

Zanik wieloukładowy — algorytm diagnostyczny i możliwości leczenia

Sławomir Budrewicz¹, Magdalena Koszewicz¹, Anna Zimny², Krzysztof Słotwiński¹

¹Katedra i Klinika Neurologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny

²Katedra Radiologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu, Zakład Radiologii Ogólnej, Zabiegowej i Neuroradiologii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny

STRESZCZENIE

Zanik wieloukładowy jest schorzeniem samoistnym, występującym sporadycznie. Charakteryzuje się szybkim postępem objawów klinicznych i niekorzystnym rokowaniem. Należy do schorzeń zwyrodnieniowych układu nerwowego z grupy α -synukleinopatii. Obraz kliniczny cechuje występowanie objawów zespołu parkinsonowskiego, mózdkowego oraz zaburzeń układu autonomicznego o różnym stopniu nasilenia. W diagnostyce, poza stanem klinicznym, ważną rolę odgrywają badania neuroobrazowe oraz ocena czynności układu autonomicznego. Leczenie objawowe jest mało skuteczne. W leczeniu zaleca się podawanie lewodopy, która u ponad 50% pacjentów w początkowym okresie choroby powoduje przemijającą poprawę kliniczną. Obecnie prowadzone są badania nad nowymi sposobami leczenia tego schorzenia.

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 139–145

Słowa kluczowe: zanik wieloukładowy, zespół parkinsonowski, zespół mózdkowy, zaburzenia autonomiczne, parkinsonizm atypowy

Wprowadzenie

Zanik wieloukładowy (MSA, *multiple system atrophy*) jest drugą, po postępującym porażeniu nadjądrowym, postacią parkinsonizmu atypowego [1]. Schorzenie to jest sporadyczne, ale opisywano bardzo rzadkie występowanie rodzinne [2, 3]. Stwierdzono, że gen *COQ2* jest genem

sprawczym i genem ryzyka dla rodzinnej i sporadycznej postaci MSA w populacji japońskiej. W etiologii MSA rozważano także wpływ czynników środowiskowych. U chorych na MSA stwierdzano większe narażenie na metale ciężkie, pestycydy i rozpuszczalniki organiczne [4, 5]. Częstość zachorowania wynosi 1,4–4,9 przypadków na 100 000 mieszkańców, a zachorowalność — 3/100 000/rok po 50. roku życia [4–6]. Początek choroby przypada zwykle na szóstą dekadę życia. Pierwszego opisu MSA można się doszukać wśród chorych scharakteryzowanych przed prawie 200 laty w pracy Jamesa Parkinsona „An essay on the shaking palsy” [7]. Poszczególne formy kliniczne MSA opisano w XX wieku. Van der Eecken i wsp. [8] w 1960 roku opisali zwyrodnienie prążkowiowo-czarne (SND, *striatonigral degeneration*), Déjerine i Thomas [9] w 1900 roku oraz von Stauffenberg [10] w 1918 roku przedstawili kryteria rozpoznania zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego (OPCA, *olivopontocerebellar atrophy*), natomiast w 1960 roku Shy i Drager [11] scharakteryzowali zespół z dominującymi objawami autonomicznymi (idiopatyczne niedociśnienie ortostatyczne), nazwany później ich imieniem. Określenie „zanik wieloukładowy”, obejmujące wszystkie wymienione zespoły, zaproponowali w 1969 roku Graham i Oppenheimer [12]. W 1994 roku Wenning i wsp. [13], opierając się na badaniu anatomopatologicznym, sformułowali definicję *minimal change MSA*.

W MSA stwierdza się zespół objawów parkinsonowskich, mózdkowych oraz autonomicznych, zróżnicowanych pod względem nasilenia. Zanik wieloukładowy z przewagą objawów parkinsonowskich (MSA-P, *multiple system atrophy with parkinsonism*) występuje u około 80% chorych i dominuje u rasy kaukaskiej; MSA z przewagą objawów

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Sławomir Budrewicz
Katedra i Klinika Neurologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
Uniwersytecki Szpital Kliniczny
ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław
tel. 71 734 31 00, faks 71 734 31 09
e-mail: s.budrewicz@wp.pl

Polski Przegląd Neurologiczny 2016; 12 (3): 139–145

Wydawca: VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k.

Copyright © 2016 Via Medica

mózdkowych (MSA-C, *multiple system atrophy with cerebellar features*), dotyczy 20–40% chorych (w populacji japońskiej nawet ok. 80%) [4–6]. Niektórzy autorzy wyróżniają także formę MSA-A (z przewagą objawów autonomicznych). Bannister [14] opisał zespół wyłącznie z objawami autonomicznymi, określane jako *primary autonomic failure* (PAF), który występuje najrzadziej. Według *The European Multiple System Atrophy Registry* z 2010 roku 68% chorych z MSA prezentuje postać MSA-P, a 32% — MSA-C [6]. Początek objawów klinicznych MSA to 6. dekada życia, przy czym częstość zachorowań nie wzrasta z wiekiem. Zwykle częściej chorują mężczyźni; niektórzy autorzy sugerują, że częstość zachorowań u obu płci jest podobna [6, 15]. Kryterium wykluczającym rozpoznanie jest początek choroby przed 30. rokiem życia. Rokowanie w MSA jest niepomyślne. Przeżywalność wynosi średnio około 9 lat, przy czym w przypadku MSA-C jest dłuższa niż w MSA-P. Według nowych badań amerykańskich czas przeżycia w MSA-P i MSA-C może być podobny i wynosi około 10 lat [5]. Opisywano także przypadki znacznie dłuższego przeżycia w MSA, nawet do kilkunastu lat. Przeżywalność w MSA jest znacznie krótsza w porównaniu z chorobą Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). U chorych z MSA częściej niż u ich rówieśników może wystąpić nagły zgon w wyniku niewydolności krążeniowo-oddechowej, powikłań infekcji układu moczowego i płuc. Nasilone objawy uszkodzenia układu wegetatywnego pogarszają rokowanie. Schorzenie charakteryzuje się szybkim postępem, po 3,5 roku choroby pacjent porusza się na wózku, po 5 latach zwykle nie wstaje z łóżka [5, 15].

Na podstawie badań neuropatologicznych MSA zalicza się do grupy α -synukleinopatii [16, 17]. Cechami histopatologicznymi MSA są: 1) wybiórczy zanik komórek nerwowych i zwyrodnienie aksonalne, głównie w szlaku nigrostriatalnym i okolicy mostowo-mózdkowej; 2) obecność komórkowej α -synukleiny — cytoplazmatyczne wtręty glejowe (GCI, *glial cytoplasmatic inclusion*) w oligodendrocytach, rzadsze jądrowe wtręty glejowe (GN, *glial nuclear inclusions*), cytoplazmatyczne wtręty neuronalne (NCI, *neuronal cytoplasmatic inclusions*) oraz jądrowe wtręty neuronalne (NNI, *neuronal nuclear inclusions*); 3) cytoplazmatyczne wtręty astroglajowe i pasma o podobnym składzie; 4) zblednięcie osłonek mielinowych. Zasadnicze znaczenie dla rozpoznania mają wtręty GCI w oligodendrocytach. Zawierają one α -synukleinę, ubikwitynę, α B-krys-

talinę, α - i β -tubulinę oraz izoformę białka τ , zbliżoną do MAP- τ . Wtręty te są zlokalizowane: w dodatkowej korze ruchowej, zakręcie środkowym przednim, skorupie, brzusznej części mostu, gałce bladej i układzie siatkowatym rdzenia kręgowego [18, 19]. W badaniach autopsyjnych obraz kliniczny podobny do MSA najczęściej był spowodowany zmianami patologicznymi charakterystycznymi dla otępienia z ciałami Lewy'ego, choroby Parkinsona i postępującego porażenia nadjądrowego [20].

Rozpoznanie

Podstawami rozpoznania są wywiad i obraz kliniczny. Kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabeli 1 [21]. Ważne jest uwzględnienie objawów ostrzegawczych, tak zwanych *red flags* i objawów świadczących przeciwko rozpoznaniu MSA (tab. 2). W późniejszym okresie choroby istotne znaczenie diagnostyczne mają zmiany stwierdzone w badaniach obrazowych.

Do innych spotykanych objawów w MSA należą: dyskinezy twarzy, języka i szyi występujące po podaniu lewodopy, przy braku równoczesnej poprawy stanu klinicznego, dystonia mięśni twarzy (*risus sardonius*), drżenie określane jako *jerky tremor*, dyzartria, kurcz powiek, dystonia kończyn oraz objawy piramidowe (których obecność ułatwia różnicowanie z chorobą Parkinsona) [4–6]. Zaburzenia snu o charakterze RBD (*rapid eye movement sleep behavior disorder*) w MSA obserwuje się częściej niż w chorobie Parkinsona i otępieniu z ciałami Lewy'ego. Opisuje się także mioklonie wrażliwe na fotostymulację bodźcami o częstotliwości 10 Hz, które mogą być hamowane przez lewodopę. W MSA, rzadziej niż w chorobie Parkinsona i otępieniu z ciałami Lewy'ego, stwierdza się zaburzenia poznawcze o różnym stopniu nasilenia, w tym zaburzenia funkcji czołowych, wykonawczych i uwagi, a także zaburzenia depresyjne [22, 23].

Do oceny stanu klinicznego chorych wykorzystuje się *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale* (UMSARS), a w przypadku współistniejących nasilonych zaburzeń układu wegetatywnego przydatna jest *Composite Autonomic Symptoms Scale* (COMPASS) [24]. Do testów farmakologicznych stosowanych w diagnostyce MSA należy test klonidynowy z upośledzeniem wydzielania hormonu wzrostu po dożylnym podaniu klonidyny.

Do zaburzeń układu wegetatywnego w MSA należą przede wszystkim ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego oraz omdlenia. Są to objawy

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zaniku wieloukładowego (MSA, *multiple system atrophy*) (na podstawie tzw. II Konsensusu MSA [21])

Kryteria rozpoznania prawdopodobnego
Sporadyczne, postępujące schorzenie u dorosłego (> 30. rż.) Zaburzenia autonomiczne, z nietrzymaniem moczu i zaburzeniami erekcji u mężczyzn lub niedociśnieniem ortostatycznym (spadek ciśnienia skurczowego o 30 mm Hg lub rozkurczowego o 15 mm Hg po 3 min od pionizacji) Parkinsonizm ze słabą odpowiedzią na podawanie lewodopy Zespół mózdkowy
Kryteria rozpoznania możliwego
Sporadyczne, postępujące schorzenie u dorosłego (> 30. rż.) Parkinsonizm Zespół mózdkowy Przynajmniej jeden z objawów autonomicznych (pęcherz niecierpliw, częste oddawanie moczu, zaburzenia erekcji, znaczący spadek ciśnienia krwi niespełniający przedstawionych kryteriów) Jeden z następujących objawów dodatkowych: <ul style="list-style-type: none"> • możliwe MSA-P lub -C — objaw Babińskiego, wygórowanie odruchów ścięgnistych, stridor • możliwe MSA-P: <ul style="list-style-type: none"> — szybko postępujący zespół parkinsonowski — słaba odpowiedź na podawanie lewodopy — niestabilność postawy w pierwszych 3 latach choroby — objawy mózdkowe — dysfagia w pierwszych 5 latach choroby — zanik skorupy, mostu, konarów środkowych mózdku lub mózdku — hipometabolizm stwierdzony w badaniu FDG-PET w obszarze skorupy, pnia mózgu lub mózdku • możliwe MSA-C: <ul style="list-style-type: none"> — parkinsonizm — w badaniu rezonansu magnetycznego zanik skorupy, konarów środkowych mózdku, mostu — hipometabolizm w badaniu FDG-PET w skorupie — presynaptyczny deficyt dopaminergiczny w badaniu SPECT lub PET

FDG-PET (*fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem fluorodeoksyglukozy; SPECT (*single-photon emission computed tomography*) — tomografia emisyjna pojedynczego fotonu; PET (*positron emission tomography*) — pozytonowa tomografia emisyjna

wczesne, często związane z upadkami i towarzyszącymi urazami. W ocenie hipotonii ortostatycznej wykorzystuje się test pochyleniowy na stole pionizacyjnym. Jako hipotonię ortostatyczną określa się spadek ciśnienia skurczowego o 30 mm Hg lub rozkurczowego o 15 mm Hg po 3 minutach od pionizacji chorego. Kolejnymi objawami są zaburzenia mikcji z trudnością w jej zapoczątkowaniu, słabym strumieniem moczu, częstym oddawaniem moczu i parciem na pęcherz, a także zaleganiem moczu w pęcherzu z jego atonią oraz zaburzenia funkcji seksualnych. Opisuje się również dyssynergię wypieraczowo-zwieraczową. Objawy dyzuryczne w MSA występują znacznie wcześniej niż w chorobie Parkinsona i są bardziej nasilone. Nietrzymanie moczu jest związane z uszkodzeniem jądra Onufa, znajdującego się w brzusznej części rogów przednich rdzenia kręgowego na wysokości segmentów krzyżowych S1–S3, gdzie znajduje się ośrodek odpowiedzialny za oddawanie moczu. W badaniu elektromiograficznym (EMG) mięśnia zwieracza cewki moczowej oraz odbytu stwierdza

się odnerwienie mięśni z cechami uszkodzenia neurogennego, co wynika z uszkodzenia jądra Onufa. Wydłużenie średniego czasu trwania potencjałów jednostek ruchowych. Zmian takich nie stwierdza się u chorych w początkowym stadium PD, co można wykorzystać w diagnostyce różnicowej tych schorzeń. W późnym okresie choroby stwierdza się zanik neuronów przywspółczulnych wypieracza pęcherza moczowego i zmniejszenie jego kurczliwości lub arefleksję, zaleganie moczu w pęcherzu moczowym z wypływaniem moczu w wyniku jego przepełnienia. W diagnostyce ważne znaczenie mają także ocena ultrasonograficzna układu moczowego oraz badanie urodynamiczne. Podobnie jak w PD i postępującym porażeniu nadjądrowym u chorych z MSA występują zaparcia [4–6]. Opisuje się także zaburzenia erekcji.

Diagnostyka obrazowa w MSA

Pierwszym celem diagnostyki obrazowej jest wykluczenie zespołów objawowych. Obrazowe kryteria rozpoznania mają znaczenie pomocnicze

Tabela 2. Cechy wspomagające rozpoznanie (tzw. *red flags*) oraz niewskazujące na rozpoznanie zaniku wieloukładowego (MSA, *multiple system atrophy*) (na podstawie tzw. II Konsensusu MSA [21])

Cechy wskazujące na rozpoznanie MSA — <i>red flags</i>
Dystonia ustno-twarzowa
Nasilony <i>anterocollis</i>
Kamptokormia lub objaw krzywej wieży w Pizie (<i>Pisa syndrome</i>)
Przykurcze rąk lub stóp
Wciąganie powietrza
Nasilona dysfonia
Nasilona dyzartria
Wystąpienie lub nasilenie się chrapania
Zimne ręce i stopy
Patologiczne śmiech i płacz
Drżenie posturalno-kinetyczne o charakterze zrywającym, miokloniczne
Objawy świadczące przeciwko rozpoznaniu MSA
Drżenie o charakterze kręcenia pigulek
Istotna klinicznie neuropatia
Halucynacje nieprovokowane przez leki
Początek choroby po 75. roku życia
Rodzinny parkinsonizm lub ataksja
Otępienie
Zmiany w badaniu rezonansu magnetycznego sugerujące stwardnienie rozsiane

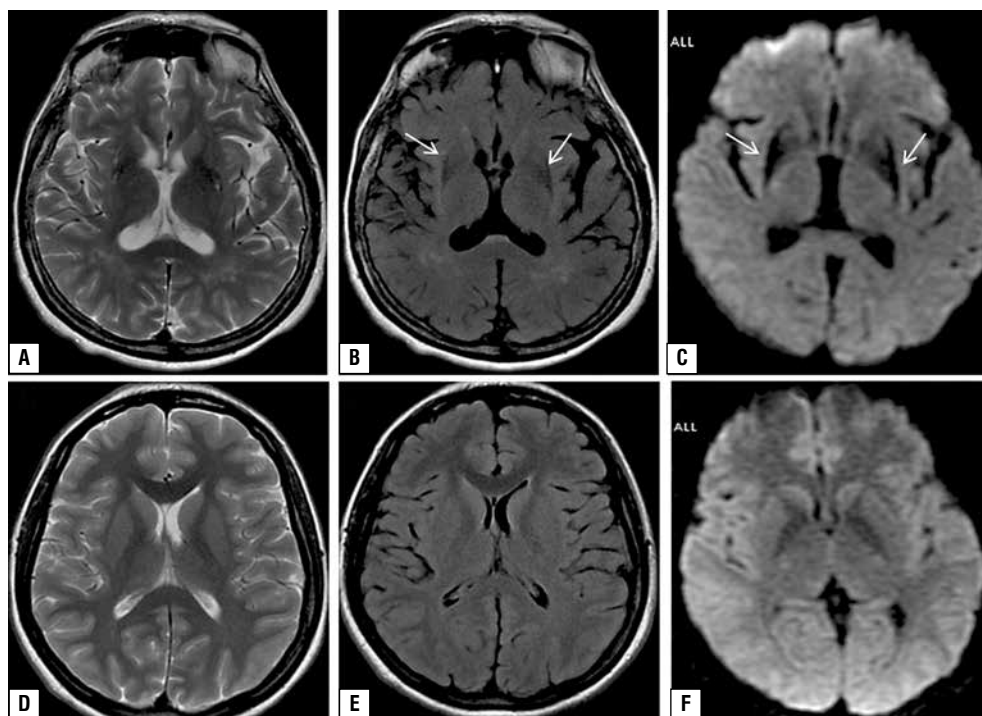
i należy je rozpatrywać w połączeniu z kryteriami klinicznymi. W badaniach obrazowych struktur anatomicznych mózgowia u chorych na MSA-C obserwuje się zanik mózdzku i jego konarów środkowych, pnia mózgu oraz wzmocnienie sygnału w obrazach T2 w moście i konarach środkowych mózdzku (zwyrodnienie dróg mostowo-mózdkowych) [25]. Rozkład gliozy w moście na przekrojach poprzecznych przyjmuje kształt krzyża (*hot cross bun sign*), który jest opisywany także jako „objaw kajzerki” (ryc. 1). W MSA-P zmiany obejmują skorupę; stwierdza się obniżenie jej sygnału prawdopodobnie związane z odkładaniem żelaza i obecność hiperintensywnego w T2 liniowego rąbka, zlokalizowanego bocznie od skorup (tzw. objaw „pękniętej skorupy”) (ryc. 2). W czynnościowym badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem FDG (FDG-PET, *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography*) obserwuje się obniżenie metabolizmu w prążkowiu, płatach czołowych i podnamiotowo. W badaniu oceniającym część presynaptyczną (transporter dopaminy) z użyciem DaTSCAN (*dopamine transporter [DaT] imaging*) oraz część postsynaptyczną z użyciem ^{123}I jodobenzamid (IBZM, ^{123}I -iodobenzamide)



Rycina 1A, B. Zanik wieloukładowy typ C — obrazy T2-zależne w badaniu rezonansu magnetycznego w przekroju strzałkowym (A) oraz poprzecznym (B) przedstawiają zaawansowany zanik mostu oraz mózdzku zarówno w zakresie półkul, jak i konarów środkowych. W obrębie mostu jest widoczny charakterystyczny objaw krzyża (B)

w parkinsonizmach atypowych stwierdza się uszkodzenie pre- i postsynaptycznego układu dopaminergicznego. Badania te nie pozwalają na jednoznaczną diagnostykę różnicową w grupie parkinsonizmów atypowych.

Schrag i wsp. [25] w opublikowanej w 2000 roku pracy jako kryteria różnicujące MSA-P i -C w klasycznym badaniu rezonansu magnetycznego przyjęli dla MSA-P: obecność hipointensywnej skorupy, hiperintensywnego rąbka wokół skorupy, zanik jądra zębatego mózdzku oraz poszerzenie komory IV i wzmocnienie sygnału w mózdzku, w jego środkowych konarach i moście (*hot-cross bun sign*), natomiast dla MSA-C — poszerzenie komory IV, zanik rdzenia przedłużonego, jądra zębatego, środkowych konarów mózdzku, mostu, dolnych jąder oliwki oraz wzmocniony sygnał



Rycina 2A–F. Zanik wieloukładowy (MSA, *multiple system atrophy*) typ P (A–C) i, dla porównania, obraz prawidłowy (D–F), obrazy T2-zależne (A, D), w sekwencji inwersji i powrotu (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) (D, E), obrazowanie zależne od dyfuzji (DWI, *diffusion-weighted imaging*) (C, E). Obrazy rezonansu magnetycznego przedstawiają typowy dla MSA-P zanik prążkowiec w postaci zmniejszenia objętości zwłaszcza skorup obustronnie (A–C) oraz pojawienia się hipointensywnych pasm w ich miejscu świadczących o obecności złogów żelaza (B, C). Na obrazach FLAIR i DWI dodatkowo są widoczne hiperintensywne pasma gliozy położone bocznie od złogów żelaza (strzałki)

w mózdku, w jego środkowych konarach i moście (*hot-cross bun sign*) oraz dolnych oliwkach. Objaw krzyża — *hot cross bun sign* — może występować także w innych schorzeniach, na przykład w zaniku rdzeniowo-mózdkowym (SCA, *spinocerebellar atrophy*), wariancie choroby Creutzfeldta-Jakoba czy po obustronnym zawale mostu.

Ważną rolę w diagnostyce obrazowej MSA odgrywa także ultrasonografia przezczaszkowa (TCS, *transcranial sonography*). Hiperechogeniczność istoty czarnej (SN, *substantia nigra*) jest typowa dla PD (70–90%), częsta w zwyrodnieniu korowopodstawnym (> 80%), natomiast rzadka w zaniku wieloukładowym z dominującym parkinsonizmem (MSA-P) (10–25%) i w postępującym porażeniu nadjądrowym (PSP, *progressive supranuclear palsy*) (< 40%) [26, 27]. Hiperechogeniczność jądra soczewkowatego (LN, *lenticular nucleus*) jest częsta w MSA-P i PSP, ale rzadka w PD. Wraz z postępem PSP zwiększa się poszerzenie komory III, natomiast planimetryczna ocena obwodu śródmózgowia może być kolejnym markerem specyficznym dla PSP. Uważa się, że najbardziej przydatna w diagnostyce parkinsonizmu atypowe-

go jest ocena zespołu opisanych markerów ultrasonograficznych. Prawidłowy obraz SN wskazuje raczej na MSA-P lub PSP niż na PD. Prawidłowy obraz SN z hiperechogenicznością LN wskazuje na MSA-P lub PSP, z wartością prognostyczną do 96%, przy czułości 59% oraz specyficzności bliskiej 100%. Poszerzenie komory III przekraczające 10 mm, ze współistnieniem hiperechogenicznego LN, wskazuje raczej na PSP niż na PD (czułość 84%, specyficzność 98%, pozytywna wartość prognostyczna 89%) [26–28].

Leczenie zaniku wieloukładowego

Leczenie ma charakter objawowy, brak leczenia przyczynowego. W przypadku występowania objawów parkinsonowskich należy podjąć próbę podawania lewodopy (LD), ponieważ u niektórych chorych obserwuje się krótkotrwały, wyczerpujący się efekt jej działania. Wskazane jest zwiększanie dawek LD. Początkowa wrażliwość na lek dotyczy 25–30% chorych, a według autorów nowszych opracowań — nawet 57% [5]. Dawkę LD powinno się zwiększać stopniowo do 1000 mg/dobę. Wśród działań niepożądanych LD najczęściej

obserwuje się hipotonię ortostatyczną oraz senność, stosunkowo rzadko występują dyskinezy płaśawicze. Inne grupy leków stosowane w PD, wśród nich agoniści dopaminergiczni, amantadyna oraz apomorfina, charakteryzują się bardzo małą skutecznością w MSA. Opisywano przypadki poprawy mowy i sprawności ruchowej po podaniu paroksetyny [29]. Toksyna botulinowa typu A może być stosowana w przypadku dystonii. Objawy mózdkowe są odporne na próby leczenia objawowego. Nie ma wskazań do podjęcia leczenia neurochirurgicznego (zabiegi ablacyjne, głęboka stymulacja mózgu [DBS, *deep brain stimulation*]) [30]. W leczeniu hipotonii ortostatycznej zaleca się: midodrynę (alfa-agonista, skuteczność potwierdzona w badaniach klinicznych), fludrokortyzon (mineralokortykoid), pirydostygmienę (parasympatykomimetyk), efedrynę (sympatykomimetyk). Podejmuje się także działania nefarmakologiczne, między innymi unikanie przegrzania, obfitych posiłków, nawadnianie, unikanie alkoholu, stosowanie pończoch elastycznych, wysokie ułożenie tułowia podczas snu, solenie pokarmów, eliminację wcześniej stosowanych leków obniżających ciśnienie tętnicze, krzyżowanie nóg podczas stania. W zaburzeniach oddawania moczu stosuje się desmopresynę (w nocnej poliurii i porannym niedociśnieniu ortostatycznym), oksybutyninę, tolterodynę (w parciu nagłym) oraz samocewnikowanie w przypadku zalegania moczu w pęcherzu lub przewlekłe cewnikowanie w pęcherzu atonicznym. W zaburzeniach erekcji zaleca się sildenafil (uwaga na możliwość hipotonii), miejscowo podawaną papawerynę lub prostaglandynę E1. W przypadku zaburzeń oddychania można zastosować stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP, *continuous positive airway pressure*) oraz wykonać tracheostomię (u ok. 10% chorych). U około 40% pacjentów stwierdza się wskazania do założenia przezskórnej gastrostomii endoskopowej (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*). Ważne są także fizjoterapia, instruktaż zapobiegania upadkom, profilaktyka omdleń ortostatycznych, a w przypadku zaburzeń mowy oraz połykania istotne jest postępowanie logopedyczne. Przy nasilonych zaburzeniach ruchowych z niestabilnością postawy wskazane jest stosowanie zaopatrzenia rehabilitacyjnego, w tym kul, chodzików, wózków. Ważną rolę odgrywają psychoterapia oraz leczenie depresji. Istotne jest szkolenie opiekunów chorych [4–6].

W ostatnim dziesięcioleciu podjęto kilka prób stosowania nowych leków w MSA. Holmberg

i wsp. [31] w 2007 roku stwierdzili korzystny wpływ hormonu wzrostu na przebieg choroby. Lee i wsp. [32] w 2012 roku opisali zastosowanie mezenchymalnych komórek macierzystych w leczeniu MSA-C, które hamowały postęp choroby. Novak i wsp. [33] w 2012 roku badali skuteczność dożylnego podawania immunoglobulin (0,4 g/kg mc./miesiąc przez pół roku), natomiast w 2013 roku Ohyagi i wsp. [34] podawali chorym rifampicynę. Temu leкови było także poświęcone badanie Lova i wsp. [35] z 2014 roku. W badaniach tych nie potwierdzono skuteczności stosowania tych leków. Obecnie badany jest związek AZD3241 — inhibitor mieloperoksydazy. Większość opisanych badań było przeprowadzonych u niewielkiej liczby chorych, co nie daje możliwości uzyskania w pełni wiarygodnych wyników [36, 37].

W diagnostyce różnicowej MSA w przypadku dominujących objawów parkinsonowskich należy przede wszystkim uwzględnić: PD, postępujące porażenie nadjądrowe, otępienie z ciałami Lewy’ego oraz zwyrodnienie korowo-podstawne. W przypadku dominacji objawów mózdkowych należy wykluczyć zespół łamliwego chromosomu X (FXTAS, *fragile X-associated tremor/ataxia syndrome*), ataksję rdzeniowo-mózdkową (SCA, *spinocerebellar ataxia*) — SCA 2, 3, 6, 17, a także mózdkowy zespół paranowotworowy, natomiast u chorych z nasilonymi zaburzeniami autonomicznymi — zespoły SAOA (*sporadic adult-onset cerebellar ataxia*) i PAF (*pure autonomic failure*) [4–6, 36].

Podsumowanie

Zanik wieloukładowy jest schorzeniem samostnym, zwykle sporadycznym, o bardzo rzadkim występowaniu rodzinnym. Należy do schorzeń neurozwyrodnieniowych z grupy α -synukleinopatii. Charakteryzuje się zróżnicowanym obrazem klinicznym, z objawami zespołu parkinsonowskiego, mózdkowego oraz zaburzeń układu autonomicznego o różnym stopniu nasilenia. Cechuje się szybkim narastaniem objawów i niekorzystnym rokowaniem. W diagnostyce, poza objawami klinicznymi, z uwzględnieniem objawów ostrzegawczych — *red flags*, ważną rolę odgrywają badania neuroobrazowe oraz ocena układu autonomicznego. Leczenie farmakologiczne ma charakter objawowy i jest mało skuteczne. U chorych z MSA wskazane jest podjęcie próby leczenia preparatami lewodopy, ponieważ u niektórych pacjentów obserwuje się przemijającą poprawę po ich zastosowaniu. W najbliższych

latach należy się spodziewać stworzenia nowych kryteriów diagnostycznych MSA, ze względu na podkreślaną niewystarczającą czułość i swoistość stosowanych obecnie klinicznych i obrazowych kryteriów.

PIŚMIENNICTWO

- Osaki Y., Morita Y., Kuwahara T., Miyano I., Doi Y. Prevalence of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes in a rural Japanese district. *Acta Neurol. Scand.* 2011; 124: 182–187.
- Sasaki H., Emi M., Iijima H. i wsp. Copy number loss of src homology 2 domain containing-transforming protein 2 (SHC2) gene: discordant loss in monozygotic twins and frequent loss in patients with multiple system atrophy. *Molecular Brain* 2011; 4: 24.
- Soma H., Yabe I., Takei A. i wsp. Heredity in multiple system atrophy. *J. Neurol. Sci.* 2006; 240: 107–110.
- Sławek J., Friedmann A., Bogucki A., Opala G. (red.). *Choroba Parkinsona i inne zaburzenia ruchowe*. Via Medica, Gdańsk 2011.
- Low P.A., Reich S.G., Jankovic J. i wsp. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *The Lancet Neurology* 2015, 14: 710–719.
- Köllensperger M., Geser F., Ndayisaba J.P. i wsp. EMSA-SG. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov. Disord.* 2010; 25: 2604–2612.
- Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. Whittingham and Rowland for Sherwood, Neely, and Jones, London 1817.
- van der Eecken H., Adams R.D., van Bogaert L. Striopalidial-nigral degeneration. An hitherto undescribed lesion in paralysis agitans. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1960; 19: 159–161.
- Déjerine J., Thomas A.A. L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. *Nouv. Iconog. Salpatrière* 1900; 13: 330–370.
- Von Stauffenberg W. Zur Kenntnis des extrapyramidalen motorischen Systems und Mitteilung eines Falles von sogenannter 'Atrophie olivo-ponto-cerebelleuse'. *Neurol. Psychiat.* 1918; 39: 1–55.
- Shy G.M., Drager G.A. A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch. Neurol.* 1960; 2: 511–527.
- Graham J.G., Oppenheimer D.R. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1969; 32: 28–34.
- Wenning G.K., Quinn N., Magalhães M., Mathias C., Daniel S.E. „Minimal change” multiple system atrophy. *Mov. Disord.* 1994; 9: 161–166.
- Bannister R. The diagnosis and treatment of autonomic failure. *J. Auton. Syst.* 1990; 30 (supl.): S19–S23.
- Stefanova N., Bücke P., Duerr S., Wenning G.K. Multiple system atrophy: an update. *The Lancet Neurology* 2009; 12: 1172–1178.
- Spillantini M.G., Crowther R.A., Jakes R. i wsp. Filamentous alpha-synuclein inclusions link multiple system atrophy with Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Neurosci Lett.* 1998; 251: 205–208.
- Wakabayashi K., Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 2006; 26: 338–345.
- Papp M.I., Kahn J.E., Lantos P.L. 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: 79–100.
- Lantos P.L., Papp M.I. Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 129–133.
- Koga S., Aoki N., Uitti R.J. 5 wsp. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015; 85: 404–412.
- Gilman S., Wenning G.K., Low P.A. i wsp. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71: 670–676.
- Stankovic I., Krismer F., Jesic A. i wsp. Movement Disorders Society MSA (MODIMSA) Study Group. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODIMSA) study group. *Mov. Disord.* 2014; 29: 857–867.
- Stanzani-Maserati M., Gallassi R., Calandra-Buonaura G. i wsp. Cognitive and sleep features of multiple system atrophy: review and prospective study. *Eur. Neurol.* 2014; 72: 349–359.
- Wenning G.K., Tison F., Seppi K. i wsp. and the Multiple System Atrophy Study Group. Development and validation of the unified multiple system atrophy rating scale (UMSARS). *Mov. Dis.* 2004; 12: 1391–1402.
- Schrag A., Good C.D., Miszkiel K. i wsp. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurol.* 2000; 54: 697–702.
- Walter U., Dressler D., Probst T. i wsp. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1635–1640.
- Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. i wsp. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 417–424.
- Nowakowska-Kotas M. Ultrasonografia przezczaszkowa w diagnostyce parkinsonizmu. *Pol. Przegl. Neurol* 2015; 11: 51–57.
- Friess E., Kuempfel T., Modell S. i wsp. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2006; 12: 432–437.
- Thavanesan N., Gillies M., Farrell M., Green A.L., Aziz T. Deep brain stimulation in multiple system atrophy mimicking idiopathic Parkinson's disease. *Case Rep. Neurol.* 2014; 6: 232–237.
- Holmberg B., Johansson J.O., Poewe W. i wsp. Growth-Hormone MSA Study Group; European MSA Study Group. Safety and tolerability of growth hormone therapy in multiple system atrophy: a double-blind, placebo-controlled study. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1138–1144.
- Lee P.H., Lee J.E., Kim H.S. i wsp. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann. Neurol.* 2012; 72: 32–40.
- Novak P., Williams A., Ravin P. i wsp. Treatment of multiple system atrophy using intravenous immunoglobulin. *BMC Neurol.* 2012; 12: 131.
- Ohyagi M., Ishikawa K., Ota K. i wsp. Efficacy of Oral Rifampicin in Multiple System Atrophy. *Neurol.* 2013; 80: suplement P04.159.
- Low P.A., Robertson D., Gilman S. i wsp. Efficacy and safety of rifampicin for multiple system atrophy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 268–275.
- Stefanova N., Wenning G.K. Review: multiple system atrophy: emerging targets for interventional therapies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2016; 42: 20–32.
- Kim H.J., Beom S.J., Jellinger K.A. Diagnosis and differential diagnosis of MSA: boundary issues. *J. Neurol.* 2015; 262: 1801–1813.