

SÍNDROME DE SHY-DRAGER. RELATO DE QUATRO CASOS

PAULO EURÍPEDES MARCHIORI, MILBERTO SCAFF, WILSON COSSERMELLI,
 JOSÉ ANTONIO FRANCHINI RAMIRES, RICARDO MANOEL DE OLIVEIRA, JOSÉ LAMARTINE DE ASSIS

São discutidos mecanismos fisiológicos e hormonais necessários ao controle hemodinâmico habitual no estresse ortostático. Enfatiza-se as manifestações clínicas estereotipadas da disautonomia, heteroge-

neidade e expressão multiforme, conseqüentes a lesões de múltiplos compartimentos do sistema nervoso central, etiopatogênese e terapêutica na doença.

Arq. Bras. Cardiol. 51/2:181-184—Agosto 1988

Na evolução das espécies, a transição para a postura ortostática necessitou ajustamentos para suportar a ação da gravidade e manter a pressão arterial (PA) e perfusão cerebral^{1,3}. A regulação simpática do estresse ortostático não ocorre de forma uniforme: a vasoconstrição é anterior às modificações da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica; o fluxo sanguíneo e a condutância teciduais são heterogêneos nos vários territórios e preservam as irrigações esplâncnicas e cerebrais; o efeito Starling negativo e a possível redução do débito cardíaco estão sob controle reflexo neuronal e de ajustamentos finos e amplos⁴. Os pressorreceptores carotídeos, aórticos e cardiopulmonares são estimulados por deformações físicas e gravitacionais^{3,9}.

Vários estudos demonstraram alterações adaptativas e vasculares, com oscilações hemodinâmicas no ortostatismo, controladas por barorreceptores do sistema nervoso simpático (SNS), aumento da concentração de catecolaminas séricas e volume circulante efetivo^{2,4,9,8,9,10}. Ocorrem influências complexas do centro vasomotor, coluna intermédio-lateral da medula espinal e suas sinapses pré-ganglionares e pós-ganglionares, liberação de vasopressina, lentidão na ativação do sistema renina-angiotensina, reflexo axonal de vasoconstrição arteriolar e venosa e aumento do tono muscular^{6,8,10-13}.

Os hormônios adrenérgicos exercem sua ação a nível de receptores de membrana celular, ativam adenilciclase e geram AMP cíclico, que atua na tirosina hidroxilase e proporciona a fosforilação do substrato.

Hormônios **a** - adrenérgicos (**a₁**, **a₂**) promovem vasoconstrição e os **b** - vasodilatação. O metabolismo produtor da norepinefrina do SNS ocorre por deaminação da molécula, nos tecidos extra-neuronais por 0-metilação^{8,10}.

As modificações da homeostase autonômica por falência nos mecanismos compensatórios produzem hipotensão arterial postural e síncope^{9,12,14,18}. Além disso, outras manifestações clínicas ocorrem pelo envolvimento de múltiplos compartimentos do sistema nervoso central, em especial das áreas melanotróficas, evidenciadas na síndrome de Shy-Drager^{2,8,14,15,9-23}. O comprometimento do SNS pode associar-se ao do sistema nervoso central (SNC), e daí a frequência de desordens motoras, cerebelares e parkinsonianas na doença^{8,14,15,19-21,23,24}.

Entretanto, podem ocorrer variações da tirosina hidroxilase no locus cerúleo e tronco cerebral, mínimas variações séricas nos níveis posturais de norepinefrina e na excreção urinária dos metabólitos deaminados da norepinefrina, aumento da concentração dos receptores **a₂** - adrenérgicos e redução do AMP cíclico^{6,8,10,13,25}. Conseqüentemente podem ser verificadas^{8,10} hipersensibilidade a catecolaminas circulantes e deficiência de resposta a tiramina.

Alterações no complexo controle hemodinâmico podem permitir o aparecimento de inúmeros fatores de hipotensão postural^{3,8,22,26}. A síndrome de Shy-Drager, por suas peculiaridades fisiológicas, clínicas, diagnósticas, anátomo-patológicas e terapêuticas, justifica a apresentação do presente trabalho.

RELATO DOS CASOS

1. N. R.S., 56 anos de idade, branco, masculino, casado, dentista, procedente de Londrina-PR, RG-118.539, internado em 18/12/1987, queixou-se de síncope repetidas em posição ortostática, sem liberação esfíntérica e recuperação rápida da consciência. Neste período foi diagnosticada hipertensão arterial (22/12 cmHg) e tratada, foram administrados diuréticos e bloqueadores de cálcio mas ocorreu agravamento dos sintomas. Foi diagnosticada hérnia cervical e o paciente foi submetido à operação.

No período pós-operatório apresentou urgência vesical, retenção urinária a qual necessitou cateterismo vesical e obstipação intestinal intensa; ficou impossibilitado de levantar-se ou sentar-se, e tornou-se embotado e confuso, pálido e apresentando vômitos freqüentes. Interrogatório sobre diversos aparelhos (ISDA): cores esporádicas em ambos os membros inferiores (MMII) de forte intensidade, impotência coeundi; emagrecimento, fraqueza generalizada, sudorese diminuída, sialoquiose, polidípsia, dificuldades de movimentos e trepidações nos MMII. Antecedentes familiares (AF): um filho sofre de lipotímias após esforços físicos intensos. Exame físico: bom estado geral, pálido, hidratado, sialoquiose; em posição supina pressão arterial (PA) 18/11 cmHg, pulso e freqüência cardíaca de 84 bpm; sentado PA 13/9 cmHg, pulso (P) = freqüência cardíaca (FC) de 84 bpm; em posição ortostática a PA nos primeiros dois minutos de 12/8 cmHg e aos três minutos não era mensurável, o pulso era 88 bpm, com intenso mal estar, redução da consciência, que melhorou em dois a três minutos em decúbito dorsal horizontal e elevação dos MMII. Neurológico: deprimido, consciente; déficit nos membros inferiores com hiperreflexia global, clono em MMII, sinal de Hoffman bilateral e reflexo cutâneo-plantar não obtido: hipoestesia na face lateral de pé esquerdo; decomposição na manobra index-nariz à esquerda: reflexos axiais da face presentes; bexiga neurogênica e obstipação intestinal; reflexos pupilares e fundoscopia normais. Hemoglobina (Hb) 10,4 g%; leucócitos 7900/mm³ (01% bastonete, 69% segmentados, 26% linfócitos, 0-eosinófilos, 4% monócitos), plaquetas 200.000, glicemia 83 mg/dl. Natremia; 135 mEq/l, caliemia 3,5 mEq/l. Urocultura: pseudomonas aeruginosa. Exames radiológicos de tórax, eletrocardiograma e tomografia axial computadorizada de crânio normais. Evolução: tratado com 9 - a - fluohidrocortisona (9-aFHC) na dosagem de 100mg/d e clonidina, 0,4 mg/d. Ocorreu melhora dos níveis de pressão em posição supina; em 23/12/1987, mantinha-se em posição ortostática com queda pressória progressiva até 7/4 cmHg e elevação de FC a 140 bpm, a partir do 4º minuto, não modificando o estado de consciência e sem evidência de qualquer sintoma; em 23/12/1987 aumentou-se a concentração de clonidina para 0,8 md/d; em 24/12/1987 a 9-m-FHC para 150 mg/d e alcalóide de ergotamina em níveis de 0,5 mg/d, além de meias elásticas longas.

2. J. A. V., 57 anos de idade, masculino, casado,

aposentado, procedente de Porto Alegre-RS, RG-5.034.652-B. Foi internado em 13/11/1984 referindo tonturas há cinco anos, na freqüência de quatro a cinco episódios diários, repetindo-se a intervalos de meses. Há três anos, perdas súbitas de consciência, nem sempre relacionada a tonturas ou palpitações, com duração de poucos minutos, com quedas de que resultavam ferimentos cranianos e fraturas ósseas. O quadro agravou-se há um ano. A angiografia cerebral foi normal. O uso de 9-aFHC associou-se com discreta-melhora. ISDA: intolerância a variações de temperatura, palpitações, dor precordial, edema de MMII, cianose de extremidades ao frio, dispnéia aos grandes esforços, impotência sexual, nictúria, polaciúria e diminuição do jato urinário e hipoacusia discreta há seis meses. Antecedentes pessoais (AP) - asma brônquica até os 12 anos de idade; hepatite aguda aos 40 anos; sífilis há três anos tratada com penicilina benzatina; apendicectomia há 25 anos; cirurgia plástica nasal há quatro anos; diminuição da acuidade visual há 30 anos, fumante de 20 cigarros/dia desde os 25 anos; etilista social. AF - pai falecido de parada cardíaca súbita; mãe com 86 anos de idade, cirrótica; dois irmãos faleceram na infância e um irmão com tuberculose renal. Exame físico: bom estado geral; ansioso, PA 16/9 cmHg em posição supina; P = FC de 68 bpm; 12/8,5 cmHg e FC = 64 bpm sentado; 8/4 cmHg e FC = 74 bpm em pé; 16 movimentos respiratórios por minuto; restante do exame clínico, nada de importante a assinalar. Exame neurológico: assimetria de sulco nasogeniano à esquerda com reflexos profundos esquerdos mais evidentes que à direita e cutâneo-plantar em flexão bilateral; reflexos cutâneo-abdominais normais; restante do exame—nada a assinalar. Avaliação do SNA—manobra de Valsalva: pressão arterial de 6/4 cmHg com FC = 48 bpm; dois minutos após a PA se mantinha em 6/4 cmHg em posição ortostática; ao deitar-se a PA de 15/10,5 cmHg. Executando cálculos - PA de 18/10,5 cmHg; teste com pilocarpina subcutânea - negativo; teste com atropina endovenosa - negativo; teste com água gelada: PA pré-teste revelou 14/10 cmHg, menos que um minuto (min): após imersão - PA de 12/8 cmHg, dois min. PA de 12/8, cinco min. PA de 13/9 e dez min 11/8 cmHg; sensibilização com noradrenalina (0,2 md/d de 31/10 a 9/11/1984. Exames de laboratório - hematológico: eritrócitos 4.300.000/mm³; Hb - 13,5 g%; leucócitos - 6.000/mm (0,1 48, 6,1), plaquetas 200.000. Tempo de protrombina -13,8, TAP de 100%. Creatininemia de 1,2 mg/dl. Glicemia de 100 mg/dl. Caliemia de 3,8 mEq/l, triglicérides de 153 (n1 até 172 mg/dl). Guerreiro-Machado - negativo. Anti-Hbs negativo. Ecocardiograma normal. Vetocardiograma: sobrecarga ventricular esquerda; Schirmer, normal. Evolução: utilizados 100 mg/d de 9-aFHC e indometacina 75 mg/d sem benefícios; associou-se ergotrate na dose de 0,50 mg/d, melhorando. Um ano após desenvolveu manifestações parkinsonianas.

3. G.P., 63 anos de idade, branco, masculino, casado, pecuarista, procedente de Uruguaiana-RS. Internado em 13/3/1987, RG-10.441 (CP) com diminuição

progressiva da força muscular em MMII, sensações vertiginosas e quedas freqüentes desde 1980. Logo a seguir apresentou dificuldades à micção e obstipação intestinal. Ocorreu piora progressiva da marcha há 1.5 ano e há seis meses teve abrupta perda de força muscular e dificuldades em se manter em posição ortostática. AP: prostatectomizado. AF: nada a assinalar. Exame clínico: BEG, hidratado, apático, fâcies cérea, eupnéico, hidratado; PA em posição supina - 15/10; P = FC 64 bpm; PA sentado - 11/7 cmHg; P = FC - 68 bpm; PA em pé - 8/6 cmHg; P = FC 64 bpm; cardiovascular, respiratório, digestivo - nada a assinalar; neurológico: bradpsíquico, hipomímico, fala baixa, rigidez, marcha com base alargada e somente conseguida com apoio; disdiadococinesia; hipertônias de tipo misto (plástica e elástica); paraparesia crural com exaltação de reflexos profundos; cutâneo-plantar não obtido; axiais da face presentes e normais; bexiga neurogênica; obstipação intestinal; ausência de variação da FC a Valsalva. Exames de laboratório: exames de rotina - normais; cortisol sérico de 8,0 mg/ml (7 a 21 mg/ml às 8 da manhã); vitamina B₁₂ sérica de 66,0 pg/ml; urografia excretora com grande aumento da bexiga e do volume residual; enema opaco revelou megacolon; tomografia axial computadorizada de crânio normal; ressonância nuclear magnética cerebral e medular revelou atrofia de cerebelo, ponte e medula espinhal; eletromiografia - normal; exames radiológicos do tórax e eletrocardiograma normais. Evolução: tratado inicialmente com dicta hipernatrêmica, indometacina supositórios de 150 mg/d sem resposta adequada; 9 - a - FHC - 50, 100 e 150 mg/d associada a propranolol 20 a 30 mg/d. No 3º dia de tratamento a PA em pé era de 10/7 e o paciente deambulava com apoio; no 5º dia. PA em pé 12/7 cmHg. Em 05/87 o paciente mantinha-se melhor com 9-a-FHC - 150 mg/d, + propranolol - 40,g/d e L-dopa 500 mg/d, deambulando espontaneamente, embora com dificuldades e preservando todos os achados neurológicos progressos.

4. O. G., 59 anos de idade, branco, masculino, casado, pecuarista, procedente de MT. Foi avaliado em 1977 referindo impotência sexual, obstipação intestinal até sete dias há 1,5 ano, Passou a apresentar intenso mal estar, síncope em posição ortostática que evoluíram rapidamente e nos últimos seis meses perda de consciência e movimentos tônicos quando se mantinha sentado, dificuldade de emissão de urina. ISDA: irritabilidade. Exame clínico: BEG, hidratado, pálido; PA deitado - 17/12 cmHg, P = FC de 92 bpm; PA sentado de 7/4 cmHg e P = 96 bpm, com intensa palidez, mal estar e confusão mental; não se mantém em posição ortostática; cardiovascular, respiratório, digestivo - nada a assinalar. Neurológico: irritado, consciente, não se mantém em pé, conseqüentemente não deambula, facies hipomímica, apático, facies parkinsoniana, reflexos profundos exaltados, paraparesia espática, roda denteada, convergência ocular diminuída, axiais da face exaltados.

Exames de rotina, radiológicos e eterocardiográficos nada revelaram.

Evolução: tratado com supositórios de indometacina de 150 mg/d conseguiu manter PA de 10/7 cmHg a partir do 7º dia, mantendo-se em ortostatismo com apoio, sem apresentar crises convulsivas, conseguindo realizar sua higiene corporal. Obteve alta hospitalar. Manteve contato posterior por seis meses, após retornar a cidade de origem.

COMENTÁRIOS

Os pacientes apresentavam manifestações da síndrome de Shy-Drager com alterações hemodinâmicas, intolerância regulatória cardiovascular ao ortostatismo e modificações esfinterianas por disfunções autonômicas. Envolvimento de outros compartimentos do SNC foram evidentes em todos, exceto no caso 2. Comprometimento de vias motoras nos casos 1, 3, 4; sinais cerebelares globais no caso 3 e apendiculares no caso 1. Lesões supranucleares difusas com sinais deficitários de libertação e reflexos axiais exaltados foram nítidos nos casos 1, 3 e 4; agressão do sistema extrapiramidal ocorreu nos casos 3 e 4. Em todos as lesões do SNC foram concomitantes a alterações hemodinâmicas; no caso 2 estas ocorreram no sétimo ano.

O caráter degenerativo de áreas múltiplas do SNC envolve essencialmente estruturas autonômicas melanotróficas¹⁵. No caso 3 atrofia cerebelar, tronco-cerebral, ponte de Varoli e medula espinal cervical foram evidenciadas por ressonância nuclear magnética.

Os distúrbios hemodinâmicos são subseqüentes a lesões dos centro autonômicos, disfunção do simpático periférico e possível redistribuição deficiente da volemia, impossibilitando o controle do estresse ortostático^{4,5,8,10,13,16,20,21,26-28}. Todos os pacientes exibiam hipotensão arterial postural acentuada e síncope, raramente esporádicas (casos 2 e 3); os casos 1 e 4 apresentaram, também, crises convulsivas típicas, por redução do fluxo sanguíneo cerebral. Ocorreu, também, mínima variação de pulso arterial, exceto em raras ocasiões no caso 1.

A atividade do SNS pode mostrar-se alterada pela infusão de tiramina e achados histoquímicos, revelando redução na síntese e liberação de catecolaminas em resposta a variações ortostáticas^{4,16,29}. A crônica subestimulação dos receptores adrenérgicos pode contribuir para redução do AMP cíclico, aumento da concentração de receptores α_2 na membrana celular, hipersensibilidade a catecolamina exógena e hiperexcitabilidade vascular em posição supina^{6,8,10,13,16,27}. Hipertensão arterial em decúbito dorsal horizontal foi um achado constante.

A heterogeneidade clínica e evolutiva observada pode estar relacionada a nuances e gravidade das agressões em território do sistema nervoso central. Deste modo, observou-se que estas agressões tiveram caráter rapidamente progressivo e altamente limitante nos casos 1 e 4 e nos casos 2 e 3, evoluíram mais lentamente.

Eventualmente, fatores de caráter familiar, predisposição genética pela maior frequência do alelo A_w-32 do sistema de histocompatibilidade e no sexo masculino, assim como algumas evidências de modificações imunológicas e presença de partículas virais, podem sugerir outras ilações etiopatogênicas^{8,16,20,22,30}. Curiosa e estranhamente, um dos filhos do caso 1, com 22 anos, revelou freqüentes queixas de lipotímias ao esforço, embora nada tivéssemos constatado no momento atual.

Controle das deformações nos mecanismos hemodinâmicos posturais é o fulcro das diversas terapêuticas empregadas^{4,7,13,25-27,31-41}. Em nossos casos houve razoável controle pressórico, dissociado das manifestações neurológicas estruturadas e independente do prognóstico, relacionado basicamente ao hetero-poli-morfismo da doença.

SUMMARY

The physiologic mechanism of postural blood pressure adjustment was reviewed (especially the possible effects of catecholamine and adrenergic receptors on the Shy-Drage: syndrome).

The clinical manifestations, etiopathogenesis and therapeutical management on the syndrome were discussed.

REFERÊNCIAS

- Lorenzini M—Incidenza della ipotensione ortostatica. Indagine clinica su 1010 cast. Min Med. 73: 3395, 1982.
- Thomas JE, Schirger A, Fealey RD, Sheps SG—Orthostatic hypotension. Mayo Clin Proc, 56: 117, 1981.
- Wagner HN—Orthostatic hypotension. Bull J Hopk Hosp, 105: 322, 1959.
- Blomqvist CG—Orthostatic hypotension. Hypertension, 8: 722, 1986.
- Cocco G, Strozzi C, Portaluppi F, Tasini MT, Rizzo A, Alfiero R, Padula A, Montanari L—L'ipotensione ortostatica. Clin Ter, 117: 133, 1986.
- Kafka LP—Biofeedbacks as a treatment for postural hypotension. Psychosomatic Med, 47: 182, 1985.
- Mehlsen J, Trap-Jensen J - Xamoterol, a new selective $b-1$ -adrenoceptor partial agonist in the treatment of postural hypotension. Acta Med Scand, 219: 173, 1986.
- Schatz IJ—Orthostatic hypotension I. Functional and neurogenic causes. Arch Intern Med, 144: 773, 1984.
- Shimizu H, Sumi K, Sugita J, Abe J, Futagi Y, Mimaki T, Yabuuchi H—Cerebral blood flow changes in orthostatic dysregulation fainters. Brains Dev, 4: 21, 1982.
- Kopin IJ, Polinsky RJ, Oliver JA, Oddershede IR, Ebert MH— Urinary catecholamine metabolites distinguish different types of sympathetic neuronal dysfunction patients with orthostatic hypotension. J Clin Endocrinol Metab, 57: 632, 1983.
- Fouad FM, Tarazi RC, Bravo EL—Orthostatic hypotension. Clinical experience with diagnostic tests. Cleve Clin. Q, 52: 561, 1985.
- Giroud M, Guard O, Soichot P, Sautreaux JL, Thierry A, Dumas R—Hypotension arterielle orthostatique et aneurysme geant du tronc basilaire. Ann Cardiol Angiol, 35: 27, 1986.
- Robertson D, Goldberg MR, Hollister AS, Wade D, Robertson RM—Clonidine raises blood pressure in severe idiopathic orthostatic hypotension. Am J Med. 74: 193, 1983.
- Bannister R—Degeneration of the autonomic nervous system. Lancet. 21: 75, 1971.
- Barr An—The Shy-Drager syndrome. In Vinken PJ, Bruyn GW—Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, Elsevier, 1983, v. 38. Ch. 11, p. 233.
- Brevetti G, Chiarello M, Campanella G—Different types of orthostatic hypotension. Current concepts. Acta Neurol (Napoli) 5: 441, 1983.
- Gross M, Bannister R, Goodwin-Austen R—Orthostatic hypotension in Parkinson's disease. Lancet, 1: 174, 1972.
- Spalding JMK, Nelson E—The autonomic nervous system In: Baker AB, Baker LH—Clinical Neurology. Philadelphia Harper & Row, 1985, v. 4. Ch. 57, p. 1.
- Hohl RD, Frame B, Schatz IJ—The Shy-Drager variant of idiopathic orthostatic hypotension. Am J Med, 39: 134, 1965.
- Schwarz GA—The orthostatic hypotension syndrome of Shy-Drager. A clinico-pathologic report. Arch Neurol (Chic.) 16: 123, 1967.
- Shy GM, Drager GA—A neurological syndrome associated with orthostatic hypotension. Arch Neurol (Chic.), 2: 511, 1960.
- Thomas JE, Schirger A—Idiopathic orthostatic hypotension. A study of its natural history in 57 neurologically affected patients Arch Neurol (Chic.). 22: 289, 1970.
- Vanderhaegen J, Perier O, Sternon Je—Pathological findings in idiopathic orthostatic hypotension. Its relationship with Parkinson's disease. Arch Neurol (Chic.), 22: 207, 1970.
- Huelgas RG, Reinoso MEC, Donate JQ, Hernández GM—Síndrome de Shy-Drager- Descripción de un caso. Rev Clin Esp, 176: 91, 1985.
- Hoeldtke RD, Cavanaugh ST, Hughes JD, Polansky M—Treatment of orthostatic hypotension with dihydroergotamine and caf feine. Ann Intern Med, 105: 168, 1986.
- Schatz IJ, Podolsky S, Frame B—Idiopathic orthostatic hypotension. Diagnosis and treatment. Jama, 186: 537, 1963.
- Schatz IJ—Orthostatic hypotension. II. Clinical diagnosis, testing, and treatment. Arch Intern Med, 144: 1037, 1984.
- Ziegler MG, Lake R, Kopin-IJ—The sympathetic nervous system defect in primary orthostatic hypotension. New Engl J Med, 296, 1977.
- Ruchoux M, Gray F, Gherardi R, Schaeffer A, Comoy J, Poirier J—Orthostatic hypotension from a cerebellar, gangliocytoma (Lhermitte Duclos disease). Case report. J Neurosurg, 65: 245, 1986.
- Bannister R, Mowbray J, Sodgwick A—Genetic control of progressive autonomic failure: evidence for an association with an HLA antigen. Lancet, 1: 1017, 1983.
- Chamontin B, Villeneuve A, Berlan M, Montastruc JL, Salvador M—Hypertension arterielle avec hypotension orthostatique para dereglement du baro-reflexe. Correction par domperidone et verapamil. Press Med, 15: 581, 1986.
- Chiarello M, Brevetti G, Bonaduee D, Ferrara N, Campanella O, Condorelli M—Orthostatic hypotension due to autonomic dysfunction-different therapeutic effects of propranolol- Int J Cardiol, 4: 455, 1983.
- Ince LP—Biofeedback as a treatment for postural hypotension. Psychosomatic Med, 47: 182, 1985.
- Mathias CJ, Fosbraey P, Costa DF, Thornley A, Bannister R —The effect of desmopressin on nocturnal polyuria, overnight weight loss, and morning postural hypotension in patients with autonomic failure. Br Med J, 293: 353, 1986.
- Polinsky RJ, Samaras GM, Kopin IJ—Sympathetic neural prosthesis for managing orthostatic hypotension. Lancet, 1: 901, 1983.
- Sakoda S, Suzuki T, Higa S, Ueji M, Kishimoto S, Mastsumoto M, Yoneda S—Treatment of orthostatic hypotension in Shy Drager syndrome with DL-threo 3, 4-dihydroxyphenylserine: a case report. Eur Neurol, 24: 330, 1985.
- Zachariah PK, Bledow DC, Moyer TP, Sheps SG, Schirger A, Fealey RD—Pharmacodynamics of midodrine, an antihypotensive agent. Clin Pharmacol Ther, 39: 586, 1986.
- Castillo J, Garcia-Martinez I, Lema M, Noya M—Hipotension ortostatica cronica idiopatica. Revision de conjunto. Rev Clin Esp, 5: 185, 1982.
- Costa C, Marino O, Barletta R, Natoli A—L'ipotensione ortostatica. Attuali conoscenze eziopatogenetiche, diagnostiche, e terapeutiche. Clin Ter, 118: 49, 1986.
- Kuroyawa Y, Shimada Y, Toyokura Y—Postural hypotension and low R-R interval variability in parkinsonism, spino-cerebellar degeneration, and Shy=Drager syndrome. Neurology (Clev.) 33: 463, 1983.
- Rajj KA—Symptomatic orthostatic essential hypotension. Part. 2. Br J Clin Practice, 7: 289, 1983.