



Specifičnosti kliničkog ispoljavanja multiple sistemske atrofije u srpskoj populaciji

Clinical characteristics of multiple system atrophy in Serbian population

Nada Nešić*, Marina Svetel[†], Tatjana Pekmezović[†], Ksenija Ribarić[†], Nataša Dragašević[†], Vladimir Kostić[†]

Klinički centar Srbije, *Zavod za bolesti zavisnosti, [†]Institut za neurologiju, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Multipla sistemska atrofija (MSA) je neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema, koju karakteriše kombinacija ekstrapiramidnog, cerebelarnog, piramidnog i autonomnog oštećenja. Ciljevi ovoga rada bili su: određivanje osnovnih kliničkih specifičnosti MSA u našoj grupi oboljelih, prikaz radiološkog i elektrofiziološkog profila bolesti i procena terapijskog odgovora na jednokratnu dozu levodope. **Metode.** Multipla sistemska atrofija dijagnostikovana je kod 29 bolesnika, kod kojih je bolest u momentu pregleda trajala prosečno pet godina. Protokol ispitivanja obuhvatao je anamnezu, kompletan neurološki pregled, neurootološka i neuroradiološka ispitivanja. Studijom su obuhvaćeni bolesnici Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije u periodu od 1996. do 2001. godine koji su ispunjavali kliničke i dijagnostičke kriterijume za moguću i verovatnu MSA. **Rezultati.** Simptomi autonomne disfunkcije nađeni su kod 93,1% oboljelih; ekstrapiramidni poremećaji, kod 60% simetrični na početku bolesti, viđeni su kod 89,3%. Terapijski odgovor na levodopu bio je slab do umeren. Cerebelarni sindrom je zabeležen kod 63% bolesnika, a piramidni znaci kod 78,7%. Kod bolesnika nije bilo kognitivnih oštećenja (MMS > 24). Na kompjuterizovanoj tomografiji i nuklearnoj magnetnoj rezonanciji nađene su kod većine cerebelarna atrofija, umerena atrofija moždanog stabla i difuzna korteksna atrofija. **Zaključak.** Zbog nepreciznosti dopunskih dijagnostičkih procedura pri izdvajanju oboljelih sa MSA, neophodno je dobro poznavanje kliničkih specifičnosti oboljelih, čemu doprinose i rezultati ovog istraživanja.

Ključne reči:

multipla sistemska atrofija; dijagnoza; levodopa; lečenje, ishod; Srbija.

Abstract

Background/Aim. Multiple system atrophy (MSA) is a neurodegenerative central nervous system disorder, characterized by any combination of extrapyramidal, cerebellar, pyramidal or autonomic disturbance. The aims of our study were to define clinical characteristics of MSA patients in our population, to account for neuroradiological and electrophysiological profile of the disease and to evaluate one-dose levodopa response. **Methods.** We have diagnosed 29 patients as MSA, with disease duration from the first symptom 5 years on average on examination. The examining procedure included an anamnesis and complete neurological investigations, as well as neurootological and neuroradiological examinations. The study included the patients of the Institute of Neurology of the Clinical Center of Serbia in the period of 1996–2001, who completed both clinical and diagnostic criteria for a possible and probable MSA. **Results.** Autonomic disturbances were documented in 93.1%, whereas extrapyramidal symptoms were seen in additional 89.3% with symmetrical onset in 60%. Levodopa response was poor or moderate. Cerebellar signs were present in 63%, while pyramidal signs occurred in 78.7%. There was no a cognitive deterioration (MMSE > 24). CT scan and MRI showed cerebellar and brainstem atrophy, as well as diffuse cortical atrophy. **Conclusion.** Failure of additional diagnostic procedures to distinguish MSA patients required a precise understanding of their clinical specificities. Our results support this statement.

Key words:

multiple system atrophy; diagnosis; levodopa; treatment outcome; Yugoslavia.

Uvod

Multipla sistemska atrofija (MSA) je sporadična progresivna neurodegenerativna bolest centralnog nervnog sistema nepoznatog uzroka za koju su klinički karakteristične

različite kombinacije ekstrapiramidnog, cerebelarnog, piramidnog i autonomnog oštećenja, a neuropatološki α -sinukleinski agregati u oligodendrocitima i strionigralnim neuronima, olivopontocerebelarnim strukturama i intermedialateralnim kolumnama kičmene moždine¹⁻³.

Prema danas prihvaćenoj klasifikaciji razlikuju se dva podentiteta MSA, izdvojena na osnovu dominantnog motor-nog poremećaja: MSA-P (ranije strionigralna degeneracija) s prevladavajućim parkinsonizmom u kliničkoj prezentaciji i MSA-C (ranije sporadična olivopontocerebelarna degeneracija) sa naglašenim cerebelarnim sindromom, dok je dizautonomija (ranije Shy-Dragerov sindrom) karakteristična za oba podentiteta, pa se ne izdvaja kao posebna forma bolesti ⁴.

Budući da ne postoje patognomoničke kliničke osobine ove bolesti, što stvara diferencijalno dijagnostičke dileme prema drugim neurodegenerativnim bolestima, te da pojedinačna dijagnostička procedura nije dovoljno specifična, zaživotna dijagnoza MSA ostaje potpuno prepuštena kliničarima.

Ciljevi ovoga rada bili su: određivanje osnovnih kliničkih specifičnosti MSA u našoj grupi obolelih, prikaz radiološkog i elektrofiziološkog profila bolesti i procena terapijskog odgovora na jednokratnu dozu levodope.

Metode

Studijom su obuhvaćeni bolesnici koji su lečeni u Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu u periodu od 1996. do 2001. godine, a koji su ispunjavali kliničke i dijagnostičke kriterijume za moguću i verovatnu MSA strionigralnog (SND) i sporadičnu olivopontocerebelarnog (sOPCA) tipa prema Quinnu ^{5,6} (tabela 1).

Iako, prema novoj klasifikaciji ^{4,7} Shy-Dragerov sindrom (SDS) ne bi trebalo izdvajati kao poseban podentitet MSA, u ovoj je studiji dijagnoza SDS postavljana u slučaju kada je u kliničkoj prezentaciji dominantno i prvo bila manifestna autonomna insuficijencija s ortostatskom hipotenzijom, impotencijom i urinarnom inkontinencijom ili retencijom.

Osim kriterijuma za uključivanje, bolesnici su morali ispunjavati i kriterijume za isključivanje ⁷ (tabela 2), da bi ušli u studiju.

Osim standardnog dijagnostičkog pristupa koji je podrazumevao anamnezu i kompletan neurološki pregled, stadijum bolesti je u vreme pregleda obolelih s MSA-P procenjivan skalom po Hoehnu i Yahru ⁸. Unifikovana skala za parkinsonizam (UPDRS) primenjena je radi potpunijeg uvida u funkcionisanje bolesnika, stepen motorne onesposobljenosti i izraženost ostalih simptoma bolesti. Terapijski odgovor na levodopu kod iste grupe bolesnika (MSA-P) procenjen je jednokratnim testom s levodopom, u toku koga je nakon jednokratne doze od 250 mg oralno levodopa/benzerazida, praćen terapijski efekat u pravilnim vremenskim intervalima (pre primene preparata, svakih 30 minuta tokom naredna dva sata) kontrolom kliničkog nalaza (III deo UPDRS skale). Poremećaj pamćenja je preliminarno procenjivan MMSE skalom.

Informacije o inicijalnim simptomima i toku bolesti dobili smo od bolesnika ili njegove porodice. Progresija bolesti procenjivana je takođe na osnovu podataka bolesnika o po-

Tabela 1

Multiple sistemske atrofije – predloženi klinički dijagnostički kriterijumi

Strionigralni tip (pretežno parkinsonizam)	Dijagnoza	Olivopontocerebelarni tip (pretežno cerebelarni sindrom)
Sporadičan* parkinsonizam koji počinje u zrelom životnom dobu i ne/slabo reaguje na levodopu†	moguća	sporadičan cerebelarni sindrom s parkinsonizmom koji počinje u zrelom životnom dobu
Gore navedeno‡, plus teško simptomatsko autonomno oštećenje ili cerebralni znaci ili piramidni znaci ili patološki EMG sfinktera	verovatna	sporadičan cerebelarni sindrom* koji počinje u zrelom životnom dobu (sa ili bez parkinsonizma ili piramidnih znakova), plus teško simptomatsko autonomno oštećenje ili patološki EMG sfinktera
Patološki potvrđena	konačna	Patološki potvrđena

*nema drugih slučajeva MSA među rođacima prvoga ili drugog kolena. Početak u zrelom životnom dobu: početak u dobu od 30 ili više godina

†bez DSM-III demencije, generalizovane arefleksije, izražene supranuklearne paralize za pogled na dole ili drugi identifikacioni uzrok

‡umeren ili dobar, ali često opadajući odgovor na levodopu može se naći, u tom slučaju treba da su prisutne multiple atipične osobine šposturalno sinkopa i/ili urinarna inkontinencija ili retencija koje nemaju drugi uzrok

Tabela 2

Kriterijumi na osnovu kojih se može isključiti multipla sistemska atrofija ⁶

Anamneza	pojava simptoma pre 30. godine starosti podaci o sličnom poremećaju u porodici sistemske bolesti ili drugi poznati uzrok poremećaja halucinacije koje nisu izazvane lekovima
Klinički pregled	DSM-IV kriterijumi za demenciju izraženo usporenje vertikalnih sakada ili supranuklearna paraliza vertikalnog pogleda nalaz fokalne korteksne disfunkcije kao što su afazija, sindrom „tuđeg ekstremiteta“, i parijetalna disfunkcija
Laboratorijske analize	metabolički, molekularno-genetski, <i>neuroimaging</i> nalazi koji upućuju na drugi razlog poremećaja

goršanju postojećih i pojavi novih simptoma kao i o periodu koji je protekao od pojave prvih simptoma bolesti pa do nemogućnosti samostalnog hoda, odnosno vezanosti za invalidska kolica.

Protokol ispitivanja sadržao je takođe neurootološka i neuroradiološka ispitivanja kod jednog broja obolelih, kao i procenu autonomnih funkcija. U okviru neurootološkog ispitivanja pregledane su sledeće funkcije perifernih i centralnih vestibularnih puteva: spontano generisanje tzv. „pravougaonih pokreta očiju“ (*square wave jerks* – SWJ), izazivanje nistagmusa fiksacijom pogleda na predmet (*gaze-evoked nistagmus*), sposobnost vizuelno vođenog sakadičnog praćenja očiju i ekscitabilnost vestibularnog čula uz pomoć kaloriskog testa i sposobnost supresije vestibulo-okularnog refleksa (VOR) fiksacijom pogleda na predmet.

Neuroradiološka obrada podrazumevala je kompjuterizovanu tomografiju (KT) endokranijuma i/ili nuklearnu magnetnu rezonanciju (NMR) glave.

Za procenu autonomnih funkcija obavljeno je merenje arterijskog pritiska i pulsa u ležećem položaju, a zatim nakon najmanje tri minuta stajanja.

Da bi se postavila dijagnoza ortostatske hipotenzije bilo je potrebno da pad sistolnog krvnog pritiska iznosi najmanje 20 mmHg, a dijastolnog najmanje 10 mmHg tri minuta nakon podizanja iz ležećeg položaja, pri čemu se srčana frekvencija ne menja za više od 10/min⁹ dok je za dijagnozu MSA, zahtevan pad sistolnog krvnog pritiska za 30 mmHg i dijastolnog za 15 mmHg⁶.

Za statističku analizu rezultata dobijenih u ovoj studiji koristili smo metode deskriptivne statistike.

Rezultati

Ovom studijom obuhvaćeno je 29 bolesnika sa MSA, od kojih su 25 ispunjavali dijagnostičke kriterijume prema Quinnu za verovatnu MSA (86,2%), a četiri za moguću (13,8%). Kliničko demografske karakteristike naših bolesnika prikazane su u tabeli 3.

Tabela 3

Demografsko-kliničke karakteristike obolelih od multiple sistemske atrofije (MSA)

Bolesnici	n = 29
Pol (M : Ž)	20 : 9
Uzrast bolesnika	60,8±9,9
Uzrast na početku bolesti	55,9±12,8
Početak bolesti:	
simetričan	17
asimetričan	11
Progresija bolesti:	
spora	23
brza	5
Dijagnostički kriterijumi za moguću i verovatnu MSA	
Moguća MSA	25
Verovatna MSA	4
Dijagnoza prema najzastupljenijim simptomima	
SND*	16
sOPCA†	9
SDS‡	4

*Stronigralni tip,

†Olivopontocerebelarni tip,

‡Shy-Dragerov sindrom

Naši su bolesnici imali prosečan MMSE 28,7±1,7 (24–30). Pozitivna porodična anamneza za ekstrapiramidni poremećaj postojala je kod četiri bolesnika (14,3%), pri čemu je podatak o Parkinsonovoj bolesti dobijen kod 1 (3,6%), esencijalnom tremoru kod 3 (10,7%), a za MSA nije bilo podataka ni kod jednog obolelog.

Simptomi prisutni na početku bolesti prikazani su u tabeli 4.

Tabela 4

Prvi simptomi bolesti u našoj grupi obolelih od multiple sistemske atrofije

Inicijalni simptomi	Broj bolesnika	%
Poremećaj hoda	24	85,7
Drhtanje	14	50
Ukočenost (usporenost)	13	46,4
Izražena disautonomija	11	39,9
Nespretnost udova	3	10,7
Antekolis	0	0
Drugo: otežan govor, bolovi u zglobovima, blefarospazam, zamaranje	11	39,9

U momentu testiranja, koje je usledilo posle prosečno 5,0±1,1 godina simptomi autonomne disfunkcije nađeni su kod 27 (93,1%) obolelih, ekstrapiramidni poremećaj bio je prisutan kod 25 (89,3%) bolesnika, cerebelarni sindrom viđen je kod 17 (63%) obolelih, a piramidni znaci kod 22 (78,7%) (tabela 5).

Tabela 5

Najčešći simptom i multiple sistemske atrofije kod naših bolesnika

Simptomi autonomne disfunkcije	
Mračenje pred očima	22 (81,5%)
Rana impotencija	12 (55,6%)
Smetnje sfinktera	15 (55,6%)
Ortostatska hipotenzija	25 (96,2%)
Drugo	2 (7,4%)
Ekstrapiramidni poremećaji	
Akinezija	19 (67,9%)
Rigor	18 (64,3%)
Tremor (posturalni)	19 (67,9%)
Tremor (u miru)	1 (3,6%)
Antekolis	3 (10,7%)
Drugo	5 (17,9%)
Cerebelarni sindrom	
Intencioni tremor	3 (10,7%)
Piramidni znaci	
Življivi mišićni refleksi	19 (67,9%)
Pareze	11 (39,3%)
Znak Babinskog	4 (14,3%)

Stadijum bolesti procenjivan skalom po Hoehnu i Yahru kod obolelih sa MSA-P u trenutku pregleda iznosio je 2,8±1,1 (0–5), odnosno najveći broj naših bolesnika nalazio se u II (n = 12; 46,1%) i III (n = 7; 26,9%) stadijumu bolesti. Prosečna vrednost UPRDS u trenutku pregleda iznosila je 37,3 (0–70).

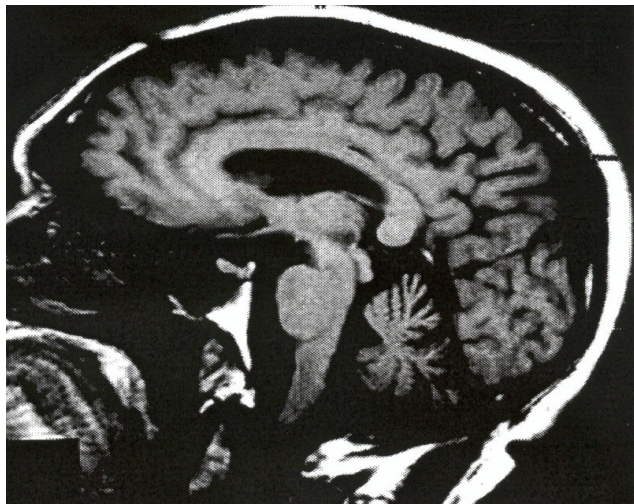
Od 29 bolesnika, 17 (58,6%) u vreme ispitivanja je lečeno preparatima lavodope. Slab terapijski odgovor procenjen je kod 10 (58,8%) obolelih, umeren kod 7 (41,2%), dok

dobar odgovor nije imao nijedan bolesnik. Kod nekoliko obolelih sa SND (n = 6), primenjen je jednokratni test levodopa/benzerazidom (levodopa/benzerazid 200 : 50 mg), a rezultati su podeljeni u četiri grupe: od 0–10 je bilo 3 (50,9%), od 11–20 nije bilo rezultata, od 21–30 su bila 2 (33,4%) i od 30 i više bio je 1 (16,7%). Komplikacije terapije levodopom nisu se razvile ni kod jednog obolelog.

Kompjuterizovana tomografija mozga urađena je kod 12 bolesnika. Patološke promene videne su u nalazima 10 (83,3%) bolesnika, a kod 2 (16,7%) nalaz je bio uredan. Samo kod jednog obolelog uočena je veoma izražena cerebelarna atrofija i umerena atrofija moždanog stabla.

Najčešće se nalazila difuzna korteksna atrofija (kod 5 bolesnika), kod 3 bolesnika nalaz je pokazao manje hipodenzne zone, a kod 1 multiple kalcifikacije.

Nuklearna magnetna rezonancija glave urađena je kod 9 bolesnika i kod svih je nalaz bio patološki. Izražena cerebelarna atrofija videna je kod 4 (44,4%) bolesnika, a kod jednog od njih uočena je i početna atrofija moždanog stabla (slika 1). Multiple zone ishemije videne su kod 4, oštećenje u području bazalnih ganglija kod 2 (22,2%) bolesnika, a kod jednog od njih i oštećenje piramidnih puteva.



Sl. 1 – Nalaz nuklearne magnetne rezonancije (sagitalni presek) bolesnika s ataksijom i dizatrijom koji pokazuje izraženu infratentorijsku, a posebno cerebelarnu atrofiju

Neurootološkom ispitivanju podvrgnuto je 9 bolesnika i kod svih je nalaz bio patološki. Poremećaj vestibularnog čula zabeležen je samo kod 1 (11%) obolelog. Poremećaji vizuelno vođenog sakadičnog praćenja očiju viđeni su kod 5 (55,6%) bolesnika. Karakterističan nalaz *square wave jerks* viđen je kod 2 (22,2%) bolesnika. Smanjena sposobnost supresije VOR fiksacijom pogleda na predmet bila je prisutna kod 6 (66,7%) bolesnika, dok je fiksacioni nistagmus viđen kod 4 (44,4%) obolela.

Diskusija

U ovoj studiji analizirali smo kliničke karakteristike MSA kod 29 obolelih od ove bolesti, od kojih je većina ispunjavala uslove za verovatnu (25/29), a manji broj (4/29) za

moguću MSA. Naši su bolesnici na početku bolesti imali $60,8 \pm 9,9$ (39–76) godina, s pikom pojavljivanja u ranim pedesetim godinama, kako je to i opisano kao tipično¹⁰.

Najčešće dijagnostikovani klinički podtip bio je MSA-P (SND) (55,2%), zatim MSA-C (sOPCA) (31%), a najređe je postavljena dijagnoza SDS (13,8%). Na zapadnoj hemisferi prisustvo MSA-P opisuje se kod 40–82, a MSA-C u 18–20%^{6,11}, dok se na istočnoj polulopti ovaj odnos razlikuje u korist cerebelarnog oblika MSA. Moguća razlika u zastupljenosti pojedinih formi bolesti kod naših bolesnika može biti objašnjena različitim trajanjem u momentu definisanja forme bolesti. Naime, poznato je da kod većine slučajeva potpuno izražena parkinsonska slika može biti viđena kod većine obolelih sa MSA pet godina posle početka bolesti¹², koliko su u proseku bolovali naši bolesnici.

U našem uzorku, nije postojao hereditet za MSA, ali je porodična anamneza bila pozitivna za idiopatsku Parkinsonovu bolest (IPB) (3,6%) i esencijalni tremor (10,7%), što možda predstavlja koincidenciju. Do sada nije bilo slučajeva MSA sa patološki potvrđenom porodičnom anamnezom, a prisustvo iste bolesti kod članova porodice bio je razlog da se posumnja u dijagnozu MSA¹⁰.

U postavljanju dijagnoze MSA-P posebnu pažnju posvetili smo diferencijalnoj dijagnozi prema idiopatskoj Parkinsonovoj bolesti. Kod 5 bolesnika dizatrija je bila prvi simptom, a njena klinička prezentacija (slivena piskutava dizatrija), bez obzira na odsustvo disfagije pomagali su nam u postavljanju dijagnoze ne-IPB, verovatne MSA, za koju je *pitch voice* tipičan¹⁰. Blefarospazam je bio uvod u bolest kod jednog obolelog, a njegovo prepoznavanje bilo je značajno (zbog mogućnosti uspešnog lečenja), ali ne i potpuno neuobičajeno za MSA^{13,14}. Kod jednog našeg bolesnika viđen je spontani distonični položaj stopala kao rani, premda ne i prvi simptom. Iako distonija u MSA zahvata pretežno kraniocervikalnu muskulaturu, opisuje se i unilateralna distonija ekstremiteta kao i rani simptom kod obolelih koji još nisu lečeni levodopom¹⁵. Nismo zapazili spontanu distoniju orofacijalne muskulature, niti orofacijalne distonične spazme, za koje se tvrdi da su gotovo patognomonični za MSA¹⁶.

Antekolis nije bio inicijalni simptom kod naših bolesnika (3 obolela), a samo jedan bolesnik je imao tortikolis, što je u skladu s zapažanjima prema kojima se antekolis nalazi retko i javlja kasnije u toku bolesti^{5,17}. Ima autora koji tvrde da antekolis može biti viđen i u ranijim fazama bolesti¹⁵.

Najčešći oblik tremora, koji smo uočili bio je posturalni, dok je tremor u miru viđen samo kod jednog bolesnika. Dve trećine bolesnika sa MSA ima tremor gornjih ekstremiteta, ali on nije klasičan znak parkinsonskih karakteristika. On je iregularni posturalni i akcioni tremor, prekidan mioklonizmima, koji su nekada senzitivni na dodir i na isetanje¹⁸.

Ekstrapiramidni poremećaj bio je drugi po učestalosti kod naših bolesnika (89,3%) i ujedno najčešći motorni poremećaj. Počinjao je simetrično kod 60,7% obolelih, kao akinetsko-rigidni sindrom s blagim tremorom kod 67,9% bolesnika. Naši rezultati su u skladu s podacima Wenninga i

sar.⁴ osim u odnosu na početak bolesti koji je u navedenoj studiji češće bio asimetričan. Međutim, u više do sada obavljenih istraživanja¹⁹⁻²¹ autori su uključili simetričan početak bolesti među kliničke karakteristike koje mogu pomoći u diferenciranju SND od IPB, uz odsustvo tremora i terapijskog odgovora na levodopu.

U vreme ispitivanja 17 naših bolesnika je lečeno preparatima levodope. Efekti lečenja su bili slabi kod nešto više od polovine obolelih (58%), dok je zadovoljavajući terapijski odgovor viđen kod 41,2%. Dobar ili odličan terapijski efekat nije imao nijedan naš bolesnik. Wenning i sar.⁴ zaključuju da dobar terapijski odgovor na levodopu, premda govori više o IPB, ne isključuje MSA. Iako o njegovoj efikasnosti nema duplo slepih kontrolisanih studija, prema nekim iskustvima dovoljna je doza od 686 mg koja će biti efikasna u četvorogodišnjem periodu (pozitivan efekat će se kretati od 30–70)¹⁻⁴. Doza primenjive levodope mogla bi biti i viša, ali je svakako ograničavajući faktor mogućnost da sama levodopa izazove hipotenziju i demaskira možda do tada klinički nemu ortostatsku hipotenziju¹.

Većina autora i pored pojedinačnih optimističkih zaključaka ne deli stav o terapijskoj efikasnosti tvrdeći da je efekat terapije levodopom kod obolelih od MSA slabo izražen ili izostaje¹⁹⁻²², a ukoliko postoji, vremenom pokazuje tendenciju slabljenja²⁰. Wenning i sar.¹ zaključuju da se pozitivan efekat javlja kod 80% onih sa MSA-P, ali da on dugotrajno prestaje da bude efikasan kod 90% onih koji su u početku pokazivali nekakav odgovor.

Komplikacije terapije kod naših bolesnika nisu bile ispoljene. Zanimljivo je zapažanje da se one viđaju kod 50% lečenih bolesnika, da imaju distonički karakter i tendenciju da zahvataju kranio-cervikalnu regiju^{10,23}, a da se mogu uočiti čak i u odsustvu dobrog odgovora na levodopu¹⁵.

Respiratorni stridor bio je prisutan kod oko četvrtine naših bolesnika (25,9%), a u seriji Wenninga i sar.⁴ kod 34% obolelih. On se konstatuje kao česti rani simptom MSA²⁴, ali je vrlo redak u IPB²⁵, pa ukoliko je prisutan, može biti vrlo koristan u razlikovanju MSA i IPB.

Autonomna disfunkcija nađena je kod većine naših bolesnika (93,1%), a najčešće rane manifestacije bile su mračenje pred očima i/ili prekid svesti prilikom nagle promene položaja glave i tela u prostoru. Simptomatska ortostatska hipotenzija je prema podacima iz literature prisutna kod 68% slučajeva, ali se rekurentne sinkope viđaju kod svega 13% bolesnika⁴. Kod više od polovine (55,6%) bolesnika muškog pola postojala je rana impotencija. Urinarna inkontinencija ili retencija kao rani poremećaj utvrđene su kod preko polovine (55,6%) obolelih. Urogenitalna disfunkcija je onesposobljavajuća, što se odnosi na erektilnu disfunkciju, koja je prisutna kod gotovo svih bolesnika, kao i na urinarnu inkontinenciju (71%) i retenciju (30%)⁴. Ortostatska hipotenzija potvrđena je kod većine bolesnika (92,6%) što je u skladu s podacima iz literature^{4,12}. Objašnjenje za autonomnu disfunkciju je šira anatomska osnova za autonomnu disfunkciju u MSA u odnosu na IPB, a koja primarno pogađa preganglione simpatičke neurone²⁶ i hipotalmus²⁷.

Cerebelarni poremećaj je zabeležen kod 63% naših bolesnika. Smetnje hoda su nađene kao inicijalni simptom čak

kod 85,7% obolelih, a mogu se odnositi i na cerebralnu ataksiju, kao i posturalnu nestabilnost zbog ortostatske hipotenzije. U seriji Wenninga i sar.⁴ cerebelarni sindrom nađen je kod 52% bolesnika sa MSA, a najčešće se manifestovao kao posturalna nestabilnost (93% bolesnika), dok je ataksija hoda opisana kod nešto više od trećine (37%) obolelih. Cerebelarni znaci su se pojavili oko 4 do 5 godina nakon pojave ekstrapiramidnog poremećaja, ali mogu biti maskirani ekstrapiramidnim poremećajem, pa ih nije uvek jednostavno prepoznati⁴.

Piramidni poremećaj nalazio se kod 78,8% naših bolesnika, najčešće kao hiperrefleksija i blaga hemipareza, dok izražen spastičan poremećaj hoda nismo videli, a slični rezultati su zabeleženi i u literaturi⁴. Autori su naglasili da su se piramidni znaci pojavili oko 4 do 5 godina posle pojave prvih simptoma, obično zajedno s cerebelarnim znacima, što, po njihovom mišljenju, može govoriti u prilog relativnoj rezistenciji olivopontocerebelarnih i piramidnih puteva na patogenetske mehanizme koji su uključeni u MSA. Stoga bi trebalo prihvatiti preporuku da se dijagnoza IPB revidira nakon petogodišnjeg praćenja obolelog, jer bi se u tom periodu mogli razviti dodatni simptomi i znaci koji govore u prilog drugim oblicima parkinsonizma, a posebno MSA⁴. Sličan stav bismo mogli zauzeti kada je u pitanju sporadični cerebelarni sindrom sa kasnim početkom, jer prema podacima iz literature oko 21–33% bolesnika sa cerebelarnim sindromom kasnog početka razvija MSA²⁸.

Demencija nije integralni deo MSA, što je potvrđeno i među našim bolesnicima. Wenning i sar.¹² su utvrdili intaktan kognitivni status kod obolelih od MSA, za razliku od uznapredovale IPB. Međutim, u ranoj IPB obično nema kognitivnih poremećaja, što otežava razlikovanje MSA i IPB na osnovu kognitivnog statusa. Ovi autori mogući razlog odsustvu demencije kod obolelih od MSA vide u ograničenosti strukturalnih (posebno glijalnih) promena na moždano stablo, bazalne ganglije i druge motorne sisteme, manje izraženom holinergetičkom deficitu u odnosu na IPB, kao i početku bolesti u mladem životnom dobu u poređenju s IPB^{4,12}.

Kompjuterizovana tomografija mozga pokazala je patološke promene kod većine naših bolesnika. Najčešći poremećaj bila je difuzna korteksna atrofija. Veoma izražena cerebralna i umerena atrofija moždanog stabla viđena je samo kod jednog našeg bolesnika. Nalaz NMR glave je kod svih ispitanih bolesnika bio patološki. Najčešće je opisana infratentorijalna atrofija koja je više zahvatala cerebelum, a manje moždano stablo. Tipične promene na bazi ponosa „znak krsta“, viđene su kod jedne bolesnice. Nisu nađene tipične promene u strijatumu uključujući atrofiju putamena i hipointenzitet putamena (u odnosu na palidum) na T2 slojevima, kao i tanak hiperintenzitet „poput pukotine“ posterolateralnog ruba putamena²⁹.

Rezultati neurootološkog ispitivanja kod svih ispitanih bolesnika u našoj studiji bili su patološki. Smanjena sposobnost supresije vestibulo-okularnog refleksa fiksacijom pogleda na predmet nađena je kod 66,7% bolesnika kao najčešći poremećaj vestibularnih puteva. Fiksacioni nistagmus viđen je kod gotovo polovine naših ispitanika (44,4%), a nešto učestaliji su bili poremećaji vizuelno vođenog sakadičnog

praćenja očiju. SWS viđeni su samo kod dvoje obolelih. Manja zastupljenost SWJ kod naših bolesnika u komparaciji s navedenim podacima u literaturi, verovatno se može objasniti malim uzorkom ispitanika. Nijedan naš bolesnik nije imao pojavu „sporih sakada“, što bi i dovelo u sumnju tačnost postavljene dijagnoze¹⁰. Primenom elektronistagmografije Rascol i sar.³⁰ su pronašli patološki stepen tzv. „pravougaonih pokreta očiju“ kod svih obolelih s kliničkom dijagnozom PSP, većine obolelih od MSA, a samo malog broja obolelih od IPB, pa je njihov nalaz veoma značajan u diferencijalnoj dijagnozi MSA i IPB.

Zaključak

Tačna klinička dijagnoza MSA je neophodna kliničarima zbog korektne brige o bolesnicima i prognoze njihove bolesti, a istraživačima, kako bi bolje razumeli prirodu i uzrok bolesti, što bi dovelo do uspešnijeg lečenja ili, u budućnosti, prevencije. Nepreciznost i nesposobnost dopunskih dijagnostičkih procedura da u praksi izdvoje obolele sa MSA, učinili su neophodnim dobro poznavanje kliničkih specifičnosti obolelih od ove bolesti.

L I T E R A T U R A

1. *Wenning GK, Geser F, Poewe W.* Therapeutic strategies in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: S67–76.
2. *Lantos PL, Papp MI.* Cellular pathology of multiple system atrophy: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(2): 129–33.
3. *Gai WP, Power JH, Blumbergs PC, Blessing WW.* Multiple-system atrophy: a new alpha-synuclein disease? *Lancet* 1998; 352(9127): 547–8.
4. *Wenning GK, Ben Shlomo Y, Magalhaes M, Daniel SE, Quinn NP.* Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases. *Brain* 1994; 117(Pt 4): 835–45.
5. *Quinn N.* Multiple system atrophy – the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; Suppl: 78–89.
6. *Gilman S, Low PA, Quinn N, Albanese A, Ben-Shlomo Y, Fowler CJ, et al.* Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci* 1999; 163(1): 94–8.
7. *Quinn NP, Wenning G, Marsden CD.* The Shy-Drager syndrome. What did Shy and Drager really describe? *Arch Neurol* 1995; 52(7): 656–7.
8. *Hoehn MM, Yahr MD.* Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967; 17(5): 427–42.
9. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure, and multiple system atrophy. The Consensus Committee of the American Autonomic Society and the American Academy of Neurology. *Neurology* 1996; 46(5): 1470.
10. *Quinn NP.* How to diagnose multiple system atrophy. *Mov Disord* 2005; 20 Suppl 12: S5–S10.
11. *Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL.* The pharmacology of olivopontocerebellar atrophy. *Adv Neurol* 1984; 41: 143–8.
12. *Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP.* What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(4): 434–40.
13. *Janković J, Rajput AH, Golbe LI, Goodman JC.* What is it? Case 1, 1993: parkinsonism, dysautonomia, and ophthalmoparesis. *Mov Disord* 1993; 8(4): 525–32.
14. *Kagobashi M, Okuma Y, Fujishima K, Kitada T, Mizuno Y.* Blepharospasm associated with multiple system atrophy: a case report and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10(3): 169–71.
15. *Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W.* Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72(3): 300–3.
16. *Tabamo RE.* Primary torsion dystonia. 2006. Available from: [http:// www.emedicine.com/NEURO/topic165.htm](http://www.emedicine.com/NEURO/topic165.htm)
17. *Rivest J, Quinn N, Marsden CD.* Dystonia in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 1990; 40(10): 1571–8.
18. *Salazar G, Valls-Sole J, Marti MJ, Chang H, Tolosa ES.* Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000; 15(1): 77–83.
19. *Fearnley JM, Lees AJ.* Striatonigral degeneration. A clinicopathological study. *Brain* 1990; 113(Pt 6): 1823–42.
20. *Hughes AJ, Colosimo C, Kleedorfer B, Daniel SE, Lees AJ.* The dopaminergic response in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55(11): 1009–13.
21. *Parati EA, Fetoni V, Geminiani GC, Soliveri P, Giovannini P, Testa D, et al.* Response to L-DOPA in multiple system atrophy. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16(2): 139–44.
22. *Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ, de Bruin VM, Lees AJ.* Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52(3): 294–8.
23. *Testa D, Filippini G, Farinotti M, Palazzini E, Caraceni T.* Survival in multiple system atrophy: a study of prognostic factors in 59 cases. *J Neurol* 1996; 243(5): 401–4.
24. *Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F.* Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 6: S34–42.
25. *Corbin DO, Williams AC.* Stridor during dystonic phases of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50(6): 821–2.
26. *Oppenheimer DR.* Lateral horn cells in progressive autonomic failure. *J Neurol Sci* 1980; 46(3): 393–404.
27. *Shy GM, Drager GA.* A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension: a clinical-pathologic study. *Arch Neurol* 1960; 2: 511–27.
28. *Klockgether T, Schroth G, Diener HC, Dichgans J.* Idiopathic cerebellar ataxia of late onset: natural history and MRI morphology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53(4): 297–305.
29. *Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, Mathias CJ, Lees AJ, Daniel SE, et al.* Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65(1): 65–71.
30. *Rascol O, Sabatini U, Simonetta-Moreau M, Montastruc JL, Rascol A, Clanet M.* Square wave jerks in parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(7): 599–602.

Rad je primljen 9. V 2006.