

## ATROFIA MULTISISTEMICĂ

D. Stanca, C. Zaharia, V. Tudorică, D. Pîrșcoveanu

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic de Neuropsihiatrie, Craiova*

### REZUMAT

Atrofia multisistemică (MSA), termen introdus în 1969 de către Graham și Oppenheimer, este o afecțiune neurodegenerativă, progresivă, sporadică și se caracterizează prin semne parkinsoniene autonome, cerebeloase și piramidale, în diferite combinații. Boala debutează de obicei, în decada a cincea de vârstă. Din punct de vedere neuropatologic, MSA este recunoscută prin pierdere celulară progresivă și incluzii citoplasmice cu multiple localizări la nivelul sistemului nervos central. Întrucât semnele parkinsoniene sunt proeminente în tabloul clinic, de multe ori pacienții suferind de MSA sunt maldiagnosticați cu boală Parkinson. Pentru a ușura și standardiza diagnosticul de MSA, o conferință de consens al specialiștilor care a avut loc în 1998 a stabilit noi criterii de diagnostic pentru această afecțiune care sunt prezentate în această lucrare.

**Cuvinte cheie:** atrofie multisistemică; parkinsonism atipic; criterii de diagnostic

### ABSTRACT

Multiple system atrophy (MSA), a term introduced in 1969 by Graham and Oppenheimer, is a neurodegenerative disease, progressive, which occurs sporadically, characterized by parkinsonism, autonomic, cerebellar and pyramidal signs, in various combinations. This disease begins, usually, in the fifth decade. Pathologically, MSA is characterized by progressive cell loss and oligodendroglial cytoplasmic inclusions in numerous sites in the central nervous system. Because the parkinsonism is the most frequent features of the disease, usually this patients are misdiagnosed as suffering Parkinson's disease. To make diagnosis easier, a consensus conference was held in 1998, and the experts established diagnostic criteria for the disease.

**Key words:** multiple system atrophy; atypical parkinsonism; diagnostic criteria

Atrofia multisistemică (MSA) reprezintă o afecțiune degenerativă sporadică ce debutează la vârstă adultă, caracterizată clinic de prezența semnelor parkinsoniene, piramidale, cerebeloase și a tulburărilor vegetative, asociate în mod variabil (1), iar din punct de vedere neuropatologic de pierdere neuronală și glioza astrocitară ce apar în substanța neagră și alte structuri: striat, pallidum, oliva bulbară, punte, nucleul dorsal al vagului, cerebel, coloanele intermediolaterale din segmentul spinal toracic, nucleul lui Onuf din măduva sacrată (2, 3, 4). Termenul a fost introdus inițial de Graham și Oppenheimer, în 1969, pentru a descrie o afecțiune de cauză necunoscută la un grup de pacienți ce prezentau tulburări extrapiramidale, piramidale, cerebeloase și vegetative (5).

Sub denumirea de MSA, în funcție de sistemul predominant implicat, au fost reunite entitățile:

- degenerescenta strio-nigrică când predomină sindromul parkinsonian
- sindromul Shy-Drager când predomină tulburările vegetative
- atrofia olivo-pontocerebeloasă – forma sporadică, atunci când predomină afectarea cerebeloasă.

Conceptul potrivit căruia MSA este un diagnostic ce cuprinde aceste trei entități clinice, are un lung istoric: în 1900 Dejerine și Thomas introduc termenul de atrofie olivo-ponto-cerebeloasă (6), în 1925 Bradbury și Egglestone introduc termenul de hipotensiune ortostatică, descriind insuficiența autonomă ca sindrom clinic (7). Sindromul Shy-Drager este

introdus de Shy și Drager în 1960, desemnând o entitate neuropatologică însoțită de afectare vegetativă cu hipotensiune ortostatică (8). Tot în 1960, Van der Eecken și colaboratorii săi descriu degenerescenta strio-nigrică (9), iar în 1969 Graham și Oppenheimer introduc termenul de atrofie multisistemică, susținând că sindromul Shy-Drager, degenerescenta strio-nigrică și atrofia olivo-ponto-cerebeloasă coexistă și reprezintă o singură afecțiune (5). Acest lucru este întărit de descoperirea de către Papp colaboratorii săi în 1989, a incluziilor citoplasmice gliale ca trăsătură neuropatologică a atrofiei multisistemice (10). În 1998, la Conferința Experților (Minneapolis) s-au stabilit noi criterii de diagnostic ale MSA, recomandându-se folosirea termenului de MSA-P dacă predomină semnele parkinsoniene și MSA-C dacă predomină semnele cerebeloase, considerându-se că afectarea vegetativă ar apărea virtual la toți pacienții și astfel sindromul Shy-Drager fiind abandonat (11, 1).

### NEUROPATOLOGIC

MSA este caracterizată de pierdere neuronală și oligodendroglială, prezența multiplelor incluzii citoplasmice gliale cu absența corpilor Lewy (10). S-a demonstrat, prin teste de imunocitochimie, că aceste incluzii sunt ubiquitin-, tau- și alfasinuclein-pozitive, cu menționarea faptului că proteina tau din MSA este diferită de proteina tau din boala Alzheimer. Prin prezența depozitelor de alfasinucleină a fost inclusă în grupul alfasinucleinopatiilor (12, 13).

Demonstrarea lipsei incluziilor citoplasmice la pacienții cu degenerare multisistemică ereditară a condus la ipoteza că aceste incluzii ar putea fi implicate în patogenia bolii (15, 16).

Inițial s-a emis ipoteza că MSA s-ar datora afectării substanței cenușii. Descoperirea incluziilor citoplasmice oligodendrogiale a arătat că, de fapt, prima afectată este substanța albă (17).

Actual nu sunt foarte clare mecanismele implicate în neurodegenerare. Evidențierea nivelurilor crescute de fier și feritină la nivelul substanței negre mezencefalice și striatului (ce se corelează cu aspectul RMN), a condus la ipoteza că excesul de fier ar putea produce neurotoxicitate, prin rolul acestuia în reacțiile de oxidoreducere și se pare că este responsabil de formarea incluziilor citoplasmice (19, 20).

## ETIOLOGIA

Etiologia pierderii celulelor neuronale este încă neclară. Au fost emise ipoteze care au sugerat că ar fi implicate mecanisme autoimune, alți cercetători presupunând implicarea unor agenți toxici, dar până în prezent nu există suport pentru susținerea acestor etiologii. De asemenea, nu există suport pentru susținerea implicării factorilor genetici (21).

Vârsta medie de debut a MSA este de aproximativ 54 de ani, cu o medie de supraviețuire de aproximativ 7 ani, fiind o boală invalidantă în aproximativ 5 ani (22, 23).

## CLINIC

Din punct de vedere clinic este caracterizată de prezența sindromului parkinsonian, a semnelor cerebeloase, a semnelor pira-midale și a semnelor de afectare vegetativă, în diferite combinații.

Predominanța sindromului parkinsonian este întâlnită mai frecvent (aproximativ la 80% dintre cazuri), în vreme ce doar 20% dintre cazuri au predominant semne cerebeloase (2).

În cadrul sindromului parkinsonian, tremorul apare rar (la circa 10% dintre cazuri, mai frecvent la bărbați), iar instabilitatea posturală, spre deosebire de boala Parkinson, apare precoce și progresează mai rapid (2).

Unii pacienți prezintă anterocolis disproportionat, cu bărbia flectată pe piept și o flexie mică în alte zone (1, 5).

Limbajul diferă calitativ de monotonia hipofonică din boala Parkinson, pacienții cu MSA putând ajunge chiar la afonie sau anartie, aspect care se întâlnește rar în boala Parkinson (2).

Demența nu este o trăsătură a bolii, disfuncția cognitivă fiind mai rar întâlnită decât în degenerescența corticobazală sau paralizia supranucleară progresivă (2).

De notat sunt: relativa simetrie a semnelor, evoluția rapidă, absența tremorului și lipsa de răspuns la levodopa. Legat de răspunsul la levodopa, trebuie făcută mențiunea că, rar, la inițierea tratamentului, poate exista răspuns, uneori chiar excelent, dar acest răspuns este tranzitoriu (24).

Lipsa răspunsului la levodopa în MSA a fost explicată prin implicarea fibrelor eferente striatale, implicare demonstrată prin teste imunohistochimice, utilizând anticorpi împotriva metenkefalinei, substanței P și calbindin-D28K (26).

De asemenea, în MSA nu apar diskinezii dopa-induse, sau dacă apar sunt mai degrabă de forma mișcărilor predominant distonice ce afectează mai mult fața și gâtul decât membrele.

Semnele cerebeloase (ataxia mersului, ataxia membrilor, dizartrie cerebeloasă, nistagmus) sunt predominante la o cincime dintre bolnavi; ele reprezintă rar semnele inițiale ale MSA (2).

Semnele piramidale întâlnite mai frecvent în MSA sunt reflexele cutanate plantare în extensie și hiperreflectivitatea (1).

Tulburările vegetative apar ca semne inițiale la mulți pacienți cu MSA (între 41 și 74%) și se manifestă clinic prin cel puțin unul din următoarele semne:

- hipotensiune ortostatică – apare frecvent și este definită ca o reducere a tensiunii arteriale sistolice (TAs) cu cel puțin 20 mmHg sau a tensiunii arteriale diastolice (TAd) cu cel puțin 10 mmHg la 3 minute de la ridicare în ortostatism
- disfuncție urinară cu micțiuni imperioase mai frecvent; mai rar apare incontinența urinară (ca simptom inițial mai frecvent la femei)
- disfuncție erectilă (mai frecvent ca simptom inițial la bărbați) (1, 2, 3)

Disfonia sau stridorul (apar prin paralizia corzilor vocale, putând conduce, în cazurile severe, la necesitatea efectuării traheostomei) se întâlnește la aproximativ 30% dintre pacienții cu MSA. Asocierea stridorului cu un sindrom parkinsonian este un semn înalt, sugestiv pentru diagnosticul de atrofie multisistemică (24, 25).

Criteriile de diagnostic, stabilite prin consensul experților reuniți la conferința ce a avut loc în 1998 sunt (1):

1. Pentru tulburările vegetative și urinare:
  - hipotensiune ortostatică și/sau incontinență urinară cu disfuncție erectilă la bărbați
    - Trăsăturile caracteristice ale disfuncției vegetative și urinare fiind:
      - Hipotensiune ortostatică: scăderea cu 20-35 mmHg a tensiunii arteriale sistolice, cu 10-15 mmHg a tensiunii arteriale diastolice la 3 minute de la ridicarea în ortostaziune

- Incontinență urinară, disfuncție erectilă (la bărbați)
2. Pentru sindromul parkinsonian:
- Bradikinezie și cel puțin o trăsătură caracteristică sindromului parkinsonian
    - Trăsăturile caracteristice sindromului parkinsonian:
      - Bradikinezie
      - Rigiditate
      - Instabilitate posturală (nu datorată afectării primare vizuale, vestibulare, cerebeloasă sau proprioceptivă)
      - Tremor (postural, de repaus sau ambele)
3. Pentru disfuncția cerebeloasă:
- Ataxie a mersului și cel puțin o trăsătură caracteristică afectării cerebeloase
    - Trăsăturile caracteristice disfuncției cerebeloase:
      - Ataxia mersului
      - Dizartric
      - Ataxia membrelor
      - Nistagmus
4. Pentru sindromul piramidal:
- Nu este criteriu de diagnostic în MSA
    - Trăsăturile caracteristice sindromului piramidal din MSA:
      - Reflex cutanat plantar în extensie
      - Hiperreflectivitate

#### Categoriile de diagnostic MSA (1):

- MSA posibilă: 1 criteriu și 2 trăsături caracteristice din alte domenii separate
- MSA probabilă: prezența criteriului din domeniul afectării vegetative și disfuncției urinare și sindrom parkinsonian puțin responsabil la L-dopa sau afectare cerebeloasă
- MSA definită: confirmată patologic prin prezența incluziilor citoplasmice gliale, însoțite, de modificări degenerative în căile nigrostriate și olivo-ponto-cerebeloase.

Neuroimagic, la toate subtipurile clinice, se evidențiază atrofia cerebeloasă a trunchiului cerebral, a putamenului și nucleului caudat (27).

La pacienții cu simptome predominant cerebeloase atrofia este mai marcată la nivelul trunchiului cerebral și a cerebelului, iar la cei la care predomină parkinsonismul mai afectate de atrofie sunt nucleul caudat și putamenul (27, 28).

La examenul IRM, aspectele caracteristice MSA (nu s-a stabilit însă specificitatea și sensibilitatea acestora) sunt:

- atrofia putaminală cu hipodensitate vecină globului palid în imaginile T2 ponderate
- hiperintensitatea marginii putaminale
- modificări subtentoriale care nu sunt întâlnite însă la toți pacienții cu MSA și care constau în:
  - atrofie, hiperdensitate în imaginile T2 ponderate și hipodensitate în imaginile T1 ponderate, la nivelul punții și pedunculilor cerebeloși mijlocii, semnificând degenerare și demielinizare la acest nivel; pot apărea atrofie cerebeloasă și depozite crescute de fier (28).

La PET (positron emission tomography), la pacienții cu MSA-P se evidențiază scăderea activității metabolice în putamen și scăderea funcției dopaminergice în sistemul nigrostriat, aspect întâlnit de altfel și în boala Parkinson idiopatică, iar la pacienții cu MSA-C scade activitatea metabolică la nivelul cerebelului (29, 30).

Electromiografia anormală a sfincterului vezical extern este sugestivă pentru diagnosticul de atrofie multisistemică, acest aspect reflectând pierderea de celule la nivelul nucleului lui Onuf din cornul anterior al măduvei sacrate, cu mențiunea că în stadiile precoce ale bolii poate exista totuși un răspuns normal (31).

Prognosticul pacienților cu atrofie multisistemică este sumbru.

Tratamentul cu L dopa poate avea eficiență în puține cazuri, asupra sindromului parkinsonian, dar, după cum am mai spus, această eficiență s-a dovedit a fi tranzitorie (1-2 ani) (25).

Hipotensiunea ortostatică poate fi tratată, uneori cu succes, utilizând fludrocortison și vasoconstrictoare adrenergice (oral).

Studii în care s-au utilizat midodrine – un agonist alfa adrenergic administrat oral – au arătat siguranța și eficiența administrării acestora în tratamentul hipotensiunii ortostatice (32).

Cu toate progresele care s-au făcut în ultimele decenii în cunoașterea trăsăturilor clinice și patogeniei acestor afecțiuni neurodegenerative, rămâne totuși o boală devastatoare, fără un tratament eficient până la acest moment.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Gilman S, Low PA, Quinn N et al** – Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 1999 Feb 1, 163(1), 94-98.
2. **Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M et al** – Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain*, 1994 Aug, 117 ( Pt 4), 835-845.
3. **Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M et al** – Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995 Feb, 58(2), 160-166.
4. **Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y et al** – Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases. *Mov Disord*, 1997 Mar, 12(2), 133-147.
5. **Graham JG, Oppenheimer DR** – Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1969, 32, 20-34.
6. **Déjerine J, Thomas AA** – L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv Iconog Salpatriere*, 1900, 13, 330-370.
7. **Bradbury S, Eggleston C** – Postural hypotension, a report of three cases. *Am Heart J*, 1925, 1, 73-86.
8. **Shy GM, Drager GA** – A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension, a clinical-pathological study. *Arch Neurol*, 1960, 2, 511-527.
9. **Van der Eecken H, Adams RD, van Bogaert L** – Striopallidoligonal degeneration. An hitherto undescribed lesion in paralysis agitans. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1960, 19, 159-161.
10. **Papp MI, Kahn JE, Lantos PL** – Glial cytoplasmic inclusion in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy, Shy-Drager syndrome). *J Neurol Sci*, 1989, 94, 79-100.
11. **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.
12. **Chin SS-M, Goldman JE** – Glial inclusion in CNS degenerative disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1996, 55, 449-508.
13. **Wenning GK, Jellinger KA** – The role of alpha-synuclein in the pathogenesis of multiple system atrophy. *Acta Neuropathol*, 2005, 109, 129-140.
14. **Cairns NJ, Atkinson PF, Hanger DP and col** – Tau protein in the glial cytoplasmic inclusions of multiple system atrophy can be distinguished from abnormal tau in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 1997, 230, 49-52.
15. **Brandmann O, Sweeney MG, Daniel SE, Wenning GK, Quinn N, Marsden CD, Wood NW** – Multiple-system atrophy is genetically distinct from identified inherited causes of spinocerebellar degeneration. *Neurology*, 1997, 49, 1598-1604.
16. **Koeppen AH** – The hereditary ataxias. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1998, 57, 531-543.
17. **Matsuo A, Akiguchi I, Lee GC, McGeer EG, Kimura J** – Myelin degeneration in multiple system atrophy detected by unique antibodies. *Am J Pathol*, 1998, 153, 735-744.
18. **Papp MI, Lantos PL** – Accumulation of tubular structures in oligodendroglial and neuronal cells as the basic alteration in multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 1992, 107, 172-182.
19. **Martin WR, Roberts TE, Ye FQ, Allen PS** – Increased basal ganglia iron in striatonigral degeneration, in vivo estimation with magnetic resonance. *Can J Neurol Sci*, 1998, 25, 44-47.
20. **Schwartz J, Weis S, Kraft E, Tatsch K, Brandmann O, Mehraein P, Vogl T, Oertel WH** – Signal changes on MRI and increases in reactive microgliosis, astrogliosis, and iron in the putamen of two patients with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 60, 98-101.
21. **Nee LE, Gomez MR, Dambrosia J et al** – Environmental-occupational risk factors and familial associations in multiple system atrophy, a preliminary investigation. *Clin Auton Res*, 1991 Mar, 1(1), 9-13.
22. **Testa D, Filippini G, Farinotti M et al** – Survival in multiple system atrophy, a study of prognostic factors in 59 cases. *J Neurol*, 1996 May, 243(5), 401-404.
23. **Ben-Shlomo Y, Wenning GK, Tison F et al** – Survival of patients with pathologically proven multiple system atrophy, a meta-analysis. *Neurology*, 1997, 48, 384-393.
24. **Quinn N** – Multiple system atrophy, the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1989, 52 (special suppl.), 78-79.
25. **Quinn N** – Multiple system atrophy. In: Marsden CD, Fahn S, eds. *Movement disorders*. Oxford, Butterworth-Heinemann, 1994, 262-284.
26. **Ito H, Kusaka H, Matsumoto S, Imai T** – Striatal efferent involvement and its correlation to levodopa efficacy in patients with multiple system atrophy. *Neurology*, 1996, 47, 1291-1299.
27. **Schrag A, Kingsley D, Phatourous C, Mathias CJ, Less AJ, Daniel SE, Quinn NP** – Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65, 65-71.
28. **Konagaya M, Sakai M, Matsuoka Y et al** – Patho-MR imaging study in the putaminal margin in multiple system atrophy. *No To Shinkei* 1998 Apr, 50(4), 383-385.
29. **Gilman S, Koeppen RA, Junck L et al** – Decreased striatal monoaminergic terminals in multiple system atrophy detected with positron emission tomography. *Ann Neurol*, 1999 Jun, 45(6), 769-777.
30. **Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y et al** – Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with 18F-dopa and 18F-FDG. *Ann Nucl Med* 1997 Aug, 11(3), 251-257.
31. **Schwartz J, Kornhuber M, Bischoff C, Straube A** – Electromyography of the external anal sphincter in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy, Frequency of abnormal spontaneous activity and polyphasic motor unit potentials. *Muscle Nerve*, 1997, 20, 1167-1172.
32. **Jankovic J, Gilden JL, Hiner BC et al** – Neurogenic orthostatic hypotension, a double-blind, placebo-controlled study with midodrine. *Am J Med*, 1993 Jul, 95(1), 38-48.