

KNOWN MSA TREATMENTS OVERVIEW 2020

© 2020 Defeat MSA Alliance
All rights reserved.

Lo scopo di questa panoramica è di riassumere i trattamenti noti per l'MSA. È solo a scopo informativo. Si consiglia a tutti i lettori di consultare i propri specialisti prima di fare qualsiasi passo. Per qualsiasi domanda relativa alla diagnosi o al trattamento, consultare il proprio medico.



Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

Trattamenti Conosciuti per l'Atrofia Multisistemica

1) Ipotensione Ortostatica

L'ipotensione ortostatica (OH) è caratterizzata da un calo della pressione sanguigna in posizione eretta, con sintomi di accompagnamento tra cui vertigini e sensazione di testa leggera. Di solito, il sistema nervoso autonomo regola la pressione sanguigna (PS) e aumenta la costrizione dei vasi sanguigni in piedi per mantenere costante la PS. Nell'MSA, i disturbi del sistema nervoso autonomo portano a ipotensione ortostatica neurogena (nOH), definita come un calo della pressione arteriosa sistolica ≥ 14 mmHg o della pressione arteriosa diastolica ≥ 6 mmHg. Se si è in posizione eretta non è possibile stare in piedi per via della vertigine, ci si deve sdraiare per abbassare la pressione sanguigna, con valori della PA sistolica in posizione seduta ≥ 14 mmHg o PS diastolica ≥ 6 mmHg che indicano la presenza di ipotensione ortostatica. (Dom 2016) Questi abbassamenti della pressione sanguigna possono portare a vertigini, problemi di mantenimento dell'equilibrio, deambulazione e aumento del rischio di cadute. nOH si verifica ovunque tra il 54% e l'81% dei pazienti con MSA(1).

1. I trattamenti non farmaceutici per OH (ipotensione ortostatica) includono la correzione di fattori aggravanti e l'implementazione di altre misure per ridurre i sintomi e il rischio di caduta. Si è scoperto che l'OH è peggiore al mattino, quando fa caldo, dopo aver consumato pasti abbondanti (soprattutto pasti ricchi di carboidrati) e sollevando oggetti pesanti. Evitare l'esposizione a questi fattori può ridurre la frequenza e la gravità delle istanze di OH. Altri interventi non farmaceutici includono: :
 - a. L'espansione del volume del sangue con **l'integrazione di sale e acqua** può aiutare a minimizzare i sintomi di OH, sebbene le evidenze che lo dimostrano siano abbastanza deboli (2) I pazienti possono essere incoraggiati a consumare 1-2 cucchiaini di sale aggiuntivi al giorno e ad aumentare il consumo di acqua da parte dei loro medici (3).
 - b. **L'esercizio fisico**, se fatto in un ambiente sicuro, può migliorare i sintomi di OH. L'esercizio fisico può anche essere eseguito in posizione seduta o sdraiata, ad esempio su una bicicletta stazionaria reclinata o su un vogatore. L'esercizio in una piscina è un'opzione sicura per coloro che ne hanno la possibilità.
 - c. **Calze a compressione** hanno dimostrato di essere un trattamento efficace per OH aumentando il ritorno venoso. Le calze a vita alta sono state trovate per essere più efficaci nella prevenzione dell'OH(4).
 - d. La manovra di Valsalva che si verifica durante i movimenti intestinali può essere un fattore precipitante per l'OH, quindi è necessario evitare lo sforzo che si verifica durante la costipazione. Questo può essere evitato attraverso **cambiamenti nella dieta** come aumentare le fibre nella dieta e aumentare l'assunzione di acqua.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

I prodotti lattiero-caseari fermentati con probiotici, come il kefir, hanno dimostrato di prevenire la costipazione nei pazienti con malattia di Parkinson e possono essere utili nell'MSA(5). Quando i cambiamenti nella dieta non sono sufficienti per evitare la costipazione, a volte sono necessari lassativi.

- e. Integrare nella terapia il **coenzima Q10**, che ha anche mostrato risultati promettenti per il trattamento dei sintomi dell'OH(6).
 - f. **Alzare la posizione dei cuscini** a letto di circa 10 cm può anche aiutare a ridurre i sintomi di OH, specialmente quelli che si verificano al mattino(7).
 - g. **Le manovre posturali** possono anche essere usate per combattere il calo della pressione sanguigna che fa verificare l' OH. Manovre come esercizio muscolare e ondeggiamento in piedi, flessione in avanti, accavallamento delle gambe e accovacciamento, hanno dimostrato di avere effetti significativi sulla pressione sanguigna(8).
2. I trattamenti farmaceutici per l'ipotensione ortostatica cercano di aumentare il volume del plasma o di aumentare la resistenza periferica attraverso vari meccanismi d'azione. I farmaci usati per trattare l'MSA sono descritti nella Tabella 1.

Tabella 1: Farmaci per trattare l'ipotensione ortostatica (OH)

Drug	How it Works	How It is Used	Side Effects
Fludrocortisone	Ormone corticosteroide surrenalico sintetico che aumenta l'assorbimento di sodio e acqua, aumenta il volume del sangue, la sensibilità all'adrenalina e provoca la contrazione dei vasi sanguigni e aumenta la pressione arteriosa.	Comunemente usato in combinazione con un farmaco che aumenta la costrizione dei vasi sanguigni, ad esempio come midodrina, droxidopa o altri agenti(3).	Può portare a ipertensione e danni agli organi terminali, con conseguente insufficienza cardiaca e renale ed è stato riscontrato che aumenta il rischio di ricovero(9). Gli effetti collaterali includono gonfiore alle caviglie, ipopotassiemia o bassi livelli di potassio e mal di testa..
Midodrina	Agente vasocostrittore che porta ad un aumento della pressione arteriosa in posizione sdraiata, seduta e in piedi.	È stato dimostrato di essere efficace nel trattamento della nOH tra i pazienti con MSA, con un aumento della PA sistolica in piedi di	Causa un aumento dell'ipertensione supina o pericolosi aumenti della pressione arteriosa sdraiati e non dovrebbe essere presa vicino al

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

		quasi 22 mg di Hg(10)	momento di coricarsi
--	--	-----------------------	----------------------

Droxidopa	Convertito in noradrenalina, un ormone che aumenta la pressione arteriosa e ha mostrato riduzioni significative della pressione arteriosa in numerosi piccoli studi clinici, mentre i risultati di studi clinici più ampi sono stati variabili(11).	I pazienti con un livello inferiore di noradrenalina sdraiati tendono ad avere un maggiore successo con droxidopa e possono essere utilizzati per prevederne il successo(12)	Le reazioni avverse più comunemente osservate sono state mal di testa, vertigini, nausea ed ipertensione(48)
Pyridostigmine	Ferma il crollo dell'acetilcolina, il principale neurotrasmettitore del sistema nervoso autonomo, aumenta il rilascio di adrenalina	È stato dimostrato che causa un aumento di una media di 4 mm di HG nella PS sistolica(13).	Gli effetti collaterali possono includere mal di stomaco, nausea, vomito, diarrea, visione offuscata, crampi muscolari e contrazioni.
Epoetin alfa	Eritropoietina ricombinante che aumenta la sensibilità dei vasi sanguigni all'ormone angiotensina, che aumenta vasocostrizione e di conseguenza la pressione	L'uso di questo farmaco per il trattamento della nOH non è ampiamente raccomandato poiché le prove a supporto di esso sono deboli(2).	

Farmaci antinfiammatori non steroidei	Blocca le prostaglandine mediante vasodilatazione ed è stato ipotizzato l'utilizzo di questo meccanismo per prevenire la OH	I risultati non sono stati convalidati in trials di grandi dimensioni.	Possibile irritazione gastrointestinale.
Yohimbine	Porta ad aumentare l'attività del sistema nervoso autonomo attraverso l'aumento della noradrenalina.	L'evidenza clinica di un controllo efficace della OH è scarsa(2).	Gli effetti collaterali possono includere ansia, palpitazione, tremore e confusione.
Desmopressin (DDAVP)	Aiuta a contrarre i vasi sanguigni e può combattere l'OH imitando l'azione dell'ormone vasopressina.	Aiuta a prevenire la minzione notturna migliorando così il controllo della PA al mattino. Dati limitati su questo agente rendono deboli le raccomandazioni per l'uso di questo agente(2).	Alterazioni nella chimica del sangue, in particolare bassi livelli di sodio
Atomoxetine	Inibitore del trasporto di noradrenalina ad azione breve, aumenta la PA in nOH.	Efficace particolarmente su pazienti con elevati livelli di noradrenalina(14).	Gli effetti collaterali possono includere sintomi gastrointestinali e urinari.

2) Sintomi simili al Parkinson

Ci sono sintomi della MSA che imitano la malattia di Parkinson, tra cui rigidità muscolare, tremori, movimenti lenti, problemi di equilibrio, difficoltà a camminare e distonia. Questi sono particolarmente diffusi nel Parkinsonismo predominante nell'Atrofia Multisistemica ovvero MSA-P, che è il tipo più comune di MSA.

1. Il trattamento non farmacologico dei sintomi simil-Parkinson dell'MSA include:

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- a. Un programma regolare di **terapie fisiche e occupazionali** può aiutare a controllare i sintomi parkinsoniani dell'MSA. Questi possono aiutare a mantenere l'equilibrio e la flessibilità mentre la malattia progredisce e possono prevenire cadute e lesioni aggiuntive. La ricerca ha dimostrato che la terapia fisica ospedaliera, combinata con la terapia domiciliare, migliora i disturbi dell'andatura nei pazienti con MSA(15). È stato anche dimostrato che il Tai-chi ha effetti positivi nei pazienti con malattia di Parkinson e può avere un effetto simile sui pazienti con MSA(16).
 - b. La Tecnica Alexander, una tecnica educativa insegnata ai pazienti per migliorare l'equilibrio, la postura e la mobilità, ha dimostrato benefici modesti per i pazienti con Parkinson in piccoli studi, sebbene le opinioni siano contrastanti.
 - c. Il tipo più comune di logopedia per i pazienti di Parkinson è il **Lee Silverman Voice Treatment**, in cui i logopedisti focalizzano i pazienti sul parlare ad alta voce come un modo per indirizzare le corde vocali e migliorare la fluidità del linguaggio. Una ripresa di questo metodo può essere utilizzata per migliorare il controllo motorio nei pazienti con Parkinson, concentrandosi su movimenti ampi ed espansivi come un modo per controllare i muscoli.
 - d. **La stimolazione cerebrale profonda** non è una terapia approvata per l'MSA, ma ci sono stati rapporti aneddotici e studi di casi che riportano i benefici con questo trattamento. Recentemente, una revisione degli studi che hanno esaminato la stimolazione cerebrale profonda ha concluso che i risultati non siano così eclatanti da raccomandarla per la MSA, tuttavia si può tentare(17).
 - e. **Le modifiche dietetiche** possono aumentare gli effetti di alcune classi di farmaci usati per trattare i sintomi simili al Parkinson nell'MSA. Nei pazienti che assumevano levodopa, una dieta a basso contenuto proteico è stata consigliata per aumentare l'efficacia del farmaco e prolungarne la durata(18). È stato anche scoperto che i pazienti che assumono inibitori della monoamino ossidasi traggono beneficio dall'evitare cibi ricchi di tiramina degli aminoacidi, compresi cibi fermentati come formaggi stagionati, pesce pescato, tofu, salsa di soia e crauti. L'eccessivo consumo di tiramina nei pazienti con questi farmaci può portare a picchi pericolosi della pressione sanguigna.
2. I farmaci usati per il morbo di Parkinson possono fornire sollievo dai sintomi motori di alcuni pazienti con MSA, sebbene principalmente nelle prime fasi della malattia. I farmaci del Parkinson possono anche abbassare la pressione sanguigna e possono peggiorare i sintomi di ipotensione, vertigini ed episodi di svenimento. Le opzioni farmacologiche includono:
 - a. **Levodopa** è un farmaco che imita l'effetto della dopamina nel cervello. È stato originariamente utilizzato come trattamento per il morbo di Parkinson e una scarsa risposta alla terapia con levodopa è uno dei segni distintivi della diagnosi di MSA. Solo circa un terzo dei pazienti con MSA può sperimentare un beneficio e una risposta è più probabile nel sottotipo MSA-P rispetto a MSA-C(19). I benefici della terapia con

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

levodopa diminuiscono nel tempo e si sono dimostrati utili per gli individui con MSA-P da circa 2 a 3 anni. Un effetto collaterale della levodopa è un aumento anormale dei movimenti del corpo, chiamato discinesia, nonché un aumento dei sintomi dell'ipotensione ortostatica.

- b. Altri **agonisti della dopamina** aumentano il livello dei recettori della dopamina nel cervello, consentendo alla dopamina di avere un effetto maggiore. Per esempio bromocriptina, pramipexolo, apomorfina e ropinirolo. Pramipexole ha mostrato risultati promettenti con alcuni miglioramenti preliminari sui sintomi simil-Parkinson. L'apomorfina aiuta a trattare la rigidità muscolare e la perdita di controllo muscolare. Poiché gli agonisti della dopamina possono esacerbare l'ipotensione ortostatica, non dovrebbero essere considerati farmaci di prima linea nell'MSA. I potenziali effetti collaterali di questa classe di farmaci comprendono sonnolenza diurna, vertigini, svenimenti, nausea, difficoltà a dormire, allucinazioni, cambiamenti comportamentali e movimenti incontrollati.
- c. Gli **inibitori delle monoamminossidasi** bloccano l'enzima monoamminossidasi, che normalmente scompone i neurotrasmettitori come la dopamina e la noradrenalina. Di conseguenza, il livello di queste sostanze chimiche aumenta e può alleviare i sintomi simili al Parkinson. Recentemente, la safinamide ha dimostrato di migliorare i sintomi nei pazienti con MSA. Questa classe di farmaci viene comunemente utilizzata in combinazione con altri farmaci.
- d. I **farmaci anticolinergici**, tra cui il triossifenidil e la benzotropina mesilato, sono stati usati per trattare alcuni sintomi nell'MSA. Questa classe di farmaci blocca l'attività del neurotrasmettitore acetilcolina, che provoca la contrazione dei muscoli.
- e. Un antagonista del glutammato, l'**amantadina**, è usata per trattare i sintomi simili al Parkinson nella MSA. Funziona aumentando il rilascio di dopamina e bloccandone la ricaptazione, portando a un lieve miglioramento dei sintomi. L'amantadina, che è anche un farmaco antivirale, aiuta ad alleviare la stanchezza e la rigidità.
- f. La ricerca ha indicato che alcuni **inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina** (SSRI) possono aiutare a ridurre i sintomi simili al Parkinson. In particolare, la paroxetina ha mostrato benefici per i pazienti con MSA(20).

3) Distonia

La distonia è una condizione neurologica in cui i muscoli si contraggono involontariamente. Può verificarsi in qualsiasi parte del corpo, compresi i muscoli delle braccia, delle gambe, del tronco o del viso, e appare come movimenti ripetitivi, torcenti con postura innaturale. Quasi la metà dei pazienti con MSA presenta distonia. La distonia nell'MSA colpisce principalmente l'area della testa e del collo in una

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

forma chiamata antecollis, che rappresenta un quarto di tutta la distonia nei pazienti con MSA, con la distonia in un arto presente in oltre il 20% dei pazienti studiati(21). Entrambi questi tipi di distonia, quando presenti, possono influire sull'equilibrio e sul camminare nei pazienti con MSA. La distonia può anche influenzare il viso e la bocca, influenzando il linguaggio. Se la distonia colpisce le corde vocali, può derivarne un'apnea ostruttiva del sonno.

1. Il trattamento non farmacologico della distonia nell'MSA include:
 - a. **La logopedia** può essere utile per i pazienti la cui distonia influenza il linguaggio. Inoltre, la logopedia ha dimostrato di essere un'opzione di trattamento molto efficace nei pazienti con malattia di Parkinson e può essere quindi particolarmente efficace nei pazienti con MSA, i quali riscontrano più problemi con la parola rispetto a quelli con la malattia di Parkinson(22).
 - b. La **terapia fisica e occupazionale** può aiutare i pazienti con distonia. La terapia fisica aiuta a mantenere la mobilità e a ridurre il rischio di contrattura, spasmo e ulteriore perdita di funzionalità. È stato dimostrato che la terapia occupazionale minimizza il rischio di caduta, aiuta i pazienti a completare le loro attività di vita quotidiana con l'uso di dispositivi di assistenza o modifiche in casa(23).
 - c. **L'antagonista di Geste** è un "trucco" sensoriale che prevede lo spostamento di un braccio verso il viso o la testa per alleviare una postura anomala associata alla distonia cervicale. Questa manovra si è dimostrata abbastanza efficace nella riduzione della deviazione della testa nei pazienti con distonia cervicale(24).
 - d. È stato riscontrato che il **biofeedback elettromiografico (EMG)** è una tecnica terapeutica efficace per ridurre la distonia nei pazienti con disturbi del movimento(25).
 - e. I **dispositivi a pressione positiva** continua delle vie aeree possono essere utilizzati quando la distonia colpisce le corde vocali e la respirazione, con conseguente apnea notturna.
 - f. In casi refrattari di distonia, può essere preso in considerazione **l'intervento chirurgico**. Gli interventi chirurgici possono essere focalizzati sul cervello o a livello periferico, ma l'obiettivo di entrambi è di interrompere la comunicazione tra nervo e muscolo che provoca la contrazione involontaria dovuta alla distonia.
2. Il trattamento farmacologico della distonia nell'MSA include:
 - a. La **tossina botulinica** è stata utilizzata per alleviare molti tipi di distonie focali ed è ampiamente usata nell'MSA. Iniezioni localizzate, in particolare per distonie facciali e cervicali, si sono dimostrate molto spesso efficaci(26).
 - b. I sintomi della distonia possono anche essere trattati con **farmaci anticolinergici**, bloccando l'effetto di contrazione muscolare dell'acetilcolina. I farmaci di questa classe includono bengtropina, biperiden, prociclidina e scopolamina.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- c. **I farmaci che causano il rilassamento muscolare** sono stati usati anche nel trattamento della distonia nell'MSA. Questi includono quelli che aumentano i livelli del neurotrasmettitore acido gamma-aminobutirrico (GABA) che ha l'effetto di ridurre l'attività dei neuroni a cui si lega, causando in tal modo un effetto rilassante muscolare (ad esempio baclofene, benzodiazepine e zolpidem), nonché rilassanti muscolari tradizionali, come carisoprodolo, ciclobenzaprina, metaxalone e metocarbamolo. Questi farmaci devono essere usati con cautela, poiché la dipendenza è un effetto collaterale di alcuni.

4) Atassia Cerebellare

L'atassia cerebellare, osservata principalmente in pazienti con sottotipo MSA-C, deriva da problemi al cervelletto, che aiutano a coordinare e sincronizzare i movimenti. Di conseguenza, i pazienti con atassia cerebellare hanno difficoltà a controllare i movimenti volontari, inclusi camminare, parola, movimenti delle mani e altre funzioni motorie. Sebbene non esista una cura per l'atassia cerebellare, il trattamento dei sintomi può migliorare la qualità della vita e prevenire le complicanze.

1. Il trattamento non farmacologico dell'atassia cerebellare si basa principalmente sulla **terapia fisica e occupazionale**. È stato scoperto che la terapia occupazionale migliora la capacità di svolgere attività della vita quotidiana e riduce la sintomatologia della malattia(23). Gli aspetti del trattamento comprendono anche la terapia del linguaggio e della deglutizione e l'uso di attrezzature adattive.

Mentre non ci sono farmaci che si sono dimostrati completamente efficaci nel trattamento dell'atassia cerebellare, ci sono farmaci che possono aiutare a controllare i sintomi. (Tabella 2)

Tabella 2: Trattamento farmacologico dei sintomi nell' atassia cerebellare

Sintomi di disequilibrio e nel discorso	Tremori	Nistagmo
<ul style="list-style-type: none"> • amatadina • buspirone • acetazolamide 	<ul style="list-style-type: none"> • propranolol • clonazepam 	<ul style="list-style-type: none"> • gabapentin • baclofen • clonazepam

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

5) Vescica Neurologica

I sintomi urinari sono presenti in quasi tutti i pazienti con MSA e possono essere uno dei primi segni della malattia (27). I sintomi includono problemi di svuotamento, incontinenza, aumento della frequenza, urgenza e perdite. Nell'MSA, si pensa che si verifichino problemi del tratto urinario a causa di un declino del controllo neuronale dal cervelletto.

Questi problemi possono portare a una mancanza di controllo dello sfintere urinario e a un cambiamento nell'attività del muscolo detrusore presente nella parete della vescica, portando a incontinenza e incapacità di svuotare completamente la vescica. Questi problemi possono portare a ripetute infezioni del tratto urinario e infezioni renali se non adeguatamente trattati..

1. I trattamenti non farmacologici della vescica neurologica comprendono:
 - a. Il **cateterismo** può aiutare a controllare i sintomi della vescica neurologica.

Il cateterismo intermittente può essere utilizzato quando il volume residuo di urina è > 100 ml. Questo può essere eseguito dal paziente o dal caregiver a intervalli regolari durante il giorno per drenare l'urina in eccesso dalla vescica per prevenire l'infezione. Quando i sintomi urinari progrediscono, potrebbe essere necessario posizionare un catetere permanente.
 - b. **La chirurgia** è un'opzione quando il cateterismo non funziona o non è fattibile. Un catetere sovrapubico permanente può essere posizionato chirurgicamente per drenare l'urina. Negli uomini, la chirurgia può rimuovere lo sfintere esterno per prevenire la ritenzione urinaria. Gli stent possono anche essere posizionati nell'uretra per mantenere un percorso più breve per svuotare e prevenire la ritenzione di urina.
 - c. Ci sono **modifiche dello stile di vita** che possono anche aiutare con i sintomi urinari di MSA. La prevenzione evitando diuretici, inclusi caffeina e alcol, può limitare la frequenza della minzione. Un esercizio adeguato e l'uso di calze a compressione possono anche ridurre l'edema, che può portare a un aumento della minzione, soprattutto di notte.
 - d. Un **diario sul funzionamento della vescica** è un modo importante per discernere i sintomi e la progressione dei sintomi nei pazienti con MSA. Può essere usato per tracciare i sintomi del tratto urinario, l'assunzione di liquidi, la produzione di urina e il tempo di vuoti.
2. I farmaci usati per controllare la vescica neurologica includono:
 - a. Gli **agenti anticolinergici** vengono utilizzati quando il volume di urina post-vuoto è <100 ml. Questi farmaci bloccano il neurotrasmettitore acetilcolina e la contrazione muscolare che provoca e possono migliorare i sintomi di urgenza, frequenza e incontinenza, ma aumentano il rischio di ritenzione urinaria. I farmaci di questa classe comprendono la propiverina, che può aumentare la capacità della vescica, l'ossibutinina, che non solo aumenta la capacità della vescica, ma può anche ridurre l'attività del muscolo detrusore.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

L'ossibutinina ha l'ulteriore vantaggio di essere disponibile come capsula a rilascio prolungato o cerotto transdermico. Tolterodina, solifenacina e darifenacina sono altri farmaci in questa classe che hanno dimostrato di ridurre i sintomi della vescica neurogena.

- b. I **bloccanti alfa-adrenergici**, come l'alfuzosina cloridrato e tamsulosina cloridrato, possono essere utilizzati per ridurre i residui di urina post-vuoti in caso di compromissione del muscolo dello sfintere urinario. Dato il peggioramento dell'ipotensione ortostatica che può verificarsi con questa classe di farmaci, è necessario prestare attenzione (28).
- c. L'**ossido di azoto** induce la vasodilatazione ed è stato dimostrato che rilassa i muscoli della vescica e aumenta la capacità della vescica(29). I farmaci che imitano il meccanismo d'azione del protossido di azoto comprendono il sildenafil, il tadalafil e il vardenafil e si sono dimostrati efficaci sia per la vescica neurologica che per la disfunzione erettile.
- d. La **tamsulosina** può essere utilizzata in combinazione con il tadalafil per aiutare a svuotare, ridurre il volume di urina residua e aumentare la capacità di conservazione della vescica.
- e. L'**iniezione di botulino** nel muscolo detrusore o nello sfintere uretrale può essere utilizzata quando i farmaci non funzionano. Ciò può ridurre l'iperattività nel muscolo detrusore e aumentare la capacità della vescica e può essere utilizzato nello sfintere uretrale per aiutare lo svuotamento della vescica.
- f. La **desmopressina** può essere utilizzata per ridurre il volume delle urine ed è particolarmente utile nel trattamento dell'eccessiva minzione notturna, pur avendo l'ulteriore vantaggio di migliorare l'ipotensione ortostatica, ma dato il suo alto tasso di iponatremia e compromissione cognitiva, non è raccomandata(12).

6) Disfunzioni sessuali

La disfunzione sessuale è un sintomo frequente e precoce dell'MSA e può includere disfunzione erettile, diminuzione della libido, secchezza vaginale e difficoltà a raggiungere l'orgasmo. La disfunzione erettile (DE) è spesso il primo sintomo di MSA ed è segnalata dal 100% dei pazienti con MSA.

1. Il trattamento non farmacologico della disfunzione sessuale include:
 - a. **Terapia cognitiva** per il trattamento della depressione e dell'ansia, comuni tra i pazienti con MSA.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- b. **Moderazione dell'uso di alcol e tabacco**, poiché l'uso eccessivo è stato collegato alla disfunzione erettile.
 - c. Uso di **pompe vacuum** (che creano effetto sottovoto) per aumentare il flusso sanguigno al pene e consentire l'erezione e il mantenimento di un'erezione.
 - d. **Evitare** i farmaci noti per interferire con la funzione sessuale, inclusi beta-bloccanti, SSRI e finasteride.
 - e. Il **posizionamento chirurgico** di un impianto penieno può anche aiutare nel trattamento della DE.
 - f. I **lubrificanti** vaginali possono essere utili per combattere la secchezza vaginale spesso osservata nelle donne con MSA.
2. I farmaci usati per trattare la disfunzione sessuale includono:
- a. Gli **inibitori della PDE-5**, incluso il sildenafil, aumentano il flusso sanguigno al pene e hanno dimostrato di trattare l'ED nei pazienti con MSA. La diminuzione della pressione sanguigna è un importante effetto collaterale di questa classe di farmaci e nei pazienti con ipotensione ortostatica, potrebbe non esserne raccomandato l'utilizzo(28).
 - b. Le **iniezioni intracavernose o intrauretrale** della prostaglandina alprostadil e della vasodilatatrice papaverina sono anche efficaci nel raggiungimento e nel mantenimento dell'erezione.
 - c. Altri farmaci che si sono dimostrati efficaci nel trattamento della DE includono **l'apomorfina**, che può essere somministrata da sotto la lingua o come iniezione nel pene.
 - d. La disfunzione sessuale femminile può essere trattata con **terapia ormonale**.

7) Disturbo comportamentale nella fase REM

Il disturbo del comportamento REM (RBD) è una condizione che comporta movimenti violenti e incubi durante il sonno REM. L'RBD è stato segnalato nella stragrande maggioranza dei pazienti con MSA, con una prevalenza compresa tra il 69% e il 100% dei pazienti con MSA(28). I sintomi dell' RBD possono spesso precedere di anni altri sintomi di MSA.

1. Il trattamento non farmacologico del disturbo comportamentale REM comprende:

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- a. **Garantire la sicurezza** della camera da letto per prevenire infortuni inclusi l'abbassamento del letto o l'imbottitura del comodino sono un aspetto importante per la gestione della RBD.
 - b. Un allarme posizionato nel letto può essere utile per avvisare i caregivers e gli operatori sanitari quando l'RBD fa alzare i pazienti dal letto.
2. I farmaci usati per aiutare con il disturbo comportamentale REM includono:
- a. **Clonazepam**, una benzodiazepina, ha dimostrato di ridurre la frequenza e la gravità e prevenire lesioni nell' RBD(30). La sonnolenza diurna ed il mal di testa sono due effetti collaterali della terapia con clonazepam, così come il possibile peggioramento dell'apnea notturna.
 - b. La **melatonina**, un ormone presente in natura secreto dalla ghiandola pineale, ha dimostrato di migliorare il sonno REM e ridurre le lesioni associate all' RBD con pochi effetti collaterali.
 - c. Lo **zopiclone** è una benzodiazepina che riduce i disturbi del sonno ed è stato usato per trattare il RBD.
 - d. La **rivastigmina** e il **donepezil**, inibitori della colinesterasi, si sono dimostrati efficaci tra i pazienti che non hanno avuto miglioramenti con clonazepam o melatonina(31).
 - e. È stato anche dimostrato che il **pramipexolo**, un agonista della dopamina, migliora i sintomi del RBD, sebbene alcuni studi abbiano prodotto risultati contrastanti.

8) Problemi Psichiatrici

Molti pazienti con MSA sperimentano depressione, ansia, attacchi di panico e deterioramento cognitivo nel corso della loro malattia. La depressione è stata riscontrata in oltre la metà (60%) dei pazienti affetti da MSA e l'ansia in oltre il 75%. Entrambi sono più comuni nei pazienti con MSA-P e sono legati a una qualità di vita inferiore(32). La compromissione cognitiva può verificarsi anche nel 75% dei pazienti..

1. Il trattamento non farmacologico dei problemi psichiatrici include:
 - a. **La terapia cognitiva** non solo può aiutare a gestire i sintomi di salute mentale associati alla MSA, ma ha anche dimostrato di aumentare la memoria, aiutare a rallentare il declino cognitivo e ridurre il rischio di caduta nei pazienti con MSA(33).
 - b. È stato dimostrato che **l'esercizio fisico** promuove effetti positivi sulla funzione cognitiva nei pazienti con malattia di Parkinson e può anche promuovere effetti cognitivi positivi nei pazienti con MSA(34).

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- c. La **terapia elettroconvulsiva** è un'opzione per i pazienti con depressione che non hanno risposto ad altri trattamenti.
 - d. La **stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (TMS)** è stata studiata in pazienti con Parkinson e ha mostrato un effetto positivo sulla depressione(35).
2. I farmaci usati per aiutare con problemi psichiatrici includono:
- a. **Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina** sono antidepressivi efficaci e possono avere un minor rischio di ipotensione ortostatica rispetto ad altri farmaci per il trattamento della depressione.
 - b. Anche la **L-dopa o gli agonisti della dopamina** possono aiutare i disturbi dell'umore nella MSA.

9) Problemi Respiratori

I pazienti con MSA possono sviluppare problemi respiratori man mano che la loro malattia progredisce. Questi possono includere apnea ostruttiva del sonno, bassa ossigenazione, mancanza di respiro e stridore. Lo stridore, o un suono sibilante acuto udito dall'inspirazione, si verifica fino al 40% dei pazienti con MSA e può essere un fattore predittivo di peggioramento della malattia(36). Lo stridore si verifica a causa di muscoli delle corde vocali iperattivi che non riescono a rilassarsi normalmente durante l'inspirazione. Può verificarsi in qualsiasi momento della giornata, ma quando si verifica durante il sonno può provocare apnea ostruttiva del sonno. Problemi respiratori durante il sonno sono stati segnalati nel 15% -37% dei pazienti con MSA(37).



1. Trattamento non farmacologico dei problemi respiratori
 - a. Il trattamento principale dell'apnea notturna è l'uso della **pressione positiva continua delle vie aeree (CPAP)** per i pazienti con stridore da lieve a moderato e può essere utile per il controllo sintomatico, sebbene il suo impatto sulla sopravvivenza non sia chiaro(36). La CPAP non ha una buona adattabilità da parte dei pazienti man mano che la MSA progredisce a causa del disagio che procura indossarla(38).
 - b. La **tracheostomia** è il trattamento raccomandato per lo stridore persistente e grave e può essere usato in pazienti con malattia avanzata per lo stridore durante la veglia(36).
2. Trattamento farmacologico dei problemi respiratori

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

- a. La **tossina botulinica** iniettata nelle corde vocali è stata studiata come trattamento dello stridore nei pazienti con MSA, ma non ci sono prove sufficienti da raccomandare(36).
- b. **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)** sono stati pensati per migliorare i disturbi del sonno nell'MSA, poiché la serotonina induce il sonno e il rilassamento della gola durante il sonno. La combinazione di ondansetron e fluoxetina ha dimostrato di ridurre la gravità dell'apnea notturna, ma studi recenti non hanno trovato alcuna differenza nella sopravvivenza nei pazienti con MSA con SSRI, è stata associata a tassi più elevati di Parkinsonismo e cadute(39).

10) Dolori

Il dolore è un aspetto spesso trascurato dell'MSA, ma è molto comune. Gli studi hanno scoperto che il dolore è riportato ovunque dal 50% all'80% nei pazienti con MSA(40). Il dolore tendeva ad essere più comune tra MSA-P, rispetto al sottotipo MSA-C.

1. Il trattamento non farmacologico per il dolore include:
 - a. **L'esercizio fisico e la terapia fisica** sono modi per aiutare ad affrontare il dolore associato a MSA(40).
2. I farmaci per il trattamento del dolore includono:
 - a. **I farmaci dopaminergici**, tra cui levodopa e pramipexolo, hanno mostrato risultati promettenti per alleviare il dolore(40).

11) Dieta Neuroprotettiva

Modifiche nella dieta hanno dimostrato di fornire effetti neuroprotettivi e possono essere promettenti per i pazienti con MSA(41). Ci sono connessioni tra i modelli alimentari e il rischio di malattia di Parkinson, ma non sono stati condotti studi di grandi dimensioni in relazione alla MSA(42). Una dieta neuroprotettiva è raccomandata da alcuni medici, inclusa la restrizione calorica, che può aumentare un aminoacido, il glutammato, che è collegato al controllo motorio. Le diete ipocaloriche hanno mostrato risultati promettenti nella malattia di Parkinson e possono anche far sperare in effetti positivi per i pazienti con MSA(43).

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

Le diete ricche di alimenti che combattono l'infiammazione possono avere un ruolo nel trattamento dell'MSA. La curcumina, il componente principale della spezia di curcuma con comprovati effetti anti-infiammatori, ha dimostrato di migliorare i sintomi nei topi con cambiamenti molecolari simili a quelli osservati nell'MSA, ma non è stata ancora dimostrata nell'uomo(44). Altri schemi dietetici anti-infiammatori, tra cui diete ricche di frutta e verdura, sono stati legati alla regressione in molte malattie. Una dieta mediterranea è stata collegata a un ridotto rischio di malattia di Parkinson e può anche conferire effetti protettivi in MSA(42,45). Recentemente, è stata trovata un'associazione tra diminuzione del coenzima Q10 e gravità dei sintomi motori nell'MSA. Ciò può fornire ulteriore supporto a una dieta ricca di antiossidanti che può prevenire o rallentare la progressione di questa malattia(46,47).

References

1. Sun Z, Jia D, Shi Y, et al. Prediction of orthostatic hypotension in multiple system atrophy and Parkinson disease. *Sci Rep*. 2016;6:21649.
2. Eschlböck, S., Wenning, G. & Fanciulli, A. Evidence-based treatment of neurogenic orthostatic hypotension and related symptoms. *J Neural Transm* **124**, 1567–1605 (2017).
3. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. An orthostatic hypotension mimic: The inebriation-like syndrome in Parkinson disease. *Mov Disord*. 2016;31(4):598–600.
4. Tanaka K, et al. Compression stocking length effects on arterial blood pressure and heart rate following head-up tilt in healthy volunteers. *Nursing Research*. 2014;63(6):435–438.
5. Barichella M, Pacchetti C, Bolliri C, et al. Probiotics and prebiotic fiber for constipation associated with Parkinson disease: An RCT. *Neurology*. 2016; 87(12):1274–1280.
6. Rembold CM. Coenzyme Q10 Supplementation in Orthostatic Hypotension and Multiple-System Atrophy: A Report on 7 Cases. *Am J Med*. 2018;131(4):444-446.
7. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: As easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(5):298–306.
8. Wieling, W., van, Dijk, N., Thijs, R.D., de, Lange, F.J., Krediet, C.T.P. and Halliwill, J.R. (2015), Physical countermeasures to increase orthostatic tolerance. *J Intern Med*, 277: 69-82.
9. Grijalva CG, Biaggioni I, Griffin MR, Shibao CA. Fludrocortisone Is Associated With a Higher Risk of All-Cause Hospitalizations Compared With Midodrine in Patients With Orthostatic Hypotension. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6(10).
10. Parsaik AK, Singh B, Altayar O, et al. Midodrine for orthostatic hypotension: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Gen Intern Med*. 2013;28(11):1496–1503.
11. Pérez-Lloret S, et al. Droxidopa for the treatment of neurogenic orthostatic hypotension in neurodegenerative diseases, Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2019;(20)6:635-645.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

12. Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Martinez J, Kaufmann H. Supine plasma NE predicts the pressor response to droxidopa in neurogenic orthostatic hypotension. *Neurology*. 2018;91(16):e1539–e1544.
13. Singer W, Sandroni P, Opfer-Gehrking TL, et al. Pyridostigmine treatment trial in neurogenic orthostatic hypotension. *Archives of neurology*. 2006; 63(4):513–518.
14. Shibao C, Martinez J, Palma JA, Kaufmann H, Biaggioni I. Norepinephrine levels predicts the improvement in orthostatic symptoms after atomoxetine in patients with neurogenic orthostatic hypotension (P5.320). *Neurology*. 2017; 88(16 Supplement).
15. Raccagni, C. et al. Physiotherapy improves motor function in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy: A prospective trial. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2019; 67:60 – 65.
16. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai chi and postural stability in patients with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2012;**366**:511–519
17. Meissner, Wassilios G. et al. Outcome of deep brain stimulation in slowly progressive multiple system atrophy: A clinico-pathological series and review of the literature. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2016. 24:69 – 75.
18. Wang L, Xiong N, Huang J, et al. Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:206.
19. Constantinescu, R., Richard, I. and Kurlan, R. Levodopa responsiveness in disorders with parkinsonism: A review of the literature. *Mov. Disord*. 2007. 22: 2141-2148.
20. Friess, Elisabeth et al. Paroxetine treatment improves motor symptoms in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2006; 12(7):432 – 437.
21. Boesch SM, Wenning GK, Ransmayr G, Poewe W. Dystonia in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(3):300–303.
22. Dressler, D., Altenmueller, E., Bhidayasiri, R. et al. Strategies for treatment of dystonia. *J Neural Transm* **123**, 251–258 (2016).
23. Jain, S., Dawson, J., Quinn, N.P. and Playford, E.D. (2004), Occupational therapy in multiple system atrophy: A pilot randomized controlled trial. *Mov. Disord.*, 19: 1360-1364.
24. Müller, J., Wissel, J., Masuhr, F. et al. Clinical characteristics of the geste antagoniste in cervical dystonia. *J Neurol* **248**, 478–482 (2001).
25. Smania N, Corato E, Tinazzi M, Montagnana B, Fiaschi A, Aglioti SM. The effect of two different rehabilitation treatments in cervical dystonia: preliminary results in four patients. *Funct Neurol* 2003;18:219–225.
26. Müller, J., Wenning, G., Wissel, J. et al. Botulinum toxin treatment in atypical parkinsonian disorders associated with disabling focal dystonia. *J Neurol* **249**, 300–304 (2002).

27. 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 Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(1):65–69.
28. Perez-Lloret S, Flabeau O, Fernagut PO, et al. Current Concepts in the Treatment of Multiple System Atrophy. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2(1):6–16.
29. Yu Y, de Groat WC. Nitric oxide modulates bladder afferent nerve activity in the in vitro urinary bladder-pelvic nerve preparation from rats with cyclophosphamide induced cystitis. *Brain Res*. 2013;1490:83–94.
30. St Louis EK, Boeve BF. REM Sleep Behavior Disorder: Diagnosis, Clinical Implications, and Future Directions. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(11):1723–1736.
31. Videnovic A. Management of sleep disorders in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*. 2017;32(5):659–668.
32. Du JJ, Wang T, Huang P, et al. Clinical characteristics and quality of life in Chinese patients with multiple system atrophy. *Brain Behav*. 2018;8(12):e01135.
33. Segev-Jacobovski O, Herman T, Yogev-Seligmann G, Mirelman A, Giladi N, Hausdorff JM. The interplay between gait, falls and cognition: can cognitive therapy reduce fall risk?. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(7):1057–1075.
34. da Silva FC, Iop RDR, de Oliveira LC, et al. Effects of physical exercise programs on cognitive function in Parkinson's disease patients: A systematic review of randomized controlled trials of the last 10 years. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193113.
35. Boggio, P.S., et al. (2005), Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov. Disord.*, 20: 1178-1184.
36. Cortelli P, Calandra-Buonaura G, Benarroch EE, et al. Stridor in multiple system atrophy: Consensus statement on diagnosis, prognosis, and treatment. *Neurology*. 2019;93(14):630–639.
37. Iranzo A. Sleep and breathing in multiple system atrophy. *Curr Treat Options Neurol*. 2007;9(5):347–353.
38. Ghorayeb I, et al. Continuous positive airway pressure for sleep-related breathing disorders in multiple system atrophy: long-term acceptance. *Sleep Medicine*. 2005;6(4):359-362.
39. Coon EA, Ahlskog JE, Silber MH, et al. Do selective serotonin reuptake inhibitors improve survival in multiple system atrophy?. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;48:51–53.
40. You HY, Wu L, Yang HT, Yang C, Ding XL. A Comparison of Pain between Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy: A Clinical Cross-Sectional Survey. *Pain Res Manag*. 2019;2019:3150306.
41. Pani G. Neuroprotective effects of dietary restriction: Evidence and mechanisms. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;40:106-14.

Copyright 2020 | Defeat MSA Alliance - 501(c)(3)

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, distributed, or transmitted in any form or by any means, including photocopying, recording, or other electronic or mechanical methods, without the prior written permission from Defeat MSA Alliance. www.DefeatMSA.org

42. Alcalay, R.N., Gu, Y., Mejia-Santana, H., Cote, L., Marder, K.S. and Scarmeas, N. (2012), The association between Mediterranean diet adherence and Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 27: 771-774.
43. Maswood N, Young J, Tilmont E, et al. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(52):18171–18176.
44. Spinelli KJ, Osterberg VR, Meshul CK, Soumyanath A, Unni VK. Curcumin Treatment Improves Motor Behavior in α -Synuclein Transgenic Mice. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128510.
45. Molsberry, Samantha. 2019. Diet, Metabolomics, and Parkinson's Disease. Doctoral dissertation, Harvard University, Graduate School of Arts & Sciences. <https://dash.harvard.edu/handle/1/42029734>
46. Du, Juanjuan et al. Clinical correlates of decreased plasma coenzyme Q10 levels in patients with multiple system atrophy. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2018;57:58 – 62.
47. Kasai T, Tokuda T, Ohmichi T, et al. Serum Levels of Coenzyme Q10 in Patients with Multiple System Atrophy; *PLoS One*. 2016;11(1):e0147574.
48. Northera Prescribing Information, approved by FDA, page 4, table 1; warnings and precautions, page 3 (Lundbeck, Deerfield, IL 60015, U.S.A. Revised 2017)