



## Multiple Sistem Atrophy: Sebuah Laporan Kasus

Edfina Rahmarini<sup>ID\*</sup>, Muhammad Hamdan<sup>ID\*</sup>, Priya Nugraha<sup>ID\*</sup>, Paulus Sugianto<sup>ID\*</sup>, Yudha Haryono<sup>ID\*</sup>

\* Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Airlangga; RSUD Dr. Soetomo, Surabaya, Indonesia

Penulis Korespondensi: Edfina Rahmarini (edfinarahmarinidr@gmail.com)

### ABSTRAK

**Pendahuluan:** *Multiple sistem atrophy adalah penyakit degeneratif yang dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian. Sedikit jurnal yang membahas tentang diagnosis dan penanganan multiple system atrophy secara menyeluruh.* **Kasus:** *Seorang laki-laki berusia 44 tahun datang ke poli saraf dengan keluhan kelemahan pada keempat ekstremitas dengan disertai gejala parkinsonisme yang khas. Pada pemeriksaan neurologis didapatkan gangguan fungsi serebelum. Pada pemeriksaan MRI kepala dengan kontras didapatkan gambaran khas suatu multipel system atrophy tipe cerebellar.* **Kesimpulan:** *Multipel system atrophy adalah kasus degeneratif yang bersifat jarang namun seringkali dapat menyebabkan kematian. Dibutuhkan diagnosis yang cepat dan penanganan yang memadai secara multidisiplin untuk mencegah beratnya gejala multiple system atrophy. Terapi simptomatik dan suportif sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.*

**Kata Kunci:** *diagnosis, Multipel System Atrophy, penyakit, terapi*

### ABSTRACT

**Introduction:** *Multiple system atrophy is a degenerative disease that can cause disability and even death. There are few journals that discuss the diagnosis and treatment of multiple system atrophy as a whole.* **Case:** *A 44 year old male presented to the neurological clinic complaining of weakness in all four limbs, accompanied by typical parkinsonism symptoms. On neurological examination, cerebellum dysfunction was found. On the MRI examination of the head with contrast, the typical picture of a multiple system atrophy of the cerebellar type was obtained.* **Conclusion:** *Multiple system atrophy is a degenerative case that is rare but often causes death. It takes a prompt diagnosis and adequate multidisciplinary treatment to prevent the symptoms of multiple system atrophy. Symptomatic and supportive therapy is needed to improve the quality of life for patients.*

**Key Words:** *diagnosis, Multiple System Atrophy, disease, therapy*

### PENDAHULUAN

*Multiple sistem atrophy adalah penyakit degeneratif yang dapat menyebabkan kecacatan bahkan kematian<sup>1</sup>. Multiple sistem atrophy adalah penyakit degeneratif yang memiliki gejala parkinsonisme, dengan atau tanda cerebellar dan gangguan autonomy<sup>1,2,5,7</sup>. Pasien multiple system atrophy memiliki waktu kelangsungan hidup selama 6-9 tahun setelah onset gejala<sup>1</sup>. Prevalensi multiple system atrophy sekitar 4.4 per 100.000 penduduk. Angka insidensi multiple system atrophy sekitar 2-5 per 100.000 per tahun. Usia onset seringkali*

*dilaporkan dimulai setelah usia 60 tahun. Perbandingan antara pasien laki-laki dengan perempuan adalah 1.3-1.9 dibanding 1<sup>1,6</sup>.*

*Pada umumnya multiple system atrophy dibagi menjadi dua tipe, yaitu MSA-P (tipe dominan parkinsonism) dan tipe MSA C (tipe dominan cerebellar)<sup>1, 2, 5, 7</sup>. Pembagian lainnya dari multiple system atrophy adalah probable, possible, dan definite<sup>1, 10</sup>. Untuk kriteria definite adalah pemeriksaan biopsi histopatologi postmortem pasien glial cytoplasmic inclusion bodies<sup>1,4,16</sup>. Pada artikel ini, kami melaporkan*

kasus *multiple system atrophy* tipe dominan *Cerebellar* (MSA-C).

## KASUS

Seorang laki-laki berusia 44 tahun datang ke poli saraf dengan keluhan kelemahan pada keempat ekstremitas. Pasien mengalami kelemahan ekstremitas atas dan ekstremitas bawah sejak 1 tahun sebelum masuk. Pasien mengalami kesulitan saat berjalan. Pasien harus berpegangan pada dinding atau menahan seseorang karena dia akan selalu jatuh. Pasien selalu berjalan dengan alas yang lebar untuk menopang tubuhnya. Pasien kesulitan saat menyikat gigi, dan minum air karena dia mengalami tremor terminal. Pasien mengalami kesulitan dalam berbicara, dan mengungkapkan perasaannya. Pasien juga selalu berjalan di tangga kecil. Ketika dia menulis sesuatu, tulisannya akan semakin kecil. Wajahnya tidak memiliki ekspresi. Pasien kadang merasa pusing tanpa mual dan muntah sejak 1 tahun yang lalu, tidak bertambah parah dengan perubahan posisi. Tidak ada tinnitus, tidak ada tuli.

Pasien tidak memiliki riwayat trauma, tidak demam, tidak ada kejang, tidak ada kesemutan, tidak ada sakit kepala, tidak ada riwayat tumor, tidak ada riwayat sakit punggung, tidak ada mual, tidak ada muntah, riwayat mudah lupa, dan ada sesuatu yang disangkal. Pasien memiliki riwayat hipertensi sejak 4 tahun sebelumnya dan minum obat rutin *amlodipine* 1x5 mg, riwayat diabetes, stroke, trauma maupun infeksi saraf pusat disangkal. Berdasarkan riwayat pada keluarga pasien, didapatkan keterangan bahwa ibu, paman, dan bibi pasien pernah menderita sakit yang sama dengan pasien sebelum mereka meninggal.

Pemeriksaan fisik umum menunjukkan hasil ekspresi datar pada pemeriksaan, status generalis didapatkan dalam batas normal. Pemeriksaan neurologis skala koma Glasgow E4V5M6, pasien tidak didapatkan *dysarthria*, tidak didapatkan tanda rangsang meningeal, pupil bulat isokor 3mm/3mm, refleks cahaya mata kanan dan kiri positif bilateral, gerak bola mata bisa ke segala arah, refleks kornea positif bilateral, pemeriksaan saraf fasialis dan lingualis tidak didapatkan kelainan, tidak ada gangguan fungsi menelan pada pasien.

Pemeriksaan motorik didapatkan rigiditas pada pasien. Pasien berjalan dengan postur *wide base gait*. Pemeriksaan motorik pasien pada ekstremitas atas dinilai 5/5/5/5 disisi kanan dan kiri dan pada ekstremitas bawah dinilai 5/5/5/5. Pada pemeriksaan refleks fisiologis bisep dan trisep positif 3 bilateral, refleks patella dan achilles positif 3 bilateral. Refleks patologis Hofman dan Trommer positif bilateral, refleks Babinski +/+. Pemeriksaan fungsi serebelum didapatkan *dysmetria*, *disdiadhokokinesia*, *intension tremor*, gangguan *heel to shin to knee to toe test* pada sisi kanan kiri, saat pasien berjalan postur adalah *wide*

*base*, Kolumna vertebralis tidak didapatkan kelainan. Tidak ada gangguan BAB maupun berkeringat. Pasien mengeluh tidak bisa menahan kencing dan seringkali pada malam hari bisa kencing sampai beberapa kali. Pasien sudah tidak dapat melakukan hubungan seks sejak setahun terakhir ini, pasien merasa kemampuan ereksinya berkurang dibanding setahun sebelumnya.

Pemeriksaan *rontgen Thorax* menunjukkan hasil dalam batas normal. Pada pemeriksaan laboratorium darah lengkap, fungsi hepar, fungsi ginjal, serum elektrolit, gula darah, profil lipid tidak didapatkan kelainan. Pada pemeriksaan MRI kepala dengan kontras didapatkan *multiple system atrophy* dengan tipe cerebellar (MSA-C), dan *multiple lacunar infark* pada *regio corteks subcortex fronto*, parieto temporal kanan dan kiri. Pasien kemudian diberikan pengobatan berupa tab betahistin 2x 24 mg bila ada keluhan pusing berputar, levopar 3x1, tab sifrol 1x 0,375, Tab vit B kompleks 3x1, tab clopidogrel 1x75 mg, amlodipine 1x5 mg dilanjutkan, pasien juga diberikan fisioterapi dan rehabilitasi.

## PEMBAHASAN

*Multiple system atrophy* dibagi menjadi tipe cerebellar dan parkinsonism<sup>1, 2</sup>. Pada *multiple system atrophy* tipe cerebellar didapatkan tanda gangguan fungsi serebelum seperti *nystagmus*, *dysmetria*, *ataksia*, *wide gait*.<sup>1,13,15</sup> Pada *multiple system atrophy* tipe cerebellar dapat ditemukan kelainan autonomik seperti inkontinensia urine, disfungsi ereksi, gangguan regulasi tekanan darah, maupun gangguan berkeringat<sup>1,3,8</sup>.

Berikut adalah kriteria diagnosis *multiple system atrophy*:

1. Kriteria diagnosis *probable multiple system atrophy* adalah<sup>1,7,10</sup>:

Onset usia penyakit diatas 30 tahun, progresif, sporadik dan ditandai oleh

- Kegagalan fungsi autonom: Inkontinensia urin disertai disfungsi ereksi pada laki-laki, penurunan tekanan darah *orthostatic* dalam 3 menit berdiri minimal sistolik 30 mmhg dan diastolik 15 mmhg.
- Parkinsonisme minimal respons terhadap levodopa, didapatkan bradikinesia, dengan rigiditas, tremor atau *postural instability*
- Sindroma cerebellar (*ataksia*, *dysarthria cerebellar*, *ataksia*, *dysmetria*, *nystagmus cerebellar*)

2. Kriteria diagnosis *possible multiple sistem atrophy* adalah<sup>1,7,10,17</sup>:

Onset penyakit usia diatas 30 tahun, progresif, sporadik yang ditandai dengan

- Parkinsonisme
- Sindroma cerebellar
- Minimal satu gangguan fungsi autonom (*urinary urgency*, *frequency*, *incomplete bladder*)
- Minimal satu dari gejala tambahan berikut ini:

- I. *Possible multiple system atrophy*
  - Tanda Babinski dengan hiperrefleksia
  - Suara stidor
- II. *Possible Multipel system atrophy tipe parkinsonisme (MSA-P)*<sup>1,7,10</sup>
  - Parkinsonisme progresif cepat
  - Respons levodopa jelek
  - Instabilitas postural 3 tahun dari onset motorik
  - Sindroma cerebellar
  - Disfagia dalam 5 tahun onset motorik
  - Pada pemeriksaan MRI: Didapatkan atrofi pada putamen, pedunculus cerebri media, pons atau cerebellum
  - Pada FDG-PET didapatkan hipermetabolisme pada putamen, batang otak maupun cerebellum
- III. *Probable multiple system atrophy tipe cerebellar (MSA-C)*<sup>1, 7,10</sup>
  - Parkinsonisme
  - Pada pemeriksaan MRI: didapatkan atrofi pada putamen, pedunculus cerebri media atau pons
  - FDG-PET didapatkan hipermetabolisme pada putamen
  - Pada pemeriksaan SPECT atau PET didapatkan denervasi *dopaminergic nigrostriatal presinaps*.

MSA adalah penyakit neurodegeneratif sporadis, tetapi setelah penemuan *α-synuclein gene* (SNCA) yang meningkatkan risiko kejadian MSA (*multiple system atrophy*) terutama di Kaukasia mengarahkan pentingnya predisposisi genetik pada kasus *multiple system atrophy*. Telah dilaporkan ada beberapa kasus yang jarang terjadi yang menyajikan riwayat keluarga dengan *probable multiple system atrophy* yaitu satu keluarga berasal dari Jerman dan satu keluarga berasal dari Jepang yang konsisten dengan pewarisan autosom dominan yang khas<sup>17</sup>

Pada kasus ini pasien mengalami *probable MSA C* dengan adanya riwayat beberapa anggota keluarga sebelumnya yang memiliki penyakit yang sama dengan pasien sebelum meninggal. Hal ini menambah daftar kasus *non sporadic multiple system atrophy* yang jarang dilaporkan.

Sampai saat ini tidak diketahui dengan jelas tentang pathogenesis dari *multiple system atrophy*.<sup>6,18</sup>

Beberapa penelitian terkini menjelaskan akumulasi *alpha-synuclein* di oligodendrosit, termasuk ekspresi SNCA, transfer protein neuron-oligodendrosit, gangguan degradasi protein dan mekanisme penyebaran *alpha-synuclein*.<sup>6</sup> Selain itu pada penelitian yang lainnya dijelaskan disfungsi mitokondria, termasuk adanya mutasi CO2, pengurangan koenzim Q10, disfungsi

rantai pernapasan, dan perubahan massa mitokondria. Selain itu juga dijelaskan didapatkan adanya mekanisme patogen alternatif, termasuk peradangan dan gangguan *autophagy*.<sup>5,6,12</sup>

Metode pengobatan dari *multiple system atrophy* masih banyak memerlukan pengembangan dan penelitian lebih lanjut untuk dapat menjadikan prognosis yang lebih baik pada penderita *multiple system atrophy*. Saat ini pada penderita *multiple system atrophy* dengan gejala parkinsonisme dapat diberikan levodopa.<sup>1,10,21,22</sup> Sebanyak 30-70 % pasien *multiple system atrophy* membaik dengan pemberian levodopa.<sup>1</sup> Pada kasus *restless leg syndrome* maupun dyskinesia dengan parkinsonisme pada *multiple system atrophy* diperbolehkan diberikan pramipeksol tunggal maupun dikombinasi dengan levodopa.<sup>21,22</sup> Untuk keluhan orthostatic hipotensi dapat diberikan *head up* 20-30 derajat saat pasien tidur malam, diet tinggi garam, dan menghindari obat-obatan yang memiliki efek hipotensi.<sup>1,22</sup> Pemberian *efedrin* 15-45 mg, *fludrocortisone* 100-300 mikrogram per hari dapat diberikan untuk mengurangi keluhan postural hipotensi.<sup>1,11,14,21,22</sup> Kateterisasi, pemberian *desmopressin spray* 100 mcg, maupun *oxybutirin* dapat diberikan untuk pasien yang mengalami gangguan pengosongan kandung kemih.<sup>1,10 18 ,21,22</sup>

Pemberian injeksi *papaverine intracavernous* atau *penile implant* dapat menangani disfungsi ereksi tanpa memberikan efek samping hipotensi postural pada *multiple system atrophy* seperti pada pemberian sildenafil.<sup>1, 21,22</sup> Pemberian psikoterapi, dan anti depresan SSRI TCA dapat membantu menangani gangguan emosi pada *multiple system atrophy*.<sup>1,22</sup> Pemberian diet tinggi serat maupun *laxantia* dianjurkan untuk pasien yang mengalami konstipasi.<sup>1,22</sup> Untuk gangguan pernapasan (inspirasi stridor) dianjurkan diberikan CPEP (*continuous positive airway pressure*).<sup>1,20,22</sup> Apabila pasien memiliki gangguan menelan dianjurkan pemberian makanan yang lunak, apabila pasien semakin berat tidak bisa menelan makan dianjurkan untuk melakukan pemasangan NGT dan dilanjutkan dengan pemasangan *tube gastrostomy*.<sup>1,22</sup> Terapi wicara dianjurkan untuk diberikan pada pasien MSA dengan gangguan bicara.<sup>1</sup> Walker, kursi roda, maupun tongkat tripod dapat digunakan untuk menunjang mobilitas pasien *multiple system atrophy* dengan ataksia.<sup>1,10,22</sup>

Evaluasi dan pemantauan berkala dari multidisiplin ilmu diperlukan untuk penanganan pasien *multiple system atrophy*.<sup>10</sup> Prognosis dari *multiple system atrophy* adalah *dubia ad malam*.<sup>6,12</sup> *Multipel system atrophy* adalah kasus yang sering dapat menyebabkan kematian.<sup>6</sup> Rentang waktu perburukan gejala motorik dan disfungsi autonomi menentukan perburukan dan harapan hidup pada *multiple system atrophy*.<sup>1</sup> Usia harapan hidup rata-rata pada penderita *multiple system atrophy* adalah 9 tahun sejak timbul gejala (onset).<sup>1,6,10,12</sup>

## KESIMPULAN

*Multiple system atrophy* adalah kasus degenerative yang bersifat jarang namun seringkali dapat menyebabkan kematian. Dibutuhkan diagnosis yang cepat dan penanganan yang memadai secara multidisiplin untuk mencegah perberatan gejala *multiple system atrophy*. Terapi simptomatik dan suportif sangat dibutuhkan untuk meningkatkan kualitas hidup pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- Dalhar Mohammad. 2015. *Multiple Sistem atrophy. Buku Panduan Tatalaksana Penyakit Parkinson dan Gangguan Gerak Lainnya*. Kelompok Study Movement Disorders Perhimpunan Dokter Spesialis saraf Indonesia Juli 2015 page: 87-95.
- Palma, J.-A., Norcliffe-Kaufmann, L., & Kaufmann, H. (2018). Diagnosis of *multiple system atrophy*. *Autonomic Neuroscience*, 211, 15–25. doi:10.1016/j.autneu.2017.10.007
- Donadio, V., Cortelli, P., Elam, M., Di Stasi, V., Montagna, P., Holmberg, B.,... Liguori, R. (2010). *Autonomic innervation in multiple system atrophy and pure autonomic failure*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(12), 1327–1335. doi:10.1136/jnnp.2009.198135
- Iodice, V., Lipp, A., Ahlskog, J. E., Sandroni, P., Fealey, R. D., Parisi, J. E., ... Low, P. A. (2012). *Autopsy confirmed multiple system atrophy cases: Mayo experience and role of autonomic function tests*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83(4), 453–459. doi:10.1136/jnnp-2011-301068
- Jordan, J., Shihao, C., & Biaggioni, I. (2015). *Multiple system atrophy: Using clinical pharmacology to reveal pathophysiology*. *Clinical Autonomic Research*, 25(1), 53–59. doi:10.1007/s10286-015-0271-4
- Sturm, E., & Stefanova, N. (2014). *Multiple system atrophy: Genetic or Epigenetic? Experimental Neurobiology*, 23(4), 277. doi:10.5607/en.2014.23.4.277
- Lin, D. J., Hermann, K. L., & Schmähmann, J. D. (2015). *The Diagnosis and Natural History of Multiple system atrophy, Cerebellar Type*. *The Cerebellum*, 15(6), 663–679. doi:10.1007/s12311-015-0728-y
- Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E., & Wenning, G. K. (2012). *Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy*. *The Lancet Neurology*, 11(4), 361–368. doi:10.1016/s1474-4422(12)70022-4
- Brisinda, D., Sorbo, A. R., Di Giacopo, R., Venuti, A., Bentivoglio, A. R., & Fenici, R. (2014). *Cardiovascular autonomic nervous system evaluation in Parkinson disease and multiple system atrophy*. *Journal of the Neurological Sciences*, 336(1-2), 197–202. doi:10.1016/j.jns.2013.10.039
- Fanciulli, A., Stankovic, I., Krismer, F., Seppi, K., Levin, J., & Wenning, G. K. (2019). *Multiple system atrophy*. *International Review of Neurobiology*. doi:10.1016/bs.irn.2019.10.004
- Pavy-LeTraon, A., Brefel-Courbon, C., Dupouy, J., Ory-Magne, F., Rascol, O., & Senard, J.-M. (2018). *Combined cardiovascular and sweating autonomic testing to differentiate multiple system atrophy from Parkinson's disease*. *Neurophysiologie Clinique*, 48(2), 103–110. doi:10.1016/j.neucli.2017.11.003
- Low, P. A., Reich, S. G., Jankovic, J., Shults, C. W., Stern, M. B., Novak, P., ... Mandrekar, J. (2015). *Natural history of multiple system atrophy in the USA: a prospective cohort study*. *The Lancet Neurology*, 14(7), 710–719. doi:10.1016/s1474-4422(15)00058-7
- Lin, D. J., Hermann, K. L., & Schmähmann, J. D. (2014). *Multiple system atrophy of the cerebellar type: Clinical state of the art*. *Movement Disorders*, 29(3), 294–304. doi:10.1002/mds.25847
- Kaufmann, H., Norcliffe-Kaufmann, L., Palma, J.-A., Biaggioni, I., Low, P. A., ... Singer, W. (2017). *Natural history of pure autonomic failure: A United States prospective cohort*. *Annals of Neurology*, 81(2), 287–297. doi:10.1002/ana.24877
- Tandon, R., & Pradhan, S. (2015). *Autonomic predominant multiple system atrophy in the context of Parkinsonian and cerebellar variants*. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 130, 110–113. doi:10.1016/j.clineuro.2014.09.018
- Jellinger, K. A. (2017). *Potential clinical utility of multiple system atrophy biomarkers*. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(12), 1189–1208. doi:10.1080/14737175.2017.1392239
- Chenjie Xia, Ronald B. Postuma. 2020. *Diagnosing multiple system atrophy at the prodromal stage*. Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020 link : <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00682-5>
- Jecmenica-Lukic, M., Poewe, W., Tolosa, E., & Wenning, G. K. (2012). *Premotor signs and symptoms of multiple system atrophy*. *The Lancet Neurology*, 11(4), 361–368. doi:10.1016/s1474-4422(12)70022-4
- Monzio Compagnoni, G., & Di Fonzo, A. (2019). *Understanding the pathogenesis of multiple system atrophy: state of the art and future perspectives*. *Acta Neuropathologica Communications*, 7(1). doi:10.1186/s40478-019-0730-6
- Cortelli, P., Calandra-Buonaura, G., Benarroch, E. E., Giannini, G., Iranzo, A., Low, P. A.,... Meissner, W. G. (2019). *Stridor in multiple system atrophy*. *Neurology*, 93(14), 630–639. doi:10.1212/wnl.00000000000008208
- Utsumi, H., Okuma, Y., Kano, O., Suzuki, Y., Iijima, M.,... Tomimitsu, H. (2013). *Evaluation of the Efficacy of Pramipexole for Treating Levodopa-induced Dyskinesia in Patients with Parkinson's Disease*. *Internal Medicine*, 52(3), 325–332. doi:10.2169/internalmedicine.52.8333
- Flabeau, O., Meissner, W. G., & Tison, F. (2010). *Multiple system atrophy: current and future approaches to management*. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 3(4), 249–263. doi:10.1177/1756285610375328
- Giulia Giannini, MD,\* Vincenzo Mastrangelo, MD,\* Federica Provini, MD, PhD, Andrea Droghini, MD, Annagrazia Cecere, MSc, Giorgio Barletta, MSc, Francesco Mignani, MSc, et al. 2020. *Progression and prognosis in multiple system atrophy presenting with REM behavior disorder* *Neurology*® 2020;94:1-7. doi:10.1212/WNL.00000000000009372

LAMPIRAN

