

Paralisia supranuclear progressiva (síndrome de Steele-Richardson-Olszewski) associada a crises generalizadas: relato de caso

Progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) associated to generalized seizures: case report and revision of literature.

Vanderson Carvalho Neri

Médico do Ambulatório de Doença de Parkinson do Centro de Doença de Alzheimer e Parkinson (CDAP)-Campos dos Goytacazes, RJ.

Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrée-Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

Introdução: A Paralisia Supranuclear Progressiva é uma doença neurodegenerativa que afeta principalmente o tronco cerebral e os núcleos da base. O quadro clínico se caracteriza por oftalmoparesia supranuclear, instabilidade postural e demência.

Método: Análise de prontuário e revisão da literatura.

Descrição do caso: Homem, 74 anos, iniciou quadro parkinsoniano há cerca de 16 anos, com evolução progressiva; inicialmente apresentou alteração postural, instabilidade da marcha e bradicinesia, que evoluiu com enrijecimento do pescoço, com projeção para trás, além de síndrome demencial evidente. Diagnosticado como Doença de Parkinson, foi instituído tratamento com Levodopa, sem melhora clínica ao longo dos anos. Há cerca de oito meses apresentou episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada com recorrência subsequente, até instituição de terapia anticonvulsivante.

Conclusão: A Paralisia Supranuclear Progressiva é uma doença neurodegenerativa, de evolução inexorável, pouco respondente aos tratamentos clínicos. Atinge, sobretudo, homens, a partir da quinta década de vida, sendo muitas vezes confundida com a Doença de Parkinson. A apresentação é clássica, com predominância da paralisia ocular supranuclear e pouco respondente a Levodopaterapia; já os relatos de crises convulsivas ou distúrbios da consciência são raramente relatados nas séries de casos estudadas.

Palavras-chave: paralisia supranuclear progressiva, crise convulsiva, epilepsia.

ABSTRACT

Introduction: Progressive Supranuclear Palsy is a neurodegenerative disease that affects mainly the brain stem and basal ganglia. The clinical picture is characterized by supranuclear ophthalmoplegia, postural instability and dementia.

Methods: Analysis of medical records and literature review.

Case Report: Man, 74 year-old, developed parkinsonism about 16 years earlier, with progressive evolution; initially he had postural abnormality, instability of gait and bradykinesia, that evolved to neck stiffness, projected backwards, and evident dementia. With diagnosis of Parkinson's Disease, he was treated with Levodopa, without clinical improvement over the years. Nearly eight months ago he had an episode of generalized tonic-clonic seizure, subsequent recurrence until institution of anticonvulsant therapy.

Conclusion: Progressive Supranuclear Palsy is a neurodegenerative disease, with inexorable evolution, unresponsive to medical treatment. It affects mainly men, in the fifth decade of life, being often confused with Parkinson's Disease. The presentation is classic, with predominant ocular supranuclear palsy and poorly responsive to Levodopa therapy and reports of seizures or disorders of consciousness are rarely reported in the series of cases studied.

Key-words: Progressive supranuclear palsy, seizures, epilepsy.

Autor para Correspondência:

Vanderson Carvalho Neri. Rua Figueiredo de Magalhães, 741 Copacabana, Rio de Janeiro, RJ. CEP 22031-011
email: vandersoncn@yahoo.com.br Tel: 21 81018965

INTRODUÇÃO

A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), também conhecida como Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, foi descrita pela primeira vez em 1904, mas só definida como uma entidade clínico-patológica em 1964, por Steele, Richardson e Olszewski,^{1,2,3} que revisaram autópsias de pacientes com paralisia pseudo-bulbar, paralisia supranuclear (que afetavam sobretudo o olhar vertical), rigidez extrapiramidal, ataxia de marcha e demência. Foi encontrado por esses autores um padrão consistente de degeneração neuronal e emaranhados neurofibrilares afetando, sobretudo, regiões da ponte e mesencéfalo.^{3,4}

Trata-se da desordem parkinsoniana mais comum depois da Doença de Parkinson (DP), e que ainda persiste como uma síndrome subdiagnosticada.⁵ Estudos retrospectivos demonstraram que cerca de metade dos pacientes com PSP recebem o diagnóstico correto na primeira visita clínica, cerca de três anos e meio após o início dos sintomas.⁶ É uma doença cuja incidência aumenta com a idade, sobretudo a partir da quinta década de vida, sendo mais prevalente em homens.⁷

A PSP é uma síndrome do grupo das tauopatias, que se caracteriza por depósitos de emaranhados neurofibrilares no encéfalo, os quais são normalmente compostos pela proteína tau hiperfosforilada. As tauopatias consistem em doenças neurodegenerativas graves com destaque para a presença anormal da proteína tau nas células gliais. Tau é uma proteína microtúbulo associada, expressa em neurônios, que nesse grupo de doenças, se apresenta de forma anormal, com uma estrutura agregada fibrilar e hiperfosforilada.^{8,9,10}

No grupo das tauopatias descritas, existe um grande número de síndromes, como a Doença de Alzheimer, degeneração corticobasal, parkinsonismo pós encefálico, Parkinson-demência do complexo Guam, demência fronto-temporal, doença de Pick e doença de Neemann-Pick tipo C, cujo mecanismo fisiopatológico é sempre o mesmo, variando a topografia das lesões; trata-se de doenças raras, mas com prognóstico ruim, por serem pouco responsivas a terapêutica instituída.^{8,9}

No que se refere à histopatologia, a PSP é definida como o acúmulo de proteína tau no neurópilo dos neurônios do núcleo subtalâmico, pallidum, núcleo rubro, substância negra, striatum, tegmento pontino, núcleo oculomotor, núcleo denteado, no cerebelo e medula espinhal, melhor observada após coloração pela hematoxilina-eosina. É considerada uma doença esporádica, mas existe associação genética consistente com marcadores no cromossoma 17q21; relatos de PSP familiar sugerem agregação familiar.^{10,11}

No seu curso clínico destaca-se uma síndrome acinético-rígida parkinsoniana; tremor de repouso é raro. Dificuldade de equilíbrio e quedas são sintomas precoces. Pode haver distonia facial acentuada, com pregas nasolabiais profundas e sobrancelha franzida (sinal de Procerus), com uma aparência de surpresa ou preocupação.⁵ Os pacientes se queixam no início de diplopia, visão turva e dificuldade para ler, comer e descer escadas; são comuns blefarospasmo e apraxia de abertura e fechamento das pálpebras.⁸

O comprometimento cognitivo é comum; manifesta-se

com demência subcortical, com bradifrenia grave, alteração da fluência verbal, apatia e desinibição. A evolução é agressiva e progressiva, com curso inexorável, sobrevindo à morte em 6 a 10 anos após o início dos sintomas, geralmente por processos infecciosos reincidentes (broncoaspiração ou úlcera de pressão).^{5,8,12,13} Crises convulsivas normalmente não são observadas na evolução clínica da doença, embora alguns estudos de série tenham demonstrado relatos de casos isolados de crises generalizadas no curso crônico dessa síndrome.^{14,15}

O objetivo desse artigo é relatar um caso atípico de PSP, de longa evolução, com associação a crises convulsivas generalizadas, inicialmente diagnosticado e tratado como DP, e discutir os achados clínicos, típicos e atípicos dessa rara síndrome, além dos critérios diagnósticos recentemente padronizados para a doença.

DESCRÍÇÃO DO CASO

Homem, 74 anos, branco, lavrador, natural e procedente de São João da Barra, RJ, Brasil.

Queixa Principal: crises convulsivas.

Historia da doença atual: Há cerca de dezesseis anos paciente iniciou quadro de alteração postural, encurvado, lentificação dos movimentos, marcha arrastada, com evolução progressiva, sendo inicialmente diagnosticado como DP. Relata posteriormente aparecimento de tremor de repouso discreto em membro superior direito, dificuldade para articular as palavras e deglutição; o pescoço tornou-se rígido, com dificuldade para a flexão. Acompanhante refere olhar distante, sem movimentação. Associado ao quadro motor passou a apresentar declínio cognitivo, com desorientação temporo-espacial, amnésia anterógrada, episódios de agitação psicomotora e embotamento afetivo. Há cerca de oito meses (dezesseis anos após o início dos sintomas), apresentou episódios repetidos de crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, alguns episódios com liberação esfincteriana, por isso procurou serviço de referência em Neurologia. Iniciada Fenitoína, com controle parcial das crises. Fez uso de Levodopa/Benserazida, Amantadina, Pramipexol e Rivastigmina, sem melhora clínica do quadro motor e cognitivo. Observada pelos familiares piora progressiva da marcha e da atividade cognitiva, mesmo em tratamento regular.

Exame neurológico: Paciente trazido ao ambulatório em cadeira de rodas, pois não consegue deambular sem apoio. Acordado, apático, pouco interativo com o examinador, respondendo parcialmente aos estímulos verbais e motores, articulando com dificuldade as palavras, em tom monocórdico e baixo, pouco compreensível. Apresentando rigidez e hipertonia nos quatro segmentos, amimia evidente; ausência de tremor de repouso. Com retroprojeção do pescoço, com pouca mobilidade do mesmo (**Figura 1**). Oftalmoplegia supranuclear observável ao exame dos pares cranianos. Reflexos profundos diminuídos, ausência de reflexos patológicos associados. Mini Exame do Estado Mental: 6/30. A avaliação eletroencefalográfica de vigília demonstrou-se anormal, através de atividade dominante posterior (de 10/30 mv) em grupos complexos, assincrônica e simétrica, com atividade delta

polimórfica de média amplitude, difusa. O exame por Ressonância Magnética evidenciou múltiplas alterações: acentuação dos sulcos corticais, cisternas da base, dilatação ventricular supratentorial, infartos lacunares em ponte, áreas de microangiopatia degenerativa periventricular, atrofia de mesencéfalo (**Figuras 2, 3 e 4**).



Figura 1: Paciente com projeção do pescoço para trás e grande rigidez da musculatura cervical. O mesmo encontra-se acomodado em cadeira de rodas pela dificuldade de deambular e manter-se equilibrado.



Figura 3: Imagem sagital pesada em T1, demonstrando atrofia mesencefálica caracterizada por um contorno discretamente côncavo do topo do mesencéfalo (seta), conhecido como sinal da ipomélia (morning glory sign). Pode-se observar também afilamento do corpo caloso.

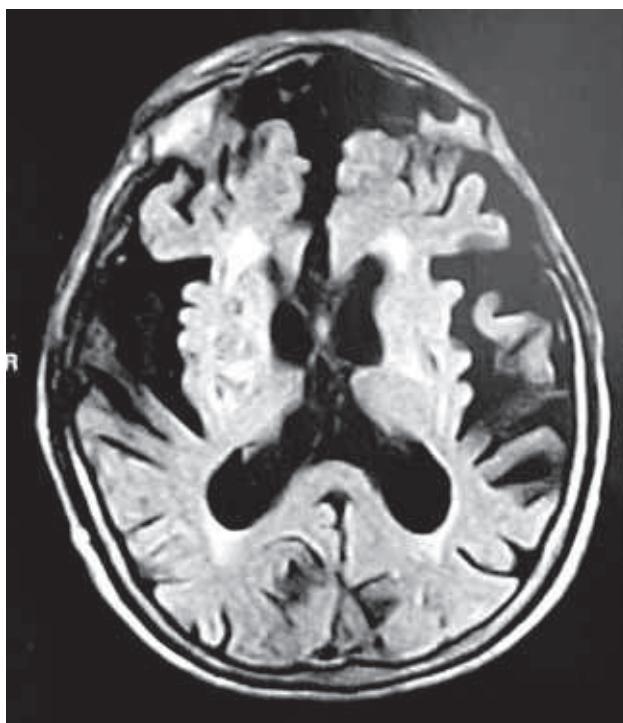


Figura 2: Imagem axial, pesada em FLAIR, demonstrando atrofia cortical difusa, mas predominando sobre os lobos frontal e temporal, com evidenciação das fissuras silvianas, dilatação ventricular compensatória (cornos frontais e occipitais dos ventrículos laterais e terceiro ventrículo), sinais de microngiopatia degenerativa periventricular e subcortical.

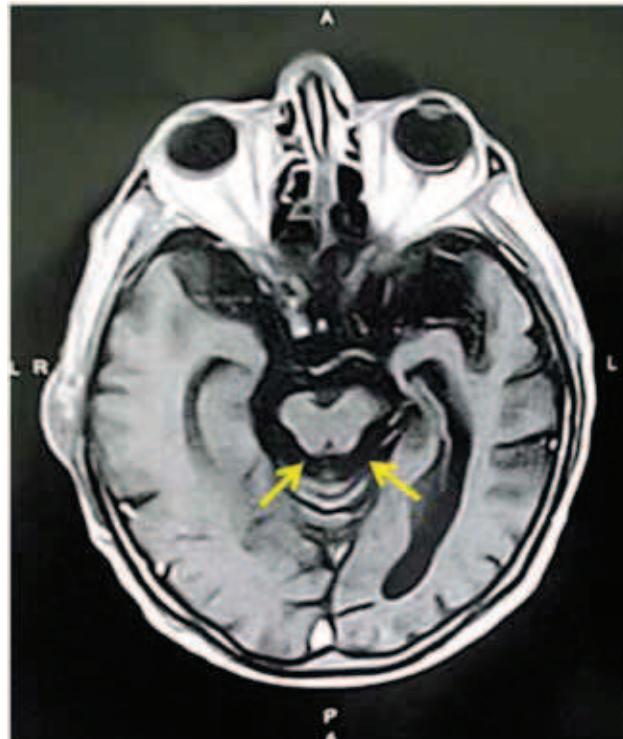


Figura 4: Imagem axial pesada em T1 com contraste, mostrando um contorno levemente côncavo da porção lateral do tegmento mesencefálico (setas), outro sinal da redução volumétrica. Pode-se observar a grande atrofia cortical, com dilatação ventricular associada.

DISCUSSÃO

A PSP é uma condição grave e rara, frequentemente subdiagnosticada, sendo confundida, sobretudo, com a DP; menos da metade dos pacientes recebem o diagnóstico correto nas primeiras avaliações clínicas. Em virtude disso, o National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Society for PSP

(NINDS/SPSP) propôs, em maio de 1995, critérios diagnósticos para organizar a avaliação e facilitar o correto diagnóstico dessa síndrome. Existem várias entidades clínicas que se confundem com essa condição, sendo esses critérios utilizados para otimizarem o diagnóstico, evitando erros diagnósticos iniciais¹⁶ (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios diagnósticos do NINDS-SPSP para Paralisia Supranuclear Progressiva

PSP	Critérios de inclusão mandatórios	Critérios de exclusão mandatórios	Critérios de suporte
Possível	Síndrome gradualmente progressiva Em torno dos 40 anos ou mais	História recente de encefalite Síndrome do membro alienígena, déficits sensoriais corticais, atrofia focal frontal ou temporoparietal Alucinações ou delírios associados à terapia dopamínérgica	Acinesia ou rigidez simétrica, mais proximal do que distal Postura cervical anormal, especialmente retrocolis
Provável	Síndrome gradualmente progressiva Em torno dos 40 anos ou mais	Demência cortical do tipo Alzheimer (amnésia severa e afasia ou agnosia, de acordo com os critérios do NINCDS-ADRA)* Sintomas cerebelares precoces, disautonomia precoce inexplicada (sobretudo hipotensão e distúrbios urinários) Sinais parkinsonianos severos e assimétricos (como por exemplo bradicinesia)	Resposta terapêutica pobre ou ausente aos fármacos antiparkinsonianos Disfagia ou disartria precoce Déficit cognitivo precoce e pelo menos dois dos achados: apatia, fluência verbal diminuída, sinais de acometimento frontal, imitações, comprometimento do pensamento abstrato
Definitiva	Paralisia supranuclear vertical e instabilidade postural evidente com quedas no primeiro ano de início da doença Ausência de evidências de outras doenças que justifiquem os achados clínicos	Evidência neurorradiológica de anormalidades estruturais relevantes (como infartos dos gânglios da base ou tronco cerebral, atrofia lobar) Doença de Whipple, confirmada pela reação em cadeia da polimerase	
	PSP clinicamente provável ou possível e evidência histopatológica de PSP típica		

* NINCDS-ADRA: National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

Atualmente sabe-se que existem variantes clínicas da PSP e seu conhecimento é fundamental para um diagnóstico correto e simplificado.

Síndrome de Richardson (RS): surge após os 40 anos, sendo considerada a "forma clássica" e mais comum da PSP. Observa-se rigidez axial ou apendicular; distonia (retrocolis); alterações progressivas da marcha; alterações visuais como visão

borrada, lentificação nas sáades, fotofobia e blefarospasmos são vistos nessa fase. A maior parte dos pacientes se torna dependente de cuidadores entre 3 e 4 anos após diagnóstico. Consiste em depósitos anormais de proteína tau no núcleo subtalâmico e substância negra.⁸

Parkinsonismo-PSP (PSP-P): compromete um terço dos casos. Seus achados incluem: bradicinesia e rigidez,

tremor, movimentos oculares normais, mas resposta transitória à Levadopa. O comprometimento cognitivo é mais tardio que na RS; o acúmulo de proteína tau também é mais intenso que na RS.

PSP-Acinesia pura com congelamento da marcha (PSP-PAGF): esse fenótipo é altamente sugestivo de tauopatia associada à PSP. Cursa com distúrbio progressivo da marcha, ausência de tremor, rigidez, demência ou anormalidade dos movimentos oculares nos primeiros cinco anos de doença.

PSP-Afasia Progressiva não fluente (PSP-PNFA): consiste numa fala espontânea não-fluente, hesitante, com erros fonêmicos e agramatismos. Apresenta como lesão topográfica atrofia pré-frontal marcante, consistindo num espectro de demência fronto-temporal.

PSP-Cerebelar: síndrome descrita recentemente, que se apresenta com ataxia cerebelar como sintoma inicial; o núcleo dentado do cerebelo é o principal local de atrofia.¹⁷

PSP-Síndrome Corticobasal (PSP-CBS): apresenta-se com dispraxia progressiva e assimétrica, perda sensorial, incluindo membro alienígena, distonia do mesmo membro, bradicinesia e pouca resposta à Levodopa.

Um parkinsonismo que não responde à Levodopa, com marcha anormal, perda dos reflexos posturais e oftalmoplegia supranuclear sugerem diagnóstico de PSP. O exame da motilidade ocular e palpebral é fundamental para o diagnóstico. Um dos sinais mais precoces, e que deve ser levado em conta na anamnese inicial é a hesitação do olhar voluntário para baixo; a perda do nistagmo optocinético vertical no movimento descendente do alvo confirma esse achado. Quando se demonstra maior comprometimento dos movimentos voluntários do que os de perseguição e de perseveração dos movimentos oculares reflexos, há uma grande contribuição para o diagnóstico.^{12,13,18}

Os principais diagnósticos diferenciais da PSP são: DP, degeneração ganglionar corticobasal, doença de múltiplos infartos cerebrais, demência fronto-temporal parkinsonismo e doença de corpos de Lewy difusa.^{12,13,19}

Embora o diagnóstico seja clínico, os exames de imagem são decisivos para a confirmação da síndrome, por apresentarem alterações estruturais significativas. No estudo por Ressonância Magnética pode-se encontrar atrofia mesencefálica, com concavidades laterais do mesencéfalo no corte ao nível dos corpos mamilares, denominado sinal da ipomélia ou morning glory sign, pela sua semelhança com essa flor, associada ou não a alargamento do terceiro ventrículo e atrofia da placa quadrigeminal e dos pedúnculos cerebelares superiores.^{20,21}

Hipersinal em T2 pode ser visualizado nas olivas inferiores, colículos superiores e substância cinzenta periaquedatal. A sequência de difusão útil para a diferenciação da PSP da DP, revelando aumento do coeficiente de difusão aparente putaminal na PSP.²¹ A Espectroscopia por Ressonância Magnética demonstra achados diferentes nas regiões corticais e subcorticais, em comparação com os grupos controle. Foi evidenciada redução significativa da NA/Cre em regiões do tronco cerebral, centro semioval e córtex frontal e pré-central, além de redução de NA/Cho no núcleo lentiforme.²²

Os distúrbios da consciência e crises convulsivas são raramente observados em pacientes com PSP. Nygaard analisou 62 pacientes com diagnóstico da doença com um período superior a nove anos de evolução, e encontrou uma prevalência de sete pacientes (11%) com quadro epileptogênico associado; a conclusão de seu estudo é que apesar de raras, as crises convulsivas são mais prevalentes na fase tardia da doença. Em estudo realizado por Winikates e Jankovic a prevalência de crises convulsivas em pacientes com PSP não foi significante em sua amostragem, confirmado outros estudos realizados previamente.^{14,15,23}

Embora outras demências como Alzheimer e síndromes parkinsonianas como Degeneração Corticobasal apresentem mecanismos fisiopatogênicos semelhantes à PSP, pela presença de proteína tau alterada, a frequência de síndromes epilépticas nessa última é muito inferior às outras demências do complexo das tauopatias, como tem sido relatado nos estudos ocidentais sobre esse assunto. Os tipos de crises mais comuns relacionados a esse grupo de doenças são crises tônico-clônicas generalizadas, crises parciais simples com ou sem generalização secundária e crises parciais complexas. As crises estão mais relacionadas à síndrome demencial que se instala, e embora seja uma complicação desse quadro pode se manifestar nos primeiros anos de evolução clínica.^{14,24}

Em relação ao tratamento clínico, pode-se inferir que não existe nenhum esquema terapêutico eficaz que impeça a progressão da doença. Levodopa/Carbidopa e outros medicamentos antiparkinsonianos são ineficazes, embora possam aliviar os sintomas de rigidez e bradicinesia em alguns casos; quando são úteis, o benefício é de curta duração e limitado por efeitos psíquicos tóxicos que se tornam mais evidentes no período de manifestação da síndrome demencial. Antidepressivos tricíclicos podem suprimir o choro ou riso inadequado e as drogas anticolinérgicas podem ser utilizadas para suprimir a sialorréia. Toxina botulínica pode ser utilizada para a apraxia de abertura das pálpebras e a distonia dolorosa do pescoço ou dos membros.^{8,12}

O tratamento paliativo, apesar de não apresentar dados baseados em evidência para o controle dos sintomas, tem sido recomendado a partir de bons resultados na prática clínica; a abordagem multidisciplinar, com profissionais de diversas áreas tem contribuído para melhorar a qualidade de vida e amenizar os sintomas desses pacientes ao longo da evolução inexorável da doença.⁸

CONCLUSÃO

O caso apresentado trata-se de uma manifestação atípica da PSP. A evolução torna-se atípica devido ao tempo de evolução da doença, cerca de 16 anos, pouco comum nesse grupo de síndromes, cuja sobrevida, geralmente não passa dos dez anos após o início dos sintomas. O diagnóstico foi tardio por ter sido confundida com a DP e instituída terapia antiparkinsoniana e específica para Doença de Alzheimer, precoce, mas ineficaz ao longo da evolução clínica.

Torna-se particular também por apresentar um quadro epileptogênico associado, na fase tardia da doença, com

manifestações convulsivas generalizadas, mas responsivas à terapia anticonvulsivante, fato pouco comum nessa síndrome como relatado na literatura.

Por apresentar um quadro motor característico, com oftalmoplegia supranuclear, retrocolis, rigidez global, iniciado com alteração do equilíbrio e da marcha, podemos classificar esse caso como uma PSP Possível, do tipo Síndrome de Richardson, o subtipo mais prevalente desse grupo, pouco responsável à Levodopoterapia e com evolução rápida e progressiva para o quadro demencial e

incapacidade motora, como foi o desfecho do presente caso.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho foi realizado pelo Ambulatório de Doença de Parkinson do CDAP-Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil. Agradecimentos para as funcionárias do Centro de Alzheimer e Parkinson-CDAP, Gláucia e Priscila Oliveira, pelo auxílio na coleta de dados e pela abordagem clínica complementar realizada durante o estudo desse caso.

REFERÊNCIAS

1. Jankovic J. Progressive Supranuclear Palsy: clinical and pharmacologic update. *Neurol Clin* 1984; 2:473-486.
2. Steele JC. Progressive Supranuclear Palsy. *Brain* 1972; 95:693-704.
3. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive Supranuclear Palsy: a heterogenous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1969;10:333-359.
4. Steele J. Introduction. In: Litvan I, Agid Y, eds. *Progressive Supranuclear Palsy: clinical and research approaches*. New York: Oxford University Press; 1992:3-14.
5. Litvan I. Diagnosis and management of Progressive Supranuclear Palsy. *Seminars in Neurology* 2001; 21(1):41-48.
6. Litvan I, Agid Y, Jankovic J et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome). *Neurology* 1996; 46: 922-930.
7. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy in Olmstead County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology* 1997; 49:1284-1288.
8. Barsottini OGP, Felicio AC, Henriques de Aquino CC, Pedroso JL. Progressive Supranuclear Palsy. New Concepts. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(6):938-946.
9. Lubarsky M, Juncus JL. Progressive Supranuclear Palsy: a current review. *The Neurologist* 2008; 14:79-88.
10. Morris HR, Wood NN, Lees AJ. Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski). *Postgraduate Med J* 1999, 75:579-584.
11. Rajput A, Dickson DW, Robinson CA, et al. Parkinsonism LrrK2G2019S, and tau neuropathology. *Neurology* 2006; 67:1506-1508.
12. Rowland LP. Merrit Tratado de Neurologia. 11^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009.
13. Adams RD, Victor M. Principles of Neurology. 9^a ed. New York: McGraw Hill; 2009; 874-903.
14. Nygaard Torbjoen G, Duvoisin Roger C, Manocha MM, Chokraverty S. Seizures in Progressive Supranuclear Palsy.
15. Neurology 1989; 39(1):138-40.
16. Kamogawa K, Okuda S, Tomita H, Okamoto K, Okuda B. A case of Progressive Supranuclear Palsy with late onset supplementary motor area seizure. *Rinsho Shinkeigaku* 2010; 50(7):485-8.
17. Santacruz P, Uhl B, Litvan I, Grafman J. Progressive Supranuclear Palsy: a survey of the disease course. *Neurology* 1998; 50:1637-1647.
18. Kanazawa M, Shimohata T, Toyoshima Y, et al. Cerebellar involvement in Progressive Supranuclear Palsy: a clinicopathological study. *Mov Disord* 2009;24:1312-1218.
19. Chen AL, Riley De, King SA, Amand RJ, et al. The disturbance of gaze in Progressive Supranuclear Palsy implications for pathogenesis. *Front Neurol* 2010;147(1):1-19.
20. Young AB. Progressive Supranuclear Palsy: postmortem chemical analysis. *Annals Neurol* 1985;18(5):521-522.
21. Adachi M, et al. Morning glory sign: a particular MR finding in Progressive Supranuclear Palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004;3(3):125-32.
22. Costa Leite C, Amaro Junior E, Lucato LT. *Neuroradiologia: diagnóstico por imagem das alterações encefálicas*. 1^a ed Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
23. Tedeschi G, Litvan I, Bonavita S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in Progressive Supranuclear Palsy, Parkinson's disease and corticobasal degeneration. *Brain* 1997; 120:1541-1552.
24. Winikates J, Jankovic J. Vascular Progressive Supranuclear Palsy. In: Tolosa E, Duvoisin Roger C, Felix F. *Progressive Supranuclear Palsy diagnosis, pathology and therapy*. Springer: New York, 1994.
25. Douglas VC, DeArmond SJ, Aminoff MJ, Miller BL, Rabinovici GD. Seizures in Corticobasal Degeneration: a case report. *Neurocase* 2009;15(4):352-356.