



## ATROFIA MULTIPLE DE SISTEMAS. Presentación de un caso Interesante.

Dr. Erwin González Maza.  
Médico y cirujano, Medicina Interna, Neurólogo Clínico,  
Jefe del departamento de Medicina Interna  
Docente responsable de la Maestría de Medicina Interna  
Coordinador específico del Posgrado de las Maestrías del Hospital Nacional Pedro de Betancourt  
La Antigua Guatemala.

### Resumen:

Se presenta el caso de una mujer diestra de 58 años, con cuadro de Parkinson de diez años de evolución, trastorno de la marcha a petitpass, rigidez, hiperreflexia, atáxica, con disimetría, voz escandida, con alteración del mini mental test. Se define como la presencia de atrofia en la protuberancia, bulbo y cerebelo con hipo intensidad en núcleos de la base en Resonancia Magnética Nuclear, evidencia de atrofia cortical en Tomografía Cerebral, vejiga neurogénica, tratada por urólogo. Se discute la entidad Atrofia Múltiple de Sistemas (**ASM**) de las que existen varias formas, como la olivopontocerebelosa, la autonómica y la estriadonigral.

Palabras clave: Atrofia múltiple de sistemas, atrofia cerebelosa, Parkinson.

### Generalidades:

“Hay tres tipos de atrofia de múltiples sistemas dependiendo del sitio en donde predomine la lesión: la olivopontocerebelosa, la disautonómica y la estriadonigral. El

parkinsonismo (rigidez, bradicinecia e inestabilidad postural) se presenta por lo menos en 90% de los tres tipos de atrofia de múltiples sistemas (25) (33) (Wenning, 1994). A diferencia de la enfermedad de Parkinson (IPD), en la atrofia de múltiples sistemas raramente hay beneficio sostenido con el uso 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 estriadonigral. 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 más severos (33) (Quinn y Wenning, 1996) (17) (Gilman2008). La insuficiencia autonómica es más prominente en los casos de atrofia de múltiples sistemas que en la enfermedad de Parkinson.



## Presentación del caso:

M.E.R.: Paciente femenina de 58 años de edad, originaria y residente de Antigua Guatemala, ama de casa.

MC: Consulta por temblor generalizado.

Historia clínica: Paciente refiere que padece Parkinson desde hace 10 años pero que ha tenido un mal control de las molestias, ahora se asocia presencia de temblor en reposo, no puede agarrar los objetos, cursa con mareos y como que se le baja la presión arterial. Ahora al cuadro se asocia dificultad al hablar (disartria) y visión doble a objetos cercanos, además dificultad para la marcha, ahora usa silla de ruedas ya que pierde el equilibrio y sufrió caídas. Se asocia náusea, mareos y mucho sueño luego de comer.

## Antecedentes:

Quirúrgicos:

Operada de la vesícula biliar hace 20 años.

Cirugía por vejiga neurogénica hace 3 años.

Familiares: negativos

Tóxicos, fumar, beber licor: negativos

Médicos: Tratada por homeópata con células madres inyectadas semanalmente subcutánea (células de riñón, páncreas y vitaminas).

Enfermedad de Parkinson de 10 años de evolución tratada con levodopa, Biperiden, pramipaxole, selegilina.

El esposo realiza tacto rectal para evacuar intestino.

## Examen físico:

Paciente luce alerta, colabora obedece ordenes, PA: 110/70, FC: 76 TO: 36.7°C, FR: 16x', SaO<sub>2</sub>: 95mmHg, evaluación de funciones mentales superiores (FMS): mini mental test o test de Folstein en 23 puntos, afeción de memoria reciente no recuerda tres preguntas, repetición inadecuado, cálculo anormal, no orientada en tiempo.

Facies poco expresivas Glasgow 15 puntos.

Ojos: presencia de ptosis parpado derecho, no aducción ojo derecho, y disminución de la supra versión, movimientos sacádicos hipo-métricos horizontal y vertical.

Con presencia de voz escandida

Parálisis del III par (mala aducción).

Cortina de Vernet presente. No protruye bien la lengua, saliva constante.

Reflejos osteotendinosos. +++/++++

Reflejo de Babinski positivo, bilateral

Presencia de dismetría prueba dedo nariz positiva.

Rigidez dado por rueda dentada,

No puede caminar por dismetría, temblor de intensión, pasos largos y latero pulsión en silla de ruedas.

Sensibilidad al dolor pinchazo, vibración, tacto: normal.

Cardiopulmonar y abdomen: normal.

Paciente con control de P/A 110/70. FC: 80 x min.

Evaluación autonómica cardiovascular:

Posición de pie 30 SEGUNDOS: PA: 85/ 55 mmHg, FC: 88 a 92 x min

Evaluación cardiaca vagal: Cambios de FC durante respiración profunda:

FC basal de 84 x', FC inspiración 88 x'.



### Pruebas:

Prueba de Catecolamina: Inyección de adrenalina paciente no acepta

Inyección de atropina: paciente no acepta

Prueba de valsalva no se realizó: no acepta

No tilt test, no test histamina

**EKG: NORMAL.**

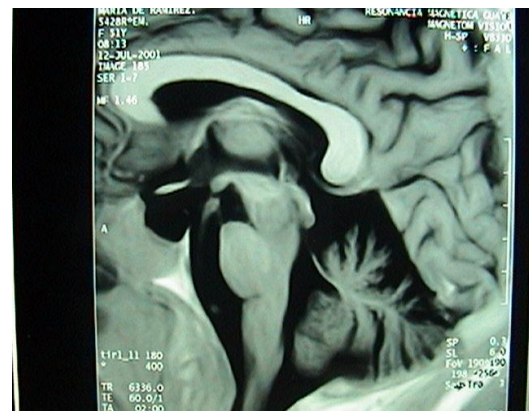
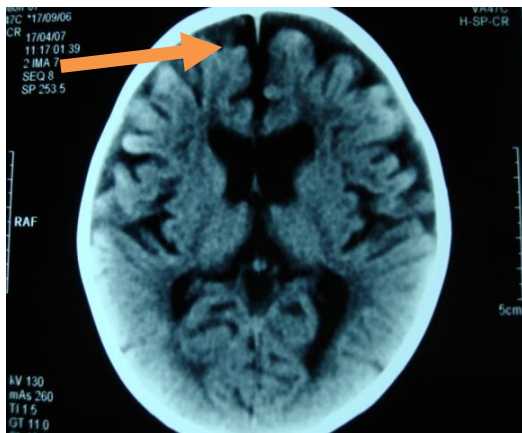
**Rx de tórax: normal.**

Hematología, creatinina, glucemia, orina: normal

NO Electromiograma + velocidad de conducción nerviosa



### Resonancia Magnética Cerebral:



- Atrofia cortical difusa
- Dilatación de ventrículos laterales, cisterna presentes

RMN: Lesiones hipo intensas en núcleos lenticulares y substancias nigra Atrofia cerebelosa marcada. Atrofia mesencefálica y bulbar predominantemente.

Tac cerebral: atrofia cortical fronto temporal bilateral.



### **Resumen de hallazgos:**

Test de Folstein en 23 puntos  
Paciente con Parkinson, (con mal control con la drogas).  
Hipotensión ortostática y luego de comer.  
Disartria  
Afección de pares craneales, III, IX, X, XI y XII.

Dismetría atáxica  
Presencia de hiperreflexia y reflejo de Babinski. Vejiga neurogénica y estreñimiento. Parkinson-plus.  
Parálisis supra nuclear progresiva.  
Atrofia Múltiple de Sistemas: (atrofia olivopontocerebelosa + cortical y Núcleos de la base más disautonomía).

### **Conclusión:**

**Atrofia múltiple de Sistemas, probable.**

### **Discusión:**

**Revisión:** La atrofia múltiple de sistemas(AMS) según su presentación de tipo olivopontocerebelosa, ShyDrager, Estriato-nigral se presentan con afección de tipo parkinsonismos, disimetría, temblor, disautonomías, hipotensión ortostática, estreñimiento, constipación, vejiga neurogénica, cortina de Vernet, afección lingual, marcha atáxica, anterocolis, latero pulsión.

### **Manifestaciones clínicas:**

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 (33) (Wenning, 1995) (28) {Sadia}. Otros síntomas menos frecuentes son hipotensión post prandial, 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 disautonómicos y puede provocar una muerte súbita. Menos frecuente los pacientes presentan labilidad emocional, signos piramidales, oftalmoplejía supra nuclear (la cual puede semejar a la de parálisis supra nuclear 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 (28) (Quinn, 1989). (14) cite {Jamora2005}\cite {Jamora2005} 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 pos-mortem). 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%. ”\*\*

Abajo encontrará los criterios diagnósticos de AMS DEFINIDA, PROBABLE Y POSIBLE Cuadros

**Cuadro 2.** Criterios diagnósticos de atrofia multisistémica

<p><b>AMS definida:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demostración histopatológica de abundantes inclusiones citoplasmáticasalfa sinucleína positiva, en asociación con cambios neurodegenerativos en estructuras estriónigricas y olivopontocerebelosas.</li> </ul>
<p><b>AMS probable:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad esporádica, progresiva, de comienzo en la edad adulta (&gt;30) y caracterizada por:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción autonómica e incontinencia urinaria (incapacidad para el control de la liberación de la orina de la vejiga, con disfunción eréctil en hombres) disminución ortostática de la presión arterial dentro de los 3 min de haberse parado de al menos 30 mmHg sistólica o 15 mmHg diastólica y</li> <li>• Parkinsonismo con pobre respuesta a la levodopa (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o</li> <li>• Síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de miembros, o disfunción oculomotora cerebelosa).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>AMS posible:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfermedad esporádica, progresiva, de comienzo en la edad adulta (&gt;30) y caracterizada por:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parkinsonismo (bradicinesia con rigidez, temblor o inestabilidad postural) o</li> <li>• Síndrome cerebeloso (ataxia de la marcha con disartria cerebelosa, ataxia de miembros, o disfunción oculomotora cerebelosa) y</li> <li>• Al menos una característica sugestiva de disfunción autonómica (urgencia miccional sin otra explicación, vaciado vesical incompleto, disfunción eréctil en hombres, declinación significativa ortostática de la presión arterial que no llega a los niveles requeridos en la AMS probable) y</li> <li>• Al menos una de las características adicionales de AMS posible.</li> </ul> </li> </ul>

Fuente: Second Consensus Statement on the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Neurology. 2008;71:670-6.

**Cuadro 1.** Características que apoyan (*red flags*) o no el diagnóstico de atrofia multisistémica

Características que apoyan el diagnóstico	Característica que no apoyan el diagnóstico
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Distonía orofacial.</li> <li>- Antecolis desproporcionado.</li> <li>- Camptocormia (flexión anterior severa de la columna) y/o síndrome de pisa (flexión lateral severa de la columna).</li> <li>- Alucinaciones no inducidas por drogas.</li> <li>- Contractura de las manos o los pies.</li> <li>- Suspiros inspiratorios.</li> <li>- Disfonía severa.</li> <li>- Disartria severa.</li> <li>- Ronquido nuevo o incrementado.</li> <li>- Frialidad de las manos o los pies.</li> <li>- Risa y llanto anormal.</li> <li>- Sacudidas mioclonicas, temblor postural/acción.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Clásico temblor de reposo.</li> <li>- Neuropatía clínicamente significativa.</li> <li>- Comienzo después de 75 años.</li> <li>- Historia familiar de ataxia o parkinsonismo.</li> <li>- Demencia (DSM-IV).</li> <li>- Lesiones de sustancia blanca que sugieren esclerosis múltiple.</li> </ul>

AMS: Atrofia multisistémica. DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Fuente: Second Consensus Statement on the Diagnosis of Multiple System Atrophy. Neurology. 2008;71:670-6.

Cuadro vide supra características diagnósticas de AMS (5) (6) (7)

### Etiología:

Se ha relacionado con la 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).

**Epidemiología:** según la literatura hay una media de edad en 53 años, que varía entre 50 y 76 años, por otro lado solo el 5.1 % de los pacientes que adolecen de Parkinson puede padecer de atrofia múltiple de sistemas. No hay diferencia entre los sexo. La incidencia descrita es de 3 casos por cada cien mil. (13) (14).



**Patología:** 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 las inclusiones oligodendrogiales son patognomónicas de la atrofia de múltiples sistemas nucleína, así como los cuerpos de Lewi en la enfermedad de Parkinson. (26) cite{Ozawa2004}

**Diagnóstico.:** No hay algo que corrobore exactamente y es un reto corroborar el diagnóstico, el cuadro clínico únicamente, el examen físico, la evolución como en este caso, los hallazgos de la RMN cerebral con regiones hipo intensas en los ganglios de la base lo que indica el depósito de hierro en T2, así como la regiones hiperintensa que define las áreas de gliosis en el área postero lateral del putamen, la atrofia en el tallo cerebral y el cerebelo. Sistemas tipo atrofia olivoponto cerebelosa. (2-4)

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 pre sinápticos de dopamina y RACLO se une a los receptores de dopamina post sinápticos D2, permitiéndonos medir la densidad de éstos. La imagen con 18-F-dopa de la función pre-sináptica 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 (31) (32) (Brooks, 1990)

Estudios histológicos y radiográficos 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 sinápticos. La tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) con [123I] IBZM es útil en el diagnóstico diferencial de enfermedades extra piramidales, ya que se une a los receptores D2 y puede predecirla respuesta a la terapia dopaminérgica. En la enfermedad de Parkinson su recaptura está aumentada principalmente en el estriado contra lateral a los síntomas clínicos, por una sobreexpresión por la falta de dopamina. En la parálisis supra nuclear progresiva (PSP) y en la AMS hay una disminución simétrica de su captura a nivel de los núcleos basales. Otros es el estudio con electromiografía por las afecciones de nervios periféricos y por último las pruebas de Norepinefrina que están alteradas.

**Pronóstico:** la sobrevida descrita en la literatura es de más o menos 8 años otros describen más o menos seis años.

**Tratamiento:** Son múltiples, el más efectivo en los inicio para los síntomas predominantes son la levodopa/carbidopa, y así cambia en relación a hipotensión ortostática, pues será incrementar la sal en la dieta y evitar el exceso de sobrecarga de volumen, el uso de fludocortizona dosis inicial de 0.1 mg, tratamiento de colocar la cabecera de la cama más alta, tratamiento



del estreñimiento, la afección de la vejiga.

## Referencias Bibliográficas

\*\* copia literalmente Rivera-Lara RA De Medigrafic\cite{Article2013}

1. Albanese A, Colosimo Cm Rita Bentivoglio A, Fenici R. Multiple Systematrophy presenting as parkinsonism: clinical features and diagnostic criteria. *J Neurol, Neurosurg Psych* 1995; 59: 144-5
2. Albuquerque, A. V. De. (2010). "Sinal da Cruz ": Um importante sinalradiológico na Atrofia de Múltiplos Sistemas, *18*(1), 60–62.
3. Article, R., Zhang, L., & Liu, J. (2013). The Role of Neuroimaging in the Diagnosis of Parkinson ' s Disease, *1*, 1–5.
4. Autonomica, D. (n.d.). Disfunción Autonomica.
5. Bensimon, G., Ludolph, A., Agid, Y., Vidailhet, M., Payan, C., & Leigh, P. N. (2009, January). Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study. *Brain: a journal of neurology*. doi:10.1093/brain/awn291
6. Bradley Walter, Daroff Robert, RenichelGeral M., JankovicJosephtextbook of neurología clínica Diagnóstico y tratamiento cuarta edición volumen I paginas 2135-2140, edición 2015, Elsevier España
7. 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
8. Case 27-2004: Multiple-System Atrophy — NEJM. (n.d.). Retrieved May 4, 2013, from <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200412303512723>
9. Clark, D., & Eggenberger, E. (2012). Neuro-ophthalmology of movement disorders. *Current opinion in ophthalmology*, *23*(6), 491–6. doi:10.1097/ICU.0b013e328358ba14
10. Differential diagnosis of Park\_\_\_\_ [J Neurol Neurosurg Psychiatry\_ 1994] - PubMed - NCBI.(n.d.).
11. Eusebio, a, Azulay, J.-P., Witjas, T., Rico, a, &Attarian, S. (2007). Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation. *Clinical europsychology: official journal of the International Federation of Clinical neuropsychology*, *118*(4), 815–23. doi:10.1016/j.clinph.2007.01.004
12. Eusebio, a, Azulay, J.-P., Witjas, T., Rico, a, &Attarian, S. (2007). Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation. *Clinical neuropsychology: official journal of the International Federation of Clinical Neuropsychology*, *118*(4), 815–23. doi:10.1016/j.clinph.2007.01.004
13. Geser, F., Wenning, G. K., Seppi, K., Stampfer-Kountchev, M., Scherfler, C., Sawires, M., Frick, C., et al. (2006). Progression of multiple system atrophy (MSA): a prospective natural history study by the European MSA Study Group (EMSA SG). *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *21*(2), 179–86. doi:10.1002/mds.20678
14. Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. a, Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N. W., et al. (2008, August 26). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
15. Gilman, S., Wenning, G. K., Low, P. a, Brooks, D. J., Mathias, C. J., Trojanowski, J. Q., Wood, N. W., et al. (2008, August 26). Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. doi:10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15
16. Guo, X. Y., Cao, B., Lei, F., Huang, L., Chen, K., Song, W., Zhao, B., et al. (2013). Clinical and polysomnographic features of patients with multiple system atrophy in Southwest China. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*.
17. Jamora, R. D. G., Gupta, a, Tan, a K. Y., & Tan, L. C. S. (2005). Clinical characteristics of patients with multiple system atrophy in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, *34*(9), 553–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16284677>
18. . Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP, Weighted MRI differentiates multiple system



- atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1265-7
19. doi:10.1007/s11325-013-0839-y
  - 20.
  21. La, R., & Gs, R. (2005). Artemisa Presentación de un caso clínico, 6(1), 91–96.
  22. Low, P. A., Tomalia, V. A., & Park, K.-J. (2013). Autonomic function tests: some clinical applications. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 9(1), 1–8. doi:10.3988/jcn.2013.9.1.1
  23. Lu, C.-F., Wang, P.-S., Lao, Y.-L., Wu, H.-M., Soong, B.-W., & Wu, Y.-T. (2013). Medullo-ponto-cerebellar white matter degeneration altered brain network organization and cortical morphology in multiple system atrophy. *Brain structure & function*.doi:10.1007/s00429-013-0545-3
  24. . Magalhaes M, Wenning GK, Daniel SE, Quinn NP. Autonomic dysfunction, multiple system atrophy & idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 98-102.
  25. . Osaki Y, Ben Shlomo Y, Wenning, Daniel SE, Hughes A, 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
  26. Ota, M., Nakata, Y., Ito, K., Kamiya, K., Ogawa, M., Murata, M., Obu, S., et al. (2013). Differential diagnosis tool for parkinsonian syndrome using multiple structural brain measures. *Computational and mathematical methods in medicine*, 2013, 571289. doi:10.1155/2013/571289
  27. Ozawa, T., Paviour, D., Quinn, N. P., Josephs, K. a, Sangha, H., Kilford, L., Healy, D. G., et al. (2004). The spectrum of pathological involvement of the striatonigral and olivopontocerebellar systems in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Brain: a journal of neurology*, 127(Pt 12), 2657–71. doi:10.1093/brain/awh303
  28. Petrovic, I. N., Ling, H., Asi, Y., Ahmed, Z., Kukkle, P. L., Hazrati, L.-N., Lang, A. E., et al. (2012). Multiple system atrophy-Parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, 27(9), 1186–90. doi:10.1002/mds.25115
  29. Saadia, D. (n.d.). Disfunción Autonómica. . 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.
  30. Seppi, K., Yekhlef, F., Diem, A., Luginger Wolf, E., Mueller, J., Tison, F., Quinn, N. P., et al. (2005). Progression of Parkinsonism in multiple system atrophy. *Journal of neurology*, 252(1), 91–6. doi:10.1007/s00415-005-0617-2
  31. Tang, C. C., Poston, K. L., Eckert, T., Feigin, A., Frucht, S., Gudesblatt, M., Dhawan, V., et al. (2010). Differential diagnosis of Parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet neurology*, 9(2), 149–58. doi:10.1016/S1474-4422(10)70002-8
  32. Tang, C. C., Poston, K. L., Eckert, T., Feigin, A., Frucht, S., Gudesblatt, M., Dhawan, V., et al. (2010). Differential diagnosis of Parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet neurology*, 9(2), 149–58. doi:10.1016/S1474-4422(10)70002-8
  33. Tha, K. K., Terae, S., Tsukahara, A., Soma, H., Morita, R., Yabe, I., Ito, Y. M., et al. (2012). Hyperintense putaminal rim at 1.5 T: prevalence in normal subjects and distinguishing features from multiple system atrophy. *BMC neurology*, 12, clinical and MRI correlation. *Acta Neurol Scand* 1994;90: 225-31.
  34. Wenning, G. K., Geser, F., Krismer, F., Seppi, K., Duerr, S., Boesch, S., Köllensperger, M., et al. (2013). The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet neurology*, 12(3), 264–74. doi:10.1016/S1474-4422(12)70327-7