB confirmados neuropatológicamente que en los casos no DCB. De los cuatro fenotipos, ninguno tiene una especificidad o sensibilidad aceptable para predecir DCB, excepto el fenotipo afasia progresiva no fluente, que es el más infrecuente (5%). Por todo ello, se precisa de marcadores fiables de patología 4R, ya sea por neuroimagen o por biomarcadores en fluidos^{5,29}.

TABLA 2. Criterios diagnósticos de degeneración corticobasal (DCB)

	DCB probable	DCB posible
Presentación gradual	Inicio insidioso y progresión gradual	Inicio insidioso y progresión gradual
Duración mínima	1 año	1 año
Edad de inicio	≥ 50 años	Sin límite
Historia familiar (> 2)	Exclusión	Permitido
Fenotipos permitidos	1. SCB probable 2. NAV o FCE y al menos un síntoma SCB 3. PSPS más al menos un síntoma SCB distinto de rigidez o acinesia	1. SCB posible 2. NAV o FCE 3. PSPS más al menos un síntoma SCB distinto de rigidez o acinesia
Mutación genética de tau (p.ej., MAPT)	Exclusión	Permitido
Criterios de exclusión	1. Evidencia de enfermedad con cuerpos de Lewy, temblor de reposo parkinsoniano a 4 Hz, respuesta sostenida y excelente a levodopa o alucinaciones 2. Evidencia de atrofia multisistémica: disautonomía o signos cerebelosos prominentes 3. Evidencia de ELA: signos de primera y segunda motoneurona 4. Variantes semántica o logopénica de la afasia primaria progresiva 5. Lesión estructural sugestiva de causa focal 6. Mutaciones de granulina o niveles reducidos en plasma de progranulina; mutaciones TDP-43 o mutaciones FUS 7. Evidencia de enfermedad de Alzheimer (esto excluirá algunos casos de DCB con amiloide coexistente)	

SCB: síndrome corticobasal; NAV: variante agramatical no fluente; FCE: frontal conductual-espacial; PSPS: síndrome de parálisis supranuclear progresiva; ELA: esclerosis lateral amiotrófica.

Adaptada de Sarazan, et al., 2015⁶.

NEUROIMAGEN

La mayoría de los hallazgos de neuroimagen en la DCB se correlacionan con la localización de la patología, y por tanto con los hallazgos clínicos, pero no con la naturaleza específica del proceso neurodegenerativo⁵.

- Resonancia magnética estructural. El hallazgo más común, al menos en el SCB, es la atrofia asimétrica en el córtex frontoparietal y en los ganglios basales. Las imágenes con tensor de difusión revelan anomalías asimétricas en la sustancia blanca de regiones premotoras y prefrontales, además de en las fibras asociativas, cuerpo calloso y tracto corticoespinal^{16,30}. Otros hallazgos descritos son el agrandamiento asimétrico de los ventrículos laterales y la hiperintensidad del globo pálido. La protuberancia y el mesencéfalo están relativamente preservados^{5,31}.
- Tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con 18-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET/CT). En pacientes con SCB hay un hipometabolismo asimétrico en regiones frontoparietales, incluyendo el área perirrolándica, ganglios basales y tálamo³² (Fig. 1). En un estudio reciente realizado

en 29 pacientes con SCB a los que se realizó una PET-FDG y examen *post mortem*, se observó que los pacientes con SCB-DCB tenían un patrón similar al clásico, pero con afectación más marcada y bilateral de los ganglios basales. El grupo SCB-DTA presentaba un hipometabolismo asimétrico más posterior incluyendo el lóbulo parietal lateral, los lóbulos temporales y el cíngulo posterior, y en los SCB-PSP el hipometabolismo era más anterior incluyendo regiones mediales frontales y cíngulo anterior. La única región de hipometabolismo común en todos los grupos era el córtex motor primario³³.

– DaTSCAN®. Puede ser normal en los pacientes con DCB en los primeros años. En etapas más tardías suele haber un declinar de la unión estriatal de DaT (transportador de la dopamina) con ligera o moderada asimetría, similar a la observada en los pacientes con EP³⁴⁻³⁶.

En los últimos años se han desarrollado ligandos de PET sobre agregados de tau, con buena afinidad por los filamentos helicoidales pareados 3R/4R de la DTA, pero con menor afinidad por los filamentos rectos 4R y alta unión no específica^{16,30}. El nuevo trazador de PET tau

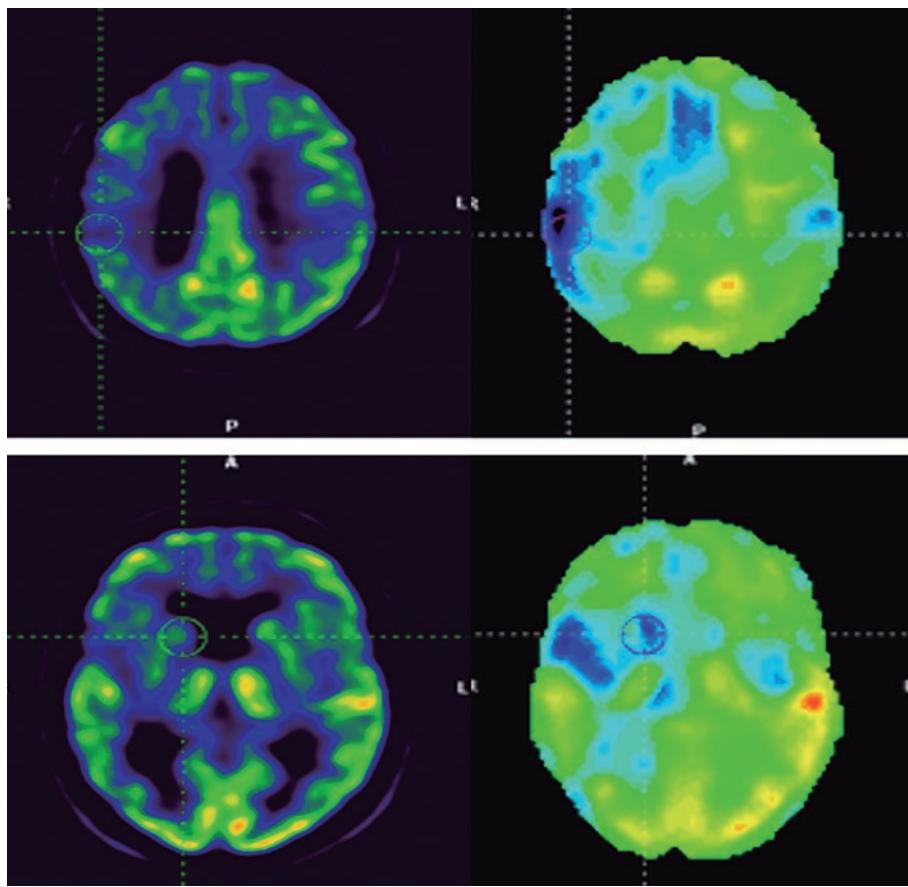


FIGURA 1. Tomografía por emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa. Paciente con síndrome corticobasal izquierdo. Hipometabolismo de claro predominio derecho que afecta a la región central del lóbulo frontal, lóbulo parietal anterosuperior y cíngulo anterior. En la parte inferior se aprecia también hipometabolismo de estriado y tálamo (cortesía de la Dra. E. Caballero, Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia).

18F-PI-2620, con alta afinidad por agregados tau 3R/4R, pero también por agregados 4R, ha demostrado aceptable sensibilidad y especificidad en detección de PSP³⁷.

BIOMARCADORES EN SUERO Y LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Los niveles de cadena ligera del neurofilamento (NFL) en suero están significativamente aumentados en DCB con respecto a EP y controles, pero no permite distinguirla del resto de parkinsonismos atípicos^{16,31}.

Los biomarcadores clásicos de DTA en líquido cefalorraquídeo (LCR), que incluyen A β -42, t-tau y p-tau pueden ser útiles para diferenciar SCB-DCB de SCB-DTA^{5,31}. El grupo SCB-DTA también presenta con mayor frecuencia el alelo ϵ 4 de APOE³¹. Sin embargo, dada la elevada prevalencia de copatología DTA y DCB, que puede llegar al 59% en algunas series clinicopatológicas se requieren biomarcadores más específicos de taupatías 4R en LCR²⁷.

TRATAMIENTO

Actualmente el tratamiento es meramente sintomático.

La levodopa se utiliza como tratamiento del parkinsonismo, aunque el beneficio es limitado. Debe aumentarse de manera progresiva hasta la dosis máxima tolerada (generalmente 800-1.200 mg) y mantener al menos dos meses. Si no hay mejoría, se descenderá de manera gradual hasta interrumpir. El desarrollo de discinesias inducidas por levodopa es infrecuente. La amantadina podría mejorar la acinesia y la rigidez, pero su evidencia es anecdotica. No se recomienda utilizar inhibidores de la monoamino oxidasa B, inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa ni agonistas dopaminérgicos por falta de eficacia y efectos secundarios, si bien un estudio mostró cierto beneficio de la rotigotina, con buen perfil de tolerancia³⁸⁻⁴⁰.

El mioclonio puede ser tratado con clonazepam o levetiracetam. Puede intentarse también ácido valproico, piracetam o gabapentina. No obstante, suele ser resistente al tratamiento³⁸.

La quimiodenervación con toxina botulínica es la mejor opción para la distonía, ya que mejora el dolor, la postura y facilita la higiene⁴¹.

No hay evidencia de que la demencia de la DCB mejore con inhibidores de colinesterasa (IACE) ni memantina³⁹; es más, en pacientes con DFT se han comunicado empeoramientos de la conducta con IACE⁵. La depresión, la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo pueden tratarse con inhibidores de la recaptación de serotonina. Para la agitación y la agresividad se utilizan antipsicóticos atípicos, preferentemente quetiapina y clozapina, o estabilizadores del humor como ácido valproico o carbamazepina^{5,38}.

Un programa adecuado de fisioterapia, terapia ocupacional y logopedia es fundamental en estos pacientes, probablemente con mayor beneficio que la terapia farmacológica. Idealmente, debería estar involucrado un equipo multidisciplinario familiarizado en el cuidado de los pacientes con parkinsonismos atípicos¹.

Hasta la fecha, los tratamientos modificadores de la enfermedad ensayados en PSP que podrían ser eficaces en DCB, al ser ambas taupatías 4R, han fracasado. Las estrategias en investigación incluyen: agentes estabilizadores del microtúbulo, reducir la hiperfosforilación de tau a través de cinasas, aumentar la degradación intracelular de tau mediante proteínas del complejo ubiquitin-proteosoma y disminuir la agregación de tau usando agentes bloqueantes de la interacción proteína-proteína¹. Recientemente, un ensayo utilizando anticuerpos monoclonales frente a tau en pacientes PSP fue interrumpido por futilidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grijalvo Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. *Semin Neurol*. 2014;34:160-7.
2. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticobasal degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans Am Neurol Assoc*. 1967;92:23-6.
3. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr. Corticobasal degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol*. 1968;18(1):20-33.
4. Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain*. 1989;112(Pt 5):1171-92.
5. Saranza GM, Whitwell JL, Kovacs GG, Lang AE. Corticobasal degeneration. *Int Rev Neurobiol*. 2019;149:87-136.
6. Wadia PM, Lang AE. The many faces of corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(suppl 3):336-40.
7. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010;133:2045-57.
8. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70:327-40.
9. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496-503.
10. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat Rev Neurol*. 2011;7:263-72.
11. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vazquez Rodriguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86:1736-43.
12. Kovacs GG, Milenkovic I, Wöhrer A, Höftberger R, Gelpi E, Haberler C, et al. Non-Alzheimer neurodegenerative pathologies and their combinations are more frequent than commonly believed in the elderly brain: a community-based autopsy series. *Acta Neuropathol*. 2013;126:365-84.
13. Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Morisada Y, Terada S, et al. Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: A comparative clinicopathological study. *Psychogeriatrics*. 2014;14:152-64.
14. Ali F, Josephs K.A. Corticobasal degeneration: key emerging issues. *J Neurol*. 2018;265:439-45.
15. Ling H, Kovacs G, Vonsattel J, Davey K, Mok K, Hardy J, et al. Astroglialopathy predominates the earliest stage of corticobasal degeneration pathology. *Brain*. 2016;139:3237-52.
16. Svenningsson P. Corticobasal degeneration: advances in clinicopathologic and biomarkers. *Curr Opin Neurol*. 2019;32:597-603.
17. Tatsumi S, Mimuro M, Iwasaki Y, Takahashi R, Kakita A, Takahashi H, et al. Argyrophilic grains are reliable disease-specific features of corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(1):30-8.
18. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, Granata R, Mangone CA, McKee A, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:184-9.
19. Murray R, Neumann M, Forman MS, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology*. 2007;68:1274-83.
20. Vicente-Alba P, Moreno-Carretero MJ, San Millán-Tejado B, Outomuro-Pérez JM. Variante conductual de la demencia frontotemporal como forma de presentación de la degeneración corticobasal. *Rev Neurol*. 2018;67:436-40.
21. Reich SG, Grill SE. Corticobasal degeneration. *Curr Treat Options Neurol*. 2009;11:179-85.
22. Thompson PD, Day BL, Rothwell JC, Brown P, Britton TC, Marsden CD. The myoclonus in corticobasal degeneration: Evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. *Brain*. 1994;117:1197-207.
23. Stamelou M, Alonso-Canovas A, Bathia KP. Dystonia in corticobasal degeneration: a review of the literature in 404 pathologically proven cases. *Mov Disord*. 2012;27:696-702.
24. Vidalhiet M, Rivaud-Péchoux S. Eye movement disorders in corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 2000;82:161-7.
25. Zaidkoff C, Lang AE. Apraxia in movement disorders. *Brain*. 2005;128:1480-97.
26. Ruggeri M, Biagioli C, Ricci M, Gerace C, Blundo C. Progressive aphasia, apraxia of speech and agraphia in corticobasal degeneration: A 12-case series clinical and neuropsychological descriptive study. *Int J Lang Commun Disord*. 2020;55:867-74.
27. Day GS, Sung Lim T, Hassenstab J, Goate AM, Grant EA, Roe CM, et al. Differentiating cognitive impairment due to corticobasal degeneration and Alzheimer disease. *Neurology*. 2017;88:1273-81.
28. Cummings JL, Litvan I. Neuropsychiatric aspects of corticobasal degeneration. *Adv Neurol*. 2000;82:147-52.
29. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:923-7.
30. Di Stasio F, Suppa A, Marsili L, Upadhyay N, Asci F, Bologna M, et al. Corticobasal syndrome: neuroimaging and neurophysiological advances. *Eur J Neurol*. 2019; 26: 01-e52.
31. Jabbari E, Holland N, Chelvan B, Vane PS, Lamb R, Rawlinson C, et al. Diagnosis Across the Spectrum of Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Syndrome. *JAMA Neurol*. 2020;77:377-87.
32. Meyer PT, Frings L, Rücker G, Hellwig S. ¹⁸F-FDG PET in parkinsonism: Differential diagnosis and evaluation of cognitive impairment. *J Nucl Med*. 2017;58:1888-98.
33. Pardini M, Huey ED, Spina S, Kreisl WC, Morbelli S, Wassermann EM, et al. FDG-PET patterns associated with underlying pathology in corticobasal syndrome. *Neurology*. 2019;92: e1121-e1135.
34. Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, Pagni C, et al. Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. *PLoS One*. 2016;6:e18301.
35. O'Sullivan SS, Burn DJ, Holton JL, Lees AJ. Normal dopamine transporter single photon-emission CT scan in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2008;23:2424-6.
36. Kaasinen V, Gardberg M, Röyttä M, Seppänen M, Päiväranta M. Normal dopamine transporter SPECT in neuropathologically confirmed corticobasal degeneration. *J Neurol*. 2013;260:1410-1.
37. Brendel M, Barthel H, van Eimeren T, Marek K, Beyer L, Song M, et al. Assessment of ¹⁸F-PI-2620 as a biomarker in progressive supranuclear palsy. *JAMA Neurol*. 2020;77:1408-19.
38. Marsili L, Suppa A, Berardelli A, Colosimo C. Therapeutic interventions in parkinsonism: Corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;22(Suppl 1):S96-100.
39. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:42.
40. Lang AE. Treatment of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2005;20(Suppl 12):S83-91.
41. Cordivari C, Misra VP, Catania S, Lees AJ. Treatment of dystonic clenched fist with botulinum toxin. *Mov Disord*. 2001;16(5):907-13.