

Náhle vzniklý parkinsonský syndrom, kognitivní porucha a změny chování – polékový nebo jiný iatrogenní původ?

**MUDr. Petr Hollý¹, doc. MUDr. Robert Rusina, Ph.D.¹, Mgr. Eva Bolceková, Ph.D.¹,
prof. MUDr. Manuela Vaněčková, Ph.D.², prof. MUDr. Evžen Růžička, DrSc.¹**

¹Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, 1. LF UK a VFN, Praha

²Radiologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Centrální pontinní myelinolýza patří spolu s extrapontinní myelinolýzou mezi syndromy osmotické demyelinizace. Vznikají především na podkladě rychlé korekce těžké hyponatremie a jejich projevy se různí. Uvádíme případ pacientky s rychlým rozvojem neuropsychiatrických projevů a parkinsonismu po korigované hyponatremii, kde byl původně zvažován polékový původ obtíží. Nález na magnetické rezonanci kompatibilní s centrální pontinní a extrapontinní myelinolýzou se objevil až s několikátýdenním zpožděním, v době, kdy již klinické příznaky byly na ústupu.

Klíčová slova: centrální pontinní myelinolýza, extrapontinní myelinolýza, syndrom osmotické demyelinizace, parkinsonský syndrom.

Sudden parkinsonism, cognitive decline and behavioral changes – drug-induced or other iatrogenic origin?

Central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis are osmotic demyelination syndromes due to rapid correction of severe hyponatremia. Their clinical manifestations may often vary. We report a case of a patient with rapid onset of neuropsychiatric symptoms and parkinsonism following rapid correction of hyponatremia, with an initially considered drug-induced etiology. MRI findings compatible with central pontine and extrapontine myelinolysis, however, developed only with a delay of several weeks when clinical symptoms were already disappearing.

Key words: central pontine myelinolysis, extrapontine myelinolysis, osmotic demyelination syndrome, parkinsonism.

Úvod

Na akutním či subakutním rozvoji parkinsonských příznaků se může podílet několik různých faktorů. Na prvním místě je třeba uvážit vznik po podávání léku s neuroleptickým účinkem, tzv. polékový parkinsonský syndrom. Vyvíjí se dny až měsíce po nasazení rizikového léku (Burkhard, 2013). Vzácnější je vznik parkinsonismu následkem cévní mozkové příhody (Defebvre et al., 2016). Pro rozklíčování etiologie obtíží jsou velmi nápomocná zobrazovací vyšetření, zejména magnetická rezonance (MR) mozku.

Zde uvádíme případ pacientky s rychlým rozvojem neuropsychiatrických projevů a par-

kinsonismu, vstupně nejasné etiologie, kde byl vyloučen polékový původ. Během vyšetřovacího procesu se však anamnesticky objevila nečekaná jiná příčina.

Kazuistika

Pacientka, 55 let, bez neurologické rodinné zátěže, absolventka VŠ biologického směru, která v adolescenci trpěla poruchou příjmu potravy, byla svou sestrou nalezená v bytě ležící, zmatená, se záškuby horních končetin. Ve spádové nemocnici byla vyšetřena neurologem a pro zmatenost byla pacientka odeslána na psychiatrickou kliniku. Výsledky základních

laboratorních vyšetření byly v mezích normy, toxikologie se neodebírala, hladina alkoholu dle alkohol testu byla nulová. Na MR mozku byly popsány nespecifické drobné změny v bílé hmotě hemisfér (obrázek 1). Na psychiatrii byla pacientka hospitalizována osm dní, do medikace byl pro depresivní ladění přidán sertralin a pro údajnou paranoidní ideaci tiapridal a melperon. Na úzkost přechodně dostávala alprazolam. Pro poruchu hybnosti byla potom pacientka přeložena na Neurologickou kliniku.

Při přijetí na Neurologickou kliniku byla nápadná výrazná echolalie a echopraxie, dále hypokineticko-hypertonický syndrom, zejména

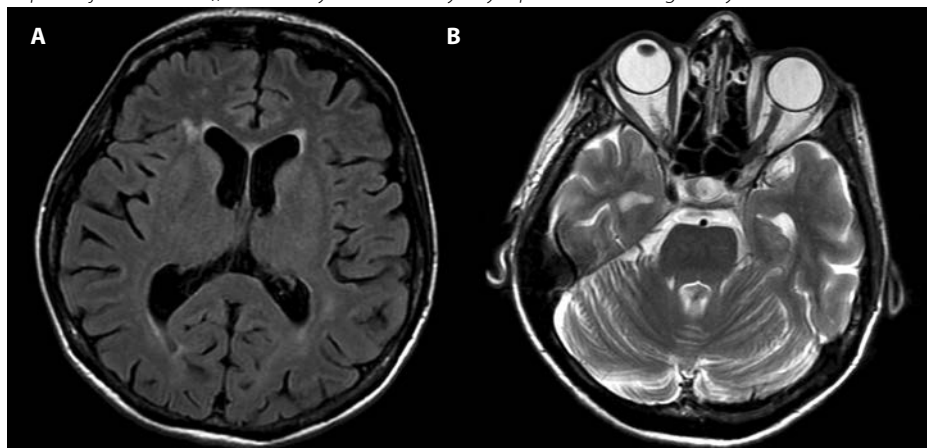
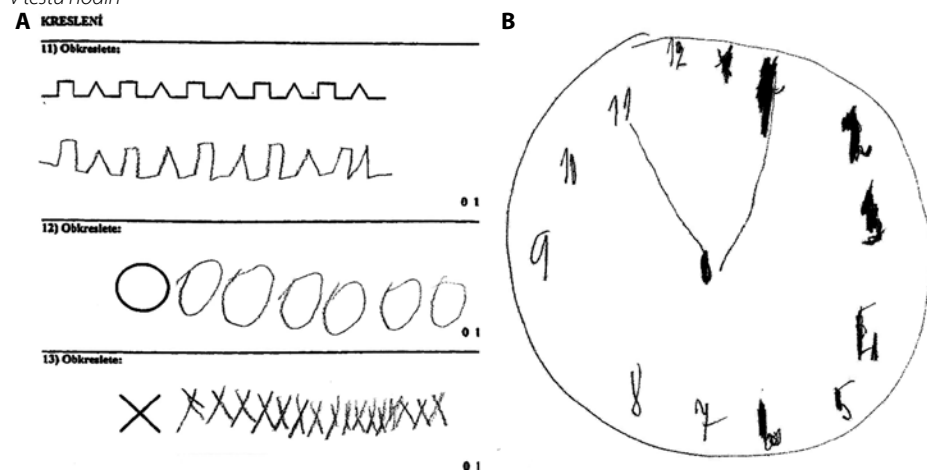


KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Hollý, petr.holly@vfn.cz
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd, Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Kateřinská 30, 120 00 Praha 2

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(1): 57–60
Článek přijat redakcí: 28. 5. 2018
Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2018

Tab. 1. Hodnoty plazmatických koncentrací iontů v průběhu korekce

	Na ⁺ (mmol/l)	Cl ⁻ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/l)	substituce Na ⁺ (mmol/24 hod.)
den 1. (vstupně)	99	60	1,57	280
den 2.	114	70	2,48	280
den 3.	127	87	3,4	-
den 4.	133	95	4,5	-

Obr. 1. Vstupní MR mozku – A: v sekvencích FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) normální signál v bazálních gangliích (vedlejší nálezem jsou nespecifická hypersignální ložiska v bílé hmotě, která nejspíše odpovídají leukoaraióze), B: T2 vážený obraz se zachyceným pons Varoli bez signálových změn**Obr. 2.** Známky kognitivního postižení – A: kresba s projevy perseverativních tendencí, B: konstrukční apraxie v testu hodin

axiální rigidita, statický tremor, měnlivá hypokinéze při klepání prsty na levé ruce, která byla spíše hodnocena jako apraxie, difuzní snížení svalové síly, pozitivní axiální a paraaxiální jevy a výrazná basofobie. Pacientka byla při vyšetření velmi úzkostná.

Neuropsychologické vyšetření Mattisovou baterií Dementia Rating Scale (DRS) ukázalo celkové skóre v pásmu podprůměru (137/144 bodů, tj. 4. percentil), přičemž nejvýrazněji sníženo bylo subskóre Iniclace/Perseverace (7. percentil). Perseverativní tendence ilustruje kresba na obrázku 2. Mírněji byla postižena konceptualizace a pozornost, zatímco subškály konstrukčních schopností a paměti byly v normě. Kognitivní deficit byl zjevný i při kresbě hodin

(obrázek 2). Komplexní test exekutivních funkcí (Wisconsinský test třídění karet) nebyla pacientka schopna dokončit.

Laboratorně byl ceruloplasmin a jaterní testy v normě, syfilis a lidský virus imunodeficiency (HIV) negativní, antineuronální protilátky negativní. Byla vyšetřena hladina karbohydrát deficientního transferrinu (CDT), která byla v mezích normy. V mozkomíšním moku byl normální počet buněk i normální hladina bílkoviny, nebyly nalezeny oligoklonální pásy ani protein 14-3-3; hladina beta amyloidu, celkového a fosforylovaného tau proteinu byla v normě.

Při prohlížení zaslaných MR snímků z jiného pracoviště nebyly shledány patologické ložiskové změny signálu (obrázek 1).

Při vyšetření elektroencefalografií (EEG) byla zjištěna pouze frekvenčně nestabilní základní aktivita při nedostatečné relaxaci.

V několikadenním odstupu po vysazení tiapridalu i melperonu byl pro přetrvávající rigiditu, zejména axiální, a instabilitu chůze proveden léčebný test s postupným nasazením levodopy. Pacientka ji užívala až do celkové denní dávky 600 mg levodopy a 150 mg benserazidu. Během deseti dnů porucha hybnosti ustoupila a poté byla levodopa vysazena bez negativního dopadu na hybnost.

Během hospitalizace byla od sestry pacientky zjištěna podrobnější anamnéza. Pacientka byla v minulosti již několikrát hospitalizována pro těžkou iontovou dysbalanci. Čtyři dny před nynější hospitalizací na psychiatrické klinice byla pacientka propuštěna z jednotky intenzivní péče interního oboru, kam byla přijata pro celkovou slabost a prekolapsové stavy. Vstupně měla těžkou iontovou dysbalanci – natremii (Na⁺) měla 99 mmol/l (norma 135–145 mmol/l), kalemii (K⁺) měla 1,6 mmol/l (norma 3,8–5,0 mmol/l). Tato iontová dysbalance byla korigována během čtyřdenního pobytu na lůžku (tabulka 1). Poté byla pacientka propuštěna v kompenzovaném stavu domů. Za příčinu dysbalance se pokládaly průjem trvající po dva předcházející týdny, kdy pacientka navíc několikrát zvracela a pila pouze vodu s nízkým obsahem minerálů (udávala denní příjem 3–4 litru vody z vodovodu). Hodnota Na⁺ v moči byla pod 20 mmol/l, nejednalo se tedy o renální ztrátu sodíku. Anamnéza nesvědčila pro alkoholismus, za hospitalizace byla doplněna gastroscopie s nálezem změn při Barretově jícnu, na ultrazvuku břišní dutiny byla nalezena pouze zesílená stěna žaludku, bez jiné patologie.

Provedli jsme kontrolní MR mozku (po třech týdnech od vzniku neurologických příznaků). Zde se v centrální části pontu až mezencefalu zobrazilo objemné relativně dobře ohraničené neexpanzivní hypersignální ložisko v T2 vážených obrazech, které je hyposignální v T1 vážených obrazech a po podání kontrastní látky neenhancuje. Tento nález je typický pro centrální pontinní myelinolýzu. Jsou zde vidět i hypersignální změny v oblasti putamen a nucleus caudatus bilaterálně, typické pro extrapontinní myelinolýzu (obrázek 3).

Klinický stav se postupně upravoval, pacientka se vrátila do zaměstnání a při kontrole za tři měsíce od vzniku neurologických příznaků

Obr. 3. Kontrolní MR mozku – A: v sekvencích FLAIR nápadný symetrický hypersignál nucleus caudatus a putamen, odpovídající extrapontinní myelinolýze (vedlejší nálezem jsou nespecifická hypersignální ložiska v bílé hmotě, která nejspíše odpovídají leukoaraióze), B: v T2 váženém obraze typické hypersignální ložisko odpovídající centrální pontinní myelinolýze, C: difúzně vážený obraz (DWI), zachycující restriktci difuze při okraji ložiska



byl neurologický nález zcela v mezích normy. Plánované kontrolní neuropsychologické a MR vyšetření si pacientka v tuto chvíli již nepřála, proto od něj bylo upuštěno.

Diskuze

Popisujeme případ pacientky s rychle vzniklým parkinsonským syndromem a frontálním behaviorálním a dysexekutivním syndromem. Původní diagnostické úvahy směřovaly v kontextu hospitalizace na psychiatrii a podávání neuroleptik k polékovému původu obtíží. Tiapridal a melperon se však řadí mezi atypická neuroleptika s velmi nízkým potenciálem vyvolat extrapyramidové příznaky. Proto se vzhledem k současnému rozvoji behaviorálních, kognitivních a hybných příznaků uvažovalo i o možném zánětu centrální nervové soustavy (CNS) či prionovému původu obtíží. Mozkomíšni mok ale nevykazoval známky zánětlivého onemocnění ani markery neurodegenerace a protein 14-3-3 byl negativní.

Pro projevy parkinsonského syndromu byla nasazena levodopa, ačkoli anamnéza vzniku nesvědčila pro Parkinsonovu nemoc. Následně v průběhu několika dnů ustoupila rigidita, hypokineze i třes a po deseti dnech byla po přehodnocení diagnostických úvah levodopa vysazena, aniž by došlo ke zhoršení hybnosti.

Zásadním zjištěním pro stanovení diagnózy byla informace o hospitalizaci s korekcí těžké hyponatremie, která předcházela vzniku aktuálními příznaky. To vedlo k opakování MR mozku, která prokázala známky centrální pontinní myelinolýzy (CPM) a zároveň i známky extrapontinní myelinolýzy (EPM).

Příčin hyponatremie je velké množství. Pozornost musí být věnována užívaným lékům (diuretika, antidepresiva, chemoterapeutika, antikonvulziva, analoga vasopresinu, inhibitory protonové pumpy, nesteroidní antirevmatika,

amiodaron a další), dále interním onemocněním (renální a srdeční selhání, jaterní cirhóza, hypotyreóza, sekundární nedostatečnost nadledvin, pokročilá malnutrice). Rovněž extrarenální ztráty sodíku – průjmy, zvýšené pocení, mohou způsobit významnou hyponatremii. Dále je třeba zmínit syndrom neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), který je přítomen při hypovolémii (Čertíková-Chábová, 2015).

Terapeutické postupy se liší dle tíže hyponatremie (jako těžká se bere při $\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/l}$), délky trvání (akutní, chronická, neznámo) a typu (hypo-, eu-, hypervolemická). V našem případě se jednalo o těžkou symptomatickou hyponatremii nejasného stáří bez hypovolémie, kde se doporučuje terapii zahájit infúzí 2–3 % chlorid sodný (NaCl) v dávce 1–2 ml/kg/hod. a 20 mg furosemidu s cílem monitorovaného vzestupu Na^+ o 0,5 mmol/hod, ale nejvýše o 10 mmol za 24 hod a 18 mmol za 48 hod (Jiskra, 2012). U naší pacientky však byl podle dostupných záznamů vzestup koncentrace sodíku poněkud vyšší (o 15 mmol za prvních 24 hod. a 28 mmol/48 hod.).

CPM a EPM patří mezi syndromy osmotické demyelinizace (SOD) vznikající na podkladě osmotické dysbalance a její rychlé korekce. Nejčastěji se jedná o následek rychle korigované těžké hyponatremie (78 % případů) (Singh et al., 2014). Často se rozvinou na podkladě interního onemocnění (Nusbaum et al., 2002) či v pooperačním období po transplantaci jater (Yu et al., 2004).

V současné době není patogenetický vznik SOD objasněn. Podíl na vzniku CPM a EPM mohou mít změny ve struktuře aquaporinu 1 a 4 (Popescu et al., 2013). Je přijímána teorie apoptózy z důvodu nedostatku energie pro sodno-draselnou pumpu (Na/K-ATPázu) gliových buněk, a tudíž schopnosti gliových buněk přizpůsobit se výkyvům osmolality (Michell et al., 2003).

CPM a EPM mají rozdílné klinické obrazy odpovídající lokalizaci ložiskových změn mozku. CPM se nejčastěji prezentuje jako encefalopatie (39 %) a kvadrupyramidový syndrom (Singh et al., 2014) a v MR obraze jsou patrné ložiskové změny v centrální části pontu.

EPM má zpravidla symetrické léze především v oblasti centrální šedi (putamen, caudatum, talamus), subkortikálně v bílé hmotě, mohou být změny i v mozečku, a dle lokalizace lézí bývají přítomny pyramidové i extrapyramidové příznaky (Gocht et al., 1987). Do diferenciální diagnostiky nálezů na MR mozku se řadí zejména ischemická ložiska, která bývají asymetrická, tumory (nejčastěji benigní astrocytomy u dětských pacientů), metabolické choroby (morbus Wilson, morbus Leigh), zánětlivá onemocnění infekční i neinfekční, akutní diseminovaná encefalomyelitis (ADEM) nebo syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (PRES) (Slanina et al., 2006). Při interpretaci nálezu je důležité tento dát do kontextu s klinickým obrazem a anamnézou.

Diagnóza CPM i EPM je založena na anamnéze, klinickém obraze a typickém nálezu na MR mozku (Barhaghi et al., 2017). Na příkladu naší pacientky lze ukázat, že známky CPM se mohou na MR mozku vyvinout s poměrně velkým časovým odstupem od primárního inzultu, tj. rychlé korekce hyponatremie. Jedna studie uvádí ve svém souboru absenci známek léze na vstupní MRI mozku u 23 % pacientů (Graff Radford et al., 2011). Další studie uvádí detekovatelnost lézí až na MR mozku provedené s odstupem 1–2 týdnů (Kallakatta et al., 2011). Nejprve mohou být změny patrné jen na difúzně vážených obrazech (DWI) (Ruzek et al., 2004), které se později normalizují.

MR obraz nemusí přímo korelovat s klinickým obrazem (Barhaghi et al., 2017). Na MRI mozku u naší pacientky je léze v oblasti pontu rozsáhlá (obrázek 3), převažuje nad extrapontinními signálovými změnami. Přitom se ale neprojevily žádné příznaky postižení mozkového kmene či postižení pyramidové dráhy, kterou bychom při tak rozsáhlém MR nálezu v pontu mohli očekávat.

Klinický vývoj ve smyslu plně reverzibilního parkinsonského syndromu ustupujícího bez léčby nebo po krátkodobém podávání levodopy byl již dříve popsán u pacientů s EPM (Štětkářová et al., 2016; Rizvi et al., 2012; Sajith et al., 2006), není však typický pro CPM. Známky

frontálního behaviorálního syndromu a exekutivní dysfunkce se u EPM popisují méně často, možná i proto, že se na ně u dominujícího hybného postižení nemyslí (Seok et al., 2007). U naší pacientky se tedy jednalo o kombinaci EPM a CPM, kdy projevy CPM převažovaly na MR, ale nikoli v klinickém obrazu. Tento případ dále dokládá, že u pacientů s CPM nemusí vždy

dominovat v minulosti často popisované postižení pyramidové dráhy.

Závěr

Akutní či subakutní parkinsonský syndrom, porucha chování frontálního typu a exekutivní dysfunkce mohou vzniknout na podkladu extrapontinní myelinolýzy. Naše kazuistika pacientky,

u níž byla korekce hyponatremie dle současných doporučení příliš rychlá, dokládá, že MR nález kompatibilní s CPM či EPM se může objevit se zpožděním, v době, kdy jsou klinické příznaky již na ústupu.

Autoři děkují pacientce za její laskavý souhlas s publikováním této kazuistiky.

Podpořeno projektem Progress P27/1. LF UK.

LITERATURA

1. Barhaghi K, Molchanova-Cook O, Rosenberg M, Deal B, Palacios E, Nguyen J, Hanemann C. Osmotic Demyelination Syndrome Revisited: Review With Neuroimaging. *J La State Med Soc* 2017; 169: 89–93.
2. Burkhard PR. Acute and subacute drug-induced movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014; 20(Suppl. 1): S108–112.
3. Čertíková Chábová V. Hyponatremie. *Interní Med*. 2015; 17(3): 137–140.
4. Defebvre L, Krystkowiak P. Movement disorders and stroke. *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(8–9): 483–487.
5. Gocht A, Colmant HJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a report of 58 cases. *Clin Neuropathol* 1987; 6: 262–270.
6. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc* 2011; 86: 1063–1067.
7. Jiskra J. Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. *Interní Med*. 2012; 14(8 a 9): 312–317.
8. Kallakatta RN, Radhakrishnan A, Fayaz RK, Unnikrishnan JP, Kesavadas C, Sarma SP. Clinical and functional outcome and factors predicting prognosis in osmotic demyelination syndrome (central pontine and/or extrapontine myelinolysis) in 25 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 326–331.
9. Michell AW, Burn DJ, Reading PJ. Central pontine myelinolysis temporally related to hypophosphataemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 820.
10. Nussbaum AO, Fung KM, Atlas SW. White matter diseases and inherited metabolic disorders. In: Atlas SW. *Magnetic Resonance Imaging of the Brain and Spine*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 457–563.
11. Popescu BF, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF. Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol Commun* 2013; 1: 40.
12. Rizvi I, Ahmad M, Gupta A, Zaidi N. Isolated extrapontine myelinolysis presenting as acute onset parkinsonism. *BMJ Case Rep*. 2012 Oct 12; 2012.
13. Ruzek KA, Campeau NG, Miller GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with diffusion-weighted imaging. *AJNR* 2004; 25(2): 210–213.
14. Sajith J, Ditchfield A, Katifi HA. Extrapontine myelinolysis presenting as acute parkinsonism. *BMC Neurology* 2006; 6: 33.
15. Seok JI, Lee DK, Kang MG, Park JH. Neuropsychological findings of extrapontine myelinolysis without central pontine myelinolysis. *Behav Neurol*. 2007; 18(2): 131–134.
16. Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 1443–1450.
17. Stetkarova I, Svobodova Z, Soltez J, Svatova J. Extrapontine myelinolysis manifested selectively by acute severe parkinsonian syndrome. Case Report. *Neuro Endocrinol Lett*. 2016 Nov; 37(6): 415–418.
18. Yu J, Zheng SS, Liang TB, Shen Y, Wang WL, Ke QH. Possible causes of central pontine myelinolysis after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2540–2543.