

Multi sistem atrofisi ve alt üriner sistem

Multiple system atrophy and lower urinary system

Hasan S. Sağlam

Sakarya üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD.

Özet

Multi sistem atrofisi (MSA) Parkinson hastalığına benzeyen fakat klinik olarak daha ağır, erken başlayan, morbidite ve mortalitesi daha yüksek bir nörodejeneratif hastalıktır. Hastalığın alt üriner sistem semptomları tüm klinik belirtilerden önce başlayabilir. Hastalık alt üriner sistemi etkileyerek noktüri, pollaküri ve mesanenin inkomplet boşalmasının da aralarında bulunduğu bir çok şikayete neden olduğundan ürolojik açıdan ayrıca önem taşımaktadır. Benign prostat hastalığı (BPH) ile benzer yaşlarda başladığı için yanlışlıkla şikayetler BPH'ya bağlı zannedilip medikal tedaviye cevap vermeyen obstrüktif bulguları için hasta cerrahiye gidebilir. Bu durum hastaların şikayetlerinin kötüleşmesine, hasta ve hekimin memnuniyetsizliğine neden olabilmektedir. O nedenle ürolog, bazen ilk ve en belirgin şikayetler olan obstrüktif alt üriner sistem şikayetlerinin MSA'ya bağlı olmadığından veya hastada MSA olmadığından emin olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Benign prostat hiperplazisi, multisistem atrofisi, Parkinson hastalığı

Abstract

Multiple system atrophy (MSA) is similar to Parkinson's disease but it is more severe, early onset neurodegenerative disease and has a higher morbidity and mortality. The symptoms of the disease for lower urinary system may be seen before symptoms of other systems develop. Because the disease causes a lot of complaints including nocturia, frequency and incomplete emptying of the bladder by means of its degenerative effect on lower urinary system, it has a particular importance for urology. Due to similarities in respect of symptoms and findings to prostatic obstruction, some times the patients may be misdiagnosed as having benign prostatic hyperplasia (BPH) and consequently undergo prostatic surgery when medical treatment suggested to be inadequate. This event may cause the patients' complaints worsen and result in distressing outcomes for both patients and urologists. Therefore urologist should be sure if obstructive symptoms that sometimes are the only and preceding symptoms of MSA, resulted from BPH or be sure the patient has no MSA actually.

Key Words: Benign prostate hyperplasia, multiple system atrophy, Parkinson's disease

Giriş

Multi sistem atrofisi (MSA) atipik parkinsonian sendromlardan biridir (1). Özellikle erken dönemde parkinson hastalığı (PH) ile çok sık karışabilmektedir (2). Bu nedenle MSA çok defa PH tanısı konan bir hastalık olmuştur (3). MSA'nın klinik olarak PH'dan ayırımı tamamen mümkün olmasa da, ayırımın klinik olarak önemi büyüktür. Çünkü bu hastalıklar progresyon, tedaviye verdiği cevap ve prognoz yönünden oldukça önemli farklılık göstermektedir (4).

MSA sporadik olarak görülen ve yaşla birlikte artan

nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın seyrinde parkinsonian belirtilerle birlikte serebellar ataksi ve otonom sinir sistemi yetmezliği görülmektedir (5).

Otonom sinir sistemi sempatik ve parasempatik sistemden meydana gelmektedir. Bu sistem bilinç dışı olarak vücuttaki bir çok fonksiyonu kontrol ederek homeostazisi sağlamaktadır. Böylece her organ otonom sisteme bağlı olup onun tarafından regüle edilmektedir. Beyindeki bir çok bölge otonom ağı merkezidir. MSA ve diğer parkinsonian hastalıklar bu bölgeleri etkileyerek otonom sinir sisteminin çalışmasını bozabilmek-

tedir. Otonom sinir sistemiyle ilgili alanlar ayrıca diyabet, serebrovasküler olaylar, inme ve antiparkinson ilaçlar dahil bir çok ksenobiyotik tarafından etkilenebilmektedir (6).

Hastalık erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık 2 kat fazla görülmektedir. Hastalığın başlama yaşı bir çalışmada ortalama olarak 52 olarak verilmiştir (7). Hastalık insidansı da 20/100 bin olarak belirtilmektedir(8).

Patogenez

MSA'da nöral dejenerasyon sadece bazal gangliyonlarla sınırlı değildir(9). Locus cereleus, serebellar Purkinje lifleri, vagus'un dorsal motor nükleusu, medulla spinalisin intermediolateralinde yerleşen internal sfinkter ve mesanenin pregangliyonik nöronları ve Onuf nükleusu tutulan alanlar içinde yer alabilmektedir (10). Bu hastalıkta PH'dan farklı olarak dopaminerjik ve nondopaminerjik alanların yaygın tutulumu mevcuttur. Patolojik olarak ilgili alanlarda nöral kayıp, gliosis ve glial sitoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülmektedir (11). Onuf nükleusunun tutulumu zamana bağlı olup genellikle 5 yıl geçmeden nörolojik değişim görülmemektedir. Bu nedenle Onuf nükleusunun sağlam görülmesi MSA hastalığını ekarte ettirmektedir (12).

Klinik

Klinik olarak, hastalığın bulunabildiği alanlara göre farklı semptom ve bulgular olabilmektedir (11,13). Serebellar özelliklerin ön planda olduğu MSA-C ve akinetik, rijit parkinsonian semptomların önde olduğu MSA-P bu hastalığın iki alt grubunu oluşturmaktadır(14).

MSA, PH' a göre daha erken yaşta görülür, otonom disfonksiyon erken başlar ve çabuk ilerler (1). PH'da %24 oranında otonom disfonksiyon görülmesine karşılık tüm MSA hastalarında otonom disfonksiyon bildirilmiştir. PH'da postgangliyonik disfonksiyon varken MSA'da pregangliyonik disfonksiyon belirgindir (15). MSA'da postural hipotansiyon, fekal inkontinans gibi otonomik belirtiler, levodopa'ya cevapsızlık, erken motor fluktuasyonlar ve inisiyal rijiditeye ilaveten ürolojik otonom belirtiler önemli yer tutmaktadır (16).

MSA ve Alt Üriner Sistem

MSA'da görülen semptomlar hayat kalitesini bozacak niteliktedir. Alt üriner sistem ve böbrek enfeksiyonları en önemli morbidite nedenlerindedir (17). Nöral dejenerasyonun yaygınlığı klinik tabloyu şekillendirmektedir.

Dejenerasyona bağlı olarak hipotansiyon, serebellar ataksi ve parkinsonizmle birlikte yetersiz detrusor kontraksiyonu MSA'nın belirgin özelliklerindedir (18).

MSA'da thorakolomber intermediolateral ve sakral intermediolateral sütun benzer şekilde etkilenebilmektedir. Etkilenen hücreler pregangliyonik sempatik ve parasempatik nöronlardır. Bu nöronların progressif kaybı kontinans ve miksiyonu kontrol eden nöral refleksi arklarının kesintiye uğramasına sebep olmakta ve kauda ekulina hasarında meydana gelen desantralize mesane görülmektedir (19,20).

PH ve MSA'da nörodejenerasyonla veya ilaçlara bağlı olarak otonom sistem bozularak hem üriner disfonksiyon hem de erektil disfonksiyon meydana gelebilir (21). MSA 'da sıklıkla mesane kompliyansı bozulur ve sfinkter yetersizliği olur. Bu da inkontinans ataklarına veya stres inkontinansa neden olabilir (1).

Aşağıdaki durumlarda MSA akla gelmelidir:

- 1-Parkinsonla birlikte olan üriner semptomlar
- 2-Parkinsonla birlikte olan üriner inkontinans
- 3-Belirgin olarak artmış postmiksiyon rezidü idrar volümü,
- 4-Parkinsonla birlikte olan erektil disfonksiyon,
- 5-Ürolojik cerrahi sonrası bozulan mesane kontrolü (22)

MSA'da üriner semptomlar erken görülebilmektedir. Bu semptomlar % 79 hastada işeme güçlüğü, %74 noktüri, % 63 urgency, %63 urg inkontinans, % 45 pollaküri, %19 enürezis ve % 8 hastada retansiyon şeklinde olmaktadır. % 52 hastada post miksiyon rezidü volüm (PMRV) 100 ml üstünde görülmüştür (23).

PH ve MSA, alt üriner sistemi de içine alan belirgin lezyon dağılımı gösterir. PH'da otonom disfonksiyon % 58-71, MSA'da %78-96 oranında görülmüştür. Dolum fazında PH'da % 33 urgency görülürken MSA'da % 60 urgency görülmekte, 100 cc üstünde PMRV MSA'da %47 oranında görülürken PH durumunda rezidü idrar görülmemektedir(24).

MSA'da üriner inkontinans en belirgin semptom iken diğer nörolojik semptomlar hafif dereceli olabilir(25). MSA'ya bağlı semptomlar bazen BPH gibi lokal patolojik durumlarla superpoze olduğu zaman hasta gereksiz olarak cerrahiye gidebilmektedir(22). Kontraksiyon yetersiz olduğundan PMRV yüksek olabilmektedir ancak

bunun BPH'ya mı yoksa MSA'ya mı bağlı olduğu anlaşılamadığından spesifik bir bulgu değildir (26).

Ürodinamik olarak dolma fazında mesane boynunun açık olması ve EMG ile detrusör sfinkter dissinerjisi görülmesi MSA lehine yorumlanabilecek bulgulardır (24). MSA'da mesane kontrolü sağlayan alanlarda görülen nöron hasarı; AAM ve detrusörün yetersiz kasılması ile idrar tam olarak boşalmaya başlar (27).

Videourodinamik çalışmalarda mesane dolum fazında hiperrefleks mesane yokken internal sfinkterin PH'da kapalı kalmasına rağmen MSA'da hastaların yarıdan fazlasında açık kaldığı görülmüştür. Benzer şekilde EMG çalışmalarında EUS denervasyonu görülmüş; bunun da Onuf nukleus veya pudental sinirdeki liflere ait bir lezyonu gösterdiği ve bütün bunların MSA tanısına işaret ettiği belirtilmiştir(28,29).

Tanı

Semptomların hızlı progresyonu, otonomik disfonk-

siyon, serebellar belirtiler ve üst nonmotor belirtiler MSA lehine bulgulardır. Ancak her ne olursa olsun klinik durumlar üst üste gelebileceğinden tanı kesin olarak konulamaz (30, 31). MSA hastalarının üçte biri gerçek tanısı konamadan ölmektedir (32).

Klinik semptom ve bulgular tanı için yeterli değil ancak tanıyı düşündürücü olabilir. Hareket bozukluklarının asimetric olması MSA lehine bir bulgudur. Hasta yaşı daha genç ve belirtilerin ilerlemesi hızlıdır(31). Levodopa'ya iyi cevap olması ise PH lehine bir bulgudur(33).

EMG çalışmaları tanıda çok önemli yer tutmaktadır. MSA'da sinir iletimi ve iskelet kası EMG çalışmaları % 75 oranında normal gözükmemektedir fakat sfinkter EMG çalışmaları tanısız değer taşır. Aynı şekilde spinal kord ön boynuz hücre harabiyeti de tanısız bulgular vermektedir (34).

MRI ise MSA ile PH ayırımında sensitif ve spesifik

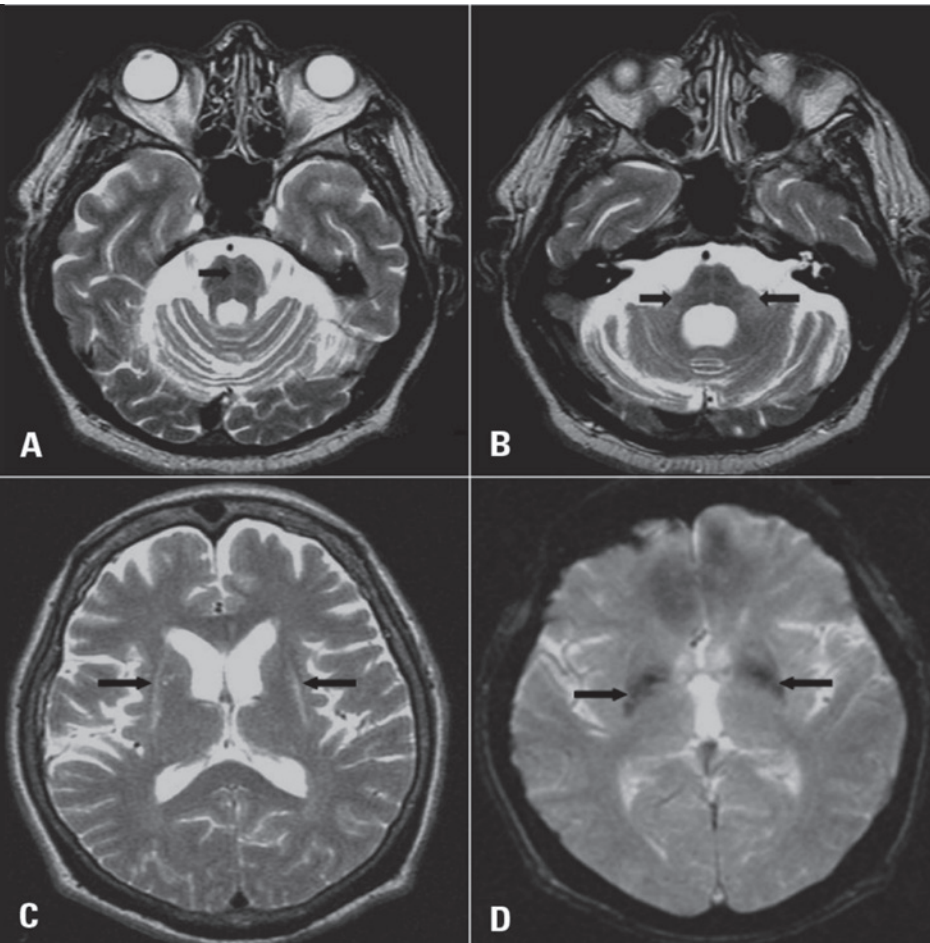
bir yöntem olarak kabul edilmektedir (31). (Şekil 1).

Tedavi

MSA olan ve alt üriner sistem şikayetleri bulunan veya birlikte BPH olduğu düşünülen hastaların tedavisinde temel amaç idrarın kontrolünü sağlamak ve inkontinansın kaçınmasıdır (1). Bu nedenle şu sırayı takip etmek yararlıdır:

1. Kateterizasyon ve antikolinergikler

MSA'da azalmış mesane kompliyansı ve yetersiz sfinkter kontraksiyonları ile inkontinans atakları ve stres inkontinans ortaya çıktığında antikolinergiklerle birlikte veya tek başına intermitan kateterizasyona başlamak ilk tedavi seçeneği olarak önerilmektedir(24,35). PMRV 100 cc'yi aştığı durumlarda kateterizasyon uygun olabilir(36). Hastalığın bu aşamaya gelmesi için başlangıcından itibaren ortalama 2 yılı aşan bir sürenin geçmesi gerekmektedir (37). Eğer rezidü idrar 100 cc altındaysa antikolinergikler daha güvenli olabilir ancak yine de üriner retansiyon riski taşımakta olduğu unutulmamalıdır(1).



Şekil 1: A ve B 'de MSA-C kesitleri, C ve D'de MSA-P kesit görüntüleri (31).

2. Alfablokörler

Alfa blokörler rezidü idrarı azaltabilir ancak MSA'da %50 kadar görülen ve çok rahatsız edici bir otonom bozukluk olan ortostatik hipotansiyona neden olabilir(38).

3. Desmopressin,

Urgency'yi azaltacak bir tedbir de idrar çıkışını desmopressin ile azaltmak olabilir. Ancak bu da sabah hipotansiyonlarına yol açabilmektedir. Ayrıca su intoksikasyonu yönünden de dikkatli olmak gerekmektedir (39).

4. Botulinum toksin

Bolinium toksini güvenli ve etkili görülmektedir ancak bu konuda henüz yeterli çalışma mevcut değildir (37).

5. Cerrahi

Kateterizasyon ve enfeksiyondan korunmak için son yöntem olarak sfinkterotomi ve sfinkterik duvar stenti veya suprapubik kateter uygulaması yapılabilir (37)

MSA'nın erken evrelerinde diğer belirtiler ortaya çıkmadan pollaküri, azalmış akım hızı ile artmış PMRV hatalı bir tanıya yol açmakta böylece obstrüktif bir durum olduğu zannedilebilmektedir. Bu durumda yapılacak bir prostat cerrahi işlemi semptomların kötüleşmesine yol açmaktadır (1). 1988 yılında Staskin ve ark TURP yapılan PH hastalarında %20 oranında de novo inkontinans tarif ederek TURP'nin PH'da inkontinans yönünden riskli olduğunu ifade etmiştir. Ancak sonraki çalışmalar bu hastaların tanısının hatalı olduğunu, asıl tanının benzer semptom ve bulgular gösteren multipl sistem atrofisi (MSA) olduğunu ortaya koymuştur (40,41).

PH bulunan kişilerde mesane çıkım obstrüksiyonu farmakoterapi ile düzeltilemiyorsa bu durum BPH'ya bağlı olarak düşünülür ve güvenle TURP yapılabilir (13). Oysa MSA varlığında yapılacak prostat operasyonu ile hasta iyileşmek yerine daha da kötüleşecektir. Kötüleşen semptomlar için antikolinergikler işe yaramamaktadır. İşeme restorasyonu amacıyla kullanılacak parasempatomimetikler de faydalı olmamakta, sempatomimetikler ise tansiyonu yükseltebilmektedir. Bu durumda eksternal artifisyonel sfinkter veya intermittan kateterizasyon gerekebilmektedir(27).

Sonuç

BPH şikayetleriyle gelen ve MSA tanısı almış hastaların obstrüktif şikayetlerinin cerrahiyle düzelmeyeceği göz önüne alınarak bu hastalarda cerrahiden uzak durmak gerekmektedir. Şikayetlerin benzerliği ve hatalı tanı

konmuş olabileceği dikkate alınarak Parkinson tanısı konan hastaların aslında MSA olup olmadığı nöroloji tarafından doğrulanmalıdır. Bu konudaki çaba hasta ve hekimin tıbbi ve medikolegal olarak istenmeyen durumlara düşmesine karşı katkı sağlayabilir.

Kaynaklar

1. Ziemssen T, Reichmann H. Treatment of dysautonomia in extrapyramidal disorders. *Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(1): 53-67
2. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Pharmacological Management of Parkinson's Disease: a National Clinical Guideline. Edinburgh, Scotland: SIGN; 2010.
3. Quinn NP. Multiple system atrophy: the nature of the beast. *J Neurol Neurosurg Ps*. June 1989;(suppl):78-89.
4. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, et al. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Ps* 2000;68:434-40.
5. Graham JG, Oppenheimer DR. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Ps* 1969;32:28-34.
6. Fowler CJ. Integrated control of lower urinary tract – clinical perspective. *Brit J Pharmacol* 2006;147: 14-24.
7. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Magalhaes M, et al. Clinical features and natural history of multiple system atrophy: an analysis of 100 cases. *Brain*. 1994;117:835-45.
8. Albanese A, Colosimo C, Lees AJ, Tonali P. The clinical diagnosis of multiple system atrophy presenting as pure parkinsonism. *Adv Neurol*.1996;69:393-8.
9. Daniel SE. The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. In: Bannister R, Mathias CJ, eds. *Autonomic failure*, 3rd ed. Oxford, Oxford Medical Publications, 1992;564-85.
10. Abrams P, Cardozo L, Fall M et al: The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167-78.
11. Wakabayashi K, Takahashi H. Cellular pathology in multiple system atrophy. *Neuropathology* 2006;26: 338-45.
12. Yamamoto T, Sakakibara R, Uchiyama T et al. When is Onuf's nucleus involved in multiple system atrophy? A sphincter electromyography study. *J Neurol Neurosurg Ps* 2005;76:1645-48
13. Roth B, Studer UE, Fowler CJ, Kessler TM. Benign prostatic obstruction and parkinson's disease— Should transurethral resection of the prostate be avoided? *J Neurol Neurosurg Ps* 2005;76:1645-48.
14. Nicoletti G, Lodi R, Condino F et al. Apparent diffusi-

- on coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2006; 129: 2679-87
15. Oka H, Yoshioka M, Morita M et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007;69:1460-5.
 16. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: Recommendations fom diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care.* 2010;16:94-9
 17. Flabeau O, Meissner WG, Tison F. Multiple system atrophy: current and future approaches to management. *Rev. Ther Adv Neurol Disord* 2010; 3(4): 249-63
 18. Bonnet AM, Pichon J, Vidailhet M et al. Urinary disturbances in striatonigral degeneration and Parkinson's disease: clinical and urodynamic aspects. *Mov Disord* 1997;12:509-13.
 19. Sung JH, Mاستri AR, Segal E. Pathology of the Shy- Drager syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978;38:253-68.
 20. Morgan C, Nadelhaft, De Groat WC. Location of bladder preganglionic neurones within the sacral parasympathetic nucleus of the cat. *Neurosc Lett* 1979;14:189-94.
 21. Kirchof K, Apostolidis AN, Mathias CJ, Fowler CJ. Erectile and urinary dysfunction may be the presenting features in patients with multiple system atrophy: a retrospective study. *Int J Impot Res* 2003;15:293-8.
 22. Chandiramani VA, Palace J, Fowler CJ. How to recognize patients with Parkinsonism who should not have urological surgery. *Br J Urol* 1997;80:100-04.
 23. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al. Urinary dysfunction and orthostatic hypotension in multiple system atrophy: which is the more common and earlier manifestation? *J Neurol Neurosur Ps* 2000;68:65-9
 24. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosur Ps* 2001;71:600-6
 25. Fowler CJ: Update on the neurology of Parkinson's disease. *NeuroUrol Urodyn* 2007;26: 103-9.
 26. Hahn K, Ebersbach G: Sonographic assessment of urinary retention in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20:1499-502.
 27. Kirby RS, Fowler CJ, Gosling J, Bannister R. Urethrovessical dysfunction in progressive autonomic failure with multiple system atrophy. *J Neurol Neurosur Ps* 1986; 49:554-62.
 28. Wenning GK, Scherfler C, Granata R, et al. Time course of symptomatic orthostatic hypotension and urinary incontinence in patients with postmortem confirmed parkinsonian syndromes; a clinicopathological study. *J Neurol Neurosur Ps* 1999;67:620-3.
 29. Mannen T, Iwata M, Toyokura Y, et al. The Onuf's nucleus and the external anal sphincter muscles in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome. *Acta Neuropathol* 1982;58:255-60.
 30. Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-6.
 31. Gama RL, Távora DFG, Bomfim RC et al. Morphometry MRI in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Arq Neuropsiquiatr* 2010;68(3):333-8
 32. Swan L, Dupont J. Multiple system atrophy. Update. *Phys Ther.* 1999;79:488-94.
 33. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
 34. Pramstaller PP, Wenning GK, Smith SJM, Beck RO, Quinn NP, Fowler CJ. Nerve conduction studies, skeletal muscle EMG, and sphincter EMG in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosur Ps* 1995;58:618-21
 35. Papatsoiris A.G., Papapetropoulos S, Singer C, Deliveliotis C. Urinary and erectile dysfunction in multiple system atrophy (MSA). *NeuroUrol Urodyn* 2008; 27: 22-7.
 36. Fowler CJ, O'Malley KJ. Investigation and management of neurogenic bladder dysfunction. *J Neurol Neurosur Ps* 2003; 74(Suppl 4):27-31.
 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: 816-23.
 38. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T et al. Are alpha-blockers involved in lower urinary tract dysfunction in multiple system atrophy? A comparison of prazosin and moxisylyte. *J Auton Nerv Syst* 2000;79:191-5.
 39. Sakakibara R, Matsuda S, Uchiyama T, Yoshiyama M, Yamanishi T, Hattori T. The effect of intranasal desmopressin on nocturnal waking in urination in multiple system atrophy patients with nocturnal polyuria. *Clin Auton Res* 2003;13:106-8.
 40. Staskin DS, Vardi Y, Siroky MB: Post-prostatectomy continence in the parkinsonian patient: the significance of poor voluntary sphincter control. *J Urol* 1988; 140:117-8.
 41. Fowler CJ: Neurological disorders of micturition and their treatment. *Rev. Brain* 1999; 122: 1213-31.

Yazışma / Correspondence

Yrd Doç Dr Hasan S. Sağlam

Sakarya üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD.

Kemalpaşa mh. Sağlık Sk. Seyirtepe Sitesi No:3,

Serdivan, Sakarya, 54100

Gsm: 0532 417 88 41

E-posta: hasanss@hotmail.com
