

SOBRE LAS ATROFIAS MULTISISTEMICAS

*Por CARLOS COSENTINO**

RESUMEN

Se revisa los aspectos históricos y clínicos de la Atrofia Multisistémica destacándose las principales diferencias con la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos.

SUMMARY

The historical and clinical aspects of the multiple system atrophy are reviewed. The main differences with Parkinson's Disease and Parkinsonisms are emphasized.

PALABRAS-CLAVE: Atrofia multisistémica, Parkinsonismo.

KEY WORDS: Multiple system atrophy, parkinsonism.

Hasta la década de los sesenta los síndromes parkinsonianos comprendían básicamente a la enfermedad de Parkinson (EP), el parkinsonismo postencefalítico y, en menor proporción, los parkinsonismos inducidos por neurolépticos. Sin embargo, diversas entidades empiezan a ser identificadas y reportadas incrementando el espectro de los síndromes parkinsonianos. Así, en 1960 SHY & DRAGER¹ reportan dos pacientes con parkinsonismo, hipotensión

ortostática, incontinencia esfinteriana, además de signos piramidales y cerebelosos (Síndrome de SHY-DRAGER). En 1961, ADAMS *et al.*² reportan la presencia de parkinsonismo asociado a pérdida neuronal en putámen, caudado, *globus pálido* y *locus niger*, a propósito de cuatro casos, llamando a esta entidad Degeneración Estrionígrica. En 1964, STEELE, RICHARDSON Y OLSZEWSKI³ describen nueve pacientes, siete de los cuales fallecieron, con oftal-

* Unidad de Movimientos Involuntarios, Instituto de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú.

moplejia supranuclear, parálisis pseudobulbar, parkinsonismo y "rigidez distónica" del cuello, entre otros síntomas y la denominaron Parálisis Supranuclear Progresiva. Finalmente en 1968 REBEIZ *et al.*⁴ describen tres pacientes con un inusual compromiso motor progresivo con apraxia, distonía y piramidalismo asociados a balonamiento y acromasia neuronal conociéndose en la actualidad como Degeneración Corticobasal.

El término atrofia multisistémica (AMS) fue introducido en 1969 por GRAHAM y OPPENHEIMER⁵ para tratar de incluir bajo una sola denominación a tres de estas entidades que comparten muchas características clínicas: la atrofia olivopontocerebelosa (AOPC) descrita a inicios de siglos por la escuela francesa⁶, la degeneración estrioniágrica y el síndrome de SHYDRAGER. En la actualidad, la AMS se define como una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central que se caracteriza por la combinación de un síndrome parkinsoniano, cerebeloso, piramidal y/o autonómico. Representa aproximadamente el 10% de los síndromes parkinsonianos.

Ciertas características clínicas han sido precisadas en AMS^{7,8}. La edad de presentación es siempre en la etapa adulta con una mayor incidencia en la sexta década de vida. De presentación siempre esporádica, tiene un curso inexorablemente progresivo. El tiempo de sobrevida promedio es de aproximadamente 6 años, con un rango que varía entre 1 a 24 años⁸. La causa de muerte está dada en la mayoría de casos por infecciones respiratorias y muerte súbita.

El síndrome parkinsoniano usualmente es de tipo rígido-aquinético y de inicio bilateral en la mayoría de los casos,

manteniendo una simetría a lo largo de la evolución lo cual la diferencia de la EP. En algunos casos puede estar presente un temblor aunque de características distintas al clásico temblor de reposo de la EP. Este síndrome se encuentra en casi el 90% de los casos. El síndrome cerebeloso, presente en la mitad de casos, se caracteriza por ataxia, temblor intencional, dismetría y disdiadococinesia, además de disartria y *nistagmus*. Cuando existe un gran componente rígido-aquinético, la ataxia y dismetría pueden ser difíciles de evaluar. El síndrome piramidal, caracterizado fundamentalmente por una hiperreflexia osteotendinosa y signo de BABINSKI, se encuentra en 50 a 60% de casos. El síndrome de disfunción autonómica suele preceder a los síntomas motores e incluye hipotensión ortostática sintomática, incontinencia urinaria, impotencia, estreñimiento, anhidrosis y menos frecuente retención urinaria. Un síndrome de HORNER ha sido observado en hasta un 5% de casos⁸. Debe señalarse que la presencia, al mismo tiempo, de los cuatro síndromes antes descritos sólo se observa en un tercio de casos de AMS⁹.

Otros signos encontrados son las mioclonías, inestabilidad postural importante con caídas precoces, distonía cervical de tipo antecolis y estridor respiratorio debido a parálisis uni o bilateral de cuerdas vocales¹⁰. Un síndrome demencial o convulsivo no son parte del cuadro clínico de AMS sin embargo disfunciones cognitivas semejantes a las observadas en la EP han sido identificadas¹¹. Se acepta que cerca a un 50% de casos de AMS corresponden a la forma de degeneración estrioniágrica, 13% a AOPC y un 30% a formas combinadas⁹. En las primeras fases de esta enfermedad el diagnóstico suele ser equívoco y es frecuente confundirla con

una enfermedad de Parkinson idiopática. De ahí la importancia de buscar desde el inicio y durante toda la evolución del proceso la presencia de signos atípicos para EP como piramidismo, síndrome cerebeloso, etc⁷⁻¹⁰.

Al igual que la mayoría de enfermedades neurodegenerativas el diagnóstico definitivo lo brinda los estudios anatómopatológicos que revelan una importante pérdida neuronal y gliosis en las siguientes estructuras: putámen, sustancia *nigra*, núcleos pontinos, *locus coeruleus*, oliva inferior, células cerebelosas de Purkinje, y a nivel de la médula espinal, la columna intermediolateral y el núcleo de Onuf¹². En la actualidad, el diagnóstico patológico necesita la presencia de estas alteraciones en por lo menos dos de dichas estructuras. De otro lado, la microscopía muestra también unas estructuras argirófilas en el citoplasma de la oligodendroglia descritas en 1989 por PAPP *et al.*¹³ y conocidas como "inclusiones citoplasmáticas gliales". Posteriormente se encontraron estas mismas en el núcleo oligodendroglial así como en el núcleo y citoplasma neuronal¹⁴. Estas inclusiones están conformadas por filamentos proteicos que reaccionan positivamente con anticuerpos contra ubiquitina, tubulina y proteína Tau, indicando un posible origen en las proteínas del citoesqueleto¹⁵. Este hallazgo es constante en AMS por lo tanto constituye un marcado histopatológico que ha permitido demostrar, como fue sugerido por GRAHAM & OPPENHEIMER, que la atrofia olivopontocerebelosa, la degeneración estrioniárica y el síndrome de SHY-DRAGER constituyen una misma entidad nosológica. Además, se ha determinado que estos "marcadores" se encuentran distribuidos en estructuras aparentemente intactas, in-

cluso en la corteza cerebral, lo que indica que se trataría de una entidad con un compromiso mucho más extenso de lo esperado.

En la actualidad no se cuenta con un marcado biológico para el diagnóstico en vida de AMS por tanto el diagnóstico se sigue siendo esencialmente clínico, sin embargo, algunos exámenes paraclínicos pueden ser eventualmente útiles. Así, la Tomografía Axial Computarizada es orientadora en las formas tipo AOPC en la que se visualiza una atrofia importante de las estructuras de la fosa posterior (cerebelo y protuberancia). La Resonancia Magnética Nuclear permite evidenciar en algunos casos, sobre todo en las formas tipo degeneración estrioniárica, una hiposeñal putaminal bilateral en la secuencia T₂, así como una atrofia de esa misma estructura. Recientemente se ha señalado la presencia de una pequeña hiperseñal paraputaminal externa en algunos casos de AMS¹⁶. Estudios funcionales cerebrales muestran un hipometabolismo en los sistemas frontoestriatales, así como una marcada disminución en la captación de fluorodopa (18F-dopa) a nivel caudado en la tomografía por emisión de positrones¹⁷. Este último sugeriría que la porción medial de la sustancia *nigra* que proyecta hacia el caudado estaría más afectada a diferencia de lo que ocurre en EP donde la porción ventrolateral que proyecta al putámen es la que se encuentra casi selectivamente comprometida. La electromiografía de los esfínteres anal y vesical revela una disfunción de estas estructuras por compromiso del sistema autonómico. Asimismo, la electrooculografía¹⁸ y las respuestas simpáticas dérmicas¹⁹ pueden en algunos casos ser útiles para diferenciar a la AMS de la EP y de otros síndromes parkinsonianos.

En relación al tratamiento, se acepta que existe un beneficio parcial y temporal con el uso de levodopa en sólo un tercio de pacientes⁸. En el resto, existe una ausencia de respuesta; sin embargo deberá administrarse levodopa a dosis importantes por un tiempo no menor a tres meses antes de determinarse la arreactividad. Se ha descrito la aparición de disquinesias por levodopa atípicas y de aparición precoz en los casos que responden a dicha terapia. La hipotensión ortostática sintomática puede compensarse con el uso de medias elásticas o suplemento de sal en la dieta. Además, pueden emplearse drogas como la indometacina, la alfa-9 fludrocortisona o el midodrine, un agonista alfa-adrenérgico periférico. Para la disfunción vesical, sobre todo la incontinencia, se pueden emplear drogas anticolinérgicas con las precaucio-

nes propias de estas. En casos de vejigas retencionistas se optará por los cateterismos vesicales intermitentes. Finalmente, deberá diseñarse un plan integral de terapia física y rehabilitación pues esta constituye un pilar importante en el tratamiento a fin de mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Este plan deberá incluir aspectos concernientes a la terapia ocupacional y del lenguaje, así como los aspectos psicosociales del paciente y la familia.

En conclusión, la AMS constituye una forma de parkinsonismo degenerativo de evolución y pronóstico más serios que la EP y cuyo diagnóstico en vida, aunque difícil, deberá ser considerado ante la presencia de signos atípicos durante la evolución del proceso y/o la ausencia de respuesta a la terapia con levodopa.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden die historische und klinische Grundkenntnisse der multisystemischen Athrophie untersucht. Der Verfasser behauptet, dass grosse Unterschiede zwischen diesen und der Parkinson-Krankheit existieren.

BIBLIOGRAFIA

1. SHY G & DRAGER G. (1960) "A neurologic syndrome associated with orthostatic hypotension". *Arch Neurol*; 2: 511-527.
2. ADAMS R, VAN BOGAERT L, & VAN DER EECKEN H. (1961): "Degenerescences nigrostriées et cerebello-nigro-striées". *Psychiatria Neurologia*, 142:219-259.
3. STEELE, J, RICHARDSON, J. & OLSZEWSKI J. (1964): "Progressive supranuclear palsy". *Ann Neurol*; 10:339-359.
4. REBEZ J, KOLODNY E, & RICHARDSON, E. (1968): "Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia". *Arch Neurol*; 18:20-33.
5. GRAHAM, J. & OPPENHEIMER, D. (1969): "Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy". *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 32: 28-34.
6. DEJERINE, J. & THOMAS, A. (1900): "L'atrophie olivo-ponto-cerebelleuse". *Nouv Iconogr Salpetriere*; 13:330-370.
7. QUINN, N, & MARSDEN, C. (1993) "The motor disorder of multiple system atrophy". *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56:1239-1242.
8. WENNING, G, TISON, F, BEN SHLOMO, Y. *et al.* (1997): "Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases". *Mov Disord*; 12:133-147.
9. QUINN, N. (1994): "Multiple system atrophy". En: *Movement Disorders 3*, editado por C Marsden y S Fahn, Butterworth Heineman: 262-281.
10. QUINN, N. (1989): "The nature of the beast". *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*: 1989: 78-89.
11. COHEN, S. & FREEDMAN, M. (1995): "Cognitive and behavioral changes in the Parkinson-plus syndromes". En: *Behavioral Neurology of Movement Disorders*, editado por W. Weiner, A. Lang, *Adv Neurol*; 65: 139-157.
12. DANIEL, S. (1992): "The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy". En: *Autonomic Failure: A textbook of disorders of the autonomic nervous system*, editado por Bannister R and Mathias C, Oxford University Press: 564-585.
13. PAPP, M., KAHN, J. & LANTOS, P. (1989): "Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy". *J. Neurol Sci*. 94:79-100.
14. LANTOS, P & PAPP, M. (1994): "Cellular pathology of multiple system atrophy: a review". *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57:129-133.
15. CHIN, S, & GOLDMAN, J. (1996): "Glial inclusions in CNS degenerative diseases". *J. Neuropathol Exp Neurol*. 55:499-508.
16. KONAGAYA M, KONAGAYA Y, ILDA M. (1994): "Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy". *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 57:1528-1531.
17. BROOKS, D, IBAÑEZ, V, SAWILLE, G, *et al.* (1990): "Differing patterns of striatal 18-F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy". *Ann Neurol*; 28: 547-555.
18. VIDAILHET, M. RIVAUD, S, GOUDIER-KOUJA N, *et al.* (1994) "Eye movement in Parkinsonian syndromes". *Ann Neurol*. 35:420-426.
19. BORDET R, BENHADJALI J, DESTEE A, *et al.* (1996) "Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease". *Mov Disord*. 11:268-272.