

Parkinsonský syndrom u pacienta s dlouhodobou pracovní expozicí manganu

MUDr. David Franc¹, MUDr. Petra Smolková², MUDr. Kateřina Menšíková¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc.¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Klinika pracovního lékařství LF UP a FN Olomouc

V naší kazuistice se věnujeme parkinsonskému syndromu 70letého pacienta, který byl dlouhodobě zatížen expozicí manganu jako pracovník ve slévárně zbraňové oceli, a to od svých 26 do 60 let věku. První příznaky parkinsonského syndromu se u pacienta objevily ve 47 letech. Při vyšetření byla v neurologickém nálezu přítomna rigidita a bradykineza na horních končetinách, hezitace, propulze a chybění synkinez při chůzi, hypomimie, posturální instabilita. Laboratorní vyšetření byla prakticky v normě, psychologické vyšetření neprokázalo kognitivní deficit. Dopaminergní odpověď byla pouze parciální. Na MR mozku byl v sekvencích T2* nález sníženého signálu v globus pallidus (korelát možné expozice kovu). Na základě výše uvedených skutečností se domníváme, že příčinou parkinsonského syndromu u tohoto pacienta je chronická otrava manganem, tzv. manganismus.

Klíčová slova: parkinsonský syndrom, mangan, expozice.

Parkinsonian syndrome induced by long-term manganese exposure

In our case report we describe a parkinsonian syndrome in a seventy-year old patient who was exposed to manganese on a long-term basis as a worker in a foundry of weapon steel from his twenty-six to sixty years of age. First symptoms of parkinsonian syndrome in this patient appeared at the age of forty-seven. Presently, the neurological findings include rigidity and bradykinesia in the upper extremities, hesitation, propulsion and absence of synkinesias during walk, hypomimia, postural instability. Laboratory findings were within normal limits, psychological investigation did not show any cognitive deficit. Dopaminergic reactivity was only partial. On magnetic resonance imaging of the brain, there was decreased signal in the globus pallidus on a T2*-weighted sequence (correlate of the possible exposition to metal). On the basis of these findings we suggest that the cause of the parkinsonian syndrome in this patient is a chronic manganese poisoning – so called manganism.

Key words: parkinsonian syndrome, manganese, exposure.

Neurol. praxi 2013; 14(2): 101–103

Úvod

Parkinsonova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění s prevalencí 100–200 případů na 100 000 obyvatel (Marras et Tanner, 2004). Etiologie Parkinsonovy nemoci je převážně multifaktoriální, dále se uplatňují vlivy hereditární a faktory zevního prostředí. Celkem je evidováno přes 500 různých genových mutací asociovaných s Parkinsonovou nemocí (Nuytemans et al., 2010), zároveň byl již před 20 lety prokázán vliv 3,4-metylfenyltetrahydropyridinu (3,4-MPTP) na rozvoj parkinsonského syndromu.

Prevalence parkinsonského syndromu indukovaného manganem je neznámá, stejně jako nutnost trvání expozice manganu. Prvně byla tato jednotka popsána Couperem v r. 1837. Šlo o 2 pacienty – brusiče manganu, jejichž problémy při chůzi popsal jako naklánění vpřed při pokusu o chůzi, jakoby se chtěli rozběhnout. Manganem indukovaný parkinsonismus může progredovat i po vyřazení z expozice (Lucchini, 2009). Mangan patří mezi nejvíce používané kovy, ve slitinách železa, v bateriích, insekticidech a ve svařovacích drátech. V mozku

se usazuje v oblasti bazálních ganglií a v oblasti globus pallidus, tj. v oblastech bohatých na neuromelanin (Lucchini et al., 2009). Depozice manganu je usnadněna dopaminovým transportérem DAT. Mechanismus neurotoxicity manganu v globus pallidus není dosud přesně znám. Předpokládá se, že mangan poškozuje GABAergní neurony v globus pallidus, čímž klesá inhibiční vliv globus pallidus na subtalamické jádro. Výsledkem je zvýšená aktivita subtalamického jádra, která vede k redukci dopaminergních neuronů v substantia nigra (Lucchini et al., 2009).

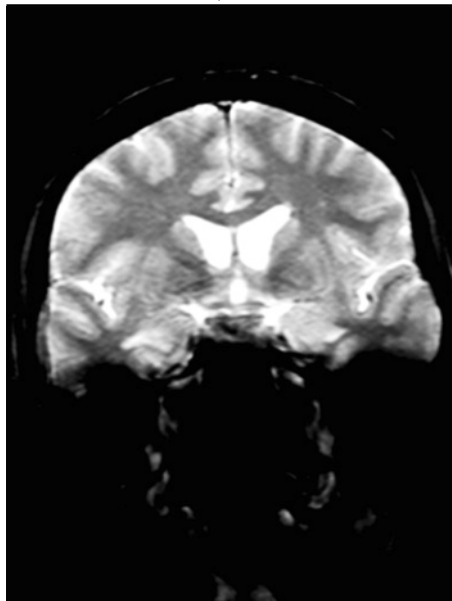
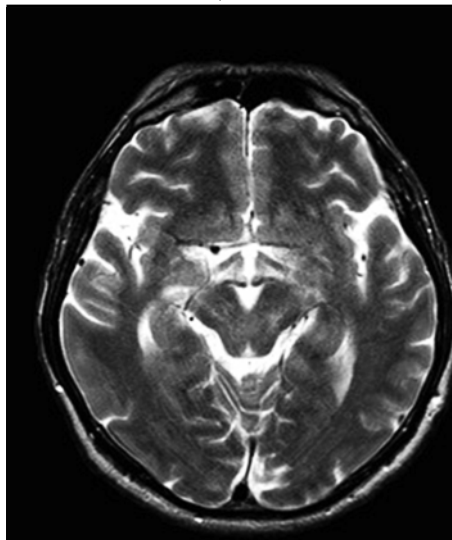
Z hlediska chronické profesionální expozice je nejdůležitější cestou vstupu do organismu inhalace (akutně při vysokých koncentracích zejména oxidů manganu může dojít k rozvoji horečky z kovů, pneumonie nebo lokálního edému, akutní bronchitidy, popřípadě astmatu) (Buchancová et al., 2003; Pelclová et al., 2006).

V literatuře se popisuje úspěšná léčba pacientů s parkinsonským syndromem díky expozici manganu preparátem CaNaEDTA, který působí jako chelát a zvyšuje vylučování manganu močí i stolicí (Hernandez et al., 2006; Buchancová et al., 2003).

Kazuistika

Pacient, 70 let, byl ve spádové neurologické ambulanci dlouhodobě sledován a léčen pro diagnózu Parkinsonova nemoci. Pro postupné snižování dopaminergní odpovědi byl v březnu 2010 odeslán na naši kliniku k dalšímu došetření. Rodinná i osobní anamnéza byly bez pozoruhodností. V minulosti podstoupil pouze konzervativní léčbu fraktury blíže nespecifikovaného hrudního obratle. V období mezi svými 26 až 60 lety byl zaměstnán ve slévárně hlavňové oceli ve zbrojovce, kde pravidelně přicházel do kontaktu s olovem, zinkem a manganem. Nemocný pracoval u indukčních tavicích pecí, které obsluhoval a sypal do nich potřebné přísady pro zlepšování vlastností výsledné slitiny, především šlo o feromangan. Velké krystaly s feromanganem pacient rozbíjel na menší krystalky a tyto potom vsypával do horké taveniny (1 560 °C), přičemž docházelo k vypařování par z taveniny.

První obtíže se objevily ve věku 47 let, tj. po 21 letech od nástupu do zaměstnání pocitem ztuhlosti a mírným třesem (spíše statickým) levé horní končetiny. Později – v 60 letech – se postup-

Obrázek 1. MR mozku, T2 vážené sekvence**Obrázek 2.** MR mozku, T2* zobrazení

ně začala horšit chůze, která nabyla charakteru drobných kroků, a objevily se problémy s vykročením, tj. startem chůze. Později se přidaly potíže s rovnováhou a občasnými pády. Fluktuace stavu či dyskineze nebyly po celou dobu průběhu nemoci přítomny. Psychické potíže pacient ani jeho rodina nepozorovala, halucinace nebyly přítomny.

V objektivním neurologickém nálezu byla přítomna hypomimie, jemný statický tremor na levé horní končetině, vyšší elementární reflexy posturální na obou horních končetinách, více vpravo, jemná akromotorika se snížením amplitudy a se zárazy na levé horní končetině, areflexie šlachová a okosticová na dolních končetinách. Pull test byl pozitivní.

Při chůzi byla přítomna hezitace, dále anteflexe trupu a omezení synkinez levé horní končetiny, popisovanou kohoutí chůzí jsme nepozorovali. Celkové skóre ve škále UPDRS III (unified Parkinson's disease rating scale) bylo 36

bodů. Laboratorně byl přítomen jen patologický nález vyšší glykemie při nově zjištěné porušené glukózové toleranci, hodnota ALP v séru 1,54 a hyperbilirubinemie.

Bylo provedeno vyšetření magnetickou rezonancí mozku, kde radiolog popsal v T2 sekvencích (obrázek 1) ložiska s vyšším signálem v oblasti pontu a v mozkových pedunculech a v T2* zobrazení (obrázek 2) proužky sníženého signálu v globus pallidus, které mohou odpovídat depozitům kovu.

Při elektroencefalografickém vyšetření nebyla přítomna epileptiformní abnormita, základní aktivitou byl alfa rytmus s maximem nad zadními kvadranty, s relativně vyšší voltáží vlevo.

V literatuře se popisuje u pacientů s chronickou expozicí manganu zpomalení či zrychlení základní aktivity, záznam může být však i normální (Niedermeyer et Silva, 2004; Kellerová, 1980).

Bylo také provedeno likvorologické vyšetření s nálezem lehké nespecifické elevace tau proteinu.

Neurosonologické vyšetření prokázalo hyperechogenní rozšířenou substantia nigra oboustranně, na extrakraniálních i intrakraniálních tepnách byl nález normální. Při elektromyografickém vyšetření byla verifikována lehká chronická axonální senzomotorická neuropatie dolních končetin. Psychologické vyšetření bylo bez průkazu psychopatologie, MMSE „mini-mental state examination“ byl 28 bodů, pacient byl orientován, s přiměřeným psychomotorickým tempem, intelektový potenciál a mnestické funkce byly v pásmu průměru, bez známek kognitivního deficitu. Byl proveden apomorfínový test se snížením UPDRS III (unified Parkinson's disease rating scale) ze 36 na 28 bodů.

Pacient byl za celou dobu nemoci léčen řadou tzv. „antiparkinsonik“, například několika anticholinergiky (trifenidyl, dietazin, orfenadrin, biperiden). Také dlouhodobě užíval selegilin. Při prvním vyšetření u nás užíval L-Dopa v dávce 700 mg/den a Selegilin v dávce 10 mg/den.

Po dobu více než 15 let byl léčen L-DOPA, v postupně stoupající dávce až do 700 mg/den. Terapie byla zpočátku částečně účinná, později začala terapeutická odpověď mizet. Jiná dopaminergní terapie než L-DOPA již potom nebyla ordinována.

Diskuze

Jako dominující příznaky u manganem indukovaného parkinsonského syndromu byly popsány monotónní řeč, hypomimie, rigidita, poruchy chůze a rovnováhy. Dále se může vyskytovat tzv. „kohoutí chůze“ s extendovaným trupem, extenzí ramen a vzpíráním se na palcích na nohou (jedná se tedy o jiný

druh „kohoutí chůze“ než u peroneální parézy). Tremor je méně častý a spíše akční či posturální než klidový. Vedle parkinsonského syndromu byly jako projevy neurotoxicity manganu popsány i změny psychické. Nejčastěji šlo o poruchy chování a myšlení, sníženou koncentraci, agitaci, zpomalené myšlení a emoční labilitu. U horníků v Chile byly zachyceny dokonce halucinace a psychózy, označované jako šílenství z manganu (manganese madness) (Cersosimo et Koller, 2006). Z dalších projevů v souvislosti s neurotoxitou manganu jsou uváděny nejružnější formy dystonie (Cersosimo et Koller, 2006).

Na zobrazení mozku magnetickou rezonancí (MRI) jsou v případě chronické expozice manganu popisovány T1 hypersignální změny v oblasti striata, globus pallidus a substantia nigra, které mohou přetrvávat ještě 6 měsíců až 1 rok po ukončení expozice manganu (Kim, 2006). Tytéž změny byly zaznamenány i u osob s dlouhodobou expozicí manganu, ovšem bez známek poškození centrálního nervového systému (Kim, 2006). Při vyšetření PET mozku s fluorodopou nebyly u pacientů s chronickou expozicí manganu zachyceny žádné patologické změny (Wolters et al., 1989). Vyšetřením dopaminového transportéru DAT jednofotonovou počítačovou tomografií u pacientů s manganizmem byl prokázán jen mírný pokles akumulace radiofarmaka (Huang et al., 2003).

Prezentovaná kazuistika 70letého muže s parkinsonským syndromem nedovoluje zařazení do určitého běžně se vyskytujícího typu neurodegenerativních onemocnění s parkinsonským syndromem. Jak již bylo uvedeno výše, tak pacient byl dlouhodobě (34 let) v kontaktu se sloučeninami manganu. Parkinsonský syndrom u nemocného trvá již 23 let. Demence dle dostupných zdrojů postihuje pacienty s Parkinsonovou nemocí až v 90 % případů, u prezentovaného pacienta jsou však kognitivní funkce zcela intaktní, a to i při výše uvedené dlouhodobé přítomnosti parkinsonského syndromu. Popisované kognitivní a psychické změny u manganizmu se nutně nemusí projevit u všech pacientů.

V současné době se díky terapii odhaduje průměrné přežívání pacientů s Parkinsonovou nemocí na 20 let při začátku příznaků v 62 letech (Rajput et al., 2007).

I přes trvání symptomů parkinsonizmu 23 let není postižení pacienta invalidizující tak, jak bychom po tak dlouhém průběhu onemocnění jistě očekávali. Vzhledem k provedeným vyšetřením, především magnetické rezonanci, délce onemocnění a jeho atypickému průběhu s pouze parciální odpovědí na terapii považujeme jako etiologii parkinsonského syndromu dlouhodobou pracov-

ní expozici manganu (Huang, 2007). Nemůžeme ale i vyloučit atypicky probíhající idiopatickou Parkinsonovu nemoc, nebo i jiné neurodegenerativní onemocnění, vzhledem k tomu, že definitivní diagnózu lze stanovit pouze histologickým vyšetřením mozkové tkáně (Farníková et al., 2011). Pacient i nadále zůstává v našem dalším sledování.

Kromě zobrazovacích metod lze v omezené míře využít též laboratorní detekci expozice manganu. Měření hladiny manganu v krvi nebo v séru prokazuje spíše nekonstantní výsledky. Zvýšená hladina manganu v moči o chronické expozici svědčí lépe, i když s klinickým stavem koreluje značně nespecificky. Stanovení manganu ze vzorků stolice má význam spíše pro skupinové posuzování expozice. Další možností je stanovení manganu ve vlasech – ovšem ne zcela bílých – mangan se zvýšeně koncentruje v melaninových granulích (Bencko et al., 1995). Náš pacient měl bohužel vlasy právě bílé, tedy stanovení manganu v melaninových granulích bylo nepřínosné.

Popsaná kazuistika zdůrazňuje nutnost odebrání kvalitní anamnézy (včetně pracovní) ke správnému určení nozologické jednotky. Je nutné zdůraznit, že pouze 60–70 % pacientů s vyslovenou diagnózou Parkinsonovy nemoci má skutečně tuto chorobu (Tolosa et al., 2006).

V literatuře se opakovaně vyskytovaly a vyskytují studie zabývající se vztahem profesionální expozice manganu (tedy především prachu a dýmu s obsahem manganu) s parkinsonismem (také konkrétně s akcentem na slévárnictví, tak jako tomu bylo v naší kazuistice) (Cowan et al., 2009; Cowan et al., 2009).

Kromě slévárnictví je za velmi rizikovou profesi pro vznik manganismu považováno svářečství, o čemž svědčí také početné studie, které v literatuře na toto téma nacházíme, jak velmi podrobně shrnuje práce Flynna, et al. (Flynn et Susi, 2009). Mnoho skutečností ze zajímavé problematiky neurotoxicity manganu v současnosti stále ještě očekává další podrobný výzkum.

Literatura

1. Bencko V, Cikrt M, Lener J. Toxické kovy v životním a pracovním prostředí. Grada Publishing, 1995: 288.
2. Buchancová J, et al. Pracovní lékařstvo a toxikologie. Osve-ta, 2003: 1133.
3. Cersosimo MG, Koller WC. The diagnosis of manganese-induced parkinsonism. NeuroToxicology; 2006; 27(3): 340–346.
4. Cowan M, D, Fan Q, Zou Y, Shi X, Chen J, Aschner M, Rosenthal F, S, Zheng W. Manganese exposure among smelting workers: blood manganese-iron ratio as a novel tool for manganese exposure assessment. Biomarkers 2009; 14(1): 3–16.
5. Cowan M, D, Zheng W, Zou Y, Shi X, Chen J, Rosenthal F, S, Fan Q. Manganese exposure among smelting workers: Relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neuro-behavioral alterations. Neurotoxicology 2009; 30: 1214–1222.
6. Farníková K, Bareš M, Nestražil I, Kaňovský P. Parkinsonské fenotypy – na cestě k nové nozologii atypických parkinsonských syndromů. Česk Slov Neurol N 2011; 74/107(6): 641–653.
7. Flynn M, R, Susi P. Neurological risks associated with manganese exposure from welding operations – a literature review. Int. J. Hyg. Environ. Health 2009; 212: 459–469.
8. Hernandez EH, Discalzi G, Valentini C, Venturi F, Chiò A, Carmellino C, Rossi L, Sacchetti A, Pira E. Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa2EDTA. Neurotoxicology. 2006; 27(3): 333–339.
9. Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC. Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication. J Neurol. 2003; 250(11): 1335–1339.
10. Huang CC. Parkinsonism induced by chronic manganese intoxication-an experience in Taiwan. Chang Gung Med J. 2007; 30(5): 385–395.
11. Kellerová V. The EEG picture in a group of workers with long-term manganese exposure. Česk Neurol Neurochir. 1980; 43(4): 239–246.
12. Kim Y. Neuroimaging in manganism. NeuroToxicology 2006; 27: 369–372.
13. Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC. From manganism to manganese-induced parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure. Neuromolecular Med. 2009; 11(4): 311–321.
14. Marras C, Tanner C. Epidemiology of Parkinson's disease. In: Watts RL, Koller WC, editors, Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice second ed. Medical Publishing McGraw-Hill; 2004: 177–195.
15. Niedermeyer E, da Silva L. Electroencephalography: basic principles, clinical applications and related fields fifth edition. Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore; 2004.
16. Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C. Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. Hum Mutat. 2010; 31(7): 763–780.
17. Pelclová D, et al. Nemoci z povolání a intoxikace. Univerzita Karlova v Praze, nakladatelství Karolinum, 2006: 2nd Edition, 207.
18. Rajput M, Rajput A, Rajput AH. Epidemiology. In: Pahwa, R-Lyons, K.E. (Eds): Handbook of Parkinson's disease. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2007: 19–28.
19. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. Lancet Neurol 2006; 5: 75–86.
20. Wolters E, Huang CC, Clark C, Peppard RF, Okada J, Chu NS, Adam MJ, Ruth TJ, Li D, Calne DB. Positron emission tomography in manganese intoxication. Ann Neurol 1989; 26: 647–651.

Článek doručen redakci: 5. 3. 2012
Článek přijat k publikaci: 21. 6. 2012

MUDr. David Franc

Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc
davidfranc@seznam.cz