Falla autonómica pura. Síndrome de Bradbury Eggleston

Juan Idiáquez C¹, Horacio Kaufmann², Marco Soza M³,
Cecilia Necochea K^{3a}.

Pure autonomic failure. Bradbury Eggleston Syndrome. Case report

Pure Autonomic Failure is a progressive, adult onset, degenerative disorder of the autonomic nervous system characterized clinically by orthostatic hypotension, bladder, sexual and sudomotor dysfunction. Since there are no other associated somatic neurological deficits, this condition must be considered in the differential diagnosis of orthostatic hypotension. We report a 64 years old man with a history of seven years of autonomic dysfunction, with severe orthostatic hypotension, erectile and bladder dysfunction. Autonomic tests showed low circulating norepinephrine levels, sweating abnormalities with regional anhidrosis of the left side of the trunk and abnormal cardiovagal response, indicating generalized autonomic failure. Peripheral somatic neuropathies with autonomic involvement were excluded by normal electrophysiologic tests and the patient was diagnosed pure autonomic failure. Treatment with fludrocortisone and midodrine improved orthostatic tolerance (Rev Méd Chile 2005; 133: 215-8). (Key Words: Autonomic nervous system diseases; Impotence; Orthostatic hypotension, dysautonomic)

Recibido el 29 de enero 2004. Aceptado el 10 de diciembre 2004.

¹Cátedra de Neurología, Universidad de Valparaíso. Hospital Naval "Almirante Nef", Viña del Mar, Chile. ²Mount Sinai Medical School NY. Nueva York, USA. ³Unidad Neuromuscular, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aTecnólogo Médico

Existen enfermedades neurodegenerativas esporádicas, de causa desconocida, que afectan a las neuronas del sistema nervioso autónomo, en las que los pacientes tienen hipotensión ortostática acompañada de disfunción a nivel vesical, sexual y sudomotor, como la falla autonómica pura (FAP) o síndrome de Bradbury Eggleston¹, la atrofia multisistémica (AMS) o síndrome de Shy Drager y la enfermedad de Parkinson. En la AMS aparecen signos extrapiramidales, cerebelosos y

piramidales^{2,3}. En la FAP, la sintomatología se limita a la esfera autonómica, los síntomas aparecen en forma insidiosa y progresan lentamente. El diagnóstico clínico puede demorar años. Se presenta un caso de FAP, en el cual se efectuó un estudio detallado de la función autonómica.

CASO CLÍNICO

Hombre de 64 años que refería falla en la erección del pene desde, aproximadamente, 7 años antes de consultar. Desde hacía seis años presentaba síntomas de intolerancia ortostática, principalmente

Correspondencia a: Dr. Juan Idiáquez C. 4 Norte 1093, Depto 22, Viña del Mar, Chile. Fax: 56 32 975623. E-mail: idiáquez@123.cl

cuando permanecía de pie inmóvil y había tenido pérdidas de conciencia durante la micción; por este motivo el paciente comenzó a orinar sentado.

Además, utilizaba maniobras como inclinar el cuerpo hacia delante y cruzar las piernas, para contrarrestar los síntomas ortostáticos.

No refería antecedentes de enfermedad sistémica ni consumo de drogas o medicamentos.

En la consulta médica se le encontró una hipotensión ortostática y fue enviado a nuestro centro.

Los exámenes de glicemia, creatininemia, hemograma, cortisol plasmático, función tiroidea, electrolitos plasmáticos, VDRL, ECG y ecocardiograma fueron normales. El monitoreo ambulatorio de presión arterial mostró repetidos episodios de hipotensión arterial durante el día, mientras el paciente permanecía de pie y episodios de hipertensión arterial nocturna, cuando el paciente estaba en decúbito supino. El estudio de ecotomografía vesico-prostática, mostró la vejiga y glándula prostática con caracteres normales. Se encontró un residuo post miccional de grado leve a moderado (76 cc).

El estudio de los nervios periféricos somáticos mostró una velocidad de conducción normal.

Estudio de la función autonómica. Se efectuaron estudios no invasivos de la función simpática y

parasimpática, previo al uso de fármacos^{4,5} (Tabla 1).

1. Presión arterial y noradrenalina plasmática. Se midió la presión arterial y el nivel sanguíneo basal de noradrenalina, en ayunas, previo reposo de 60 min, en decúbito supino. Luego el paciente se puso de pie y se midió la presión arterial cada minuto, por cinco minutos y una muestra de noradrenalina plasmática, a los 5 min. La presión arterial de pie tuvo una caída importante: en decúbito tenía 167/98 mmHg y de pie 59/44 mmHg. El valor de noradrenalina en decúbito estuvo muy bajo (48 pg/ml) y no se elevó al ponerse de pie (24 pg/ml).

2. Sudor termorregulatorio. Se elevó la temperatura oral en 1°C y se exploró la sudoración corporal con la prueba de Minor (yodo-almidón). Se encontró ausencia de sudor en el hemitórax izquierdo y presencia de hiperhidrosis compensatoria a derecha.

3. Respuesta simpática cutánea. Se usó el estímulo de inspiración profunda y se obtuvo un potencial cutáneo bifásico con amplitud disminuida.

4. Respiración máxima. El paciente en decúbito supino, realizó una respiración profunda, por 5 s inspiró y por 5 s espiró, durante cinco ciclos respiratorios. Se calculó el promedio de la diferen-

Tabla 1 Resultados de los exámenes de la función autonómica en un paciente con Falla autonómica pura

Examen	Caso	Valor normal
Hipotensión ortostática [†]		
Presión arterial en decúbito		
sistólica	167	
diastólica	98	
Presión arterial de pie		
sistólica	59	
diastólica	44	
Caída de presión arterial		
sistólica	108	<20
diastólica	54	<10
Función parasimpática		
Variación respiración máxima ^{††}	9	≥10
Índice de Valsalva	1,0	≥1,5
Índice 30:15	1,0	≥1,1
Función sudomotora		
Respuesta simpática cutánea ^{†††}		
Estímulo: inspiración		
Planta	0,180	≥900
Primerortejo	0,120	≥900

[†]Presión arterial en mmHg. ^{††}Variación en latidos/min. ^{†††}Respuesta simpática cutánea en mV.

cia en la variación de la frecuencia cardíaca (FC) en cada ciclo. Esta variación de la FC depende de una vía aferente y eferente del nervio vago. En el paciente la variación estaba disminuida (8 latidos/min, el valor normal es ≥ 10 latidos/min).

5. Índice de Valsalva. El paciente efectuó una espiración forzada, a glotis cerrada, en una boquilla conectada a un manómetro de mercurio (elevando sobre 40 mmHg) durante 15 s. Se calculó el índice de Valsalva al dividir la FC durante la espiración por la FC posterior a la maniobra. Esta variación de la FC depende de la integración de los barorreceptores y del nervio vago. En el paciente esta respuesta estaba disminuida (índice de Valsalva de 1,0, el valor normal es $\geq 1,5$).

6. Índice 30:15. El paciente se levanta y se mide la variación del R-R durante los 30 primeros latidos al ponerse de pie. El índice se obtuvo al dividir el valor del R-R más largo alrededor del latido 30, por el R-R más corto dentro de los primeros 15 latidos. Esta variación postural inicial de la FC depende de activación de barorreceptores y del balance simpático-vagal. En el paciente esta respuesta estaba disminuida (índice 30:15 de 1,0, el valor normal es $\geq 1,1$).

Posterior al estudio autonómico el paciente ha recibido terapia con fludrocortisona y midodrina, lográndose un alivio importante de los síntomas de intolerancia ortostática.

DISCUSIÓN

El paciente presenta una enfermedad esporádica y de lenta progresión, cuyas manifestaciones clínicas se restringen exclusivamente a la esfera del sistema nervioso autonómico. El primer síntoma fue impotencia sexual y posteriormente intolerancia ortostática. Es interesante destacar que el paciente utilizaba en forma espontánea medidas físicas, como cruzar las piernas o ponerse en cuclillas, para contrarrestar los síntomas. Estas maniobras físicas elevan la presión arterial al aumentar el retorno venoso⁶. La pesquisa de la hipotensión ortostática orientó al diagnóstico y el estudio cuantitativo de la función de los nervios simpáticos y parasimpáticos nos permitió objetivar un déficit autonómico generalizado.

Se encontró una disfunción simpática sudomotora, con anhidrosis corporal y disminución en la amplitud de la respuesta simpática cutánea.

Anormalidades en la sudoración aparecen en casi todos los pacientes con FAP^{7,8} y se deben a muerte de neuronas y presencia de inclusiones citoplasmáticas (cuerpos de Lewy) en neuronas de las columnas intermediolaterales de la médula espinal y en ganglios simpáticos periféricos⁹. Nuestro paciente también tenía compromiso de la función parasimpática cardíaca. Esta respuesta anormal de los reflejos vagales cardíacos ha sido descrita previamente en pacientes con FAP^{8,10}. Se debe a pérdida de neuronas y presencia de cuerpos de Lewy en el nervio vago¹¹. La proteína alfa sinucleína, es el componente más abundante de estas inclusiones citoplasmáticas¹¹. Esta proteína se encuentra presente también en las inclusiones citoplasmáticas gliales que aparecen en la AMS, lo que ha llevado a plantear que la acumulación de alfa sinucleína es la causa de las enfermedades que tienen falla autonómica, como son la FAP, la enfermedad de Parkinson, la AMS y la demencia por cuerpos de Lewy^{12,13}.

En casos de FAP también se ha descrito una disfunción simpática cardíaca postganglionar, demostrada por una reducción de la captación de radiofármacos como la fluorodopamina, que normalmente son captados por las terminales simpáticas en el miocardio¹⁴.

En la FAP, la hipotensión ortostática se debe a una pérdida generalizada de las neuronas simpáticas postganglionares^{9,11}. Esta pérdida se encuentra reflejada en la reducción significativa del nivel plasmático de noradrenalina en decúbito. A diferencia de los pacientes con AMS en los que los niveles de noradrenalina en decúbito son frecuentemente normales^{15,16}. En nuestro paciente, el valor basal de la noradrenalina era muy bajo y no aumentó al ponerse de pie, a pesar de la caída importante de la presión arterial. Normalmente los valores plasmáticos de noradrenalina se duplican luego de varios minutos en la posición de pie, debido a la activación de las neuronas simpáticas postganglionares por el reflejo barorreceptor¹⁷.

Nuestro paciente tenía hipertensión arterial nocturna, estando en decúbito; este hallazgo es frecuente en pacientes con falla autonómica. Un aumento del número de receptores alfa adrenérgicos vasculares, similar al aumento de los receptores adrenérgicos hallado en las plaquetas de los pacientes con FAP¹⁸, podría contribuir a la hipertensión supina.

La hipertensión arterial supina en pacientes como el nuestro que tienen niveles bajos de noradrenalina, sugiere que los mecanismos involucrados en la hipertensión supina no estarían relacionados directamente con la actividad simpática basal¹⁹.

En el diagnóstico diferencial del FAP, es importante considerar que los pacientes con AMS, pueden presentarse inicialmente sólo con hipotensión ortostática y posteriormente aparecen las manifestaciones neurológicas somáticas, que caracterizan a este síndrome (signos de compromiso

extrapiramidal, cerebeloso o ambos). La liberación de vasopresina, provocada por el estímulo de los barorreceptores, se ha utilizado para distinguir entre FAP y AMS. En la FAP la liberación de vasopresina es normal, mientras que en la AMS la liberación está disminuida²⁰.

En nuestro paciente, una neuropatía periférica que afecte a los nervios autonómicos y resulte en hipotensión ortostática, fue excluida por la falta de hallazgos clínicos y la normalidad de estudios electrofisiológicos de nervios periféricos.

REFERENCIAS

- BRADBURY S, EGGLESTON C. Postural hypotension: a report of three cases. *Am Heart J* 1925; 1: 73-86.
- The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1470.
- MAGALHAES M, WENNING GK, DANIEL SE, QUINN NP. Autonomic dysfunction in pathologically confirmed multiple system atrophy and idiopathic Parkinson disease- A retrospective comparison. *Acta Neuro Scand* 1995; 91: 98-10 ??
- BENARROCH E, IDÍÁQUEZ J. Enfermedades del Sistema Nervioso Autónomo. En: Micheli F, ed. *Tratado de Neurología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 2002; 1550-77.
- IDÍÁQUEZ J. Estudios Neurofisiológicos del sistema nervioso autónomo. En: Castillo JL, Galdames D. ed. *Neurofisiología Clínica*. Santiago: Editorial Mediterráneo 2004; 209-29.
- TAKISHITA S, TOUMA T, KAWAZOE N, MURATANI H. Usefulness of Leg-Crossing for maintaining Blood Pressure in a Sitting Position in patients with Orthostatic Hypotension-Case Reports. *Angiology* 1991; 42: 421-5.
- BASER SM, MEER J, POLINSKY RJ, HALLETT M. Sudomotor function in autonomic failure. *Neurology* 1991; 41: 1564-6.
- COHEN J, LOW P, FEALEY R, SHEPS S, JIANG N-S. Somatic and Autonomic Function in Progressive Autonomic Failure and Multiple System Atrophy. *Ann Neurol* 1987; 22: 692-9.
- HAGUE K, LENTO P, MORGELLO S, CARO S, KAUFMANN H. The distribution of Lewy bodies in pure autonomic failure: autopsy findings and review of the literature. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 94: 192-6.
- RAVITS J, HALLETT M, NILSSON J, POLINSKY R, DAMBROSIA J. Electrophysiological tests of autonomic function in patients with idiopathic autonomic failure syndromes. *Muscle & Nerve* 1996; 19: 758-63.
- ARAI K, KATO N, KASHIWODO K, HATTORI T. Pure autonomic failure in association with human alpha-synucleinopathy. *Neuroscience Letters* 2000; 296: 171-3.
- KAUFMANN H. Primary Autonomic Failure: Three Clinical Presentations of One Disease? *Ann Intern Med* 2000; 133: 382-4.
- KAUFMANN H, HAGUE K, PERL D. Accumulation of alpha-synuclein autonomic nerves in pure autonomic failure. *Neurology* 2001; 56: 980-1.
- GOLDSTEIN DS, HOLMES C, CANNON RO III, EISENHOFER G, HOPIN II. Sympathetic Cardioneuropathy in Dysautonomias. *N Engl J Med* 1997; 336: 696-702.
- GOLDSTEIN DS, POLINSKY R, GARTY M, ROBERTSON D, BROWN RT, BIAGGONI I ET AL. Patterns of plasma levels of catechols in neurogenic orthostatic hypotension. *Ann Neurol* 1989; 26: 558-63.
- GOLDSTEIN DS, HOLMES, CMT, SHARABI Y, BRENTZEL RN, EISENHOFER G. Plasma levels of catechols and metanephrines in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology* 2003; 60: 1327-32.
- SMIT AAJ, HALLIWILL JR, LOW P, WIELING W. Pathophysiological basis of orthostatic hypotension in autonomic failure. *J Physiol* 1999; 519: 1-10.
- KAFKA MS, POLINSKY RJ, WILLIAMS A, KOPIN II, LAKE R, EBERT MH ET AL. Alpha adrenergic receptors in orthostatic hypotension syndromes. *Neurology* 1984; 34: 1121-5.
- GOLDSTEIN DS, PECHNIK S, HOLMES C, SHARABI EB. Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure. *Hypertension* 2003; 42: 136-42.
- KAUFMANN H, ORIBE E, MILLER M, KNOTT P, WILTSHIRE-CLEMENT M, YAHR M. Hypotension-induced vasopressin release distinguishes between pure autonomic failure and multiple system atrophy with autonomic failure. *Neurology* 1992; 42: 590-3.