

¹²³I-FP-CIT SPECT ODLIŠÍ PARKINSONOVU CHOROBU OD PARKINSONISMU NAVOZENÉHO LÉKY – DVĚ KAZUISTIKY

kazuistika

Martin Vališ¹
Jiří Masopust²
Radomír Taláb¹
Kateřina Konupčíková²
Ladislav Hosák²

¹Neurologická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

²Psychiatrická klinika LF UK a FN
Hradec Králové

Kontaktní adresa:

MUDr. Martin Vališ, Ph.D.
Neurologická klinika
Fakultní nemocnice
Nezvalova 265
500 05 Hradec Králové
e-mail: valis@fnhk.cz

Práce byla podpořena výzkumným
záměrem Ministerstva zdravotnictví
ČR MZO 00179906

SOUHRN

Vališ M, Masopust J, Taláb R, Konupčíková K, Hosák L. ¹²³I-FP-CIT SPECT odliší Parkinsonovu chorobu od parkinsonismu navozeného léky – dvě kazuistiky

Parkinsonova choroba jakožto neurodegenerativní proces spojený se ztrátou neuronů v pars compacta substantiae nigrae a následným poklesem syntézy dopaminu může být kromě neurologických příznaků spojena rovněž s výskytem psychózy, zejména při dlouhodobém podávání dopaminergní medikace. Extrapyramidové příznaky se oproti tomu mohou vyskytnout u schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy při dlouhodobé antidopaminergní terapii antipsychotiky. Při odlišení lékově navozeného parkinsonismu od idiopatické Parkinsonovy choroby mohou napomoci moderní zobrazovací metody mozku, jmenovitě ¹²³I-FP-CIT SPECT. Popisujeme případ dvou nemocných se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou, kdy přes původní podezření na parkinsonismus navozený léky byla uvedeným vyšetřením prokázána Parkinsonova choroba a poté mohla být zahájena odpovídající neurologická léčba. Možnost komorbidity psychózy a idiopatické Parkinsonovy choroby by měla být zvažována v případě přetrvávajícího parkinsonismu při dlouhodobé antipsychotické léčbě. Vyšetření distribuce a denzity dopaminového transpor-

SUMMARY

Vališ M, Masopust J, Taláb R, Konupčíková K, Hosák L. ¹²³I-FP-CIT SPECT distinguishes Parkinson's disease from drug-induced parkinsonism – two case reports

Parkinson's disease as a neurodegenerative process due to a loss of neurons in pars compacta substantiae nigrae and a consecutive decrease of dopamine synthesis may also be associated with psychotic symptoms in addition to neurological signs, especially in the patients with a long-term dopaminergic treatment. Conversely, extrapyramidal symptoms may occur in schizophrenia or schizoaffective disorder during a prolonged antidopaminergic therapy with antipsychotics. Modern brain imaging methods, namely the ¹²³I-FP-CIT SPECT, may help to distinguish a drug-induced parkinsonism from an idiopathic Parkinson's disease. We herein describe two cases of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, in whom the Parkinson's disease was proved by the ¹²³I-FP-CIT SPECT and an adequate neurological treatment was established after a drug-induced parkinsonism had been considered originally. The comorbidity of psychosis and the idiopathic Parkinson's disease should be taken into account in a refractory parkinsonism during a long-term antipsychotic treatment. Examination of distribution and density of dopamine transporter by

téru jednofotonovou emisní výpočetní tomografií může pomoci při diferenciálně diagnostické rozvaze.

Klíčová slova: Schizofrenie, schizoafektivní porucha, parkinsonismus, Parkinsonova choroba, polékový parkinsonský syndrom, SPECT.

a single photon emission computed tomography may help in differentiation diagnostic deliberations.

Key words: Schizophrenia, schizoaffective disorder, parkinsonism, Parkinson's disease, drug-induced parkinsonian syndrome, SPECT.

ÚVOD

Parkinsonova choroba spočívá ve ztrátě neuronů v pars compacta substantiae nigrae s následným poklesem syntézy dopaminu a změnami hladin jiných neurotransmiterů (serotonin, acetylcholin) v mozku. Braakova teorie z roku 2002 pojímá Parkinsonovu chorobu jakožto kontinuálně progresivní neurodegenerativní proces, který postupně poškozuje několik mozkových systémů.³ Snížená denzita dopaminového transportéru, který se nachází v presynaptické části neuronu a umožňuje zpětné vychytávání dopaminu ze synaptické štěrbiny, je pravděpodobně způsobena degenerací nigrostriálních drah. Parkinsonova choroba také může být spojena s výskytem psychotických příznaků. Během léčby Parkinsonovy choroby jsou tyto často důsledkem dlouhodobě podávané dopaminergní medikace.⁸

Schizofrenie a schizoafektivní porucha jsou vážné duševní choroby s pozitivními (halucinace, bludy), negativními (apatie, vyhaslost emocí, pokles sociálních funkcí), kognitivními (dezorganizované myšlení, poruchy koncentrace, problémy s pamětí) a afektivními (deprese, mánie u schizoafektivní poruchy) příznaky. Podávání antidopaminergní antipsychotické medikace u pacientů se schizofrenií nebo schizoafektivní poruchou může mít za následek výskyt extrapyramidových příznaků (EPS). Antipsychotika druhé generace (AP2G), jako například clozapin, olanzapin, quetiapin nebo aripiprazol, navozují méně EPS oproti klasickým neuroleptikům (např. haloperidol).^{4,10}

Moderní zobrazovací metody mozku mohou napomoci v diferenciálně diagnostické rozvaze, zda daný klinický stav je lékově navozeným parkinsonismem, nebo idiopatickou Parkinsonovou chorobou. Vhodné je zejména vyšetření distribuce a denzity dopaminového transportéru v mozku pomocí jednofotonové emisní výpočetní tomografie s N- ω -fluorpropyl-2 β -karbomethoxy-3 β -{4-iodophenyl} nortropanem (¹²³I-FP-CIT SPECT).² Principem je vazba značeného ligandu (radiofarmaka) na dopaminový transportér. Hodnocen je stupeň a případně asymetričnost této vazby v bazálních gangliích, toto je srovnáno s vazbou ligandu v ostatních částech mozku. Patologickým nálezem je asymetrická redukce či celkové snížení vychytávání radiofarmaka v bazálních gangliích. Uvedené vyšetření mozku dostupné ve většině fakultních nemocnic v ČR

nabízí rychlé a objektivní potvrzení nebo vyloučení presynaptického parkinsonismu, třebaže konečná diagnóza může být stanovena až histologicky post mortem.

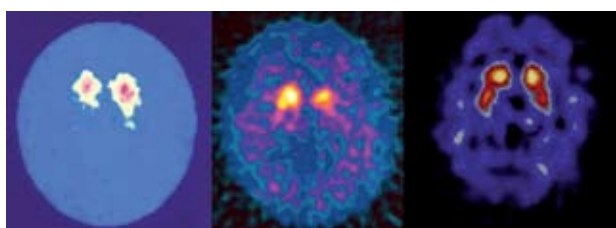
KAZUISTIKY

Případy dvou nemocných, u kterých během antipsychotické léčby došlo k rozvoji extrapyramidové symptomatiky, jsou stručně shrnuty v tab. 1.

Pacientka A ve věku 49 let, absolventka střední školy, vdaná, matka dospělého syna, byla od roku 1973 opakovaně hospitalizována s diagnózou hebefrenní schizofrenie. Byla léčena řadou klasických antipsychotik, což mělo za následek časté extrapyramidové účinky, zejména dystonie pod obrazem okulogyrní krize. Od roku 1991 do roku 1999 byla léčena clozapinem v dávce 150 až 300 mg denně v monoterapii. V této době byla až na jednu hospitalizaci ve kvalitní remisi. V roce 1994 neurolog zjistil sníženou synkinezi vlevo při chůzi. K výraznému relapsu schizofrenie s halucinacemi a bludy došlo v roce 1999. Zároveň se objevily příznaky parkinsonismu – bradykineze, hypomimie, semiflekční držení těla a zvýšené elementární posturální reflexy. Při vyšetření EEG, CT a MR mozku byl shledán normální nález. V letech 2000 až 2001 byla nemocná hospitalizována na psychiatrii pětkrát pro výrazné zhoršení stavu. Při opakovaných neurologických vyšetřeních byl stav uzavírán jako sekundární extrapyramidový syndrom při antipsychotické medikaci s převažujícím nálezem vlevo. V červnu 2001 byla pacientka vyšetřena L-dopa testem s pozitivním výsledkem a podezřením na Parkinsonovu chorobu. Po nasazení levodopy a karbidopy došlo k částečnému zlepšení hybnosti. Vyšetření denzity dopaminového transportéru pomocí SPECT potvrdilo presynaptickou dopaminergní dysfunkci, která spíše odpovídá diagnóze idiopatické Parkinsonovy choroby než lékově navozenému parkinsonismu (obr. 1).

Pacient B je muž ve věku 43 let, svobodný, žijící s rodiči. Chtěl se vyučit knihkupcem, ale učení nedokončil. Je v invalidním důchodu pro schizoafektivní poruchu, která propukla v roce 1987. Postupně mu byla ordinována různá klasická neuroleptika a valproát jako thymopropylaktikum. Od roku 1987 mu byl podáván oxyprothepin dekanóat a od roku 2002 rovněž olanzapin. V roce 2002 počal roz-

voj parkinsonského syndromu. Patrný byl klidový tremor a hypokineze levostranných končetin, semiflekční držení končetin a hypomimie. Rovněž se zhoršovala chůze – byla šouravá, malými krůčky a chyběly synkinéze vlevo. Parkinsonismus byl neurologem hodnocen jako „polékový“, a proto byla upravena antipsychotická léčba (quetiapin, clozapin). Bez většího úspěchu byl postupně podáván biperiden, benzotropin, amantadin a beta-blokátor. Parkinsonské příznaky progredovaly a stále byly asymetricky rozloženy. Z důvodu špatného psychického stavu pacienta nemohl být proveden L-DOPA test. Po zlepšení základního onemocnění byla titrována monoterapie L-DOPA na cílovou dávku 600 mg denně s výrazným klinickým efektem a následnou dlouhodobou stabilizací stavu. Také v tomto případě SPECT vyšetření denzity dopaminového transportéru svědčilo spíše pro Parkinsonovu chorobu (obr. 1).



Obr. 1. Vyšetření distribuce a denzity dopaminového transportéru v mozku pomocí ¹²³I-FP-CIT SPECT

Vlevo: pacientka A. Kvalitativní vyhodnocení odhalilo hraniční intenzitu zobrazení obou nc. caudatus a sníženou intenzitu zobrazení obou nc. lentiformis, při semikvantitativním hodnocení jsou indexy hustoty dopaminového transportéru v nc. caudatus a nc. lentiformis vzhledem k referenční aktivitě okcipitální kůry mírně snížené s lehkou stranovou asymetrií v neprospěch pravé hemisféry

Uprostřed: pacient B. Patrné je snížení vazebné kapacity presynaptického dopaminového transportéru pro diagnostický ligand ve striatu oboustranně, o něco výrazněji v putamen vlevo

Vpravo: normální distribuce dopaminového transportéru

Vyšetření provedl a snímky poskytl doc. MUDr. Karel Kupka, CSc., z Ústavu nukleární medicíny 1. LF UK a VFN v Praze

DISKUSE

Léky navozený EPS může být rovněž diagnostikován klinicky na základě časové souvislosti příznaků a změn medikace. K lékům navozujícím parkinsonismus kromě klasických neuroleptik patří například antiemetika (metoclopramid), blokátory kalciových kanálů (flunarizin, cinnarizin) nebo antihypertenziva (reserpin). Jelikož antidopaminergní léčba psychóz je obvykle dlouhodobá a rozvoj extrapyramidových příznaků bývá spíše plíživý, uvedená časová souvislost nemusí být v psychiatrii vždy dobře patrná. Nemocnému je pak měněno antipsychotikum z důvodu podezření na parkinsonismus navozený léky, přitom tento lék mohl mít dobrou antipsychotickou účinnost a namísto bylo spíše zahájení léčby Parkinsonovy choroby. Ve správné diferencially diagnostické rozvaze je podstatný charakter použitého preparátu a jeho celková denní dávka. Pokud je užito antipsychotikum druhé generace spíše s nízkou afinitou ke striatálním dopaminovým receptorům (aripiprazol, clozapin, quetiapin) v běžné terapeutické dávce, pravděpodobnější je komorbidita psy-

Tab. 1. Dva případy nemocných s rozvojem extrapyramidové symptomatiky při léčbě antipsychotiky

Proměnná	Případ A	Případ B
Pohlaví	žena	muž
Věk (roky)	49	43
Psychiatrická diagnóza	schizofrenie	schizoafektivní porucha
Délka onemocnění touto duševní poruchou (roky)	26	15
Stručná historie předchozí psychiatrické léčby	Postupně: chlorpromazin, chlorotepin, levomepromazin, thioridazin	Postupně: haloperidol, chlorpromazin, chlorprothixen, oxyprothepin, dekanoát, perfenazin, valproát
Terapie, při které došlo k rozvoji EPS	clozapin, 150 mg/den	oxyprothepin, dekanoát, 25 mg/2 týdny, olanzapin, 15 mg/den, valproát, 1000 mg/den
Popis extrapyramidových příznaků	bradykineze, hypomimie, semiflekční držení těla, zvýšené elementární posturální reflexy	klidový tremor a hypokineze levostranných končetin, hypomimie, semiflekční držení končetin, šouravá chůze drobnými krůčky
Léčba EPS	L-dopa, 375 mg/den	L-dopa, 600 mg/den
Následná psychofarmakoterapie	clozapin, 550 mg/den	clozapin, 200 mg/den
Výsledný psychiatrický stav	clozapin vysazen pro nízkou klinickou účinnost, dále tři relapsy psychózy během dvou let, psychický stav pak relativně kompenzován elektrokonvulzemi a olanzapinem, 15 mg/den	clozapin vysazen pro myokarditidu, dále relaps psychózy, psychický stav posléze kompenzován olanzapinem, 20 mg/den
Výsledný neurologický stav	částečně zlepšen, nadále však omezena hybnost	přetrvává třes horních končetin, schopen chůze bez dopomoci druhých

chózy s Parkinsonovou chorobou. Pokud nemocný užívá klasické neuroleptikum či antipsychotikum druhé generace s relativně vyšší afinitou k dopaminovým receptorům striata (olanzapin, risperidon) a ve vyšší dávce, spíše se jedná o polékový parkinsonský syndrom.

K diagnostice Parkinsonovy choroby napomáhají také L-dopa test a apomorfinový test. V prvním případě se podává perorálně prekursor přirozeného dopaminu L-dopa se standardním uvolňováním (Madopar, Nakom, Sinemet). V průběhu následujících dvou hodin se hodnotí klinický účinek farmaka na hybnost pacienta. Při analogickém testu apomorfinovým je podávánou látkou apomorfin (Apoknone, Britaject), krátkodobě působící dopaminergní agonista D1 a D2-receptorů. Účinek apomorfinu se hodnotí po dobu 5 až 20 minut po jeho podání.¹ Apomorfin však může mít nepříjemné nežádoucí účinky (žaludeční nevol-

nost, bolesti hlavy, závratě, vagovazální syndrom se synkopou). U pacientů s psychotickým onemocněním léčených neuroleptiky však uvedené dva testy nejsou vhodné. Akutní test bývá relativně často negativní, což ještě neznamená, že o Parkinsonovu chorobu nejde. Výsledky testů také mohou být zkresleny parciální bloádou dopaminových receptorů ve striatu neuroleptikem a podání apomorfinu může přechodně zhoršit psychotické příznaky.

Lavalaye et al.⁷ prokázali, že funkční změny dopaminergního systému u schizofrenie pravděpodobně nejsou spojeny s poškozením denzity dopaminového transportéru a ani antipsychotická medikace tuto denzitu nemění. Laakso et al.⁵ popsali snížení funkce dopaminového transportéru u podskupiny nemocných s chronickou schizofrenií, které mohlo být následkem poklesu počtu striatálních dopaminergních nervových zakončení a/nebo redukce exprese dopaminového transportéru.⁹ Zvýšená aktivita dopaminergních neuronů může v průběhu schizofrenie

vést k neurotoxicitě s postupnou ztrátou dopaminergních nervových zakončení. Choroba pak následně přechází z aktivní fáze s pozitivními příznaky do fáze reziduální s převažující negativní symptomatikou.⁶ U námi popsaných nemocných se projevovaly pozitivní schizofrenní příznaky, a proto nález vyšetření SPECT odpovídá Parkinsonově chorobě.¹¹

ZÁVĚR

Možnost komorbidity schizofrenie nebo schizoafektivní poruchy a idiopatické Parkinsonovy choroby by měla být zvažována u psychotických pacientů s antipsychotickou léčbou v případě přetrvávajícího parkinsonismu. Vyšetření distribuce a denzity dopaminového transportéru jednofotonovou emisní výpočetní tomografií může pomoci při diferenciálně diagnostické rozvaze.

LITERATURA

1. Bareš M. Diagnostika a klinické příznaky Parkinsonovy nemoci. *Neurol pro Praxi* 2001; 2: 22–24.
2. Booij J, Speelman JD, Horstink MW, Wolters EC. The clinical benefit of imaging striatal dopamine transporters with [¹²³I]FP-CIT SPECT in differentiating patients with presynaptic parkinsonism from those with other forms of parkinsonism. *Eur J Nucl Med* 2001; 25: 266–272.
3. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 (Suppl. 3): 1301–1304.
4. Gerlach J, Lublin H, Peacock L. Extrapyramidal symptoms during long-term treatment with antipsychotics, special focus on clozapine and D1 and D2 dopamine antagonists. *Neuropsychopharmacology* 1996; 14: 35S–39S.
5. Laakso A, Bergman J, Haaparanta M, Vilkmann H, Solin O, Syvalahti E et al. Decreased striatal dopamine transporter binding in vivo in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 52: 115–120.
6. Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck C, Gil R, D'Souza, DC, Krystal J et al. Dopamine and serotonin transporters in patients with schizophrenia: An imaging study with [¹²³I]β-CIT. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 371–379.
7. Lavalaye J, Linszen DH, Booij J, Dingemans PM, Reneman L, Habraken JB et al. Dopamine transporter density in young patients with schizophrenia assessed with [¹²³I]FP-CIT SPECT. *Schizophr Res* 2001; 47: 59–67.
8. Libiger J. Psychóza a její příznaky u neurologických onemocnění. *Neurol pro Praxi* 2004; 4: 200–204.
9. Schwarz J, Scherer J, Trenkwalder C, Mozley PD, Tatsch K. Reduced striatal dopaminergic innervation shown by IPT and SPECT in patients under neuroleptic treatment: need for levodopa therapy? *Psychiatry Res* 1998; 83: 23–28.
10. Spivak M, Mester R, Abesgaus J, Winterberg N, Adlersberg S, Gonen N et al. Clozapine treatment for neuroleptic-induced dyskinesia, parkinsonism, and chronic akathisia in schizophrenic patients. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 318–322.
11. Urban A, Libiger J, Hosák L, Kupka K. Comorbidity of parkinsonism and schizophrenia in a patient treated with clozapine. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 258–259.