



# NEUROLETTERS

Noviembre 2024

## Diagnóstico diferencial de los parkinsonismos atípicos

Jose María Salom Juan

Hospital Clínico de Valencia

## INTRODUCCIÓN

Podemos encontrar ejemplos de diferentes patologías neurológicas y de trastornos del movimiento a lo largo de la historia en el arte; la pintura y la literatura.

Sin embargo, es a inicios del pasado siglo XIX, en 1817 cuando aparece la obra "The assay of the shaking palsy", por James Parkinson, en donde se hace, probablemente, la primera descripción sistemática de varias personas con un cuadro clínico, que más tarde se daría a conocer precisamente como enfermedad de Parkinson.

Ya en ese primer trabajo existen diferencias en las manifestaciones clínicas generales de los casos representados, y posteriormente se fueron definiendo mejor por parte de distintos autores, para conformar lo que hoy entendemos como parkinsonismos atípicos clásicos.

En realidad, con los avances en el campo de la genética, el análisis de tejidos, inmunohistoquímica, microscopía, técnicas de imagen y marcadores de lípidos biológicos, sabemos que no existe una única enfermedad de Parkinson. Se trata de una entidad sindrómica a la que se puede llegar por diferentes rutas etiopatogénicas.

Con el propósito de caracterizar mejor a los pacientes se está trabajando en una nueva clasificación, que pretende agrupar un conjunto de criterios histoquímicos, marcadores y genéticos. Aunque resulte probablemente necesario, y jugará un papel fundamental en el estudio y para ensayos clínicos en el futuro a corto plazo, a nivel práctico asistencial es aún la clínica, la herramienta más útil con la que contamos.

Con esta revisión pretendemos dar una visión global del diagnóstico diferencial del sdr. Parkinsoniano, presentando los diferentes parkinsonismos, degenerativos y no degenerativos. Nos detendremos en los parkinsonismos atípicos clásicos, aunque añadiremos una breve síntesis con nuevas entidades dentro de este espectro global, y que responden a diferentes mecanismos etiopatogénicos, metabólicos y genéticos.

## SDR PARKINSONIANO

### Criterios diagnósticos de la "Movement Disorder Society" (MDS)

El parkinsonismo es un síndrome clínico en el que aparece una combinación de bradicinesia, temblor de reposo, rigidez y, en fases más avanzadas, inestabilidad postural.

Es razonable la realización de un estudio de imagen con tomografía computadorizada (TC) o resonancia magnética (RM) para el despistaje de algunas patologías que podrían imitar clínicamente una enfermedad de parkinson idiopática (EPI). En algún caso se pueden identificar hallazgos propios de ciertos parkinsonismos degenerativos clásicos.

Otras pruebas complementarias como Spect de transportadores de dopamina, PET de fluorodesoxiglucosa, análisis del LCR, estudios genéticos, escintografía cardíaca con metaiodobenzilguanidina, etc..., pueden resultar útiles dependiendo del caso.

La Movement Disorder Society (MDS) propuso una serie de criterios diagnósticos en 2015, que posteriormente han sido validados por diferentes autores.

Se entiende como cardinal la presencia de **bradicinesia más temblor o rigidez**. Además, se han definido una serie de criterios de **soporte** que aumentan la probabilidad del diagnóstico, datos atípicos que lo ponen en duda y unos criterios de exclusión.

1. La existencia de **temblor** en reposo, siendo uno de los criterios cardinales, no es necesario para el diagnóstico, aunque lo apoya.
2. Otro dato de soporte es la existencia de una clara respuesta al **tratamiento**, entendida como una mejoría mayor al 30% en el subapartado motor de la escala unificada de valoración de la enfermedad de Parkinson (Unified Parkinson's Disease Rating Scale —UPDRS—) o bien identificada subjetivamente. O, igualmente, un empeoramiento con la retirada del mismo. Es también criterio de apoyo al diagnóstico la aparición de fluctuaciones motoras y discinesias con la medicación.
3. La pérdida de **olfato** y la constatación de **denervación simpática** también se han considerado dentro de estos criterios.

Por otro lado, habrá que reconsiderar con cautela el diagnóstico si es que aparecen una serie de signos que considerados **atípicos**:

1. **Empeoramiento** rápido de la marcha y necesidad del uso de silla de ruedas antes de los 5 años.
2. **Ausencia de progresión** más allá de 5 años, a menos que pueda atribuirse a la medicación.
3. Disfunción **bulbar** precoz por disfonía, disartria severa o disfagia durante los 5 primeros años.
4. Disfunción **respiratoria** diurna o nocturna, estridor o apnea frecuente no explicada por otras causas.
5. Fallo **autonómico** también durante estos 5 primeros años. Hipotensión ortostática entendida como la caída de tensión arterial sistólica o diastólica tras 3 minutos en bipedestación por encima de 30 mmHg o 15 mmHg, respectivamente, no existiendo otra condición médica o fármacos que lo justifiquen. Incontinencia urinaria, quedando excluidas pérdidas relacionadas con incontinencia de esfuerzo o durante largos períodos en mujeres, y retención de orina no atribuible en hombres a problemas prostáticos.
6. **Caídas** recurrentes (más de una anual) relacionadas con inestabilidad postural.
7. **Desviación** cervical o lateralización del tronco.
8. Ausencia, también en este caso después de 5 años de enfermedad, de los **síntomas no motores** más frecuentes; trastorno de la fase rem del sueño,

somnolencia diurna, hiposmia, estreñimiento, urinarios y ortostatismo. Aunque la ausencia de estos signos ha de hacer dudar del diagnóstico, la aparición, si es muy importante o precoz, se consideraría un dato atípico.

**9. Piramidalismo**, excluyendo asimetría en reflejos o respuesta plantar extensora solo unilateral.

Además existen una serie de manifestaciones y signos exploratorios que no son compatibles con el diagnóstico de EPI, por lo que se han incorporado como criterios de exclusión:

1. Disfunción **cerebelosa**; seguimiento sacádico y ataxia apendicular.
2. Limitación de la **mirada vertical inferior**.
3. Disfunción **frontal o del lenguaje** compatible con el complejo demencia frontotemporal antes de 5 años.
4. Otros signos corticales como **apraxia** ideomotora en extremidades, asteroagnosia o agrafestesia.
5. Parkinsonismo solo de **miembros inferiores** después de 3 años.
6. Mantener o haber sido tratado durante el año anterior con **fármacos con efecto antidopaminérgico**.
7. Falta de respuesta al **tratamiento** en dosis y durante el tiempo necesario.

Normalmente existe respuesta en dosis bajas 300-400 mg/día. Sin embargo, para considerar definitivamente la falta de respuesta debiera llegarse a dosis de entre 1000 a 1500 mg/día durante no menos de 2 meses. También puede utilizarse un test de respuesta a la apomorfina, aunque hay que tener en cuenta que hasta el 30% de los parkinsonismos fuera de la EPI muestran respuesta a la apomorfina

El diagnóstico de enfermedad quedará establecido si existe un parkinsonismo motor, al menos dos criterios de apoyo y ningún criterio de exclusión.

Será probable si existe un equilibrio entre los criterios de apoyo y aquellos que plantean una duda.

Si existen 1 o 2 criterios de atipicidad o duda, deberán existir al menos 1 o 2 criterios de apoyo, respectivamente, no permitiéndose más de 2 criterios de atipicidad

### NUEVA CLASIFICACIÓN

En una publicación reciente en Lancet Neurology, se presenta un novedoso sistema de clasificación de base biológica para la enfermedad de Parkinson (EP), conocido como SynNeurGe (sistema S-N-G).\*

La EPI y el resto de sinucleinopatías se caracterizan por depósitos patológicos de proteína  $\alpha$ -sinucleína mal plegada en el cerebro, la formación de cuerpos de Lewy y la

destrucción de las neuronas dopaminérgicas. Sin embargo, también se han identificado formas de Parkinson sin cuerpos de Lewy, y se han descrito diferentes alteraciones en procesos celulares que sin embargo desembocan en un cuadro clínico similar, con incluso hallazgos anatomopatológicos indistinguibles.

La clasificación SynNeurGe considera cuatro esferas clave:

Sinucleinopatía (S) tipo Parkinson, que refleja la presencia o ausencia de  $\alpha$ -sinucleína patológica en tejidos o líquido cefalorraquídeo (LCR).

La existencia de neurodegeneración (N), que requiere técnicas de neuroimagen específicas. Variantes genéticas específicas de la enfermedad de Parkinson (G) que causan o predisponen a la EP.

Además, se integra un componente clínico (C), definido por características motoras, sensoriales y autonómicas.

Esta nueva clasificación ha sido contestada en varios foros. Probablemente necesaria para la investigación, pero de escasa utilidad en la práctica actualmente, da poca relevancia a los criterios clínicos e incorpora elementos definitorios de laboratorio no disponibles en muchos centros asistenciales.

### PARKINSONISMOS

#### Parkinsonismos atípicos clásicos

Clasificaremos dentro de este apartado, el conjunto de parkinsonismos de origen neurodegenerativo, que tradicionalmente se han estudiado como variantes de la EPI y que con frecuencia aparecen en la práctica clínica habitual.

#### Demencia por cuerpos de Lewy (DCL)

La DCL es la segunda causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer en pacientes mayores de 60 años. Característicamente se presenta como una demencia con parkinsonismo, alucinaciones visuales, fluctuaciones cognitivas y de conciencia. Otras características son la aparición de TFRS, ideación delirante, hipersensibilidad a neurolepticos, caídas y disfunción autonómica.

Las características de la DCL y la demencia ligada a la enfermedad de Parkinson pueden ser indistinguibles, por lo que se etiqueta como DCL siempre que los síntomas cognitivos aparezcan antes, al mismo tiempo o durante el año siguiente a la clínica motora.


Ambas comparten un sustrato anatomopatológico similar, por lo que se plantea una revisión de la clasificación actual.

#### Atrofia Multisistema (AMS)

Los términos previamente conocidos como atrofia olivopontocerebelosa, degeneración estriónigra y Shy-Drager se engloban en la actualidad bajo el término de atrofia multisistémica en sus variantes cerebelosa, parkinsonina y autonómica.

Cuando el predominio es el de síntomas parkinsonianos, probablemente sea la entidad más difícil de diferenciar de una EPI. Puede tener un curso lento, no tiene

\* A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria Höglinger, Günter U et al. The Lancet Neurology, Volume 23, Issue 2, 191 - 204



porqué aparecer inestabilidad precoz, inicialmente puede haber cierta respuesta a la LDopa, hay TFRS y el deterioro cognitivo no se produce o en todo caso no aparece precozmente.

Pueden ser clave para el diagnóstico la disautonomía marcada, signos cerebelosos, piramidales, alteraciones posturales en flexión o lateralización precoz del tronco.

En los estudios de imagen es habitual la atrofia cerebral difusa. Si es prevalente la atrofia ponto cerebelar, puede aparecer un signo radiológico que se ha venido a llamar “Hot Cross Bun sign”, o signo del panecillo caliente o del santiaguíño en algunos escritos en español, que no es patognomónico y se ha observado en algunas ataxias. También, en ocasiones, un ribete hiperintenso en las secuencias T2 putaminales bilaterales es un hallazgo típico.

#### Degeneración córticobasal (DCB)

En una entidad infrecuente. Normalmente aparece como un parkinsonismo muy asimétrico en su progresión, con aparición de signos corticales como distonía, mioclonus, hemipiramidismo, extinción sensitiva, apraxias, heminegligencia y trastornos del lenguaje según lateralidad.

En estudios de imagen es típica una atrofia cerebral asimétrica, y anatómicopatológicamente se identifican agregados intracelulares dependientes de la proteína asociada a microtúbulos (TAU).

#### Parálisis supranuclear progresiva (PSP)

El fenotipo clásico conocido como Sdr. de Richardson-Orlowsky, se presenta característicamente por la aparición de inestabilidad marcada con caídas precoces. Predominio rígido-acinético axial con afectación bulbar y demencia frontal.

Existe una limitación de la mirada conjugada vertical y del seguimiento conjugado rápido.

En los estudios de imagen es típica la atrofia del tectum mesencefálico y peduncular lateral, que han venido a constituir dos hallazgos de imagen típicos. La llamada imagen en colibrí (hummingbird en inglés) en visión sagital del tronco y de “Mickey mouse” en cortes axiales del mesencéfalo.

#### Tremor esencial (TE)

Trataremos dentro de este apartado el TE, aunque estrictamente hablando no es un parkinsonismo, porque puede existir cierto solapamiento clínico que plantea dudas diagnósticas, y por otro lado se trata de una entidad muy frecuente, atendida con regularidad en las consultas de neurología.

Es la causa más frecuente de temblor de origen neurológico y afecta aproximadamente al 5% de la población. Aunque la incidencia aumenta con la edad, no raramente aparece

en adultos jóvenes, especialmente cuando se trata de un temblor familiar.

Normalmente es un temblor bilateral en miembros superiores predominantemente de acción y postural, y muy lentamente progresivo. Puede acompañarse de temblor cefálico o de la voz con frecuencia.

#### **Otros parkinsonismos**

Con el avance del conocimiento científico se han ido caracterizando diferentes entidades, que pueden compartir características clínicas similares, perteneciendo al grupo de los parkinsonismos. Unas conocidas clásicamente, otras identificadas más recientemente, pero habitualmente con incidencias mucho menores.

#### SWEEDs “scans without evidence of dopaminergic deficits”

La manifestación más frecuente es un temblor de reposo de características parkinsonianas en extremidades superiores con grados variables de asimetría. Podían aparecer otras alteraciones exploratorias compatibles con un parkinsonismo, pero en general de poca entidad y sin tendencia a la progresión. La respuesta a la medicación es variable.

#### Demencia frontotemporal (DFT)

Dentro del complejo de las taupatías, se presenta de forma heterogénea y con fenómenos de solapamiento entre sus diferentes manifestaciones. Se ha descrito la aparición con clínica parkinsoniana y en ocasiones enfermedad de neurona motora y ligada a alteraciones del cromosoma 17.

#### Ataxias

También en este caso existen muchos fenómenos de solapamiento.

En este sentido, la extensión del uso de las técnicas genéticas ha tenido un papel fundamental en la caracterización de las diferentes entidades fenotípicas.

#### Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una patología de origen genético hereditaria con un patrón autosómico dominante en relación con una expansión excesiva del triplete CAG (citosina-adenosina-guanina) en el cromosoma 4, localizado en el intrón 1 del gen IT-15, si bien otras alteraciones se han relacionado con la enfermedad.

Muestra una penetrancia completa por encima de 39 repeticiones, incompleta entre 36 y 39 repeticiones, y en sucesivas generaciones dependiendo de fenómenos de anticipación.

Aunque la mayoría de las sospechas de enfermedad de Huntington son debidas a la expansión del triplete mencionado, fenotipos solapantes con la enf. de Huntington se asocian a las expansiones CAG en los genes TBP/SCA17 y DRPLA, a la expansión CTG del gen JPH3 y a la inserción de una región repetida de 24 pares de bases en el gen PRNP. Además hay otros genes responsables de un fenotipo similar que aún no han sido identificados (HDL-3, SCA19).



La clínica fundamental es el desarrollo de una corea generalizada progresiva que puede asociar signos parkinsonianos, deterioro cognitivo y alteraciones psiquiátricas.

#### Neuroacantocitosis

Es una patología con un fenotipo similar a la corea de Huntington, inicio precoz con signos parkinsonianos variables, manifestaciones cognitivas y psiquiátricas. Son típicas las discinesias oromandibulares, a veces violentas y que pueden ocasionar autoamputaciones. En el Sdr. de McLeod o neuroacantocitosis ligada al cromosoma X aparece con frecuencia polineuropatía y miopatía con compromiso cardíaco.

#### Enfermedad de Wilson

Enfermedad de carácter hereditario autosómica recesiva por mutaciones en el gen de la ATP7B en el cromosoma 13 que codifica para una proteína relacionada con la extracción del cobre intracelular. Se caracteriza por la aparición de problemas hepáticos, psiquiátricos y un conjunto variable de alteraciones en el control del movimiento.

#### Enfermedades priónicas

Las enfermedades por priones pueden considerarse dentro de este diagnóstico diferencial, puesto que en algunos casos ocasionan cuadros parkinsonianos, siempre atípicos y un curso rápidamente progresivo.

#### Tóxicos

Existe una lista extensa de fármacos potencialmente parkinsonizantes. Además, la exposición a estos fármacos, si genera un síndrome parkinsoniano, normalmente no lo hace con rapidez, por lo que los propios pacientes no lo identifican como posible responsable.

Espasmolíticos como la cleboprida (Flatotil), antiepilépticos (Ac.Valproico), Calcioantagonistas (flunaricina), neurolépticos en general, antidepresivos tricíclicos, Antiarrítmicos (amiodarona), etc...

#### Otros

También hay que recoger en esta lista el parkinsonismo postraumático, relacionado normalmente con pequeños traumatismos repetidos, o el parkinsonismo vascular como manifestaciones motoras resultantes del compromiso de estructuras subcorticales, normalmente con una expresión de predominio caudal.

En los pacientes con hidrocefalia del adulto, formando parte de la triada clásica de trastorno de la marcha, deterioro cognitivo y pérdida de control de esfínteres.

Otras entidades son las relacionadas con problemas metabólicos; asociado a daño hepático, mielólisis central pontina, hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo.

Entidades infecciosas como la encefalitis letárgica de Von Economo, VIH, sífilítica, Encefalopatía multifocal progresiva, Toxoplasmosis y algunas encefalitis disímunes están también dentro del diagnóstico diferencial.

#### **Parkinsonismos genéticos**

En esta sección, haremos mención aparte a los parkinsonismos genéticos. Aunque clásicamente la EPI se ha considerado una enfermedad esporádica, existe evidencia de la importancia de factores genéticos implicados en su patogénesis, particularmente en los casos con inicio temprano.

Su conocimiento ha ayudado al mejor entendimiento de la etiopatogenia de la enfermedad. El perfil sintomático y la evolución esperable en el tiempo pueden presentar un patrón similar en pacientes con la misma anomalía genética, por lo que puede ser de utilidad en el manejo clínico, para caracterizar el pronóstico y, en algunos casos, incluso para establecer un consejo genético adecuado.

La frecuencia con la que aparecen estos parkinsonismos es muy variable, en función de los diferentes estudios, de los genes testados, la edad de inicio, y la localización geográfica considerada.

#### Alfa sinucleína

El gen alfa sinucleína (SNCA) fue el primero en identificarse asociado a una forma de parkinsonismo familiar. Se trata de una mutación en un par de bases únicas (Ala53Thr) en el gen de SNCA en el cromosoma 4q21-q23 que se denominó PARK1.

Posteriormente, se han conocido más alteraciones en este gen que conducen a diferentes formas de parkinsonismo con una herencia autosómica dominante.

La expresión clínica en el PARK1 presenta una edad de inicio temprana (media de 46 años), un mayor deterioro cognitivo, presencia precoz de alucinaciones y una progresión más rápida, con una duración media de la enfermedad desde el diagnóstico de nueve años.

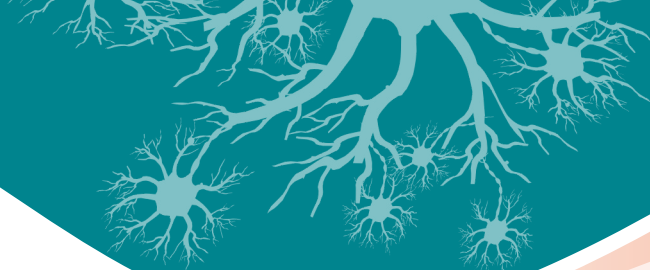
El PARK4 se encontró más tarde por una multiplicación de bases en el gen de la SNCA en una familia con un parkinsonismo de herencia autosómica dominante, de inicio precoz, disautonomía, y también curso más rápido.

Aunque en general suponen una causa rara de EP, cada vez hay más trabajos que respaldan el papel de los polimorfismos del gen de la SNCA en la EPI esporádica, suponiendo un factor de riesgo para padecer la enfermedad.

#### Parkina

Llamamos parkina a la proteína producto del gen PARK2. La parkina normal se une fuertemente a los microtúbulos y participa en la ubiquitinación y degradación de proteínas por parte de los proteosomas.

Se han identificado más de 180 mutaciones, variantes y polimorfismos en el gen PARK2.



La enfermedad se caracteriza por un inicio temprano, con un curso muy lentamente progresivo, buena respuesta a la medicación, tendencia a la aparición de fluctuaciones precoces y trastorno de control de impulsos.

Con frecuencia, sin depósitos de cuerpos de Lewy en las series anatomopatológicas.

#### Dardarina

La forma más común de enfermedad de parkinson monogénica es PARK8, causado por mutaciones en el gen de la kinasa 2 rica en leucina (LRRK2) en el cromosoma 12p11.2-q13.1.

Aunque se trata de una patología autosómica dominante, y aparece en una tasa importante de casos familiares, se ha descrito en casos esporádicos, y también en portadores asintomáticos, lo que sugiere una penetrancia incompleta dependiente de la edad.

Suele manifestarse como una enfermedad de inicio tardío (edad media 65 años) indistinguible de una EPI. El curso es relativamente benigno, suele existir buena respuesta a la levodopa y cursar sin deterioro cognitivo.

#### PTEN mitocondrial PINK1/PARK6

Se trata de una proteína mitocondrial, que se cree, protege a las células de la disfunción mitocondrial inducida por el estrés. La actividad de la PINK1 que la proteína PARKINA se una a mitocondrias despolarizadas para inducir su autofagia.

Las mutaciones del gen de PTEN mitocondrial se relacionan con una forma de parkinson monogénico autosómico recesivo.

Habitualmente, la edad de inicio es anterior a los 50 años, presenta una progresión lenta y buena respuesta a la levodopa.

#### Parkinson asociado a DJ-1/PARK7

Se han detectado mutaciones del gen mitocondrial DJ-1, con un patrón de herencia recesivo, vinculado en la neuroprotección contra el estrés oxidativo.

El inicio suele ser precoz (antes de los 40 años), puede aparecer un blefarospasmo bilateral y existe una buena respuesta a levodopa pero con fluctuaciones motoras precoces.

#### Gen de la glucocerebrosidasa

Sabemos que las mutaciones del gen de la cerebrosidasa, si aparecen en homocigosis, dan lugar a la enfermedad de Gaucher. Cuando la alteración se da solamente en uno de los alelos, actúa como un factor de riesgo para el desarrollo de una EP que se incrementa de 2 a 7 veces.

Clínicamente la enfermedad se presenta con un inicio tardío, pero con una media menor que en la idiopática, predominio de sintomatología rígido-acinética, síntomas no motores, deterioro cognitivo más rápido y una tasa de progresión más rápida que la EPI.

**TABLA. PARKINSONISMOS GENÉTICOS**

PARK1 OMIM 168601	SNCA MUTACIÓN SIN SENTIDO	AD	Inicio precoz Manifestaciones atípicas Demencia
PARK2 OMIM 602544	PARKINA 6q25.2-q27  EPI JUVENIL 1ª FREC.	AR	Inicio precoz Simetría Distonía Fluctuaciones motoras Beneficio sueño Síntomas autonómicos y psiquiátricos (TCI) Pnp ax s-m
PARK4 OMIM605543	SNCA MULTIPLICACIÓN BASES	AD	FENOTIPO SIMILAR A PARK1
PARK6 OMIM605909	PINK1 1p35-36 EPI JUVENIL 2ª FREC.	AR	Inicio precoz
PARK7 OMIM 602533	DJ-1 1p36	AR	Inicio precoz Blefarospasmo Fluctuaciones motoras
PARK8 OMIM 607060	LRRK2 (Dardarin) 12q12 EP AD 1ª FREC.	AD	Inicio media edad o tardío Similar a EPI Respuesta a LDopa
GBA	GBA HETEROCIGOSIS	FR	Inicio tardío Progresión más rápida Demencia No motores

AD: Autosómico dominante

AR: Autosómico recesivo

FR: Factor de riesgo

X: Ligada al cromosoma X

Pnp ax s-m: Polineuropatía axonal sensitivo-motora

? Por aclarar

OMIM: Online Mendelian Inheritance in Man

#### **References**

1. Trinh J, Zeldenrust FMJ, Huang J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's disease genes SNCA, LRRK2, VPS35: MDSGene systematic review. *Mov Disord* 2018; 33:1857.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015; 30:1591.
3. Doherty KM, Silveira-Moriyama L, Parkkinen L, et al. Parkin disease: a clinicopathologic entity? *JAMA Neurol* 2013; 70:57.
4. Takanashi M, Li Y, Hattori N. Absence of Lewy pathology associated with PINK1 homozygous mutation. *Neurology* 2016; 86:2212.
5. Maple-Grødem J, Dalen I, Tysnes OB, et al. Association of GBA Genotype With Motor and Functional Decline in Patients With Newly Diagnosed Parkinson Disease. *Neurology* 2021; 96:e1036.
6. Hellwig S, Amtage F, Kreft A, et al. [18F]FDG-PET is superior to [123I]BZM-SPECT for the Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease - UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-differential-diagnosis-of-parkinsonism>. *Neurology* 2012; 79:1314.
7. Shahnawaz M, Mukherjee A, Pritzkow S, et al. Discriminating  $\alpha$ -synuclein strains in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nature* 2020; 578:273.



**NEURO**✉*LETTERS*

