

Ortostatická hypotenze u Shyova–Dragerova syndromu

MUDr. Tomáš Vařeka, MUDr. Magdaléna Dušejovská, MUDr. Jaroslav Macášek,
prof. MUDr. Aleš Žák, DrSc., doc. MUDr. Miroslav Zeman, CSc.

IV. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze a VFN, Praha

Chronickou arteriální hypotenzí nazýváme stavy s dlouhodobě zjišťovanými hodnotami krevního tlaku (TK) < 100/65 mm Hg. Nacházíme ji při organickém poškození centrálního nervového systému (CNS) nebo u chorob periferního nervového systému (PNS), nejčastěji se setkáme s hypotenzí navozenou iatrogeně medikamenty. Klinicky nejvýznamnější je ortostatická hypotenze, která pacienty značně omezuje v běžných denních činnostech. Příklad pacienta s organickým postižením CNS – Shyovým–Dragerovým syndromem (SDS), s limitujícím symptomem ortostatické hypotenze, je popsán v následující kazuistice. SDS je vzácný a závažný typ autonomní vegetativní dysfunkce, jenž je také znám pod názvy multisystémová atrofie (MSA) či neurogenní ortostatická hypotenze. Jedná se o soubor příznaků vyplývajících z postižení autonomního nervového systému. Charakteristickými znaky jsou právě ortostatická hypotenze, dále bradykardie, porucha akomodace, anhidróza, porucha sekrece slz a slin, dysmotilita gastrointestinálního traktu (GIT) a porucha vyprazdňování močového měchýře. Patofyziologickým podkladem onemocnění jsou neurodegenerativní změny CNS v oblasti mozkového kmene s následnou atrofií a patologickým ukládáním alfa-synukleinu v těchto částech CNS. Prognóza je závažná, onemocnění zhoršuje kvalitu života a významně zkracuje přežívání nemocných.

Klíčová slova: Shyův–Dragerův syndrom, multisystémová atrofie, ortostatická hypotenze, katecholaminy, autonomní dysfunkce.

Orthostatic hypotension in Shy-Drager syndrome

Chronic arterial hypotension refers to states when the blood pressure (BP) readings are below < 100/65 mm Hg in a long term. It is encountered in organic damage to the central nervous system (CNS) or in diseases of the peripheral nervous system (PNS); drug-induced hypotension is most commonly seen. Of major clinical significance is orthostatic hypotension that significantly limits the patients in their activities of daily living. A case of a patient with organic damage to the CNS, Shy-Drager syndrome (SDS), with orthostatic hypotension as a limiting factor, is described in the present case report. SDS is a rare and serious type of autonomic vegetative dysfunction, also referred to as multiple system atrophy (MSA) or neurogenic orthostatic hypotension. It is a group of symptoms caused by the involvement of the autonomic nervous system. The characteristic features are orthostatic hypotension, bradycardia, accommodation disorder, anhidrosis, impaired tear and saliva secretion, gastrointestinal tract (GIT) dysmotility and voiding dysfunction. The underlying pathophysiology of the disease involves neurodegenerative changes in the CNS in the brainstem region with resulting atrophy and pathological deposits of alpha-synuclein in these CNS areas. The prognosis is serious; the disease decreases the quality of life and significantly reduces the survival of patients.

Key words: Shy-Drager syndrome, multiple system atrophy, orthostatic hypotension, catecholamines, autonomic dysfunction.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 382–384

Úvod

Zatímco arteriální hypertenze, která se u dospělé populace v České republice vyskytuje v 15–20 %, ve většině případů nepřináší svým nositelům žádné bezprostřední obtíže (pomineme-li dlouhodobý negativní dopad na kardiovaskulární systém a mortalitu), tak podstatně raritnější arteriální hypotenze má symptomy výrazné, které dotyčného značně limitují. Hypotenze se může vyskytovat při organickém poškození CNS jako je autonomní vegetativní dysfunkce (MSA), parkinsonský syndrom nebo Parkinsonova choroba, roztroušená skleróza nebo u chorob PNS, nejčastěji u diabetické neuropatie, amyloidózy či alkoholizmu nebo u zánětlivých polyneuritid (např. Guillainův-Barrého syndrom). Nejčastěji se setkáme s hypotenzí navozenou

iatrogeně medikamenty (hypotenziva v léčbě arteriální hypertenze, diuretika při chronickém srdečním selhání nebo tricyklická antidepresiva). Nejvýraznější klinické obtíže bývají u tzv. ortostatické hypotenze, definované poklesem systolického krevního tlaku (TKs) o 20 mm Hg a více nebo jeho poklesem pod 90 mm Hg po postavení. Charakteristickými příznaky jsou slabost, vertigo, ztráta postury s pádem, někdy i synkopou (1). Jednou z prognosticky nejzávažnějších příčin ortostatické hypotenze je již výše zmíněná degenerativní postižení CNS. V roce 1960 popsal Milton Shy spolu s Glenem Albertem Dragerem ortostatickou hypotenzi spojenou s neurologickým postižením a tento stav nazvali multisystémová atrofie (MSA) (2). V dalších letech – po několika korekcích nozolo-

gie – byla diagnóza MSA-SDS upravena a od roku 1998 se uvádí dělení na 1) cerebelární – MSA-C (cca 20 %) a 2) parkinsonskou – MSA-P (cca 80 % případů) (3). Onemocnění se řadí mezi raritní choroby, údaje o incidenci se v literatuře rozcházejí. Ve světě se odhaduje incidence MSA na 1,86–4,9/100 000/rok (4), výskyt v ČR není znám. Většina případů MSA je diagnostikována u pacientů ve věku mezi 52–55 lety (5) a postihuje dospělé jedince, muži jsou postiženi častěji než ženy, přibližně v poměru 9:1. Patofyziologickým podkladem tohoto progresivního onemocnění nervového systému jsou neurodegenerativní změny postihující striato-nigrální a olivo-ponto-cerebelární oblast CNS s jejich následnou atrofií a patologickým ukládáním alfa-synukleinu v postižených částech CNS (6). Hlavním symptomem

bývá ortostatická hypotenze, dalšími celkovými příznaky jsou únava, hubnutí, celková slabost, nevykonnost, dishydróza, změny chůze a celkového držení těla, změny grafomotoriky. Intelekt ve většině případů zůstává nezměněn, často je ale přítomna depresivní symptomatologie, zřídka se může objevit demence či zmatenost. Hlavní projevy jsou shrnuty v tabulce 1.

Diagnózu MSA můžeme většinou stanovit až po vyloučení postižení jednotlivých systémů zpětným zhodnocením klinické symptomatologie. Kromě fyzikálního vyšetření, kde bývá typická obleněná reakce zornic s mydriázou, nápadná suchost sliznic a obleněná peristaltika, je nutné provést Holterovské monitorování krevního tlaku a EKG. Zde nacházíme hypotenzi a bradykardii nereagující na zátěž vzestupem tepové frekvence. Pro jednoznačné stanovení diagnózy je podstatné prokázat pokles hladiny katecholaminů v plazmě a moči (8). Může být přítomen různě vyjádřený extrapyramidový syndrom a známky vegetativní dysfunkce (9). V diferenciálně diagnostické rozvaze musíme uvážit: vrozené postižení vegetativního nervového systému, organické onemocnění srdce, zažívacího traktu, urologické onemocnění či vrozenou poruchu metabolismu. Léčba je pouze symptomatická a je zaměřena dle vůdčí symptomatologie: při suchosti sliznic užijeme umělé slzy, jsou nutné časté výplachy úst a dostatečný pitný režim, kterým korigujeme i ztráty tekutin při poruchách pocení. Poruchy pasáže můžeme ovlivnit laxativy a prokinetiky, parkinsonský syndrom podáváním preparátů s L-dopou, depresivní syndrom antidepresivy (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu – SSRI) (10). Při močové retenci můžeme podat parasympatomimetika (pozor na bradykardii), pacienta edukujeme k autokatetrizaci močového měchýře nebo zavedeme permanentní močový katétr či epicystostomii. Uroinfekce léčíme antibiotiky dle citlivosti, event. zajistíme přípravu autovakcíny (11). Poruchy erekce lze ovlivnit sildenafilem či tadalafilem. Projevy z postižení kardiovaskulárního systému jsou klinicky nejzávažnější – bradykardii řešíme nejčastěji implantací trvalého kardiostimulátoru a symptomatickou hypotenzi alfa-sympatomimetiky (midodrin, event. hydroxyamfetamin) nebo fludrokortizonem. Dále zvyšujeme přívod sodíku o 5–10 g nad obvyklou dávkou a dbáme na dostatečnou hydrataci. Určitého zlepšení lze dosáhnout izometrickým svalovým cvičením. Nezbytnou součástí léčby je edukace nemocného, aby se vyvaroval rychlým změnám polohy (1). Prognóza je velmi vážná, pacienti umírají během 7–10 let od po-

Tabulka 1. Klinická symptomatologie – hlavní příznaky u SDS (volně podle 6, 7)

Postižený orgán	Příznaky
Centrální nervový systém	- tremor (různá intenzita a trvání) - rigidita - hypomimie - hypokineza - zpomalené psychomotorické tempo - přerušovaný REM spánek - spánková apnoe
Smyslové orgány	- porucha akomodace (rozmazané vidění) - porucha tvorby slz a slin - změna chuti k jídlu
Kardiovaskulární systém	- bradykardie - hypotenze (chronická klidová i ortostatická)
Gastrointestinální systém	- gastrektazie – evakuační porucha žaludku - dolichokolon, distenze střeva - zpomalená peristaltika – zácpa, subileus, ileus
Urogenitální systém	- močová retence - erektilní dysfunkce - retrográdní ejakulace
Celkové příznaky	- únava - celková slabost - poruchy pocení - zpomalené psychomotorické tempo - změny chůze a držení těla - myalgie - změny grafomotoriky - depresivní symptomatologie - demence - zmatenost

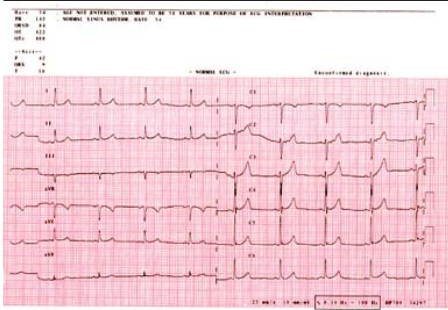
čátku onemocnění nejčastěji na infekce plicní či močového systému nebo arytmií. Do budoucna se zvažuje použití neurotransplantace (zatím probíhají experimentální studie) (10).

Kazuistika

Šestačtyřicetiletý nemocný byl přijat na naše pracoviště k vyšetření recivujících subileózních stavů provázených váhovým úbytkem přes 20 kg v posledním roce. Předtím byl hospitalizován na různých odděleních několika zdravotnických zařízení, kde byly jeho polymorfní obtíže (zhoršení visu, porucha sekrece slin a slz, závratě, porucha vyprazdňování močového měchýře a erektilní dysfunkce) uzavírány jako psychosomatické onemocnění. Až do současných obtíží nikdy vážněji nestonal, v rodině se nevyskytovala žádná závažnější onemocnění. Při přijetí dominovala výrazná ortostatická hypotenze s TK vleže 90/50 mm Hg, po postavení pacient kolaboval s téměř neměřitelným tlakem, a přitom přetrvávala bradykardie s tepovou frekvencí pod 60 tepů za minutu, bez vegetativního doprovodu, bez synkopy (na EKG sinusová bradykardie – obrázek 1). Někdy docházelo i k pádu do lůžka ze sedu (bez ztráty vědomí) v důsledku poklesu TK. Dále byla porucha akomodace s přetrvávající mydriázou (obrázek 2), obleněná peristaltika a mírně vzedmuté břicho s podezřením na distenzi močového měchýře. Po zacévkování bylo

v močovém měchýři nalezeno reziduum kolem 400 ml. Po hydrataci byl již schopen stoje, avšak velmi nestabilního, s anteflexí trupu (obrázek 3). Základní laboratorní vyšetření (krevní obraz, koagulace, biochemie) byly v normě kromě výrazně snížené hodnoty HDL cholesterolu (0,59 mmol/l). Dle dalších vyšetření: nativní snímek břicha s obrazem subileózního stavu s distenzí lienálního ohbí tračníku na 7 cm, na sonografii břicha vícečetná cholecystolitíáza, dle gastroscopie evakuační porucha žaludku a endoskopické známky duodenitidy (histologie negativní),

Obrázek 1. Ekg – sinusová bradykardie



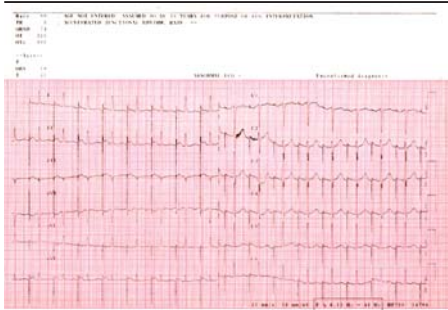
Obrázek 2. Porucha akomodace – mydriáza



Obrázek 3. Šikmý postoj
(+ zavedený močový katétr)



Obrázek 4. Ekg – stimulovaný rytmus



dle koloskopie i následné irigografie popsáno dolichokolon, při CT břicha obraz poruchy pasáže tračníkem a distenze močového měchýře. Amyloid nebyl prokázán. Ostatní zobrazovací metody (enteroklýza, rtg i CT hrudníku) byly bez patologických nálezů. Provedená konziliární vyšetření (neurologické a urologické) konstatovala smíšenou autonomní dysfunkci nejasné etiologie a hyporeaktivní detrusor, pacient byl indikován a edukován k autokatetrizaci močového měchýře. V rámci širší diferenciální diagnózy byly postupně vyloučeny autoagresivní demyelinizační onemocnění typu roztroušená skleróza, HIV, borrelióza, vrozené poruchy me-

tabolizmu (profil aminokyselin v krvi nesvědčil pro leucinózu, fenylektonurii/hyperfenylalaninemii a tyrosinemii, metabolity typické pro deficit thymidinofosforylázy (thymidin a deoxyuridin) nedetekovány, profil acylkarnitinů v krvi nesvědčil pro poruchy beta-oxidace mastných kyselin a organické acidurie). Rovněž byla vyloučena intoxikace olovem, amoniakem i rtutí. V dalším průběhu byla doplněna NMR mozku a celé páteře (s normálním nálezem) a nakonec CT PET – k vyloučení paraneoplastické příčiny autonomní dysfunkce, kde se prokázala pouze zvýšená akumulace glukózy v oblasti Waldayerova lymfatického okruhu (klinicky nevýznamná reaktivace lymfatické tkáně). Vzhledem k suspekci na multisystémovou atrofii tedy bylo doplněno vyšetření hladiny katecholaminů v plazmě a moči: v plazmě prokázána snížená hladina noradrenalinu 0,13 nmol/l (při normě 1,20–3,40) i adrenalinu – v 1. vzorku 0,39 a ve 2. vzorku 0,03 nmol/l (norma 0,10–0,80), hladina ACTH byla v normě – 6,7 ng/l (norma 1,0–50,0), odpady moči za 24 hod. byly zcela při dolní hranici normy (množství moči 2500 ml/24 h.): noradrenalin 63,25 nmol/d (norma 60–475), adrenalin 31,0 nmol/d (n. 27–110), dopamin 3942,0 nmol/d (norma 1300–2900), odpad v moči za den (DU) u kyseliny vanilmandlové (VMA) 30,8 μmol/d (norma 3–30), u kyseliny homovanilmandlové (HVA) DU 35,8 (norma 11–38) (12). Tyto výsledky potvrzují dg. SDS; hladina dopaminu byla zvýšena ještě pravděpodobně v souvislosti s předchozí léčbou levodopou s carbidopou (preparát Nakom) – byt byl lék dle doporučení před odběry vysazen. Po vyhodnocení všech nálezů a klinického stavu jsme pacienta indikovali k zavedení trvalého kardiostimulátoru (přístroj Regency SR v režimu AAIR – obrázek 4, po několika dnech pro dušnost provedena interrogace přístroje – upravena R funkce) a nasadili jsme symptomatickou léčbu hypotenze alfa-sympatomimetiky (midodrinu hydrochloridum, preparát Gutron v dávce 3× 2,5 mg denně), parkinsonský syndrom zmírněn při terapii levodopou s carbidopou (preparát Nakom v dávce 3× 275 mg). Retence moči nadále řešena autokatetrizací. Tyto léčebné kroky vedly k celkovému zlepšení, ústupu symptomatologie a zlepšení kvality života nemocného. V současné době je pacient schopen chůze s doprovodem nebo oporou hole, nepadá, zvládá sebeobsahu, zatímco před těmito opatřeními

byl upoután na lůžko a přesunů byl schopen pouze na invalidním vozíku.

Závěr

Zjištěné klinické nálezy spolu s poklesem hladiny katecholaminů svědčí pro diagnózu SDS. I když se jedná o onemocnění nevyléčitelné, lze některými kroky zmírnit závažnou symptomatologii natolik, že se pacient může opět zařadit do běžného života. V léčbě symptomatické hypotenze se dobře uplatňuje midodrin, který je nutno užívat pravidelně. Vzhledem k cenové náročnosti této léčby a nepřítomnosti jiného léku, který by byl plně hrazený zdravotní pojišťovnou, je možno požádat revizního lékaře o plnou úhradu uvedeného preparátu.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem

MŠMT ČR, MSM 0021620820

Literatura

1. Horký K. Chronická arteriální hypotenze. In: Aschermann M. Kardiologie, Praha Galén, 2004: 461–463.
2. Shy M, Drager GA. A neurological syndrome associated with ortostatic hypotension: a clinical – pathologic study. Arch Neurol 1960; 2: 511–527.
3. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008; 71: 670–676.
4. Vanacore N. Epidemiological evidence on multiple system atrophy. J Neural Transm 2005; 112: 1605–1612.
5. Ward C. An Ethical Dilemma Involving a Shy-Drage patient: A Case Study. Journal of Neuroscience Nursing, 2006; 38: 6.
6. Quinn N, Wenning GK. Multiple system atrophy. Current Opinion in Neurology 1995; 8: 323–326.
7. Benarroch EE. New finding on the neuropathology of multiple system atrophy. Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical 2002; 96: 59–62.
8. Gross G, Nagel-Hiemke M, Krause KH. Plasma Catecholamines During Activation of the Sympathetic Nervous System in a Patient with Shy-Drager Syndrome. J. Neurol. 1980; 224: 125–131.
9. Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. J. Neurol. Sci. 1999; 163: 94–98.
10. Wenning GK, Braune S. Multiple System Atrophy. CNS Drugs 2001; 15: 839–852.
11. Zámečník L, et al. Renesance autokatetrizace u dysfunkcí dolních močových cest. Česká urologie, 1211–8729, 2000; 4(3): 34–34.
12. Dušejovská M, Vařeka T, et al. Shy-Dragerův syndrom – kazuistika. Čas Lék čes 2010; 149: 225–228.

MUDr. Tomáš Vařeka

IV. interní klinika VFN
U Nemocnice 2, 128 08 Praha 2
vareka.t@seznam.cz

