

Nejčastější chyby a omyly v diagnostice a léčbě Parkinsonovy nemoci

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno

Ačkoliv je Parkinsonova nemoc neurodegenerativní onemocnění, které nelze vyléčit, vždy je nutné stanovit správnou diagnózu, odlišit sekundární parkinsonské syndromy či jiné entity napodobující Parkinsonovu nemoc a nasadit správnou léčbu ve správný čas. Neprovedení systematické anamnézy, komplexního neurologického vyšetření se správně indikovanými pomocnými vyšetřeními, oddalování nasazení symptomatické léčby, nevysazení již překonané nebo neúčinné léčby, nedostatečná dávka především dopaminergní léčby, záměna vedlejších účinků za neúčinnost a hlavně nedostatek času lékařů se věnovat potížím pacienta jsou nejčastěji se vyskytujícími omyly a chybami v diferenciálně-diagnostickém a terapeutickém procesu.

Klíčová slova: Parkinsonova nemoc, nemotorické komplikace, pozdní hybné komplikace, diagnostika, léčba.

Most common pitfalls and mistakes in the diagnosis and management of Parkinson's disease

Although Parkinson's disease is neurodegenerative disorder where causal treatment is still non-existing, there is always necessity to make correct diagnosis, to differentiate secondary parkinsonian syndromes or other entities mimicking or presenting with parkinsonian syndrome. The introduction of correct treatment in correct time is the key. The absence of systematic history taking, complete neuro-exam with corresponding laboratory and other examinations, the delay of the introduction of symptomatic drugs, the continuation of obsolete treatment, inadequate dose of dopaminergic drugs, confusion of side-effects for inefficacy and lack of time for our patients are most commonly seen pitfalls and mistakes.

Key words: Parkinson's disease, non-motor complications, motor complications, diagnosis, treatment.

Neurol. praxi 2011; 12(4): 270–275

COMT – katechol-O-metyltransferáza

CT – počítačová tomografie

DA – dopamin

DBS – hluboká mozková stimulace

DDC – dopadekarboxyláza

EMG – elektromyografie

WOQ-9 Wearing-off Questionnaire 9

MAO-B – monoaminoxidáza B

MR – magnetická rezonance

MSA – multisystémová atrofie

PEG – perkutánní gastrostomie

PET – pozitronová emisní tomografie

PKAN – pantotenákináza

PN – Parkinsonova nemoc

SCA – spinocerebrální ataxie

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

Úvod

Již studenty na lékařských fakultách učíme, že syndrom hypokineticko-hypertonický, neboli parkinsonský, sestává z klidového třesu, rigidity a hypokinéze. Někdy k těmto příznakům přiřazujeme postižení posturální stability. Parkinsonismus je spíše klinickou než etiologickou jednotkou, protože je asociován s několika patologickými procesy postihujícími extrapyramidový systém. Pro ilustraci příčiny

parkinsonismu lze rozdělit do čtyř základních kategorií:

1. primární, idiopatická Parkinsonova nemoc
2. sekundární parkinsonismus (v důsledku infekčního onemocnění, léků, toxinů, vaskulárního postižení, traumatu, mozkového neoplazmatu, hydrocefalu, metabolických onemocnění, hypoxie, paraneoplastického postižení)
3. atypické parkinsonské syndromy (progresivní supranukleární paralýza – Steel-Richardson-Olszewski syndrom, multisystémová atrofie (MSA) – C – typ (dominantní cerebellární postižení), P-typ (dominantní parkinsonské postižení), kortikobazální degenerace, progresivní palidální atrofie, některé typy demencí – např. demence s Lewyho tělísky aj.)
4. heredodegenerativní onemocnění (Huntingtonova chorea, Wilsonova nemoc, neurodegenerace sdružená s pantotenákinázou (PKAN, dříve Hallervorden-Spatzův syndrom), neuroakantocytóza, některé typy spinocerebellárních ataxií (SCA 2), Machado-Josephova nemoc, ceroidní lipofuscinóza aj.)

Již z výše uvedeného neúplného přehledu vidíme, že diferenciální diagnostika parkinson-

ského syndromu je poměrně široká a vyžaduje dostatečné znalosti vedoucí k tomu nejdůležitějšímu cíli: odlišení plně vyléčitelných stavů napodobujících parkinsonský syndrom (např. normotenzní hydrocefalus), přes symptomaticky ovlivnitelnou Parkinsonovu nemoc k velmi obtížně potlačitelným parkinsonským příznakům v rámci např. atypických parkinsonských syndromů či heredodegenerativních onemocnění (Gaenslen a Berg, 2010; Reichmann, 2010).

Nejčastější chyby a omyly v diagnostice časně Parkinsonovy nemoci

Parkinsonova nemoc (PN) je relativně běžným neurodegenerativním onemocněním, u něhož deficit dopaminu (DA) v oblasti striata vede k rozvoji klinické PN. Je nejčastější příčinou parkinsonismu. Literatura uvádí, že přibližně 80–85 % pacientů, kteří mají typicky rozvinutý parkinsonský syndrom, trpí Parkinsonovou nemocí. Jak ovšem odlišit těch zbývajících 15–20 % pacientů? Následující řádky se pokusí jasně, stručně a výstižně popsat neúčinnější nástroje a postupy snižující procento nesprávné iniciální diagnózy. Aby situace nebyla až tak jednoduchá, jsou naopak diagnostikováni pacienti s Parkinsonovou nemocí, kteří jí ovšem netrpí –

níže jsou uvedeny nejčastější příčiny falešně pozitivní diagnostiky PN. Definitivní diagnózu můžeme stanovit ovšem až postmortem, histopatologicky (Kingsburg et al., 2010).

Falešně pozitivní diagnóza

Parkinsonovy nemoci:

- **esenciální třes** (dlouhodobě přítomný, většinou symetrický posturální třes, bez výraznějších progresů s pozitivní familiární anamnézou)
- **tzv. lower body parkinsonismus** (u starší populace poruchy chůze s drobnými kroky a širokou basí, posturální instabilita; někdy je příčinou potíží normotenzní hydrocefalus)
- **léky navozený parkinsonský syndrom** (vždy je nutné se vyptat pacienta na užívání léků)
- **atypické parkinsonské syndromy** (odlišení např. progresivní supranukleární paralýzy nebo multisystémové atrofie; poruchy okohybné inervace, žádná nebo nedostatečná odpověď na dopaminergní léčbu, časný rozvoj demence a halucinací atd.)
- **Alzheimerova nemoc** (některé formy se mohou zpočátku prezentovat parkinsonismem)

Falešně negativní diagnóza

Parkinsonovy nemoci:

- **senzitivní nebo bolestivé příznaky PN** (syndrom zmrzlého ramene, syndrom karpálního tunelu, syndrom neklidných nohou, fibromyalgie apod.)
- **tzv. „young onset“ PN** (je nutno si uvědomit, PN se může projevit i v mladším věku!!!)
- **unilaterální prezentace na dolní končetině** (nepodceňovat popisované potíže parkinsonského charakteru lokalizované jen na jedné dolní končetině, je to vzácnější, ale existující fenotyp)
- **rigidní forma nemoci bez třesu** (odhadem 1/3 pacientů s PN nemusí mít klidový třes!!!) (Suchowersky et al., 2006; Minen et al., 2008)

Nejčastější chyby a omyly – pomocná vyšetření v algoritmu diagnózy časných Parkinsonových nemocí

S rozmachem pomocných diagnostických metod – neuroradiologických, biochemických, genetických a dalších, vzrostla geometrickou řadou paleta vyšetření, která se využívá v diagnostice Parkinsonovy nemoci. Jsou všechna nutná? Známe jejich nominální cenu a chováme se při jejich indikaci racionálně, včetně ekonomické rozvahy? Pokud vyjdeme ze standardů

léčby PN, je indikováno provedení CT mozku k odlišení normotenzního hydrocefalu nebo fokální léze v oblasti bazálních ganglií (tumor, ischemie). MR mozku je indikováno v případech, kdy začínáme mít podezření na atypický parkinsonský syndrom (Suchowersky et al., 2006). Dnes dosti rozšířená indikace k provedení SPECT presynaptického dopaminového transportéru (DAT-SPECT) pomocí ligandu 123I-ioflupanu (komerčně distribuovaný preparát DaTSCAN®), který zobrazí hustotu presynaptických zakončení, není zcela racionální, pokud máme jasně klinicky vyjádřený typický parkinsonský syndrom. V ČR dostupný DAT-SPECT neodliší presynaptickou lézi od postsynaptické, tudíž nepřináší žádné další validní informace (Brooks, 2010). Samozřejmě v případě diagnostické nejistoty, např. odlišení esenciálního třesu, polékové parkinsonského syndromu či atypicky vyjádřeného parkinsonského fenotypu, je použití DAT-SPECTu přínosné. Podobně indikace PET spíše přináší v případě typicky vyjádřeného parkinsonského syndromu redundantní informace. Daleko racionálnější je **test dopaminergní stimulace** – nasazení dopaminergní léčby a sledovat klinickou odpověď (potlačení parkinsonských příznaků). Genetická vyšetření jsou indikována pouze v případě výraznější familiární agregace parkinsonismu, jejich spektrum je ovšem v ČR výrazně omezené (Hardy, 2010). Neurofyziologické vyšetřovací metody většinou přinášejí omezené informace v diferenciálně-diagnostickém procesu PN (Valls-Solé, 2000). Polygrafické EMG vyšetření může napomoci ke stanovení druhu třesu, je třeba si ovšem uvědomit, že se stále jedná o pomocné vyšetření (Kaňovský et al., 2002). Zkráceně řečeno: typická anamnéza, typický klinický obraz a terapeutická odpověď na dopaminergní léčbu jsou zásadní a nezastupitelné.

Je naprosto nutné zdůraznit, že při každém klinickém (kontrolním, cíleném) vyšetření musíme pátrat po příznacích, které nám ev. zpochybní naši diagnózu Parkinsonovy nemoci! Diagnóza tohoto onemocnění není jednorázový proces. Nelze se spokojit „pouze“ s ordinací léků a „čekáním“ na pozdní komplikace PN.

Nejčastější chyby a omyly v léčbě časných Parkinsonových nemocí

Poznatek o deficitu dopaminu v oblasti striata vedl k zavedení symptomatické léčby L-DOPA, přirozeným prekurzorem DA schopným procházet hematoencefalickou bariérou (Cotzias et al., 1967). I přes uvedení dalších skupin antiparkinsonských léků, především syn-

tetických dopaminergních agonistů, zůstává L-DOPA v kombinaci s inhibitory periferní dopadecarboxylázy (DDC) a v kombinaci s inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT) nejúčinnějším lékem a zlatým standardem v léčbě Parkinsonovy nemoci (Hornykiewicz et al., 1986).

Z nejčastějších chyb bych zdůraznil:

- oddalování nasazení dopaminergní léčby (L-DOPA nebo agonistů dopaminu), např. kvůli strachu a přecenění vedlejších účinků
- nedostatečná dávka dopaminergní léčby (L-DOPA, agonistů dopaminu)
- záměna vedlejších účinků za neúčinnost či intoleranci (periferní účinky L-DOPA – nauzea, zvracení, které vedou k vysazení preparátu dříve, než se dostaneme na terapeutické hladiny)
- nasazení obsolentní nebo nevhodné léčby (anticholinergika, nootropika, vazodilatorní léky apod.)
- oddalování vysazení neúčinné či nedostatečné účinné léčby (oddalování vysazení např. MAO-B inhibitorů, anticholinergik, amantadinu, ponechání v kombinaci s dopaminergními léky, což zvyšuje mj. riziko psychiatrických komplikací, vede k neracionální lékové polypragmazi)
- nevhodně zvolená léková forma či časování léčby (např. indikace rotigotinových náplastí u pacientů s kožními alergiemi, nedostatečná instrukce, kdy přesně léky užívat)
- nepřipravenost pacientů na operační zákroky (nedostatečná instrukce ohledně léčby, nespolečné s praktickým lékařem a dalšími specialisty)
- interference L-DOPA s bílkovinnou stravou (podání preparátu obsahujícího L-DOPA ve stejnou dobu příjmu bílkovinné stravy nebo nedostatečné časové prodlevě od požití bílkovinné stravy); tato interference často může být zaměněna za neúčinnost L-DOPA

Nejčastější chyby a omyly v diagnostice pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci

Naši největší a nejčastější chybou, kterou si ovšem málokdy uvědomujeme, je nedostatek času, který věnujeme našim pacientům a jejich potížím. I když pacienty pravidelně konzultujeme, musíme si uvědomit, že vidíme jen velmi omezený časový úsek jejich klinického stavu. Je vždy nutné pátrat u stabilního parkinsonika po prvních příznacích fluktuace klinického stavu:

- ranní akineze (nehybnost)
- ztráta pocitu zlepšení po spánku (pacienti referují osvěžující pocit po spánku)
- neklid, nepokoj, nervozita
- vnitřní třes

Je zřejmé, že motorické fluktuace jsou dominující, nutno brát v úvahu fluktuace nemotorické, které jsou často přehlédnuty a poddiagnostikovány. Přitom vliv psychických komplikací na kvalitu života pacientů s PN je srovnatelný s motorickými příznaky (Miyasaki et al., 2006; Weintraub et al., 2005). Časnější záchyt a léčba nemotorických pozdních komplikací mohou vést ke zlepšení kvality života, zvýšení produktivity pacienta, snížení přímých i nepřímých nákladů (Weintraub et al., 2008). V diagnostice pozdních hybných a nemotorických komplikací nám výrazně napomáhá spolupráce a vzájemná důvěra pacienta, založená na našem individuálním přístupu, spolupráci s rodinou a nejbližšími příbuznými. Využíváme deník pacienta, kam pacient nebo jeho rodinný příslušník či ošetřovatel zaznamenává aktuální stav hybnosti v každou denní hodinu a časové podávání antiparkinsonské léčby. Samozřejmě zapisuje i dobu spánku. Z deníku lze vyčíst dobu strávenou v off i on stavu hybnosti, časový vztah k podávané léčbě, pravidelnost či nepravidelnost motorických a nemotorických komplikací (při dostatečné informovanosti pacienta). Dále můžeme využít různých jednoduchých škál a dotazníků, v posledních letech je velmi vhodná škála WOQ-9 (Wearing-off Questionnaire 9), která obsahuje devět jednoduchých otázek, na které pacient sám bez přítomnosti lékaře odpovídá (otázky na stav hybnosti, stav nálady, bolesti atd.). Dotazník se osvědčuje jako vhodný doplněk anamnestického a klinického vyšetření v diagnostice pozdních komplikací PN (15).

Nejčastější chyby a omyly v léčbě pozdních komplikací Parkinsonovy nemoci

Léčba pozdního stadia PN je komplikovaná a vyžaduje velké zkušenosti a znalosti. Bohužel řada příznaků, které pacienty zásadně omezují, není ovlivnitelná naší farmakologickou léčbou a je chybou se snažit např. vyšším dávkováním antiparkinsonské léčby tyto příznaky ovlivnit. Zdůraznil bych posturální instabilitu a pády, které nejsou dopaminergními léky výrazněji ovlivnitelné, naopak vyšší dávky L-DOPA či agonistů dopaminu zvyšují riziko poklesu krevního tlaku a tudíž vyšší riziko častějších

pádů. Nedostatečná komunikace s lékaři jiných odborností vede k nevhodným, někdy naprosto se vylučujícím lékovým kombinacím (např. podávání typických neuroleptik – haloperidolu, léků v indikaci gastroenterologické – např. metoklopramid, které jsou kontraindikovány u PN).

Další chybou jsou nedostatečné vědomosti o nových léčebných postupech a formách. Ačkoliv máme stále více informací o stereotaktických funkčních zákrocích a sledujeme explozi odborných článků, váháme s indikací pacientů s PN k *hluboké mozkové stimulaci* (deep brain stimulation). Každý terapeutický postup (hlubokou mozkovou stimulací nevylučujeme), aby byl úspěšný, musí splnit následující:

- správná diagnóza (v našem případě Parkinsonova nemoc)
- správné zhodnocení rizika a vylučujících kritérií (věk, komorbidita atd.)
- správné načasování (provedení hluboké mozkové stimulace ve správnou dobu)

Jinými slovy, pokud odešleme pacienta do specializovaného centra, které se zabývá hlubokou mozkovou stimulací, pozdě (tzv. s věkem nad 70 let, s rozvinutými pády, demencí atd.), pak bohužel nemůžeme očekávat pozitivní řešení, které ovšem mohlo být např. před 2–5 lety (Okun et al., 2010). Podobně bychom dnes měli zvažovat indikaci *intraejunálního podávání metylester L-DOPA* ve formě gelu (Duodopa). Tento postup vyžaduje zavedení PEG (perkutánní gastrotomie) a je indikován s výhodou u pacientů s poruchami polykání, poruchami vstřebávání, kdy předpokládáme výrazně sníženou účinnost perorálně podávané antiparkinsonské léčby. Výhodou intraejunální aplikace metylester L-DOPA oproti DBS je možnost podávání i starším pacientům (není věkový limit) a také pacientům s kognitivním deficitem, pro něž je kontraindikována DBS (Nyholm et al., 2005). Alternativou k výše uvedené DBS a intraejunální metylester L-DOPA je zvažování *kontinuálního subkutánního podávání apomorfínu*, agonisty dopaminu s velmi krátkým poločasem, který je účinný v pozdních stadiích Parkinsonovy nemoci, zejména při výraznějších fluktuacích motorického stavu (Kaňovský et al., 2002; Kaňovský et al., 2002).

Závěr

Pokud bych shrnul zásadní body chyb a omylů, kterých se v diagnosticko-terapeutickém procesu Parkinsonovy nemoci dopouštíme, pak bych zdůraznil následující:

- obecně nedostatečná komunikace:
 - mezi lékařem a pacientem
 - s pacientem a rodinou či dalšími opatrovníky
 - s praktickým lékařem, ale i jinými odbornými lékaři
- pozornost nefarmakologickým postupům (dieta, pitný režim, fyzioterapie, logopedie, různé pomůcky)
- stanovení reálných cílů v terapii a jejich vysvětlení pacientovi
- málo ČASU

Chyby a omyly pramení z nedostatečné klinické rozvahy diferenciální diagnostiky parkinsonského syndromu, nedostatku času při odeírání anamnézy a nedostatečné „odvahy“ nasadit nejúčinnější léčbu či naopak vysadit léčbu obsolentní či neúčinnou.

Podpořeno Výzkumným záměrem
Ministerstva školství MŠM0021622404.

Literatura

1. Brooks DJ. Imaging dopamine transporters in Parkinson's disease. *Biomark Med* 2010; 4(5): 651–660.
2. Cotzias GC, Van Woert MH, Schiffer LM. Aromatic amino acids and modification of parkinsonism. *N Engl J Med* 1967; 276: 374–379.
3. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol* 2010; 90: 81–92.
4. Hardy J. Genetic analysis of pathways to Parkinson disease. *Neuron* 2010; 68(2): 201–206.
5. Hornykiewicz O, Kisk SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 19–34.
6. Kaňovský P, Bareš M, Dufek J, Varga M, Rektor I. Senzitivita a specifita zátěžové polymyografie v diferenciální diagnostice tremoru horních končetin. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98(5): 340–346.
7. Kaňovský P, Kubová D, Bareš M, Hortová H, Streitová H, Rektor I, Znojil V. Levodopa-induced dyskinesias and continuous subcutaneous infusions of apomorphine: results of two years, prospective follow-up. *Mov Disord* 2002; 17(1): 188–191.
8. Kaňovský P, Kubová D, Bareš M, Hortová H, Streitová H, Znojil V, Rektor I. Suppression of L-DOPA induced dyskinesias in advanced Parkinson's disease by continuous subcutaneous infusions of apomorphine- Results of one year, prospective follow-up. *Ces Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98(1): 9–14.
9. Kingsbury AE, Bandopadhyay R, Silveira-Moriyama L, Ayling H, Kallis C, Sterlacci W, Maier H, Poewe W, Lees AJ. Brain stem pathology in Parkinson's disease: an evaluation of the Braak staging model. *Mov Disord* 2010; 25(15): 2508–2515.
10. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord* 2008; 23(11): 1602–1605.
11. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, Ravina B, Kleiner-Fisman G, Anderson K, Shulman LM, Gronseth G, Weiner WJ. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 66(7): 996–1002.
12. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, et al. Duodenal L-DOPA infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 216–223.

13. Okun MS, Foote KD. Parkinson's disease DBS: what, when, who and why? The time has come to tailor DBS targets. *Expert Rev Neurother* 2010; 10(12): 1847–1857.

14. Reichmann H. Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis* 2010; 7(5): 284–290.

15. Stacy M, Hauser R, Oertel W, Schapira A, Sethi K, Stocchi F, Tolosa E. End-of-dose Wearing Off in Parkinson Disease: A 9-Question Survey Assessment. *Clin Neuropharmacol* 2006; 29(6): 312–321.

16. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ. Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice Parameter:

diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006; 11; 66(7): 968–975.

17. Valls-Solé J. Neurophysiological characterization of parkinsonian syndromes. *Neurophysiol Clin* 2000; 30(6): 352–367.

18. Weintraub D, Comella CL, Horn S. Parkinson's disease-Part 1: Pathophysiology, symptoms, burden, diagnosis, and assessment. *Am J Manag Care* 2008; 14(Suppl 2): S40–48. Review.

19. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13(10): 844–851. Review.

Článek doručen redakci: 1. 4. 2011
Článek přijat k publikaci: 30. 6. 2011

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU
a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
martin.bares@fnusa.cz

