

Diagnóstico clínico de atrofia de múltiples sistemas en una serie de casos

Armando Sánchez-Jordán^{1,2}, Yazmín Martínez-López^{1,3}, Marie-Catherine Boll¹

RESUMEN

La atrofia de múltiples sistemas (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y esporádica, clínicamente caracterizada por parkinsonismo, ataxia cerebelosa, disfunción autonómica y signos piramidales. *Objetivo:* evaluar la exactitud en el diagnóstico de la AMS mediante la aplicación de criterios clínicos. *Material y métodos:* se examinaron las historias clínicas de 21 pacientes con sospecha de AMS en la visita inicial de acuerdo a la clasificación internacional de enfermedades (CIE-10), atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en los últimos 5 años. Se analizaron mediante una serie de criterios clínicos positivos y negativos para el diagnóstico de AMS basados en los publicados por Quinn, el segundo consenso de AMS y la escala unificada sobre AMS (UMSARS). Después los diagnósticos fueron confirmados con el seguimiento, pruebas complementarias, con los estudios de neuroimagen. *Resultados:* se analizó el cuadro clínico de 8 hombres y 13 mujeres con una edad promedio de 52 años (16 DE). Únicamente 5 pacientes (24%) tenían criterios de AMS probable, concordaron con el constructo diagnóstico en un 100%. *Discusión:* la AMS es una enfermedad difícil de diagnosticar por sus características clínicas que son similares a las de la enfermedad de Parkinson y la ataxia espinocerebelosa. Una valoración cuidadosa de las manifestaciones autonómicas es importante para establecer el diagnóstico diferencial con otras patologías. *Conclusión:* es necesario utilizar una herramienta estandarizada para el diagnóstico clínico, como el tabulador de criterios que elaboramos, resultó altamente específico (93.75%) para el diagnóstico de AMS.

Palabras clave: atrofia de múltiples sistemas (AMS), disautonomía, ataxia cerebelosa, parkinsonismo.

Clinical diagnosis of multiple system atrophy in a number of cases

ABSTRACT

Multiple systems atrophy (MSA) is a progressive and sporadic neurodegenerative disorder, clinically characterized by parkinsonism, cerebellar ataxia, autonomic dysfunction, and pyramidal signs. The purpose of this work is to evaluate the accuracy in the diagnosis of MSA through the evaluation of clinical criteria. *Methods:* We examined the history of 21 patients with a diagnosis of MSA according to the International Classification of Diseases (ICD-10), attended at the National Institute of Neurology and Neurosurgery in the last 5 years. They were analyzed by the mean of a simple clinical chart composed by positive and negative criteria, and based on those published by Quinn, the second consensus on MSA and the unified multiple systems atrophy rating scale (UMSARS). Later, the diagnoses were confirmed through the follow up, complementary studies and neuroimage. *Results:* 8 men and 13 women were analyzed with an average age of 52 years (16 SD). Only 5 patients (24%) fulfilled the probable AMS criteria and in agreement with the diagnostic construct in a 100%. *Discussion:* AMS is a difficult condition to diagnose due to its clinical features similar to Parkinson's disease and spinocerebellar ataxia. A thorough evaluation of the autonomic symptomatology is important to perform a differential diagnosis to distinguish AMS from other pathologies. *Conclusion:* We present here a simple standardized tool for the clinical diagnosis, which resulted highly specific (93.75%) for probable AMS.

Key words: multiple system atrophy MSA, disautonomy, cerebellar ataxia, parkinsonism.

La atrofia de múltiples sistemas (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa de inicio en la edad adulta, se caracteriza clínicamente por una combinación variable de disautonomía, parkinsonismo que no responde bien a la levodopa y signos cerebelosos. En 1969 fue acuñado el término AMS, para denominar la enfermedad que combina la degeneración nigroestriada (SND), la atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) y el síndrome de Shy-Drager¹⁻³. En 1989, Quinn reconoció que el síndrome de Shy-Drager, la degeneración nigroestriada (SND) y la atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) son una sola enfermedad cuya patología se localiza en la sustancia negra, putamen, núcleo olivar inferior, puente, y tronco encefálico; así como, en las columnas internodiolaterales de la médula espinal. Es conocida como una sinucleinopatía debida a la acumulación de alfa sinucleína mal plegada en las inclusiones citoplasmáticas oligodendrogiales y neuronales. Estos hallazgos anatomopatológicos permiten proporcionar el diagnóstico definitivo⁴⁻⁸.

La epidemiología de la AMS en la población general es poco conocida. Se estima una incidencia de 0.6 por cada 100,000 personas al año, y de 3 por cada 100,000 en personas mayores de 50 años. Con una media de edad de inicio de 60 y sobrevida de 7 a 9 años. La prevalencia alcanza un rango de 1-9 por 100,000 habitantes⁹.

El diagnóstico de la enfermedad sigue siendo predominantemente clínico, esto es importante, ya que identificar la enfermedad oportunamente, conlleva a un mejor manejo y pronóstico del paciente. En 1998 se realizó la conferencia consenso sobre la AMS, donde se establecieron los criterios diagnósticos de la enfermedad. A partir de estudios clínicos, neuropatológicos y de imagen, se logró un gran avance en el conocimiento de la enfermedad, lo que llevó a la realización de la segunda Conferencia Consenso en 2008, donde se organizó una nueva evaluación de los criterios diagnósticos (tabla 1), por primera vez se incluyó el diagnóstico por medio de neuroimagen^{2,10}.

El diagnóstico de AMS se divide en 3 grupos: AMS posible, AMS probable y AMS definitiva, basándose en las principales características autonómicas, urogenital, parkinsonismo y disfunción cerebelosa, junto con características adicionales. Existen 2 categorías: la AMS con predominio parkinsoniano (AMS-P) y la AMS con ataxia cerebelosa (AMS-C) (tabla 2)¹¹.

Asimismo, no se recomienda la designación de AMS mixta, para describir la combinación de ataxia cerebelosa y parkinsonismo. El error más común que ocurre al diagnosticar es confundir la AMS-P con la enfermedad de Parkinson idiopática.

Tabla 1. Criterios para establecer el diagnóstico clínico de AMS de acuerdo al segundo consenso¹⁰.

1. *Falla del sistema autónomo*
 - a. Hipotensión ortostática (20 mmHg sistólica y 10 mmHg diastólica).
 - b. Incontinencia urinaria o vaciado incompleto de la vejiga.
 - c. Disfunción eréctil en hombres.
2. *Parkinsonismo*
 - a. Bradicinesia acompañada de rigidez, temblor o inestabilidad postural.
3. *Disfunción cerebelosa*
 - a. Marcha atáxica acompañada de disartria, falta de coordinación de miembros o nistagmo.

Tabla 2. Categorías de la AMS.

AMS P: es la categoría donde predominan signos extrapiramidales. En algunas ocasiones se le llama SND ó variante parkinsoniana.

AMS C: es la categoría donde predomina la ataxia cerebelosa. En ocasiones se le denomina AOPC esporádica.

La designación de AMS P ó AMS C depende del rasgo predominante al momento de la evaluación, el cual puede cambiar con el paso del tiempo.

De igual manera, la presentación autonómica de la AMS puede confundirse con la falla autonómica pura, además, se deben descartar otras entidades como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración cortico-basal (DCB). En cuanto a la variante cerebelosa, existe ocasiones en que la ataxia de Friedreich de inicio tardío puede ser mal diagnosticada como AMS-C, así como SCA 2 y 3, las cuales presentan una combinación de características cerebelosas y parkinsonianas¹¹.

En cuanto a los criterios de exclusión, nunca se ha presentado un caso de AMS, debajo de los 30, o después de los 75 años de edad. Del mismo modo la historia familiar de ataxia o parkinsonismo excluyen el diagnóstico de la enfermedad.

Un cuadro de demencia o alteración del lóbulo frontal, puede ser muy difícil de encontrarse en la AMS,

Recibido: 2 julio 2012. Aceptado: 17 julio 2012.

¹Laboratorio de Investigación Clínica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. ²Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México. ³Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Correspondencia: Marie-Catherine Boll. Laboratorio de Investigación Clínica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: bollneur@servidor.unam.mx

por lo que se considera un criterio de exclusión. En la exploración física, el temblor de *cuenta monedas*, neuropatía, afasia, síndrome de la mano alienada y la disfunción parietal; son otros datos que descartan la AMS. Además, los movimientos sacádicos lentos son más indicativos de PSP o SCA 2, mientras que en la AMS, es normal encontrar sacudidas de onda cuadrada, movimientos sacádicos hipométricos, *nistagmo* y limitación al levantar la mirada¹¹.

La AMS definitiva sólo puede establecerse mediante examen *pos mortem*. Se confirma por la presencia de IGC de alta densidad en asociación con cambios degenerativos en las vías estriato nigricas y olivo ponto cerebelosas. En pacientes con falla autonómica e hipotensión ortostática, la combinación de niveles normales de norepinefrina en posición supina, que no se eleva significativamente con la posición vertical, es sugerente de AMS¹.

La gammagrafía con yodo-1,2,3 metaiodo-bezilguanidina (MIBG) es una herramienta útil para diferenciar la enfermedad de Parkinson y AMS, ya que posee una sensibilidad de 90% y una especificidad del 95%. La ligera hiperintensidad de los márgenes laterales del putamén en la MRI en 3T es un hallazgo característico en pacientes con AMS en la que participa el sistema extrapiramidal. En las series de T2 podemos encontrar hipointensidad en putamén por depósito de hierro e intensidad cruciforme en el puente, conocido como el signo de bollo en cruz, el cual es útil pero no específico de la AMS¹².

Al utilizar el 2-[fluorina-18]fluoro-2-desoxi-D-glucosa (FDG); en la tomografía por emisión de positrones (PET); se puede diferenciar la AMS y la enfermedad de Parkinson, ya que el índice caudado-putamen, el cual mide la diferencia de absorción del FDG entre el núcleo caudado y putamen es menor en pacientes con AMS que en pacientes con Parkinson¹³.

Otros exámenes que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad son la prueba de función autonómica, electromiograma del esfínter y medición del volumen residual de orina por ultrasonido. Entre las pruebas realizadas para evaluar la hipotensión ortostática, destaca la prueba de la mesa inclinada o basculante, en la cual, el paciente es colocado sobre una mesa y llevado desde 0°, hasta una inclinación de 60 a 80°, con lo cual se evalúan los mecanismos del sistema nervioso autónomo sobre el sistema circulatorio¹.

OBJETIVO

Debido al poco conocimiento de la enfermedad en México, nos propusimos identificar las características clínicas de los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez,

en los últimos 5 años con diagnóstico de AMS en la nota inicial ó clasificados en la CIE-10 y confrontarlos con un constructo de AMS y una serie de criterios clínicos para implementar la veracidad de nuestro neurodiagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un tabulador de criterios clínicos positivos y de exclusión (tabla 3) basado en los de Quinn¹⁴, la escala unificada¹⁵ y el segundo consenso sobre AMS¹⁰ que se confrontó con un estándar diagnóstico (criterios del consenso, seguimiento clínico, estudios de gabinete y neuroimagen), se analizaron las historias clínicas de 21 sujetos con sospecha de AMS.

Tabla 3. Criterios clínicos utilizados para el diagnóstico de AMS.

Criterios positivos	Criterios negativos
Hipotensión ortostática o síncope	Edad inferior a 30 años
Incontinencia urinaria, fecal, o disfunción eréctil	Historia familiar de enfermedad similar
Parkinsonismo con mala respuesta a levodopa	Demencia o alucinaciones no relacionadas con el tratamiento
Síndrome cerebeloso	Crisis convulsiva
Síndrome piramidal	Focalización neurológica

Se analizó la información de 21 sujetos (8M, 13F) con edad promedio de 52 años (16DE), mediante la elaboración de una curva ROC. Se colectaron en la historia clínica, consulta y por teléfono, los criterios positivos y negativos para el diagnóstico de AMS, después se examinaron y/o contactaron a los pacientes y se revisaron los estudios de neuroimagen para orientar el diagnóstico definitivo.

RESULTADOS

Según los criterios clínicos utilizados en nuestra evaluación, únicamente 5 sujetos (24%) tienen el diagnóstico de AMS probable y concordaron con el constructo diagnóstico en un 100% (figura 1). De estos, sólo un paciente tuvo diagnóstico de AMS corroborado por 3 especialistas de México y Estados Unidos de Norteamérica (figura 2). Se encontró otro paciente que cumplió con los criterios para probable AMS variante cerebelosa; sin embargo, el estudio de neuroimagen estableció el diagnóstico de enfermedad desmielinizante. Éste sujeto con esclerosis múltiple se identificó como *falso positivo*, se detectaron 4 pacientes con enfermedad de Parkinson y 4 con ataxia espinocerebelosa, los pacientes restantes, finalmente tenían otro diagnóstico (tabla 4).

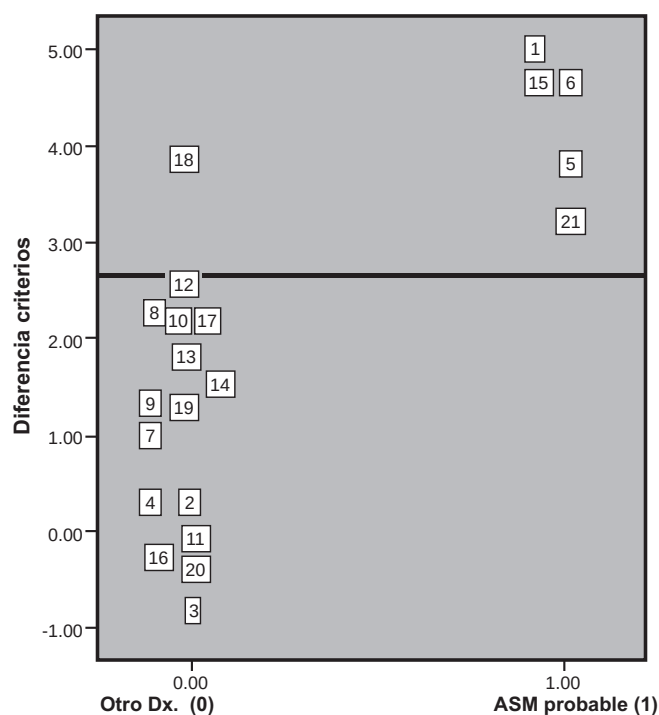


Figura 1. Dispersión de diagnósticos de la serie de casos de acuerdo a los criterios clínicos de AMS.

Tabla 4. Relación entre diagnósticos y número de casos.

Diagnóstico	Número de casos
Probable MSA P	2
Probable MSA C	3
Demencia de cuerpo de Lewy	1
Demencia mixta/ Parkinson	3
Ataxia espinocerebelosa no definida	3
Ataxia espinocerebelosa 17	1
Ataxia/ epilepsia	1
Enfermedad de Parkinson	4
Enfermedad de Binswanger/posible MSA C	1
Enfermedad de Wilson	1
Esclerosis múltiple	1
Total de casos	21

La concordancia entre estos resultados obtenidos en dos evaluaciones distintas fue el (100%). No se encontraron falsos negativos, definidos como puntaje inferior a +3 cuando si padecen AMS probable, de tal manera que la sensibilidad de la prueba podría alcanzar un 100%. Un estudio más extenso y con comprobación *pos mortem* lo confirmaría.

DISCUSIÓN

La AMS es una enfermedad difícil de diagnosticar porque sus características clínicas son similares a las

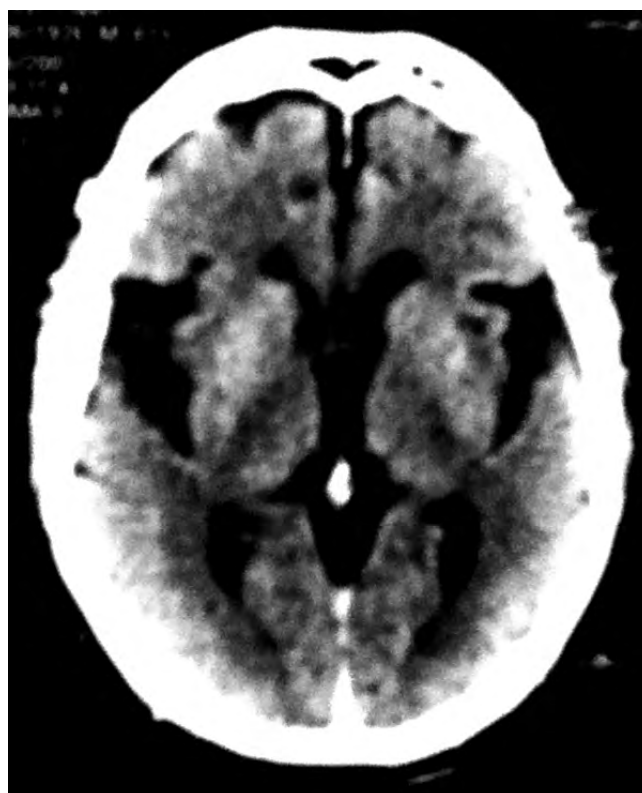


Figura 2. Tomografía axial computarizada de un paciente con AMS probable mostrando surcos centrales profundos, leve dilatación del tercer y parte del cuarto ventrículo así como hiperdensidad del estriado.

de la enfermedad de Parkinson y ataxia espinocerebelosa^{10,16}. Existen pocos estudios clínico-patológicos para evaluar la precisión del diagnóstico, pero se estima que tiene una exactitud del diagnóstico clínico establecido por expertos, sólo de un 80%¹⁷⁻¹⁸. La AMS es una de las principales patologías que conforman los diagnósticos erróneos. Hughes, *et al*, encontraron en un estudio clínico patológico de 24 casos mal diagnosticados como enfermedad de Parkinson que 5 pacientes (20%) correspondían a AMS¹⁹. La valoración completa de las manifestaciones autonómicas es importante para establecer el diagnóstico diferencial entre dichas patologías. Los dominios que son significativamente diferentes entre la AMS y la enfermedad de Parkinson; son aquellos que controlan la presión arterial (síncope, intolerancia ortostática y síntomas vasomotores) y disfunción secretomotora, vesical y del sueño²⁰. Consideramos que la valoración de la función autonómica mediante instrumentos estandarizados puede mejorar la precisión del diagnóstico de la enfermedad. Se trata de estudios clínicos (escala COMPASS) como cardiovasculares (prueba de la mesa basculante, estudios radioisotópicos de la denervación sináptica) y urogenitales (electromiografía de esfínter

vesical). Cabe mencionar que en muchos casos de SCA y algunos de parkinsonismo el diagnóstico definitivo es molecular.

CONCLUSIONES

El diagnóstico definitivo de la enfermedad sigue siendo únicamente por estudio neuropatológico. A pesar de incluir esta entidad como posibilidad diagnóstica en muchas ocasiones, es importante reconocer que la prevalencia de la enfermedad ha sido subestimada, ya que muchos pacientes pueden permanecer mal diagnosticados, en especial como enfermedad de Parkinson. El conocimiento de los criterios diagnósticos de la enfermedad, sigue siendo la principal herramienta para realizar un diagnóstico acertado. Es por esta razón que debemos hacer énfasis en el conocimiento de estos criterios y la evaluación más profunda del sistema nervioso autónomo.

REFERENCIAS

1. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 93-103.
2. Stephanova N, Bücke P, Duerr S, Wenning GK. Multiple system atrophy: an update. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1172-8.
3. Sung J, Mastri A, Segal E. Pathology of shy-drager syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1979;38:353-68.
4. Gilman S. Biochemical changes in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Parkinsonism Relat Disord* 2001;7:253-6.
5. Tong J, Wong H, Guttman M, Ang LC, Forno SL, et al. Brain α -synuclein accumulation in multiple system atrophy, Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a comparative investigation. *Brain* 2010; 133: 172-88.
6. Morris HR, Vaughan JR, Datta SR, Bandopadhyay R, Rohan de Silva HA, Schrag A, et al. Multiple system atrophy/progressive supranuclear palsy: α -synuclein, synphilin, tau and APOE. *Neurology* 2000; 55: 1918-20.
7. Ubhi K, Rockenstein E, Mante M, Patrick C, Adame A, Thukral M, et al. Rifampicin reduces α -synuclein in a transgenic mouse model of multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19(13): 1271-6.
8. Chin SS, Goldman JE. Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996; 55 (5): 499-508.
9. Schrag A, Ben-Schlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1171-5.
10. Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurol* 2008;71:670-6.
11. Quinn NP. How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20 (12): S5-S10.
12. Lee JY, Yun JY, Shin CW, Kim HJ, Jeon BS. Putaminal abnormality on 3-T magnetic resonance imaging in early parkinsonism-predominant multiple system atrophy. *J Neurol* 2010; 257(12): 2065-70.
13. Antoni A, Leenders KL, Vontobel P, Maguire RP, Missimer J. Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 1997; 120 (Pt 12): 2187-95.
14. Quinn N, Wenning GK. Multiple system atrophy. *Br J Hosp Med* 1994;51(9): 492-4.
15. Wenning GK, Tison F, Seppi K, Sampaio C. Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Mov Disord* 2004; 19(12):1391-402.
16. Gilman S, Low PA, Quinn N. Consensus statement on the diagnosis of multiple systems atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163(1): 94-8.
17. Jellinger K. New developments in the pathology of Parkinson's disease. In: Streifler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH, eds. *Advances in neurology Vol 53. Parkinson's disease. Anatomy, pathology, and therapy*. New York: Raven Press, 1990: 1-16.
18. Lees AJ. The treatment of multiple system atrophy: striatonigral degeneration and olivopontocerebellar degeneration. In: Bannister R, ed. *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system*, 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1988: 596-604.
19. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(3):181-4.
20. Lipp A, Sandroni P, Ahlskog E, Fealey RD, Kimpinski K. Prospective differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease, with and without autonomic failure. *Arch Neurol* 2009; 66(6): 742-50.