

Artículo de Revisión

Atrofia multisistémica del tipo cerebelosa: implicaciones patológicas de la conectividad neuronal

Multiple system atrophy cerebellar variant: pathological implications of the neural connectivity

 Luis Alejandro León Malkún¹,  Juan Andrés Guardias Garzón²,  Laura Daniela Cáceres Urbano³,  Karen Sandoval Traslaviña⁴,  Nataly Andrea Huerfano Tamaro⁵,
 Jessica Liliana Gutiérrez Huertas⁶

¹ Estudiante de octavo semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

² Estudiante de octavo semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

³ Estudiante de octavo semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

⁴ Estudiante de sexto semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

⁵ Estudiante de sexto semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

⁶ Estudiante de séptimo semestre, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá D.C., Colombia.

Resumen

Introducción. La atrofia multisistémica (MSA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que afecta principalmente la materia blanca (WM, por su sigla en inglés). Este tipo de atrofia se caracteriza por ocasionar inclusiones citoplasmáticas gliales de la proteína alfa-sinucleína, además de disminuir la integridad, la desmielinización y los cambios en los diámetros axonales de la WM (trastornos del movimiento).

Objetivo. Evaluar los hallazgos patológicos de la conectividad encontrados en casos de atrofia multisistémica de tipo cerebelosa (MSA-C) y las posibles conexiones que estos muestran con las señales clínicas, la fisiopatología de la enfermedad, la imagenología y los blancos terapéuticos mediante una revisión sistemática de la literatura científica disponible.

Métodos. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, ResearchGate, Embase y Scopus con los siguientes términos claves: “Multiple system atrophy” AND “therapy” OR “diagnostic imaging” OR “physiopathology” OR “epidemiology”. Se seleccionaron artículos, en español e inglés, publicados entre 1989 y 2022. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y eliminar duplicados, se seleccionaron 61 estudios que comparaban los temas objetivo del estudio.

Resultados. La conectividad funcional disminuida en la red de control ejecutivo izquierdo (ECN), relacionada con los circuitos de los ganglios basales y el tálamo, ocasiona desconexión cerebelo-prefrontal y cerebelo-amigdaloides / parahipocampo, lo cual tiene manifestaciones neurohistopatológicas que están correlacionadas con ciertos hallazgos imagenológicos.

Conclusión. Se evidenció que resultados de diversos estudios han permitido dar viabilidad a la comprensión de la conectividad nodal identificada y sus manifestaciones anatómo-patológicas y funcionales en el curso natural de la MSA-C.

Palabras clave. Atrofia de múltiples sistemas, alfa-sinucleína, ataxia cerebelosa, red en modo predeterminado, imagen de difusión por resonancia magnética.



Citación: León Malkún LA, Guardias Garzón JA, Cáceres Urbano LD, Traslaviña KS, Huerfano Tamaro NA, Gutiérrez Huertas JL. Atrofia multisistémica del tipo cerebelosa: implicaciones patológicas de la conectividad neuronal. Rev Col Med Fis Rehab. 2023;33(1):41-55.<http://doi.org/10.28957/rcmfr.354>

Correspondencia. Juan Andrés Guardias Garzón. Correo electrónico: jguardias@unbosque.edu.co

Recibido. 11.06.22. - Aceptado. 27-03.23.

ISSN impreso. 0121-0041. ISSN electrónico. 2256-5655.

Abstract

Introduction. Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disease primarily affecting white matter (WM). This type of atrophy is characterized by causing glial cytoplasmic inclusions of the alpha-synuclein protein and decreasing the integrity, demyelination, and changes in the axonal diameter (movement disorders).

Objective. To evaluate the pathological findings of connectivity found in cases of Multiple system atrophy-cerebellar subtype (MSA-C) and the possible connections that these show with clinical signs, the pathophysiology of the disease, imaging and therapeutic targets through a systematic review of the available scientific literature.

Methods. A bibliographic search was carried out in the PubMed, ResearchGate, Embase, and Scopus databases with the following key terms: "Multiple system atrophy" AND "therapy" OR "diagnostic imaging" OR "physiopathology" OR "epidemiology." Articles were selected in Spanish and English and published between 1989 and 2022. After applying the inclusion and exclusion criteria and eliminating duplicates, 61 studies were selected that compared the study's target topics.

Results. Decreased functional connectivity in the left executive control network (ECN), related to the circuits of the basal ganglia and thalamus, causes cerebellar-prefrontal and cerebellar-amygdaloid/parahippocampal disconnection, which has neuro histopathological manifestations that are correlated with specific imaging findings.

Conclusion. It was evident that the results of various studies have made it possible to give viability to the understanding of the identified nodal connectivity and its anatomical-pathological and functional manifestations in the natural course of MSA-C.

Keywords. Multi-system atrophy, alpha-synuclein, cerebellar ataxia, default mode network, diffusion-weighted magnetic resonance imaging.



Introducción

La atrofia multisistémica (MSA) es una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva que se caracteriza por ocasionar inclusiones citoplasmáticas gliales de la proteína alfa-sinucleína en diferentes localizaciones del sistema nervioso central, las cuales se asocian a pérdida neuronal y gliosis¹. Esta atrofia ocasiona trastornos del movimiento y tiene dos variantes de presentación clínica según los síntomas predominantes de inicio: la atrofia multisistémica cerebelosa (MSA-C), que se caracteriza principalmente por ataxia cerebelosa (ataxia de la marcha, disartria atáxica, ataxia de miembros y nistagmos evocados por la mirada), y la atrofia multisistémica parkinsoniana (MSA-P), que se caracteriza principalmente por parkinsonismo (bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural y temblor). En ambas formas se suelen identificar signos y síntomas de disautonomía, tales como hipotensión ortostática, incontinencia urinaria y vaciado vesical incompleto. Así mismo, ambas categorías clínicas pueden compartir sintomatología similar en algún momento de la evolución de la enfermedad, especialmente en etapas avanzadas de la misma^{2,3}.

Bower *et al.*⁴ reportaron en el condado de Olmsted, Minnesota (Estados Unidos), entre los años 1976 y 1990, una incidencia de MSA de 0,6 casos por cada 100.000 personas por año, la cual se incrementa a 3 casos por cada 100.000 personas en mayores de 50 años. La prevalencia reportada oscila entre 1,9 y 4,4 casos por cada 100.000 personas, con una edad media de presentación de 65 años en América y 57 años en Europa y Japón. Así mismo, existe una distribución equitativa entre hombres y mujeres y una supervivencia media de 7-10 años desde el diagnóstico^{5,6}.

En América y Europa se ha descrito mayor prevalencia de la variante MSA-P con respecto a la MSA-C en una relación 3:1, aunque en Japón y Corea del Sur esta relación se invierte^{7,8}. En un metaanálisis, Tseng *et al.*⁹ describieron una menor prevalencia de MSA en pacientes fumadores; sin embargo, no se han desarrollado estudios prospectivos que incluyan cohortes grandes de pacientes para identificar las causas de esta enfermedad. Para otros factores exposicionales (como consumo de alcohol, uso de aspirina o antihipertensivos y tener contacto con pesticidas y solventes) los resultados pueden ser controvertidos o no contar con un poder estadístico que aporte información definitiva^{8,10,11}.

Dado el panorama, el objetivo del presente estudio fue evaluar los hallazgos patológicos de la conectividad encontrados en casos de atrofia multisistémica de tipo cerebelosa (MSA-C) y las posibles conexiones que estos muestran con las señales clínicas, la fisiopatología de la enfermedad, la imagenología y los blancos terapéuticos mediante una revisión narrativa de la literatura científica disponible.

Métodos

Para el desarrollo del presente estudio se realizó una revisión de la literatura disponible sobre la MSA-C profundizando en el interrogante ¿Cómo lograr un diagnóstico apropiado y manejo de blancos terapéuticos en casos de MSA-C?

La búsqueda se realizó con el propósito de abarcar los siguientes temas: qué es la MSA, cuáles son sus principales características, cómo se logra identificarla, cuáles son los últimos enfoques sobre sus blancos terapéuticos para un correcto y apropiado tratamiento diagnóstico y cuáles son las limitaciones que se presentan al momento de identificarla.

Así mismo, para esta revisión se tomó como eje transversal los blancos terapéuticos y los marcadores de interés en la MSA-C, donde se implementaron los criterios de búsqueda para determinar la información más apropiada.

Se consultaron las bases de datos PubMed, ResearchGate, Embase y Scopus, a las cuales se tuvo acceso a través de la biblioteca Juan Roa Vásquez de la Universidad el Bosque de Bogotá, Colombia.

Los términos de búsqueda contemplados inicialmente fueron: “Multiple system atrophy” AND “alpha synuclein” OR “brain stems” OR “cerebellum” OR “dysfunctional cognition” OR “basal ganglia” OR “spinocerebral ataxia type 3” OR “diagnostic imaging”, los cuales se normalizaron usando las plataformas DeCS y MeSH.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: artículos originales, estudios experimentales, revisiones sistemáticas y fuentes secundarias

publicados en inglés y en español entre 1989 y 2022. Al aplicar los filtros en la base de datos de PubMed de Multiple System Atrophy Cerebellar se encontraron 1.780 resultados y luego, al aplicar los términos “multiple system atrophy” AND “therapy” AND “physiopathology”, la búsqueda arrojó 563 artículos; finalmente, al aplicar los filtros: “Full text, 10 years” resultaron 171 artículos, de los cuales 100 tenían una temática que no correspondía a MSA.

En cuanto a los criterios de exclusión, estos fueron: textos sobre atrofia muscular espinal (AME) y sintomatología derivada de los pares craneales.

Resultados

Fisiopatología de la enfermedad

La MSA es un trastorno neurodegenerativo esporádico que incluye la atrofia MSA-C, la degeneración estriatonigral y el síndrome de Shy-Drager. Este tipo de atrofia se caracteriza clínicamente por la combinación de síntomas cerebelosos, extrapiramidales y autonómicos^{12,13}. De igual forma, la inclusión citoplasmática glial, que consiste en agregados filamentosos, es la característica definitoria de esta enfermedad desde el punto de vista neuropatológico¹⁴. Dicha inclusión se presenta, en mayor medida, en el citoplasma y, en menor medida, en el núcleo de los oligodendrocitos^{15,16} (Figura 1), así como en los hilos de los neuropilos (filamentos rectos y retorcidos con diámetros reportados de 10nm a 30nm)^{14,17}.

La microglía inactiva recibe estímulos a través de receptores que llevan a su activación. Es decir, los glucocorticoides se activan, lo que provoca una sensibilización de la microglía (se desencadena una cascada de señalización intracelular) y, como resultado, su activación. Cuando la microglía se activa tiene forma ameboide y secreta citoquinas, ROS (radicales libres de oxígeno) y aminoácidos proinflamatorios y si esta activación se mantiene, con el tiempo se produce un daño neuronal con disminución patológica sináptica y, finalmente, la muerte neuronal.

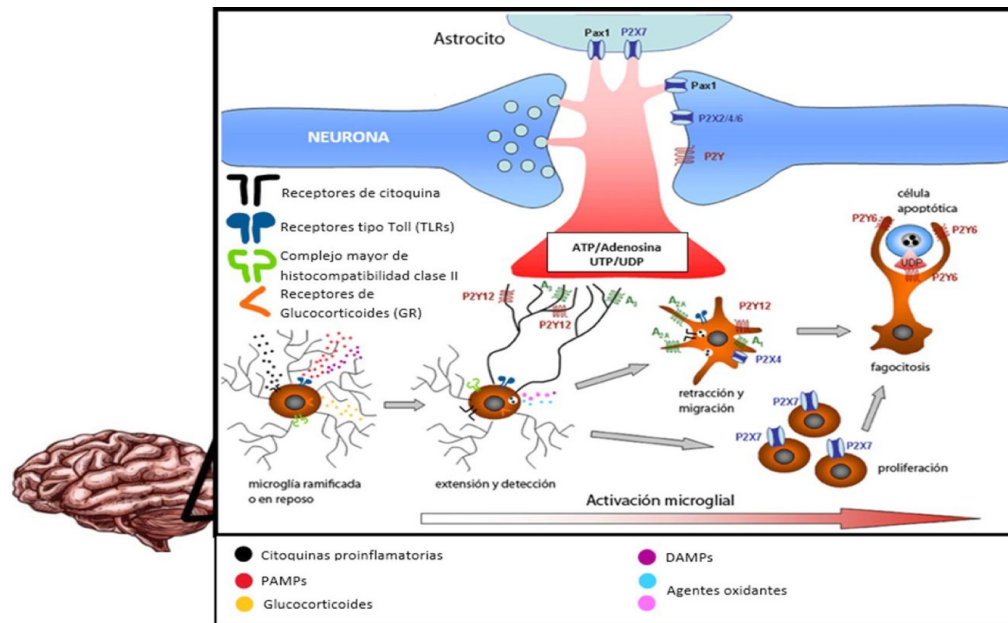


Figura 1. Papel de la microglía como efector celular en la neuroinflamación.

Fuente: elaboración propia.

Alteraciones en la conectividad neuronal, redes y nodos específicos

La MSA-C es una enfermedad neurodegenerativa con atrofia dominante de la materia blanca (WM, por su sigla en inglés). Esta atrofia se caracteriza por la disminución de la integridad y el aumento de la desmielinización y la celularidad de la WM, además de cambios en los diámetros axonales y la densidad de la fibra; aumento de la difusividad axial; edemas, y necrosis en los tractos cerebello-cerebrales (cortico-espinal, cortico-bulbar y cortico-ponto-cerebelar)¹⁸. Es decir, se tienen menos grupos de nodos que exhiben una alta velocidad de propagación de la señal, lo cual se interpreta como una reducción de la eficiencia de la red cerebral en su totalidad¹⁹.

Una de las redes cerebello-cerebrales con conectividad funcional disminuida es la red de control ejecutivo izquierdo (ECN) en los lóbulos cerebelosos VI y crus I del lado derecho. Estas regiones conectan con la corteza cingulada anterior y prefrontal medial, el lóbulo temporal medial izquierdo, la amígdala cerebral y la circunvolución parahipocampal. De esta manera, en casos de MSA-C se puede hablar de una desconexión cerebello-prefrontal y cerebello-amigdaloides/ parahipocampal relacionada en los circuitos con los ganglios

basales y el tálamo. Así mismo, cabe aclarar que la degeneración prefrontal se relaciona con la fluidez verbal y las puntuaciones de memoria, mientras la afectación del lóbulo temporal medial incide en el lenguaje y las habilidades visuales-espaciales²⁰.

Por otro lado, los cambios atróficos en el tálamo bilateral, el cerebelo izquierdo y la circunvolución pericalcarina izquierda se correlacionan con disfunciones atencionales, ejecutivas y visuo-espaciales²¹. Por lo tanto, la MSA afecta las habilidades cognitivas^{18,22} y empeora, de forma simultánea, el nivel de funcionalidad de quienes la padecen. Así pues, los pacientes con MSA-C tienen las funciones cognitivas menos deterioradas, puesto que la disminución en las funciones visuoespaciales/ ejecutivas y la atención, el lenguaje y la orientación es más prominente en los pacientes con MSA-P.

Hay que mencionar, además, que solamente en los casos de MSA-C se registra un empeoramiento en los resultados de las pruebas cognitivas que evalúan la planificación espacial y la velocidad psicomotora, lo cual se da como consecuencia de la disminución de la velocidad de procesamiento en la facilitación de las actuaciones cognitivas rápidas, sugiriendo así la participación de circuitos cerebello-corticales alterados en la función cognitiva²³.

En la literatura consultada en la presente revisión se halló que la evaluación cognitiva se realizó mediante la escala de evaluación cognitiva de Montreal (MoCA) y las puntuaciones ACE-R, las cuales mostraron un nivel cognitivo más bajo (puntuaciones bajas) en los pacientes con MSA-C respecto a los participantes de los grupos control. Inclusive, se encontró que el adelgazamiento cortical de la circunvolución temporal media izquierda podría ser un biomarcador de deterioro cognitivo en pacientes con MSA que presentan deterioro cognitivo leve²².

Ahora bien, en cuanto al perfil neuropsicológico de la MSA-C, se ha establecido que los pacientes con esta patología podrían sufrir síntomas clínicos menos graves en comparación con los pacientes con ataxia espinocerebelosa tipo 3 (SCA3), ya que las alteraciones en la WM son mayores¹⁸. En concordancia con lo anterior, en su estudio Santangelo *et al.*²³ sugieren que se debe tener en cuenta la duración de la enfermedad, pues encontraron, por un lado, la presencia del signo de la cruz (HCB) que representa un deterioro más rápido en la capacidad de realizar actividades como caminar y, por otro lado, hiperintensidades del pedúnculo cerebeloso medio (MCP, por su sigla en inglés) en pacientes con menos de tres años de

evolución de la enfermedad. Estos signos son más prominentes en casos de MSA-C debido a que los cambios se dan paralelos a las alteraciones que se van presentando en las fibras pontocerebelosas²³.

En la MSA-C, la conectividad anormal de los ganglios basales y la red cerebelosa puede estar implicada en la fuerza nodal reducida en el diencéfalo ventral bilateral, el tálamo izquierdo y varias regiones del cerebelo²⁴ (Figura 2). De hecho, según Shah *et al.*²⁵, quienes realizaron un estudio comparativo, la AMS presenta mayor pérdida del volumen de WM cerebelosa en el cerebelo motor-cognitivo respecto a la enfermedad parkinsoniana idiopática; además, esta pérdida se correlaciona positivamente con la disminución de la conectividad funcional intracerebelosa²⁵. A partir de ello, se ha establecido que estas son áreas de patrones interrumpidos en los circuitos cerebelo-corticales para los pacientes con MSA-C²⁶. Se debe agregar que la MSA tiene una respuesta compensatoria adaptativa (hiperconectividad) y un síndrome de desconexión de funciones (hipoconectividad) que pueden ocurrir en una secuencia consecutiva²⁷.

Se observaron 40 conexiones de borde normal en pacientes con MSA-C y anomalías en las conexiones

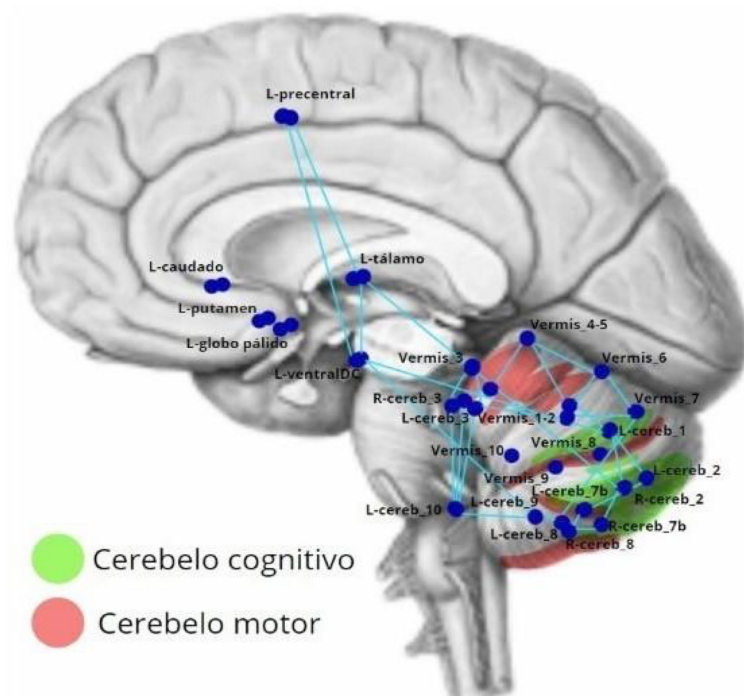


Figura 2. Análisis nodal basado en la red de conectividad.
Fuente: elaboración propia.

entre la corteza y las estructuras de los ganglios basales; entre los ganglios y el tálamo basales; entre el tálamo y el cerebelo, y dentro del cerebelo; es decir, los lóbulos y el vermis.

Motricidad y movimientos patológicos

La MSA-C se caracteriza por una ataxia progresiva de las extremidades y de la marcha con atrofia pontina y cerebelosa²⁸. Así mismo, esta enfermedad involucra síntomas y signos de disfunción autonómica²⁹, además de síntomas y signos parkinsonianos y piramidales con patología variable, pues la afectación neuronal nigro-estriatal no se relaciona con la degeneración neuronal cerebelosa y autonómica³⁰. Inclusive, se han reportado pacientes con mutación SPG7 que presentaban degeneración nigro-estriatal, pero con un posible diagnóstico concomitante de MSA-C³¹⁻³².

Los síntomas asociados a la ataxia cerebelosa son la alteración del equilibrio coordinado, de la marcha y de los movimientos de las extremidades y los ojos. La disfunción del cerebelo también causa disinerxia, disidiococinesia, hipotonía y temblor²⁸. En este sentido, en uno de los estudios encontrados se evaluó el perfil de pacientes con MSA-C y con MSA-P durante un año y se encontró que en los primeros se presentó un aumento de la severidad de los síntomas motores evaluados por la parte I y II de la Escala de Valoración Unificada de la Atrofia Multisistémica (UMSARS)²³. Cabe resaltar que la gravedad motora clínica se asocia estrechamente con la reducción del volumen en el cerebelo motor³².

Otro rasgo que presentan los pacientes con MSA es la alteración motora en el sueño, lo que genera un mayor riesgo de desarrollar apnea obstructiva del sueño y menor riesgo de presentar síndrome de piernas inquietas frecuente. Lo anterior sugiere una degeneración generalizada de las estructuras del sueño en el tronco encefálico³³. Además, respecto al estridor que ocurre generalmente en pacientes con MSA durante el sueño, un estudio realizado en pacientes con MSA-C y MSA-P indicó cambios (atrofia) en la WM cerebral localizados en las regiones estriatal y cerebelosa que se relacionan con el estridor; dichos cambios sugieren que la

fisiopatología de esta condición está relacionada con la distonía³⁴.

Por otro lado, es destacable el rol de la MSA sobre la sexualidad femenina, ya que se confirmó una alta prevalencia (56%) de hiposensibilidad genital en mujeres con esta condición, así como inactividad sexual y disminución del deseo sexual en pacientes con esta población. Dicha disminución es influenciada por las vías centrales, las cuales median el estado de ánimo, mientras que la afectación en la excitación y la lubricación reflejaron alteraciones en las vías autonómicas inferiores³⁵.

Los estudios de los parámetros de los movimientos sacádicos guiados visualmente (VGS vía del lóbulo parietal-SC) y los guiados por memoria (MGS vía BG al SC) se caracterizan por hipometría, especialmente en VGS en ambos subtipos de MSA, aunque más en la variante parkinsoniana. Su similitud en las métricas sacádicas parte de una fisiopatología cerebelosa común de la pérdida de las células neuronales en el sistema olivo ponto cerebeloso y en los ganglios basales. Así pues, el que esa biometría sea más marcada en los casos de MSA-P resulta en el involucramiento del sistema estriatonigral, más severamente el putamen caudal dorsolateral y el núcleo caudado^{36,37}. Mientras tanto, en los casos de MSA-C la degeneración implica la capa de células de Purkinje del vermis y hemisferios cerebelosos con solo un daño mínimo en el cuerpo estriado³⁸. Esto último explica que los movimientos sacádicos hipométricos en pacientes con MSA-C sean más marcados que en pacientes con SCA³⁷.

Ahora bien, otro de los estudios encontrados se centra en el análisis del flujo de líquido cefalorraquídeo que muestra la atrofia de la parte basilar de la protuberancia en pacientes con MSA-C. Dicho lo anterior, la disminución de velocidad del flujo cefalorraquídeo, relacionada con el hallazgo de una dilatación de la cisterna prepontina, se puede entender como un predictor de este tipo de atrofia²⁸.

En los casos de MSA-C se presenta degeneración del núcleo de Onuf debido a la pérdida de neuronas motoras; este proceso se denomina denervación-redistribución nerviosa del esfínter anal y la uretra. Estos pacientes presentan síntomas y signos de

disfunción autonómica desde la etapa temprana de la enfermedad sin hallazgos en los estudios de imagen^{29,30}. En uno de los estudios de caso en el que se trata la MSA-C, los resultados neurológicos se reportaron como hallazgos tempranos sin tener algún trastorno motor; sin embargo, sí había otras alteraciones correspondientes a MSA-C; de esta manera, se dio un diagnóstico de MSA «premotor» *in situ*³⁹.

Otra característica temprana de la atrofia de tipo cerebeloso es la disminución de monocitos intermedios CD62L+ de sangre periférica. Este es un mecanismo compensatorio que suprime la quimiotaxis de monocitos intermedios, la cual tiene como objetivo reducir la infiltración de estos al sistema nervioso central (en ese tipo de tejidos aumenta la inflamación glial)⁴⁰.

La expresión de CysC (cistatina C) y sus catepsinas se da de manera diferencial entre los fenotipos de MSA. Es decir, el aumento de la expresión de CST3 se evidencia en ambos tipos de atrofia. No obstante, el área en el que se presenta este aumento marca el fenotipo del que se habla; o sea, en el cerebelo para MSA-C y en el núcleo caudado para MSA-P. Debido a que los altos niveles de RNA-m de CST3 en MSA-C no se acompañaron de cambios en la expresión de CTSB y CTSL1, se considera que la CysC está implicada en la patogénesis de la MSA-C⁴¹.

Adicionalmente, las anomalías difusas y generales de todo el cerebro sugieren que existe un daño generalizado de la WM que refleja la agregación de alfa-sinucleína en oligodendrocitos y se asocia con la disfunción cinética^{42,43}. Sin embargo, se encuentran ciertas similitudes entre ambas, ya que la conectividad funcional del DN se alteró de manera similar en pacientes con MSA-C y con MSA-P, recordando que el cerebelo derecho y el cerebelo motor estaban más extendidos en el grupo de pacientes con MSA-C⁴⁴. Además, un estudio en el que se realizó mapeo cuantitativo de susceptibilidad encontró en el DN cerebeloso depósitos de hierro más altos en los casos de MSA-C respecto a los casos de SCA-6, siendo correlacionados con la duración de la enfermedad y planteando que, al no relacionarse con las puntuaciones de la Escala para la Evaluación y Clasificación de Ataxia (SARA, por su sigla en inglés)³⁸, son resultado de la neurodegeneración.

Es importante destacar que, después de una única exposición a estimulación magnética transcranial, la actividad neuronal de la conectividad frontal de 80ms a 100ms se relacionaba significativamente con la gravedad de la enfermedad⁴⁵.

Implicaciones en la imagenología

En estudios realizados para el análisis de estructuras anatómicas en pacientes con MSA mediante morfometría basada en vóxel se ha podido identificar una pérdida del volumen cerebeloso generalizado²⁰ y del volumen de estructuras como el tálamo, la amígdala cerebral y el putamen²¹. Así mismo, el acúmulo de hierro ha demostrado tener otras manifestaciones en la resonancia magnética, tales con hallazgos de hiperintensidades por su acumulación en el putamen⁴⁶. Estos hallazgos pueden ser confirmados gracias a un estudio microscópico post-mortem que mostró astrogliosis y microgliosis asociadas con la acumulación de hierro tisular⁴⁶.

La conectividad funcional, representada en la resonancia magnética funcional de las variantes cerebelosas y parkinsonianas de la MSA, afecta zonas anatómicas específicas como lo son las secciones cerebelosas derecha e izquierda, los ganglios basales (caudado bilateral, putamen derecho y tálamo bilateral) y la red de modo predeterminado (dorsolateral izquierdo, corteza prefrontal, lóbulo parietal inferior izquierdo, precúneo bilateral, giro cingulado medio bilateral, medial bilateral circunvolución temporal y circunvolución angular izquierda y la ínsula derecha) (Figuras 3 y 4)^{44,47,48}. Por otro lado, a nivel de los circuitos cerebelo-cerebrales, se ha identificado la segregación funcional de estas redes gracias al análisis de puntos específicos de la vía cerebelo-ganglio-tálamo-cortical, la cual está asociada con el temblor esencial²⁰.

Otras regiones encefálicas están involucradas en la segregación funcional, tales como la circunvolución frontal media derecha, la circunvolución temporal superior izquierda, la circunvolución post central izquierda y las áreas cerebelosas 7b y 8 del cerebelo derecho y el cerebelo izquierdo (específicamente las áreas 4 y 5)^{49,50}. Por otra parte, con los datos de imágenes recogidos en resonancia magnética funcional se observaron patrones de conectividad



Figura 3. Signo de la hendidura putaminal. Representación esquemática de corte axial T2 a nivel de los ganglios basales con disminución incidente en el putamen (signo de la hendidura putaminal).

Fuente: imagen obtenida durante la realización del estudio.

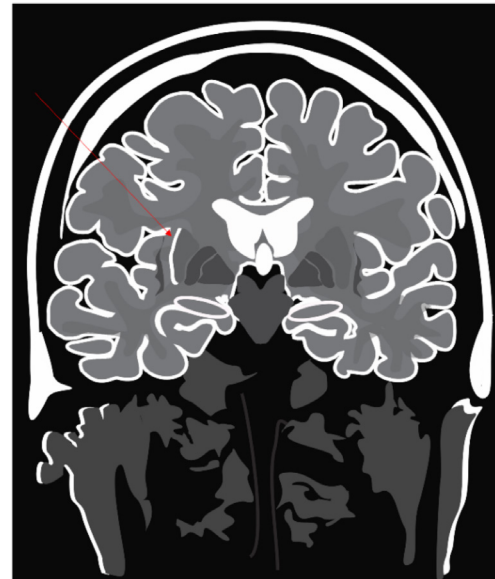


Figura 4. Signo de la hendidura putaminal. Representación en corte coronal de lo mencionado anteriormente. Las señales clínicas en la resonancia magnética son tempranas en la atrofia multisistémica de tipo cerebelosa.

Fuente: imagen obtenida durante la realización del estudio.

alterados que denotan desconexión funcional del cerebelo y que, en varias regiones encefálicas, involucran la red de modo predeterminado, es decir, la red cerebelosa y la red sensorio-motora⁴⁹.

Por medio del estudio de pacientes sometidos a un examen de resonancia magnética se hallaron las métricas de imágenes de curtos de difusión, imagen del tensor de difusión del tracto de cruce pontino (PCT) y del MCP que permitieron diferenciar a los pacientes con MSA-C de aquellos con SCA. Lo

anterior brindó la posibilidad de diferenciar cómo las métricas del cerebelo discriminan a estos pacientes de individuos sanos. Así pues, se concluyó que este método puede ser prometedor para el diagnóstico y la diferenciación de MSA-C (la que muestra ataxia cerebelosa). Además, en la resonancia magnética el hallazgo del HCB es altamente sensible en casos de MSA-C, incluso durante las primeras etapas de la enfermedad. De hecho, si este es de grado 2, es extremadamente específico para diferenciar MSA-C de SCA³¹ (Figura 5).

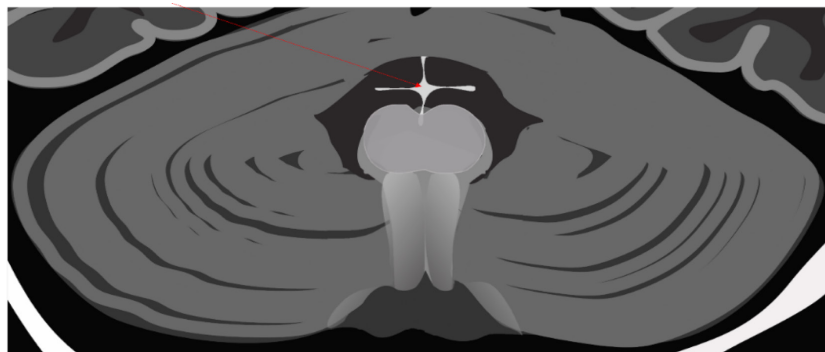


Figura 5. Signo de la cruz. Imagen axial T2 que señala disminución de volumen de la protuberancia con una lesión en forma de cruz, una señal clínica clave y temprana en casos de atrofia multisistémica cerebelosa.

Fuente: imagen obtenida durante la realización del estudio.

Blancos terapéuticos

Ahora bien, dentro de la terapéutica de la enfermedad todavía existe un gran campo de estudio, y según lo investigado se encontraron tres grupos de interés: 1) antiagregantes de alfa-sinucleína (vacunas PD01A y PD03A), 2) técnicas de estimulación del sistema nervioso central (estimulación magnética transcraneal repetitiva [rTMS] sobre la corteza cerebelosa) y 3) biomarcadores que detecten la enfermedad (MiARN como biomarcador), los cuales se esbozan a continuación^{52,61} (Tabla 1).

Desde el punto de vista neuropatológico, las inclusiones citoplasmáticas gliales son la característica definitoria de la MSA. Estas inclusiones, en su mayoría, se encuentran en el citoplasma y, en menor medida, en el núcleo de los oligodendrocitos, y son fuertemente inmunorreactivos para la alfa-sinucleína. La MSA-C es una enfermedad con presencia de atrofia dominante de la WM, evidenciada por la disminución de su integridad, el aumento de la desmielinización y cambios en los diámetros axonales y la densidad de la fibra, que además se acompaña de un aumento de difusividad axial, de celularidad, de edemas y de necrosis en los tractos cerebelo-cerebrales.

Dicha atrofia de la WM resulta en una conectividad cerebelosa interrumpida que reduce la

arquitectura de Small-Worldness. Esto se interpreta como una reducción de la eficiencia de la red de todo el cerebro. Así mismo, una de las redes cerebelo-cerebrales con conectividad funcional disminuida es la ECN, relacionada con los circuitos de los ganglios basales y el tálamo, lo que ocasiona desconexión cerebelo-prefrontal y cerebelo-amigdaloides / parahipocampal. Dicho esto, la conectividad anormal de los ganglios basales y la red cerebelosa puede estar claramente implicada, sobre todo en la disminución de la fuerza nodal en el diencefalo ventral bilateral, el tálamo izquierdo y varias regiones del cerebelo.

Estos hallazgos neuropatológicos e histopatológicos tienen repercusión en el estudio imagenológico de pacientes que cursan con diagnóstico de MSA-C, los cuales se pueden observar en manifestaciones como el HCB que corresponde a degeneración del MCP y el PCT.

El conocimiento fisiopatológico relacionado con la conectividad de la enfermedad ha permitido una amplia gama de posibles futuros blancos terapéuticos y biomarcadores. En lo que respecta a los blancos terapéuticos, se destacan los péptidos inmunizantes, que se plantea pueden retardar el inicio de la enfermedad; por otra parte, los biomarcadores genéticos y de imagen se centran en la intervención de estadios intermedios y avanzados del curso natural de la enfermedad.

Tabla 1. Blancos terapéuticos y marcadores de interés en la atrofia multisistémica cerebelosa.

Fármaco o tratamiento	Acción	Efecto
Vacunas PD01A y PD03A	Inducir una respuesta sostenida de anticuerpos IgG contra los péptidos inmunizantes PD01 y PD03, respectivamente.	Genera una memoria significativa ante los anticuerpos específicos de alfa-sinucleína en el cerebro.
Estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre la corteza cerebelosa	Deprimir la excitabilidad de las células de Purkinje que inhibe la salida excitatoria del núcleo dentado y genera, a su vez, la supresión de M1 contralateral por medio de la estimulación magnética transcraneal repetitiva.	Las respuestas SAI mejoraron en el grupo de pacientes con MSA-C, reflejando una mejora en los valores anormales del mismo y de los tiempos de reacción en pacientes con MSA-C, junto con la desaparición de la diferencia con el grupo de control.
MiARN como biomarcador	MiARN como hsa-miR-671-5p, hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-24-3p están relacionadas con la función de la proteína Dicer-1, la cual está involucrada con el proceso de mielinización.	En el estado patológico provocado por la MSA hay una disminución en suero de los MiARN, los cuales sirven como biomarcadores de la función de la proteína Dicer-1 afectada en el curso de la enfermedad.

MSA: atrofia multisistémica; MSA-C: atrofia multisistémica cerebelosa; MSA-P: atrofia multisistémica parkinsoniana; SAI: inhibición de aferencia de latencia corta.

Fuente: Elaboración propia.

Discusión

La afectación de la ECN, específicamente la afectación del lado derecho del cerebelo, el DN bilateral y la red de modo predeterminado (el cerebelo motor y el cognitivo), es el principal componente del desarrollo de la MSA, lo cual produce una desconexión cerebelo-prefrontal y cerebelo-amigdalóide.

En el presente estudio se muestra la relación anatómico-fisiológica entre la conectividad y la evidencia relativa a los posibles blancos terapéuticos. Así pues, se identifican tres grandes grupos: los antiagregantes de alfa-sinucleína, tales como las inmunoterapias de vacunación con PD01A y PD03A; la estimulación de redes, es decir, la estimulación magnética repetitiva del cerebelo (rTMS) y la estimulación magnética transcraneal repetitiva profunda cerebelar (d-rTMS), y los biomarcadores de miARN, tales como hsa-miR-671-5p, hsa-miR-19b-3p y hsa-miR-24-3p.

Dicho lo anterior, se puede decir entonces que existe una relación directa entre la neurodegeneración nodal de la MSA-C y los espectros fisiopatológicos desarrollados en la revisión (fisiopatología, imagenología y señales clínicas), además se ha establecido que existe un vínculo directo con los posibles alcances terapéuticos. No obstante, cabe mencionar que en el presente estudio hay limitaciones respecto a los hallazgos analizados, tales como la reproducibilidad en el ámbito clínico y la no existencia de una correlación fuerte entre blancos terapéuticos y la neuromodulación.

Conclusiones

Gracias a los resultados obtenidos por los estudios expuestos anteriormente es posible concluir que las

redes de conectividad neuronal han sido de utilidad para entender el desarrollo natural de la MSA-C y tener una visión fisiopatológica más acertada. Se debe mencionar, además, que la afectación de la conectividad nodal repercute en las características, tanto de examinación clínica (señales clínicas e imagenología), como en la disposición de la aplicabilidad terapéutica. Hecha esta salvedad, es posible establecer que en este tipo de patología neurodegenerativa específica se puede dilucidar la necesidad de continuar con el estudio de dichas redes de conectividad neuronal para tener un mejor entendimiento de la MSA-C.

Consideraciones éticas

El desarrollo de esta revisión narrativa de la literatura no presenta conflictos, pues es una investigación sin riesgo en la que no se incluyen pacientes y tiene un objeto educativo.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Contribución de los autores

Los autores del presente artículo declaran que participaron conjuntamente en la revisión de la literatura, la síntesis de información, el análisis de los datos correspondientes y la redacción del documento.

Conflictos de intereses

No existen conflictos de intereses.

Referencias

1. Papp MI, Kahn JE, Lantos PL. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci.* 1989;94(1-3):79-100. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(89\)90219-0](https://doi.org/10.1016/0022-510x(89)90219-0).
2. Raccagni C, Nonnekes J, Bloem BR, Peball M, Boehme C, Seppi K, *et al.* Gait and postural disorders in parkinsonism: a clinical approach. *J Neurol.* 2020;267(11):3169-76. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09382-1>.
3. Wenning GK, Geser F, Krismer F, Seppi K, Duerr S, Boesch S, *et al.* The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol.* 2013;12(3):264-74. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70327-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70327-7).
4. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology.* 1997;49(5):1284-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.49.5.1284>.
5. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet.* 1999;354(9192):1771-5. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)04137-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)04137-9).
6. Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci.* 2006;249(2):115-21. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2006.05.064>.
7. Ozawa T, Onodera O. Multiple system atrophy: clinicopathological characteristics in Japanese patients. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017;93(5):251-8. Disponible en: <https://doi.org/10.2183/pjab.93.016>.
8. Seo JH, Yong SW, Song SK, Lee JE, Sohn YH, Lee PH. A case-control study of multiple system atrophy in Korean patients. *Mov Disord.* 2010;25(12):1953-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.23185>.
9. Tseng FS, Deng X, Ong YL, Li HH, Tan EK. Multiple System Atrophy (MSA) and smoking: a meta-analysis and mechanistic insights. *Aging (Albany NY).* 2020;12(21):21959-70. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.104021>.
10. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G, Colosimo C, de Michele G, Marconi R, *et al.* Case-control study of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2005;20(2):158-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.20303>.
11. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna).* 2005;112(12):1605-12. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0380-7>.
12. Folke J, Rydbirk R, Løkkegaard A, Salvesen L, Hejl AM, Starhof C, *et al.* Distinct Autoimmune Anti- α -Synuclein Antibody Patterns in Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease. *Front Immunol.* 2019;10:2253. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02253>.
13. Carmona-Abellan M, del Pino R, Murueta-Goyena A, Acera M, Tijero B, Berganzo K, *et al.* Multiple system atrophy: Clinical, evolutive and histopathological characteristics of a series of cases. *Neurologia (Engl Ed).* 2021;S0213-4853(21)00073-6 Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.04.007>.
14. Trinkaus VA, Riera-Tur I, Martínez-Sánchez A, Bäuerlein FJB, Guo Q, Arzberger T, *et al.* In situ architecture of neuronal α -Synuclein inclusions. *Nat Commun.* 2021;12(1):2110. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22108-0>.
15. Van der Perren A, Gelders G, Fenyi A, Bousset L, Brito F, Peelaerts W, *et al.* The structural differences

- between patient-derived α -synuclein strains dictate characteristics of Parkinson's disease, multiple system atrophy and dementia with Lewy bodies. *Acta neuropathol.* 2020;139(6):977-1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02157-3>.
16. Honjo Y, Ayaki T, Horibe T, Ito H, Takahashi R, Kawakami K. FKBP12-immunopositive inclusions in patients with α -synucleinopathies. *Brain Res.* 2018;1680:39-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.12.012>.
 17. Heras-Garvin A, Weckbecker D, Ryazanov S, Leonov A, Griesinger C, Giese A, *et al.* Anle138b modulates α -synuclein oligomerization and prevents motor decline and neurodegeneration in a mouse model of multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2019;34(2):255-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.27562>.
 18. Jao CW, Soong BW, Huang CW, Duan CA, Wu CC, Wu YT, *et al.* Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Multiple System Atrophy Cerebellar Type and Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Brain Sci.* 2019;9(12):254. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/brainsci9120354>.
 19. Lu CF, Soong BW, Wu HM, Teng S, Wang PS, Wu YT. Disrupted cerebellar connectivity reduces whole-brain network efficiency in multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2013;28(3):362-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.25314>.
 20. Kawabata K, Hara K, Watanabe H, Bagarinao E, Ogura A, Masuda M, *et al.* Alterations in Cognition-Related Cerebello-Cerebral Networks in Multiple System Atrophy. *Cerebellum.* 2019;18(4):770-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-019-01031-7>.
 21. Lee MJ, Shin JH, Seoung JK, Lee JH, Yoon U, Oh JH, *et al.* Cognitive impairments associated with morphological changes in cortical and subcortical structures in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Eur J Neurol.* 2016;23(1):92-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/ene.12796>.
 22. Cao C, Wang Q, Yu H, Yang H, Li Y, Guo M, *et al.* Morphological Changes in Cortical and Subcortical Structures in Multiple System Atrophy Patients With Mild Cognitive Impairment. *Front Hum Neurosci.* 2021;15:15:649051. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.649051>.
 23. Santangelo G, Cuoco S, Picillo M, Erro R, Squillante M, Volpe G, *et al.* Evolution of neuropsychological profile in motor subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;70:67-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.12.010>.
 24. Kim M, Ahn JH, Cho Y, Kim JS, Youn J, Cho JW. Differential value of brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy cerebellar phenotype and spinocerebellar ataxias. *Sci Rep.* 2019;9(1):17329. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53980-y>.
 25. Shah A, Prasad S, Rastogi B, Dash S, Saini J, Pal PK, *et al.* Altered structural connectivity of the motor subnetwork in multiple system atrophy with cerebellar features. *Eur Radiol.* 2019;29(6):2783-91. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1007/s00330-018-5874-4>.
 26. Wang N, Zhang L, Yang HG, Liu H, Luo XG, Fan GG. Similarities and differences in cerebellar grey matter volume and disrupted functional connectivity in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Neuropsychologia.* 2019;124:125-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.12.019>.
 27. Ren S, Zhang H, Zheng W, Liu M, Gao F, Wang Z, *et al.* Altered Functional Connectivity of Cerebello-Cortical Circuit in Multiple System Atrophy (Cerebellar-Type). *Front Neurosci.* 2019;12:996. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00996>.
 28. Roskopf J, Gorges M, Müller HP, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J. Hyperconnective and

- hypoconnective cortical and subcortical functional networks in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;49:75-80. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.01.012>.
29. Fukui Y, Hishikawa N, Sato K, Kono S, Matsuzono K, Nakano Y, *et al.* Dynamic Cerebrospinal Fluid Flow on MRI in Cortical Cerebellar Atrophy and Multiple System Atrophy-cerebellar Type. *Intern Med.* 2015;54(14):1717-23. Disponible en: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.54.4747>.
30. Miao Y, Wang K, Han J, Wang Z, Bian Y, Guo Q, *et al.* Differential value of external anal- and urethral-sphincter electromyography in multiple system atrophy cerebellar type and spinocerebellar ataxias. *J Clin Neurosci.* 2020;80:16-22. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.067>.
31. De la Casa-Fages B, Fernández-Eulate G, Gamez J, Barahona-Hernando R, Morís G, García-Barcina M, *et al.* Parkinsonism and spastic paraplegia type 7: Expanding the spectrum of mitochondrial Parkinsonism. *Mov Disord.* 2019;34(10):1547-61. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.27812>.
32. Bellini G, Del Prete E, Unti E, Frosini D, Siciliano G, Ceravolo R. Positive DAT-SCAN in SPG7: a case report mimicking possible MSA-C. *BMC Neurol.* 2021;21(1):328. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02345-y>.
33. Zhang H, Ji S, Ren S, Liu M, Ran W, Zhang X, *et al.* Cerebellar Atrophy in Multiple System Atrophy (Cerebellar Type) and Its Implication for Network Connectivity. *Cerebellum.* 2020;19(5):636-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12311-020-01144-4>.
34. Gama RL, Távora DG, Bomfim RC, Silva CE, de Bruin VM, de Bruin PFC. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy - a comparative study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2010;16(4):275-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2010.01.002>.
35. Testa C, Calandra-Buonaura G, Evangelisti S, Giannini G, Provini F, Ratti S, *et al.* Stridor-related gray matter alterations in multiple system atrophy: A pilot study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019;62:226-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.11.018>.
36. Pellecchia MT, Picillo M. Female sexual dysfunction in multiple system atrophy: does it matter? *Clin Auton Res.* 2021;31(6):649-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00831-4>.
37. Terao Y, Fukuda H, Tokushige SI, Inomata-Terada S, Yugeta A, Hamada M, *et al.* Distinguishing spinocerebellar ataxia with pure cerebellar manifestation from multiple system atrophy (MSA-C) through saccade profiles. *Clin Neurophysiol.* 2017;128(1):31-43. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2016.10.012>.
38. Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, Fujii H, Maikusa N, Shigemoto Y, *et al.* Quantifying iron deposition in the cerebellar subtype of multiple system atrophy and spinocerebellar ataxia type 6 by quantitative susceptibility mapping. *J Neurol Sci.* 2019;407:116525. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.116525>.
39. Chelban V, Catereniuc D, Aftene D, Gasnas A, Vichayanrat E, Iodice V, *et al.* An update on MSA: premotor and non-motor features open a window of opportunities for early diagnosis and intervention. *J Neurol.* 2020;267(9):2754-70. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09881-6>.
40. Sakakibara R, Panicker JN, Aiba Y, Tateno F, Ogata T, Yano M, *et al.* Possible “Premotor” Multiple System Atrophy-Cerebellar Form. *Eur Neurol.* 2020;83(1):80-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000506983>.
41. Matsuse D, Yamasaki R, Maimaitijiang G, Yamaguchi H, Masaki K, Isobe N, *et al.* Early decrease in

- intermediate monocytes in peripheral blood is characteristic of multiple system atrophy-cerebellar type. *J Neuroimmunol.* 2020;349:577395. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577395>.
42. Urbizu A, Canet-Pons J, Munoz-Marmol AM, Aldecoa I, Lopez MT, Compta Y, *et al.* Cystatin C is differentially involved in multiple system atrophy phenotypes. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(4):507-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/nan.12134>.
 43. Del Campo N, Phillips O, Ory-Magne F, Brefel-Courbon C, Galitzky M, Thalamas C, *et al.* Broad white matter impairment in multiple system atrophy. *Hum Brain Mapp.* 2021;42(2):357-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/hbm.25227>.
 44. Krejciowa Z, Carlson GA, Giles K, Prusiner SB. Replication of multiple system atrophy prions in primary astrocyte cultures from transgenic mice expressing human α -synuclein. *Acta Neuropathol Commun.* 2019;7(1):81. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0703-9>.
 45. Yang HG, Wang N, Luo XG, Lv H, Liu H, Fan GG. Altered functional connectivity of dentate nucleus in parkinsonian and cerebellar variants of multiple system atrophy. *Brain Imaging Behav.* 2019;13(6):1733-45. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00097-5>.
 46. Nimmo JT, Verma A, Dodart JC, Wang CY, Savistchenko J, Melki R, *et al.* Novel antibodies detect additional α -synuclein pathology in synucleinopathies: potential development for immunotherapy. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):159. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00727-x>.
 47. Schwarz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Bandmann O, Mehraein P, *et al.* Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(1):98-101. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.1.98>.
 48. Zhang M, He T, Wang Q. Effects of Non-invasive Brain Stimulation on Multiple System Atrophy: A Systematic Review. *Front Neurosci.* 2021;15:771090. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.771090>.
 49. Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y, Konagaya Y, Hashizume Y. Multiple system atrophy with remarkable frontal lobe atrophy. *Acta Neuropathol.* 1999;97(4):423-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s004010051008>.
 50. Zheng W, Ren S, Zhang H, Liu M, Zhang Q, Chen Z, *et al.* Spatial Patterns of Decreased Cerebral Blood Flow and Functional Connectivity in Multiple System Atrophy (Cerebellar-Type): A Combined Arterial Spin Labeling Perfusion and Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Front Neurosci.* 2019;13:777. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00777>.
 51. Ito K, Ohtsuka C, Yoshioka K, Maeda T, Yokosawa S, Mori F, *et al.* Differentiation Between Multiple System Atrophy and Other Spinocerebellar Degenerations Using Diffusion Kurtosis Imaging. *Acad Radiol.* 2019;26(11):e333-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.12.015>.
 52. Valera E, Masliah E. Combination therapies: The next logical Step for the treatment of synucleinopathies? *Mov Disord.* 2016;31(2):225-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.26428>.
 53. Meissner WG, Traon AP, Foubert-Samier A, Galabova G, Galitzky M, Kutzelnigg A, *et al.* A Phase 1 Randomized Trial of Specific Active α -Synuclein Immunotherapies PD01A and PD03A in Multiple System Atrophy. *Mov Disord.* 2020;35(11):1957-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mds.28218>.
 54. Levin J, Maaß S, Schuberth M, Giese A, Oertel WH, Poewe W, *et al.* Safety and efficacy of

- epigallocatechin gallate in multiple system atrophy (PROMESA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(8):724-35. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30141-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30141-3).
55. Liu Z, Ma H, Poole V, Wang X, Wang Z, Yang Y, *et al*. Effects of Multi-Session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Control and Spontaneous Brain Activity in Multiple System Atrophy: A Pilot Study. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:90. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00090>.
 56. Balzan P, Tattersall C, Palmer R. Non-invasive brain stimulation for treating neurogenic dysarthria: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2021;65(5):101580. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101580>.
 57. Halko MA, Farzan F, Eldaief MC, Schmahmann JD, Pascual-Leone A. Intermittent theta-burst stimulation of the lateral cerebellum increases functional connectivity of the default network. *J Neurosci*. 2014;34(36):12049-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1776-14.2014>.
 58. Song P, Li S, Wang S, Wei H, Lin H, Wang Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebellum improves ataxia and cerebello-fronto plasticity in multiple system atrophy: a randomized, double-blind, sham-controlled and TMS-EEG study. *Aging (Albany NY)*. 2020;12(20):20611-21. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/aging.103946>.
 59. Burns MR, McFarland NR. Current Management and Emerging Therapies in Multiple System Atrophy. *Neurotherapeutics*. 2020;17(4):1582-602. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00890-x>.
 60. Ruesink H, Reimer L, Gregersen E, Moeller A, Betzer C, Jensen PH. Stabilization of α -synuclein oligomers using formaldehyde. *PloS One*. 2019;14(10):e0216764. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216764>.
 61. Uwatoko H, Hama Y, Iwata IT, Shirai S, Matsushima M, Yabe I, *et al*. Identification of plasma microRNA expression changes in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Mol Brain*. 2019;12(1):49. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0471-2>.