

Atrofia de múltiples sistemas: Presentación de un caso clínico

Rivera-Lara LA,¹ Rodríguez-Leyva I,¹ García Ramos GS²

RESUMEN

Se presenta el caso de un hombre de 39 años con ataxia, disartria y alteraciones de la micción de 3 años de evolución con signos piramidales, cerebelosos y de parkinsonismo a la exploración; hipointensidad de los núcleos lenticulares en la IRM; SPECT con disminución del flujo sanguíneo en núcleos de la base y tálamos. Se discute la entidad clínica denominada atrofia de múltiples sistemas, de la que existen tres tipos dependiendo del sitio en donde predomine la lesión: la olivopontocerebelosa, la disautonómica y la estriado nigral. Se discuten la fisiopatología, el cuadro clínico, y las opciones terapéuticas.

Palabras clave: atrofia de múltiples sistemas, hipointensidad lenticular, parkinsonismo.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

Multiple system atrophy

ABSTRACT

The case of a 39 years old male with ataxia, dysarthria and micturition anomalies of three years of evolution is discussed. The neurological examination showed pyramidal, cerebellar and parkinsonian signs. Hypointensity of the lenticular nucleus was found; there was hypoperfusion of basal ganglia and thalamus in SPECT. It is discussed the disease which is classified in three types depending on the predominant lesion: olivopontocerebellar, dysautonomic and striatonigral types. Pathophysiology, clinical features and therapeutic options are discussed.

Keywords. Multiple system atrophy, lenticular hypointensity, parkinsonism.

Rev Mex Neuroci 2005; 6(1):

PRESENTACIÓN DE CASO

Masculino de 39 años que acude a la clínica de neurología por ataxia y disartria. El paciente había estado bien hasta hace tres años cuando inició con dificultad para la marcha, disartria intermitente, temblor de acción ligero, bradicinesia, pérdida de equilibrio en tres ocasiones, depresión, poliaquiuria y sensación de mareo postingestión de comidas abundantes. Estos síntomas han persistido hasta la fecha y han tenido una progresión lenta. Al interrogatorio por aparatos y sistemas niega constipación, anhidrosis y el resto. A la exploración física sus signos vitales con presión arterial acostado de 100/70, y de pie 110/80, FC 84x', FR 20x', glasgow 15, despierto, alerta y orientado. Cardiopulmonar sin compromiso. A la exploración neurológica sus funciones cerebrales superiores estaban conservadas, el olfato era normal, así como el fondo de ojo y los campos visuales. Los movimientos oculomotores mostraban una generación normal de sacadas. La sensibilidad y movimientos faciales sin alteraciones. La fuerza motora era 5/5 en todos los grupos musculares. La sensibilidad estaba conser-

vada. Los reflejos de estiramiento muscular eran +++/++++, Babinski bilateral, Hoffman y Tromner ausentes. Dentro de los signos cerebelosos, nariz-dedo dudoso, Romberg presente, temblor de acción, marcha de pasos largos con lateropulsión, no nistagmus, no mioclonias, sin presencia de signos meníngeos.

El paciente no tiene antecedentes heredofamiliares de importancia. Niega tabaquismo, alcoholismo y drogadicción, sin exposición a solventes, pesticidas y plásticos. Dentro de los antecedentes patológicos padecía de crisis convulsivas cuando tenía un año de edad que desaparecieron en ese mismo año posterior a adenoidectomía y amigdalectomía.

Se le pidió una IRM que muestra alteración en la intensidad de señal de núcleos lenticulares (Figura 1) predominantemente en el putamen por depósitos de hierro, principalmente hacia las porciones caudoventrales (Figura 2) que sugiere correlación clínica con datos incipientes de enfermedad degenerativa de tipo Parkinson plus.

Al no poder realizar un diagnóstico etiológico definitivo y sospechando alteraciones en el metabolismo de los ganglios basales se le pidió una tomografía por emisión de fotón único y posteriormente una tomografía por emisión de positrones.

1. Hosp. Ignacio Morones Prieto. Univ. Autónoma de SLP

2. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición.



Figura 1. Imagen por resonancia magnética de cráneo en un corte axial, que muestra lesiones hipointensas en núcleos lenticulares.



Figura 2. Imagen por resonancia magnética de cráneo que muestra hipointensidad principalmente en putamen en las porciones caudoventrales.

La tomografía por emisión de fotón único realizada en enero del 2003 con Tc 99m-ECD mostró disminución del flujo sanguíneo en núcleos de la base izquierda y ambos tálamos. El flujo sanguíneo del cerebelo estaba conservado.

La tomografía por emisión de positrones realizada un mes después con 18-fluro-deoxyglucosa mostró hipometabolismo moderado en ganglios basales y tálamos.

Para descartar una neuropatía subclínica se le pidió un estudio de neuroconducción nerviosa, el cual reportó un proceso neuropático leve a moderado sensitivo que afecta simétricamente las cuatro extremidades con predominio de las extremidades pélvicas.

Existe facilitación de respuestas tardías F en los nervios estudiados, lo cual es indicativo de liberación de mecanismos de inhibición suprasegmentarios y traduce indirectamente disfunción de la vía piramidal.

El estudio de neuroconducción nerviosa motora y EMG normales. El paciente actualmente se encuen-

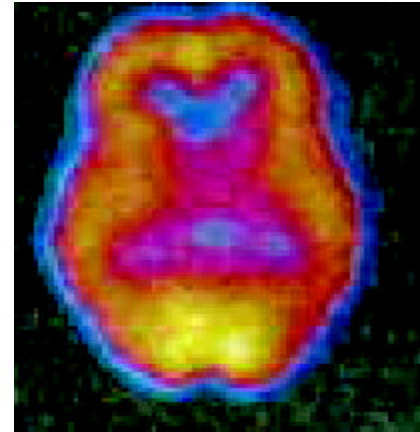


Figura 3. Tomografía por emisión de fotón único de cráneo que muestra disminución de flujo sanguíneo en núcleos de la base izquierda y ambos tálamos.

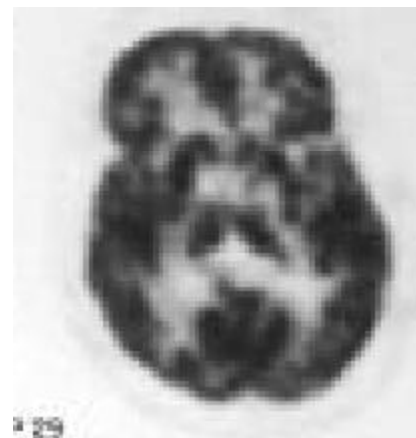


Figura 4. Imagen por emisión de positrones de cráneo que muestra hipometabolismo en ganglios basales y tálamos.

tra en tratamiento con selegilina 5 mg 1 cada 12 horas, sertralina 50 mg 1 por la mañana, propranolol 20 mg 1 cada 12 horas y vitamina E 500 U cada 12 horas.

DISCUSIÓN

Con los signos y síntomas del paciente podemos integrar los siguientes síndromes: síndrome de neurona motora superior (hiperreflexia, babilinski bilateral, espasticidad), síndrome cerebeloso (trastorno equilibrio, marcha con separación de piernas y vacilación lateral, lenguaje escandido, temblor de acción, disdiadicocinesia), síndrome parkinsoniano (facies un poco inexpresiva, pérdida equilibrio, bradicinesia, rigidez con rueda dentada positiva), disfunción autonómica (aumento en frecuencia urinaria, nicturia, mareo después de ingestión de comidas abundantes).

El estudio de IRM reveló hipointensidad a nivel de putamen por depósitos de Fe. En los estudios de

función cerebral la PET mostró hipometabolismo moderado en núcleos basales y tálamo y la SPECT disminución del flujo sanguíneo en núcleos de la base izquierda y ambos tálamos. La VCN demostró una neuropatía subclínica en las cuatro extremidades.

Uno de los posibles diagnósticos etiológicos es atrofia de múltiples sistemas, ya que el paciente está parkinsonizado sin temblor de reposo, presenta signos cerebelosos, piramidales y de falla autonómica. Aunque el paciente ha tenido una progresión lenta de todos sus signos y síntomas en tres años el estudio de VCN, así como los estudios de imagen y función cerebral sí correlacionan con lo descrito para esta enfermedad a excepción del hipometabolismo y disminución del flujo sanguíneo cerebral encontrado en los tálamos.

Los signos piramidales o cerebelosos del paciente no se explican por lesiones anatómicas en la IRM, esto aunado a que es un paciente parkinsonizado nos dirige más la sospecha hacia una atrofia de múltiples sistemas.

La parálisis supranuclear progresiva comparte muchas características con la atrofia de múltiples sistemas, pero la disautonomía casi nunca es importante en la primera. Los movimientos sacádicos no son lentos como en la parálisis supranuclear progresiva y las alteraciones en éstos son más horizontales que verticales (Rottach, 1996).

La degeneración corticobasal quizás se confunda con la atrofia de múltiples sistemas, pero la primera es muy asimétrica y siempre muestra una apraxia importante y pérdida cortical sensorial.

La encefalopatía multiinfarto quizás semeje la AMS u otras enfermedades degenerativas, pero es usualmente identificada por lesiones vasculares en la IRM, factores de riesgo para aterosclerosis e historia típica de progresión.

REVISIÓN

Atrofia de múltiples sistemas

La atrofia de múltiples sistemas (AMS) es una enfermedad neurodegenerativa rara, que se caracteriza por la presencia de signos piramidales y cerebelosos y/o degeneración estriado-nigral aunado a una insuficiencia autonómica.

La degeneración estriado-nigral, la atrofia olivopontocerebelosa y el síndrome Shy-Drager fueron descritos originalmente como entidades patológicas independientes. Oppenheimer y otros agruparon estas tres condiciones con un nombre genérico de atrofia de múltiples sistemas al encontrar su coexistencia histológica.

El tipo atrofia olivopontocerebelosa fue descrito por Dejerine y Thomas. El tipo disautonomía fue descrito mucho más tarde (Shy y Drager, 1960), así

como la variedad en donde predomina el parkinsonismo, degeneración estriado-nigral (Van Der Eecken, 1960). Muy importante fue la reciente contribución de que todas las variedades de atrofia de múltiples sistemas comparten una inclusión citoplásmica glial (Papp, 1989) y que estas inclusiones están principalmente compuestas por alfa-synucleína (Gai, 1998; Dickson, 1999).

Manifestaciones clínicas

Hay tres tipos de atrofia de múltiples sistemas dependiendo del sitio en donde predomine la lesión: la olivopontocerebelosa, la disautonomía y la estriado-nigral. El parkinsonismo (rigidez, bradicinecia e inestabilidad postural) se presenta por lo menos en 90% de los tres tipos de atrofia de múltiples sistemas (Wenning, 1994). A diferencia de la enfermedad de Parkinson (IPD), en la atrofia de múltiples sistemas raramente hay beneficio sostenido de la levodopa y el temblor de reposo está presente en menos de 10% de los casos (comparado con 60-70% en la enfermedad de Parkinson).

Los casos de enfermedad de Parkinson sin el típico temblor de reposo son difíciles de distinguir de la atrofia de múltiples sistemas, tipo degeneración estriado-nigral. Esta última progresa más rápido, presenta más temprano inestabilidad postural y es frecuentemente simétrica, existe una disautonomía desproporcionada al parkinsonismo y los efectos adversos autonómicos de la levodopa (náusea, mareo) son severos (Quinn y Wenning, 1996).

La insuficiencia autonómica es más prominente en los casos de atrofia de múltiples sistemas que en la enfermedad de Parkinson. En un estudio en donde analizaron 135 casos de enfermedad de Parkinson y 33 de atrofia de múltiples sistemas ambas confirmadas patológicamente, todos los pacientes que tenían AMS presentaron algún grado de disfunción autonómica mientras que sólo 76% de los pacientes con enfermedad de Parkinson la padecieron. Las manifestaciones disautonómicas más comunes eran hipotensión ortostática 88% en AMS y 41% en IPD, disfunción de vejiga (incontinencia o retención) 82% en AMS y 43% en IPD, constipación (que requirió de medicamentos o enemas) 57% en AMS y 69% en IPD, disfunción respiratoria (estridor y/o apnea) 42% en AMS y 2% en IPD, disfagia 30% en AMS y 9% en IPD, disfunción sexual (imposibilidad para erecciones o impotencia) 61% en hombres con AMS y 6% en IPD (Wenning, 1995). Otros síntomas menos frecuentes son hipotensión posprandial, hipertensión supina, anhidrosis con desequilibrio en la termorregulación, pobre lagrimeo y salivación.

Las manifestaciones cerebelosas son tempranas e importantes en muchos pacientes y predominan

en algunos. El parkinsonismo predomina en otros.

Pocos pacientes con atrofia de múltiples sistemas tienen sólo disautonomía o disfunción cerebelosa o parkinsonismo.

La enfermedad obstructiva del sueño ocurre en la mayoría con la variedad disautonómica y puede provocar una muerte súbita.

Menos frecuente los pacientes presentan labilidad emocional, signos piramidales, oftalmoplejía supranuclear (la cual puede semejar a la de parálisis supranuclear progresiva, pero es más horizontal que vertical), antecolis, temblor de acción irregular, mioclonias, estridor respiratorio, polineuropatía, amiotrofia, cianosis distal y fenómeno de Raynaud. La demencia ocurre no más común que en la enfermedad de Parkinson (Quinn, 1989).

Hay a veces una leve anemia normocítica normocrómica que quizás sea causada por pérdida de la estimulación simpática para la producción renal de la eritropoyetina (Winkler, 2001).

La certeza del diagnóstico clínico es muy pobre (sólo 55% de los casos se confirman posmortem). Existen dos series de criterios para el diagnóstico clínico de AMS, los de Quinn y los del consenso, que clasifican a AMS como posible y probable, siendo menos sensible esta última. Los VPP de ambos criterios van desde 87-100%.

Etiología

Se ha relacionado con exposición de los pacientes a toxinas ocupacionales, ya que familias expuestas desarrollan síntomas disautonómicos, sugiriendo que la atrofia de múltiples sistemas quizá sea causada por una predisposición hereditaria a un tóxico químico exógeno (Nee, 1991).

Un estudio mostró asociación de la atrofia de múltiples sistemas con exposición a solventes, pesticidas, metales y componentes de plástico (Vancore, 2001). Otro estudio mostró una asociación inversa con fumar, como ocurre en la enfermedad de Parkinson (Vancore, 2000).

Patogénesis

Hay pérdida neuronal y gliosis principalmente en la sustancia negra, caudado y putamen, corteza cerebelosa, tracto piramidal, núcleo de Edinger-Westphal, locus coeruleus, olivas inferiores, núcleo motor dorsal del vago y en células de las columnas intermediolaterales de la médula espinal.

Hay niveles de dopamina y norepinefrina reducidos en la sustancia negra, núcleo accumbens, septo, hipotálamo y locus coeruleus.

La gran variedad de lesiones anatómicas y bioquímicas provoca la variabilidad clínica de la atrofia de múltiples sistemas.

En la atrofia de múltiples sistemas con disautonomía la lesión está en el control central de la función simpática, a diferencia que en el daño autonómico progresivo el defecto ocurre en las neuronas simpáticas periféricas.

La patogénesis de la pérdida neuronal no se conoce. Las inclusiones oligodendrogiales son patognomónicas de la atrofia de múltiples sistemas, se tiñen con alfa-sinucleína, así como los cuerpos de Lewi en la enfermedad de Parkinson.

Epidemiología

Se estima una edad media de presentación de 53 años (33 a 76 años) (Wenning, 1994). En un estudio donde se realizó autopsia a 600 pacientes con enfermedad de Parkinson, se encontró que 5.1% tenían atrofia de múltiples sistemas (Quinn, 1989). En dos series de bancos de cerebros sólo 765 de los casos con diagnóstico de enfermedad de Parkinson cumplieron los criterios neuropatológicos para esta enfermedad, siendo atrofia de múltiples sistemas la enfermedad más comúnmente equivocada por enfermedad de Parkinson.

No hay diferencia en la distribución de sexo. La incidencia para el grupo de edad de 50 a 99 años es de tres casos nuevos por cada 100,000 personas (Bower, 1997).

Diagnóstico

La identificación de los pacientes con atrofia de múltiples sistemas clínicamente probable es un reto por la falta de un examen diagnóstico definitivo que confirme la sospecha clínica del parkinsonismo atípico.

Los depósitos de hierro aparecen como una señal hipointensa en T2 en el putamen, y la gliosis, aparece hiperintensa en T2 en el borde posterolateral del putamen. Estos signos ocurren en más de la mitad de los casos de atrofia de múltiples sistemas (Kinagaya, 1994) y en una alta proporción en la variedad de degeneración estriado-nigral (Macia, 2001). También existe en estos pacientes una disminución del volumen putaminal debido a la atrofia putaminal por la pérdida neuronal a este nivel.

La demostración de todas estas alteraciones de señal en el putamen en la IRM nos ayudan al diagnóstico de AMS, pero usualmente no es suficiente porque estos cambios no son específicos de un parkinsonismo atípico. En un estudio publicado por Eidelberg y cols., estos signos radiológicos eran aparentes en sólo cuatro de ocho pacientes con AMS. Schrag, et al., encontraron que la IRM de rutina falla en hacer el diagnóstico diferencial entre AMS y IPD en 44% de los casos. En un estudio publicado en 1999 reportan que la hipointensidad dorsolateral está presente en 36% AMS, 9% IPD y en 40% PSP,

mientras que la hipointensidad dorsolateral y la hiperintensidad en 60% AMS y en ningún caso de IPD o PSP.

La IRM nos ayuda a descartar un estado multiinfarto e hidrocefalea normotensa como la causa de falta de respuesta del Parkinson a la dopa y también a descartar una lesión anatómica en el cerebelo.

La atrofia cerebelar y del tallo en la IRM y TAC son muy variables en la atrofia de múltiples sistemas, tipo atrofia olivopontocerebelosa.

Dentro de los estudios de imagen de la función cerebral la tomografía por emisión de positrones (PET) es muy útil en estos pacientes. Este estudio se puede realizar con 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa (FDOPA), [¹⁸F]fluoro-deoxyglucosa (FDG) y 11-C-Raclopride (RACLO). La FDG nos muestra el consumo de glucosa de cada región cerebral, la FDOPA se une a los receptores presinápticos de dopamina y RACLO se une a los receptores de dopamina posinápticos D2 permitiéndonos medir la densidad de éstos. La imagen con 18-F-dopa de la función presináptica dopaminérgica terminal muestra una actividad disminuida sólo en el putamen posterior en la enfermedad de Parkinson, pero en la mayoría del caudado y putamen en la atrofia de múltiples sistemas (Brooks, 1990). La imagen con 11-C-raclopride muestra una densidad disminuida en la atrofia de múltiples sistemas (debido a la pérdida de receptores D2 posinápticos), mientras que en la enfermedad de Parkinson es normal o aumentada (Brooks, 1992). La 18-F-fluorodeoxiglucosa muestra un consumo de glucosa disminuido en AMS.

Lo importante de la PET es que nos puede mostrar datos exclusivos de los pacientes con atrofia de múltiples sistemas como lo son la disminución en el metabolismo de glucosa y la densidad disminuida de receptores de dopamina posinápticos en el putamen.

Estudios histológicos y autorradiográficos han demostrado que la resistencia de los síntomas motores a la levodopa es una característica clave de los pacientes con AMS y que está asociada con la pérdida neuronal, gliosis y pérdida de receptores de dopamina D2 posinápticos.

La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) con [¹²³I] IBZM es útil en el diagnóstico diferencial de enfermedades extrapiramidales, ya que se une a los receptores D2 y puede predecir la respuesta a la terapia dopaminérgica. En la enfermedad de Parkinson su captación está aumentada principalmente en el estriado contralateral a los síntomas clínicos, por una sobreexpresión por la falta de dopamina. En la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y en la AMS hay una disminución simétrica de su captación a nivel de los núcleos basales.

La velocidad de conducción nerviosa y EMG quizás muestren polineuropatía subclínica en atrofia de múltiples sistemas. La EMG del esfínter uretral externo muestra denervación en el caso de todos los pacientes con atrofia de múltiples sistemas, pero no en la enfermedad de Parkinson o en otras degeneraciones cerebelares excepto en una mujer múltipara (Kirby, 1986; Wenning, 1997). La habilidad de este procedimiento para distinguir de la atrofia de múltiples sistemas con la enfermedad de Parkinson ha sido controversial (Giladi, 2000).

En la atrofia de múltiples sistemas con disautonomía, el nivel de norepinefrina en reposo es normal o poco elevado, mientras que en la falla autonómica pura está disminuido. En ninguna los niveles muestran su incremento normal al ponerse de pie (Polinsky, 1993).

Pronóstico y complicaciones

Una serie de casos probados por autopsia de atrofia de múltiples sistemas reportó una sobrevida con una media de ocho años (Hughes, 1992). Un metaanálisis de 433 casos encontró una sobrevida de sólo 6.2 años (Ben-Shlomo, 1997), sin diferencia entre el tipo parkinsoniano y el cerebeloso. En el estado final, las tres variantes presentaran rigidez, bradicinecia e imposibilidad para moverse de la cama con sus complicaciones. Algunos pacientes con el síndrome Shy-Drager están limitados a la cama tiempo antes debido a la hipotensión ortostática. La levodopa puede provocar confusión y psicosis incapacitante y puede producir discinesias sin un beneficio motor concomitante (Hughes, 1992).

Tratamiento

La levodopa proporciona pocos años beneficio para la rigidez, bradicinecia e inestabilidad postural, pero es efectiva sólo en la mitad de los casos y el beneficio es menos que moderado (Hughes, 1992; Parati, 1993). El tratamiento puede ser iniciado con carbidopa/levodopa 25/100 media a una tableta dos veces por día e ir aumentando gradualmente hasta la eficacia o toxicidad. Los pacientes con atrofia de múltiples sistemas quizás requieran y toleren dosis mayores que lo hacen los pacientes con enfermedad de Parkinson, pero como algunos son muy sensibles a los efectos secundarios, particularmente náusea y discinesias, el tratamiento debe iniciarse de manera conservadora.

Para el tratamiento de la hipotensión ortostática se incrementa la ingesta de sodio que provoca un aumento de volumen, a menos que el paciente está en riesgo de insuficiencia cardíaca o renal. También es una buena medida las medias de presión para aumentar el volumen venoso central y elevar la cabecera de la cama seis pulgadas que aumenta la

secreción de renina. Evitar calor extremo por su reflejo de vasodilatación periférica, así como comer en exceso o hacer esfuerzo al defecar, ya que esto incrementa la actividad vagal.

El minerlocorticoide fludrocortisona puede iniciarse a .1 mg diario y aumento a máximo cuatro tabletas diarias. Midodrine, un agonista alfa adrenérgico, es una buena alternativa. Si esto no tiene resultado, la inhibición de la síntesis de la prostaciclina puede iniciarse con indometacina 25 mg tres veces al día, aumentando hasta 50 mg. Alternativas incluyen el agonista alfa adrenérgico clonidina 0.1 mg diario dos veces por día, aumentando hasta 0.3 mg dos veces por día, y los vasoconstrictores periféricos efedrina 25 mg tres veces al día y propanolol 20 mg dos veces por día.

Para el aumento de la frecuencia urinaria o incontinencia se puede utilizar un agente anticolinérgico periférico como la oxibotulina, tolterodina o propantelina. El tratamiento anticolinérgico puede empeorar la constipación. La impotencia puede responder a yohimbina 5.6 mg 1-3 veces diarias.

Las alucinaciones causadas por los agentes terapéuticos dopaminérgicos frecuentemente responden a clozapina 6.25 mg a 50 mg, estos pacientes deben ser monitorizados con cuenta de glóbulos blancos semanalmente, ya que la clozapina provoca agranulocitosis.

No hay tratamiento aprobado para la ataxia.

La apnea obstructiva del sueño puede requerir traqueostomía.

REFERENCIAS

1. Albanese A, Colosimo C, Rita Bentivoglio A, Fenici R. Multiple system atrophy presenting as parkinsonism: clinical features and diagnostic criteria. *J Neurol, Neurosurg Psych* 1995; 59: 144-5.

2. Wakai M, Kume A, Takahashi A, Ando T, Hashizume Y. A study of parkinsonism in multiple system atrophy: clinical and MRI correlation. *Acta Neurol Scand* 1994; 90: 225-31.
3. Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, Vogl T, Oertel WH. Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy.
4. Martinez AC, Arpa J, Alonso M, Palomo F, Villoslada C. Transcranial magnetic stimulation in multiple system and late onset cerebellar atrophies. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 218-24.
5. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol, Neurosurg Psych* 1994; 57: 278-84.
6. Schocke MFH, Seppi K, Esterhammer R, Kremser C, Jaschke W, Poewe W, Wenning GK. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002; 58: 575-80.
7. Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP, Weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1265-7.
8. Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Heiss WD. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging.
9. Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction, multiple system atrophy & idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 98-102.
10. Buck A, Westera G, Sutter M, Albani C, Kung HF, Gustav K. Iodine-123-IBF SPECT evaluation of extrapyramidal diseases. *J N Med* 1995; 36(7): 1196-200.
11. Osaki Y, Ben Shlomo Y, Wenning, Daniel SE, Hughes A, Quinn N. Do published criteria improve clinical diagnostic accuracy in multiple system atrophy? *Neurology* 2002; 59: 1486-91.

