FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

La atrofia multisistémica: aspectos patogénicos y caracterización de una serie de pacientes

Multiple system atrophy: pathogenesis and clinical characteristics of a series of patients

Autora: Lara Gangas Barranquero

Director: Jon Infante Ceberio

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN……2

2. ABSTRACT……3

3. INTRODUCCIÓN……4

3.1 Concepto……4
3.2 Historia de la enfermedad……4
3.3 Etiopatogenia……5
3.4 Fisiopatología……6
3.5 Manifestaciones clínicas……7
3.6 Diagnóstico……8
3.7 Diagnóstico diferencial……14
3.8 Tratamiento……14

4. OBJETIVOS……16

5. MATERIALES Y MÉTODOS……17

5.1 Identificación y selección de casos……17
5.2 Variables clínicas……17
5.3 Análisis estadístico……19

6. RESULTADOS……20

6.1 Características demográficas de la población……20
6.2 Manifestaciones clínicas……21
6.3 Procedimientos diagnósticos……25
6.4 Tratamientos recibidos y respuesta……29
6.5 Curso clínico y pronóstico……31

7. DISCUSIÓN……34

8. CONCLUSIONES……39

9. AGRADECIMIENTOS……40

10. BIBLIOGRAFÍA……41

1. RESUMEN

Introducción: La atrofia multisistémica es una enfermedad neurodegenerativa, caracterizada clínicamente por la combinación de parkinsonismo, alteración cerebelosa, disautonomía y piramidalismo. Su diagnóstico es clínico y se apoya en las pruebas de neuroimagen. Las terapias existentes son meramente sintomáticas. Existe un fenotipo parkinsoniano (AMS-P) y otro cerebeloso (AMS-C), y son escasos los estudios que comparan el curso clínico de ambos.

Objetivos: Describir y comparar las características demográficas, fenotípicas y el curso clínico de una serie de pacientes con AMS-P y AMS-C.

Materiales y métodos: La selección de los pacientes se realizó a través de tres fuentes: i) archivo del laboratorio de neurogenética del HUMV; ii) registro de actividad de la consulta monográfica de ataxias (CSUR) del HUMV y iii) archivo de pacientes ingresados en el HUMV (Servicio de documentación).

Resultados: Se han identificado 34 pacientes. La edad media de inicio de los síntomas fue de 62 años y la supervivencia de 7,5 años, sin diferencias entre fenotipos. Dos terceras partes eran AMS-P. Las manifestaciones clínicas fueron similares entre ambos fenotipos, salvo el parkinsonismo o la ataxia. Los hallazgos de la RMN no siempre se correlacionaron con el fenotipo clínico. La mayoría de los pacientes con AMS recibieron tratamiento con levodopa, pero solo uno de cada cinco experimentó un claro beneficio. El tiempo medio hasta la primera caída fue de 3 años, hasta la silla de ruedas de 5 años y hasta la PEG de 8 años. Uno de cada cuatro pacientes precisó PEG.

Conclusiones: El curso clínico, la supervivencia y el pronóstico son similares en ambas formas de AMS. La presencia dominante de ataxia en la AMS-C y parkinsonismo en la AMS-P son los únicos aspectos diferenciadores del fenotipo, así como la frecuencia de aparición de signos de atrofia infratentorial o estriatal en las pruebas de neuroimagen.

Palabras clave: Atrofia multisistémica, parkinsonismo, ataxia, levodopa

2. ABSTRACT

Introduction: Multiple system atrophy is a neurodegenerative disease clinically characterized by the combination of parkinsonism, cerebellar alteration, dysautonomia and pyramidalism. Its diagnosis is clinical, and is supported by neuroimaging studies. Existing therapies are merely symptomatic. There is a parkinsonian phenotype (MSA-P) and a cerebellar phenotype (MSA-C), and there are few studies comparing the clinical course of both.

Objectives: To describe and compare the demographic, phenotypic and clinical course characteristics of a number of patients with MSA-P and MSA-C.

Materials and methods: Patients were selected through three sources: i) archive of the HUMV neurogenetics laboratory; ii) record of the activity of the outpatient ataxia clinic (CSUR) of the HUMV; and iii) archive of patients admitted to the HUMV (Documentation Service).

Results: Thirty-four patients were identified. The mean age of symptom onset was 62 years and survival 7.5 years, without differences between phenotypes. Two thirds were MSA-P. Clinical manifestations were similar between both phenotypes except for parkinsonism or ataxia. MRI findings did not always correlate with clinical phenotype. Most patients with MSA were treated with levodopa, but only one in five experienced a clear benefit. The average time to first fall was 3 years, to wheelchair 5 years, and to PEG tube 8 years. One in four patients required PEG tube.

Conclusions: The clinical course, survival and prognosis are similar in both forms of MSA. The dominant presence of ataxia in MSA-C and parkinsonism in MSA-P are the only differentiating aspects of the phenotype, as well as the frequency of appearance of signs of infratentorial or striatal atrophy in neuroimaging studies.

Keywords: Multiple system atrophy, parkinsonism, ataxia, levodopa

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Concepto

La atrofia multisistémica es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva y grave que comienza en la edad adulta, generalmente en personas mayores de 50 años. La edad de inicio es de aproximadamente 54 años y los pacientes presentan una supervivencia alrededor de 7-9 años tras el inicio de la enfermedad. Pertenece al grupo de los parkinsonismos atípicos junto a la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal. [1]

La incidencia varía según la edad y la región. La prevalencia es de aproximadamente 1,9-4,9/100.000 personas. Las manifestaciones clínicas principales son: disfunción autonómica, síndrome parkinsoniano, ataxia cerebelosa y signos piramidales.[1,5]

En función de los síntomas predominantes se pueden distinguir dos formas dentro de esta enfermedad: atrofia multisistémica parkinsoniana (AMS-P), que se presenta frecuentemente como un síndrome parkinsoniano y atrofia multisistémica cerebelosa (AMS-C), en la cual predomina la disfunción cerebelosa. La mayoría de las investigaciones se han centrado en AMS-P, tal vez porque ésta es al menos dos veces más prevalente que AMS-C en Europa y Norteamérica.

3.2 Historia

A lo largo de los años se han producido cambios con respecto a la terminología empleada para referirse a esta enfermedad y su clasificación.

Hace años la atrofia multisistémica se englobaba junto con otras enfermedades bajo el nombre de atrofia olivopontocerebelosa (OPCA).

Atrofia olivopontocerebelosa es un concepto introducido en 1900 por Dejerine y Thomas gracias a la descripción de los síntomas de dos pacientes, los cuales presentaban: ataxia cerebelosa progresiva, disartria, bradicinesia, rigidez, hiperreflexia en extremidades inferiores, pérdida de la expresión facial e incontinencia urinaria. Los hallazgos patológicos encontrados en la autopsia fueron: atrofia de las olivas, protuberancia y cerebelo.[4]

Esta entidad no incluye únicamente cambios olivopontocerebelosos, sino también una mayor extensión de las lesiones a otras regiones del SNC. Este término se emplea para designar varios síndromes neurodegenerativos (ataxia autosómico dominante, paraplejia espástica complicada, atrofia multisistémica y algunos casos de ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío). OPCA no es específico de una única enfermedad, pero se puede encontrar en varias enfermedades degenerativas con ataxia.[2]

Unos años más tarde, varios autores, entre ellos Shy y Drager encontraron una relación entre disfunción autonómica, hipotensión ortostática y deterioro de los sistemas nigroestriado y olivopontocerebeloso.[4]

Hacia 1960 los neurólogos separaban los términos OPCA, síndrome de Shy-Drager, hipotensión ortostática idiopática y degeneración estrionigrica en entidades clínicas distintas, cuando en realidad todos ellos hacían referencia a una misma enfermedad, la atrofia multisistémica, término que propusieron Graham y Oppenheimer en 1969.[4]

3.3 Etiopatogenia

Su etiología es desconocida, pero parece que esta enfermedad surge como consecuencia de una alteración en una proteína, la alfa-sinucleína, la cual forma agregados que dan lugar a cuerpos de inclusión.

Estos cuerpos de inclusión formados por alfa-sinucleína mal plegada, se encuentran en el citoplasma de los oligodendrocitos y se distribuyen de forma difusa por el cerebro (agregados en ganglios basales, corteza frontal, corteza motora primaria, formación reticular y estructuras cerebelosas).[1]

También se pueden encontrar agregados de alfa-sinucleína en el citoplasma y núcleo neuronales, aunque esta ubicación es menos frecuente.

Como consecuencia se produce el deterioro de las vías nigroestriadas y estructuras olivopontocerebelosas.

También se ven afectadas redes neuronales del tronco del encéfalo implicadas en el control cardiovascular, respiratorio y neuroendocrino, cuya degeneración es responsable del fallo del sistema autónomo.

La hipótesis priónica es importante en esta enfermedad. Esta hipótesis propone que la alfa-sinucleía mal plegada se propagaría de unas células a otras.[3]

Se trata de una enfermedad esporádica. Existen diferencias regionales y en función de la edad, lo cual sugiere que factores epigenéticos y ambientales podrían influir en la patogenia de esta enfermedad.[1]

A pesar de que es una enfermedad esporádica, algunos estudios muestran la presencia de varias familias con esta enfermedad, lo que indicaría la posible existencia de un factor genético implicado. En concreto, existe un estudio en el cual se realizó una secuenciación completa del genoma de un paciente japonés con atrofia multisistémica hereditaria. El diagnóstico se confirmó al hacer la autopsia, y se encontró una mutación en el gen COQ2, el cual codifica la coenzima Q10, que sintetiza la enzima 4-hidroxibenzoato poliprenil transferasa. Además, se demostró que variaciones en el gen COQ2 asociaban un mayor riesgo de desarrollar AMS, sobre todo AMS-C, en la población japonesa.[1,5] Sin embargo, estudios realizados con población europea no han encontrado variaciones en el gen COQ2 que puedan implicar un mayor riesgo de AMS.[3]

Algunos factores de riesgo para desarrollar la enfermedad son: la exposición laboral a aditivos, pesticidas, metales, disolventes orgánicos y monómeros de plástico. También se encontró una relación entre agricultores y mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. Sin embargo, es menos frecuente en fumadores. A pesar de todo, ninguno de estos factores por sí solo modifica el riesgo.[1,5]

3.4 Fisiopatología

La fisiopatología de esta enfermedad es compleja y actualmente no se conocen todos los mecanismos implicados. Sabemos que en pacientes con AMS se produce un cambio en la localización de la fosfoproteína alfa 25 desde la vaina de mielina hacia el soma del oligodendrocito, seguido de la formación de inclusiones citoplasmáticas de esta fosfoproteína, como se muestra en la figura 1. Parece que la fosfoproteína alfa 25 es un potente estimulador para la agregación de alfa sinucleína, lo cual explica que su migración preceda a la formación de agregados de alfa-sinucleína en el oligodendrocito. Esto podría indicar que la alteración de la homeostasis de la mielina fuera un factor precoz en la fisiopatología de la enfermedad.[1]

Algunos de los sucesos secundarios implicados en la fisiopatología de las inclusiones citoplasmáticas incluyen: disminución del trofismo axonal debido a una menor expresión del factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF), alteración de los mecanismos de autofagia y disfunción mitocondrial. Todo esto se acompaña de neuroinflamación y liberación de citoquinas.[5]

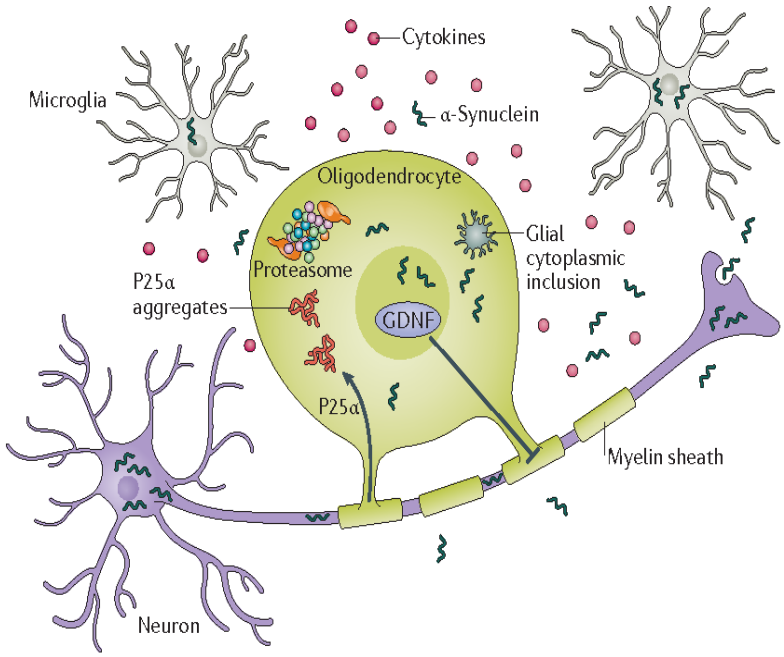


Figura 1: Factores clave en la fisiopatología de AMS.[1]

3.5 Manifestaciones clínicas

Esta enfermedad se manifiesta generalmente en la sexta década de la vida, ocasionando una disminución de la esperanza de vida. Los pacientes sobreviven de media entre 6 y 9 años desde el comienzo de los síntomas.

Existen dos formas de presentación: AMS parkinsoniana y AMS cerebelosa. En ocasiones se pueden superponer dando lugar a un fenotipo mixto.

Los signos y síntomas presentes son muy variados y su gravedad difiere entre unos pacientes y otros:

- Parkinsonismo: síndrome rígido-acinético rápidamente progresivo consistente en bradicinesia, temblor, inestabilidad postural, posturas anómalas (camptocormia, síndrome Pisa y antecollis desproporcionado), dificultad para la marcha, rigidez muscular, resistencia a la movilidad pasiva y escasa respuesta a levodopa.[1]

- Disfunción cerebelosa: ataxia de la marcha, ataxia apendicular, disartria, nistagmo, sacadas hipométricas.[1]

- Deterioro del sistema urogenital con disfunción eréctil, urgencia urinaria, vaciamiento incompleto de la vejiga e incontinencia urinaria.[1]

- Alteración del sistema cardiovascular con hipotensión ortostática. La hipotensión ortostática neurogénica se produce como consecuencia de una disminución de la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas y es lo que puede provocar síncopes, mareos, náuseas, debilidad generalizada y dolor de cabeza.[1] La presentación precoz y grave de disautonomía predice un curso más agresivo de la enfermedad.
  Algunos factores pueden agravar la hipotensión ortostática, por ejemplo: el tratamiento con levodopa, la disminución de líquidos, las infecciones y el deterioro físico.

- Hipohidrosis y anhidrosis.[1]

- Signos piramidales: hiperreflexia generalizada, reflejo cutáneo plantar patológico.[1]

- Disfagia, que puede provocar atragantamientos; sialorrea.[1]

- Poliminimioclonus.[1]

- TCREM que a menudo precede al desarrollo de los síntomas motores. Los pacientes presentan actividad motora, a veces violenta, durante el sueño REM.[1]

- Distonía orofacial

- Estridor inspiratorio, debido a parálisis de las cuerdas vocales.[1]
- Apnea del sueño
- Estreñimiento
- Depresión
- Incontinencia emocional: risa o llanto inapropiados.

3.6 Diagnóstico

Para realizar un diagnóstico acertado debemos llevar a cabo una anamnesis detallada (síntomas referidos por el paciente (cómo fue el inicio de los síntomas motores y no motores), antecedentes personales, antecedentes familiares).

La exploración física y neurológica es esencial: tomar la TA y FC en decúbito y en bipedestación al minuto y a los tres minutos (permite detectar la presencia e intensidad de la hipotensión ortostática). Existe hipotensión ortostática si la PAS disminuye 30 mmHg o la PAD 15 mmHg. Observar cómo camina el paciente y si tiene alguna dificultad para hablar. Realizar pruebas de coordinación (dedo-nariz, talón-rodilla, realización de movimientos rápidos alternantes), explorar los reflejos y la sensibilidad, las alteraciones visuales y los movimientos oculares.

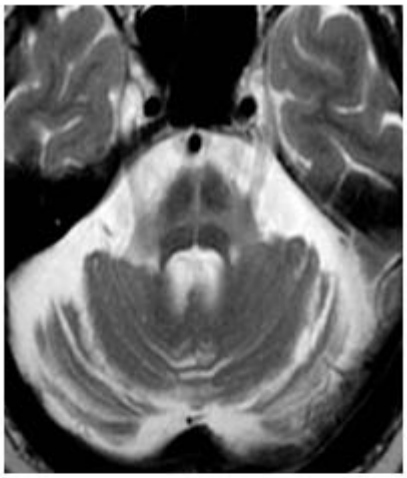
Además, se puede medir el volumen de orina residual en la vejiga para detectar vaciamiento incompleto de vejiga. La existencia de una cantidad superior a 100 mL indica un elevado valor predictivo positivo para AMS.[7]

Por otro lado, las pruebas de imagen nos pueden servir para apoyar el diagnóstico. La RMN presenta un papel importante: se pueden apreciar cambios en algunas estructuras, como atrofia del putamen, la protuberancia, el pedúnculo cerebeloso medio y el cerebelo, y dilatación del cuarto ventrículo. Esta atrofia es más marcada en el putamen y el caudado en AMS-P.[6]

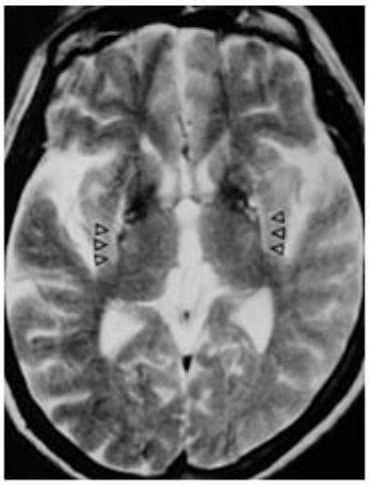
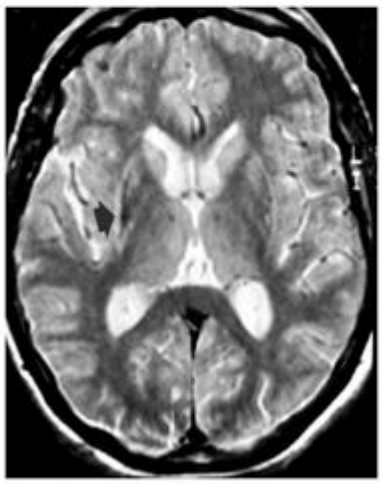
Al emplear la secuencia T2 a menudo se aprecian dos hallazgos: el “signo de la cruz”, que es una hiperintensidad cruciforme que se produce debido a atrofia de la protuberancia (figuras 2 y 3), y el signo de la hendidura putaminal, que es una hiperintensidad en la parte dorsolateral del putamen (figuras 4 y 5).[7]

A pesar de que son muy característicos de esta enfermedad, no son patognomónicos. El signo de la cruz representa los procesos de degeneración y gliosis de las fibras pontocerebelosas y la hiperintensidad del putamen puede aparecer en individuos sanos.[7]

Los pacientes que presentan el “signo de la cruz” es más probable que desarrollen síntomas cerebelosos graves, mientras que pacientes con la hendidura putaminal suelen presentar un síndrome parkinsoniano.[7]



Figuras 2 y 3: RMN mostrando el signo de la cruz.[2]

Figuras 4 y 5: RMN con atrofia en putamen y signo de la hendidura putaminal. [16]

Una herramienta adicional mediante RMN es el tensor de difusión, con el cual podemos determinar la anatomía e integridad de los tractos de sustancia blanca. Imágenes obtenidas con esta técnica han mostrado una menor anisotropía de los tractos en los pedúnculos cerebelosos inferiores, medios y superiores en los pacientes con AMS-C.

En la figura 6 se observa una comparación de los tractos de sustancia blanca entre un sujeto sano (parte inferior de la imagen) y un sujeto con AMS-C (parte superior). En el

paciente con AMS-C se observa una menor cantidad de fibras cerebelosas respecto al sujeto sano.

En la figura 7 se aprecia la alteración en los tractos de sustancia blanca del puente y pedúnculos cerebelosos entre una persona con AMS-C (parte superior de la imagen), y una persona sana (parte inferior).

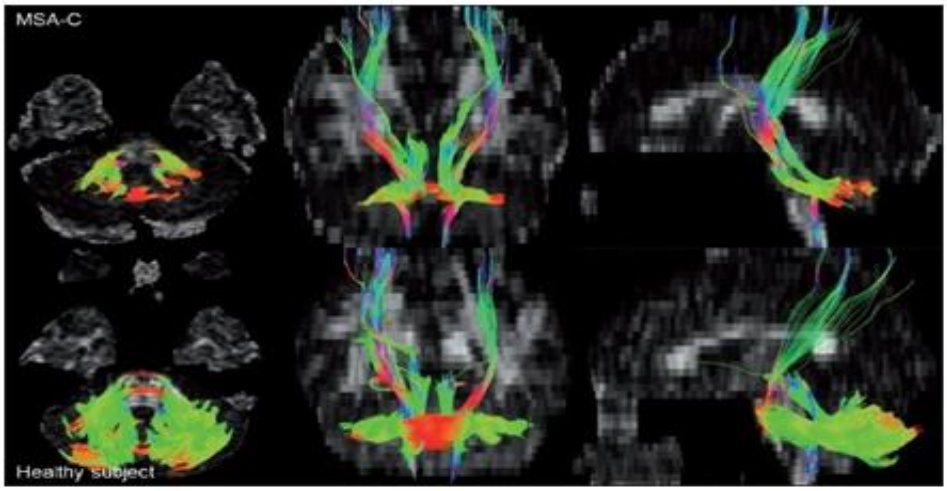


Figura 6: Comparación de tractografía del cerebelo entre una persona sana y un paciente con AMS-C.[17]

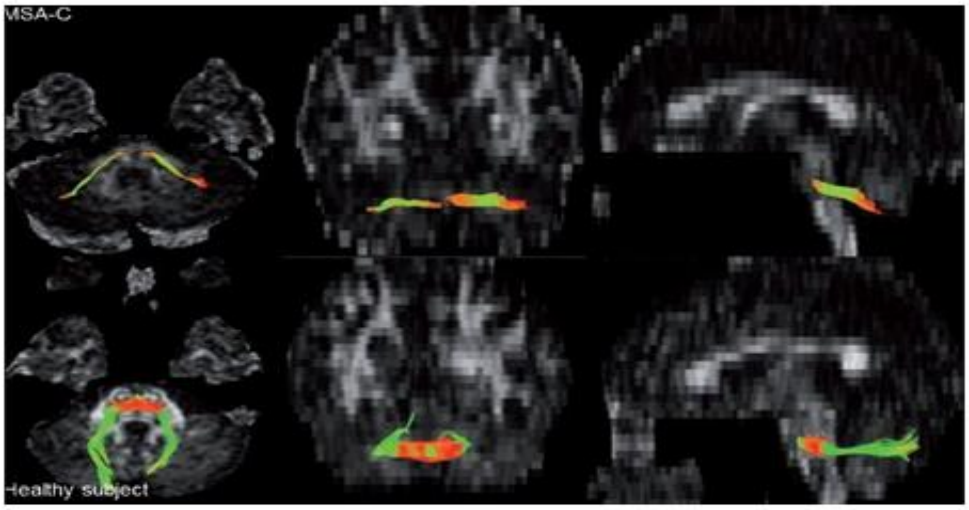


Figura 7: Comparación mediante tractografía de fibras pontocerebelosas entre una persona sana y un paciente con AMS-C.[17]

Otras técnicas de imagen que se pueden emplear son el PET y el SPECT. Mediante estudios con PET-FDG se demuestra una disminución del metabolismo de la glucosa que puede afectar a distintos territorios: estriado, cerebelo, tálamo.[6,7] El SPECT proporciona imágenes del tronco del encéfalo, cerebelo y estriado con una perfusión disminuida. Además, el SPECT se emplea para realizar otra prueba: el DaTSCAN. Éste nos permite ver cómo es la captación del transportador de dopamina, ya que emplea un marcador exclusivo de los transportadores dopaminérgicos. En pacientes con AMS se encontraría una disminución de la captación debido al deterioro de las vías nigroestriadas.

El electromiograma (esfínter, uretra) muestra denervación y reinervación de unidades motoras debido al deterioro del núcleo de Onuf.

Algunas sustancias presentes en el LCR podrían actuar como biomarcadores y ser de interés para el diagnóstico de AMS, aunque actualmente no tienen suficiente especificidad ni sensibilidad como para gozar de fiabilidad.[3,6] Entre ellos encontramos las proteína de cadena ligera de los neurofilamentos, metabolitos de la vía de síntesis de las catecolaminas, proteínas como alfa-sinucleína, DJ-1 y t-tau.[3,6]

Existen algunos hallazgos que nos deben hacen dudar del diagnóstico de AMS, como son la presencia de historia familiar, el desarrollo de demencia y la evidencia de lesiones supratentoriales en la sustancia blanca.

Como parte del diagnóstico se pueden tomar muestras de sangre para la extracción de ADN y así descartar la posibilidad de que haya alguna mutación asociada a ataxia.

Criterios diagnósticos:

La primera clasificación diagnóstica la realizó Niall Quin en 1989, distinguiendo entre degeneración nigroestriada (subtipo en el predomina el parkinsonismo) y atrofia olivopontocerebelosa (subtipo en el que predominan los síntomas cerebelosos) y estableciendo 3 niveles de certeza (posible, probable y definitivo).[4]

En 1999 Gilman estableció un consenso diagnóstico. Los términos degeneración nigroestriada y atrofia olivopontocerebelosa fueron sustituidos por la terminología AMS-P y AMS-C respectivamente. Posteriormente fue revisado y actualizado, creándose un nuevo consenso en 2008.[4]

Los cambios más relevantes entre ambos consensos en cuanto al diagnóstico posible fueron la inclusión de: presencia en la RMN de atrofia de putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo; visualización de hipometabolismo mediante PET-FDG; denervación presináptica de conexiones nigroestriadas mediante SPECT o PET.[6]

Un estudio realizado en 2009 (Osaki et al.), comparando el consenso antiguo con el actual, mostró que en estadios avanzados de la enfermedad ambos consensos presentaban una sensibilidad similar, cercana al 90% para AMS posible y probable. En cambio, cuando se trataba de estadios más precoces el nuevo consenso alcanzaba una mayor sensibilidad (aun así baja 41%/28%). Sin embargo, ambos consensos muestran

un similar y elevado valor predictivo positivo tanto en estadios tempranos como avanzados.[6]

Los criterios diagnósticos actualmente se basan en el consenso de 2008, el cual incluye las categorías diagnósticas AMS-P y AMS-C y establece el diagnóstico definitivo, probable o posible.

Dividimos, por tanto, el diagnóstico de AMS en 3 categorías (Figura 8):

1) Diagnóstico definitivo: presencia de abundantes inclusiones citoplasmáticas gliales y cambios degenerativos en sistema nigroestriado o estructuras olivopontocerebelosas. Requiere confirmación postmórtem.[8]

2) Diagnóstico probable: enfermedad esporádica y progresiva de comienzo en la edad adulta (>30 años) caracterizado por:

    - Disfunción autonómica incluyendo incontinencia urinaria o hipotensión ortostática a los 3 minutos de ponerse en pie, con una disminución de 30 mmHg P sistólica o 15 mmHg P diastólica como mínimo y

    - Parkinsonismo con escasa respuesta a levodopa (bradicinesia junto con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha acompañada de disartria cerebelosa, ataxia apendicular o alteración cerebelosa de movimientos oculares).[8]

3) Diagnóstico posible: enfermedad esporádica y progresiva de comienzo en la edad adulta (>30) caracterizado por:

    - Síndrome parkinsoniano o síndrome cerebeloso más

    - Al menos un signo o síntoma que sugiera disfunción autonómica (urgencia urinaria inexplicada, vaciamiento incompleto de vejiga, disfunción eréctil, hipotensión ortostática que no cumpla criterios de probable) y

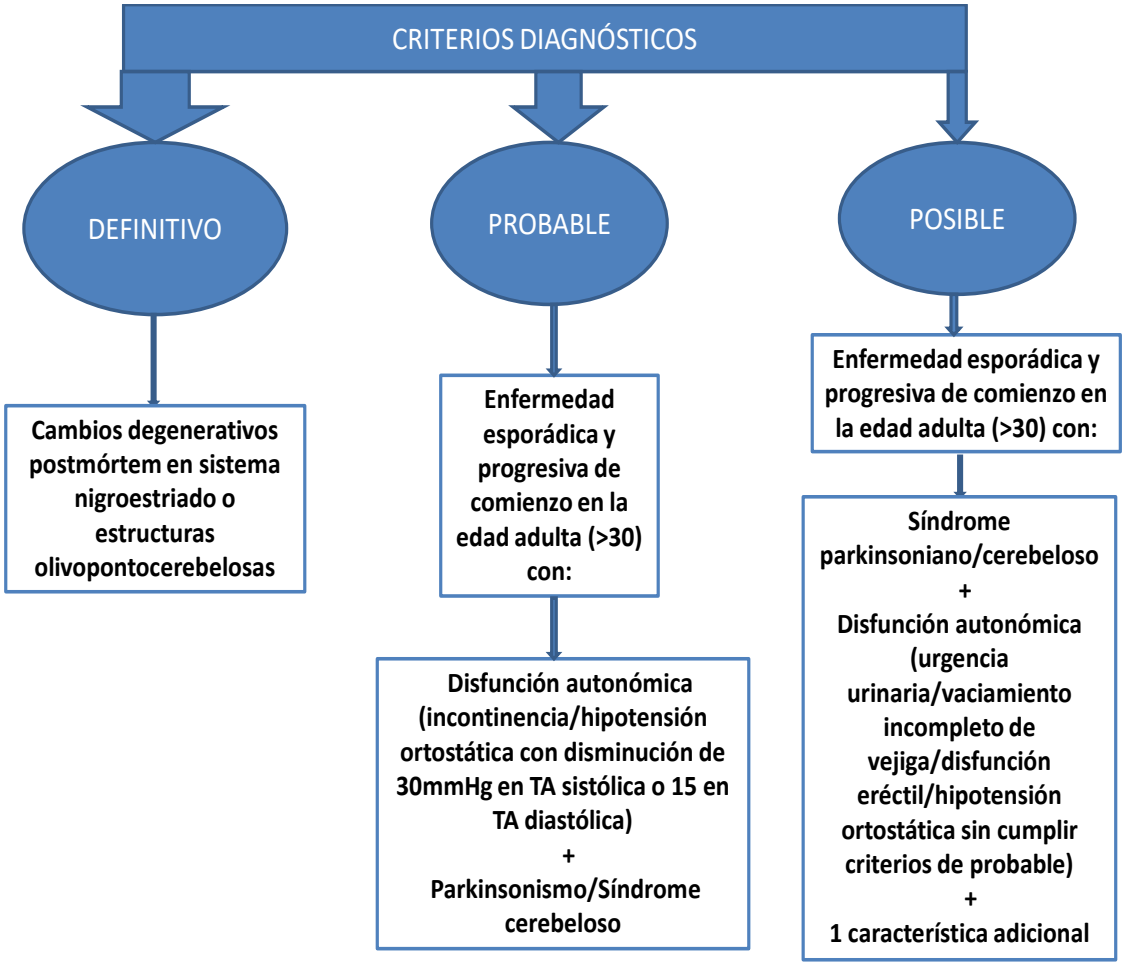
    - Al menos una característica adicional:

        - AMS-P o AMS-C: hiperreflexia y signo de Babinski, estridor.[8]

        - AMS-P: síndrome parkinsoniano rápidamente progresivo, escasa respuesta a levodopa, inestabilidad postural en los 3 primeros años desde el inicio de los síntomas, ataxia de la marcha, ataxia apendicular, disartria, alteración de oculomotores, disfagia, signos de atrofia en el putamen, pedúnculo cerebeloso medio, protuberancia o cerebelo en la RM; demostración mediante PET-FDG de hipometabolismo en el putamen, tronco del encéfalo o cerebelo.[8]

- AMS-C: síndrome parkinsoniano; RMN con signos de atrofia en el putamen, pedúnculo cerebeloso medio o protuberancia; demostración mediante PET-FDG de hipometabolismo en el putamen; visualización mediante SPECT o PET de degeneración nigroestriada dopaminérgica presináptica.[8]

Figura 8: Criterios diagnósticos AMS: definitivo, probable y posible.



3.7 Diagnóstico diferencial

Esta entidad no siempre es fácil de distinguir de otras patologías, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Por ello, a la hora de realizar el diagnóstico debemos tener en cuenta otras entidades que pueden plantear dudas debido a que presentan un cuadro clínico similar.[5]

Una de ellas es la enfermedad de Parkinson, que presenta similitudes con AMS-P. También puede haber dificultad con otros parkinsonismos atípicos (parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal).[5]

Otras son las ataxias de aparición en la edad adulta, las cuales comparten algunas características con AMS-C. Éstas se pueden clasificar en adquiridas (por ejemplo, debidas a un tumor o una infección), genéticas o esporádicas.[4]

Ataxias cerebelosas adquiridas: debidas a toxinas (alcohol, déficit de vitamina B1, quimioterapia, litio, déficit de vitamina E); mediadas por el sistema inmune (degeneración cerebelosa paraneoplásica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad celiaca).[4]

Ataxias genéticas: SCAs (ataxias espinocerebelosas), FXTAS (síndrome del X frágil asociado a ataxia), ataxia de Friedrich de inicio tardío, mitocondriopatías.[4]

Ataxias esporádicas: ILOCA (ataxia cerebelosa idiopática de inicio tardío): es la que mayor dificultad diagnóstica plantea frente a AMS. La edad de inicio es similar (50-60 años), además de otras características como disfagia, disfunción eréctil, incontinencia urinaria.[4]

Por otro lado, pacientes que presenten únicamente síntomas autonómicos pueden confundirse con un fallo autonómico puro.

3.8 Tratamiento

Actualmente no existe un tratamiento que modifique el curso de la enfermedad, por lo que el tratamiento es sintomático.

El parkinsonismo lo tratamos con fármacos dopaminérgicos, generalmente usamos levodopa, ya que los agonistas dopaminérgicos tienen menor efecto.[1]

En cuanto a los síntomas urogenitales, se emplean anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina) para reducir la hiperreflexia del detrusor. En estadios avanzados de la enfermedad puede ser necesaria la colocación de un catéter intermitente o permanente.[1]

La hipotensión ortostática se trata con medidas no farmacológicas y farmacológicas. Entre las medidas no farmacológicas está una dieta rica en sal y una ingesta suficiente de líquidos. También puede ser de utilidad la compresión venosa mediante medias.[1]

Respecto a los fármacos, tenemos la midodrina que es un agonista del receptor alfa1. Activa receptores adrenérgicos alfa, realizando vasoconstricción y por lo tanto disminuyendo la hipotensión. Otro fármaco que ha demostrado utilidad en el tratamiento de la hipotensión ortostática es la droxidropa, precursor de la noradrenalina. Además, la fludrocortisona podría ayudar a controlar la hipotensión al aumentar la retención renal de sodio, la piridostigmina (inhibidor de la colinesterasa) mejora la transmisión ganglionar cuando el paciente se encuentra de pie y la desmopresina reduce la nicturia y mejora la sintomatología al inicio del día.[1]

Para tratar la sialorrea son de utilidad los anticolinérgicos y las inyecciones locales de toxina botulínica.[1]

Para tratar el estreñimiento son útiles una serie de medidas: realizar ejercicio físico, una ingesta adecuada de líquidos y de fibra, así como laxantes (mosaprida citrato, policarbofilo cálcico, polietilenglicol).[1]

Respecto a la disfunción eréctil, se puede emplear como tratamiento el sildenafilo (inhibidor de la fosfodiesterasa). Sin embargo, este tipo de fármacos deben administrase con precaución ya que podrían enmascarar o exacerbar los síntomas de la hipotensión ortostática.[1]

Es importante prevenir las caídas, y para ello, es muy beneficiosa la terapia física y ocupacional y los apoyos para caminar.

La disartria puede mejorar gracias a la intervención de un logopeda.

Durante los últimos años se han intentado desarrollar diversos tratamientos con el fin de modificar el curso de la enfermedad, mediante estrategias que impidan la agregación de alfa-sinucleína. Uno de ellos es la inyección de células madre mesenquimales en la carótida o en LCR.

La mayoría de los ensayos publicados en los que se emplearon células madre mesenquimales no han demostrado modificación de la enfermedad. El mecanismo de acción mediante el cual actúan las células madre no se conoce del todo, pero parece que son capaces de regular la neuroinflamación y preservar factor neurotrófico.[6]

También se han realizado ensayos con hormona del crecimiento, ya que juega un papel en el desarrollo neuronal actuando a través de IGF-1, además de poseer acciones neurotróficas.[6]

Otras moléculas que se han investigado como posibles tratamientos son: galato de epigalocatequina, rasagilina, antidepresivos, inhibidor de mieloperoxidasa, inhibidor de caspasa-1.

A pesar de todo, no disponemos de un tratamiento eficaz capaz de frenar la enfermedad por lo que es necesario seguir investigando.

4. OBJETIVOS

El objetivo general del estudio es caracterizar el espectro fenotípico, curso clínico y pronóstico en una serie de pacientes con AMS comparando sus dos variantes fenotípicas AMS-C y AMS-P.

Los objetivos específicos son:

1) Describir y comparar los aspectos epidemiológicos de la serie (edad de inicio y sexo).

2) Analizar diferencias entre la frecuencia y severidad de afectación de los distintos sistemas (extrapiramidal, cerebeloso, piramidal, autonómico, sueño) en pacientes con AMS-C y AMS-P.

3) Comparar resultados y tasa de realización de pruebas de imagen (RMN, DaTSCAN, escintigrafía cardiaca) entre pacientes AMS-C y AMS-P.

4) Analizar diferencias en cuanto a tiempo hasta el diagnóstico desde el inicio de los síntomas.

5) Analizar diferencias en cuanto a pronóstico entre AMS-C y AMS-P: supervivencia, ingresos hospitalarios motivados por la enfermedad, tiempo hasta la aparición de complicaciones: caídas, necesidad de silla de ruedas, disfagia, incontinencia urinaria, TCREM, necesidad de PEG.

6) Comparar el abordaje terapéutico entre los pacientes con AMS-C y AMS-P: frecuencia de empleo de medicación dopaminérgica, antidepresivos, hipnóticos, toxina botulínica, rehabilitación física y terapia logopeda.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Identificación y selección de los casos

Se emplearon las siguientes fuentes:

- Archivo del laboratorio de Neurogenética, perteneciente al Servicio de Neurología del HUMV, ubicado en la segunda planta de la Facultad de Medicina de la UC. En dicho archivo se encuentran clasificados todos los pacientes con ataxia que han sido atendidos en la consulta de ataxias en el HUMV desde el año 1998 y en los que se ha obtenido una muestra de ADN para la realización de estudios genéticos. Se identificaron un total de 79 pacientes con diagnóstico de atrofia multisistémica, procediéndose a la revisión de las correspondientes historias clínicas. De estos 79 casos, 64 procedían de diferentes CCAA y por tanto constaba un único episodio de consulta sin seguimiento. 15 pacientes procedían de la comunidad de Cantabria y por tanto constaba el seguimiento periódico de su enfermedad en consultas sucesivas. Tras revisar las historias, 4 de estos 15 pacientes no cumplían criterios de AMS, correspondiendo a trastornos diferentes. Por tanto, a partir de esta fuente se incluyeron en el estudio 11 pacientes, 4 AMS-P y 7 AMS-C.

- Registro de actividad del CSUR de ataxias y paraplejias hereditarias del HUMV durante el periodo 2012-2020. Se identificaron a través de esta fuente 13 (9 AMS-P y 4 AMS-C); de estos últimos, 2 ya se habían identificado a partir de la fuente anterior. Por tanto, se incluyen finalmente 11 pacientes adicionales (9 AMS-P y 2 AMS-C).

- Historias clínicas de pacientes ingresados procedentes del archivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, con codificación AMS según la CIE-10, durante el periodo 2000-2019. Se identificaron un total de 116 pacientes con esta codificación. Tras revisar las historias clínicas, 95 pacientes presentaban enfermedades neurológicas diferentes de AMS, 11 pacientes tenían diagnóstico de AMS-P (2 de ellos ya identificados en fuentes anteriores) y 10 tenían diagnóstico de AMS-C (6 de ellos no cumplían criterios de AMS y uno de ellos procedía de una comunidad autónoma diferente a Cantabria, por lo que no se pudo usar al no disponer de toda la información). Finalmente, a través de esta fuente se incluyen 8 pacientes con AMS-P y 3 con AMS-C.

5.2 Variables clínicas

Las variables recogidas a partir de la historia clínica fueron las siguientes:

- Edad de inicio
- Sexo

- Edad de estudio
- Tiempo de evolución (años)
- Tiempo hasta el diagnóstico (años)
- Manifestaciones clínicas iniciales (disautonomía/ síndrome rígido-acinético/ manifestaciones cerebelosas)
- Manifestaciones clínicas en cualquier momento de la enfermedad: Presencia/Ausencia y Tiempo transcurrido hasta su aparición

    - Síndrome rígido-acinético
    - Temblor
    - Ataxia de la marcha
    - Ataxia apendicular
    - Disartria
    - Urgencia urinaria
    - Disfunción eréctil
    - Disfagia
    - Síncopes
    - TCREM
    - Sialorrea
    - Distonía
    - Apnea del sueño
    - Estreñimiento
    - Depresión
    - Incontinencia emocional

- Signos clínicos en cualquier momento de la enfermedad: Presencia/Ausencia y Tiempo transcurrido hasta su aparición:

    - Nistagmo
    - Alteración de movimientos oculares sacádicos
    - Hipotensión ortostática
    - Hipohidrosis/Anhidrosis
    - Poliminimioclonus
    - Hiperreflexia
    - Babinski
    - Estridor

- Pruebas de imagen realizadas y hallazgos encontrados:

    - RMN (ribete putamen/ signo cruz/ atrofia cerebelo/ atrofia de puente)
    - DaTSCAN (normal/patológico)
    - Escintigrafía cardiaca-MIBG (normal/ patológica)

- Complicaciones de la enfermedad y tiempo transcurrido en años hasta su aparición:

        - Caídas
        - Silla de ruedas
        - PEG
        - Ingresos en el hospital

    - Tratamiento recibido y respuesta observada:

        - Levodopa
        - Agonistas dopaminérgicos
        - Anticolinérgicos
        - Toxina botulínica
        - Fármacos para hipotensión ortostática
        - Fármacos para vejiga neurógena
        - Antidepresivos
        - Rehabilitación
        - Logopedia
        - Tratamiento para TCREM

      La respuesta se calificó como nada/poco o mucho.

    - Supervivencia (tiempo hasta el fallecimiento)

5.3 Análisis estadístico

Para realizar el análisis estadístico de los datos se ha empleado el programa SPSS. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes (%), y se han comparado mediante el test de la X^2; mientras que las variables cuantitativas se han comparado con el test de la t de Student, y se expresan en media y desviación estándar (DE).

6. RESULTADOS

6.1 Características demográficas de la población

En la Tabla 1 se exponen las características demográficas de la población.

La muestra está formada por 34 pacientes, de ellos el 52,9 % son varones y el 47,1% mujeres, tal y como queda representado en la Figura 9. El 64,7 % presentaba un fenotipo parkinsoniano frente a un 35,3 % con fenotipo cerebeloso, como se aprecia en la Figura 10. La media de edad de inicio de la enfermedad fue de 62,3 ± 10 años. La duración media de la enfermedad en el momento del estudio fue de 7,9 ± 4,2 años, con una edad media de los participantes en la última valoración de 69,4 ± 10 años. En el momento del estudio el 61,8 % de los pacientes habían fallecido.

Tabla 1: Características demográficas del conjunto de los pacientes que forman el estudio.

Edad de inicio (años); media(DE)	**62,3 (10,0)**
Edad de estudio (años); media(DE)	69,4 (10,0)
Tiempo de evolución (años); media(DE)	7,9 (4,2)
Varón (%)	52,9
Mujer (%)	47,1
AMS-P (%)	64,7
AMS-C (%)	35,3
Exitus (%)	61,8

Figura 9: Distribución por sexos.

Figura 10: Distribución por fenotipos AMS.

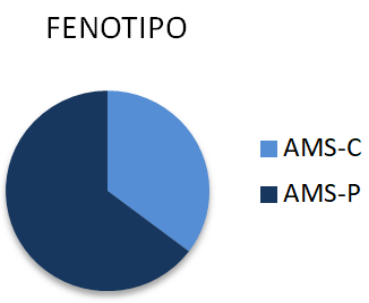


Figura 11: Distribución por sexos en los casos AMS-P.

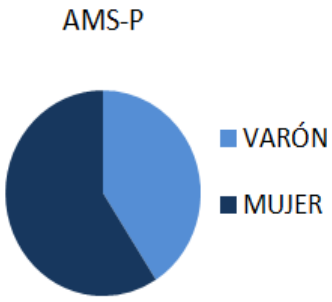
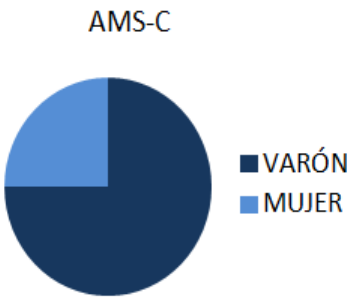


Figura 12: Distribución por sexos en los casos AMS-C.



6.2 Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas se reflejan en la Tabla 2.

La edad media de inicio de la enfermedad en toda la muestra fue de 62,3 ± 10 años, sin diferencias significativas entre AMS-P (62,2 ± 11 años) y AMS-C (62,6 ± 8,3 años).

En las Figuras 11 y 12 se muestra la distribución por sexos en función del fenotipo. Entre los pacientes con AMS-P el 40,9% eran varones y el 59,1% mujeres, mientras que en los pacientes con AMS-C el 75% de ellos eran varones y el 25% mujeres. Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La edad media a la que se estudió por última vez a los pacientes fue de 69,4 ± 10 años, sin diferencias entre los fenotipos. El tiempo medio transcurrido hasta el diagnóstico

de la enfermedad fue de 3,4 ± 2,1 años para la muestra total (3,5 ± 1,5 para AMS-P y 3,3 ± 2,9 para AMS-C).

El 95,5% de los pacientes con AMS-P comenzaron con un síndrome rígido-acinético y el 4,5% restante con síntomas cerebelosos. En cambio, en los pacientes con AMS-C, el 91,7% comenzó con sintomatología cerebelosa mientras que un 8,3% debutó con clínica disautonómica. Estas diferencias observadas en los síntomas de presentación entre AMS-P y AMS-C fueron estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Las manifestaciones clínicas que aparecieron más frecuentemente en los pacientes diagnosticados de AMS-P fueron: síndrome rígido-acinético (100%), urgencia urinaria (90,9%), disfunción eréctil (88,9%), estreñimiento (83,3%), disartria (81,8%), disfagia (72,7%), depresión (72,7%), TCREM (68,8%), temblor (68,2%) e hipotensión ortostática (63,6%).

Entre los pacientes con AMS-C, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: ataxia de la marcha (100%), ataxia apendicular (91,7%), disartria (83,3%), TCREM (80%), disfunción eréctil (77,8%), disfagia (75%), urgencia urinaria (66,7%), estreñimiento (60%), hipotensión ortostática (58,3%), hiperreflexia (58,3%), depresión (58,3%), nistagmo (50%), alteración de movimientos sacádicos (50%) y temblor (50%).

Como se puede observar en la Figura 13, las diferencias más destacables entre los pacientes con AMS-P y AMS-C fueron: la presencia de síndrome rígido-acinético en el 100% de los pacientes con AMS-P, mientras que en AMS-C tan sólo apareció en el 33,3% de ellos ($p<0,001$); la existencia de ataxia de la marcha en todos los pacientes AMS-C frente a solo un 13,6% de los casos AMS-P ($p<0,001$) y la existencia de ataxia apendicular en un 91,7% de los AMS-C frente a solo un 4,5% de AMS-P ($p<0,001$). Otras diferencias encontradas, aunque no estadísticamente significativas, fueron: una mayor frecuencia de urgencia urinaria, estreñimiento y depresión en AMS-P, y por el contrario mayor frecuencia de hiperreflexia, TCREM y alteraciones oculomotoras en AMS-C.

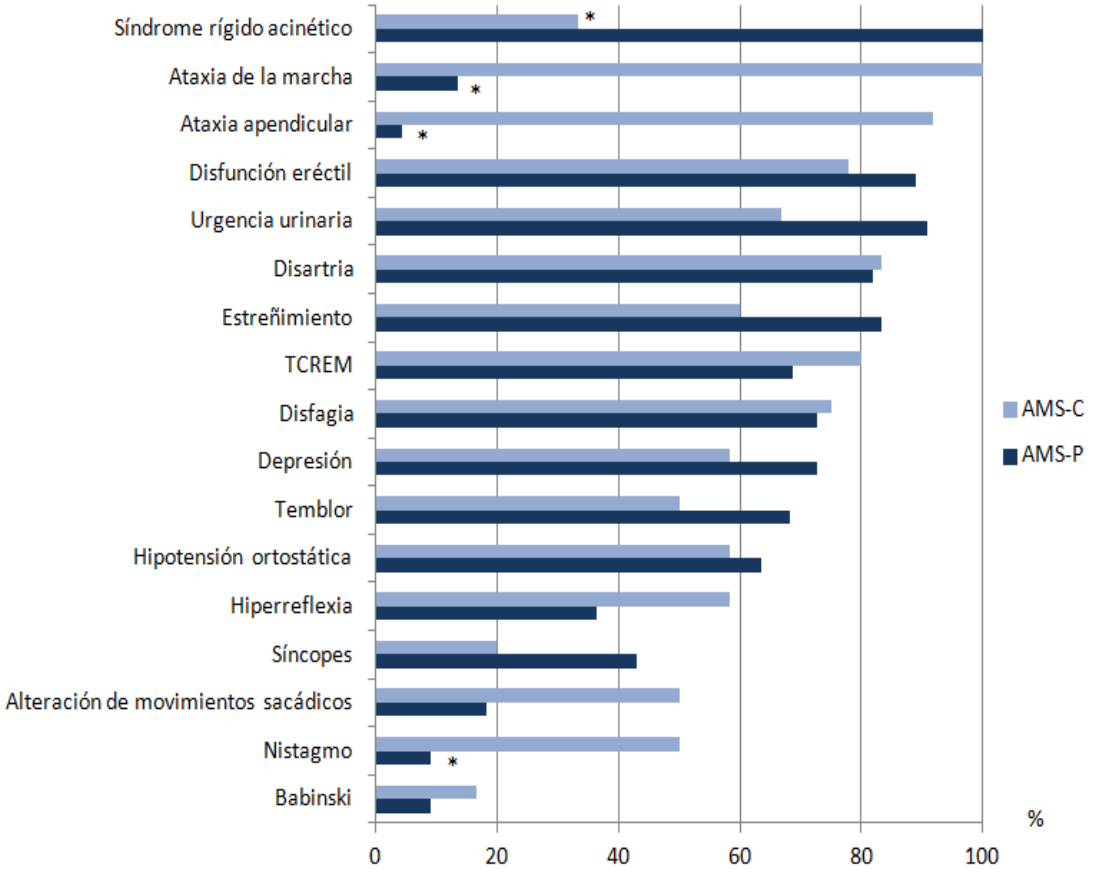
Tabla 2: Principales manifestaciones clínicas observadas en los pacientes.

	TOTAL (N=34)	AMS-P (N=22)	AMS-C (N=12)	P
Edad inicio (años); media (DE)	62,3 (10,0)	62,2 (11,0)	62,6 (8,3)	0,91
Sexo: **-Varón (%)** **-Mujer (%)**	52,9 47,1	40,9 59,1	75,0 25,0	0,06
Edad estudio (años); media (DE)	69,4 (10,0)	69,3 (10,9)	69,8 (8,4)	0,9
Tiempo evolución (años); media (DE)	7,9 (4,2)	7,6 (2,7)	8,3 (6,1)	0,69
Tiempo hasta diagnóstico (años); media (DE)	3,4 (2,1)	3,5 (1,5)	3,3 (2,9)	0,79
Manifestaciones iniciales: **-Síndrome rigido-acinético (%)** **-Síntomas cerebelosos (%)** **-Disautonomía (%)**	61,8 35,3 2,9	95,5 4,5 0,0	0,0 91,7 8,3	**<0,001**
Manifestaciones clínicas:				
Síndrome rígido-acinético (%)	76,5	100,0	33,3	**<0,001**
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	0,6 (1,4)	0,2 (0,9)	2,8 (1,7)	0,05
Temblor (%)	61,8	68,2	50,0	0,30
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	1,7 (1,9)	1,1 (1,5)	3,0 (2,1)	**0,03**
Ataxia marcha (%)	44,1	13,6	100,0	**<0,001**
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	0,5 (1,6)	2,7 (3,1)	0,0 (0,0)	0,27
Ataxia apendicular (%)	35,3	4,5	91,7	**<0,001**
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	2,4 (1,6)	4 (.)	2,3 (1,6)	
Disartria (%)	82,4	81,8	83,3	0,91
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	3,1 (2,9)	4,0 (3,2)	1,6 (1,6)	**0,01**
Urgencia urinaria (%)	82,4	90,9	66,7	0,08
Tiempo hasta	2,3 (2,8)	2,3 (3,1)	2,1 (1,2)	0,89

aparición (años); media (DE)				
Disfunción eréctil (%)	83,3	88,9	77,8	0,22
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	1,0 (2,7)	0,6 (1,9)	1,4 (3,5)	0,58
Disfagia (%)	73,5	72,7	75,0	0,33
Tiempo hasta aparición(años); media (DE)	5,2 (3,5)	5,1 (3,0)	5,4 (4,4)	0,80
Síncopes (%)	33,4	43,0	20,0	0,24
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	3,0 (2,8)	3,3 (3,0)	2,0 (2,8)	0,60
TCREM (%)	73,1	68,8	80,0	0,53
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	(-) 2,1 (10,2)	0,0 (5,7)	(-) 4,9 (14,3)	0,32
Estreñimiento (%)	76,5	83,3	60,0	0,30
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	2,2 (7,5)	1,6 (8,7)	4,0 (2,0)	0,65
Depresión (%)	67,6	72,7	58,3	0,67
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	2,8 (4,5)	2,2 (4,2)	4,3 (5,1)	0,31
Nistagmo (%)	23,5	9,1	50,0	**0,02**
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	2,5 (1,9)	4,0 (2,8)	2,0 (1,4)	0,21
Alteración mov sacádicos (%)	29,4	18,2	50,0	0,14
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	4,0 (4,1)	3,3 (1,7)	4,5 (5,2)	0,66
Hipotensión ortostática (%)	61,8	63,6	58,3	0,76
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	2,8 (1,9)	3,1 (1,9)	2,0 (1,7)	0,20
Hiperreflexia (%)	44,1	36,4	58,3	0,17
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	1,9 (1,5)	2,0 (1,9)	1,9 (1,1)	0,86
Babinski (%)	11,8	9,1	16,7	0,09
Tiempo hasta aparición (años); media (DE)	4,3 (1,5)	5,0 (0,0)	3,5 (2,1)	

Figura 13: Frecuencia de aparición de manifestaciones clínicas en función del fenotipo.

**P <0,05*



6.3 Procedimientos diagnósticos

Las pruebas de imagen realizadas y sus resultados están reflejados en la Tabla 3 y Figuras 14 y 15.

Respecto a las pruebas de imagen realizadas en el conjunto de pacientes, en el 85,3 % se hizo RMN, en el 35,3 % se realizó DaTSCAN y en el 8,8 % se llevó a cabo una escintigrafía cardiaca MIBG.

En todos los pacientes con AMS-C se realizó una RMN craneal mientras que en los casos de AMS-P solo en el 77,3%, realizándose TAC craneal en el resto.

En la RMN craneal se identificó ribete putaminal en el 36,8% de los casos (36,4% AMS-P y 37,5% AMS-C). Se observó una atrofia cerebelosa en el 61,8% del total (100% AMS-C y 40,9% AMS-P; p=0,003) y atrofia pontina en el 47,1%. (83,3% AMS-C y 27,3% AMS-

P; p=0,007). El signo de la cruz a nivel protuberancial lo presentaban el 75% de los pacientes con AMS-C y ninguno de los AMS-P (p=0,001).

En la mitad de los pacientes con AMS-P se realizó DaTSCAN, siendo patológico en todos ellos. Por el contrario, solo se realizó DaTSCAN en un paciente con AMS-C (8,3%) siendo el resultado normal. Solo se llevó a cabo la escintigrafía cardíaca MIBG en tres pacientes AMS-P, siendo el resultado normal en dos de los casos (66,7%).

Tabla 3: Pruebas diagnósticas realizadas y resultados obtenidos.

	TOTAL (N=34)	AMS-P (N=22)	AMS-C (N=12)	P
RMN realizada (%)	85,3	77,3	100,0	0,074
Ribete putamen (%)	36,8	36,4	37,5	0,96
Signo de la cruz (%)	31,6	0,0	75,0	**0,001**
Atrofia de cerebelo (%)	61,8	40,9	100,0	**0,003**
Atrofia de puente (%)	47,1	27,3	83,3	**0,007**
DaTSCAN realizado (%)	35,3	50,0	8,3	**0,015**
DaTSCAN patológico (%)	91,7	100,0	0,0	**0,001**
Escintigrafía cardíaca realizada (%)	8,8	13,6	0,0	0,180
Escintigrafía cardiaca normal (%)	66,7	66,7		

Figura 14: Comparación de resultados obtenidos en la RMN por fenotipos.

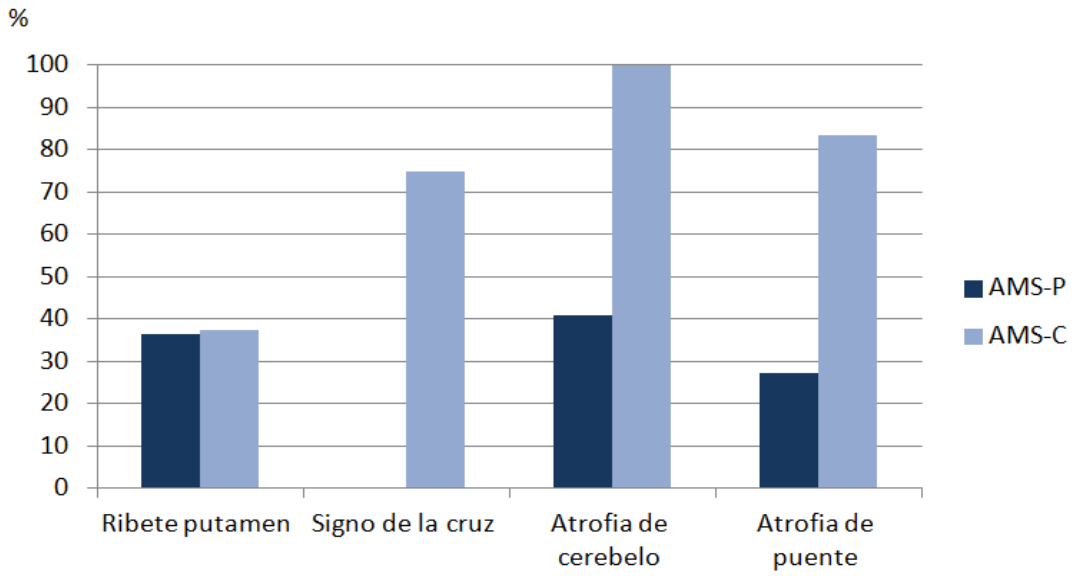
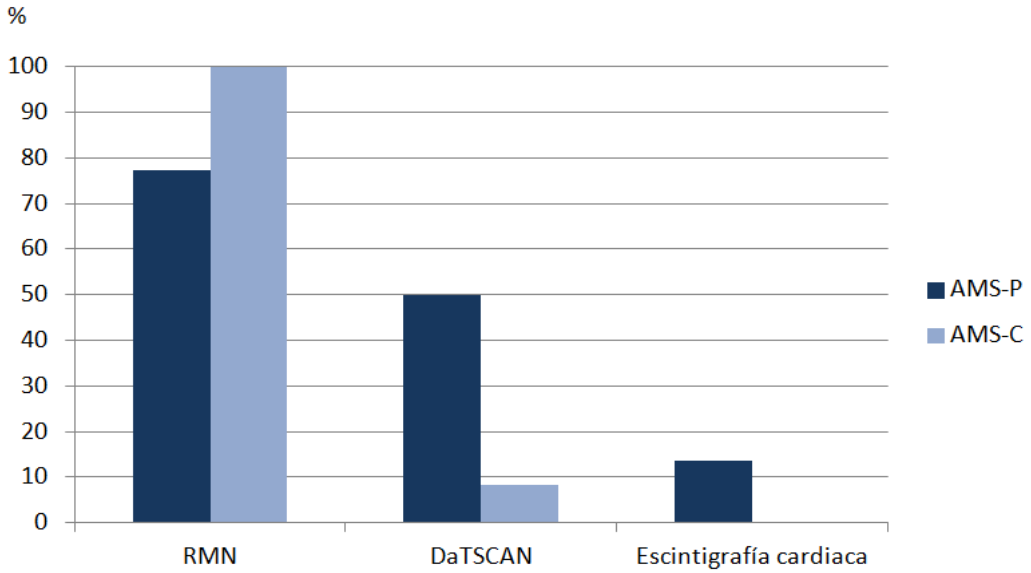
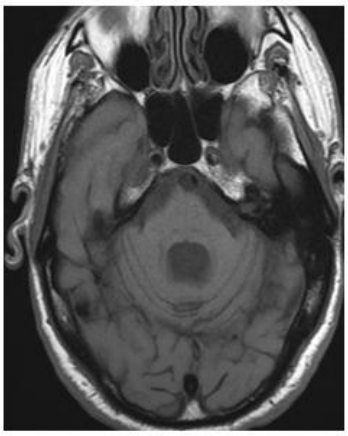


Figura 15: Frecuencia de realización de las diferentes pruebas diagnósticas de imagen.

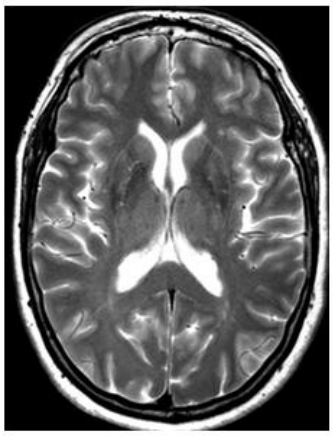


A continuación, se muestran algunas imágenes de los hallazgos en las pruebas de imagen:

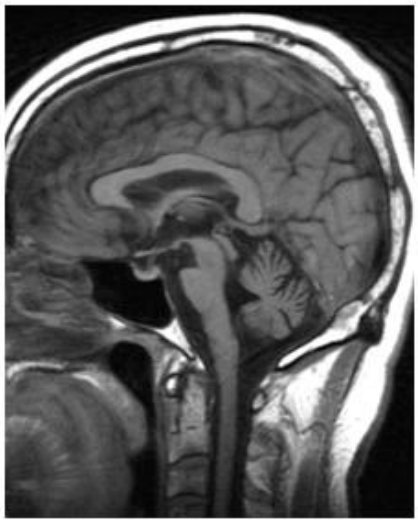


A) RMN axial-T1 que muestra **atrofia del puente y pedúnculos cerebelosos medios**, con agrandamiento del IV ventrículo, en un paciente con **AMS-C**

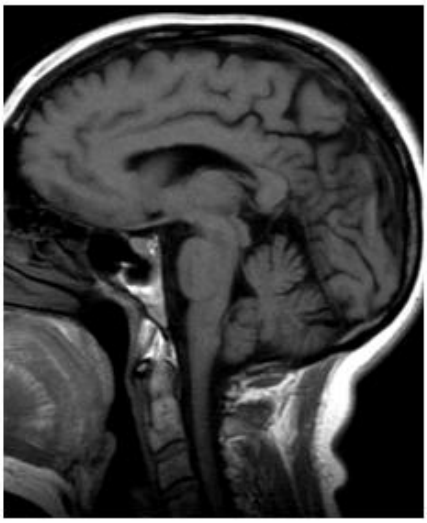
B) RMN axial-T2 que muestra atrofia del puente y pedúnculos cerebelosos medios, con agrandamiento del IV ventrículo y **signo de la cruz pontino** en un paciente con **AMS-C**



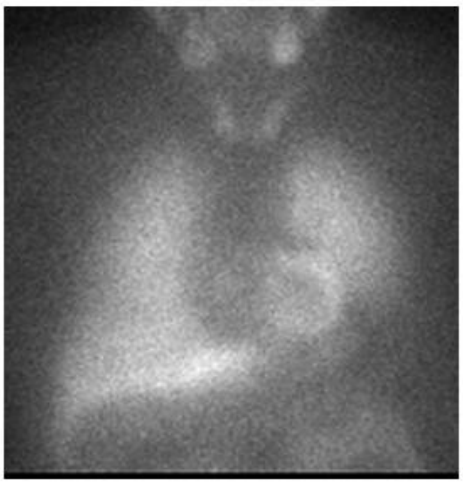
C) RMN axial-T2 que muestra **ribete putaminal** bilateral en un paciente con **AMS-P**



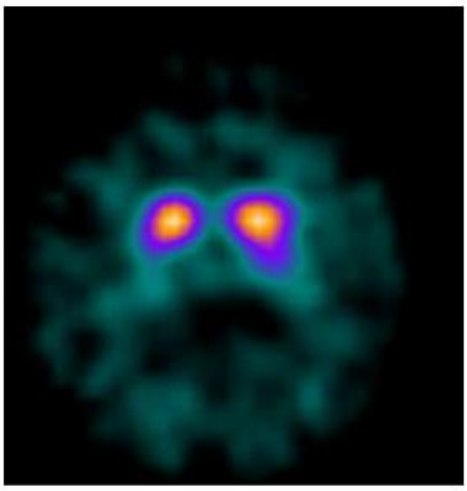
D) RMN sagital-T1 que muestra **atrofia infratetorial** (puente y cerebelo) en un paciente con **AMS-C**



E) RMN sagital-T1 que muestra **ausencia de atrofia infratetorial** en un paciente con **AMS-P**



F) **Escintigrafía cardiaca-MIBG**, con captación cardíaca **normal** en un paciente con **AMS-P**



G) **123i-ioflupano SPECT (DaTSCAN)** que muestra hipocaptación estriatal bilateral en un paciente con **AMS-P**

6.4 Tratamientos recibidos y respuesta

En la Tabla 4 se resumen los tratamientos recibidos por los pacientes y la respuesta obtenida.

Todos los pacientes con AMS-P recibieron tratamiento con levodopa, y un 36,4 % recibió también agonistas dopaminérgicos. El 40,9% fue tratado con toxina botulínica y un 77,3% recibió tratamiento rehabilitador (logopedia el 45,5%). La mitad de los pacientes recibió en algún momento fármacos antidepresivos.

En la Figura 16 se representan las diferencias en cuanto a tratamientos recibidos según el fenotipo parkinsoniano o cerebeloso. Comparativamente, los pacientes diagnosticados de AMS-P recibieron tratamiento con levodopa en mayor proporción que los pacientes con AMS-C (100% frente a 41,7%, respectivamente ($p<0,001$)).

También hubo diferencias en cuanto a la terapia con agonistas dopaminérgicos, el 36,4% de los pacientes con AMS-P lo recibió como tratamiento, mientras que ningún paciente con AMS-C lo tomó ($p=0,017$). La toxina botulínica se empleó en el 40,9% de pacientes con AMS-P y en ningún paciente con AMS-C ($p=0,010$). Apenas recibieron tratamiento con clonazepam para el TCREM los pacientes con AMS-P (4,5%) mientras que los pacientes con AMS-C lo tomaron un mayor porcentaje de ellos (33,3%), ($p=0,024$).

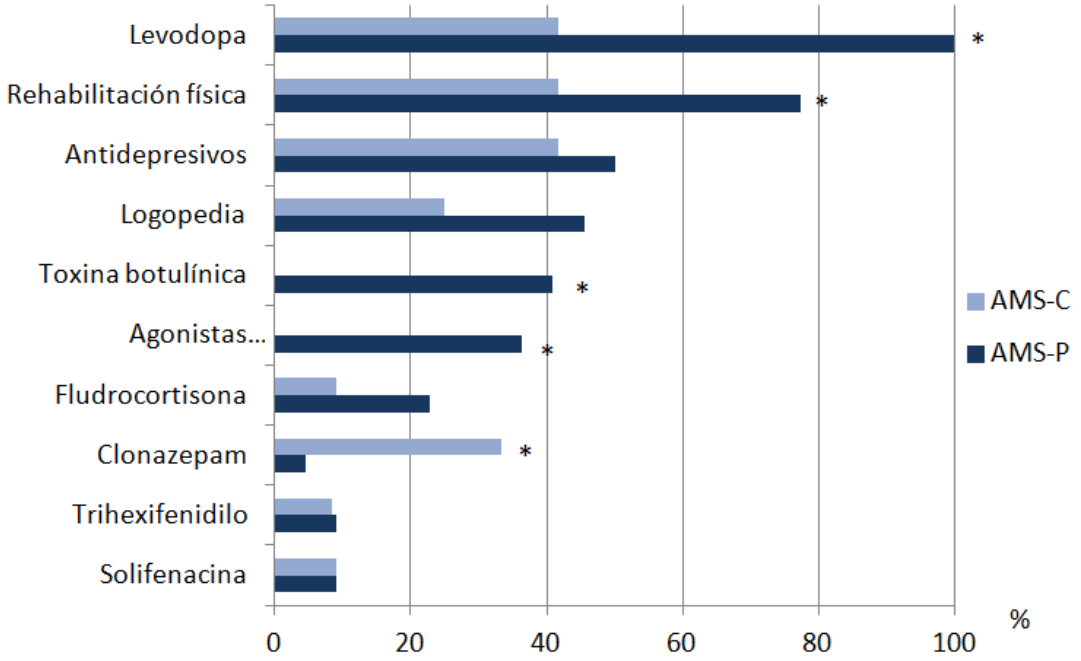
También se encontraron diferencias, aunque no estadísticamente significativas, en la proporción de pacientes tratados con fludrocortisona, 22,7% en AMS-P frente a 9,1% en AMS-C. En cuanto a otras terapias, como la rehabilitación física y la logopedia, se ha observado en ambas una mayor proporción de pacientes con AMS-P (en cuanto a rehabilitación física, 77,3% frente a 41,7% ($p= 0,006$); y para la logopedia, 45,5% frente a 25,5% ($p>0,005$)).

Tabla 4: Tratamientos recibidos y respuesta observada a los mismos.

	TOTAL (N=34)	AMS-P (N=22)	AMS-C (N=12)	P
Levodopa (%)	79,4	100,0	41,7	**<0,001**
Respuesta:				0,163
Nada/Poco (%)	66,6	72,8	40,0	
Mucho (%)	18,5	18,2	20,0	
Agonistas dopaminérgicos (%)	23,5	36,4	0,0	**0,02**
Respuesta:				
Nada/Poco (%)	87,5	87,5		
Mucho (%)	12,5	12,5		
Trihexifenidilo (%)	8,8	9,1	8,3	0,94
Respuesta:				
Nada/Poco (%)				
Mucho (%)	33,3	50,0	0,0	0,39
Toxina botulínica (%)	26,5	40,9	0,0	**0,01**
Fludocortisona (%)	17,6	22,7	9,1	0,34
Respuesta:				0,55
Nada/Poco (%)	50,0	40,0	100,0	
Mucho (%)	16,7	20,0	0,0	
Solifenacina (%)	8,8	9,1	9,1	1
Respuesta:				0,22
Nada/Poco (%)	33,3	50,0	0,0	
Mucho (%)	33,3	0,0	100,0	
Antidepresivos (%)	47,1	50,0	41,7	0,27
Respuesta:				0,59
Nada/Poco (%)	6,3	9,1	0,0	
Mucho (%)	6,3	9,1	0,0	
Rehabilitación física (%)	64,7	77,3	41,7	**<0,01**
Respuesta:				0,67
Nada/Poco (%)	61,5	70,0	33,3	
Mucho (%)	38,5	30,0	66,7	
Logopedia (%)	38,2	45,5	25,0	0,47
Respuesta:				0,92
Nada/Poco (%)	38,5	40,0	33,3	
Mucho (%)	23,1	20,0	33,3	
Clonazepam (%)	14,7	4,5	33,3	**0,02**
Respuesta:				0,6
Nada/Poco (%)	40,0	0,0	50,0	
Mucho (%)	20,0	0,0	25,0	

Figura 16: Frecuencia de tratamientos recibidos en función del fenotipo.

**P <0,05*



6.5 Curso clínico y pronóstico

La evolución y pronóstico de los pacientes se resume en la Tabla 5.

El tiempo medio hasta el diagnóstico fue de 3,4 ± 2,1 años en el total de pacientes, sin diferencias entre subtipos (AMS-P 3,5 ± 1,5 años y AMS-C 3,3 ± 2,9 años). El porcentaje de pacientes que habían fallecido cuando se realizó el estudio fue del 61,8%. Del grupo de pacientes con AMS-P fallecieron el 63,6% y del grupo de pacientes con AMS-C el 58,3%. La media de edad a la que fallecieron los pacientes es fue 70 ± 10,7 años, tras una duración media de la enfermedad 7,9 ± 4,2 años, tal y como se puede observar en la Figura 17.

Ingresaron en el hospital como consecuencia de su enfermedad el 70,6% de los pacientes, siendo el tiempo medio hasta que se produjo el primer ingreso de 4,7 ± 3,4 años. El número medio de ingresos fue de 2,3 ± 0,9. El 73,5% de los pacientes sufrieron caídas, éstas se produjeron pasados una media de 3,7 ± 2,9 años desde el inicio de la enfermedad. El 70,6% necesitó silla de ruedas pasados 5,8 ± 3 años de media. Un 20,6% precisó PEG transcurridos 7,9 ± 2,3 años de media.

Como se puede apreciar en la Tabla 5 y en la Figura 18, no se observaron diferencias significativas en las variables asociadas al curso clínico y progresión estudiadas.

En la Figura 17 se representa la duración de la enfermedad y supervivencia de cada uno de los pacientes del estudio.

Tabla 5: Evolución de la enfermedad y pronóstico de los pacientes.

	TOTAL (N=34)	AMS-P (N=22)	AMS-C (N=12)	P
Tiempo hasta el diagnóstico (años); media (DE)	3,4 (2,1)	3,5 (1,5)	3,3 (2,9)	0,79
Tiempo evolución (años); media (DE)	7,9 (4,2)	7,6 (2,7)	8,3 (6,1)	0,69
Exitus (%)	61,8	63,6	58,3	0,76
Edad exitus ; media (DE)	70,0 (10,7)	69,5 (12,1)	70,9 (8,1)	0,79
Tiempo supervivencia en fallecidos (años); media (DE)	7,5 (3,5)			0,67
Caídas (%)	73,5	68,2	83,3	0,56
Tiempo hasta caídas (años); media (DE)	3,7 (2,9)	3,8 (2,1)	3,5 (4,0)	0,80
Necesidad de silla de ruedas (%)	70,6	72,7	66,7	0,89
Tiempo hasta silla de ruedas (años); media (DE)	5,8 (3,0)	6,1 (2,5)	5,4 (4,0)	0,61
PEG (%)	20,6	27,3	8,3	0,19
Tiempo hasta PEG (años); media (DE)	7,9 (2,3)	8,3 (2,2)	5,0 (.)	?
Ingresos hospital (%)	70,6	72,7	66,7	0,71
Tiempo hasta ingresos (años); media (DE)	4,7 (3,4)	4,9 (2,8)	4,3 (4,5)	0,68
Número de ingresos ; media (DE)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	2,3 (0,9)	1

*Figura 17: Duración de la enfermedad de cada paciente que forma parte de la muestra. *Pacientes fallecidos.*

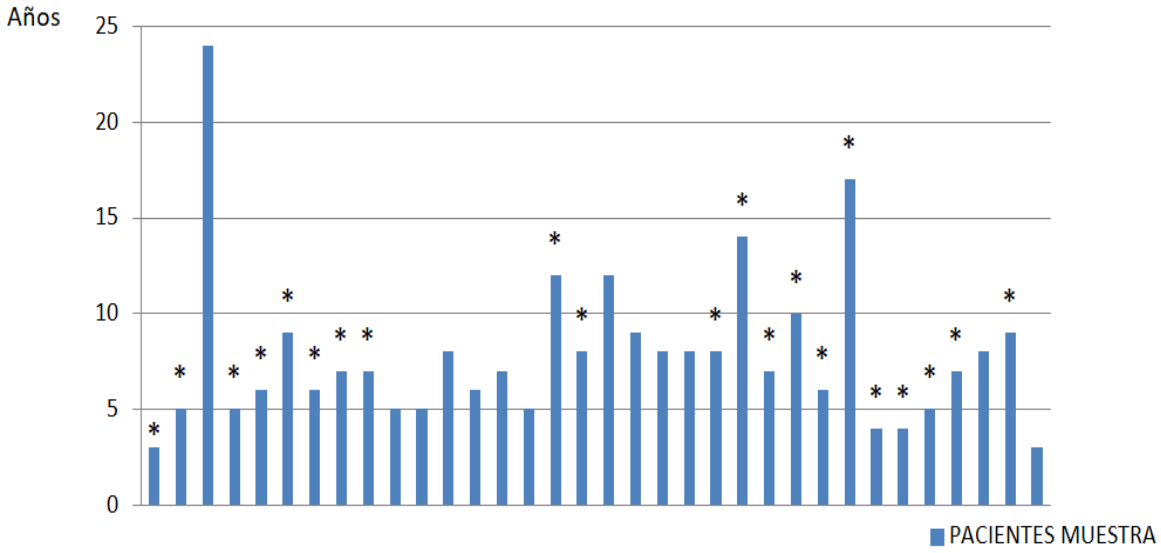
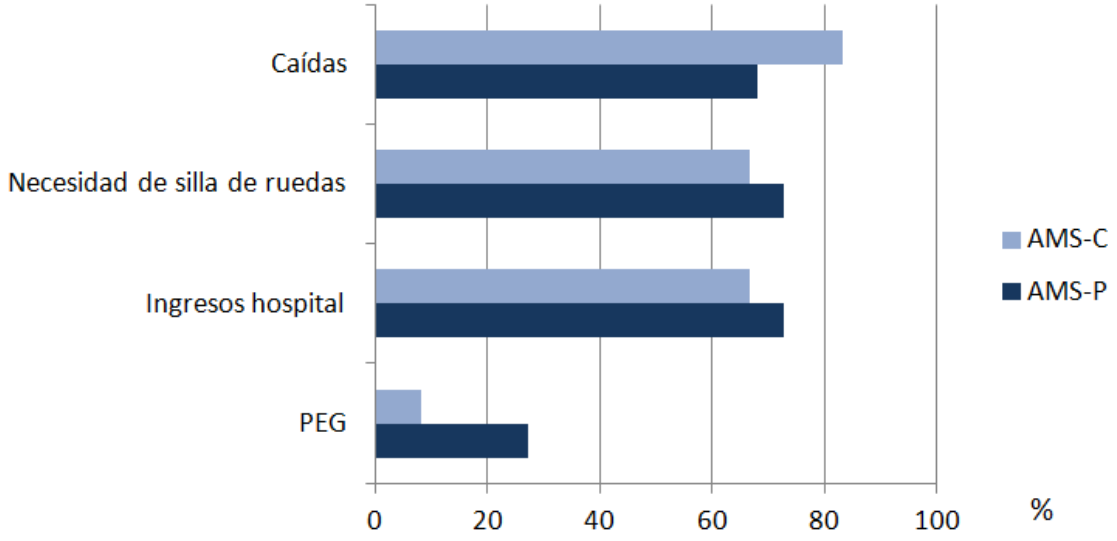


Figura 18: Complicaciones observadas a lo largo de la evolución de la enfermedad.



7. DISCUSIÓN

En este estudio hemos podido analizar las características demográficas, clínicas y el curso evolutivo de la atrofia multisistémica en una amplia serie de pacientes, a partir de los datos recogidos en las historias clínicas durante el seguimiento de la enfermedad. No son numerosos los estudios de la literatura que analizan los aspectos evolutivos de esta enfermedad, destacando entre ellos dos estudios prospectivos llevados a cabo en población europea el primero (Wenning et al, 2013) y en población americana el segundo (Low et al, 2015). Un tercer estudio que merece la pena destacar se llevó a cabo en población japonesa (Watanabe et al, 2002) y tuvo un carácter retrospectivo, similar al nuestro, a partir de la revisión de los historiales clínicos de los pacientes. Compararemos los resultados observados en nuestro estudio con los mencionados anteriormente, entre otros.[9,10,11]

En nuestro estudio, la AMS es una enfermedad de comienzo en la edad adulta, con una media de edad de 62,3 años, asociada a un mal pronóstico y una supervivencia reducida, de 7,5 años de media. El avance de la enfermedad trae complicaciones que llevan asociada una progresiva pérdida de la calidad de vida, por acontecimientos como las caídas y la disfagia. La disponibilidad de tratamientos sintomáticos es escasa y la respuesta a los mismos insatisfactoria la mayor parte de las veces.

Si comparamos estos datos iniciales con los de otras series vemos que la edad de inicio de los síntomas en los pacientes de nuestra serie es de media 5 años mayor que en otras (55 y 56 años en las series de Watanabe y Wenning, respectivamente)[9,10]. Estas diferencias probablemente tengan que ver con el tamaño limitado de nuestra serie en relación a las mencionadas, aunque no podemos excluir otras posibles explicaciones. También nos encontramos con unas cifras de supervivencia ligeramente menores que en los estudios mencionados anteriormente, en los que la media es de 9 años, si bien otros estudios arrojan cifras que van desde los 6 hasta los 9 años.[9,10,15]

En los 34 pacientes de nuestra serie, y tal y como cabía esperar, predominaron las formas AMS-P (65%) frente a las AMS-C (35%). Esta distribución es similar a la observada en población tanto europea como estadounidense, mientras que en población japonesa la proporción es la inversa.[9]

Resultan llamativas las diferencias en cuanto a la distribución por sexos que encontramos en nuestra serie en los subtipos AMS-P y AMS-C, predominando el sexo femenino en las primeras y el sexo masculino en las segundas, si bien hay que destacar que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el estudio de Watanabe et al, en el que predominan las formas AMS-C, también describen un neto predominio en varones similar a nuestro estudio, si bien otros autores ofrecen porcentajes similares de hombres y mujeres. Nuevamente, las diferencias observadas probablemente se deban simplemente al limitado tamaño de nuestra población.[9,10,11]

El tiempo hasta el diagnóstico en los pacientes de nuestra serie fue idéntico al recogido en el estudio de Watanabe et al, de tres años aproximadamente. Este largo tiempo refleja probablemente el carácter poco específico de algunas de las

manifestaciones clínicas iniciales (parkinsonismo o ataxia) y la aparición más tardía de datos clínicos que permiten una mayor especificidad diagnóstica.[10]

Existieron diferencias obvias, como es lógico y en esto coincidimos con otras series, entre AMS-P y AMS-C respecto a las manifestaciones clínicas al inicio de la enfermedad, siendo el parkinsonismo en todos los primeros y la ataxia en la mayoría de los segundos. Solo un paciente con AMS-C (8,3%) se presentó en su inicio únicamente con síntomas disautonómicos. Esta cifra contrasta con el 27% reportado en la serie de Watanabe.[10] Por otro lado, el 33% de los pacientes con AMS-C de nuestra serie presentaron parkinsonismo en el trascurso de la enfermedad, además de ataxia, y el 13,6% de los pacientes con AMS-P presentaron ataxia además de parkinsonismo. Estas cifras están alejadas de las frecuencias reportadas en los estudios de Wenning y Low, en los que en torno al 70% de las formas AMS-C presentaban signos parkinsonianos y el 40-50% de las formas AMS-P presentaban ataxia.[9,11] Estas diferencias se deben muy probablemente al hecho de que nuestro estudio es un estudio retrospectivo en el que únicamente podemos utilizar aquellos datos de la exploración de los pacientes que quedaron recogidos en la historia clínica y muy probablemente no se trataban de exploraciones minuciosas. Por el contrario, el carácter prospectivo de los otros estudios permitió un examen clínico más detallado en cada una de las visitas programadas para el estudio.

La frecuencia de manifestaciones como la urgencia o incontinencia urinaria (82%), la hipotensión ortostática (62%) y los signos piramidales (hiperreflexia, espasticidad o signos de Babinski) (44%) fueron similares en AMS-P y AMS-C, y muy parecidas a las cifras reportadas en otros estudios.[9,11]

Merece la pena destacar la elevada frecuencia de depresión identificada en nuestro estudio (67%), con un porcentaje aproximado al 50% de pacientes en tratamiento antidepresivo, sin diferencias entre fenotipos AMS-P y AMS-C. En la serie de Low, si bien no describen la frecuencia de depresión, si proporcionan datos de aproximadamente un 50% de pacientes que recibieron tratamiento antidepresivo.[11]

El 73% de los pacientes de nuestra serie presentaban un TCREM, cifra que podemos considerar baja si nos atenemos a datos de la literatura que describen este trastorno en prácticamente en todos los pacientes.[5,6]Nuevamente, el diseño retrospectivo de nuestro estudio es la razón de que esta cifra esté seguramente infraestimada, al no tener la seguridad de que se preguntó por dichos síntomas en todos los pacientes, además de la certeza de que en ninguno de los pacientes de nuestra serie se llevó a cabo un estudio polisomnográfico.

Los hallazgos de los estudios de neuroimagen son interesantes y difieren en algunos aspectos de los reportados en otros estudios. Por un lado, todos nuestros pacientes con AMS-C mostraron atrofia infratentorial (cerebelo y tronco) en la RMN, mientras que también el 40% de las formas AMS-P la presentaban. Este dato es similar, incluso ligeramente menor que la cifra de 60% reportada en el estudio de Krismer, et al, de pacientes con AMS-P con atrofia infratentorial.[4,12] Puede llamar la atención esta falta de correlación en nuestro estudio entre la presencia de atrofia infratentorial (40%) y la presencia de ataxia (13%) en los casos de AMS-P. Del mismo modo, encontramos un

ribete putaminal, indicativo probablemente de degeneración a dicho nivel, en el 25% de los casos de AMS-C, en este caso cifra más coincidente con la tasa de parkinsonismo identificada en nuestros casos de AMS-C (33%). La razón subyacente a todos estos datos está en que la mayoría de los pacientes con AMS, independientemente del fenotipo, tienen una patología mixta, con degeneración estrio-nígrica y degeneración olivo-ponto-cerebelosa y los patrones de atrofia cerebral no se corresponden necesariamente con la impresión clínica o el déficit motor predominante.[4]

En el estudio de Watanabe se proporcionan datos relativos a la presencia de ribete putaminal y signos de la cruz a nivel pontino, encontrando diferencias respecto a nuestro estudio. En su caso, el 57% de los casos AMS-P y el 17% de los casos AMS-C tenían ribete putaminal. La baja proporción de sujetos AMS-P que mostraba ribete putaminal (36,4%) en nuestro estudio pudiera deberse a que la existencia de este ribete haya sido enmascarada en algunos pacientes por el aumento en el contenido de hierro en la región posterolateral del putamen, hecho que puede ocurrir en algunos pacientes con enfermedad avanzada. Respecto al signo de la cruz a nivel pontino, en nuestro estudio solo lo encontramos en el 50% de los pacientes con AMS-C y en ninguno con AMS-P, mientras que Watanabe et al, lo identificaron en el 81% de los casos AMS-C y el 38% de los AMS-P. Nuestra serie es sensiblemente menor en tamaño a la de Watanabe et al, y además no se realizó RMN en todos los sujetos.[10]

En relación a otras pruebas diagnósticas de imagen llevadas a cabo, llama mucho la atención el hecho de que se realizara el DaTSCAN en el 50% de los casos de AMS-P y solo en el 8,3% de los casos de AMS-C. Resulta llamativo ya que esta prueba no aporta nada al diagnóstico diferencial entre una enfermedad de Parkinson y una AMS-P (entidades entre las que puede haber una mayor confusión), mientras que puede ser útil en pacientes con ataxia cerebelosa para detectar la existencia de una degeneración nigoestriatal subclínica acompañante, apoyando el diagnóstico de AMS-C.

Se empleó muy poco la escintigrafía cardíaca MIBG para el diagnóstico, solamente en tres pacientes AMS-P, ofreciendo un resultado patológico, discordante con el diagnóstico de AMS, en uno de los casos.[11,13]

En cuanto a los tratamientos, el más empleado fue la levodopa. Se empleó en todos los pacientes AMS-P y en el 42% de los AMS-C. En ambos fenotipos se observó una pobre respuesta (mucho beneficio solo en un 18% de las formas AMS-P y en un 20% de las formas AMS-C). Si bien las cifras de uso son similares a las reportadas en otros estudios, no así la tasa de respuesta satisfactoria en los casos AMS-P, ya que en las series de Wenning y de Low reportan un beneficio clínico del 42% y del 56%, respectivamente.[9,11] Estas diferencias posiblemente puedan explicarse por la manera de categorizar las respuestas en nuestro estudio, existiendo una categoría de respuesta “nada/poco” y otra de “mucho” y no habiéndose contado por tanto los casos que aun teniendo una respuesta clínica a la levodopa esta fue valorada como pequeña. Por tanto, si tenemos también en cuenta estos casos que respondieron poco a la levodopa, junto a los que respondieron mucho, la cifra total de respuesta es del 55,5%, la cual se acerca a la obtenida en los estudios mencionados.

Los agonistas dopaminérgicos solo se emplearon en pacientes con fenotipo AMS-P en nuestra serie, del mismo modo que la toxina botulínica, que se empleó en el 40% de los pacientes con AMS-P. El empleo de fármacos para la hipotensión ortostática (fundamentalmente fludrocortisona), fue menor en nuestra serie, 17%, que en la serie de Low, 40%.[11] Esta se empleó en una mayor proporción, aunque no estadísticamente significativa, de pacientes con AMS-P. Este dato se esperaría que fuese similar para ambos fenotipos, debido a que la frecuencia de hipotensión ortostática no mostraba grandes diferencias. Sin embargo, es cierto que los pacientes con AMS-P presentaron síncopes en mayor proporción, lo cual podría explicar un mayor consumo de este fármaco en este grupo.

El tratamiento con clonazepam lo recibieron en mayor proporción los pacientes con AMS-C, en concordancia con una mayor frecuencia del TCREM entre los pacientes con fenotipo cerebeloso.

Tanto la rehabilitación física como la terapia con logopedia se realizaron en una mayor proporción de casos con AMS-P, lo cual tal vez indique el mayor impacto funcional de los síntomas parkinsonianos que conforman el fenotipo AMS-P. En este sentido, tanto el estudio de Watanabe como el de Wenning encontraron un deterioro funcional más rápido en el fenotipo AMS-P, en el caso del segundo de los estudios asociado además a una ligera menor supervivencia, hecho este último que nosotros no observamos.[9,10] Hay que resaltar también que los pacientes con AMS-C emplearon menos frecuentemente la terapia logopédica, siendo la frecuencia de disartria similar para ambos fenotipos. El beneficio percibido por el tratamiento rehabilitador fue ligeramente mejor, aunque de manera no significativa, en los pacientes con AMS-C, tanto para la rehabilitación física como para la logopedia.

Una proporción importante de los pacientes de nuestra serie, en torno a un 70%, sufrían caídas y necesitaron silla de ruedas, sin que se observaran diferencias importantes entre fenotipos. El tiempo medio hasta la primera caída fue de 3,7 años y el tiempo medio hasta la silla de 5,8 años. Este último dato coincide bastante con el dato del estudio de Watanabe, en el que el tiempo medio transcurrido hasta la necesidad de silla de ruedas fue de 5 años.[10]

Aproximadamente uno de cada 5 pacientes con AMS necesitó una PEG, siendo esta frecuencia ligeramente superior en los pacientes con AMS-P. Las diferencias, 27% de los casos AMS-P frente a 8% de los casos AMS-C, si bien no fueron estadísticamente significativas, no se explican por diferencias en cuanto a la frecuencia de disfagia, que fue muy similar en ambos fenotipos. Podría deberse tal vez a que en el fenotipo parkinsoniano la disfagia fuese más severa.

Ya se ha comentado al inicio de esta discusión que la supervivencia media de los pacientes con AMS en esta serie es ligeramente inferior a la comunicada en otros estudios.[9,10] Destacan sobremanera en esta serie, no obstante, dos casos (pacientes nº 3 y nº 27) con una duración de la enfermedad inusualmente larga. El paciente nº 27 falleció tras 17 años de evolución clínica, cumpliendo criterios diagnósticos de posible AMS. Aunque son infrecuentes, otros autores han comunicado casos confirmados con supervivencias superiores a 15 años.[14] La evolución del caso nº 3, con 24 años de

evolución clínica resulta aún más llamativa, si bien, aunque también cumpliría criterios de AMS posible, la calidad de los datos recogidos en la historia nos hace albergar alguna duda sobre el diagnóstico. A pesar de estas dudas decidimos no excluir al paciente del estudio.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, además de la mencionada anteriormente. La principal, y que puede tener su peso a la hora de sacar conclusiones, es el reducido tamaño muestral. Este se sacrificó en pos de contar con pacientes que tuvieran un seguimiento continuado, prolongado y registrado para poder contar con la mayor cantidad y riqueza de datos a analizar. A pesar de esto nos hemos encontrado con que algunos de los datos que buscábamos recoger no estaban registrados en las historias clínicas.

8. CONCLUSIONES

1. La edad media de inicio de los síntomas de la AMS en nuestro entorno es de 62 años y la supervivencia de 7,5 años, sin diferencias entre fenotipos.

2. Dos de cada tres casos tienen un fenotipo parkinsoniano (AMS-P) y uno de cada tres cerebeloso (AMS-C).

3. El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico es de tres años.

4. Los fenotipos AMS-P y AMS-C presentan disautonomía (60%) y piramidalismo (50%) con una frecuencia similar.

5. La depresión está presente en dos tercios de los pacientes con AMS.

6. La RMN craneal en la AMS-C muestra atrofia infratentorial en todos los casos, el signo de la cruz pontino en tres de cada cuatro y ribete putaminal en una tercera parte.

7. La RMN craneal en la AMS-P muestra atrofia infratentorial en dos de cada cinco casos y ribete putaminal en uno de cada tres.

8. El DaTSCAN probablemente se está empleando de manera inadecuada en el diagnóstico de los pacientes con AMS y la escintigrafía cardíaca-MIBG está infrautilizada.

9. La mayoría de los pacientes con AMS reciben tratamiento con levodopa, sin embargo, solo uno de cada cinco experimenta un claro beneficio.

10. Una proporción mayor de pacientes con AMS-P reciben tratamiento rehabilitador.

11. El tiempo medio hasta la primera caída es de 3 años, hasta la silla de ruedas de 5 años y hasta la PEG de 8 años. Uno de cada cuatro pacientes precisa PEG.

9. AGRADECIMIENTOS

Me gustaría agradecer al doctor Infante Ceberio, director del trabajo, por guiarme y aconsejarme en la realización del trabajo, así como la disponibilidad a la hora de responder cualquier duda y por haberme proporcionado el material necesario para su realización.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Krismer F, Wenning GK. Multiple system atrophy: insights into a rare and debilitating movement disorder. Nat Rev Neurol 2017; 13: 232-243.

2. Berciano J, Boesch S, Pérez-Ramos JM, Wenning GK. Olivopontocerebellar atrophy: toward a better nosological definition. Mov disord 2006; 21: 1607-1613.

3. Respondek G, Levin J, Höglinger GU. Progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: clinicopathological concepts and therapeutic challenges. Curr Opin Neurol 2018; 31: 448-454.

4. Lin DJ, Hermann KL, Schmahmann JD. Multiple system atrophy of the cerebellar type: clinical state of the art. Mov disord 2014; 29: 294-304.

5. Jellinger KA. Multiple System Atrophy: An Oligodendroglioneural Synucleinopathy. J Alzheimers Dis 2018; 62: 1141-1179.

6. Lopez-Cuina M, Foubert-Samier A, Tison F, Meissner WG. Present and future of disease-modifying therapies in multiple system atrophy. Auton Neurosci 2018; 211: 31-38.

7. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. Diagnosis of multiple system atrophy. Auton Neurosci 2018; 211: 15-25.

8. Gilman S et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670-676.

9. Wenning GK, et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. Lancet Neurol 2013; 12: 264-274.

10. Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002; 125: 1070-1083.

11. Low PA, et al. Natural history of multiple system atrophy in USA: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2015; 14: 710-719.

12. Krismer F, et al. Morphometric MRI profiles of multiple system atrophy variants and implications for differencial diagnosis. Mov Disord 2019; 34: 1041-1048.

13. De Escamilla F, Olivares J. Recomendaciones de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Grupo andaluz de trastornos del movimiento. Sociedad andaluza de Neurología 2017.

14. Wenning GK, Colosimo C, Geser F, Poewe W. Multiple system atrophy. Lancet Neurol 2004; 3: 93-103.

15. Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, Daniel SE, Quinn NP. Multiple system atrophy: a review of 230 pathologically proven cases. Mov Disord 1997; 12:133-147.

16. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathías CJ, Lees AJ, Daniel SE, Quinn NP. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 65: 65-71.

17. Loh KB, Rahmat K, Lim SY, Ramli N. A Hot Cross Bun sign from diffusion tensor imaging and tractography perspective. Neurol India 2011. 59: 266-269.