

# Des failles dans le diagnostic de l'atrophie multi-systématisée

**Date:** September 2018

**Prepared by SIC Member:** Han-Joon Kim, MD, PhD

**Authors:** Hirohisa Watanabe, MD, PhD and Horacio Kaufmann, MD, FAAN

**Blog Editor:** Stella M. Papa, MD

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative évolutive avec une survie moyenne de 6 à 10 ans. Un diagnostic précoce et précis est crucial pour la prise en charge du patient et pour le développement de traitements de la maladie.

## Discussion

L'atrophie multi-systématisée (AMS) est une maladie neurodégénérative progressive avec une survie moyenne de 6 à 10 ans. Un diagnostic précoce et précis est crucial pour la prise en charge du patient et pour le développement de traitements de fond de la maladie. Cependant, le diagnostic d'AMS à un stade précoce n'est assuré que pour 18% des patients, en grande partie à cause des limites des critères cliniques actuels. En règle générale, pour le diagnostic d'une AMS, un patient doit présenter à la fois des symptômes moteurs (parkinsonisme et/ou dysfonctionnement cérébelleux peu sensibles à la L-Dopa) et des dysfonctionnements du système nerveux autonome. Ces critères ne sont pas seulement vagues, mais de plus ils ne sont pas spécifiques à l'AMS, et chez de nombreux patients, les symptômes moteurs et autonomes ne se développent pas simultanément. Des études récentes ont également montré que les patients atteints d'AMS peuvent présenter un éventail plus large de signes cliniques, dont certains étaient auparavant considérés comme trop atypiques pour caractériser l'AMS. Nous avons demandé à deux experts dans ce domaine, MM. Kaufmann et Watanabe, de faire le point sur l'état actuel des connaissances en matière de diagnostic AMS.

## Quels sont les problèmes que posent les critères de diagnostic clinique actuels de l'AMS ?

### Dr. Watanabe

La deuxième déclaration de consensus proposée en 2008 exigeait, pour le diagnostic d'une AMS *probable*, une dysautonomie strictement définie et un parkinsonisme ou une ataxie cérébelleuse peu sensible à la lévodopa. Le diagnostic clinique d'une AMS *possible* nécessite une maladie sporadique, progressive, apparaissant chez l'adulte, caractérisée par des troubles parkinsoniens ou une ataxie cérébelleuse, et au moins une caractéristique suggérant une dysautonomie, plus une caractéristique supplémentaire. La déclaration a également défini les caractéristiques prises en compte (drapeaux rouges) et celles qui ne le sont pas pour le diagnostic de l'AMS. Cependant, les améliorations du diagnostic précoce de l'AMS sont restées limitées (la précision de la première visite clinique a atteint 41% d'AMS possible sur la base des deuxièmes critères de consensus, contre 28% sur la base des

premiers critères de consensus). De plus, seuls 18% des patients remplissaient les critères d'une AMS probable lors de la première visite clinique.

Le délai moyen entre l'apparition du symptôme initial et les dysfonctionnements moteurs et autonomes associés dans l'AMS (AMS probable) est de 2 ans, mais peut varier de 1 à 19 ans. Par conséquent, de nombreux patients atteints d'AMS, présentant une insuffisance autonome isolée, un syndrome parkinsonien ou une ataxie cérébelleuse au cours de la phase précoce de la maladie, ne seront pas diagnostiqués comme «possibles» ou «probables» sur la base des critères diagnostiques actuels. De plus, l'évaluation élevée (86-100%) de patients atteints d'AMS qui répondent aux critères «probables» a été contredite par Koga et al.<sup>1</sup>, qui ont montré que dans 38% des cas les diagnostics n'ont pas été confirmés à l'autopsie. La présence de troubles du système nerveux autonome et d'ataxie cérébelleuse était la principale cause d'erreurs de diagnostic de la maladie à corps de Lewy (DLB) et de paralysie supranucléaire progressive (PSP), respectivement. Par contre, des symptômes de DLB et de PSP tels que la démence, les hallucinations et la paralysie du regard vertical peuvent être observés chez les patients atteints d'AMS. **Par conséquent, il est urgent de réviser les critères du second consensus pour le diagnostic précoce et cliniquement définitif de l'AMS.**

### **Dr. Kaufmann**

Les critères de diagnostic clinique actuels pour l'atrophie multisystématisée sont très bons, mais ils pourraient être améliorés. À l'heure actuelle, la plus grande limite est notre incapacité à diagnostiquer la maladie au début de son évolution clinique. Il est largement admis que cela constitue une lacune importante si nous voulons tester des médicaments potentiellement neuro-protecteurs ou traitant la maladie.

Une autre évolution des critères de diagnostic concernerait un niveau de certitude plus élevé dans le diagnostic chez les malades. Actuellement, l'AMS certaine nécessite une confirmation neuropathologique. Notre compréhension de la maladie a augmenté et il devrait être possible de définir des critères pour un diagnostic définitif cliniquement établi. Cela pourrait faciliter la communication avec les patients et serait utile pour le recrutement dans les essais cliniques et pour l'interprétation fiable des résultats.

Même lorsque la maladie est avancée, il existe actuellement une différence marquée dans la précision du diagnostic entre les centres spécialisés et les centres de neurologie générale ou de soins primaires. Cet écart pourrait être réduit et le niveau de certitude diagnostique des centres spécialisés amélioré avec les critères AMS définis cliniquement.

## **Avons-nous progressé dans notre compréhension de l'AMS et l'identification de biomarqueurs?**

### **Dr. Watanabe**

Notre compréhension du mécanisme intrinsèque de l'AMS s'est progressivement améliorée. La relocalisation de la phosphoprotéine-25a (p25a) de la gaine de myéline au soma des cellules oligodendrogiales, suivie de la formation d'inclusions cytoplasmiques p25a, peut être un événement précoce chez les patients atteints d'AMS. L'expression, l'agrégation et la propagation de l' $\alpha$ -synucléine ( $\alpha$ -syn) sont considérées comme étroitement associées à l'apparition et à la progression de la maladie. La neuro-inflammation, la réduction de l'expression du facteur neuro-trophique dérivé des lignées cellulaires gliales, la perturbation de l'autophagie et l'insuffisance mitochondriale peuvent également jouer un rôle critique dans la pathogenèse de l'AMS. Des variantes fonctionnellement altérées du COQ2 sont associées à un risque accru d'ataxie cérébelleuse et d'AMS-C chez les patients d'origine asiatique.

Sur la base de ces découvertes, plusieurs traitements modificateurs de la maladie tels que les cellules souches mésenchymateuses autologues (NCT02315027), les inhibiteurs de la myéloperoxydase pour améliorer l'activation microgliale (NCT02388295) et deux vaccins (PD01A et PD03A) contre l' $\alpha$ -synucléine (NCT02270489) ont été conçus.

En ce qui concerne les biomarqueurs, le test de la fonction olfactive et la scintigraphie cardiaque à la  $^{123}\text{I}$ -méta-iodobenzylguanidine (MIBG) peuvent être utiles pour différencier la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy de l'AMS. L'IRM pondérée en diffusion et la volumétrie automatisée individuelle peuvent ouvrir des perspectives pour un marqueur de diagnostic de l'AMS. Plusieurs radiotraceurs TEP candidats pour l'imagerie  $\alpha$ -syn agrégée sont en cours de développement depuis des années. D'autres marqueurs peuvent être trouvés avec la biopsie cutanée (détection  $\alpha$ -syn), l'épaisseur de la couche de fibres nerveuses rétinienne et les substances sanguines et le liquide céphalorachidien (chaînes légères de neurofilaments, métabolites de catécholamines). Les protéines liées à la maladie, telles que l' $\alpha$ -synucléine totale, le DJ-1, l'amyloïde bêta et la tau totale, peuvent également présenter certaines anomalies dans l'AMS. Cependant, il n'y a toujours pas de biomarqueurs fiables pour le diagnostic d'AMS

### **Dr. Kaufmann**

Bien que les biomarqueurs basés sur le sang et le LCR (liquide céphalo-rachidien) ne soient toujours pas satisfaisants, des progrès significatifs ont été réalisés dans l'imagerie cérébrale et le phénotype clinique. Un certain nombre d'anomalies de l'IRM cérébrale ont une excellente spécificité pour appuyer le diagnostic d'AMS dans les maladies cliniquement avancées, mais, malheureusement, aucune anomalie n'a encore été identifiée pour les maladies à un stade précoce.

J'ai été impressionné par l'utilité des tests olfactifs dans le diagnostic différentiel entre l'AMS et les troubles du corps à Lewy. Chez un patient atteint de parkinsonisme, l'odorat préservé oriente fortement vers le diagnostic d'AMS. Ces données et d'autres n'étaient pas disponibles au moment du consensus actuel et devraient être discutées.

### **Avons-nous besoin de critères d'«AMS-prodromique»\* ou d'«atrophie mono-systématisée»?**

\* La phase prodromique d'une maladie est la période pendant laquelle un ensemble de symptômes avant-coureurs, généralement bénins, annoncent la survenue de la phase principale de cette maladie.

### **Dr. Watanabe**

En 2015, l'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) a proposé à la fois des critères de diagnostic clinique pour la maladie de Parkinson et des critères de recherche pour la maladie de Parkinson en phase prodromique. Avant de définir ces critères, le groupe de travail de la MDS a abordé la question de la redéfinition de la maladie de Parkinson et établi des points-clés pour établir des critères diagnostiques :

- 1) Le trop grand souci d'éviter des faux diagnostics positifs de Parkinson peut conduire à passer à côté de véritables maladies de Parkinson chez certains patients. Mais la tendance excessive à inclure tous les patients parkinsoniens conduit à des diagnostics faussement positifs.
- 2) L'importance des faux négatifs par rapport aux faux positifs varie selon l'objectif pour lequel les critères sont appliqués.

3) Les critères doivent inclure différents niveaux de certitude, définis comme « Parkinson clinique » (hautement spécifique, mais pas nécessairement sensible ou représentatif) et « Parkinson possible » (équilibre entre spécificité et sensibilité).

Ces considérations semblent également être importantes pour le développement de critères de diagnostic améliorés pour l'AMS, et s'appliquent aux critères pour les AMS cliniques et prodromiques (ou les phases isolées d'atteinte motrice ou autonome – atrophie mono-systémique). Un diagnostic précoce d'AMS peut être aussi difficile à poser que de diagnostiquer une maladie de Parkinson. Kaufmann et al.<sup>2</sup> ont démontré que 6 des 74 patients présentant une dysautonomie pure ont évolué vers l'AMS pendant la période de suivi. Cet article a également montré que la combinaison de l'examen de la fonction olfactive et des taux plasmatiques de noradrénaline (NA) permettait de différencier la maladie de Parkinson /la maladie à corps de Lewy DLB (altération de l'olfaction et tendance à des niveaux de NA plus faibles), l'insuffisance autonome pure (olfaction normale et niveaux de NA inférieurs) et l'AMS (olfaction normale et tendance à des niveaux de NA plasmatiques pas spécialement bas). La scintigraphie cardiaque à la 123I-métaiodobenzylguanidine (MIBG) peut également différencier l'AMS de la maladie de Parkinson, de la maladie à corps de Lewy, et de la dysautonomie pure. Les patients présentant une ataxie cérébelleuse isolée et un syndrome parkinsonien isolé sont plus fréquents dans les pays asiatiques et occidentaux, respectivement. Une minorité significative de patients présentant un trouble du comportement de sommeil paradoxal idiopathique présenterait également une AMS prodromique.

De grandes études d'observation collaboratives et prospectives comprenant un examen clinique, une IRM cérébrale et des tests sanguins, olfactifs, autonomes et génétiques contribueront à différencier les AMS précoces des autres maladies chez les adultes, à savoir les ataxies cérébelleuses sporadiques, la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie à corps de Lewy. Les autres troubles pouvant imiter les caractéristiques d' l'AMS sont les lésions immunitaires, infectieuses, tumorales et vasculaires, ainsi que les troubles héréditaires tels que les ataxies spinocérébelleuses et le syndrome d'ataxie des tremblements associée à un X fragile.

### **Dr. Kaufmann**

Des critères de diagnostic pour l'AMS prodromique seraient extrêmement utiles. Il ne fait aucun doute que le processus neurodégénératif dans toutes les synucléinopathies débute bien avant que des symptômes moteurs soient reconnus cliniquement. Des critères de recherche précoces ont récemment été définis pour la maladie de Parkinson et nous devrions essayer de faire la même chose pour l'AMS. Étant donné que l'AMS est une maladie rare et que les données disponibles sur la prévalence et l'incidence de la maladie sont rares, cette tâche pose un grand défi. Mais nous devons commencer par les données dont nous disposons.

Fait intéressant, plusieurs caractéristiques prodromiques sont communes à toutes les synucléinopathies, tandis que d'autres semblent être spécifiques de l'AMS. Par exemple, un patient de sexe masculin présentant une hypotension orthostatique neurogène, une vessie neurogène et un trouble du comportement de sommeil paradoxal a une probabilité élevée de développer un Parkinson prodromique, mais si son odorat est préservé, il est plus probable qu'il souffre d'AMS. Chez ce même patient, l'innervation sympathique préservée du cœur, comme le montre une fréquence cardiaque plus élevée, par exemple, peut également influencer sur le risque vis-à-vis de l'AMS. Les données provenant des cliniques d'urologie et d'ORL suggèrent également des résultats particuliers chez les patients présentant une AMS précoce. La spécificité de certains de ces résultats peut être faible mais reste intéressante à étudier.

Définir les AMS prodromiques possibles en tant que catégorie de recherche peut accroître la sensibilisation à la maladie dans les cliniques d'urologie, de cardiologie et d'ORL. Espérons que cela stimulera la recherche et la reconnaissance clinique de l'AMS.

#### References

1. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA An autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015;85:404-12.
2. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al; Autonomic Disorders Consortium. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol*. 2017;81:287-297.

**Hirohisa Watanabe**, MD, PhD. Brain and Mind Research Center, Département de neurologie, Université de Nagoya Graduate School of Medicine, Nagoya, Japon

**Horacio Kaufmann**, MD, FAAN Département de neurologie, Centre dysautonomie, école New York University of Medicine, New York, NY, USA

---

<https://www.movementdisorders.org/MDS/Scientific-Issues-Committee-Blog/Pitfalls-in-the-diagnosis-of-multiple-system-atrophy.htm>

**International Parkinson and Movement Disorder Society**

Septembre 2018

## Pitfalls in the Diagnosis of Multiple System Atrophy

**Date:** September 2018

**Prepared by SIC Member:** Han-Joon Kim, MD, PhD

**Authors:** Hirohisa Watanabe, MD, PhD and Horacio Kaufmann, MD, FAAN

**Blog Editor:** Stella M. Papa, MD

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disorder with a mean survival of 6-10 years. Early and accurate diagnosis is crucial for patient management and for the development of disease-modifying therapies.

### Discussion

Multiple system atrophy (MSA) is a progressive neurodegenerative disorder with a mean survival of 6-10 years. Early and accurate diagnosis is crucial for patient management and for the development of disease-modifying therapies. However, the diagnosis of MSA at the early stage reaches a low 18% of patients, and this is largely due to limitations in the current clinical criteria. Typically for MSA diagnosis, a patient should have both motor symptoms (poorly L-Dopa-responsive parkinsonism and/or cerebellar dysfunction) and autonomic dysfunctions. These criteria are not only vague but also not specific of MSA, and in many patients motor and autonomic symptoms do not develop simultaneously. Also important, recent studies have shown that patients with MSA can present with a wider range of clinical features

including some previously considered too atypical for MSA. We have asked two experts in this field, Drs. Kaufmann and Watanabe, to discuss the current state of the art in MSA diagnosis.

### **What are the problems with the current clinical diagnostic criteria of MSA?**

#### **Dr. Watanabe**

The second consensus statement proposed in 2008 required strictly defined autonomic failure and poorly levodopa-responsive parkinsonism or cerebellar ataxia for the diagnosis of probable MSA. The clinical diagnosis of possible MSA requires a sporadic, progressive, adult-onset disease with either parkinsonism or cerebellar ataxia and at least one feature suggesting dysautonomia plus one additional supporting feature. The statement also defined the supporting (red flags) and non-supporting features for MSA diagnosis. However, improvements in early diagnosis of MSA remained limited (sensitivity of first clinical visit reaching 41% of possible MSA based on the second consensus criteria compared to 28% based on the first consensus criteria). Furthermore, only 18% of patients fulfilled the criteria for probable MSA at the first clinical visit.

The median time from the presentation of the initial symptom to combined motor and autonomic dysfunction in MSA (probable MSA) is 2 years, but ranges from 1 to 19 years. Therefore, many patients with MSA who present isolated autonomic failure, parkinsonism, or cerebellar ataxia during the early phase of illness will not be diagnosed as “possible” or “probable” based on the current diagnostic criteria. In addition, the high positive predictive value (86-100%) of MSA patients who meet the “probable” criteria was contradicted by Koga et al.<sup>1</sup> showing that 38% of such cases changed the final diagnosis at autopsy. The presence of autonomic failure and cerebellar ataxia were the leading causes of misdiagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) and progressive supranuclear palsy (PSP), respectively. On the other hand, symptoms of DLB and PSP such as dementia, hallucinations, and vertical gaze palsy may be observed in MSA patients. Consequently, a revision of the second consensus criteria for the early and clinically definitive diagnosis of MSA is urgently needed.

#### **Dr. Kaufmann**

The current clinical diagnostic criteria for multiple system atrophy are very good but they could be improved upon. At the moment, the biggest limitation is our inability to diagnose the disease early on in its clinical course. It is widely agreed that this is an important shortcoming if we are going to test potential neuroprotective or disease-modifying drugs.

Another useful addition to the diagnostic criteria could be a higher level of certainty in the diagnosis while the patient is alive. Currently, definite MSA requires neuropathological confirmation. Our understanding of the disease has increased and delineating criteria for clinically diagnosed definite MSA should be possible. This could facilitate communication with patients and would be helpful for adequate recruitment and interpretation of the results of clinical trials.

Even when the disease is advanced, there is a currently marked difference in diagnostic accuracy between specialized centers and general neurology or primary care clinics. This gap could be reduced and the level of diagnostic certainty of specialized centers increased with clinically diagnosed definite MSA criteria.

## Have we made progress in our understanding of MSA and biomarker identification?

### Dr. Watanabe

Our understanding of the intrinsic mechanism of MSA has steadily improved. Relocation of phosphoprotein-25a (p25a) from the myelin sheath to the oligodendroglial cell soma followed by formation of cytoplasmic p25a inclusions can be an early event in patients with MSA. Expression, aggregation and propagation of  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn) are considered to be closely associated with disease onset and progression. Neuroinflammation, reduced glial cell line-derived neurotrophic factor expression, autophagy disturbance, and mitochondrial failure can also play a critical role in the pathogenesis of MSA. Functionally impaired variants of COQ2 is associated with an increased risk of MSA predominated cerebellar ataxia (MSA-C) in patients of East Asian ancestry. Based on these findings, several disease modifying therapies such as autologous mesenchymal stem cells (NCT02315027), myeloperoxidase inhibitors for ameliorating microglial activation (NCT02388295), and two vaccines (PD01A and PD03A) against  $\alpha$ -synuclein (NCT02270489) have been conducted.

Regarding biomarkers, olfactory function test and 123I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy can be valuable to differentiate Parkinson's disease (PD) and DLB from MSA in the early stages. Diffusion-weighted MRI and individual automated volumetry can be a good candidate for a diagnostic marker of MSA. Several candidate PET radiotracers for aggregated  $\alpha$ -syn imaging have been under development for years. Other markers may be found with skin biopsy ( $\alpha$ -syn detection), retinal nerve fiber layer thickness, and blood and cerebrospinal fluid substances (neurofilament light chain, catecholamine metabolite). Disease-related proteins such as total  $\alpha$ -synuclein, DJ-1, amyloid beta and total tau may also show some abnormalities in MSA. However, there are still no reliable biomarkers for the diagnosis of MSA.

### Dr. Kaufmann

While blood and CSF based biomarkers are still not satisfactory, there has been significant progress in brain imaging and clinical phenotype. A number of brain MRI abnormalities have excellent specificity to support the diagnosis of MSA in clinically advanced disease but, unfortunately, no abnormalities have yet been identified for early-stage disease..

I have been impressed with the usefulness of smell testing in the differential diagnosis between MSA and the Lewy body disorders. In a patient with parkinsonism, preserved smell strongly support the diagnosis of MSA. These and other data were not available at the time of the current consensus and should be discussed.

## Do we need 'prodromal MSA' or 'mono-system atrophy' criteria?

\* La phase prodromique d'une maladie est la période pendant laquelle un ensemble de symptômes avant-coureurs, généralement bénins, annoncent la survenue de la phase principale de cette maladie.

### Dr. Watanabe

In 2015, the International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) proposed both clinical diagnostic criteria for PD and research criteria for prodromal PD. Prior to defining these criteria, the MDS task force discussed the issue of PD redefinition and provided key points to establish diagnostic criteria: 1) overemphasis on avoiding false-positive diagnoses can be associated with missing many

patients with true PD, but overemphasis on including all PD patients leads to false-positive diagnoses. 2) The importance of false negatives versus false positives varies depending on the purpose for which criteria are applied. 3) Criteria should incorporate different levels of certainty, delineated as “clinical PD (highly specific, but not necessarily sensitive or representative) and “possible PD” (balancing specificity and sensitivity).

These considerations seem to be also important for developing improved MSA diagnostic criteria, and apply to the criteria for clinical and prodromal MSA (or isolated motor or autonomic involvement phase - mono system atrophy). Making an early diagnosis of MSA can be as challenging as diagnosing prodromal PD. Kaufmann et al.<sup>2</sup> demonstrated that 6 of 74 patients with pure autonomic failure convert to MSA during the follow up period. This article also showed that the combination of olfactory function and plasma Noradrenaline (NA) levels successfully classified PD/DLB (impaired olfaction, tended to have lower NA levels), Pure autonomic failure (PAF) (normal olfaction and lower NA levels), and MSA (normal olfaction and tended to have plasma NA levels that were not low). 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy can also differentiate MSA from PD, DLB, and PAF. Patients with isolated cerebellar ataxia and isolated parkinsonism are more frequently seen in Asian countries and Western countries, respectively. A significant minority of patients with idiopathic REM sleep behavior disorder also is thought to represent a prodromal MSA.

Large collaborative and prospective observational studies including clinical examination, brain MRI, and blood, olfactory, autonomic, and genetic tests will help differentiate early MSA from other adult onset conditions, i.e. sporadic cerebellar ataxias, PD, PSP, and DLB. Other disorders that can mimic MSA features are immune, infectious, tumoral, and vascular lesions, and hereditary disorders such as spinocerebellar ataxias and fragile X-associated tremor ataxia syndrome.

### **Dr. Kaufmann**

Diagnostic criteria for prodromal MSA would be extremely useful. There is no doubt that the neurodegenerative process in all synucleinopathies begins way before abnormal motor findings are recognized clinically. Prodromal research criteria have recently been defined for PD, and we should attempt to do the same for MSA. Because MSA is a rare disease and the available data for prevalence and incidence of the disease is scant, this task poses a big challenge. But we need to start with the data we have. Interestingly, several prodromal features are common in all synucleinopathies while others appear to be distinct for MSA. For example, a male patient with neurogenic orthostatic hypotension, neurogenic bladder and REM sleep behavior disorder has a high likelihood of having prodromal PD but if his sense of smell is preserved he may be more likely to have MSA. In that same patient, preserved sympathetic innervation of the heart, as shown by a higher heart rate for example, may similarly tilt the risk towards MSA. Data from urology and ENT clinics also suggest particular findings in patients with early MSA. The specificity of some of these findings may be low but still worthwhile investigating.

Defining possible prodromal MSA as a research category may increase awareness of the disease in urology, cardiology, and ENT clinics. Hopefully, it will stimulate research and clinical recognition of MSA.

### **References**

1. Koga S, Aoki N, Uitti RJ, van Gerpen JA, Cheshire WP, Josephs KA, et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA An autopsy study of 134 patients. *Neurology*. 2015;85:404-12.
2. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA, Biaggioni I, Low PA, Singer W, et al; Autonomic Disorders Consortium. Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort. *Ann Neurol*. 2017;81:287-297.



**Hirohisa Watanabe**, MD, PhD. Brain and Mind Research Center, Département de neurologie,  
Université de Nagoya Graduate School of Medicine, Nagoya, Japon

**Horacio Kaufmann**, MD, FAAN Département de neurologie, Centre dysautonomie, école New York  
University of Medicine, New York, NY, USA