

Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus, 1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou (movement disorder emergency; MDE) jsou akutní nebo subakutní stavy, u kterých selhání přesné diagnostiky a léčby pacienta může mít za následek významnou morbiditu nebo dokonce mortalitu. Nejčastěji se jedná o syndromy vyvolané podáním určitých léků nebo naopak jejich vysazením, ale příčinou mohou být infekce, toxiny, ložiskové mozkové léze, metabolické poruchy nebo autoimunitní onemocnění. Časté jsou MDE u pacientů s Parkinsonovou nemocí. Diferenciálně diagnosticky je třeba uvažovat o možnosti psychogenní poruchy hybnosti či o psychiatrické etiologii akutního stavu. V textu je detailněji popsán serotoninový syndrom, neuroleptický maligní syndrom, syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii, status dystonicus a akutní hemichorea-hemibalismus.

Klíčová slova: akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou, Parkinsonova nemoc, serotoninový syndrom, neuroleptický maligní syndrom, syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii, status dystonicus, akutní hemichorea-hemibalismus.

Acute conditions with extrapyramidal symptoms

A movement disorder emergency (MDE) is an acute or subacute state, in which failure to accurately diagnose and manage the patient may result in significant morbidity or even mortality. The syndromes are most frequently caused by certain drugs administration, or conversely their withdrawal, but the etiology may also include infections, toxins, focal brain lesions, metabolic disturbances, or autoimmune disorders. MDEs are frequent in patients with Parkinson's disease. With respect to differential diagnosis, psychogenic movement disorder or psychiatric etiology of an acute state should be considered. Further in the text, serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, status dystonicus, and acute hemichorea-hemibalism will be described in more details.

Key words: movement disorder emergency, Parkinson's disease, serotonin syndrome, neuroleptic malignant syndrome, parkinsonism-hyperpyrexia syndrome, status dystonicus, acute hemichorea-hemibalism.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 360–362

Seznam zkratk

MDE – movement disorder emergency

PN – Parkinsonova nemoc

MSA – multisystémová atrofie

NMS – neuroleptický maligní syndrom

SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu

iMAO – inhibitory monoaminoxidázy

NMS-like syndrom – syndrom podobný neuroleptickému malignímu syndromu

SD – status dystonicus

GPI – globus pallidus internus

Movement disorder emergency (MDE) je definován jako jakákoli akutně nebo subakutně vzniklá neurologická symptomatika, které dominuje extrapyramidový syndrom a kdy selhání přesné diagnostiky a léčby pacienta může mít za následek významnou morbiditu nebo dokonce mortalitu (Kipps et al., 2005). Nejčastěji se vyskytující MDE lze rozdělit podle typu mimovolního pohybu a jsou vyjmenovány v **tabulce 1**.

Většina těchto poruch je iatrogenních, tj. vyvolaných **podáváním určitých léků nebo jejich náhlým vysazením** (například serotoninový syndrom, neuroleptický maligní syndrom, syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii, akutní poléková dystonie). Některé z nich se mohou objevit dokonce i bez zásahu do medikace u pacientů

s primárním nebo sekundárním extrapyramidovým onemocněním (například status dystonicus, syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii) (Dressler a Benecke, 2005; Harada et al., 2003; Hu a Frucht, 2007; Kipps et al., 2005; Manji et al., 1998; Mizuno et al., 2003; Onofrj a Thomas, 2005; Poston a Frucht, 2008; Thomas a Onofrj, 2005; Tousi, 2008).

MDE mohou být rovněž vyvolány určitými **infekcemi** (například tetanus, vzteklna, streptokoková infekce v případě Sydenhamovy chorey), **toxiny** (například otrava strychninem, oxidem uhelnatým, MPTP, organickými fosfáty) nebo se může stát jejich příčinou akutně vzniklá **ložisková mozková léze** (například krvácení nebo infarkt v predilekčních oblastech mozku), **metabolická porucha** (například hyperglykemie, hypokalcemie), nebo se jedná o klinický projev **autoimunitního onemocnění** (například antifosfolipidový syndrom, systémový lupus erythematosus, Hashimotova encefalopatie) (Hu a Frucht, 2007; Kipps et al., 2005; Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Akutní stavy u **pacientů s Parkinsonovou nemocí** (PN) si заслужují zvláštní pozornost a byly popsány detailně v přehledových článkách publikovaných i v Neurologii pro praxi (např. Baláž a Rektor, 2008; Rektor a Baláž, 2004; Rektorová, 2009). Kromě akutního zhor-

šení parkinsonismu může jít i o akutní psychiatrické komplikace, které vyžadují hospitalizaci nemocného (zejména delirium, halucinace, psychóza). Vzácné nejsou ani perioperační akutní stavy u pacientů s PN nebo akutní stavy související s hlubokou mozkovou stimulací (Onofrj a Thomas, 2005; Poewe, 2003; Thomas a Onofrj 2005; Tousi, 2008; Rektorová a Baláž, 2004; Rektorová, 2007; Baláž a Rektor, 2008; Rektor a Baláž, 2004).

Navíc některé mimovolné pohyby (zejména tiky a dystonie) mohou být samy o sobě příčinou akutního stavu s neurologickými příznaky (mohou například vyvolat kompresi míchy, nervových pletení nebo periferních nervů) (Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Z hlediska diferenciální diagnostiky je někdy nutné zvážit možnost **psychogenní poruchy hybnosti** či **psychiatrickou etiologii** akutního stavu (Kipps, 2005; Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008). Příkladem může být letální katatonie. Prodromy tohoto syndromu se mohou rozvíjet plíživě zprvu jako nespecifické příznaky (úzkost, podrážděnost, porucha spánku). Následují prudké záchvaty extrémní úzkosti s agitovaností, zmateností, provázené bludy a halucinacemi. Tyto příznaky přecházející nakonec do stuporu s výraznou rigiditou, flexibilitas cerea (vosková ohebnost; části těla zůstávají typicky delší dobu v nastavené

pozici), mutizmem (chybění řečových projevů) a negativizmem (Maršálek, 2009).

Vzhledem k limitovanému rozsahu tohoto článku budou dále v textu detailněji zmíněny pouze akutní stavy, které jsou vyznačeny v tabulce 1 podtržením. K dalšímu studiu problematiky si dovolím čtenáře odkázat na citovanou literaturu.

Serotoninový syndrom (Kipps, 2005; Postonand Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Klinické projevy a diagnóza: myoklonus, hyperreflexie, rigidita, dysautonomie, změny psychické (zmatenost, neklid), koma. Další klinické projevy: horečka, gastrointestinální poruchy, hypertenze, tachykardie, akatisie, epileptické záchvaty, tremor, ataxie. Serotoninový syndrom má rychlý začátek, progreduje během hodin a jeho projevy mohou mít rozsah od myoklonu, hyperreflexie a epileptických záchvatů až k těžkým formám rabdomyolýzy, renálního a respiračního selhání a diseminované intravaskulární koagulace. Neexistuje specifický laboratorní test, který by potvrdil diagnózu.

Etiologie: serotoninový syndrom může vyvolat kterýkoli lék, který zesiluje serotoninergní neurotransmisí (viz tabulka 2). V klinické praxi je třeba myslet také na riziko lékových interakcí: např. Adipex + antidepresiva, opiáty + antidepresiva.

Léčba: na jednotce intenzivní péče. Doporučuje se vysazení serotoninergní medicíny, hydratace a chlazení pacienta, monitorování vitálních funkcí. Z léků se popisuje efekt propranololu, benzodiazepinů, cyproheptadinu (antihistaminikum, které je antagonistou serotoninu: Peritol®), chlorpromazinu (Plegomazin®). V závažných případech je nutná okamžitá sedace, svalová relaxace a intubace. Ve většině případů dojde u pacienta k rychlému zlepšení stavu. Mortalita je ovšem vysoká (11 %).

Neuroleptický maligní syndrom (NMS) (Dressler a Benecke, 2005; Harada et al., 2003; Hu a Krucht, 2007; Mizuno et al., 2003; Kipps, 2005; Takubo et al., 2003; Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Klinické projevy a diagnóza: generalizovaná svalová rigidita (příznak „olověné trubky“), provázená bradykinezií nebo akinezií, autonomní dysfunkce (s tachykardií, tachypnoí, změnami krevního tlaku, nadměrným pocením a inkontinencí), hypertermie, psychické změny (od zmatenosti k dezorientaci až po koma). V typickém případě se příznaky NMS vyvinou v průběhu několika dní (na rozdíl od serotoninového syndromu). Porucha polykání může být těžká a vést až k aspirační pneumonii. Laboratorní nálezy jsou nespecifické a zahrnují zvýšenou koncentraci

Tabulka 1. Akutní stavy s extrapyramidovou symptomatikou (podle typu mimovolních pohybů)

1. rigidita, parkinsonismus
■ serotoninový syndrom ■ neuroleptický maligní syndrom ■ syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii (akinetický syndrom) ■ stiff person syndrom ■ hyperekplexie a náhlá smrt
2. dystonie
■ status dystonicus ■ akutní dystonická reakce (akutní poléková dystonie) ■ okulogyrní krize ■ akutní laryngeální dystonie u MSA (multisystémové atrofie) ■ laryngální dystonie (adduktorů) při nádechu (Adductor laryngeal breathing dystonia) ■ akutní dystonie po náhlém vysazení baklofenu
3. hyperkinetické mimovolné pohyby
■ akutní hemichorea a hemibalismus ■ akutní generalizovaná chorea ■ těžká dyskineze při PN ■ myoklonus indukovaný léky ■ akatisie indukovaná léky ■ tiky indukované léky, maligní hlasové tiky, tikový status

Tabulka 2. Nejčastější léky/látky, které mohou vyvolat serotoninový syndrom

Mechanismus účinku	Léková třída/aktivní látka
antidepresiva SSRI (selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu)	SSRI, tricyklická antidepresiva, kokain, opiáty (mimo morfinu), dextromethorphan
inhibitory MAO (monoaminoxidázy)	iMAO-B (selegilin), iMAO-A (moclobemid)
léky zvyšující syntézu serotoninu	L-tryptophan
látky zvyšující uvolňování serotoninu	extáze, amfetamin, kokain
agonisté serotoninu	triptany, ergotamin, buspiron
látky nespecificky zvyšující aktivitu serotoninu	litium

sérové kreatinkinázy a leukocytózu. Obligátní je monitorace renálních funkcí a vyšetření myoglobinemie a myoglobulinurie.

Etiologie: syndrom vyvolávají všechny léky, které jsou antagonisty dopaminových D2 receptorů: zejména antipsychotika, ale rovněž např. litium, metoclopramid (Ceruleal®, Degan®, MCP Hexal®, Migranar®), promethazin (Prothazin®, Coldrex®). K rizikovým vyvolávajícím momentům v klinické praxi patří zejména nasazení incizivního neuroleptika za současně probíhající infekce, dehydratace pacienta, jeho imobilizace či odnětí alkoholu. Po zavedení atypických neuroleptik jsou plně rozvinuté případy vzácné. Přesto se vyskytují u 0,2% všech pacientů. Nejrizikovější skupinou z hlediska vzniku NMS jsou mladí muži a muži středního věku. Většina případů vznikne během prvních dvou týdnů léčby antagonisty D2 receptorů, NMS však může vzniknout kdykoli během léčby.

Léčba: na jednotce intenzivní péče. V prvé řadě je nutné vysadit medikaci, která NMS vyvolala. Pacienta musíme chladit a hydratovat. Monitorujeme vitální funkce. Doporučuje se podávání benzodiazepinů (v případech s mírným průběhem), agonistů dopaminových receptorů (bromocriptin tbl per os), apomorfínu a lisuridu

subkutánně (nejlépe infuzní pumpou), amantadinu sulfátu intravenózně (ve středně závažných až těžkých případech) a dantrolenu intravenózně (v těžkých případech). Léčba by měla trvat několik týdnů. Elektrokonvulzivní léčba je indikována u pacientů s odeznělým NMS a přetrvávající těžkou psychózou. Může být také použita v případě selhání farmakoterapie NMS nebo při podezření na letální katonii v rámci diferenciální diagnózy. Až u jedné třetiny pacientů dochází po opětovném nasazení neuroleptik k relapsu. Mortalita je 20%.

Syndrom parkinsonismu s hyperpyrexii, syndrom podobný neuroleptickému malignímu syndromu (NMS-like syndrom), maligní syndrom, akutní akineze

V literatuře se setkáváme s různými názvy pro jeden syndrom (Kipps, 2005; Mizuno et al., 2003; Onofrj a Thomas, 2005; Poston a Frucht, 2008; Tabubo et al., 2003; Thomas a Onofrj, 2005; Tousi, 2008).

Klinické projevy a diagnóza: jedná se o stav podobný neuroleptickému malignímu syndromu ať již svými klinickými projevy, laboratorními nálezy, možnými komplikacemi, i strate-

giemi léčby. Vyskytuje se zejména u pacientů s PN, bylo popsáno ale i u pacientů s MSA (multisystémovou atrofií). Charakteristické je přechodné chybění odpovědi na aktuálně podávaná antiparkinsonika nebo na zvyšování dávek dopaminergní léčby (včetně bolusových podkožních injekcí apomorfínu) (Onofrij and Thomas, 2005).

Etiologie: syndrom může vzniknout u pacientů s PN (MSA) po náhlém vysazení dopaminergní medikace nebo i po výraznějším snížení dávek, ale vzácněji i po vysazení amantadinu, anticholinergik nebo dokonce i po náhlém vypnutí stimulatoru používaného pro chronickou mozkovou stimulaci subthalamických jader oboustranně u pacientů s PN. Tento syndrom se může vyskytnout dokonce u pacientů s PN, u nichž nedošlo ke změně medikace. K možným vyvolávajícím faktorům patří těžké "off" stavy (stavy špatné hybnosti), prementruační syndrom u žen, infekce, horko, dehydratace, trauma, onemocnění gastrointestinálního traktu, stres, operace.

Léčba: na jednotce intenzivní péče. Je nutné obnovit původní dopaminergní léčbu a poskytnout podpurnou péči. Doporučuje se zejména léčba agonisty dopaminových receptorů (perorálně podávaný bromocriptin, subkutánně podávaný apomorfín, lisurid), intravenózní infuze amantadinu sulfátu a intravenózně podávaný dantrolen (v těžkých případech). V randomizované kontrolované studii bylo prokázáno, že pulzní léčba metyldopaminem zkracuje délku trvání projevů tohoto syndromu. V případech rezistence na léky lze vyzkoušet elektrokonvulzivní léčbu.

Status dystonicus (dystonická „bouře“)

(Jankovic a Penn, 1982; Kipps, 2005; Manji et al., 1998; Marriotti et al., 2007; Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Klinické projevy a diagnóza: status dystonicus (SD) neboli dystonická bouře je definován jako stále častěji se vyskytující epizody generalizované dystonie, které si vyžadují urgentní hospitalizaci. Spazmy jsou extrémně bolestivé, často interferují s dýcháním a způsobují hyperpyrexii, dehydrataci, respirační insuficienci a akutní renální selhání v důsledku rabdomyolýzy.

Etiologie: SD se může rozvinout u pacientů s primární i sekundární dystonií. Mezi vyvolávající faktory patří trauma, operace, infekce, horečka a náhlé nasazení, vysazení nebo změna léků (například clonazepam, litium, tetrabenazin). Anamnesticky ale nemusí být zjištěna žádná zjevná příčina.

Léčba: na jednotce intenzivní péče. Je nutné monitorovat sérové hladiny kreatininkázy a renálních funkcí. V literatuře byl popsán omezený efekt následujících léků v různých kombinacích: anticholinergika, tetrabenazin (není v ČR registrován), baclofen (zejména podávaný intratekálně), chlorpromazin, haloperidol, valproát sodný, carbamazepin, botulotoxinové injekce do vybraných svalů a acetazolamid (Diluran®). U pacientů ve věku do 25 let se doporučuje ještě vyzkoušet nasazení levodopy, abychom mohli vyloučit dopa-responzivní dystonii. V těžkých případech je nutné zahájit sedaci a umělou plicní ventilaci (prevence bulbárních a respiračních komplikací). Někdy se mohou vyskytnout spazmy adduktorů hlasivek způsobující inspirační stridor, který si může vyžádat urgentní tracheální intubaci a/ nebo tracheostomii. Ve většině případů je ale indikována chirurgická intervence: hluboká mozková stimulace globus pallidus internus (GPI). Bilaterální palidotomie nebo ventrolaterální talamotomie mohou být účinnými alternativami, není-li chronická hluboká mozková stimulace dostupná.

Akutní hemichorea a hemibalismus (Hu a Frucht, 2007; Kipps, 2005; Poston a Frucht, 2008; Tousi, 2008).

Klinické projevy a diagnóza: jedná se o projevy hemichorey a hemibalismu s akutním počátkem. Diagnostika ischemické léze vyžaduje urgentní zobrazovací vyšetření mozku zejména k vyloučení krvácení. U generalizované chorey jsou důležitější biochemické/serologické testy k vyloučení hyper- nebo hypoglykemie, autoimunitního onemocnění nebo popř. infekce streptokoků skupiny A.

Etiologie: nejčastěji následek ischemie nebo hemoragie v oblasti bazálních ganglií (kontralaterální putamen, nucleus caudatus nebo nucleus subthalamicus), vzácně rovněž ipsilaterální chronický subdurální hematoma nebo kontralaterální lakunární infarkt. U dětí je vzácnou příčinou nemoc Moyamoya.

Léčba: balismus vyvolaný cévní mozkovou příhodou zpravidla ustupuje po několika týdnech. Akutní hemibalismus se obecně za několik dnů změní do obrazu mírnější hemichorey. Mírné případy nevyžadují léčbu. V těžkých případech lze doporučit krátkodobou léčbu neuroleptiky (například olanzapin, klopazapin) nebo depletory presynaptických dopaminergních receptorů (reserpin, tetrabenazin) v případné kombinaci s clonazepamem.

Práce podpořena Výzkumným záměrem MSM 0021622404.

Literatura

1. Baláž M, Rektor I. Neuropsychologické a kognitivní vlivy hluboké mozkové stimulace subthalamického jádra u pacientů s Parkinsonovou nemocí. *Neurol. pro praxi* 2008; 5: 305–307.
2. Dressler D, Bencke R. Diagnosis and management of acute movement disorders. *J Neurol* 2005; 252: 1299–1306.
3. Harada T, Mitsuoka K, Kumagai R, Murala Y, Kaseda Y, Kamei H, Ishizaki F, Nakamura S. Clinical features of malignant syndrome in Parkinson's disease and related neurological disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9 (Suppl 1): S15–23.
4. Hu SC, Frucht SJ. Emergency treatment of movement disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2007; 9: 103–114.
5. Jankovic J, Penn AS. Severe dystonia and myoglobinuria. *Neurology* 1982; 32: 1195–1197.
6. Kipps CM, Fung VS, Grattan-Smith P, de Moore GM, Morris JG. Movement disorder emergencies. *Mov Disord* 2005; 20: 322–334.
7. Manji H, Howard RS, Miller DH, Hirsch NP, Carr L, Bhatia K, Quinn N, Marsden CD. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121: 243–252.
8. Mariotti P, Fasano A, Contarino MF, et al. Management of status dystonicus: our experience and review of the literature. *Mov Disord* 2007; 22: 963–968.
9. Maršálek M. Katatonie I. Epidemiologie, diagnostika, klasifikace. *Psychiatrie* 2009; 13/1: 18–28.
10. Mizuno Y, Takubo H, Mizuta E, Kuno S. Malignant syndrome in Parkinson's disease: concept and review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9(Suppl 1): S3–9.
11. Onofrij M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1162–1169.
12. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18(Suppl 6): S80–87.
13. Poston KL, Frucht SJ. Movement disorder emergencies. *J Neurol* 2008; 255(Suppl4): 2–13.
14. Rektor I, Baláž M. Hluboká mozková stimulace u Parkinsonovy nemoci. In: Rektor I, et al. (ed.). *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby II. Pozdní stadium*. Praha, Galen 2004; p. 29–87.
15. Rektorová I, Baláž M. Postup u psychotických komplikací Parkinsonovy nemoci. In: Rektor I, et al. (ed.). *Parkinsonova nemoc: doporučené postupy diagnostiky a léčby II. Pozdní stadium*. Praha, Galen 2004; p. 23–25.
16. Rektorová I. Psychiatrické symptomy Parkinsonovy nemoci: diagnostika a léčba. *Neurol. pro praxi* 2007; 8: 291–294.
17. Rektorová I. Současné možnosti diagnostiky a terapie Parkinsonovy nemoci. *Neurol. pro praxi* 2009; 10(Suppl.A): A3–A38.
18. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, Mizuno Y, Mizuta E, Murala M, Nagatsu T, Nakamura S, Yanagisawa N, Narabayashi H. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9(Suppl 1): S31–41.
19. Thomas A, Onofrij M. Akinetic crisis, acute akinesia, neuroleptic malignant-Like syndrome, parkinsonism–hyperpyrexia syndrome, and malignant syndrome are the same entity and are often independent of treatment withdrawal. *Mov Disord* 2005; 20: 1671–1672.
20. Tousi B. Movement disorder emergencies in the elderly: recognizing and treating an often-iatrogenic problem. *Cleve Clin J Med* 2008; 75: 449–457.

doc. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Centrum pro abnormální pohyby a parkinsonismus, 1. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno
Pekařská 53, 656 00 Brno
irena.rektorova@fnusa.cz

