



Кафедра Неврологии и Нейрохирургии
с курсом последипломного образования
Астраханского ГМУ Минздрава России

МУЛЬТИСИСТЕМНАЯ АТРОФИЯ

Оливопонтocerebellарная атрофия

Ординатор: Ибрагимов Эмиран К.

Куратор: ассистент кафедры, к.м.н., Григорьева Юлия Григорьевна



Мультисистемная атрофия (МСА) — спорадическое прогрессирующее нейродегенеративное заболевание с поражением базальных ганглиев, ствола мозга, мозжечка, спинного мозга, проявляющееся паркинсонизмом, мозжечковой атаксией, вегетативной недостаточностью и пирамидным синдромом в различных сочетаниях.

(Quinn N., 1989; Consensus Committee..., 1996).

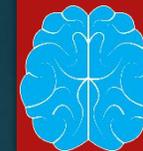
КЛАССИФИКАЦИЯ МСА



В зависимости от преобладания тех или иных синдромов выделяют 3 основных клинических типа МСА (Consensus Committee..., 1996):

- ▶ 1) **стриатонигральную дегенерацию** (стриатонигральный тип МСА), характеризующуюся преобладанием в клинической картине симптомов паркинсонизма;
- ▶ 2) **оливопунктоцеребеллярную атрофию** (оливопунктоцеребеллярный тип МСА), характеризующуюся преобладанием в клинической картине мозжечковой атаксии;
- ▶ 3) **синдром Шая-Дрейджера**, характеризующийся доминированием в клинической картине симптомов прогрессирующей вегетативной недостаточности, прежде всего ортостатической гипотензии.

В тех нередких случаях, когда невозможно выделить ведущий синдром, используют термин «смешанный тип МСА» (Quinn N., 1994).



КЛАССИФИКАЦИЯ МСА

Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy.
American Autonomic Society and American Academy of Neurology in 2007

MSA-P, "p" = parkinsonian subtype

(преобладают паркинсоноподобные симптомы)

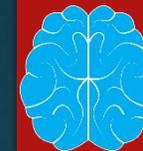
MSA-C, "c" = cerebellar dysfunction subtype

(характеризуется прогрессирующей атаксией и дизартрией)

Различные клинические варианты МСА описывались в литературе под разными названиями с конца XIX века (Pierret M., 1871; Menzel P., 1891; Royet M., Collet L., 1893).

По мнению N.Quinn (1994), один из больных, описанных J.Parkinson (1817) в «Эссе о дрожательном параличе», на самом деле страдал МСА. В 1900 г. J.Dejerine и A.Thomas описали 2 спорадических случая прогрессирующей мозжечковой дегенерации с поздним началом, сочетавшейся с паркинсонизмом и вегетативной дисфункцией, впервые используя термин «оливопонтocerebellарная атрофия» (ОПЦА), который отражал основные патоморфологические изменения у этих больных. В 1918 г. von Staufenberg впервые диагностировал оливопонтocerebellарную атрофию при жизни, выявив сочетание мозжечковых, вегетативных и паркинсонических симптомов, а при последующем патоморфологическом исследовании обнаружил изменения не только в оливах, мосте и мозжечке, но и в базальных ганглиях. В 1960 г. G.M.Shy и G.A.Drager описали 2-х больных с тяжелой вегетативной недостаточностью, сочетавшейся с паркинсонизмом, пирамидными и мозжечковыми симптомами, дистальными амиотрофиями. Патоморфологическое исследование в одном из этих случаев выявило сочетание изменений, присущих ОПЦА, с дегенерацией базальных ганглиев и симпатических нейронов боковых рогов спинного мозга.

Термин «стриатонигральная дегенерация» (СНД) был впервые предложен R.D.Adams, L. van Bogaert, H. van der Eecken (1961, описавшими 3-х больных с быстро прогрессирующим акинетико-ригидным синдромом, тремором, пирамидными знаками, дизартрией, атаксией и недержанием мочи. Патоморфологически у них были выявлены снижение численности нейронов и глиоз в скорлупе, черной субстанции, стволе и мозжечке.



РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

MSA имеет распространенность 1,9-4,9 случая на 100 000, риск заболеваемости повышается у людей старше 50 лет, но не старше 70. Поражает чаще лиц мужского пола в соотношении 1,4-1,9/1

MSA-P является более распространенным вариантом в Европе и в США, что составляет около 65% всех случаев.

В Японии MSA-C присутствует у 83,8% от числа всех пациентов с MSA. Эта разница может быть вызвана еще не полностью понятой генетической предрасположенностью и влиянием окружающей среды в патогенезе заболевания. Средняя выживаемость колеблется от 6 лет до 9 лет. По другим источникам до 15-20 лет.

Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. J Neurol Sci. 2006;249:115–21

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552412/#CR7>)

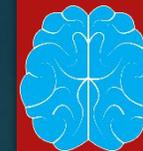
ЭТИОЛОГИЯ



В основе МСА лежит избирательная дегенерация определенных групп нервных и глиальных клеток ЦНС, причины которой остаются неизвестными. В отличие от БП, функция митохондриальной дыхательной цепи у больных МСА не изменяется, существенно не снижен и уровень естественного антиоксиданта восстановленного глутатиона в базальных ганглиях.

Таким образом, окислительный стресс, по-видимому, не играет столь важной роли в патогенезе заболевания, как при БП. Повышение общего содержания железа и ферритина в мозге у больных МСА, по-видимому, имеет неспецифический характер. P.A.Hanna et al. (1999), проанализировав сведения о 100 больных с МСА, отметили необычайно высокий процент лиц (11%), контактировавших с токсическими веществами, в том числе с органическими растворителями (n-гексан, бензен, метилизобутилкетон и др.), пестицидами, формальдегидом.

Эти данные позволили выдвинуть гипотезу, что в основе МСА лежит генетически детерминированная повышенная чувствительность центральной нервной системы к внешним токсическим факторам.



ПАТОГЕНЕЗ

Мультисистемную атрофию можно объяснить как потерю клеток и глиоз или пролиферацию астроцитов в поврежденных участках центральной нервной системы. Это повреждение образует участок, который называется глиальным рубцом.

Присутствие этих включений (также известных как включения Papp-Lantos) в центрах движения, координации, и вегетативных центрах головного мозга является определяющим гистологическим признаком MSA.

Недавние исследования (в 2015 году) показали, что основным компонентом глиальных цитоплазматических включений является альфа-синуклеин. Мутация в этом веществе, может играть определенную роль в развитии этого заболевания. Тау-белки также были обнаружены в некоторых GCIS.

<https://www.ucsf.edu/news/2015/08/131416/new-type-prion-may-cause-transmit-neurodegeneration>

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ



Оливопонтocereбеллярная дегенерация — заболевание, в основе которого лежат дегенеративные изменения определённых структур мозга — олив, вентральных ядер и волокон моста, белого вещества мозжечка и его ножек, проявляющееся прогрессирующей мозжечковой атаксией.

Оливопонтocereбеллярная атрофия впервые описана в 1900 году Ж. Дежереном и Томасом.

Этиологически и патогенетически оливопонтocereбеллярная атрофия, вероятно, гетерогенна, поскольку встречаются как спорадические, так и наследственно-семейные формы оливопонтocereбеллярной атрофии, наследующиеся как по аутосомно-доминантному, так и по аутосомно-рецессивному типу.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ

Патоморфология



Характерными патоморфологическими признаками оливопонтocereбеллярной дегенерации являются:

- ▶ асимметричная атрофия белого вещества мозжечка, выраженная в большей степени в полушариях, чем в черве, при сохранности ядерных образований мозжечка;
- ▶ сморщивание и глиоз ядер моста и дегенерация средней ножки мозжечка;
- ▶ сморщивание и глиоз олив, утрата наружных дугообразных волокон в мозжечке и дегенерация нижней ножки мозжечка;
- ▶ вторичная утрата грушевидных нейроцитов (клеток Пуркинье), главным образом из внутреннего гранулярного слоя коры мозжечка;
- ▶ полная сохранность верхней ножки и клочка мозжечка, а также узелка червя.

В большинстве случаев патологические изменения диффузны. При гистологическом исследовании в поражённых отделах мозга определяются демиелинизация нервных волокон, дегенеративные изменения нейронов и разрастание нейроглии.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ

Клиническая картина

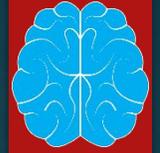


Первым симптомом спорадической формы оливопонтocereбеллярной дегенерации является атактическая походка, чаще появляющаяся в возрасте 35—40 лет, однако она может встречаться и у детей.

Затем появляется дизартрия, атаксия рук, интенционный тремор и тремор головы, иногда наблюдается повышение сухожильных рефлексов, патологические пирамидные знаки.

Часто у больных отмечается также недержание мочи, а на более поздних стадиях заболевания психические нарушения в виде депрессии или деменции, паркинсоноподобный синдром, гиперкинезы, снижение остроты зрения вследствие пигментного ретинита, офтальмоплегия, парез мимической мускулатуры, бульбарные нарушения, снижение или отсутствие сухожильных рефлексов.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ



По классификации Кенигсмарка и Вайнера различают 5 типов оливопонтocereбеллярных дегенераций.

I тип (OPCA type 1) — оливопонтocereбеллярная дегенерация Менцеля (P. Menzel, 1890) — проявляется в возрасте 30—40 лет, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В патологический процесс вовлекаются двигательные нейроны и задние корешки спинного мозга и спинно-мозжечковые пути. У больных обычно на фоне центральных параличей прогрессируют симптомы периферического пареза, наблюдаются сегментарные расстройства чувствительности.

II тип (OPCA type 2) — оливопонтocereбеллярная дегенерация Фиклера — Винклера (A. Fickler, 1911; C. Winkler, 1923) — чаще начинается в возрасте 20—30 лет, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Особенностью его является ограниченность патологических изменений в мозге, которые локализуются только в ядрах олив, моста, грушевидных нейронах, что клинически проявляется симптомами мозжечковой атаксии, преимущественно в конечностях.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ



По классификации Кенигсмарка и Вайнера различают 5 типов оливопонтocereбеллярных дегенераций.

III тип (OPCA type 3) — оливопонтocereбеллярная атрофия с дегенерацией сетчатки, описанная Фроманом (J. Froment, 1937) и Хавенером (W. Havener, 1961) — встречается в детском возрасте, наследуется по аутосомно-доминантному типу и характеризуется поражением сетчатки в виде дегенерации её ганглиозных нейроцитов и пигментной части. Клинически заболевание проявляется прогрессирующим снижением остроты зрения; иногда слепота сопровождается полной офтальмоплегией, нистагмом.

IV тип (OPCA type 4) — оливопонтocereбеллярная дегенерация Шута—Хаймакера (J. W. Schut, W. Haymaker, 1950) — начинается в юношеском или молодом возрасте, наследуется по аутосомно-доминантному типу. В патологический процесс вовлекаются VII, IX, X и XII пары черепных нервов и зубчатое ядро мозжечка. У больных наблюдаются параличи мимической и бульбарной мускулатуры.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ

По классификации Кенигсмарка и Вайнера различают 5 типов оливопонтocereбеллярных дегенераций.



V тип (OPCA type 5) — оливопонтocereбеллярная дегенерация с деменцией, офтальмоплегией и экстрапирамидными нарушениями, описана Картером (Carter) с соавторами Чандлером и Бибиным (Chandler, Vebin, 1956). Заболевание начинается в детском или молодом возрасте, наследуется по аутосомно-доминантному типу. Экстрапирамидные нарушения проявляются в виде паркинсоноподобного синдрома и сопровождаются офтальмоплегией. Клиническая картина обусловлена распространением патологический процесса на чёрное вещество, ядра глазодвигательного нерва и нейроны коры лобных долей больших полушарий мозга.

ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ



ДИАГНОСТИКА

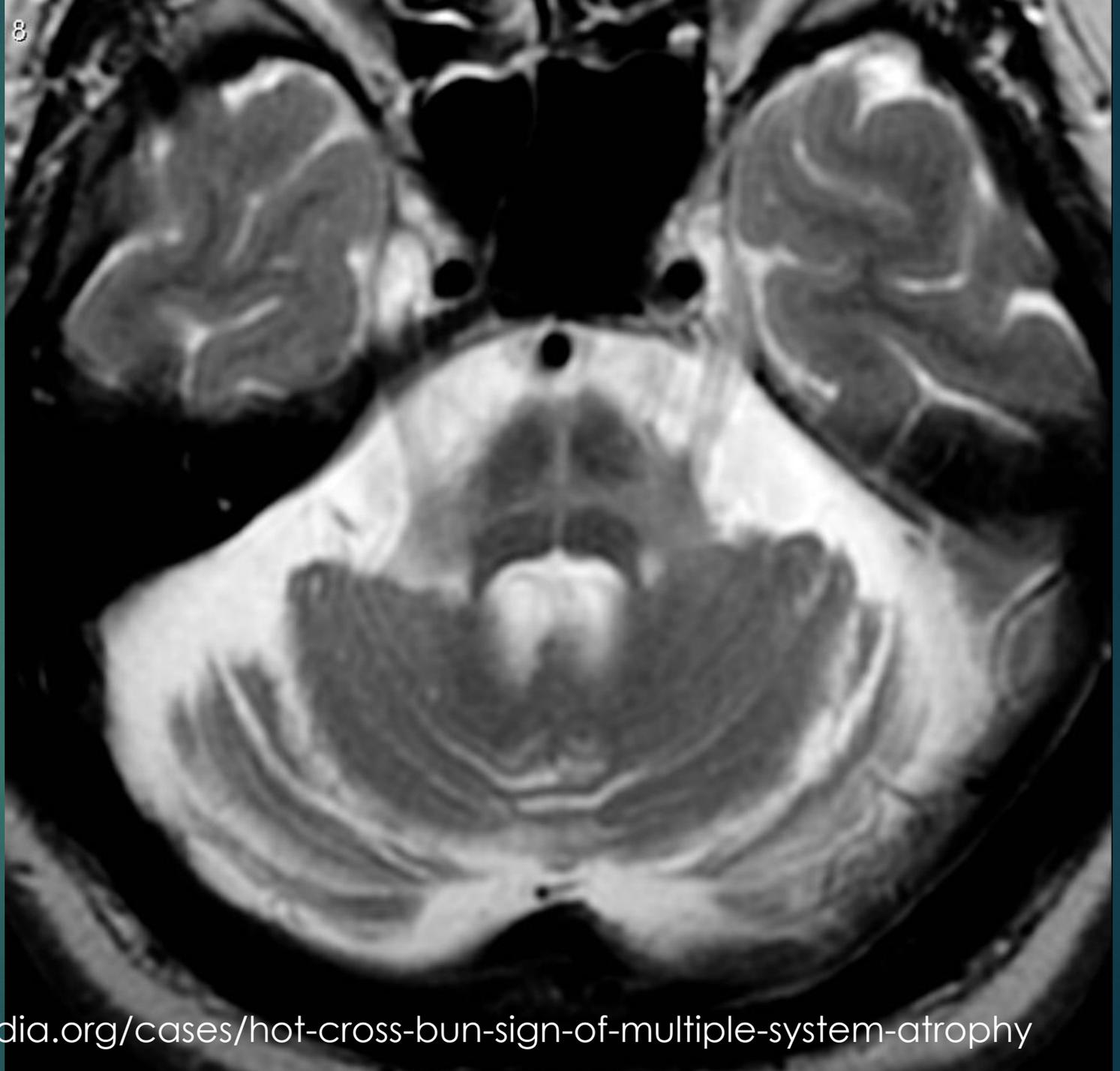
Критерии диагноза оливопонтocereбеллярной дегенерации

- Мозжечковая атаксия, дизартрия, экстрапирамидные нарушения, глазодвигательные расстройства, дисфагия, дисфония, нарушение функции сфинктеров, деменция.
- Болезнь неуклонно прогрессирует в течение 10-15 лет.
- Прямая ДНК-диагностика выявляет экспансию тринуклеотидных CAG-повторов свыше 40 копий в локусе 6p22-23 при спиноцеребеллярной атаксии первого типа или локусе 12q23-24 при спиноцеребеллярной атаксии второго типа.
- При проведении МРТ обследования определяется атрофия моста мозга и продолговатого мозга, истончение средней ножки мозжечка, расширение субарахноидальных пространств и желудочков мозга.

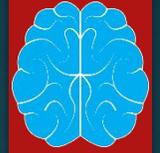
8

Диагноз устанавливают с помощью магнитно-резонансной томографии, которая при оливопонтocerebellарной атрофии выявляет истончение средней ножки мозжечка, атрофию моста и продолговатого мозга, расширение околосточной цистерны, субарахноидальных пространств и желудочков мозга.

Характерен «симптом креста» на аксиальных срезах моста, лучше всего выявляемый в T2-и диффузионно-взвешенном режиме. Отмеченная картина «креста» формируется сочетанием полосы измененного сигнала от дегенерирующих поперечных волокон моста с перпендикулярной полоской от волокон ШВА.



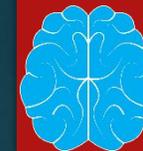
ОЛИВОПОНТОЦЕРЕБЕЛЛЯРНАЯ АТРОФИЯ



ДИАГНОСТИКА

Дифференциальный диагноз оливопонтocerebellарной дегенерации проводят с:

- ▶ мозжечковой атаксией различной этиологии,
- ▶ наследственной атаксией Фридрейха,
- ▶ наследственной атаксией Пьера Мари,
- ▶ рассеянным склерозом,
- ▶ опухольями мозжечка,
- ▶ ювенильными формами паркинсонизма и обменными заболеваниями, характеризующимися мозжечковыми нарушениями — абеталипопротеинемией, синдромом Рефсума, болезнью Хартнупа, а также лимфогистиоцитозом нервной системы.



Лечение

Лечение симптоматическое.

Препараты **L-DOPA** могут на короткое время способствовать уменьшению ригидности и гипокинезии.

В случае развития ортостатической гипотензии определенный положительный эффект отмечается при назначении **мидодрина, эритропоэтина**.

Применяют сосудисто-метаболическую терапию. Проводят курсы неспецифического общеукрепляющего лечения, массаж, лечебную физкультуру.

Прогноз

Течение заболевания медленно прогрессирующее; продолжительность жизни больных после появления первых симптомов болезни в среднем 20—25 лет.



Кафедра Неврологии и Нейрохирургии
с курсом последипломного образования
Астраханского ГМУ Минздрава России

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

Ординатор: Ибрагимов Эмиран К.

Куратор: ассистент кафедры, к.м.н., Григорьева Юлия Григорьевна



ИСТОЧНИКИ

1. Экстрапирамидные расстройства. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина М.: МЕДпресс-информ, 2002. 608 с.
2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4552412/>
3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2676993/>
3. <https://www.ucsf.edu/news/2015/08/131416/new-type-prion-may-cause-transmit-neurodegeneration>
4. <https://radiopaedia.org/cases/hot-cross-bun-sign-of-multiple-system-atrophy>
5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002658/table/table1-1756285610375328/>

Red flags for MSA, reproduced with the courtesy of Wiley and Sons

Red flag	Definition
Early instability with recurrent falls	within 3 years of disease onset
Rapid progression	“wheelchair sign”: dependent < 10 years from disease onset
Orofacial dystonia	based on clinical judgment
Camptocormia	prolonged episodes of forward trunk flexion
Pisa syndrome	prolonged episodes of lateral trunk flexion
Disproportionate antecollis	severe neck flexion, minor flexion elsewhere
Contractures of hands or feet	excluding Dupuytren’s or contracture due to other known cause
Jerky tremor	irregular postural or action tremor of the hands and/or fingers with definite myoclonus
Diurnal inspiratory stridor	based on clinical judgment
Nocturnal inspiratory stridor	based on clinical judgment
Inspiratory sighs	involuntary deep inspiratory sighs/gasps
Severe dysphonia	based on clinical judgment
Severe dysarthria	based on clinical judgment
Severe dysphagia	based on clinical judgment
REM sleep behavior disorder	intermittent loss of muscle atonia and appearance of elaborate motor activity (striking out with arms in sleep often with talking/shouting) associated with dream mentation
Sleep apnoea	prolonged arrests of breathing
Excessive snoring	increase from premorbid level, or newly arising
Cold hands/feet	new development of coldness and color change – purple/blue – of extremities, with blanching on pressure and poor circulatory return
Raynaud’s phenomenon	new emergence of painful “white fingers”
Emotional incontinence – crying	Inappropriate crying without sadness
Emotional incontinence – laughing	Inappropriate laughing without mirth
Past history of documented hypertension	based on clinical judgment