

Um caso de atrofia multissistémica

A case of multiple system atrophy

Ana Bastos*, Tiago Silva**, Mariana Bento***, José Luís Ducla-Soares§

Resumo

Os autores descrevem um caso de atrofia multissistémica num homem de 54 anos, tendo como manifestações iniciais tonturas, síncope e disfunção sexual. O exame objectivo e testes da função autonómica revelaram sinais de parkinsonismo, disautonomia e disfunção cerebelosa. A terapêutica sintomática permitiu reverter parcialmente as queixas. Ao caso clínico segue-se uma revisão da literatura sobre a atrofia multi-sistémica.

Palavras chave: Atrofia multissistémica, parkinsonismo, disautonomia, disfunção cerebelosa

Abstract

The authors describe a case of multiple system atrophy in a 54 year-old man, with dizziness, syncope and sexual dysfunction as the initial symptoms. Signs of parkinsonism, dysautonomia and cerebellar dysfunction were shown on physical examination and autonomic function tests. Conservative treatment led to clinical improvement. A review of multiple system atrophy was made following this clinical case.

Key words: Multiple system atrophy, parkinsonism, dysautonomia, cerebellar dysfunction

Introdução

A atrofia multissistémica (AMS) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela ocorrência de sintomas extra-piramidais, disautonómicos e cerebelares. Cada um destes grupos de sintomas pode manifestar-se isoladamente ou em combinações variadas, levando a um espectro de apresentação da doença muito variável. A dificuldade diagnóstica que daí resulta tem levado a um subdiagnóstico da AMS e a um sobrediagnóstico da patologia que mais frequentemente se confunde com a AMS: a doença de Parkinson (DP). Uma vez que a clínica, a evolução e a terapêutica diferem nestas duas patologias, torna-se importante o reconhecimento da AMS.

Caso clínico

Um homem de 54 anos, de raça branca, natural de Lisboa, engenheiro, foi avaliado em Novembro de 2003, por tonturas, síncope e disfunção sexual.

O doente apresentava-se clinicamente bem até Janeiro de 2001, quando começou a referir tonturas de esforço esporádicas, cansaço e diminuição da sudorese ao esforço, disfunção sexual caracterizada por erecção fraca e ausência de ejaculação. Em Julho de 2001, num dia quente, após ingestão de uma refeição copiosa, acompanhada de bebida alcoólica, o doente teve um episódio de síncope durante a micção, em posição ortostática. Em Setembro de 2001, após uma viagem longa e cansativa para um país africano de clima tropical, à chegada, teve nova síncope após a micção, também na posição de pé. Cerca de 6 meses mais tarde surgiram tonturas ao assumir a posição ortostática.

Cerca de 3 meses depois, o doente começou com dificuldade crescente em descer escadas, por apresentar movimentos involuntários rítmicos inesgotáveis dos pés.

Como antecedentes pessoais salientava-se cardiopatia isquémica, tendo sido colocado *stent* coronário em 2000, na sequência de um episódio de angina de peito. A sua medicação habitual consistia apenas em clopidogrel, na posologia de 75mg diários. Negava outras terapêuticas, em particular bloqueadores-beta.

A história familiar do doente era irrelevante.

No exame objectivo apresentava bom estado ge-

*Interna do Internato Geral do Hospital de Santa Maria

**Interno do Ano Comum do Hospital de Santa Maria

***Assistente de Fisiologia e Investigadora da Unidade de Sistema Nervoso Autónomo da Faculdade de Medicina de Lisboa

§Chefe de Serviço de Medicina Interna, Professor associado de Medicina Interna, Investigador da Unidade de Sistema Nervoso Autónomo da Faculdade de Medicina de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa / Hospital de Santa Maria - Clínica Universitária de Medicina I

Recebido para publicação a 06.02.06

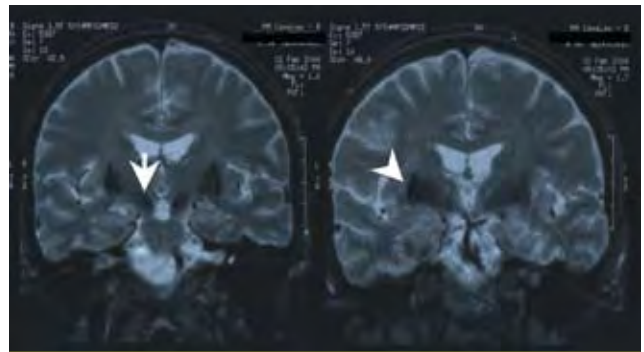
Aceite para publicação a 30.09.08

QUADRO I

Resultados laboratoriais

Glicose (mg/dL)	123
Ureia (mg/dL)	35
Creatinina (mg/dL)	0.9
AST (U/L)	18
ALT (U/L)	19
Fosfatase alcalina (U/L)	44
Gama-GT	18
Sódio (mmol/L)	143
Potássio (mmol/L)	5.5
Cloro (mmol/L)	104
Cálcio (mg/dL)	2.39
Fósforo (mg/dL)	4.21
Magnésio (mg/dL)	2.2
Ácido úrico (mg/dL)	4.7
Ferro sérico (mcg/mL)	159
CTFF (mcg/mL)	412
Ferritina (ng/mL)	39.6
β2-microglobulina (mg/L)	1.9
TSH (mIU/mL)	1.2
fT3 (pg/mL)	3.5
fT4 (ng/dL)	2.0
Proteínas totais (g/L)	68
Albumina (g/L)	43,5
Globulinas (g/L)	24,5

ral, estando alterados apenas os seguintes aspectos: hipertensão arterial marcada em decúbito (200/102 mmHg), com queda para 104/52 mmHg, ao assumir a posição ortostática. A frequência cardíaca (FC) em decúbito era de 82 batimentos por minuto (bpm), elevando-se apenas para 89 bpm em ortostatismo. No exame neurológico as funções nervosas superiores não revelavam quaisquer alterações (*score* MMS de 30/30). A avaliação dos pares cranianos revelava pupilas mióticas e pouco reactivas. Objectivava-se, em ambos os membros superiores, tremor de repouso, tônus muscular aumentado e discreto movimento



RMN crânio-encefálica. Seta: hipointensidade dos putamina e substância nigra em T2 (SE), sugerindo depósito de substâncias paramagnéticas (ferritina). Cabeça de seta: Faixa de hipersinal na margem externa dos putamina, sugestiva de degenerescência estriato-nigrica.

FIG. 1

de roda dentada. Nas provas de coordenação motora (dedo-nariz e calcanhar-jelho) era evidente ataxia bilateral do tipo cerebelosa; os movimentos rápidos e alternados eram de pequena amplitude, irregulares e desorganizados. Havia hiperreflexia osteotendinosa, mais marcada nos membros inferiores, com área reflexogénea aumentada e clônus inesgotável dos pés. Os movimentos oculares não apresentavam alterações.

Os exames laboratoriais de rotina revelaram-se normais (*Quadro I*).

A avaliação funcional do Sistema Nervoso Autónomo (SNA) mostrou disfunção moderada do Sistema Nervoso Parassimpático (SNPS), disfunção simpática adrenérgica com queda patológica dos valores de pressão arterial com o ortostatismo, e disfunção simpática colinérgica com diminuição da densidade das glândulas sudoríparas (*Quadro II*).

O teste de Tilt mostrou queda patológica da pressão arterial, frequência cardíaca e débito cardíaco, com a passagem rápida da posição de ortostatismo para o decúbito.

A electromiografia anal evidenciou perda crónica de unidades motoras a nível do esfíncter anal, compatível com uma desinervação dessas fibras musculares.

A ressonância magnética (RMN) mostrou imagens sugestivas de depósito de substâncias paramagnéticas (ferritina) nos putamina e substância nigra, e de degenerescência estriato-nigrica (*Fig. 1*).

Os múltiplos sintomas e sinais neurológicos podem ser organizados em grupos:

QUADRO II

Avaliação funcional do SNA

	Valores de referência*	Valores do doente
Avaliação do SNS adrenérgico		
Δ PO (mmHg)	-20	-63,3
Δ PE (mmHg)	+5 a +17	+3,3
Avaliação do SNS colinérgico		
Densidade glândulas sudoríparas mão (gl/cm ²)	200	140
Densidade glândulas sudoríparas pé (gl/cm ²)	160	88
Avaliação do SNPS		
R6	9	8,2
30:15	1,05	1,125
RV	1,3	1,05
Δ PO= variação da PA com o ortostatismo activo; Δ PE= variação da PA com o esforço isométrico; gl/cm ² = número de glândulas por centímetro quadrado de pele; R6= variação da frequência cardíaca com a respiração profunda; 30:15= variação da frequência cardíaca com o ortostatismo activo; RV= variação da frequência cardíaca com a manobra de Valsalva *Para a faixa etária do doente		

As tonturas, os episódios de síncope, a disfunção eréctil e a hipoidrose descritos pelo doente, associados às pupilas hipoactivas e à queda patológica da TA com o ortostatismo (com pequena compensação da FC), perfazem um quadro de disfunção autonómica.

A dificuldade do doente em descer escadas reflecte um clónus aquileano extremamente marcado, que foi depois também evidenciado no exame objectivo. Este, juntamente com a hiperreflexia, é testemunho de um compromisso das vias piramidais.

A ataxia e a dificuldade na realização de movimentos rápidos e repetidos (adiadococinesia), são atribuíveis a uma disfunção cerebelosa.

O tremor, a rigidez e o movimento em roda dentada dos membros são um conjunto de sintomas que caracteriza o parkinsonismo.

A única patologia que pode ser responsável pelo comprometimento simultâneo do sistema nervoso autónomo (SNA), sistema nervoso central e cerebelo, e que se apresenta radiologicamente com o padrão descrito na RMN realizada pelo doente, é a atrofia multissistémica.

O doente iniciou, então, terapêutica sintomática

com dieta rica em água e sal, elevação da cabeceira da cama a 30° (para controlo da hipertensão de decúbito), fludrocortisona na dose de 0,15 mg diários e amantadina, 100 mg de 12 em 12 horas.

Foi-lhe também proposta a utilização de meias elásticas, que recusou.

Três meses após o início da terapêutica o doente encontrava-se apenas com tonturas esporádicas, e sem tremor ou novos episódios de síncope. Desde então, não se observou progressão da doença que pudesse ser objectivada através de sintomas ou do exame ao doente.

REVISÃO TEÓRICA

Introdução

Dejerine e Thomas foram os primeiros a utilizar o termo *atrofia olivopontocerebelosa* (AOPC), em 1900, para nomear uma doença degenerativa que se apresentava com disfunção cerebelosa e parkinsonismo.¹ 60 anos mais tarde, Shy e Drager descreveram uma “síndrome caracterizada pela presença de múltiplos défices neurológicos, nomeadamente disautonomia, ataxia e parkinsonismo”, de evolução progressiva e inexorável, e de natureza idiopática.²

Os conhecimentos progressivamente adquiridos no âmbito da histopatologia subjacente a esta entidade permitem englobar na designação de atrofia multissistémica as “antigas” *síndrome de Shy-Drager*, a AOPC e a *degenerescência estriato-nígrica* (DEN), que hoje se sabe serem apenas subtipos clínicos de um mesmo processo patológico subjacente.

Actualmente a AMS é definida (painel de consenso liderado pela Sociedade Autónoma Americana) como uma “doença esporádica progressiva do adulto caracterizada por disautonomia, parkinsonismo e ataxia em qualquer combinação, não explicadas por efeitos medicamentosos ou por outras patologias conhecidas”.³

Quando o parkinsonismo predomina, o termo *degenerescência estriato-nígrica* (DEN) é usado. Perante a exuberância de manifestações cerebelosas o termo “atrofia olivopontocerebelosa esporádica” é usado. Fi-

nalmente, quando a disfunção autonómica predomina utiliza-se o termo síndrome de Shy-Drager.

Na prática clínica é frequente a dificuldade no diagnóstico diferencial, pois é uma doença que se pode apresentar e evoluir de diferentes formas, consoante as áreas do sistema nervoso predominantemente atingidas.

A necessidade de distinção entre a AMS e a doença de Parkinson (DP) tem sido alvo de particular atenção, uma vez que uma proporção significativa dos doentes diagnosticados com DP apresentam, no exame neurológico, outros sinais não extra-piramidais e, na autópsia, as alterações típicas da AMS.

Epidemiologia⁽⁴⁾

A AMS atinge mais frequentemente doentes do sexo masculino (1,4:1) e tem maior incidência na 5^a e 6^a décadas de vida, com média de incidência aos 53 anos.

De facto, vários estudos têm revelado que 10 a 20% dos doentes diagnosticados como tendo DP, têm também diversas manifestações não extra-piramidais e, na autópsia, marcas histopatológicas típicas de AMS e não de DP.

Assim, a prevalência estimada de AMS nos países desenvolvidos é de 3 a 15 por 100000 pessoas, chegando a 29 por 100000 na população com mais de 55 anos.

Etiologia e Fisiopatologia

A etiologia da AMS é, actualmente, indefinida. Apenas dados epidemiológicos associam a exposição a algumas substâncias, como solventes orgânicos, aditivos plásticos, pesticidas e metais, a um maior risco de desenvolver MAS, e o tabagismo a um menor risco.

À observação macroscópica o cérebro pode ser normal, mas quando há importante degenerescência do sistema olivopontocerebeloso pode verificar-se diminuição do volume do cerebelo, pedúnculos cerebelosos, bulbo e protuberância, e descoloração do pallidum, putamen e substância nigra.⁵

Foi a descrição das alterações histopatológicas presentes no tecido nervoso destes doentes que permitiu estabelecer o conceito de unidade nosológica para um conjunto de síndromes (Shy-Drager, AOPC, DEN) consideradas independentes até então. Por outro lado, permitiu também entender a AMS como uma patologia distinta de outras doenças degenerativas do SNC, como a Falência Autonómica Pura, a paralisia

supra-nuclear progressiva, a Doença de Parkinson ou a Doença de Alzheimer.

Histopatologicamente, a AMS caracteriza-se por perda neuronal e gliose (inespecíficas de alterações degenerativas) e inclusões típicas nos oligodendrocitos, na ausência de corpos de Lewy ou agregados neurofibrilares.⁶ As inclusões citoplasmáticas oligodendrocíticas (marca diagnóstica da doença) são eosinofílicas, argirófilas, e podem ser identificadas por métodos imunológicos, uma vez que são positivas para ubiquitina e α -sinucleína.⁷

Estas alterações encontram-se disseminadas pelo SNC dos doentes afectados, sendo contudo predominantes em algumas regiões, o que determina a clínica dominante.

Assim, a degenerescência em locais como o putamen e substância nigra determinam a semiologia extra-piramidal (parkinsonismo), a degenerescência de núcleos intermediolaterais da medula, do núcleo de Onuf e do locus ceruleus levam a disautonomia, e a atrofia dos núcleos olivares, pânticos e cerebelosos resulta em ataxia.² Outros núcleos do SNC, como os piramidais, podem ser atingidos, originando semiologia neurológica mais florida. O córtex associativo é pouco afectado.

Não está estabelecida a relação de causa e efeito entre as alterações histológicas típicas (nomeadamente as inclusões oligodendrocíticas de α -sinucleína) e a degenerescência neuronal ou a gliose reactiva, estando em aberto se são causa, consequência ou epifenómeno. Contudo as inclusões oligodendrocíticas parece precederem as alterações neuronais.

Clínica

A doença aparece mais frequentemente em indivíduos de meia-idade ou idosos, manifestando-se com uma combinação variável de parkinsonismo, disautonomia e disfunções cerebelosa e cortico-espinal.⁸

Caracteristicamente, os sinais de disautonomia surgem com intervalo inferior a 2 anos em relação aos sinais motores.

Algumas particularidades do parkinsonismo da AMS podem ajudar no diagnóstico diferencial com a DP, como o domínio da bradicinesia e rigidez. Também o tremor é pouco exuberante e a resposta à L-Dopa é fraca ou transitória.⁹ Estes achados e a presença de disautonomia ou outros sinais neurológicos não extra-piramidais sugerem fortemente o diagnóstico de AMS.

No decorrer da doença vão-se acumulando sintomas de hipotensão ortostática, disfunção vesical, obstipação, anidrose, xerostomia e xeroftalmia, que resultam da disfunção autonómica. Também podem surgir desequilíbrio, tremor de intenção e disartria por disfunção cerebelosa, e incontinência, paralisia espástica, disfagia e disфония por lesão piramidal. Finalmente, podem sobrevir também atrofia muscular e fasciculações, como consequência da neuropatia periférica.

Nas fases terminais a disfunção laríngea é responsável por morbidade marcada e mortalidade significativa, quando é complicada por pneumonia, asfixia, apneia do sono ou morte súbita.

As funções corticais superiores associativas estão normalmente preservadas, o que torna habituais os sintomas depressivos reactivos.^{2,10}

Exames complementares

Alguns exames que testam as funções vegetativas permitem documentar as disautonomias e estabelecer prognósticos, visto a gravidade e distribuição dos défices vegetativos serem preditivos da taxa de progressão da doença.

Diversos testes autonómicos, como o doseamento sérico de noradrenalina e outros neurotransmissores, e sua variação com as alterações posturais, têm interesse diagnóstico. Também o teste de Tilt, que avalia a variação da frequência cardíaca e da pressão arterial com as alterações posturais ou actividade física, pode ser valioso para o diagnóstico. Finalmente, a quantificação de secreções colinérgicas, através dos testes de função sudomotora e de função lacrimal (teste de Schirmer), e os exames urodinâmicos, podem também fornecer dados.^{2,10}

A ressonância magnética (RM) pode mostrar imagens características da MAS, como a hipointensidade dos putamina em ponderação T2, a atrofia do tronco cerebral e as alterações de sinal dos pedúnculos cerebelosos médios.¹¹ Estes achados são muito importantes para o diagnóstico diferencial com a DP. Também a tomografia com emissão de positrões (PET) com administração endovenosa de F-dopamina mostra alterações na AMS de longa duração, como a redução da taxa de influxo no núcleo caudado e no putamen.²

Os estudos electrofisiológicos, como a electromiografia do esfíncter anal e os potenciais evocados, também ajudam ao diagnóstico desta patologia, pois

permitem documentar o envolvimento piramidal, o atingimento de algumas vias superiores, como a via olivopontocerebelosa, e a preservação de funções corticais associativas.¹²

Terapêutica

Não existe nenhuma intervenção com capacidade de modificar a história natural da doença, pelo que a terapia se baseia apenas em medidas sintomáticas e gerais. A hipotensão ortostática pode ser melhorada pela suplementação com água e sal,¹³ café pré-prandial, próteses pressoras externas, fármacos vasoconstritores periféricos, como a efedrina e o midodrine, ou ainda fármacos que retêm a volemia como a desmopressina e a fludrocortisona.¹⁴ Em doentes que desenvolvem disfagia é benéfico adoptar uma dieta mole com suplementos alimentares e, eventualmente, a alimentação por sonda naso-gástrica. Finalmente, a obstipação é também um problema recorrente e grave nesta patologia, cuja terapêutica passa também por medidas gerais como uma dieta rica em fibras, a lactulose, os microclisteres, e até a extracção manual intermitente.¹⁵

A terapia do parkinsonismo (L-DOPA) tem uma resposta apenas discreta na generalidade dos doentes com AMS.

O apoio a nível social, familiar e psicológico é fulcral, uma vez que estes doentes perdem progressivamente capacidades funcionais, deixando de se poderem deslocar, alimentar ou comunicar, mas mantêm a consciência preservada.¹⁶

Prognóstico

A história natural da doença é a de uma progressão inexorável para a acumulação de disfunções em múltiplas áreas do sistema nervoso e a gradual incapacidade funcional do doente. O aparecimento de disartria e disfagia são exemplos específicos de sinais de mau prognóstico.¹⁷ A total dependência surge, em média, 5 a 8 anos após os primeiros sintomas e a morte sobrevém pouco depois¹⁸ por disfunção laríngea, que predispõe a pneumonias e morte súbita durante o sono, ou por arritmias fatais (devido à hipersensibilidade de desinervação). ■

Bibliografia

- Déjerine J, Thomas AA: L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse: Nouv Iconog Salpetrière 1900, 13:330-370.
- Low P, Bannister R. Multiple system atrophy and pure autonomic failure. In: Low P. (Ed) Clinical autonomic disorders: evaluation and management.

- Philadelphia: Lippincott Raven. 1997:555-575.
3. 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; 46:1470.
 4. Vanacore N. Epidemiology of multiple system atrophy. *Neurological Sciences* 2001; 22:97-99.
 5. Dickson DW, Lin W, Liu WK et al. Multiple system atrophy: a sporadic synucleinopathy. *Brain Pathol* 1999; 9:721-732.
 6. Jaros E, Burn DJ. The pathogenesis of multiple system atrophy: past, present, and future. *Mov Disord* 2000; 15:784-788.
 7. Spillantini MG. Filamentous alpha synuclein inclusions link MSA with Parkinson and dementia with Lewy bodies. *Neur Sci Lett* 1998; 251:205-208.
 8. Wenning GK., Seppi K, Scherfler C et al. Multiple system atrophy. *Semin Neurol.* 2001; 21:33-40.
 9. Colosimo C, Albanese A, Hughes AJ et al. Some specific clinical features differentiate multiple system atrophy (striatonigral variety) from Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1995; 52:294-298.
 10. Bannister R, Mathias CJ. Clinical features and evaluation of the primary chronic autonomic failure syndromes. In: Mathias, C.J., Bannister, R. (Eds). *Autonomic failure: a textbook of clinical disorders of the autonomic nervous system.* Oxford: Oxford Medical Publishers. 1999:307-316.
 11. Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol* 2002; 59:835-842.
 12. Gilad R, Giladi N, Korczyn AD et al. Quantitative anal sphincter EMG in multisystem atrophy and 100 controls. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:596-599.
 13. Shannon JR, Diedrich A, Biaggioni I et al. Water drinking as a treatment for orthostatic syndromes. *Am J Med* 2002; 112:355-360.
 14. Onrot J, Goldberg MR, Hollister AS et al. Management of chronic orthostatic hypotension. *Am J Med* 1986; 80:454-464.
 15. Winge K, Rasmussen D, Werdelin LM. Constipation in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(1):13-19.
 16. Christine C, Aminoff M. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance. *Am J Med* 2004; 117(6):412-419.
 17. Muller J, Wenning GK, Verny M et al. Progression of dysarthria and dysphagia in postmortem confirmed parkinsonian disorders. *Arch Neurol* 2001; 58:259-264.
 18. Watanabe H, Saito Y, Terao S et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125:1070-1083.