

Multisystémová atrofie

Multiple system atrophy

Souhrn

Multisystémová atrofie (MSA) je relativně vzácné neurodegenerativní onemocnění středního a vyššího věku s fatální prognózou. U MSA se kombinují různé motorické i nonmotorické příznaky. Kauzální léčba neexistuje a účinky symptomatické léčby jsou neuspokojivé. Článek stručně pojednává o patofyziologii a genetice MSA. Detailně se zaměřuje na klinický obraz, praktické aspekty diagnostiky a aktuální terapeutické možnosti MSA v ČR.

Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is relatively rare neurodegenerative disease with fatal prognosis affecting middle-aged and elderly individuals. There is combination of several motor and non-motor symptoms in MSA. Causal treatment does not exist and symptomatic treatment effect is unsatisfactory. The article briefly discusses genetics and pathophysiology of MSA with special focus on the clinical picture, practical aspects of diagnostics and current therapeutic options of MSA in the Czech Republic.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

J. Klempíř¹⁻³, T. Bartošová^{1,2}

¹ Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN v Praze

² Anatomický ústav, 1. LF UK v Praze

³ Evropská referenční síť pro vzácná neurologická onemocnění



doc. MUDr. Jiří Klempíř, Ph.D.

Centrum extrapyramidových onemocnění

Neurologická klinika

a Centrum klinických neurověd

1. LF UK a VFN v Praze

Kateřinská 30

120 00 Praha

e-mail jiri.klempir@vfn.cz

Přijato k recenzi: 9. 4. 2019

Přijato do tisku: 4. 7. 2019

Klíčová slova

multisystémová atrofie – atypický parkinsonský syndrom – alfa synuklein – abnormní chování v REM spánku – autonomní dysfunkce – ortostatická hypotenze – inspirační stridor

Key words

multiple system atrophy – atypical parkinsonian syndrome – alpha synuclein – REM sleep behavioral disorders – autonomic dysfunction – orthostatic hypotension – inspiratory stridor

Podpořeno Progres Q27.

Autoři děkují za cenné připomínky prof. MUDr. Janu Rothovi, CSc., MUDr. Petru Duškovi, Ph.D. za snímky z MR, MUDr. Pavlu Duškovi Jr. a MUDr. Pavlu Duškovi, Ph.D. za konzultaci urologické problematiky.

Úvod

Multisystémová atrofie (MSA) byla poprvé popsána Dejerinem a Thomasem v roce 1900 jako olivopontocerebelární atrofie. U MSA se objevují příznaky autonomní dysfunkce, parkin-

sonského, mozečkového a pyramidového syndromu. K nonmotorickým projevům MSA patří zejména bolest, ortostatická hypotenze, poruchy urogenitální, gastrointestinální, respirační, poruchy spánku, chování a kognitivní deficit.

Epidemiologie

Četnost výskytu nemoci v ČR není známa. V Evropě je odhadována incidence 0,6/100 000 a prevalence 1,9–4,9/100 000 [1–3]. MSA se v Evropě iniciálně manifestuje 2–4x

častěji parkinsonským než mozečkovým syndromem [4]. Statistické údaje jsou pravděpodobně zkresleny přehlížením manifestace nemoci ve stáří, nedostatečnou diagnostickou zkušeností s parkinsonskými a mozečkovými syndromy, netypickým průběhem nemoci, úmrtím pacienta ještě před rozvojem typického klinického obrazu a nedůsledným používáním klasifikačních kódů pro pojišťovny [5–7]. Rozdíly ve výskytu v závislosti na rase nebyly doloženy. Podle některých pozorování jsou častěji postiženi muži [3]. Průměrný věk počátku nemoci se pohybuje mezi 55.–60. rokem (31–78 let) a medián přežití je 7–10 let. Přesvědčivé důkazy o vlivu prostředí na vznik nemoci neexistují a velmi vzácně je zdokumentován familiární výskyt [8].

Patofyziologie

U neurodegenerativních onemocnění obecně dochází k hromadění patologických proteinů v nervovém systému a zániku specifických populací nervových buněk. MSA je řazena mezi tzv. synukleinoopatie, podobně jako Parkinsonova nemoc (PN) a nemoc s Lewyho tělísky (diffuse Lewy body disease; DLBD). Mutace alfa synukleinu (α S) v oblasti genu (4q22.1) je považována za příčinu vzniku některých autozomálně dominantních variant PN (mutace *PARK 1*, *PARK 4*) a DLBD. Alfa synuklein je protein, který se v nerozpustné formě ukládá do inkluzí u MSA přednostně se akumulujících v cytoplazmě oligodendrocytů. Inkluze obsahují hyperfosforylovaný α S, tau protein, ubiquitin a další proteiny. Existuje předpoklad, že zvýšená přítomnost (koncentrace) těchto inkluzí narušuje funkci glie a myelinu a vede také k zánětlivým změnám, které sekundárně podporují neurodegeneraci [9,10]. Někteří vědci v etiopatogenezi MSA spatřují analogické procesy, jež jsou popisovány u prionových onemocnění [10].

Inkluze se u MSA mohou vyskytovat v neuronech i axonech, ale průkaz gliálních cytoplazmatických inkluzí (Pappova-Lantosova tělíska) je pro MSA patognomický [11]. U MSA s parkinsonským fenotypem (MSA-P) je popisována atrofie kaudata, putamen, substantia nigra, locus coeruleus a nucleus dorsalis nervi vagi. Ve striatu dochází k selektivnímu úbytku postsynaptických D1 receptorů. Postiženy jsou však i ostatní neurotransmiterové systémy. U MSA s cerebelárním fenotypem (MSA-C) dochází k významnému úbytku Purkyňových buněk mozečku, atrofii pedunculi cerebellares medii, baze

pontu a nucleus olivares inferiores. Rozvoj autonomní dysfunkce souvisí s postižením nucleus intermediolateralis, Onufova jádra a katecholaminergních neuronů ve ventrolaterální části oblongaty [12].

Genetika

Wenning et al publikovali vyšší výskyt parkinsonismu v první a druhé generaci u 38 pacientů s histopatologicky verifikovanou MSA, ale jasný důkaz o dědičnosti podán nebyl [13]. V Japonsku byl u dvou rodin popsán výskyt MSA s mutací genu *COQ2* (chromozom 4q21) pro koenzym Q [14]. Pokles hladiny koenzymu Q10 a snížení aktivity mitochondriálního komplexu II byly zjištěny v různých tkáních i u nemocných s MSA bez mutace pro *COQ2* [15,16]. Při studiu monozygotních dvojčat byla u pacientů s MSA popsána deleční mutace genu *SHC2* (Src homology 2 domain containing-transforming protein 2) [17,18]. Polymorfizmy v lokusu pro synuklein (4q22.1) (abnormally phosphorylated alpha-synuclein; *SNCA*) pravděpodobně zvyšují riziko rozvoje MSA [19,20]. Vztah mezi výskytem mutace *COQ2*, *SNCA* a rozvojem onemocnění nebyl nalezen [21].

Vevropské populaci byly identifikovány nejmenší čtyři polymorfizmy (*EDN1* rs16872704, *MAPT* rs9303521, *FBXO47* rs78523330, a *ELOVL7* rs7715147) spojené s rizikem rozvoje MSA, ale v čínské populaci (906 nemocných a 941 nekonsagvinních kontrol) se zvýšené riziko pro tyto polymorfizmy nepotvrdilo [22]. Naopak jiná studie provedená v Číně ukazuje na možné vyšší riziko vzniku MSA u osob s polymorfismem rs1799964 pro TNF- α (tumor necrosis factor- α) a až o 5 let časnějším počátkem nemoci s polymorfismem pro IL-1 β rs16944 [23]. Polymorfizmy pro gen *LRKK2* (enzym „Leucine-rich repeat kinase 2“), který může způsobit PN, nebyly v čínské populaci zjištěny jako rizikové pro vznik MSA [24]. Další pozorování naznačují asociaci mutací genu pro glukocerebrosidázu, která je patognomická pro Gaucherovu nemoc, se vznikem synukleopatií vč. MSA [25]. Uvažuje se o tom, že variabilita počtu kopií segmentů DNA (copy number variants) v nekódujících oblastech může prostřednictvím modulační aktivity zvyšovat riziko vzniku MSA [26].

Z výše několika málo uvedených pozorování se lze oprávněně domnívat, že genetické faktory mohou přispívat k rozvoji MSA, ale současná úroveň poznání neumožňuje využití těchto poznatků v klinické praxi.

Klinický obraz

Pro MSA je typická kombinace autonomní dysfunkce, parkinsonského anebo mozečkového syndromu s příznaky postižení kortikospinální dráhy. Variabilita klinického obrazu způsobila, že v minulosti byla u nemocných s dominantními mozečkovými příznaky obvykle stanovena diagnóza olivopontocerebelární degenerace, s převahou parkinsonského syndromu (PS) striatoni-grální degenerace a u pacientů s výraznou autonomní dysfunkcí Shyův-Dragerův syndrom. Z hlediska histopatologické klasifikace se však jedná o stejné onemocnění. Podle iniciální manifestace rozlišujeme dva základní typy: MSA-P a MSA-C. S progresí se obvykle oba fenotypy kombinují.

Poruchy hybnosti

Parkinsonský syndrom je obecně definován poruchou iniciace pohybu (akineze), zpomalením pohybu (bradykineze) a snížením rozsahu pohybu (hypokineze), zvýšeným svalovým napětím (rigiditou), třesem a posturální instabilitou. Pro MSA jsou příznačné hypomimie, monotónní hypofonie, hypokinetická dysatrie a dysfagie. Na končetinách dominují poruchy volní motoriky, rigidita nebývá výrazná a asi třetinu pacientů postihuje klidový třes [27]. Na rozdíl od PN lateralizace postižení končetin nemusí být nápadná. Poruchy volní motoriky a rigidita jsou typicky výraznější na krku a trupu. Objevují se problémy s iniciací chůze, krok je zkrácený, u freezingu nepomáhají senzorické triky, vážnou synkinezu, otočky a v pokročilých stádiích se přidává i apraxie chůze. Proaktivní i reaktivní posturální instabilita je častou příčinou pádů bez varovných příznaků a bez poruch vědomí. Pull test a tandemová chůze jsou mnohdy pozitivní do 3 let od začátku nemoci.

Dystonie různou měrou postihuje mimické, žvýkácké, laryngeální, trupové i končetinové svaly vč. haluxů. Typické jsou cervikální dystonie (obvykle antecollis) a inklinace s lateralizací axiálního svalstva (syndrom šikmé věže v Pise). Rovněž výrazný předklon hlavy a trupu (kamptokormie) přispívá k instabilitě a pádům. Kamptokormie se chůzí zhoršuje, zatímco v sedu a lehu se mírní. Postura axiálního svalstva je alespoň v některých případech ovlivněna myopatickými změnami paravertebrálního svalstva [28]. Abnormní postavení a deformity rukou a nohou (striatální ruka, noha, palec) jsou vysvětlovány poškozením nucleus caudatus a putamen [29]. Na rukou vzniká mírná flexe v metakarpofa-

langeálních kloubech, s extenzí v interfalan-geálních kloubech a někdy i s ulnární deviací a dorzální flexí prstů. Dystonie a chorea se někdy objevují po nasazení dopaminergní medikace, a to především v kraniocervikální oblasti, ale vzácně mohou postihnout i končetiny. Vzácně se u MSA objevují stimulus-senzitivní kortikální myoklonus, hemibalismus a chorea bez souvislosti s dopaminergní léčbou [30–32].

Mozečkový syndrom se projevuje atakickou dysartrií, nepravidelným posturálním nebo akčním třesem, ataxií trupu a končetin. Mozečkové příznaky postihnou dvě třetiny pacientů bez ohledu na iniciální symptomy [4].

Z pyramidových příznaků se objevují hlavně hyperreflexie a pozitivní pyramidové jevy iritační na dolních končetinách. Spastická postihuje kolem 10 % pacientů, ale jen vzácně je chůze spastická nebo spasticko-ataktická. Pyramidové příznaky se vyskytují až v 50 % případů a častěji u MSA-C.

Poměrně časté jsou různé poruchy sledovacích a sakadických pohybů, vestibulookulárního reflexu a nystagmus [33].

Sexuální dysfunkce

Časný a závažný výskyt autonomní dysfunkce patří k hlavním projevům MSA. Erektile dysfunkce u většiny mužů předchází ostatní projevy až o několik let [34]. U žen se vykytuje snížená genitální citlivost před dobou nástupu neurologických symptomů nebo v ní [35].

Poruchy mikce

Poruchy dolních močových cest se často pojí se sexuální dysfunkcí a rovněž mohou být iniciálním projevem MSA až v 18 % případů [36]. Jedná se však o nespecifický projev, protože různé poruchy mikce mohou být přítomny i u jiných atypických PS a v pokročilých stádiích PN. V počátečních stádiích MSA se podobně jako u PN objevuje urgentní inkontinence pro hyperaktivitu detruzoru. V pokročilých fázích nemoci se přidružují i další mikční poruchy (vezikouretrální dysfunkce, denervace zevního svěrače, hypoaktivita detruzoru, dyssynergie detruzoru a svěračů). S délkou trvání nemoci narůstá postmikční reziduum a je žádoucí provést urodynamické vyšetření [37]. Nykturie narušuje kvalitu nočního spánku. Dyssynergie detruzoru a svěračů může způsobit i močovou retenci. Mezi další urologická vyšetření patří cystoureteroskopie, videourodynamika, elektromyografie sfinkterů a ultra-

sonografie. Recidivující uroinfekty, zejména v pokročilých stádiích, mohou být příčinou urosepsy s fatálními následky.

Poruchy regulace krevního tlaku a srdečního rytmu

Ortostatická hypotenze obvykle následuje rozvoj urogenitálních příznaků. V různé formě postihuje většinu pacientů [3,38,39]. Neurodegenerace a depozita α S postihují pregangliové autonomní neurony, proto při vertikalizaci nedochází k adekvátní aktivaci postgangliových sympatických vláken, uvolnění noradrenalinu a vazokonstrikci při vertikalizaci [40].

Krevní tlak měříme nejprve po 15 min klidu v horizontální poloze těsně před vertikalizací. Pro ortostatickou hypotenzi svědčí pokles systolického tlaku nejméně o 30 mm Hg nebo 15 mm Hg během 3 min po postavení. U pacientů s MSA rovněž často dochází i k poklesu srdeční frekvence a variabilitě srdečního rytmu. Pokles krevního tlaku může být způsoben nebo zhoršen hypovolemií, anemií a nežádoucími účinky farmakoterapie. K závažnému poklesu krevního tlaku může docházet i u chronicky ležících pacientů. V diagnostice ortostatické hypotenze může pomoci měření tlaku při Valsalvově manévru. Fyziologickou reakcí je vzestup krevního tlaku i tepové frekvence. Při ortostatické hypotenzi pro postižení sympatiku krevní tlak klesá [41]. Někteří pacienti nejsou schopni pro dechovou insuficienci vyvinout dostatečné zvýšení nitrohruďního tlaku.

U pacientů s MSA se častěji objevuje i postprandiální hypotenze. Ataky hypotenze mohou způsobit synkopu. Poruchy regulace krevního tlaku podmiňují i rozvoj otoků dolních končetin. U MSA se však také běžně vyskytují asymptomatické hypertenzní špičky, typicky v horizontální poloze a ve spánku. Změny srdečního rytmu mohou mít fatální následky. Ke komplexní diagnostice a před nasazením léčby je vhodné holterovské monitorování.

Gastrointestinální poruchy

Dysfagie patří u MSA k běžným projevům progresu nemoci. Podobně jako u PN je postižena iniciace polykacího aktu – formování sousta a jeho posun v dutině ústní. Zbytky stravy se mohou hromadit v epiglotických vaskulách, a proto pacienti pokašlávají a mají pocit cizího tělesa v krku. Později nemohou nemocní odkašlat a mají vymizelý dávivý reflex. Na dysfagii se také podílí oble-

něná peristaltika trávicí trubice. Dysfagie je nezářidka diagnostikována až při manifestaci tichých aspirací bronchopneumonií, protože pacienti sami často o prodlouženém příjmu stravy aktivně nereferují. Velmi častým příznakem je obstipace, méně častá je fekální inkontinence.

Poruchy termoregulace

U většiny pacientů je sníženo pocení a v polovině případů dochází až k anhidróze [42]. Poruchy termoregulace rovněž souvisí s pregangliovým postižením autonomního systému.

Poruchy spánku a dýchání

K prvním projevům MSA již v premotorické fázi patří abnormní chování v rapid eye movement (REM) spánku podobně jako i u jiných synukleiniopatií a některých dalších neurodegenerací vč. spinocerebelárních ataxií. Živé a nepříjemné sny postihují přibližně polovinu pacientů. Častá je nadměrná denní spavost způsobená špatnou kvalitou nočního spánku nejen pro poruchu chování v REM spánku, ale i pro ronchopatii (chrápání), apnoické pauzy obstrukčního i centrálního typu, noční inspirační stridor, syndrom neklidných nohou a periodické pohyby dolních končetin [43,44]. Inspirační laryngeální stridor vzniká při oslabení m. cricoarytenoideus posterior a je považován za prognosticky negativní příznak pro zvýšené riziko náhlého úmrtí [45,46]. Paréza hlasivek může vzniknout spontánně a náhle, ale i v souvislosti s instrumentálním vyšetřením nebo intubací. V průběhu dne se mohou objevit mimovolní povzdechnutí a lapavé dýchání.

Kognitivní deficit

Kognitivní deficit postihuje v různé míře až 75 % nemocných s MSA. Nejprve se projevuje ve formě izolovaných deficitů, které se mohou s progresí měnit na multidoménové a vzácně dosahovat různého stupně demence (12–18 %). Poruchy frontálních funkcí a poruchy pozornosti postihují třetinu pacientů [47]. Různou měrou mohou být postiženy exekutivní funkce (zejména iniciace, perseverace), vizuospatciální a vizuokonstruktivní funkce [48]. Kognitivní profil u MSA vykazuje podobnosti s deficitem u PN a progresivní supranukleární obrny (PSP) [49]. U PSP se kognitivní postižení objevuje častěji a rychleji progreduje, u PN nastává až v pokročilých stádiích. Úzkostné poruchy a deprese mohou negativně ovlivňovat kognitivní výkon.

Tab. 1. Změny v MR podporující diagnózu MSA.

Příznak	Komentář
atrofie putamen	v T1 obraze, u MSA-P 83% senzitivita, 87% specifita
hypointenzity v putamen („slit like void“)	v axiálním T2/T2*, SWI obraze hypointenzní signál v zadní části putamen, depozita železa v axiálním T1 obraze, u MSA-P 89% senzitivita, 70% specifita časný výskyt je spojen s fenotypem MSA-P
putaminální proužky („putaminal rim sign“)	v axiálním T2 obraze hyperintenzní signál v dorzolaterální části putamen, u MSA-P 72% senzitivita, 90% specifita, CAVE mohou být normálním nálezem v 3T obraze
pontinní atrofie	atrofie pontu v T1 obraze, u MSA-C 100% senzitivita, 82% specifita
atrofie pedunculi cerebellares medii	< 8,0 mm, 100% senzitivita, 100% specifita při srovnání MSA s Parkinsonovou nemocí, při srovnání MSA-P s progresivní supranukleární obrnou 90% senzitivita, 94% specifita
cerebelární atrofie	atrofie středních mozečkových pedunklů a hemisfér s dilatací IV. komory
příznak housky, žemle, příznak velikonočního Jidáška, maltézský kříž (hot cross bun sign)	obraz kříže v axiálním proton-denzitním a T2 obraze je hyperintenzní signál způsobený degenerací pontu a pontocerebelárních spojů s ušetřením tr. corticospinalis, MSA-C 50% senzitivita, 97% specifita, časný výskyt je obvykle spojen s MSA-C a výraznějším mozečkovým postižením, vyskytuje se např. u spinocerebelárních ataxií, karcinomatózy mening, vaskulitidy
zvýšený signál v pedunculi cerebellares medii	v T2 obraze hyperintenzní signál, změnám signálu v T2 obraze často předchází zvýšení difuzivity a snížení frakční anizotropie
putaminální difuzivita	v DWI u MSA-P v iniciálním stádiu zvýšená difuzivita v porovnání s Parkinsonovou nemocí (90% senzitivita, 93% specifita)

DWI – difuzí vážený obraz; MSA – multisystémová atrofie; MSA-C – cerebelární fenotyp MSA; MSA-P – parkinsonský fenotyp MSA; SWI – susceptibilně vážené obrazy

Poruchy chování

K nejčastějším poruchám chování u MSA patří různé závažné stupně deprese, úzkostné stavy a apatie. Méně časté příznaky jsou iritabilita, poruchy vnímání a myšlení, agitace a desinhibice [50]. Téměř vždy se časem projevuje emoční inkontinence [51].

Bolest

Bolest postihuje 47–72 % pacientů s MSA, z toho více nemocné s MSA-P a zhruba ve 30 % je přítomna již v iniciálních stádiích [52,53]. Bolesti jsou nejčastěji referovány na končetinách a pak v cervikální a lumbosakrální oblasti. Podle původu se jedná o bolesti nociceptivní (myoskeletální, artrotické, v souvislosti s dystonií, rigiditou a dyskinezemi indukovanými dopaminergní léčbou)

a centrální neuropatické (pocit pálivé, mrazivé, elektrického výboje, brnění, mravenčení, píchání, svědění, znecitlivění). Na vzniku bolesti, jakož i na jejím abnormním vnímání a prožívání se pravděpodobně podílí jak nigrostriální degenerace, tak atrofie noradrenergického locus coeruleus, které moduluje zpracování bolestivých signálů prostřednictvím descendentního inhibičního systému. Práh pro percepci a toleranci bolesti může být negativně ovlivněn současnými depresivními a úzkostnými příznaky [53].

Ostatní poruchy

Poruchy čichu se u MSA rovněž vyskytují. Jsou však méně závažné v porovnání s PN a nemají v klinické praxi valnou diagnostickou hodnotu [54]. Popisovány jsou

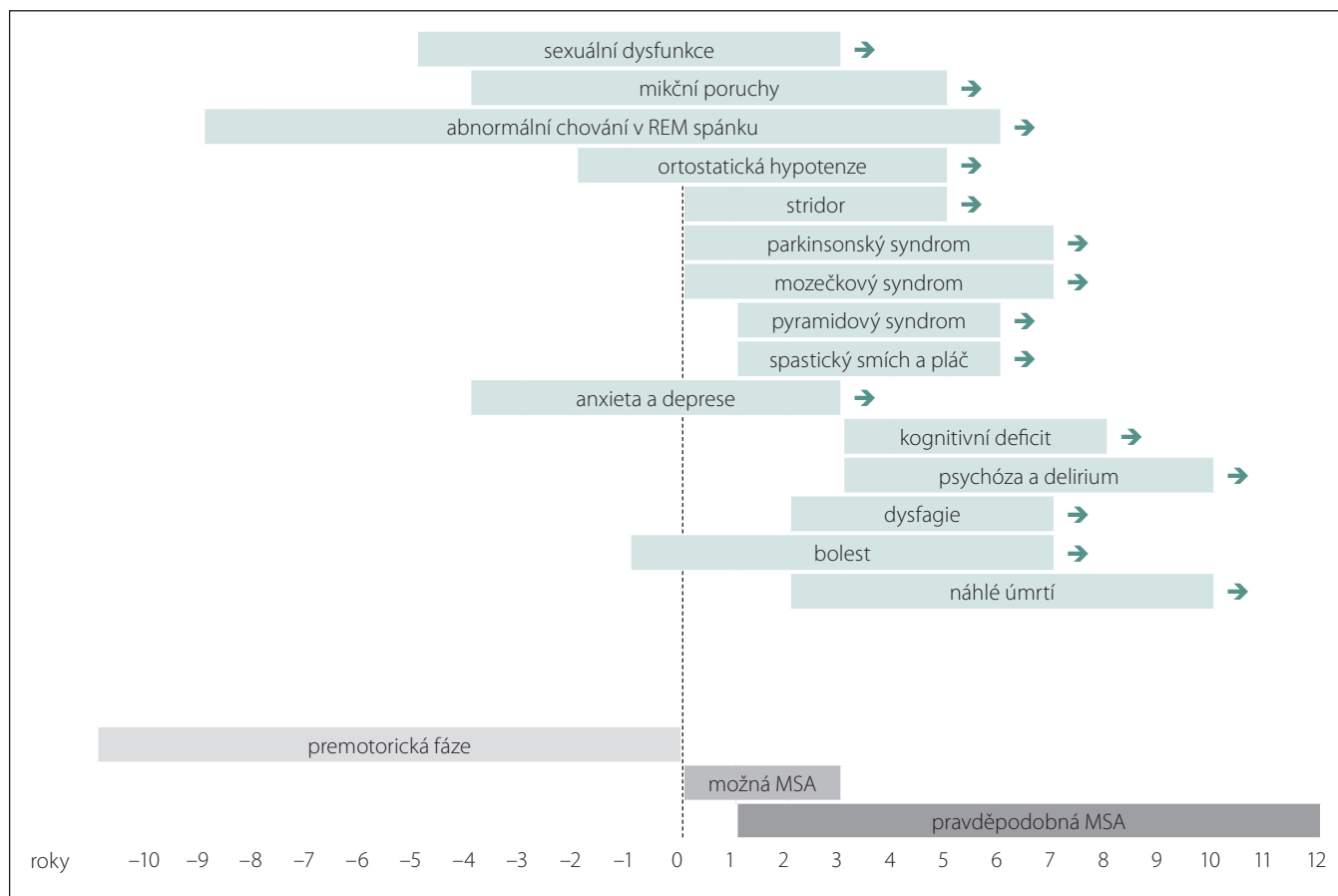
i recidivující záchvaty zblednutí a bolesti periferních částí těla, zejména pak prstů na ruce (sekundární Raynaudův fenomén).

Stanovení klinické diagnózy

Klinická diagnóza MSA se stanovuje pomocí revidovaných kritérií publikovaných v roce 2008 (tab. 1) [55]. I přes jejich relativně vysokou senzitivitu a specifitu potvrzují postmortální studie klinickou diagnózu přibližně jen ve dvou třetinách případů [56]. MSA-P je nejčastěji zaměňována s DLBD, PSP a PN a v případě MSA-C s hereditární ataxií (viz diferenciální diagnostiku). Také iniciální syndrom čistého autonomního selhání může konvertovat do obrazu MSA, PN a DLBD [57,58]. Diagnóza MSA je u většiny pacientů stanovena do 5 let od počátku příznaků ortostatické hypotenze [58].

Průběh nemoci

K prvním příznakům nemoci patří různé formy autonomní dysfunkce a abnormní chování v REM spánku (obr. 1). Poruchy chůze a stability rychle progredují a většina pacientů do 3 let od začátku motorických příznaků potřebuje oporu, do 5 let jsou upoutáni na vozík a kolem 6.–8. roku bývají imobilní. Mezi časté příčiny úmrtí patří bronchopneumonie, uroseps, seps z dekubitů a náhlá smrt. K úmrtí často dochází v noci pro akutní parézu hlasivek nebo akutní dysfunkci kardiorepiračních center mozku kmene. Mezi další příčiny patří sufokace sputem nebo stravou, obstrukce horních dýchacích cest při neinvazivní ventilaci s přetlakem při uzavěru dýchacích cest přiklopkou hrtanovou (syndrom vlající epiglottis), kardiální autonomní dysfunkce nebo jejich kombinace [59]. U agresivních forem může dojít k úmrtí již po 3 letech. PS, inspirační stridor a časný rozvoj těžké autonomní dysfunkce jsou prognosticky nepříznivé. Mozečkové formy a pozdní počátek jsou spojovány s pomalejší progresí. U MSA s časným počátkem (před 40. rokem) byly v porovnání s pozdním nástupem pozorovány častější výskyt dystonie, výraznější zlepšení po levodopě, vyšší výskyt levodopou indukovaných dyskinez, pyramidové příznaky a delší doba přežití [60]. Pozdní forma MSA se manifestuje po 75. roce života. Pozdní nástup autonomní dysfunkce je považován za prognosticky příznivý faktor [61]. U některých pacientů s velmi pozdním nástupem autonomní dysfunkce (po 11 letech) bylo popsáno přežití delší 15 let, neodpovídavost na levodopu a častý výskyt levodopou indukovaných dyskinez [62,63].



Obr. 1. Rozvoj příznaků u multisystémové atrofie. Graf znázorňuje období obvyklého počátku vybraných symptomů multisystémové atrofie.

možná MSA – klinická diagnóza možné multisystémové atrofie podle kritérií v tab. 1; pravděpodobná MSA – klinická diagnóza pravděpodobné multisystémové atrofie podle kritérií v tab. 1

Fig. 1. Development of symptoms in multiple system atrophy. The graph shows the period of the usual onset of selected symptoms in multiple system atrophy.

possible MSA – clinical diagnosis of possible multiple system atrophy according to the criteria in tab. 1; probable MSA – clinical diagnosis of probable multiple system atrophy according to the criteria in tab. 1

Diferenciální diagnostika

V rámci diferenciální diagnostiky je MSA-P zaměňována s PN, která se však mnohdy projevuje asymetrickým PS a instabilita i autonomní dysfunkce nepatří k jejím iniciálním projevům. Klidový třes typu „počítání peněz“ diagnózu MSA spíše zpochybňuje. Akutní test s levodopou je neprůkazný. Přínos z podávání levodopy ověřujeme nejříve po 4 týdnech léčby na vysoké stabilní dávce jejím náhlým vysazením. Pokud se hybný stav do týdne nezhorší, je diagnóza PN spolehlivě vyloučena.

V případě časně kombinace instability, pádů, autonomní dysfunkce, kognitivního deficitu a psychotické produkce je nutno myslet i na DLBD.

U většiny případů PSP je podobně jako u MSA časná instabilita, ale chybí projevy vý-

raznější autonomní dysfunkce, dále se rozvíjí paréza vertikálního pohledu, frontální poruchy chování a rychle progredující subkortikální deficit. Relativně vzácně se PSP manifestuje po několika let jen akineticko-rigidním syndromem.

Brzký rozvoj afázie, apraxie končetin, myoklonu a asymetrického klinického nálezu korespondujícího s hemisferální atrofií svědčí pro syndrom kortikobazální ganglionické degenerace.

Anamnéza a zobrazení mozku obvykle postačí k vyloučení normotenzního hydrocefalu (instabilita, apraxie chůze, kognitivní deficit, inkontinence moči), leukodystrofie, vaskulárního a polékového PS.

Multisystémová atrofie s cerebelárním fenotypem se řadí mezi sporadické ataxie s pozdním začátkem. Podobný klinický

obraz mohou mít různé autozomálně dominantní dědičné spinocerebelární ataxie (zejména SCA 2, 3, 6, 8, 17), autozomálně recesivní Friedreichova ataxie s pozdním nástupem a X-vázaný syndrom premutace fragilního chromozomu X. Hereditární spastické paraparézy s různým typem dědičnosti mohou mít i mozečkové postižení.

Syndrom čistého autonomního selhání (pure autonomic failure; PAF), který se vyznačuje pozvolnější progresí, patří mezi relativně vzácné primární neurogení ortostatické hypotenze. Vyznačuje se ztrátou periferních noradrenergických vláken s poruchou funkce baroreceptorů a intaktními centrálními autonomními dráhami. Klinicky se PAF manifestuje těžkou arteriální hypotenzí ve vzpřímené poloze a obvykle současnou

Tab. 2. Diagnostická kritéria pro MSA.

Kritéria pro diagnostiku pravděpodobné MSA

sporadické, progresivní onemocnění s nástupem v dospělosti (> 30 let)

autonomní dysfunkce zahrnující močovou inkontinenci (neschopnost kontroly vyprazdňování močového měchýře s erektilní dysfunkcí u mužů), nebo ortostatická hypotenze s poklesem krevního tlaku po 3 min stoje o 30 mmHg systolického nebo 15 mmHg diastolického tlaku

a

parkinsonismus s neuspokojivou odpovědí na levodopu (bradykineze s rigiditou, tremorem nebo posturální instabilitou)

nebo

cerebelární syndrom (ataxie chůze s cerebelární dysartrií, končetinovou ataxií nebo cerebelární okulomotorická dysfunkce)

Kritéria pro diagnostiku možné MSA

sporadické, progresivní onemocnění s nástupem v dospělosti (> 30 let)

parkinsonismus (bradykineze s rigiditou, tremorem nebo posturální instabilitou)

nebo

cerebelární syndrom (ataxie chůze s cerebelární dysartrií, končetinovou ataxií nebo cerebelární okulomotorická dysfunkce)

a

nejméně jeden příznak podporující autonomní dysfunkci (jinak nevysvětlená močová urgence, frekvence nebo inkompletní vyprázdnění močového měchýře, erektilní dysfunkce u mužů, signifikantní ortostatická hypotenze s poklesem krevního tlaku nesplňujícím míru pravděpodobné MSA)

a

alespoň jeden další doplňující příznak

Doplňující příznaky možné MSA

Možná MSA-P nebo MSA-C

šlachově-okosticová hyperreflexie anebo Babinského reflex stridor

Možná MSA-P

rychle progredující parkinsonismus
neuspokojivá odpověď na levodopu
posturální instabilita během 3 let od prvních motorických příznaků

ataxie chůze, cerebelární dysartrie, končetinová ataxie nebo cerebelární okulomotorické dysfunkce
dysartrie během 5 let od prvních motorických příznaků
na MR mozku známky putaminální atrofie, atrofie pedunculi cerebellares medii, pontu a/nebo cerebela
hypometabolismus na FDG-PET v putamen, mozkovém kmeni nebo v cerebelu

Možná MSA-C

parkinsonismus (bradykineze a rigidita)
putaminální atrofie na MR, atrofie pedunculi cerebellares medii nebo pontu
hypometabolismus v putamen na FDG-PET
presynaptická nigrostriální dopaminergní denervace na SPECT nebo PET

Příznaky podporující diagnózu MSA

orofaciální dystonie
disproporční antecollis
kamptokornie (těžká anteflexe hlavy a trupu) a/ nebo syndrom Pisy (laterální flexe trupu)
kontraktury rukou nebo nohou
inspirační stridor
těžká dysfonie
těžká dysartrie
nová anebo zhoršená ronchopatie
chladné ruce a nohy
spastický smích anebo pláč
trhavý, myoklonický posturální/akční tremor

Příznaky nepodporující diagnózu MSA

klasický klidový tremor („počítání peněz“)
klinicky signifikantní neuropatie
halucinace neindukované léčbou
nástup příznaků po 75. roce života
pozitivní rodinná anamnéza ataxie nebo parkinsonismu
dementia (podle DSM IV)
léze bílé hmoty podporující diagnózu roztroušené sklerózy

DSM IV – IV. verze amerického diagnostického a statistického manuálu duševních poruch; FDG – 18-fluordeoxyglukóza; MSA – multisystémová atrofie; MSA-C – cerebelární fenotyp MSA; MSA-P – parkinsonský fenotyp MSA; SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

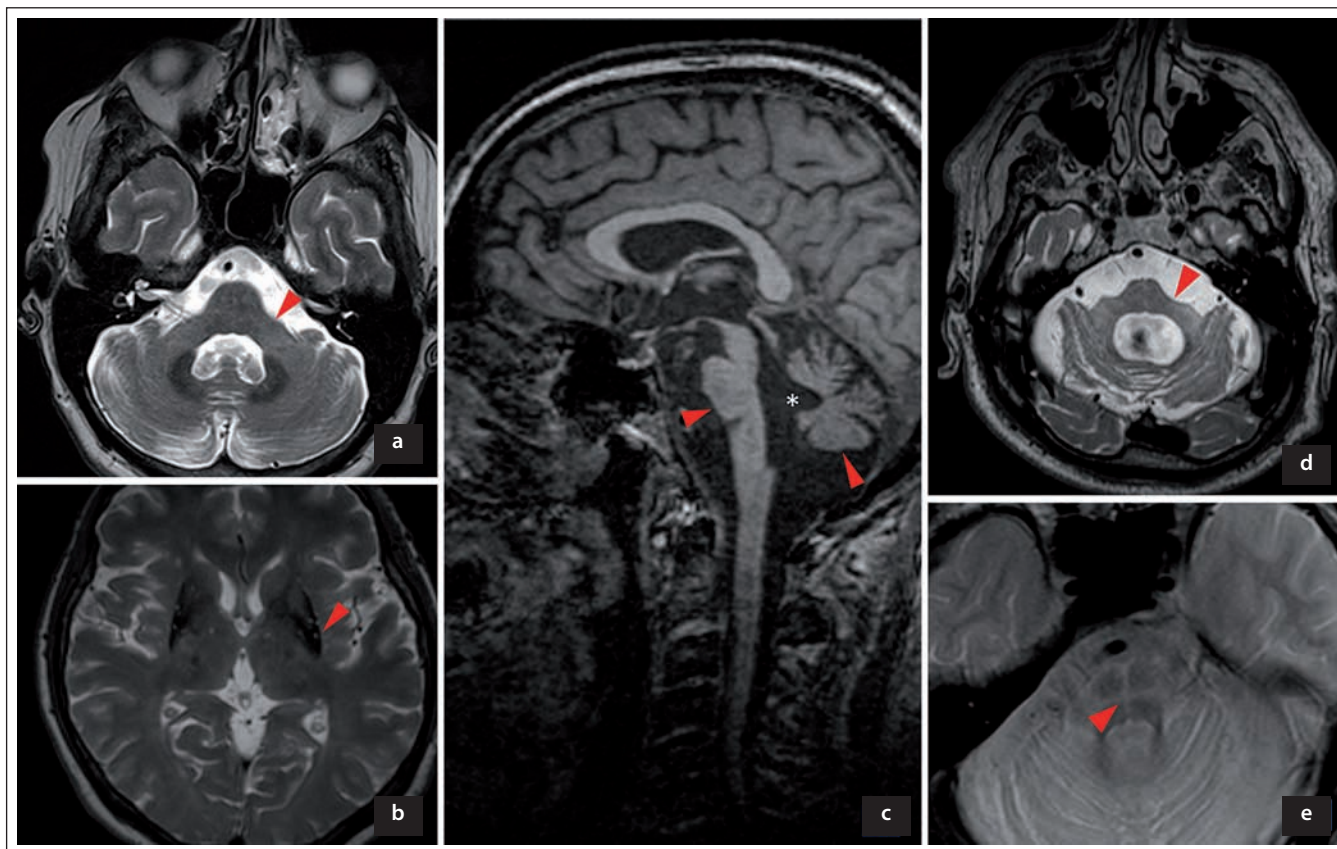
arteriální hypertenzí vleže. Laboratorně jsou typické velmi nízká plazmatická hladina noradrenalinu a relativně pomalá a neměnná srdeční frekvence, zatímco v případě MSA mohou být postiženy pouze centrální části autonomního systému a integrity periferního sympatiku, tedy i hladiny noradrenalinu, zůstávají často neporušeny. Pro PAF jsou typické snížené pocení, erektilní dysfunkce, mikční obtíže a obstrukce bez příznaků degenerace centrálního nervového systému.

**Laboratorní vyšetření
Magnetická rezonance**

Přestože na počátku klinické manifestace MSA může být morfologické vyšetření mozku normální, zobrazení MR 1,5T u MSA vykazuje 50% senzitivitu a 90% specifitu [64]. Změny signálu a trofické změny v putamen a v zadní jámě lební podporují diagnózu MSA (tab. 2, obr. 2), ale nevyskytují se současně u všech pacientů a mohou být přítomny i u PN a jiných PS [65,66]. Nalezené

změny nemusí korelovat s iniciálním fenotypem MSA. Ve volumetrických studiích byly popsány lokální atrofické změny v oblasti ncl. caudatus, substantia nigra, oliva inferior, bulbus et tractus olfactorius, v prefrontální, motorické, suplementární motorické a inzulární kůře [64].

Na MR difuzí vážených obrazech (diffusion weighted imaging; DWI) se u MSA ukazuje zvýšená difuzivita v putamen, a to již v časných stádiích na rozdíl od PN [67]. U MSA má



Obr. 2. Změny v MR podporující diagnózu multisystémové atrofie.

a) V T2 obraze atrofie pedunculi cerebellares medii; b) snížený signál v T2 obraze svědčící pro akumulaci železa v dorzální a laterální části putamen bilaterálně, atrofie putamen; c) v T1 obraze atrofie pontu a cerebela, * rozšíření IV. mozkové komory; d) zvýšení signálu v T2 obraze v pedunculi cerebellares medii bilaterálně, extrémní atrofie pontu; e) v T2 obraze hot cross bun sign (příznak žemle).

Fig. 2. Changes in MRI supporting the diagnosis of multiple system atrophy.

a) In T2 image atrophy of pedunculi cerebellares medii; b) reduced signal in T2 image was indicative of accumulation of iron in the dorsal and lateral parts of the putamen bilaterally and atrophy of the putamen; c) pontine and cerebellar atrophy in a T1 image, * enlargement of the IVth ventricle; d) increase of T2 image signal in pedunculi cerebellares medii bilaterally and extreme pontine atrophy; and e) hot cross bun sign in a T2 image.

lokálně zvýšený aparentní difúzní koeficient (apparent diffusion coefficient; ADC) v pedunculi cerebellares medii a pontu při srovnání s PSP senzitivitu 91 % a specifitu 84 % [68].

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie

Vyšetření jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (single photon emission computed tomography; SPECT) s ligandy vážícími se na dopaminový transportér jako [¹²³I]beta-CIT umožňují v časném stadiu PS diagnostikovat presynaptickou poruchu ve striatu. Výrazná asymetrie signálu korespondující s druhostranným výraznějším postižením končetin podporuje diagnózu PN. SPECT vyšetření postsynaptických D2 receptorů s [¹²³I] IBMZ může být přínosné v diferenciální diagnostice mezi PN a atypickým PS. Obě vyšet-

ření jsou v porovnání s MR nákladná a neposkytují diagnostickou jistotu. Výsledky mohou být zkresleny lokálními atrofickými a vaskulárními změnami a rovněž medikací ovlivňující dopaminový systém.

Pozitronová emisní tomografie

Funkční vyšetření PET při použití ligandu 18-fluorodeoxyglukóza ukazuje u MSA zvýšenou aktivitu v pallidotalamických a ponto-cerebelárních spojeních a sníženou aktivitu v premotorické kůře, suplementární motorické a parietální asociační oblasti (senzitivita 85 %, specifita 96 %) [69]. Vyšetření PET se dosud v běžné klinické praxi neprovádí.

Transkraniální sonografie

Podle některých studií může UZ vyšetření mozku napomoci v diferenciální diagnos-

tice PS. Zvýšená echogenicita substantia nigra je častým nálezem u nemocných s PN, zejména před 60. rokem života. Při klinicky manifestním PS a současně normoechogenní substantia nigra a nedilatované III. komoře je PN méně pravděpodobná. Rozšíření III. komory je častější u PSP. Nález normoechogenní substantia nigra a hyperechogenního ncl. lenticularis se vyskytuje u MSA-P i PSP [70–72]. Toto levné vyšetření i přes svoji neinvazivní povahu rovněž nepatří k diagnostickým standardům.

Terapie

Léčba MSA je pouze symptomatická a v nejbližších letech nelze očekávat zavedení nové nebo dokonce kauzální léčby do rutinní praxe (tab. 3). Přibližně 40 % pacientů je rezponzivních na levodopu, ale efekt je větší-

Tab. 3. Terapie multisystémové atrofie.

Klinický příznak	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba, kompenzační postupy a pomůcky	Klinický příznak	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba, kompenzační postupy a pomůcky
Motorické			Poruchy krevního tlaku		
parkinsonský syndrom	• levodopa – 1 000–2 000 mg/den • pramipexol, ropinirol, rotigotin (agonisté dopaminu) • amantadin – 300–600 mg/den, anticholinergikum • domperidon, itoprid – potlačení nauzey a arteriální hypotenze, zlepšení motility jícnu a žaludku	• fyzioterapie – vertikalizace, chůze, sebeobsluha, respirační terapie • hole, chodítka, vozíky • ergoterapie • bezbariérové úpravy bydlení	ortostatická hypotenze	• midodrin – 2,5–5 mg 1–3x denně, poslední dávku > 4 h před spaním, periferní α_1 sympatomimetikum, může zlepšit inkontinenci moči • fludrokortizon – 0,05–0,3 mg/den, mineralokortikoid, 1–3x den	• pravidelně ráno vypít 4–5 dl vychlazené vody • zvýšení příjem tekutin a soli • kompresní punčochy až do třísel, elevace hlavy a trupu v lehu
poruchy stoje a chůze	• amantadin – 300–600 mg/den	• fyzioterapie – vertikalizace, chůze, sebeobsluha • hole, chodítka, vozíky • ergoterapie • bezbariérové úpravy bydlení	Poruchy mikce		
cerebelární třes	• propranolol – neselektivní betablokátor, riziko arteriální hypotenze a bradykardie • primidon – barbiturát, sedace • klonazepam – sedace	• ergoterapie	hyperaktivita detrusoru	• darifenacin, fesoterodin, solifenacin, tolterodin, trospium – anticholinergika • propiverin – anticholinergikum, blokátor kalciového kanálu • mirabegron – β_3-adrenergní agonista detrusoru • aplikace botulotoxinu do detrusoru	• pleny • při poruše evakuace čistá intermitentní katetrizace, permanentní močový katetr, epicystostomie • perkutánní stimulace n. tibialis posterior • augmentační cystoplastika
fokální dystonie	• botulotoxin – při aplikaci do m. sternocleidomastoideus se může zhoršit dysfagie • baklofen • klonazepam – sedace • amantadin, biperiden	• u cervikální dystonie měkký krční límec	hypoaktivita detrusoru	• tamsulosin – α_1-blokátor, off label, α_1-blokátory mohou prohloubit arteriální hypotenzi	• pleny • čistá intermitentní katetrizace • permanentní močový katetr • epicystostomie
dysartrie, dysfonie	• levodopa u hypokineticé dysartrie	• logopedická cvičení • expirační a inspirační threshold	detrusoro-sfinkterická dyssynergie	• tamsulosin, prazosin, terazosin – α_1-blokátory mohou prohloubit arteriální hypotenzi • aplikace botulotoxinu do detrusoru	• pleny • rehabilitace pánevního dna • biofeedback • čistá intermitentní katetrizace • permanentní močový katetr
dysfagie	• levodopa u parkinsonského syndromu • domperidon – vyšší riziko prodloužení QT intervalu při dávce > 30 mg/den • itoprid – 3x 50 mg před jídlem	• zahušťovadla • rehabilitace polykání • modifikovaná dieta • nazogastriční sonda • perkutánní endoskopická gastrostomie	Sexuální dysfunkce		
spasticita	• botulotoxin • baklofen • klonazepam	• prevence kontraktur	erektile dysfunkce	• sildenafil, tadalafil, avanafil – mohou prohloubit arteriální hypotenzi • intrakavernózní injekce alprostadilu nebo papaverinu	• vakuová pumpa • penilní protéza
			dyspareunie	• vaginální léčba estrogenem – zejména při vulvovaginální atrofii	• lubrikace

Tab. 3 – pokračování. Terapie multisystémové atrofie.

Klinický příznak	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba, kompenzační postupy a pomůcky	Klinický příznak	Farmakologická léčba	Nefarmakologická léčba, kompenzační postupy a pomůcky
Poruchy spánku a dýchání					
abnormní chování v REM spánku	• klonazepam 0,5–2,0 mg na noc • melatonin • zopiklon	• minimalizovat rizika pádu a zranění			
stridor		• CPAP • tracheostomie • botulotoxin do hlasivek?	obstipace	• objemová laxativa – zvětšují objem střevního obsahu a změkčuje stolici, působí jako vláknina (psyllium), bez dostatečné hydratace zhoršují zácpu • kontaktní laxativa – drážděním střevní sliznice snižují vstřebávání vody do organismu (pikosulfát, bisakodyl, čaj ze seny). • botulotoxin do m. sphincter ani internus	
syndrom spánkové apnoe		• CPAP, BPAP			
hypoventilace		• inspirační a expirační thresholdy • cough assist při zahlenění dolních cest dýchacích			
syndrom neklidných nohou	• agonisté dopaminu • opioidy				
Gastrointestinální poruchy			Poruchy chování		
drooling	• anticholinergika – atropinové kapky 3–4/den, • amitriptylin – 25–50 mg na noc • nežádoucí účinky anticholinergik – riziko sedace, arteriální hypotenze, dezorientace		úzkost a deprese	• citalopram (20–60 mg/den), escitalopram (10–20 mg/den), sertralin (50–200 mg/den), venlafaxin (75–300 mg/den), trazodon (úzkost, nespavost 75–150 mg na noc, deprese 150–300 mg na noc), mirtazapin (poruchy spánku 7,5–15 mg na noc, deprese 30–60 mg)	• psychoterapie • volnočasové aktivity
zpomalená motilita jícnu a žaludku	• domperidon – vyšší riziko prodloužení QT intervalu při dávce > 30 mg/den • itoprid – 3x 50mg před jídlem				
postprandiální hypotenze	• jako u ortostatické hypotenze	• malé porce jídla • podobně jako u ortostatické hypotenze	psychóza, delirium	• quetiapin 25–400 mg/den, může se zhoršit arteriální hypotenze • melperon 25–150 mg/den • tiaprid i.v. 100–200 mg v jedné dávce, při agitaci a nespoupráci	
obstipace	• osmotická laxativa – soli hořčiku, laktulóza, glycerol, zvětšují objem vody ve střevech	• hydratace, příjem vlákniny > 35 g/den, pohybové aktivity, manuální vybavení stolice			

BPAP – dvouúrovňový přetlak v dýchacích cestách; CPAP – trvalý přetlak v dýchacích cestách; REM – rapid eye movement

nou krátkodobý, nedostatečný a ke zlepšení stavu je zapotřebí vyšších dávek než u PN (1 000–2 500 mg/den ve 4–6 dávkách). Agonisty dopaminu pro svoji malou a jen občasnou účinnost u MSA obvykle nenasazu-

jeme a ponecháváme je pouze v případě, že u pacienta byla původně diagnostikována PN a po vysazení agonisty došlo ke zhoršení stavu. V některých případech se mohou chůze a stabilita zlepšit po amantadinu.

Vzhledem k rychlosti progresu nemoci a riziku brzké ztráty dopaminergní odpovědi je žádoucí co nejdříve titrovat levodopu a amantadin podle efektu a tolerance. V pokročilých stádiích je vhodné ověřovat

přetrvávající přínos této léčby. PS a dystonie se mohou zlepšit po anticholinergní léčbě (biperiden), která je relativně riziková pro mikční obtíže a psychické komplikace. Při aplikaci botulotoxinu pro cervikální dystonii je poměrně vysoké riziko zhoršení dysfagie. Pro oddálení ztráty soběstačnosti a prevenci komplikací (kontraktury, dekubity, sarkopenie) má dosud nedoceněný význam časné zahájení fyzioterapie a ergoterapie.

Inkontinenční pomůcky a farmakologickou léčbu mikčních obtíží zajišťuje urolog. Na erektilní dysfunkci bez výskytu ortostatické hypotenze lze opatrně vyzkoušet inhibitory fosfodiesterázy. Pro léčbu ortostatické hypotenze se osvědčil pravidelný ranní příjem 4–5 dl studené vody [73,74]. Kromě vydatné hydratace zkoušíme také zvýšený přísun soli, elastické kompresní punčochy až do třísel, jídlo v malých porcích, odpočinek a spánek se zvýšenou polohou hlavy a trupu, a pak teprve podávání sympatomimetika anebo mineralokortikoidu. Droxidopa (prekurzor noradrenalinu) ani oktreotid (analog somatostatinu, 25–50 ug s.c. 30 min před jídlem) užívaný při postprandiální hypotenzii nejsou v ČR dostupné. Blokátor noradrenergního transportéru atomoxetin nemá v ČR pro léčbu ortostatické hypotenze schválenou úhradu [75]. Pro riziko závažné arteriální hypertenze ve spánku tyto léky podáváme nejpozději 4 h před usnutím.

Na abnormní chování v REM spánku je lékem první volby klonazepam a v zahraničí jsou doporučovány i melatonin (2 mg), gabapentin (300–800 mg), pregabalin (75–150 mg) a oxybát sodný (4,5–9 g). Noční inspirační stridor a apnoické pauzy verifikované polysomnografickým vyšetřením je možno kompenzovat trvalým přetlakem v dýchacích cestách (continuous positive airway pressure; CPAP). Při těžké spánkové apnoei lze vyzkoušet dvouúrovňový přetlak v dýchacích cestách (bi-level positive airways pressure; BPAP). Parézu hlasivek a závažný stridor je možné řešit paliativní tracheostomií. Pro léčbu syndromu neklidných nohou je lékem první volby agonista dopaminu v malé dávce a v případech nedostatečného účinku oxydon v kombinaci s naloxonem. Použít lze i jiné opioidy (např. tramadol).

Poruchy artikulace, fonace a dysfagie se mohou zlepšit při respirační terapii a cílené logopedické péči. V pokročilých stádiích je však často možná jen nonverbální komunikace. Pro únik slin (drooling) jsou používány anticholinergní preparáty a v zahraničí botulotoxin injektovaný do slinných žláz. V ČR

pro tuto indikaci není schválena úhrada. Pro dysfagii jsou nutná zahušťovadla tekutin na bázi přírodních gumy, modifikovaná strava, popíjení (sipping) a později perkutánní endoskopická gastrostomie. Denní příjem energie, který je individuální (2 400–3 000 kcal), stanovuje nutriční terapeut nebo nutričník. Peristaltiku jícnu a žaludku je možné zlepšit prokinetiky a obštipaci laxativy nebo aplikací botulotoxinu do análního sfinkteru.

Bolest může souviset s hypodopaminergním stavem. Analgetickou léčbu volíme podle typu bolesti, ale často je zapotřebí vyzkoušet paracetamol, metamizol, nesteroidní analgetika, tramadol nebo kodein v kombinaci s paracetamolem, koanalgetika i botulotoxin.

Anxiózní a depresivní symptomy reagují dobře na antidepresiva. Obvykle začínáme poloviční dávkou nejnižší terapeutické dávky, kterou po týdnu zvyšujeme na dvojnásobek, a pokud se nedostaví dostatečné zlepšení do 3 týdnů, dávku ještě zdvojnásobíme. V případech psychotických příznaků a deliriálních stavů jsou podobně jako u PN preferována antipsychotika s nižší afinitou k postsynaptickým D2 receptorům ve striatu. Kognitiva (inhibitory acetylcholinesterázy) jsou u MSA neúčinná.

Na zlepšení diagnostických i terapeutických standardů u MSA se zaměřují Evropská referenční síť pro vzácná neurologická onemocnění [76] a Evropská skupina pro studium multisystémové atrofie [77]. V roce 2018 byla v ČR založena patientská organizace – Spolek pro atypické PS.

Literatura

1. Vanacore N, Bonifati V, Fabbrini G et al. Epidemiology of multiple system atrophy. ESGAP Consortium. European Study Group on Atypical Parkinsonisms. *Neurol Sci* 2001; 22(1): 97–99.
2. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112(12): 1605–1612. doi: 10.1007/s00702-005-0380-7.
3. Wenning GK, Geser F, Krismer F et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. *Lancet Neurol* 2013; 12(3): 264–274. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70327-7.
4. Kollensperger M, Geser F, Ndayisaba JP et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2604–2612. doi: 10.1002/mds.23192.
5. Mensikova K, Tuckova L, Ehrmann J et al. Unusual phenotype of pathologically confirmed progressive supranuclear palsy with autonomic dysfunction and cerebellar ataxia: case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95(46): e5237. doi: 10.1097/MD.00000000000005237.
6. Batla A, Stamelou M, Mensikova K et al. Markedly asymmetric presentation in multiple system atrophy.

Parkinsonism Relat Disord 2013; 19(10): 901–905. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.05.004.

7. Mensikova K, Matej R, Tuckova L et al. Progressive supranuclear palsy phenotype mimicking synucleinopathies. *J Neurol Sci* 2013; 329(1–2): 34–37. doi: 10.1016/j.jns.2013.03.008.

8. Nussbaum RL. Genetics of synucleinopathies. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018; 8(6): pii: a024109. doi: 10.1101/cshperspect.a024109.

9. Jellinger KA. Neuropathology of multiple system atrophy: new thoughts about pathogenesis. *Mov Disord* 2014; 29(14): 1720–1741. doi: 10.1002/mds.26052.

10. Wong YC, Krainc D. Alpha-synuclein toxicity in neurodegeneration: mechanism and therapeutic strategies. *Nat Med* 2017; 23(2): 1–13. doi: 10.1038/nm.4269.

11. Valera E, Masliah E. The neuropathology of multiple system atrophy and its therapeutic implications. *Auton Neurosci* 2018; 211: 1–6. doi: 10.1016/j.autneu.2017.11.002.

12. Benarroch EE. Brainstem in multiple system atrophy: clinicopathological correlations. *Cell Mol Neurobiol* 2003; 23(4–5): 519–526.

13. Wenning GK, Wagner S, Daniel S et al. Multiple system atrophy: sporadic or familial? *Lancet* 1993; 342(8872): 681. doi: 10.1016/0140-6736(93)91789-o.

14. Multiple-System Atrophy Research Collaboration. Mutations in COQ2 in familial and sporadic multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2013; 369(3): 233–244. doi: 10.1056/NEJMoa1212115.

15. Monzio Compagnoni G, Kleiner G, Bordoni A et al. Mitochondrial dysfunction in fibroblasts of multiple system atrophy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2018; 1864(12): 3588–3597. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.09.018.

16. Du J, Wang T, Huang P et al. Clinical correlates of decreased plasma coenzyme Q10 levels in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2018; 57: 58–62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.07.017.

17. Sasaki H, Emi M, Iijima H et al. 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. *Mol Brain* 2011; 4: 24. doi: 10.1186/1756-6606-4-24.

18. Ferguson MC, Garland EM, Hedges L et al. SHC2 gene copy number in multiple system atrophy (MSA). *Clin Auton Res* 2014; 24(1): 25–30. doi: 10.1007/s10286-013-0216-8.

19. Scholz SW, Houlden H, Schulte C et al. SNCA variants are associated with increased risk for multiple system atrophy. *Ann Neurol* 2009; 65(5): 610–614. doi: 10.1002/ana.21685.

20. Federoff M, Schottlaender LV, Houlden H et al. Multiple system atrophy: the application of genetics in understanding etiology. *Clin Auton Res* 2015; 25(1): 19–36. doi: 10.1007/s10286-014-0267-5.

21. Sailer A, Scholz SW, Nalls MA et al. A genome-wide association study in multiple system atrophy. *Neurology* 2016; 87(15): 1591–1598. doi: 10.1212/WNL.00000000000003221.

22. Gu X, Chen Y, Zhou Q et al. Analysis of GWAS-linked variants in multiple system atrophy. *Neurobiol Aging* 2018; 67: 201 e1–e4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.018.

23. Zhou X, Wang C, Chen Z et al. Association of TNF- α rs1799964 and IL-1 β rs16944 polymorphisms with multiple system atrophy in Chinese Han population. *Int J Neurosci* 2018; 128(8): 761–764. doi: 10.1080/00207454.2017.1418346.

24. Yuan X, Chen Y, Cao B et al. An association analysis of the R1628P and G2385R polymorphisms of the LRRK2 gene in multiple system atrophy in a Chinese population. *Parkinsonism Relat Disord* 2015; 21(2): 147–149. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.11.022.

25. Sklerov M, Kang UJ, Liang C et al. Frequency of GBA variants in autopsy-proven multiple system atrophy. *Mov Disord Clin Pract* 2017; 4(4): 574–581. doi: 10.1002/mdc3.12481.

26. Hama Y, Katsu M, Takigawa I et al. Genomic copy number variation analysis in multiple system atrophy. *Mol Brain* 2017; 10(1): 54. doi: 10.1186/s13041-017-0335-6.
27. Geser F, Seppi K, Stampfer-Kountchev M et al. The European Multiple System Atrophy-Study Group (EMSA-SG). *J Neural Transm (Vienna)* 2005; 112(12): 1677–1686. doi: 10.1007/s00702-005-0328-y.
28. Margraf NG, Wrede A, Deuschl G et al. Pathophysiological concepts and treatment of camptocormia. *J Parkinsons Dis* 2016; 6(3): 485–501. doi: 10.3233/JPD-160836.
29. Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4(7): 423–431. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70119-8.
30. Steiger MJ, Pires M, Scaravilli F et al. Hemiballism and chorea in a patient with parkinsonism due to a multiple system degeneration. *Mov Disord* 1992; 7(1): 71–77. doi: 10.1002/mds.870070115.
31. Salazar G, Valls-Sole J, Marti MJ et al. Postural and action myoclonus in patients with parkinsonian type multiple system atrophy. *Mov Disord* 2000; 15(1): 77–83.
32. Chen R, Ashby P, Lang AE. Stimulus-sensitive myoclonus in akinetic-rigid syndromes. *Brain* 1992; 115 (Pt 6): 1875–1888. doi: 10.1093/brain/115.6.1875.
33. Anderson T, Luxon L, Quinn N et al. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Mov Disord* 2008; 23(7): 977–984. doi: 10.1002/mds.21999.
34. Wenning GK, Colosimo C, Geser F et al. Multiple system atrophy. *Lancet Neurol* 2004; 3(2): 93–103.
35. Oertel WH, Wachter T, Quinn NP et al. Reduced genital sensitivity in female patients with multiple system atrophy of parkinsonian type. *Mov Disord* 2003; 18(4): 430–432. doi: 10.1002/mds.10384.
36. Sakakibara R, Panicker J, Simeoni S et al. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple system atrophy: a prospective cohort study. *Clin Auton Res* 2018. [in press]. doi: 10.1007/s10286-018-0550-y.
37. Ito T, Sakakibara R, Yasuda K et al. Incomplete emptying and urinary retention in multiple-system atrophy: when does it occur and how do we manage it? *Mov Disord* 2006; 21(6): 816–823. doi: 10.1002/mds.20815.
38. Roncevic D, Palma JA, Martinez J et al. Cerebellar and parkinsonian phenotypes in multiple system atrophy: similarities, differences and survival. *J Neural Transm (Vienna)* 2014; 121(5): 507–512. doi: 10.1007/s00702-013-1133-7.
39. Low PA, Reich SG, Jankovic J et al. Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2015; 14(7): 710–719. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00058-7.
40. Orimo S, Suzuki M, Inaba A et al. 123I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(5): 494–500. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.01.009.
41. Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson disease. *Compr Physiol* 2014; 4(2): 805–826. doi: 10.1002/cphy.c130026.
42. Iodice V, Lipp A, Ahlskog JE et al. Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83(4): 453–459. doi: 10.1136/jnnp-2011-301068.
43. Moreno-Lopez C, Santamaria J, Salamero M et al. Excessive daytime sleepiness in multiple system atrophy (SLEEMSA study). *Arch Neurol* 2011; 68(2): 223–230. doi: 10.1001/archneurol.2010.359.
44. Cochen De Cock V. Sleep Abnormalities in Multiple System Atrophy. *Curr Treat Options Neurol* 2018; 20(6): 16. doi: 10.1007/s11940-018-0503-8.
45. Ozawa T, Sekiya K, Aizawa N et al. Laryngeal stridor in multiple system atrophy: clinicopathological features and causal hypotheses. *J Neurol Sci* 2016; 361: 243–249. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.007.
46. Ohshima Y, Nakayama H, Matsuyama N et al. Natural course and potential prognostic factors for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy. *Sleep Med* 2017; 34: 13–17. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.020.
47. Stankovic I, Krismer F, Jesic A et al. 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(7): 857–867. doi: 10.1002/mds.25880.
48. Gerstenecker A. The neuropsychology (broadly conceived) of multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Arch Clin Neuropsychol* 2017; 32(7): 861–875. doi: 10.1093/arclin/acx093.
49. Brown RG, Lacomblez L, Landwehrmeyer BG et al. Cognitive impairment in patients with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2010; 133 (Pt 8): 2382–2393. doi: 10.1093/brain/awq158.
50. Kao AW, Racine CA, Quitania LC et al. Cognitive and neuropsychiatric profile of the synucleinopathies: Parkinson disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23(4): 365–370. doi: 10.1097/WAD.0b013e3181b5065d.
51. Kollensperger M, Geser F, Seppi K et al. Red flags for multiple system atrophy. *Mov Disord* 2008; 23(8): 1093–1099. doi: 10.1002/mds.21992.
52. Tison F, Wenning GK, Volonte MA et al. Pain in multiple system atrophy. *J Neurol* 1996; 243(2): 153–156.
53. Schrag A, Sheikh S, Quinn NP et al. A comparison of depression, anxiety, and health status in patients with progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010; 25(8): 1077–1081. doi: 10.1002/mds.22794.
54. Katzenschlager R, Lees AJ. Olfaction and Parkinson's syndromes: its role in differential diagnosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(4): 417–423.
55. Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008; 71(9): 670–676. doi: 10.1212/01.wnl.0000324625.00404.15.
56. Koga S, Aoki N, Uitti RJ et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. *Neurology* 2015; 85(5): 404–412. doi: 10.1212/WNL.0000000000001807.
57. Singer W, Berini SE, Sandroni P et al. Pure autonomic failure: predictors of conversion to clinical CNS involvement. *Neurology* 2017; 88(12): 1129–1136. doi: 10.1212/WNL.0000000000003737.
58. Kaufmann H, Norcliffe-Kaufmann L, Palma JA et al. Natural history of pure autonomic failure: a United States prospective cohort. *Ann Neurol* 2017; 81(2): 287–297. doi: 10.1002/ana.24877.
59. Shimohata T, Aizawa N, Nakayama H et al. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 30: 1–6. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.04.011.
60. Batla A, De Pablo-Fernandez E, Erro R et al. Young-onset multiple system atrophy: Clinical and pathological features. *Mov Disord* 2018; 33(7): 1099–1107. doi: 10.1002/mds.27450.
61. Calandra-Buonaura G, Guaraldi P, Sambati L et al. Multiple system atrophy with prolonged survival: is late onset of dysautonomia the clue? *Neurol Sci* 2013; 34(10): 1875–1878. doi: 10.1007/s10072-013-1470-1.
62. Petrovic IN, Ling H, Asi Y et al. Multiple system atrophy-parkinsonism with slow progression and prolonged survival: a diagnostic catch. *Mov Disord* 2012; 27(9): 1186–1190. doi: 10.1002/mds.25115.
63. Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy. *N Engl J Med* 2015; 372(3): 249–263. doi: 10.1056/NEJMra1311488.
64. Chelban V, Bocchetta M, Hassanein S et al. An update on advances in magnetic resonance imaging of multiple system atrophy. *J Neurol* 2019; 266(4): 1036–1045. doi: 10.1007/s00415-018-9121-3.
65. Burk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities („the cross sign“) are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord* 2001; 16(3): 535.
66. Brooks DJ, Seppi K, Neuroimaging Working Group on MSA. Proposed neuroimaging criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009; 24(7): 949–964. doi: 10.1002/mds.22413.
67. Bajaj S, Krismer F, Palma JA et al. Diffusion-weighted MRI distinguishes Parkinson disease from the parkinsonian variant of multiple system atrophy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12(12): e0189897. doi: 10.1371/journal.pone.0189897.
68. Paviour DC, Thornton JS, Lees AJ et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22(1): 68–74. doi: 10.1002/mds.21204.
69. Tang CC, Poston KL, Eckert T et al. Differential diagnosis of parkinsonism: a metabolic imaging study using pattern analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9(2): 149–158. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70002-8.
70. Walter U, Dressler D, Probst T et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64(11): 1635–1640. doi: 10.1001/archneur.64.11.1635.
71. Bouwmans AE, Vlaar AM, Surljies K et al. Transcranial sonography for the discrimination of idiopathic Parkinson's disease from the atypical parkinsonian syndromes. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 121–146. doi: 10.1016/S0074-7742(10)90009-3.
72. Hellwig S, Reinhard M, Amtege F et al. Transcranial sonography and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the differential diagnosis of parkinsonism: a head-to-head comparison. *Eur J Neurol* 2014; 21(6): 860–866. doi: 10.1111/ene.12394.
73. Deguchi K, Ikeda K, Sasaki I et al. Effects of daily water drinking on orthostatic and postprandial hypotension in patients with multiple system atrophy. *J Neurol* 2007; 254(6): 735–740. doi: 10.1007/s00415-006-0425-3.
74. Mathias CJ, Young TM. Water drinking in the management of orthostatic intolerance due to orthostatic hypotension, vasovagal syncope and the postural tachycardia syndrome. *Eur J Neurol* 2004; 11(9): 613–619. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00840.x.
75. Palma JA. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease and other synucleinopathies: Introduction to the series. *Mov Disord* 2018; 33(3): 347–348. doi: 10.1002/mds.27347.
76. European Reference Network on Rare Neurological Diseases. [online]. Available from URL: <http://www.ern-rnd.eu/>.
77. European Multisystem Atrophy Study Group. [online]. Available from URL: <http://www.emsa-sg.org/>.