

Atrofia sistémica múltiple

Un problema diagnóstico importante por la variedad de presentaciones clínicas que posee.

Autor: Alessandra Fanciulli, Gregor K. Wenning *Multiple-system atrophy. N Engl J Med 2015;372:249-63*

Desarrollo

La atrofia sistémica múltiple (ASM) es una enfermedad neurodegenerativa fatal de comienzo en la edad adulta, caracterizada por insuficiencia autonómica progresiva, signos parkinsonianos y manifestaciones cerebelosas y piramidales en varias combinaciones.

La ASM se clasifica en 2 subtipos: parkinsoniano y cerebeloso, según predominen las manifestaciones parkinsonianas o cerebelosas. Con estas presentaciones clínicas variables, la ASM representa un problema diagnóstico importante, no solo para los neurólogos sino también para otros especialistas, incluyendo cardiólogos, gastroenterólogos, urólogos, otorrinolaringólogos y especialistas en medicina del sueño. A pesar de tener una progresión motora más rápida, en los estadios avanzados la ASM puede parecerse a la enfermedad de Parkinson o a la ataxia cerebelosa idiopática de comienzo tardío.

La historia de la ASM refleja sus variadas manifestaciones clínicas. Su denominación fue acuñada en 1969 para identificar a 3 entidades neurológicas:

- Atrofia cerebelosa olivopontocerebelosa,
- Síndrome de Shy-Drager
- Degeneración estriatonigral.

Estas enfermedades se corresponden con la ASM en sus manifestaciones predominantemente cerebelosas, autonómicas o parkinsonianas, respectivamente.

Características epidemiológicas

La ASM es una enfermedad huérfana (ORPHA nº 102). La incidencia media estimada es de 0,6 a 0,7 casos/100.000 personas años, con un rango de 0,1 a 2,4 casos/100.000 personas años. Se estima que su prevalencia es de 3,4 a 4,9 casos/100.000 personas, aumentando a 7,8/100.000 entre las personas >40 años.

En la mayoría de los países, los casos del subtipo parkinsoniano son más numerosos que los del subtipo cerebeloso (2:1 a 4:1,4-6) aunque este último es más frecuente en Japón, donde posiblemente influyan factores genéticos o epigenéticos. El comienzo de la enfermedad suele ser en la sexta década de la vida, sin diferencia entre ambos sexos. La supervivencia media desde el comienzo de los síntomas es de 6 a 10 años y son pocos los pacientes que sobreviven más de 15 años.

Causas

No se conoce la influencia de factores ambientales sobre el riesgo de contraer ASM. Como en la enfermedad de Parkinson, el uso de nicotina y el consumo de alcohol son menos comunes entre los pacientes con ASM que entre los controles sanos, lo que indica que posiblemente exista una fisiopatología común entre la enfermedad de Parkinson y la ASM.

En general, la ASM es considerada una enfermedad esporádica. Sin embargo, en algunas familias, los factores genéticos representan un papel etiológico. En pocos árboles genealógicos de Europa y Japón, la ASM ha sido transmitida con patrones hereditarios autosómico dominante o recesivo.

Recientemente se ha hallado una mutación de pérdida de la función (COQ2, que codifica la coenzima sintetizadora Q10(ϕ) en familias japonesas y casos esporádicos, pero la mutación no fue detectada en los pacientes con ASM de Norteamérica y Europa. Asimismo, en gemelos monocigotas y pacientes japoneses con ASM esporádica se halló una pérdida discordante del número de copias de SHC2 pero no en pacientes de Estados Unidos.

Las mutaciones, duplicaciones y triplicaciones de SNCA, que codifica la sinucleína α puede causar la enfermedad de Parkinson familiar, que en algunas personas afectadas puede tener manifestaciones similares a las de la ASM. En una gran serie de pacientes europeos se comprobó que 2 polimorfismos de un solo nucleótido del locus de SNCA se asociaron significativamente con la ASM.

Esta asociación fue confirmada en estudios de seguimiento de la replicación pero no por el análisis preliminar del primer estudio de asociación de todo el genoma. Recientemente se halló una mutación en G51D SNCA en un árbol genealógico británico con parkinsonismo juvenil autosómico dominante y signos neuropatológicos tanto de enfermedad de Parkinson como de ASM.

Hallazgos histopatológicos en el sistema nervioso

En la autopsia de pacientes con ASM comúnmente se hallan varios grados de atrofia olivopontocerebelosa y de degeneración estriatonigral, lo cual refleja ampliamente la presencia de ataxia y parkinsonismo en vida. Por otra parte, las alteraciones neurodegenerativas afectan al sistema nervioso autónomo central, incluyendo al hipotálamo, los núcleos neuroadrenérgico y serotoninérgico del tronco cerebral, el núcleo dorsal del nervio vago, el núcleo ambiguo, las columnas intermediolaterales de la médula espinal y el núcleo Onuf. En la enfermedad de larga evolución puede haber atrofia del lóbulo frontal.

Las inclusiones citoplasmáticas oligodendrogiales proteináceas, (también denominadas cuerpos de Papp-Lantos) son características histológicas de la ASM. Menos frecuente es el hallazgo de inclusiones en los núcleos oligodendrogiales, los axones neuronales, el citoplasma y los núcleos celulares. La densidad de las inclusiones citoplasmáticas refleja muy bien la distribución de las alteraciones neurodegenerativas cerebrales de los

pacientes con ASM.

Otros hallazgos comunes son la microglia activada y la astrosiis reactiva. El principal constituyente de las inclusiones citoplasmáticas gliales es la sinucleína α malformada, una proteína normalmente localizada en los axones neuronales y las sinapsis.

Por lo tanto, la ASM se clasifica como una sinucleonopatía oligodendroglial mientras que la enfermedad de Parkinson, la demencia con cuerpos de Lewy y la insuficiencia autonómica pura se caracterizan por la presencia de agregados de sinucleína α en las neuronas (cuerpos de Lewy).

Patogénesis

Aunque los mecanismos patogénicos subyacentes de la ASM no se conocen por completo, hay evidencias provenientes de modelos preclínicos y estudios postmortem que indican que es una oligodendroglíopatía primaria. La relocalización de p25 α , un estabilizador importante de la integridad de la mielina es precedido por la agregación de la sinucleína α en el soma oligodendroglial.

A esto le sigue la edematización de los oligodendrocitos y la recaptación anormal o el exceso de expresión de la sinucleína α por la oligodendroglía. La interacción entre p25 α y la sinucleína α promueve la fosforilación y la agregación de la sinucleína, primero en oligómeros y luego en inclusiones citoplasmáticas gliales.

A su vez, la formación de inclusiones citoplasmáticas gliales interfiere con el soporte neuronal que activan a las células microgliales quiescentes. Como resultado, los oligodendrocitos progresivamente disfuncionales liberan sinucleína en el espacio extracelular; esta sinucleína α alterada puede ser tomada por las neuronas vecinas para formar inclusiones citoplasmáticas neuronales.

En este punto, la neuroinflamación, la pérdida del soporte neurotrófico oligodendroglial y la disfunción neuronal provocadas por las inclusiones de sinucleína α pueden promover en forma sinérgica la muerte de las neuronas y la subsecuente astrosiis reactiva. Las especies tóxicas de sinucleína α pueden luego diseminarse como similitudes hacia otras áreas cerebrales funcionalmente conectadas, provocando el desarrollo neuronal multisistémico típico de la ASM.

Presentación clínica

Como la enfermedad de Parkinson, en el 20 al 75% de los casos, la ASM tiene una fase prodrómica, incluyendo la disfunción sexual, la incontinencia urinaria de urgencia o la retención urinaria, la hipotensión ortostática, el estridor inspiratorio y el trastorno de comportamiento con movimientos oculares rápidos durante el sueño, meses a años antes de la aparición de los síntomas motores.

Manifestaciones motoras

La presentación motora del subtipo parkinsoniano de la ASM es el parkinsonismo, con su lentitud de movimientos, rigidez y tendencia a las caídas. Los signos motores a veces son asimétricos, y también muy pronunciados. No es común la presencia de temblor de reposo pero en el 50% de los casos de los pacientes con ASM puede haber sacudones posturales irregulares y temblor intencional.

La degeneración progresiva del cuerpo estriado provoca una respuesta a la levodopa débil o nula, lo que constituye un criterio diagnóstico indispensable para el diagnóstico del subtipo parkinsoniano de la probable ASM. Sin embargo, en aproximadamente el 40% de los pacientes, al comienzo de la enfermedad se puede observar una respuesta transitoria a la levodopa, a veces acompañada por movimientos involuntarios inducidos por el fármaco, como la distonía cefálica, una contracción muscular involuntaria que provoca posturas retorcidas anormales.

La presentación motora de la ataxia cerebelosa es predominante en la presentación motora del subtipo cerebeloso de la ASM. Las manifestaciones cerebelosas consisten en una marcha con aumento de la base de sustentación, movimientos incoordinados de los miembros, temblor voluntario y nistagmus espontáneo. La presencia de espasticidad o debilidad piramidal debe poner en duda el diagnóstico de ASM, pero en el 30-50% de los casos puede haber hiperreflexia generalizada, como así signo de Babinski.

Las posturas anormales, incluyendo la flexión de la columna dorsal y la antecollis desproporcionadas (flexión del cuello muy pronunciada hacia adelante que interfiere con la alimentación, el habla y la visión) como así la distonía de las manos y los pies (16 al 42% de los pacientes). Las caídas recurrentes, la disfonía (cambios en el tono de la voz), la disartria (dificultad para articular las palabras), el babeo y la disfagia son manifestaciones definidas de la ASM avanzada.

Manifestaciones no motoras

La manifestación clave de la ASM es la aparición precoz y grave de la insuficiencia autonómica; siendo las áreas más frecuentemente afectadas la urogenital y la cardiovascular. En los varones, la disfunción eréctil ocurre comúnmente al comienzo de la enfermedad.

En la mujer, es característica la dispareunia. La disfunción urinaria incluye la micción imperiosa, la polaquiuria, la incontinencia de urgencia, nocturia y, menos comúnmente, el vaciado incompleto de la vejiga. En los varones, la insuficiencia urinaria puede estar enmascarada por la hipertrofia prostática concomitante, y en las mujeres, por la laxitud perineal (múltiparas) y el prolapso. Se hace notar que casi el 50% de estos pacientes es sometido a cirugías genitourinarias inútiles antes de haber realizado el diagnóstico correcto.

En los pacientes con ASM establecida, la manifestación principal de la insuficiencia autonómica cardiovascular es la hipotensión ortostática grave, definida como el descenso de 30 mm Hg de presión sistólica o de 15 mm Hg de presión diastólica, dentro de los 3 minutos posteriores a la basculación pasiva de la cabeza o de pasar del decúbito supino a la estación de pie.

Este cuadro se presenta como síncope recurrentes, mareos (vértigo), debilidad, náusea, temblores, cefalea o "dolor en percha" (dolor en la región del cuello y de los hombros) pero también puede ser asintomático. En la mitad de los pacientes con ASM, la hipotensión posprandial y la hipertensión supina y nocturna acompañan a la hipotensión ortostática.

Los trastornos respiratorios son característicos de la ASM. En algún momento, el 50% de los pacientes presenta estridor inspiratorio diurno o nocturno pero es más frecuente en la enfermedad avanzada que en los primeros estadios. La apnea del sueño afecta a aproximadamente el 40% de los pacientes. El estridor inspiratorio nocturno episódico y la apnea del sueño pueden ocurrir en forma simultánea.

Otras manifestaciones de la insuficiencia autonómica en la ASM son la constipación, las anomalías pupilomotoras y la insuficiencia vasomotora y hemorreoladora, lo que finalmente lleva a la disminución o la ausencia de transpiración.

La demencia o las alucinaciones visuales no son fiables para diagnosticar la ASM; estos síntomas, en presencia de parkinsonismo e insuficiencia autonómica, deben hacer sospechar la demencia con cuerpos de Lewy. Sin embargo, en un tercio de los casos se ha reportado la disfunción del lóbulo frontal con déficit de atención.

También puede haber incontinencia emocional (por. ej., el llanto o la risa inapropiados en ausencia de un contexto emocional coincidente), como así cambios conductuales, incluyendo depresión, ansiedad, ataques, pánico e ideación suicida. Por último, casi el 50% de los pacientes relata dolor discapacitante, enfermedad avanzada y distonía mientras que el sexo femenino es un posible factor de riesgo para este síntoma.

Progresión y pronóstico de la enfermedad

La ASM se caracteriza por un empeoramiento sostenido de los síntomas motores y no motores durante un promedio de 10 años, con una progresión más rápida al comienzo de la enfermedad. Aproximadamente el 50% de los pacientes requiere ayuda para caminar dentro de los 3 años del comienzo de los síntomas motores mientras que el 60% necesita una silla de ruedas luego de 5 años; el lapso medio antes de que el paciente quede postrado es de 6 a 8 años.

Las causas de muerte comúnmente incluyen la bronconeumonía, la sepsis urinaria o la muerte súbita. Esta última suele ocurrir a la noche como resultado de la parálisis aguda de ambas cuerdas vocales o la interrupción aguda del control cardiorrespiratorio por parte del tronco cerebral. Puede ser difícil aconsejar al paciente sobre su expectativa de vida porque existen informes de variantes agresivas, con una duración de la enfermedad inferior a los 3 años, y de otros casos más benignos con una supervivencia prolongada.

El comienzo del fenotipo parkinsoniano a una edad más avanzada y el desarrollo precoz de insuficiencia autonómica grave son factores pronósticos negativos, mientras que el subtipo cerebeloso y el comienzo más tardío de la insuficiencia autonómica predicen una progresión más lenta de la enfermedad.

Diagnóstico

Debido a estas manifestaciones proteiformes, la ASM puede ser mal diagnosticada, especialmente en su comienzo. La forma de presentación autonómica puede ser indistinguible de la insuficiencia autonómica pura, y el parkinsonismo con compromiso autonómico puede ser erróneamente diagnosticado como enfermedad de Parkinson.

Los pacientes con el subtipo cerebeloso suelen presentarse con ataxia cerebelosa de comienzo tardío y cuadros adicionales de insuficiencia autonómica. El fenotipo cerebeloso puede mimetizar a las ataxias inducidas por toxinas (por ej., alcohol, agentes quimioterapéuticos, plomo, litio y tolueno), a la ataxia por deficiencia de vitamina B1 o las ataxias mediadas por la inmunidad o de tipo genético como al síndrome de ataxia temblorosa asociada a X frágil, la ataxia espinocerebelosa tipo 6) o la ataxia de Friedreich de comienzo tardío.

Criterios clínicos diagnósticos

Las guías por consenso definen 3 grados de certeza para el diagnóstico de ASM: definitiva, probable y posible. Un diagnóstico definitivo de ASM requiere pruebas postmortem de diseminación de sinucleína α , la presencia de inclusiones citoplasmáticas gliales con atrofia olivopontocerebelosa concomitante o la degeneración estriatonigral.

La ASM probable se define como un trastorno esporádico y progresivo del adulto (comienzo después de 30 años), caracterizado por insuficiencia autonómica grave más parkinsonismo refractario, predominantemente a la levodopa (en el subtipo parkinsoniano) o, como ataxia cerebelosa (en el subtipo cerebeloso).

Finalmente, el diagnóstico de ASM posible se hace ante la presencia de un trastorno esporádico y progresivo de comienzo en el adulto con ataxia predominantemente parkinsoniana o cerebelosa acompañada por al menos una manifestación sugestiva de insuficiencia autonómica y al menos uno de los cuadros siguientes cuadros adicionales:

- Signo de Babinski con hiperreflexia
- Estridor en la ASM parkinsoniana
- Parkinsonismo rápidamente progresivo
- Escasa respuesta a la levodopa
- Caídas recurrentes 3 años después del comienzo de la enfermedad
- Manifestaciones cerebelosas
- Asfixia recurrente dentro de los 5 años de iniciados los síntomas motores
- Atrofia del putamen en la resonancia magnética, pedúnculo cerebeloso medio, puente de Varolio o cerebelo
- Hipometabolismo del putamen, tronco cerebral o cerebelo en la FDG-PET, en la ASM cerebelosa.

También hay que considerar los criterios de exclusión.

Investigaciones auxiliares

El diagnóstico de ASM se basa en la historia clínica y los hallazgos neurológicos. Sin embargo, las investigaciones auxiliares pueden ayudar a confirmar el diagnóstico, descartar las causas alternativas y elegir las estrategias para el manejo de la enfermedad.

Principios terapéuticos

Hasta el momento, el tratamiento es solo sintomático, incluyendo enfoques farmacológicos y no farmacológicos. Lamentablemente, dicen los autores, el nivel de evidencia para estos enfoques es bajo, con pocas excepciones.

La mayoría de los fármacos más usados son prescritos fuera de etiqueta. Los autores recomiendan un manejo multidisciplinario para obtener mejores resultados.

Manejo de los síntomas

Manifestaciones motoras

En el subtipo parkinsoniano de la ASM, se aconseja aumentar lentamente la dosis de **levodopa** para minimizar la exacerbación de la hipotensión ortostática, el edema y la náusea. Casi el 40% de los pacientes muestra una respuesta positiva transitoria a la levodopa.

En ocasiones, la suspensión escalonada de la levodopa en los pacientes que no responden a ese fármaco causa un empeoramiento abrupto y a veces irreversible de las anomalías motoras. Por lo tanto, no se recomienda suspender por completo la levodopa en los pacientes que no sufren sus efectos colaterales. Los agonistas de la dopamina brindan menos beneficios motores en la ASM pero pueden ser probados en los casos de distonía inducida por levodopa.

En cuanto a la efectividad de la **amantadina**, un antagonista selectivo de los receptores NMDA, la evidencia es controvertida. Se puede intentar el tratamiento con amantadina pero si no hay mejoría debe ser suspendido.

Las inyecciones locales de **toxina botulínica** pueden ayudar a mejorar la discapacidad de las manos, los pies o la distonía axial.

No hay tratamiento específico para los síntomas cerebelosos.

El **clonazepam** puede mejorar las mioclonías o el temblor voluntario en la ASM.

En estudios de etiqueta abierta, la **gabapentina** y la **bupiriona** también han sido efectivas en casos aislados.

Los programas de rehabilitación neurológica complementaria, incluyendo la laborterapia, la fisioterapia y la foniatría, pueden ayudar a los pacientes con los subtipos parkinsoniano o cerebeloso a prevenir la asfixia y las caídas y aumentar la capacidad física y las habilidades para la comunicación.

Manifestaciones no motoras

En los pacientes con ASM y síntomas de vejiga neurogénica debe buscarse regularmente la infección del tracto urinario. La incontinencia urinaria de urgencia por hiperactividad del detrusor puede ser tratada con agentes antimuscarínicos. Sin embargo, se debe estar alerta ante la aparición de sus efectos colaterales anticolinérgicos como al confusión y los trastornos cognitivos.

Para los pacientes que no responden al tratamiento con agentes antimuscarínicos se pueden probar las inyecciones de toxina botulínica en el músculo detrusor. La inclinación de la cabeza en 10° a 20° durante el sueño y la administración de desmopresina pueden mejorar la nocturia.

La autocateterización intermitente es el tratamiento de primera línea para la retención urinaria con volúmenes vesicales residuales posmicción >100 ml. Lamentablemente, dicen, con el tiempo, esta práctica abordaje puede causar ulceración uretral y ser necesario recurrir a la sonda suprapúbica permanente. Como una alternativa a la autocateterización en estos pacientes con ASM, las evidencias preliminares sugieren el uso de un estimulador vesical.

El agregado de terapias no farmacológicas para la retención urinaria pueden servir para mejorar la contractilidad del detrusor de la vejiga (agentes colinérgicos) o para promover la relajación del esfínter liso uretral (antagonistas del adrenoreceptor (α_1)).

El sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, puede revertir la disfunción eréctil en los hombres con ASM, pero tiene el inconveniente de empeorar la hipotensión ortostática. Como tratamiento alternativo se puede utilizar la inyección intracavernosa de prostaglandinas vasodilatadoras (por ej., alprostadil). No hay datos sobre el manejo de la disfunción sexual en las mujeres con ASM.

Los pacientes con **hipotensión ortostática** deben ser entrenados para reconocer y evitar los desencadenantes como los cambios posturales bruscos, las comidas pesadas, el esfuerzo de la tos o de la defecación y la exposición a las temperaturas calientes. Si los pacientes sufren mareos o vértigo, deben recurrir a maniobras neutralizadoras que pueden prevenir el síncope, como cruzar las piernas, ponerse en cuclillas o tensar los músculos. Otras medidas no farmacológicas para mejorar la hipotensión ortostática son aumentar la ingesta de agua y sal, mantener la cabeza elevada en la cama y usar medias compresivas o faja abdominal.

Se aconseja que la hipotensión ortostática grave sea tratada farmacológicamente para minimizar el riesgo de caídas traumáticas. Deben evitarse los fármacos con efectos colaterales hipotensores (por ej., antagonistas del calcio de acción prolongada y agentes antianginosos) o administrarse a la noche. La Food and Drug Administration de EE. UU. ha aprobado el uso de **midodrina y droxidopa**, agentes simpaticomiméticos que aumentan el tono arteriolar, específicamente para el tratamiento sintomático de la hipotensión ortostática neurogénica. Puede ser útil la administración de fludrocortisona (uso no etiquetado), además de aumentar el volumen intravascular.

Para el tratamiento de la hipotensión ortostática asociada a la insuficiencia autonómica también pueden obtenerse efectos beneficiosos de otros fármacos usados fuera de etiqueta. La exacerbación de la hipertensión en la posición supina es un efecto colateral frecuente del tratamiento de la hipotensión ortostática y es necesario monitorear a los pacientes que reciben estas terapias.

En presencia de hipertensión supina se debe evitarse acostarse durante el día y es conveniente ingerir un bocadillo antes de acostarse como así elevar la cabeza para dormir, lo cual puede controlar las formas leves de hipertensión nocturna. Si mediante una presurometría de 24 horas se constata hipertensión nocturna en relación con los registros diurnos y no hay respuesta a las medidas no farmacológicas, entonces pueden indicarse agentes antihipertensivos de acción corta.

La **hipotensión posprandial** puede ser minimizada evitando el alcohol y la ingesta calórica excesiva en una sola comida o aumentando el consumo de agua y café. En los casos graves, pueden ser útiles la cafeína, la octreotida o el acarbose, antes de comer. La presión positiva continua de la vía aérea—o en casos resistentes, la presión positiva bifásica—es el tratamiento de elección para los pacientes con ASM que presentan estridor

inspiratorio nocturno aislado o apnea del sueño.

Para los casos más graves se puede considerar la inyección unilateral de toxina botulínica en los aductores de la cuerda vocal. La traqueostomía puede aliviar la obstrucción de la vía aérea a nivel de la laringe y prevenir las crisis respiratorias provocadas por la parálisis bilateral aguda de los abductores de las cuerdas vocales pero no elimina el riesgo de muerte súbita porque el peligro de apnea del sueño fatal sigue existiendo.

El glicopirrolato oral o las inyecciones de toxina botulínica en las glándulas salivales (para disminuir la producción de saliva) pueden aliviar el babeo que resulta de la deglución alterada en la ASM avanzada. Los espesantes líquidos (por ej., la miel) y la posición con el mentón hacia abajo durante la deglución pueden aliviar la disfagia. En los estadios avanzados, la gastrostomía endoscópica percutánea permite la alimentación enteral y disminuye el riesgo de neumonía por aspiración, pero requiere ser discutido con el paciente y obtener su consentimiento informado.

La constipación puede ser muy difícil de tratar en los pacientes con ASM. Se pueden conseguir resultados satisfactorios tomando medidas alimentarias y administrando regularmente agentes que aumenten osmóticamente el volumen de las heces.

Para el tratamiento del trastorno de comportamiento del sueño con los movimientos oculares rápidos grave se puede indicar clonazepam en dosis bajas al acostarse, pero se puede agravar el estridor nocturno o la apnea del sueño. En esta situación, la evidencia preliminar muestra que la melatonina puede ser un tratamiento alternativo.

En general, el **deterioro cognitivo** que se presenta en la ASM no requiere tratamiento pero puede ser necesaria la intervención farmacológica para aquellos con depresión grave, ansiedad o incontinencia emocional. Son preferibles los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina a los antidepresivos tricíclicos porque son más efectivos y tienen menor posibilidad de empeorar la hipotensión ortostática y la retención urinaria.

Hacia la modificación de la enfermedad

Se requieren biomarcadores específicos para la ASM, con el fin de facilitar su identificación temprana y el enrolamiento de los pacientes en ensayos de modificadores de la enfermedad clínica en sus estadios iniciales o aun presintomático. Quizás sorprenda que la sinucleína α de la sangre y el líquido cefalorraquídeo no sea sensible ni específica de la ASM.

Es necesario mayor investigación sobre biomarcadores como la sinucleína α oligomérica fosforilada u otros como la cadena liviana neurofilamento, el ligando FLT3 y, la tau total o amiloide (que también pueden estar combinados con la sinucleína α) en los líquidos corporales.

La evidencia preliminar indica que la tomografía por emisión de positrones con 11C-2-(2-[2-dimetilaminothiazol-5-yl]etenil)-6-(2-[fluoro]etoxi) benzoxazol, un ligando de la sinucleína α , permitiría visualizar la densidad de las inclusiones citoplasmáticas gliciales en las regiones del cerebro in vivo. Si se logra replicar y estandarizar este abordaje puede convertirse en un marcador de imágenes molecular para el diagnóstico efectivo y el pronóstico de las ASM.

En la última década y gracias a otras investigaciones como la del European Multiple System Atrophy Study Group, del French Multiple System Atrophy Reference Center y del U.S. Autonomic Disorders Consortium, se han completado varios estudios de intervención de agentes neuroprotectores activos, utilizando como resultado principal las tasas de declinación motora y los hallazgos en las imágenes por resonancia magnética o de la tomografía por emisión de positrones, como medidas de los resultados secundarios.

Hasta ahora, a pesar de la evidencia preclínica a favor de la neuroprotección, el riluzol, la minociclina, la rifampicina y la asagilina no han mostrado beneficios. Los factores que pueden ser responsables de las fallas terapéuticas en estos estudios son varios.

Actualmente, es posible que los modelos preclínicos de ASM disponibles no reflejen la complejidad patológica de la ASM, los protocolos de ambiente preclínico pueden ser sustancialmente diferentes de los humanos, y los puntos finales clínicos pueden ser insuficientes para detectar los efectos modificadores de la enfermedad en el corto plazo. Por otra parte, un compuesto protector putativo podría ser efectivo en un estadio precoz y aun preclínico de la enfermedad pero inútil en estadios posteriores, cuando ya se ha perdido mucha de la reserva neuronal.

Un estudio aleatorizado y controlado con placebo de pacientes con el subtipo cerebeloso mostró que la infusión intraarterial de células madre mesenquimáticas autólogas, seguida de 3 infusiones intravenosas de células madre con 1 mes de diferencia atenuó la progresión clínica como así la pérdida del metabolismo de la glucosa cerebral y la densidad de la sustancia gris, al año de seguimiento.

Sin embargo, tanto en el grupo tratado como en el grupo placebo se observaron lesiones isquémicas cerebrales (sintomáticas solamente en 1 paciente), lo que pudo haber estado relacionado con el procedimiento de administración mismo, pero en algunos pacientes no pueden descartarse los accidentes cerebrovasculares asintomáticos inducidos por las células madre.

Hasta el momento no está claro cuál es el mecanismo de acción exacto del tratamiento con células madre en la ASM. Si no reemplazan las neuronas perdidas, las células madre podrían evitar la degeneración nerviosa mediante la liberación de factores neurotróficos o la atenuación de la inflamación nerviosa. "En nuestra opinión," dicen los autores, "el resultado del tratamiento con células madre mesenquimáticas para la ASM dependerá del diseño cuidadoso de los protocolos informados por los estudios preclínicos."

Los ensayos futuros se beneficiarán del descubrimiento de los objetivos intervencionistas acelerados, el desarrollo de biomarcadores y el reclutamiento temprano de los pacientes. Con este propósito se ha establecido un registro global de la ASM (GLOMSAR) por parte del International Parkinson and Movement Disorder Society Study Group on Multiple System Atrophy, con apoyo de la U.S. Multiple System Atrophy Coalition (www.multiple-system-atrophy.org).

Comentario y resumen objetivo: Dra. Marta Papponetti

Bibliografía

1. Quinn N. Multiple system atrophy —the nature of the beast. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; Suppl: 78-89.
2. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. Neurology 1997; 49: 1284-8.

3. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771-5.
4. Gilman S, May SJ, Shults CW, et al. The North American Multiple System Atrophy Study Group. *J Neural Transm* 2005; 112: 1687-94.
5. K. Illensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25: 2604-12.
6. Kim HJ, Jeon BS, Lee JY, Yun JY. Survival of Korean patients with multiple system atrophy. *Mov Disord* 2011; 26: 909-12.
7. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002; 125: 1070-83.
8. Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F, Quinn NP. Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy: a meta-analysis. *Neurology* 1997; 48: 384-93.
9. Wenning GK, Geser F, Krismer F, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12: 264-74.
10. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain* 1998; 121: 589-600.
11. Petrovic IN, Ling H, Asi Y, et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012; 27: 1186-90.
12. Itoh K, Kasai T, Tsuji Y, et al. Definite familial multiple system atrophy with unknown genetics. *Neuropathology* 2014; 34: 309-13.
13. Stemberger S, Scholz SW, Singleton AB, Wenning GK. Genetic players in multiple system atrophy: unfolding the nature of the beast. *Neurobiol Aging* 2011; 32(10): 1924.e5-1924.e14.
14. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2014; 369: 233-44.
15. Ferguson MC, Garland EM, Hedges L, et al. SHC2 gene copy number in multiple system atrophy (MSA). *Clin Auton Res* 2014; 24: 25-30.
16. Sasaki H, Emi M, Iijima H, et al. Copy number loss of (src homology 2 domain containing)-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. *Mol Brain* 2011; 4: 24.
17. Gwinn K, Devine MJ, Jin LW, et al. Clinical features, with video documentation, of the original familial Lewy body parkinsonism caused by α -synuclein triplication (Iowa kindred). *Mov Disord* 2011; 26: 2134-6.
18. Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2009; 65: 610-4.
19. Al-Chalabi A, Dürr A, Wood NW, et al. Genetic variants of the alpha-synuclein gene SNCA are associated with multiple system atrophy. *PLoS One* 2009; 4(9): e7114.
20. Sailer A. First genome-wide association study in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2012; 27: Suppl 1: S467.
21. Kiely AP, Asi YT, Kara E, et al. α -Synucleinopathy associated with G51D SNCA mutation: a link between Parkinson's disease and multiple system atrophy? *Acta Neuropathol* 2013; 125: 753-69.
22. Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38: 4-24.
23. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 988-1001.
24. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci* 1989; 94: 79-100.
25. Ozawa T, Paviour D, Quinn NP, et al. The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain* 2004; 127: 2657-71.
26. Spillantini MG, Crowther RA, Jakes R, Cairns NJ, Lantos PL, Goedert M. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett* 1998; 251: 205-8.
27. Wenning GK, Stefanova N, Jellinger KA, Poewe W, Schlossmacher MG. Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy. *Ann Neurol* 2008; 64: 239-46.
28. Song YJ, Lundvig DM, Huang Y, et al. p25alpha Relocalizes in oligodendroglia from myelin to cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. *Am J Pathol* 2007; 171: 1291-303.
29. Asi YT, Simpson JE, Heath PR, et al. Alpha-synuclein mRNA expression in oligodendrocytes in MSA. *Glia* 2014; 62: 964-70.
30. Reyes JF, Rey NL, Bousset L, Melki R, Brundin P, Angot E. Alpha-synuclein transfers from neurons to oligodendrocytes. *Glia* 2014; 62: 387-98.
31. Watts JC, Giles K, Oehler A, et al. Transmission of multiple system atrophy prions to transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110: 19555-60.
32. Jecmenica-Lukic M, Poewe W, Tolosa E, Wenning GK. Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 11: 361-8.
33. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord* 1997; 12: 133-47.
34. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 300-3.
35. Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, Idilhet M, Payan C, Leigh PN. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain* 2009; 132: 156-71.
36. K. Illensperger M, Geser F, Seppi K, et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23: 1093-9.
37. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 65-9.
38. Beck RO, Betts CD, Fowler CJ. Genitourinary dysfunction in multiple system atrophy: clinical features and treatment in 62 cases. *J Urol* 1994; 151: 1336-41.
39. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670-6.
40. Freeman R. Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 2008; 358: 615-24.
41. Goldstein DS, Pechnik S, Holmes C, Eldadah B, Sharabi Y. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42: 136-42.
42. Ghorayeb I, Bioulac B, Tison F. Relationship between stridor and sleep apnoea syndrome: is it as simple as that? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 512-3.
43. Sakakibara R, Odaka T, Uchiyama T, et al. Colonic transit time, sphincter EMG, and rectoanal videomanometry in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2004; 19: 924-9.
44. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog JE, et al. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson disease, with and without autonomic

failure. *Arch Neurol* 2009; 66: 742-50.

45. Klein C, Brown R, Wenning G, Quinn N. The "cold hands sign" in multiple system atrophy. *Mov Disord* 1997; 12: 514-8.
46. Stankovic I, Krismer F, Jesic A, et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov Disord* 2014; 29: 857-67.
47. Tison F, Wenning GK, Volonte MA, Poewe WR, Henry P, Quinn NP. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996; 243: 153-6.
48. Wakabayashi K, Mori F, Nishie M, et al. An autopsy case of early ("minimal change") olivopontocerebellar atrophy (multiple system atrophy-cerebellar). *Acta Neuropathol* 2005; 110: 185-90.
49. Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhães M, Daniel SE, Quinn NP. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117: 835-45.
50. O'Sullivan SS, Massey LA, Williams DR, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain* 2008; 131: 1362-72.
51. Roncevic D, Palma JA, Martinez J, Goulding N, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *J Neural Transm* 2014; 121: 507-12.
52. Fanciulli A, Strano S, Colosimo C, Caltagirone C, Spalletta G, Pontieri FE. The potential prognostic role of cardiovascular autonomic failure in α -synucleinopathies. *Eur J Neurol* 2013; 20: 231-5.
53. Figueroa JJ, Singer W, Parsaik A, et al. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival. *Mov Disord* 2014; 29:1151-7.
54. Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD. Multiple system atrophy of the cerebella type: clinical state of the art. *Mov Disord* 2014; 29: 294-304.
55. Brooks DJ, Seppi K. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24:949-64.
56. Apartis E, Blancher A, Meissner WG, et al. FXTAS: new insights and the need for revised diagnostic criteria. *Neurology* 2012; 79: 1898-907.
57. Goldstein DS. Sympathetic neuroimaging. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 365-70.
58. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 423-5.
59. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996; 11: 268-72.
60. Goldstein DS, Holmes C, Sharabi Y, Brentzel S, Eisenhofer G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 2003; 60: 1327-32.
61. Kaufmann H, Oribe E, Miller M, Knott P, Wiltshire-Clement M, Yahr MD. Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1992; 42:590-3.
62. Fanciulli A, Strano S, Ndayisaba JP, et al. Detecting nocturnal hypertension in Parkinson's disease and multiple system atrophy: proposal of a decision-support algorithm. *J Neurol* 2014; 261: 1291-9.
63. Low PA, Tomalia VA, Park KJ. Autonomic function tests: some clinical applications. *J Clin Neurol* 2013; 9: 1-8.
64. Vodusek DB. How to diagnose MSA early: the role of sphincter EMG. *J Neural Transm* 2005; 112: 1657-68.
65. Kimber J, Mathias CJ, Lees AJ, et al. Physiological, pharmacological and neurohormonal assessment of autonomic function in progressive supranuclear palsy. *Brain* 2000; 123: 1422-30.
66. Kimber JR, Watson L, Mathias CJ. Distinction of idiopathic Parkinson's disease from multiple-system atrophy by stimulation of growth-hormone release with clonidine. *Lancet* 1997; 349: 1877-81.
67. Pellecchia MT, Longo K, Pivonello R, et al. Multiple system atrophy is distinguished from idiopathic Parkinson's disease by the arginine growth hormone stimulation test. *Ann Neurol* 2006; 60:611-5.
68. Rey MV, Perez-Lloret S, Pavy-Le Traon A, Meissner WG, Tison F, Rascol O. A cross-sectional study on drug use in multiple system atrophy. *CNS Drugs* 2014; 28:483-90.
69. Fanciulli A, Wenning GK. Treatment. In: Wenning GK, Fanciulli A, ed. *Multiple system atrophy*. Vienna: Springer-Verlag, 2014: 169-94.
70. Wenning GK. Placebo-controlled trial of amantadine in multiple-system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 2005; 28:225-7.
71. Gazulla J, Benavente MI. Improvements in the symptoms of olivopontocerebellar atrophy with gabapentin. *Rev Neurol* 2005; 40: 285-8.
72. Heo JH, Lee ST, Chu K, Kim M. The efficacy of combined estrogen and buspirone treatment in olivopontocerebellar atrophy. *J Neurol Sci* 2008; 271: 87-90.
73. Jain S, Dawson J, Quinn NP, Playford ED. Occupational therapy in multiple system atrophy: a pilot randomized controlled trial. *Mov Disord* 2004; 19: 1360-4.
74. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006; 21: 737-45.
75. Hussain IF, Brady CM, Swinn MJ, Mathias CJ, Fowler CJ. Treatment of erectile dysfunction with sildenafil citrate (Viagra) in parkinsonism due to Parkinson's disease or multiple system atrophy with observations on orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:371-4.
76. Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC, et al. Neurogenic orthostatic hypotension: a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med* 1993; 95: 38-48.
77. Wright RA, Kaufmann HC, Perera R, et al. A double-blind, dose-response study of midodrine in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 1998; 51: 120-4.
78. Low PA, Gilden JL, Freeman R, Sheng KN, McElligott MA. Efficacy of midodrine vs placebo in neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, double-blind multicenter study. *JAMA* 1997; 277: 1046-51.
79. Freeman R, Landsberg L, Young J. The treatment of neurogenic orthostatic hypotension with 3,4-DL-threo-dihydroxyphenylserine: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1999;53: 2151-7.
80. Chobanian AV, Volicer L, Tiff CP, Gavras H, Liang CS, Faxon D. Mineralocorticoid- induced hypertension in patients with orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 1979; 301: 68-73.
81. Jordan J, Shannon JR, Biaggioni I, Norman R, Black BK, Robertson D. Contrasting actions of pressor agents in severe autonomic failure. *Am J Med* 1998; 105: 116-24.
82. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Auton Res*

2003; 13: 106-8.

83. Singer W, Opfer-Gehrking TL, McPhee BR, Hiltz MJ, Bharucha AE, Low PA. Acetylcholinesterase inhibition: a novel approach in the treatment of neurogenic orthostatic hypotension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1294-8.
84. Perera R, Isola L, Kaufmann H. Effect of recombinant erythropoietin on anemia and orthostatic hypotension in primary autonomic failure. *Clin Auton Res* 1995; 5:211-3.
85. Fouad-Tarazi FM, Okabe M, Goren H. Alpha sympathomimetic treatment of autonomic insufficiency with orthostatic hypotension. *Am J Med* 1995; 99: 604-10.
86. Onrot J, Goldberg MR, Biaggioni I, Hollister AS, Kingaid D, Robertson D. Hemodynamic and humoral effects of caffeine in autonomic failure: therapeutic implications for postprandial hypotension. *N Engl J Med* 1985; 313: 549-54.
87. Alam M, Smith G, Bleasdale-Barr K, Pavitt DV, Mathias CJ. Effects of the peptide release inhibitor, octreotide, on daytime hypotension and on nocturnal hypertension in primary autonomic failure. *J Hypertens* 1995; 13: 1664-9.
88. Fukushima T, Asahina M, Fujinuma Y, et al. Role of intestinal peptides and the autonomic nervous system in postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2013; 260: 475-83.
89. Iranzo A. Management of sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2005; 6: 297-300.
90. Merlo IM, Occhini A, Pacchetti C, Alfonsi E. Not paralysis, but dystonia causes stridor in multiple system atrophy. *Neurology* 2002; 58: 649-52.
91. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The Movement Disorder Society evidence- based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2011;26: Suppl 3: S42-S80.
92. Mancini F, Zangaglia R, Cristina S, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of botulinum toxin type A in the treatment of drooling in parkinsonism. *Mov Disord* 2003; 18: 685-8.
93. Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2001; 16: 1176-7.
94. Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med* 2003; 4: 281-4.
95. Zhang F, Chen J, Zhao L, Dong C. Candidate biomarkers of multiple system atrophy in cerebrospinal fluid. *Rev Neurosci* 2014; 25: 653-62.
96. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain* 2010; 133: 1772-8.
97. Dodel R, Spottke A, Gerhard A, et al. Minocycline 1-year therapy in multiple-system-atrophy: effect on clinical symptoms and [(11)C] (R)-PK11195 PET (MEMSA-trial). *Mov Disord* 2010; 25: 97-107.
98. Low PA, Robertson D, Gilman S, et al. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 268-75.
99. Poewe W, Barone P, Gliadi N, et al. A randomized, placebo-controlled clinical trial to assess the effects of rasagiline in patients with multiple system atrophy of parkinsonian subtype. *Mov Disord* 2012; 27: Suppl 1: S390.
100. Lee PH, Lee JE, Kim HS, et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2012; 72: 32-40.
101. Stemberger S, Jamnig A, Stefanova N, Lepperdinger G, Reindl M, Wenning GK. Mesenchymal stem cells in a transgenic mouse model of multiple system atrophy: immunomodulation and neuroprotection.