

# Asociación Parkinson-demencia y esclerosis lateral amiotrófica (complejo Guam). Reto diagnóstico, paciente mexicano

Parkinson-dementia and amyotrophic lateral sclerosis association (complex of Guam). Diagnostic challenge, Mexican patient

Christian Alejandro Aguilar-Vázquez<sup>1a</sup>, Liliana Ivonne Gallardo-González<sup>2b</sup>, Alejandra Diana Raymundo-Carrillo<sup>2c</sup>, Luis Carlos Reyes-Sosa<sup>1d</sup>, Elizabeth Scarlett Martínez-Romo<sup>2e</sup>

## Resumen

**Introducción:** el complejo parkinsonismo-demencia-esclerosis lateral amiotrófica fue descrito por primera vez en las islas de Guam. Esta patología presentó su pico de incidencia en los años 50. Debido a la rareza de la asociación, informamos sobre un caso clínico que la presenta. El objetivo fue describir las implicaciones nosológicas y patogénicas de este trastorno neurodegenerativo, ya que no es frecuente encontrar esta asociación en nuestra población.

**Caso clínico:** presentamos un caso de origen latinoamericano que inicialmente se manifestó con síntomas sistémicos de más de 6 años de evolución, con posteriores alteraciones cognitivas. Después presentó alteraciones de la marcha y síntomas motores sugestivos de parkinsonismo con datos atípicos y datos de enfermedad de motoneurona. Se hicieron estudios de extensión que confirmaron hallazgos compatibles con afectación en motoneurona superior e inferior. Observamos mutación en gen *POLG*, relacionada con síndrome de depleción mitocondrial.

**Conclusión:** a pesar del conocimiento de esta asociación, es una entidad cuyo diagnóstico clínico puede ser muy difícil de obtener. Además, no se han identificado del todo los mecanismos moleculares, se han excluido los genes más comunes relacionados con parkinsonismos y esclerosis lateral amiotrófica e incluso se intentó localizar el *locus*, sin lograr resultados certeros. Desafortunadamente al ser una enfermedad neurodegenerativa el pronóstico es fatal, sin que haya tratamiento modificador de la enfermedad.

## Abstract

**Background:** The Amyotrophic Lateral Sclerosis-Parkinsonism-Dementia Complex (ALS-PDC) was first described in the islands of Guam. This pathology presented its peak incidence in the 1950s. Due to the rarity of the association, we report a clinical case with this complex. The objective was to describe the nosological and pathogenic implications of this neurodegenerative disorder, since they are not frequent to find in our population.

**Clinical case:** We present a case of Latinoamerican origin who initially manifested systemic symptoms of more than 6 years of evolution, with subsequent cognitive alterations. Later, patient began with gait disturbances and motor symptoms suggestive of parkinsonism with atypical data and data of motor neuron disease (MND). More studies were carried out and confirmed findings compatible with upper and lower motor neuron involvement. A mutation in the *POLG* gene was observed, related to mitochondrial depletion syndrome.

**Conclusion:** Despite the knowledge of this association, it is an entity whose clinical diagnosis could be very difficult to achieve. In addition, molecular mechanisms have not been fully identified, the most common genes related to Parkinsonism and ALS have been excluded, and even attempts to locate the locus were made, without achieving accurate results. Unfortunately, being a neurodegenerative disease, the prognosis is fatal, with no disease-modifying treatment.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Neurología. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Petróleos Mexicanos, Hospital Regional PEMEX Poza Rica, Servicio de Medicina Interna. Poza Rica, Veracruz, México

ORCID: 0000-0001-6400-2564<sup>a</sup>, 0000-0002-7470-4217<sup>b</sup>, 0000-0002-5125-6343<sup>c</sup>, 0000-0002-7646-507X<sup>d</sup>, 0000-0002-8681-1108<sup>e</sup>

### Palabras clave

Parkinsonismo  
Demencia  
Esclerosis Lateral Amiotrófica  
Enfermedades Neurodegenerativas

### Keywords

Parkinsonism  
Dementia  
Amyotrophic Lateral Sclerosis  
Neurodegenerative Diseases

Fecha de recibido: 11/12/2022

Fecha de aceptado: 13/03/2023

### Comunicación con:

Christian Alejandro Aguilar Vázquez  
✉ crhistian.aguilar.v@gmail.com  
☎ 55 8562 9783

**Cómo citar este artículo:** Aguilar-Vázquez CA, Gallardo-González LI, Raymundo-Carrillo AD, *et al.* Asociación Parkinson-demencia y esclerosis lateral amiotrófica (complejo Guam). Reto diagnóstico, paciente mexicano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):677-84. doi: [10.5281/zenodo.8316479](https://doi.org/10.5281/zenodo.8316479)

## Introducción

La enfermedad de Parkinson es el trastorno del movimiento de tipo hipocinético más caracterizado. Es importante diferenciarlo de los parkinsonismos atípicos, que son formas clínicas de curso más progresivo y degenerativo. Asimismo, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad de la motoneurona que puede llegar a acompañarse de parkinsonismo en un 5-17%.<sup>1</sup> Es bien documentada la asociación entre ambas enfermedades, la cual fue descrita por primera vez en las islas de Guam, donde es conocida como enfermedad Lytico-Bodig. Esto es consecuente con su traducción en idioma *guajan* o chamorro: *lytico* debido a la parálisis atribuible a la ELA, *bodig* atribuible a la “pereza” dentro del espectro parkinsoniano. Esta patología presentó su pico de incidencia en los años 50 del siglo pasado.<sup>2</sup> Actualmente encontramos en su mayoría casos reportados en Guam, Nueva Guinea y Japón; fuera de esta zona, encontramos pocos casos reportados. Su edad de presentación va de los 54 a los 74 años. La enfermedad sigue siendo degenerativa y mortal sin tener tratamiento modificador de la enfermedad.

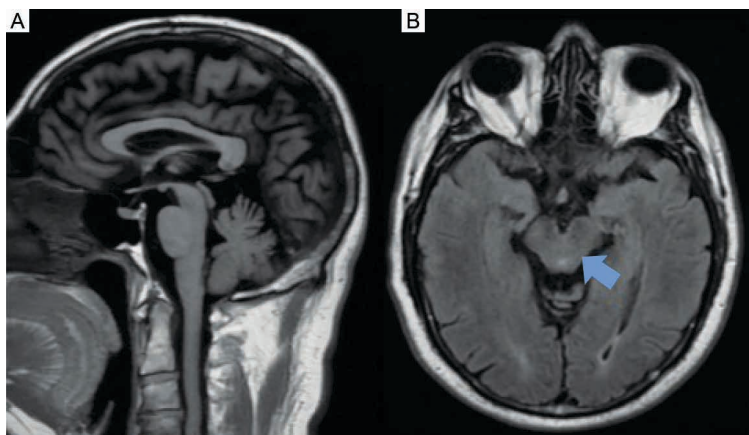
## Caso clínico

Hombre de 73 años de edad de origen latinoamericano, con antecedente de madre con diagnóstico de demencia tipo Alzheimer con panel genético negativo; hermano con diagnóstico de ELA; hermana con diagnóstico de enfermedad de Parkinson. La sintomatología progresiva comenzó desde el año 2016 y se caracterizó por síntomas progresivos de hiposmia, hipoacusia, estreñimiento e insomnio, los cuales ameritaron valoración por otorrinolaringología y audiología, sin conclusión diagnóstica. En el año 2020

los familiares notaron que el paciente presentaba problemas en la memoria episódica, olvidos de objetos de la vida cotidiana, problemas de ganancias en su negocio (de comercio). Estos síntomas fueron progresivos hasta que el paciente empezó a tener limitación en las tareas diarias, como al manejar y al cambiar las velocidades, además de al salir de su casa. A finales de ese año el paciente comenzó a presentar debilidad muscular distal, manifestada al abrir botellas, cepillarse los dientes, lo cual progresó de forma insidiosa, no fluctuante, sin predominio de horario.

En enero de 2021 el paciente comenzó con alteraciones de la marcha, las cuales condicionaron caídas frecuentes hasta más de 6 veces a la semana, esto debido a inestabilidad postural. El paciente acudió a valoración en mayo. Se le hizo test de MoCA de 16 puntos con alteraciones en la fluidez del lenguaje y repetición de oraciones; en la abstracción, recuerdo diferido y problemas visuoespaciales y disejecutivos. El test de Luria dio positivo. El paciente presentó facie hipomímica, emitió con hipofonía, entrecortado y lento, y presentó reflejo nauseoso disminuido, rigidez generalizada de predominio izquierdo, hipotrofia generalizada, bradicinesia de predominio izquierdo, fuerza 4/5 generalizada, reflejos de estiramientos musculares 3/4, reflejos abdominocutáneos abolidos, signos de Hoffmann y Trömer presentes de forma bilateral, respuesta plantar extensora bilateral, fasciculaciones en extremidades inferiores evocadas al tacto, marcha con pasos cortos, congelamiento de la marcha al giro, *pull* test positivo (inestabilidad postural). Se manejó con levodopa carbidopa a una dosis gradual. Al seguimiento a los 3 meses el paciente había presentado nula mejoría en cuanto a los síntomas parkinsonianos, aumento de la debilidad muscular y persistieron los datos de motoneurona inferior y superior. Con estos hallazgos se realizó resonancia magnética (RM) del encéfalo (figura 1).

**Figura 1** Resonancia magnética sagital en ponderación T1 y axial en ponderación axial FLAIR



A: se aprecia disminución del volumen a nivel mesencefálico, con volumen de puente conservado, a nivel cortical con aumento de diámetro de surcos y cisuras. B: se aprecia atrofia mesencefálica, concavidad en tegmento mesencefálico (flecha azul)

La velocidad de neuroconducción (VCN) presentó neuropatía axonal motora de miembros torácicos en relación con atrofia y neuroconducción sensitiva sin alteraciones. La electromiografía (EMG) presentó datos de denervación activa (aumento de actividad insercional, potenciales de fibrilación, fasciculación) y reinervación crónica (potenciales de acción de la unidad motora polifásicos, y bajo reclutamiento a la contracción máxima) en los 5 segmentos corporales, lo cual es compatible con enfermedad de motoneurona (figuras 2, 3 y 4).

La EMG mostró un aumento de actividad insercional en músculos deltoides, bíceps, tríceps, extensor digital común bilateral y músculos linguales de forma bilateral. Se observaron abundantes potenciales de fibrilación y predominó la fasciculación en los músculos de los miembros torácicos. Durante la contracción, se observó una activación del potencial de acción de la unidad motora (PAUM) de forma polifásica y de gran amplitud. Y a máxima contracción se observó una disminución del reclutamiento en la mayoría de los músculos evaluados.

Figura 2 Velocidades de neuroconducción sensitivas

<b>Neuroconduccion Sensitiva:</b>						
<b>Nerve and Site</b>	<b>Peak Latency</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Segment</b>	<b>Onset Latency</b>	<b>Distance</b>	<b>Conduction Velocity</b>
<b>N. Mediano bilateral</b>						
Muñeca izq	3.2 ms	39 $\mu$ V	Indice-Muñeca izq	2.5 ms	140 mm	56 m/s
Muñeca der	3.2 ms	31 $\mu$ V	Indice-Muñeca der	2.5 ms	140 mm	56 m/s
<b>N. Cubital bilateral</b>						
Izquierdo	3.1 ms	29 $\mu$ V	Izquierdo-5o dedo	2.4 ms	140 mm	57 m/s
Derecho	2.9 ms	33 $\mu$ V	Derecho-5o dedo	2.2 ms	140 mm	64 m/s
<b>Sural</b>						
Izquierdo	2.9 ms	20 $\mu$ V	Izquierdo-Cara lateral del pie	2.6 ms	120 mm	49 m/s
Derecho	3.4 ms	17 $\mu$ V	Derecho-Cara lateral del pie	3.0 ms	120 mm	46 m/s
<b>Peroneo Superficial</b>						
Izquierdo	4.1 ms	12 $\mu$ V	Izquierdo-Cara lateral del pie	3.5 ms	120 mm	44 m/s
Derecho	4.1 ms	14 $\mu$ V	Derecho-Cara lateral del pie	3.3 ms	120 mm	46 m/s

Estudio de neuroconducción sensitiva normal en las 4 extremidades

Figura 3 Velocidades de neuroconducción motoras

<b>Neuroconduccion Motora:</b>						
<b>Nerve and Site</b>	<b>Latency</b>	<b>Amplitude</b>	<b>Segment</b>	<b>Latency Difference</b>	<b>Distance</b>	<b>Conduction Velocity</b>
<b>N. Mediano</b>						
Muñeca Izq	3.5 ms	3.5 mV		ms	mm	m/s
Codo Izq	7.5 ms	3.6 mV	Muñeca Izq-Codo Izq	4.0 ms	200 mm	50 m/s
Muñeca Der	3.5 ms	2.0 mV		ms	mm	m/s
Codo Der	7.1 ms	1.4 mV	Muñeca Der-Codo Der	3.6 ms	200 mm	56 m/s
<b>N. Cubital.</b>						
Muñeca Izq	3.4 ms	3.0 mV		ms	mm	m/s
Codo Izq	7.1 ms	2.6 mV	Muñeca Izq-Codo Izq	3.7 ms	215 mm	58 m/s
Muñeca Der	3.1 ms	2.6 mV		ms	mm	m/s
Codo Der	7.0 ms	2.4 mV	Muñeca Der-Codo Der	3.9 ms	215 mm	55 m/s
<b>N. Tibial</b>						
Tobillo izq	4.1 ms	7.8 mV		ms	mm	m/s
H. Poplíteo izq	10.8 ms	6.9 mV	H. Poplíteo izq-Tobillo izq	6.7 ms	350 mm	52 m/s
Tobillo der	3.8 ms	5.8 mV		ms	mm	m/s
H. Poplíteo der	10.2 ms	4.4 mV	H. Poplíteo der-Tobillo der	6.4 ms	350 mm	55 m/s
<b>N. Peroneo bilateral</b>						
Tobillo izq	4.7 ms	9.5 mV		ms	mm	m/s
C. Peroné izq	11.2 ms	8.0 mV	C. Peroné izq-Tobillo izq	6.5 ms	270 mm	42 m/s
Tobillo der	4.5 ms	7.7 mV		ms	mm	m/s
C. Peroné der	10.7 ms	7.2 mV	C. Peroné der-Tobillo der	6.2 ms	270 mm	44 m/s

Neuroconducción motora con amplitudes disminuidas de leve a moderada en extremidades torácicas, compatible con patrón axonal

Figura 4 Electromiografía de las 4 extremidades, segmento axial y de región bulbar

**Electromiografía:**

Muscle	Inerc	Spontaneous and/or Volitional Activity						Maximum Volitional Activity		
		Fibs	+Waves	Fasc's	Poly	Amp	Dur	Amp	Pattern	Effort
Deltoid.R	Increm	1+	1+	None	Many	1903	16.1	-	Moderate	Sub-maximum
Biceps Brachii.R	Increm	None	None	2+	Few	7253	16.1	-	Discrete	Sub-maximum
Triceps.R	Increm	None	None	2+	Few	2156	14.5	-	Discrete	Sub-maximum
Ext. Dig. Com.R	Increm	1+	None	2+	Few	12610	10.6	-	Discrete	None
1st Dorsal Int.R	Increm	4+	4+	3+	Many	12344	8.3	-	None	None
Vastus Lat.R	Normal	None	None	None	None	1538	11.0	-	Moderate	Sub-maximum
Tibialis Ant.R	Normal	None	None	None	Few	5315	11.2	-	Full	Maximum
Gastroc. Med H.R	Normal	None	None	None	Few	2741	8.8	-	Discrete	Sub-maximum
Deltoid.L	Increm	2+	3+	2+	Few	1787	16.8	-	Moderate	Sub-maximum
Biceps Brachii.L	Increm	1+	1+	2+	Few	7530	14.5	-	Moderate	Sub-maximum
Triceps.L	Increm	1+	1+	3+	Few	2398	12.3	-	Moderate	Sub-maximum
Ext. Dig. Com.L	Increm	1+	1+	2+	Many	7274	13.8	-	Discrete	Sub-maximum
1st Dorsal Int.L	Increm	4+	3+	3+	Few	17810	9.3	-	Discrete	Sub-maximum
Vastus Lat.L	Increm	1+	None	None	Few	4551	12.9	-	Discrete	Sub-maximum
Tibialis Ant.L	Normal	None	None	None	None	2724	10.3	-	Discrete	Sub-maximum
Gastroc. Med H.L	Normal	None	None	None	None	1976	14.4	-	Moderate	Sub-maximum
Thor Paraspinal.L	Increm	None	None	1+	None	NA	NA	-	NA	NA
Thor Paraspinal.R	Increm	None	None	2+	None	NA	NA	-	NA	NA
Mentalis .L	Increm	4+	2+	-	-	NA	NA	-	NA	NA
Mentalis .R	Increm	3+	1+	None	None	NA	NA	-	NA	NA
Tongue.L	Increm	2+	--	--	-	NA	NA	-	NA	NA
Tongue.R	Increm	2+	None	2+	None	NA	NA	-	NA	NA

El paciente perdió seguimiento un año. Al volver a valoración se encontraba con postración en cama, afásico, aumento de los datos de parkinsonismo y síndrome de motoneurona. Se decidió realizar panel genético que resultó negativo para *C9ORF72*, así como para 143 genes más involucrados en enfermedades neuromusculares y neurodegenerativas, incluidos los genes *VCP*, *MAT3*, asociados a *ELA*, *NOTCH3*, asociado a demencia frontotemporal, sin alteraciones. Se reportó resultado de variante patogénica para el gen *POLG*: C.2209G>C, p.(Gly737Arg), relacionado con síndrome de depleción mitocondrial autosómico dominante y recesivo. Se realizó sesión de asesoramiento genético y el paciente fue informado. En mayo de 2022, el paciente presentaba disfagia y acudió en silla de ruedas, por lo que fue enviado a que se le practicara una gastrostomía. En el cuadro I se indica una serie de casos reportados de la asociación parkinsonismo-demencia y *ELA*.

## Discusión

La asociación parkinsonismo-demencia y *ELA* son trastornos degenerativos del sistema nervioso central (SNC) que comparten mecanismos fisiopatológicos similares y pueden llegar a desarrollarse en el mismo paciente. La relación entre estos trastornos se observó por primera vez en Guam. Inicialmente la prevalencia de *ELA* en este lugar era 100 veces más que en cualquier otra población y muchos de estos pacientes presentaban asociación del complejo parkinsonismo-demencia.<sup>3</sup> En la *ELA* se han encontrado signos y síntomas extrapiramidales debidos a la disfunción

nigroestriatal.<sup>4,5</sup> La 5-hidroxitriptamina, también denominada serotonina, producida en el núcleo del rafe, interviene en la regulación de eventos fisiológicos como el control motor, el ciclo vigilia-sueño, la nocicepción, funciones cardiorrespiratorias, la temperatura corporal, la consciencia, el aprendizaje y la memoria.<sup>6</sup> Los receptores de serotonina 5-HT1A/1B y 5-HT2A-C son cruciales en la *ELA* y en los parkinsonismos atípicos. El primero se localiza en el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo y en ganglios basales. El receptor de 5-HT1B se encuentra en su mayoría en terminales axonales en los ganglios basales y la sustancia negra, así como en terminales presinápticas de GABA y en el talamoestriado y el corticoestriado, las neuronas glutamérgicas.<sup>7,8</sup> En la enfermedad de Parkinson ocurre pérdida de hasta 56% de las neuronas serotoninérgicas, en especial en ganglios basales, hipotálamo, hipocampo y corteza prefrontal.<sup>9</sup>

Después de 70 años la etiología sigue siendo poco clara. Existen muchas hipótesis incluida la toxina de las cicadas, la beta-metilamino-L-alanina tóxica, la escasez de ingesta de minerales, el cambio de estilo de vida occidentalizado, el aspecto genético, etcétera. A nivel patológico, es una proteinopatía múltiple compuesta por tau, alfa-sinucleína y TDP-43.<sup>10</sup> Estos hallazgos implican que pueden existir uno o más desencadenantes que inducen esta enfermedad en pacientes con susceptibilidad genética.

La sintomatología inicial de nuestro paciente fueron los síntomas prodrómicos aparentes de enfermedad de Parkinson y posteriormente el deterioro cognitivo. Sin embargo,

**Cuadro I** Serie de casos reportados de asociación parkinsonismo-demencia y ELA en el mundo

Autor(es) y año	País	Población	Edad	Resultados
Hirano <i>et al.</i> , 1961	Islas de Guam	47 casos de parkinsonismo, deterioro cognitivo y ELA	32-66 años Media: quinta y sexta décadas de la vida	La muerte ocurre en un intervalo que va de 3 a 5 años; 7% de las muertes entre la población adulta de Guam. Características clínicas: demencia, el síndrome parkinsoniano y compromiso de la neurona motora
Kimura <i>et al.</i> , 1982	Nueva Guinea Occidental	97 casos de ELA, 19 casos de enfermedad de Parkinson y 18 de poliomielloradiculitis	Edades medias de inicio de 33, 43 y 26 años	Población evaluada de 7000 habitantes, de los cuales fueron afectados 134 con las enfermedades descritas. No había productos manufacturados (incluyendo metales, cerámica, textiles, petroquímicos, pinturas, tintes o disolventes) disponibles para ellos
Garruto <i>et al.</i> , 1985	Islas de Guam y Nueva Guinea Occidental	Población de Islas Guam y de Nueva Guinea, cerca de 3200 personas se evaluaron	De la cuarta a la séptima década de la vida	Disminución en la incidencia de pacientes con parkinsonismo, demencia y ELA nacidos después del año 1920. Proporción hombre-mujer casi 1:1
Okumiya <i>et al.</i> , de 2001 a 2012	Papúa, Indonesia	46 casos de ELA o parkinsonismo dentro de un rango de población de 7000 (2001-2002) a 13,900 (2007-2012)	Mediana de la quinta a la sexta década de la vida	46 casos consistieron en 17 casos probables-definidos de ELA y 3 con demencia 13 casos de superposición de ELA y parkinsonismo y 5 con demencia 16 casos de parkinsonismo y uno con demencia agregada Disminución notable respecto a hace 30-35 años
Manno, 2013	Italia, Palermo	2 casos de ELA con enfermedad de Parkinson	Hombre 55 y mujer de 69 años	2 pacientes que desarrollaron enfermedad de Parkinson y ELA. Durante su evolución hubo sobreposición como entidad nosológica distinta

debido a la carencia de estudio histopatológico es difícil dilucidar si las alteraciones cognitivas se debían al complejo parkinsonismo-demencia y ELA, o era parte de la asociación de ELA con demencia frontotemporal. En el primero de los casos, la asociación se manifiesta en aproximadamente 5% de los casos, los cuales tienen hallazgos neuropatológicos superpuestos, con ovillos neurofibrilares que contienen proteínas tau en médula espinal y el cerebro.<sup>11</sup> Aunque actualmente se reconoce más cercana la asociación de ELA y la demencia frontotemporal familiar, relacionada con el gen *MAPT* o sin mutaciones en él.<sup>12,13</sup> Nuestro paciente presentaba antecedentes heredofamiliares de demencia de Alzheimer; sin embargo, los fenotipos clínicos y genéticos de hoy en día varían mucho con los de hace 15 años.

En cuanto a la ELA tiene una prevalencia de 4 a 5 por cada 100,000 personas,<sup>14</sup> con una mayor concentración en la isla de Guam y la península de Kii de Japón. Lo más característico clínicamente es el compromiso motor progresivo, el cual llega hasta la limitación de los músculos bulbares y respiratorios. Algunos pacientes también experimentan cambios en la expresión emocional o anomalías

cognitivas.<sup>15</sup> Los criterios diagnósticos usados actualmente son los del Escorial y Awaji.<sup>16</sup> Con base en la certeza diagnóstica de la evaluación clínica, los pacientes pueden clasificarse como ELA definitiva, ELA probable o ELA posible. Este paciente cumplió con el criterio de ELA definitiva por evidencia clínica y por electromiografía de neurona motora superior o inferior en 3 o más regiones. Debido a la rareza del complejo Guam, no hay criterios diagnósticos basados en la evidencia, pero existe consenso. Un paciente debe cumplir con los criterios de ELA, parkinsonismo y deterioro cognitivo, sumados a las alteraciones genéticas.<sup>11</sup>

Nuestro paciente presentó una mala respuesta a la levodopa. La respuesta adecuada a la levodopa es un criterio de apoyo para diagnóstico de la enfermedad de Parkinson con base en la MDS de 2015.<sup>17</sup> Por tanto, refuerza que este caso sea una forma de parkinsonismo atípico. Es bien reconocida la asociación entre pacientes con enfermedad de Parkinson y que desarrollaron ELA, la cual es conocida como enfermedad de Brait-Fahn-Schwartz,<sup>18</sup> en la que se comparten diferentes bases patogénicas en común. Enfermedades como atrofia multisistémica, la para-

plejía espástica hereditaria, las atrofas espinocerebelosas y la degeneración del lóbulo frontotemporal son trastornos de la neurona motora con parkinsonismo. Sin embargo, en la ELA los síntomas parkinsonianos están presentes en un rango del 5 al 17%<sup>19</sup> y los síntomas más frecuentes son inestabilidad postural, rigidez y bradicinesia.

### Estudios de neuroimagen y de neurofisiología

Por los hallazgos clínicos es necesario realizar estudios de RM de neuroeje, para descartar hallazgos típicos de parkinsonismos atípicos como el signo Hot-Cross-Bun, hiperintensidad putaminal bilateral, atrofia de colículos y mesencefálica, atrofia cortical asimétrica frontoparietal, etcétera. Al momento no se pueden establecer signos sugerentes de la asociación Parkinson-demencia y ELA por RM,<sup>20</sup> por lo que los hallazgos muchas veces se relacionan con el tipo de parkinsonismo que presenta cada paciente. En un estudio realizado en la península Kii, se encontró como manifestación predominante la atrofia de leve a severa de los lóbulos frontal y temporal.<sup>9</sup> En enfermedad de la motoneurona, la RM nos ayuda a excluir una explicación alternativa como radiculomiopatía cervical o alguna otra causa estructural, la cual puede explicar los hallazgos de motoneurona inferior y superior. Es posible realizar en estos pacientes tomografía computarizada (TC) por emisión de fotón único la cual hace evidente la disminución en el flujo sanguíneo cerebral del lóbulo frontal y del temporal.<sup>17</sup>

Como complemento diagnóstico y al tener los hallazgos clínicos de enfermedad de motoneurona, es necesario realizar estudios de VCM y la EMG, que son herramientas útiles para confirmar la ausencia de afectación sensorial y el patrón neurogénico de la enfermedad.<sup>15</sup>

### Diagnóstico diferencial

Al tener un paciente con hallazgos aislados de debilidad difusa, se debe considerar en miopatía, defecto en la transmisión de la unión neuromuscular, polirradiculopatía o una polineuropatía de predominio motor. Una miopatía se puede excluir por la falta de elevación de la creatina quinasa (< 1000 U/L),<sup>21</sup> la afectación de predominio proximal; si son hereditarias, la edad de presentación es más temprana, y el patrón debe ser miopático en la EMG. El que exista afectación sensorial en los estudios de conducción nerviosa nos hablaría de polineuropatía adquirida o hereditaria. Y si además el patrón es de características desmielinizantes, nos haría pensar en polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica o neuropatía motora multifocal, los cuales muchas veces son diagnósticos diferenciales.<sup>21</sup> Otros

procesos que se deben descartar son infecciosos (virus varicela-zóster, citomegalovirus, virus del Nilo Occidental, enfermedad de Lyme, HTLV-1/HTLV-2 o VIH) o neoplásicos (linfoma o neoplasia carcinomatosa). En cuanto a los cuadros de parkinsonismo, generalmente entre las formas atípicas que se presentan con demencia se encuentra la parálisis supranuclear de la mirada, la cual tiene 7 subtipos clínicos y todos se acompañan de demencia, además de que hay una variedad que comparte síntomas y signos con ELA. El otro parkinsonismo frecuente que se acompaña de demencia es la degeneración corticobasal, que en este caso se acompaña de demencia frontotemporal variante conductual o con afasia progresiva primaria.<sup>22</sup> Por las alteraciones visoespaciales, del lenguaje y el test de Luria positivo, parece que nuestro paciente tenía una demencia de predominio anterior.

### Genética del complejo Guam

Por último, el complejo Guam actualmente se considera que comparte componentes tanto genéticos como ambientales (cicadas, deficiencia de minerales, agentes infecciosos, toxicidad por metales pesados), debido a la disminución de la incidencia de la enfermedad en estas áreas y a los cambios agrícolas que también ha habido en la zona.<sup>23</sup> Sin embargo, aún no es posible dar una explicación patogénica compartida. El análisis de diferentes genes en esta asociación se ha reportado principalmente en la expansión de la repetición del hexanucleótido C9ORF72 en 89 individuos de la población de Guam/de las Islas Marianas afectada por ELA y demencia frontotemporal, y no encontró ninguna correlación.<sup>23</sup> También se ha reportado la expansión y mutaciones SOD1 en pacientes con parkinsonismo-demencia y ELA de la península de Kii<sup>24</sup> y en otros familiares que presentan ELA, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, ELA-demencia frontotemporal. Se han identificado mutaciones en los genes *TDP43* y *DJ-1* en familias multigeneracionales de parkinsonismo-demencia y ELA.<sup>25</sup> Además de estos genes de asociación, deben descartarse genes que se asocian con formas de parkinsonismo atípico y otras enfermedades neuromusculares. En el caso de nuestro paciente el gen *POLG* está asociado con un síndrome de depleción mitocondrial. Se presenta con múltiples fenotipos clínicos destacados, como neuropatía atáxica sensorial con dismotilidad gastrointestinal y oftalmoplejía. En un adulto se ha evidenciado enfermedad demencial de progresión lenta y parkinsonismo. Si bien puede que dicha alteración esté relacionada con las manifestaciones clínicas, hasta este momento no se tenía reporte alguno. Se recomienda que las pruebas genéticas en caso de ELA y complejo parkinsonismo-demencia siempre sean realizadas por la alta incertidumbre de herencia a otros familiares. Sin embargo en los cuadros de ELA con demencia asociada, pero sin familiar

de primer o segundo grado no se recomienda realizar estas pruebas, porque la mayoría de las ocasiones se debe a ELA esporádicas.<sup>25</sup>

La enfermedad continúa siendo de curso fatal, sin tener tratamiento modificador y con complicaciones respiratorias e infecciosas que llevarán al deceso. El pronóstico es caracterizado hacia una enfermedad progresiva, con una sobrevida de 3 a 5 años y en algunos casos de hasta 10 años de vida después del inicio de los síntomas. En este caso el tratamiento radica en mejorar la calidad de vida que pueda llegar a tener el paciente, además del control de las manifestaciones neuropsiquiátricas.<sup>2</sup> Es importante siempre tener presente el uso de las pruebas genéticas en el complejo Guam y en otras formas de ELA, pues en el futuro se espera la posibilidad de la terapia génica.

## Conclusiones

La asociación parkinsonismo-demencia y ELA es una entidad muy poco frecuente con un difícil diagnóstico clínico para los médicos no experimentados, para quienes representa un reto diagnóstico. Debido al pobre pronóstico de la enfermedad y a la limitación funcional que confiere,

muchas veces no se puede llegar a concluir el diagnóstico o dar un seguimiento adecuado. La importancia de conocer los datos clínicos de enfermedad de neurona motora, así como la alerta de un parkinsonismo hizo posible normar una conducta diagnóstica desde la primera valoración. El paciente tiene alta carga genética familiar, su mutación es autosómica dominante y recesiva, con alta probabilidad de herencia a otro miembro de su familia; en eso radica la importancia del diagnóstico genético. Actualmente la asociación en el territorio de Guam y las islas Kiri es muy discutida, por lo que no podemos establecer que haya relación alguna con esta localidad. Consideramos relevante el reporte de este caso, dado que ha disminuido drásticamente la asociación entre estas enfermedades desde su aparición. Además, en México predominan los reportes de superposición de las enfermedades, pero sin encontrar casos reportados al momento en la literatura del complejo Guam. Con esta revisión esperamos instar a los médicos para realizar un rápido abordaje diagnóstico.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

## Referencias

- Morris HR, Steele JC, Crook R, et al. Genome-wide analysis of the parkinsonism-dementia complex of Guam. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1889-97. doi: 10.1001/archneur.61.12.1889
- Sánchez-Jerónimo H, Hernández-Salazar M, González-Vázquez A, et al. Parkinson-plus: un desafío para su diagnóstico y tratamiento. *Rev Esp Med Quir*. 2003;8(2):8-14.
- Arnold A, Edgren DC, Palladino VS. Amyotrophic lateral sclerosis; fifty cases observed on Guam. *J Nerv Ment Dis*. 1953;117(2):135-9.
- Kato S, Oda M, Tanabe H. Diminution of dopaminergic neurons in the substantia nigra of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1993;19(4):300-4. doi: 10.1111/j.1365-2990.1993.tb00444.x
- Desai J, Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67(2):214-6. doi: 10.1136/jnnp.67.2.214
- Vermeiren Y, Janssens J, Van-Dam D, et al. Serotonergic Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Parkinson's Disease: Similar Mechanisms, Dissimilar Outcomes. *Front Neurosci*. 2018;12:185. doi: 10.3389/fnins.2018.00185
- Miyazaki I, Asanuma M, Murakami S, et al. Targeting 5-HT(1A) receptors in astrocytes to protect dopaminergic neurons in Parkinsonian models. *Neurobiol Dis*. 2013;59:244-56. doi: 10.1016/j.nbd.2013.08.003
- De-Deurwaerdere P, Di-Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: therapeutic implications. *Prog Neurobiol*. 2017;151:175-236. doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.004
- Kokubo Y, Kuzuhara S. Neuroradiological study of patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia complex on the Kii peninsula of Japan. *Arch Neurol*. 2003;60(9):1257-61. doi: 10.1001/archneur.60.9.1257
- Kokubo Y, Morimoto S, Sasaki R, et al. An immigrant family with Kii amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex. *Neurol Sci*. 2022;43(2):1423-5. doi: 10.1007/s10072-021-05737-7
- Poorkaj P, Tsuang D, Wijsman E, et al. TAU as a susceptibility gene for amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism dementia complex of Guam. *Arch Neurol*. 2001;58(11):1871-8. doi: 10.1001/archneur.58.11.1871
- Zarranz JJ, Ferrer I, Lezcano E, et al. A novel mutation (K317M) in the MAPT gene causes FTDP and motor neuron disease. *Neurology*. 2005;64(9):1578-85. doi: 10.1212/01.WNL.0000160116.65034.12
- Wilhelmsen KC, Forman MS, Rosen HJ, et al. 17q-linked frontotemporal dementia-amyotrophic lateral sclerosis without tau mutations with tau and alpha-synuclein inclusions. *Arch Neurol*. 2004;61(3):398-406. doi: 10.1001/archneur.61.3.398
- Al-Chalabi A, Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(11):617-28. doi: 10.1038/nrneuro.2013.203
- Quinn C, Elman L. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2020;26(5):1323-47. doi: 10.1212/CON.0000000000000911
- Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2015;16(5-6):291-2. doi: 10.3109/21678421.2015.1049183

17. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424
18. Park HK, Lim YM, Kim JS, et al. Nigrostriatal dysfunction in patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism. *J Neurol Sci.* 2011;301(1-2):12-3. doi: 10.1016/j.jns.2010.11.017
19. Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E, et al. Extrapiramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Mov Disord.* 2009;24(14):2143-8. doi: 10.1002/mds.22762
20. Yeo T, Tan LC. 'Hummingbird' Sign in a Patient with Guam Parkinsonism-Dementia Complex. *J Mov Disord.* 2017;10(3):145-8. doi: 10.14802/jmd.17025
21. Gwathmey K. Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy and Its Variants. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(5):1205-23. doi: 10.1212/CON.0000000000000907
22. Greene P. Progressive Supranuclear Palsy, Corticobasal Degeneration, and Multiple System Atrophy. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(4):919-35. doi: 10.1212/CON.0000000000000751
23. Spencer PS, Palmer V, Kisby G. The ALS/PDC syndrome of Guam and the cycad hypothesis. *Neurology.* 2009;72(5):474-6.
24. Dombroski BA, Galasko DR, Mata IF, et al. C9orf72 hexanucleotide repeat expansion and Guam amyotrophic lateral sclerosis-Parkinsonism-dementia complex. *JAMA Neurol.* 2013;70(6):742-5. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.1817
25. Mantero V, Tarlarini C, Aliprandi A, et al. Genetic Counseling Dilemmas for a Patient with Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis, Frontotemporal Degeneration & Parkinson's Disease. *J Genet Couns.* 2017;26(3):442-6. doi: 10.1007/s10897-017-0088-5