

# Stany nagłe w pozapiramidowych zaburzeniach ruchowych — diagnostyka i postępowanie

Andrzej Bogucki<sup>1</sup>, Agata Gajos<sup>1</sup>, Mariusz Cybertowicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Kliniczny Chorób Układu Pozapiramidowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Oddział Neurologii W.S.S. im. M. Skłodowskiej-Curie

<sup>2</sup>Oddział Neurologii, SP ZOZ im. Kardynała Stefana Wyszyńskiego w Zgierzu

## STRESZCZENIE

Wystąpienie w sposób ostry objawów pozapiramidowych lub gwałtowne nasilenie występujących wcześniej objawów ruchowych może stworzyć zagrożenie dla życia pacjenta — wymaga szybkiego postawienia rozpoznania i właściwego leczenia. Złośliwy zespół neuroleptyczny, obserwowany w przebiegu leczenia neuroleptykami manifestuje się wybitną sztywnością i hipertermią, zaburzeniami świadomości i nasilonymi objawami autonomicznymi. Podobny obraz ma zespół parkinsonizm — hipertermia, który może się rozwinąć u pacjenta z chorobą Parkinsona, któremu nagłe odstawiono leki dopaminergiczne lub zmniejszono ich dawkę. Stan dystoniczny to ostre nasilenie objawów dystonii. Wszystkie te zespoły stanowią zagrożenie dla życia pacjenta i wymagają leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii. Jednym z możliwych powikłań jest mioglobinuria i niewydolność nerek. Hemibalizm rozwija się w przebiegu udarów mózgu, hiperosmolarnej, nieketotycznej hiperglikemii oraz AIDS. Ruchy hemibaliczne mogą być bardzo gwałtowne i powodować uszkodzenia kończyn, jednak dość dobrze poddają się leczeniu i ustępują stosunkowo szybko. Ostre zespoły parkinsonowskie najczęściej mają podłoże toksyczne (w tym jatrogenne) lub rozwijają się w przebiegu neuroinfekcji. Opisano kilka zespołów — związanych z infekcjami paciorkowcowymi — występujących w sposób ostry, objawiających się zaburzeniami psychicznymi i ruchami mimowolnymi.

**Słowa kluczowe:** złośliwy zespół neuroleptyczny, parkinsonizm–hipertermia w chorobie Parkinsona, hemibalizm, stan dystoniczny, ostry parkinsonizm

## Wstęp

Jako „stany nagłe” w schorzeniach pozapiramidowych należy rozumieć ujawniające się w sposób ostry zmiany w stanie pacjenta, które bez dokonania właściwego rozpoznania oraz wdrożenia leczenia stwarzają dalsze zagrożenie dla jego zdrowia, a nawet życia. Dotyczy to zarówno sytuacji, gdy objawy u pacjenta z rozpoznaną już wcześniej chorobą układu pozapiramidowego gwałtownie się nasilają, jak i ujawnienia się w sposób ostry jednego z zaburzeń ruchowych. Stopień zagrożenia dla życia chorego oraz nasilenie objawów były kryteriami, którymi posłużyli się autorzy, dokonując wyboru zespołów omówionych w niniejszej pracy.

## Złośliwy zespół neuroleptyczny [1–3]

Częstość występowania złośliwego zespołu neuroleptycznego (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*) ocenia się na około 0,2% pacjentów leczonych neuroleptykami. Obserwowano go w przebiegu leczenia fenotiazynami, butyrofenonami (najwięcej udokumentowanych przypadków dotyczy haloperidolu) i tioksantenami, ale także po zastosowaniu leków przeciwpsychotycznych II generacji. Złośliwy zespół neuroleptyczny może rozwinąć się w następstwie zastosowania neuroleptyku po raz pierwszy, po ponownym jego podaniu po przerwie w le-

**Adres do korespondencji:** prof. dr hab. med. Andrzej Bogucki  
Oddział Kliniczny Chorób Układu Pozapiramidowego  
Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Oddział Neurologii W.S.S. im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Parzęczewska 35, 95–100 Zgierz  
tel./faks: 0 42 71 44 340  
e-mail: asbogucki@poczta.onet.pl  
Polski Przegląd Neurologiczny 2006, tom 2, 4, 183–189  
Wydawca: Wydawnictwo Via Medica  
Copyright © 2006 Via Medica

czeniu, albo w wyniku szybkiego zwiększenia dawki. W pojedynczych przypadkach NMS rozwija się w przebiegu leczenia prowadzonego stałą dawką neuroleptyku. Nie wydaje się, aby dla wystąpienia tego zespołu miało znaczenie schorzenie będące wskazaniem do podania neuroleptyku. Złośliwy zespół neuroleptyczny może się także rozwinąć po pojedynczej dawce leku, na przykład podanego w premedykacji przed zabiegiem chirurgicznym.

Wiele dowodów wskazuje na zahamowanie aktywności układu dopaminergicznego w mózgu, jako podstawową przyczynę NMS. Zespół parkinsonowski jest najprawdopodobniej wynikiem zablokowania układu nigrostriatalnego, natomiast hipertermia — dysfunkcji komórek dopaminergicznych podwzgórza. Zespół o identycznym obrazie klinicznym jak NMS rozwija się u pacjentów z chorobą Parkinsona, którym w sposób nagły odstawiono lek dopaminergiczny lub zmniejszono jego dawkę.

W 20% przypadków objawy NMS pojawiają się przed upływem 24 godzin (nawet już po 1 h) od rozpoczęcia leczenia, u 60% — przed upływem tygodnia i prawie zawsze przed upływem miesiąca. Szczytowe nasilenie osiągają zazwyczaj po około 72 godzinach. Złośliwy zespół neuroleptyczny utrzymuje się od kilku godzin do kilku tygodni (zazwyczaj przez 7–14 dni) po odstawieniu leku; dłużej, jeśli zastosowano postać *depot* neuroleptyku.

### Obraz kliniczny

Zasadnicze objawy NMS to hipertermia i sztywność mięśniowa (najczęstsze), zaburzenia autonomiczne oraz psychiczne. Każdy z tych objawów może występować w różnym nasileniu, jednak zwykle ujawniają się jednocześnie. Gorączka może być bardzo wysoka — do 42 °C; u większości chorych powyżej 38 °C. Wybitnie nasiloną sztywność mięśniową powoduje nie tylko immobilizację pacjenta, ale może też upośledzić ruchomość klatki piersiowej i spowodować niewydolność oddechową wymagającą mechanicznej wentylacji. Może także dochodzić do zwichnięć w stawach oraz zerwania mięśni. Obserwuje się również drżenie spoczynkowe. Spośród dyskinez najczęstsze są dystonie; rzadziej występują ruchy pływawicze i mioklonie.

Dysautonomia najczęściej przejawia się tachykardią, zaburzeniami rytmu serca oraz wahaniami ciśnienia tętniczego (zarówno wzrostami, jak i spadkami; charakterystyczne jest nadciśnienie skurczowe), rzadziej — zaburzeniami oddechu, zaburzeniami naczynioruchowymi w skórze, potami oraz dysfunkcją pęcherza.

### Kryteria diagnostyczne

Według klasyfikacji *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV) rozpoznanie NMS jest możliwe w przypadku obecności sztywności mięśniowej i gorączki przy współistnieniu co najmniej 2 z następujących objawów: poty, dysfagia, drżenie, zaburzenia zwieraczy, zaburzenia świadomości, mutyzm, tachykardia, podwyższone lub labilne ciśnienie tętnicze, leukocytoza oraz wyniki badań laboratoryjnych wskazujące na uszkodzenie mięśni (np. podwyższone stężenia kinazy kreatynowej [CK, *creatine kinase*]). Inne zaproponowane kryteria [4] obejmują „objawy duże” (gorączka, sztywność i podwyższone stężenia CK) oraz „objawy małe” (tachykardia, wahania ciśnienia tętniczego, *tachypnoe*, zaburzenia świadomości, poty i leukocytoza). Rozpoznanie NMS jest uzasadnione w przypadku obecności wszystkich „objawów dużych” lub 2 z nich przy współistnieniu co najmniej 2 „objawów małych”. Diagnostyka różnicowa NMS powinna obejmować neuroinfekcje, hipertermię złośliwą i śmiertelną katatonię.

### Badania dodatkowe

Badania laboratoryjne mają istotne znaczenie dla oceny ciężkości NMS i monitorowania jego przebiegu. Stężenia CK mogą osiągać bardzo wysokie wartości, nawet powyżej 10 000 j./ml, i odzwierciedlają stopień nasilenia rabdomiolizy. Drugim objawem jest granulocytoza, często w granicach 10–30 tys./mm. Może dochodzić do podwyższenia stężeń w surowicy innych enzymów (aldolaza, fosfataza alkaliczna, dehydrogenaza mleczanowa, aminotransferazy) — najprawdopodobniej również w wyniku uszkodzenia mięśni. Ponadto obserwuje się w hipokalcemię i hipomagnezemię oraz obniżone stężenie żelaza. W przypadku rabdomiolizy niezbędne jest monitorowanie czynności nerek.

Badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie wykazują zmian. W zapisie elektroencefalograficznym (EEG) stwierdza się zwolnienie czynności podstawowej.

### Leczenie

Poglądy na temat leczenia NMS ukształtowały się na podstawie doniesień kazuistycznych oraz retrospektywnej analizy materiału klinicznego. Obecnie proponuje się następujący — uwzględniający nasilenie objawów — schemat postępowania w przypadkach NMS:

- wczesne rozpoznanie NMS: odstawienie neuroleptyku, monitorowanie stanu chorego;

- wczesne objawy o niewielkim nasileniu (katatonii, stan podgorączkowy): lorazepam w dawce 1–2 mg co 6 godzin, domięśniowo lub dożylnie;
- objawy o niewielkim lub umiarkowanym nasileniu (np. umiarkowana sztywność i podwyższona temperatura): agonista dopaminowy, na przykład bromokryptyna 2,5–5,0 mg co 8 godzin (doustnie lub przez sondę żołądkową) albo amantadyna 100 mg co 8 godzin (doustnie lub przez sondę żołądkową);
- umiarkowanie lub znacznie nasilone objawy (np. ciężka hipertermia, stan hipermetaboliczny): dantrolen 1–2,5 mg/kg mc. co 6 godzin, dożylnie;
- złośliwa katatonii, także objawy odporne na leczenie lub utrzymujące się objawy rezydualne: elektrowstrząsy, 6–10 zabiegów obustronnych.

Wprowadzenie do terapii bromokryptyny i dantrolenu spowodowało zmniejszenie śmiertelności i istotne skrócenie czasu utrzymywania się objawów NMS oraz szybszą normalizację wyników badań laboratoryjnych. Leki te są podawane w celu opanowania dwóch wiodących objawów klinicznych: wzmożonej aktywności mięśni prowadzącej do ich uszkodzenia oraz zespołu pozapiramidowego. Dantrolen jest miorelaksantem działającym bezpośrednio na mięśnie poprzecznie prążkowane. Zmniejszając napięcie, zapobiega ich uszkodzeniu (szybsza normalizacja stężeń CK w osoczu), a ponadto obniża temperaturę ciała. Bromokryptyna jest agonistą dopaminowym o najlepiej udokumentowanej skuteczności w NMS. Istnieją także pojedyncze doniesienia dotyczące innych leków z tej grupy (apomorfina i lizurid w postaci iniekcji podskórnych). W warunkach polskich zaletą amantadyny jest dostępność parenteralnej postaci tego leku.

Elektrowstrząsy zaleca się przede wszystkim u pacjentów z silnie wyrażonymi objawami katatonii, ze współistniejącą katatonią i zespołem parkinsonowskim jako objawami rezydualnymi po NMS oraz w przypadkach utrzymujących się zaburzeń psychotycznych po ustąpieniu tego zespołu.

Ryzyko nawrotu NMS po ponownym włączeniu neuroleptyku szacuje się na około 30%. Większość pacjentów wymaga ponownego leczenia przeciwpsychotycznego i można je prowadzić. Zalecane jest odczekanie 2 tygodni (dłużej w przypadku neuroleptyków w postaci *depot*) od ustąpienia NMS do włączenia neuroleptyku. W pierwszej kolejności należy rozważyć zastosowanie neuroleptyku o słabszym działaniu antydopaminergicznym (tiorydazy-na, nowe leki przeciwpsychotyczne). Jeżeli zachodzi konieczność włączenia tego samego leku lub leku

o zbliżonym działaniu na receptory dopaminowe, leczenie należy rozpocząć od mniejszych dawek.

### Zespół parkinsonizm–hipertermia w chorobie Parkinsona [5–7]

Zespół ten opisywano także pod innymi nazwami, między innymi: *levodopa-withdrawal hyperthermia*, *dopaminergic malignant syndrome*, *acute dopamine depletion syndrome*. Termin „*parkinsonism-hyperpyrexia syndrome*” (PHS — zespół parkinsonizmu z hipertermią) najlepiej definiuje populację chorych zagrożonych jego wystąpieniem oraz wskazuje wiodące objawy. Zespół ten wykazuje daleko idące podobieństwa obrazu klinicznego ze złośliwym zespołem neuroleptycznym. Wspólny jest też zasadniczy element patomechanizmu, czyli zmniejszenie aktywności układu dopaminergicznego w mózgu.

Zespół parkinsonizmu z hipertermią rozwija się u pacjentów z chorobą Parkinsona, którym — z różnych powodów, w wyniku decyzji lekarza lub pacjenta — odstawiono lek dopaminergiczny lub gwałtownie zmniejszono jego dawkę. Większość opublikowanych przypadków dotyczy lewodopy, ale część z tych chorych przyjmowała jednocześnie inne leki przeciwparkinsonowskie (najczęściej również odstawione w tym samym czasie, co lewodopa). W jednym przypadku PHS został spowodowany przez zamianę konwencjonalnego preparatu lewodopy na formę leku o kontrolowanym uwalnianiu, w innym ujawnił się po odstawieniu tolkaponu. W dwóch przypadkach PHS wiązano z zaburzeniami wchłaniania lewodopy wynikającymi ze stosowanej diety. Opisywano także wystąpienie tego zespołu po odstawieniu amantadyny i biperidenu. Opisano PHS o ciężkim przebiegu, po nagłym przerwaniu leczenia farmakologicznego u chorego poddanego obustronnej stymulacji jąder niskowzgórzowych. Drugim mechanizmem prowadzącym do PHS jest rozpoczęcie leczenia neuroleptykiem u pacjenta z chorobą Parkinsona.

Nagle zaprzestanie terapii lub zmniejszenie dawek leków jest zjawiskiem stosunkowo częstym w grupie pacjentów z chorobą Parkinsona. Natomiast PHS występuje bardzo rzadko; liczba opublikowanych przypadków nie przekracza 100. Na podstawie danych dostępnych w piśmiennictwie można domniemywać, że w większym stopniu zagrożeni tym zespołem są pacjenci w bardziej zaawansowanym stadium choroby Parkinsona i przyjmujący większe dawki leków, ale nie jest to regułą. Zespół może się rozwinąć już we wczesnym

okresie choroby, zanim wystąpią fluktuacje ruchowe i ujawnią się dyskinezy. Natomiast w rozpoznanych przypadkach dobową dawkę lewodopy wynosiła od 200 do ponad 2000 mg. Zespół parkinsonizmu z hipertermią występuje nieco częściej u mężczyzn.

Czas od zmodyfikowania leczenia dopaminergicznego do ujawnienia się pierwszych objawów PHS wynosi od kilkunastu godzin do tygodnia. Wiodące objawy to — podobnie jak w złośliwym zespole neuroleptycznym — sztywność mięśniowa i wysoka temperatura. Sztywność może wystąpić początkowo jako objaw izolowany albo równocześnie z hipertermią. Szybko dołączają się, nasilone w różnym stopniu, zaburzenia świadomości (aż do stuporu i śpiączki) oraz objawy dysautonomii (labilne ciśnienie tętnicze, tachykardia, zlewne poty, nietrzymanie moczu). Najważniejsze odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych to wysoka leukocytoza i podwyższone stężenia CK, na ogół nie osiągają one wartości tak wysokich, jak w złośliwym zespole neuroleptycznym.

W pierwszej kolejności leczenie polega na ponownym włączeniu lub przywróceniu pierwotnej dawki leku dopaminergicznego; najczęściej konieczne jest założenie zgłębnika żołądkowego. Przy nieskuteczności takiego postępowania zaleca się włączenie bromokryptyny w dawce początkowej  $3 \times 2,5$  mg i stopniowe, codzienne jej zwiększanie — również o  $3 \times 2,5$  mg. W przypadkach przebiegających z wysoką temperaturą należy włączyć dantrolen (dawka dobową 10 mg/kg mc., podana w 4 dawkach podzielonych). Po włączeniu leku u większości chorych poprawę obserwowano już w pierwszej dobie. W jedynym badaniu kontrolowanym użyciem placebo porównywano skuteczność standardowej terapii (jednocześnie lewodopa, bromokryptyna i dantrolen) z takim samym leczeniem uzupełnionym podawaniem przez 3 dni metylprednizolonu w dawce 1000 mg, co powodowało szybsze ustępowanie objawów. Jednocześnie pacjenci wymagają intensywnego obniżania temperatury ciała, nawadniania i monitorowania podstawowych czynności życiowych.

Najważniejsze bezpośrednie powikłania PHS to zapalenie (w tym zachłystowe) płuc, niewydolność nerek w przypadku nasilonej mioglobininurii oraz zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna. Są to najczęstsze bezpośrednie przyczyny śmierci chorych z opisywanym zespołem.

Jakkolwiek właściwie prowadzone leczenie u większości pacjentów prowadzi do ustępowania

objawów PHS, to u wielu z nich objawy parkinsonskie trwale, w różnym stopniu, się nasilają.

### Hemibalizm [8, 9]

Hemibalizm jest rzadko obserwowanym zespołem klinicznym — zwykle o ostrym początku — charakteryzującym się występowaniem ruchów homolateralnej kończyny górnej i dolnej. Ruchy hemibaliczne mają dużą amplitudę, są nierytmiczne, w większym stopniu obejmują dosiebne odcinki kończyn. Utrzymują się stale, ulegają nasileniu przy próbach wykonywania ruchów dowolnych i pod wpływem emocji, natomiast ustępują we śnie. Ze względu na bardzo gwałtowny i obszerny charakter ruchów hemibalicznych często prowadzą one do obrażeń kończyn w wyniku uderzania nimi o ścianę lub elementy łóżka. Sporadycznie ruchy baliczne mogą się ujawniać tylko w jednej kończynie.

Stopniowo ruchy hemibaliczne stają się mniej gwałtowne. Ich amplituda ulega zmniejszeniu i zaczynają przypominać ruchy płasawicze. W niektórych przypadkach różnicowanie między hemibalizmem i płasawicą połowiczą może nastęrczać trudności.

Patomechanizm hemibalizmu nie został poznany. Uważa się, że ruchy hemibaliczne są spowodowane uszkodzeniem jądra niskowzgórzowego i brakiem jego pobudzającego działania na część wewnętrzną gałki bladej. To z kolei prowadzi do odhamowania wzgórza i pobudzenia kory ruchowej.

### Hemibalizm w przebiegu udaru

Pierwsze opisy dotyczyły przypadków hemibalizmu spowodowanego udarem przeciwstronnego jądra niskowzgórzowego, co utrwaliło pogląd, że hemibalizm jest patognomoniczny dla uszkodzeń tej struktury. Z chwilą wprowadzenia do diagnostyki klinicznej rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) okazało się, że zmiany naczyniowopochodne w kontralateralnym jądrze niskowzgórzowym obecne są jedynie u niespełna 30% pacjentów z hemibalizmem o nagłym początku. W pozostałych przypadkach stwierdza się niedokrwiennie ogniska udarowe w innych jądrach podkorowych. U 15–30% chorych z hemibalizmem badania obrazowe nie wykazują żadnych zmian, w tym naczyniowych. Wydaje się, że w przypadkach uszkodzeń jądra niskowzgórzowego nasilenie ruchów jest większe niż przy ogniskach zlokalizowanych w innych jądrach podkorowych. U większości chorych nieleczonego hemibalizm ustępuje samoistnie, zwykle przed upływem 3 miesięcy.



Zwrócono uwagę na bardzo duże ryzyko wystąpienia kolejnego udaru mózgu i związaną z tym wysoką śmiertelność pacjentów z hemibalizmem.

### **Hemibalizm w przebiegu hiperosmolarnej nieketotycznej hiperglikemii**

Obecnie jest to druga pod względem częstości przyczyna hemibalizmu. Dokładny mechanizm uszkodzenia jąder podkorowych w hiperglikemii pozostaje nieznany. Hemibalizm w przebiegu ciężkiej nieketotycznej hiperglikemii rozwija się najczęściej u chorych w podeszłym wieku, z cukrzycą typu 2; większość opisanych przypadków dotyczy populacji azjatyckich. Po normalizacji glikemii objawy przeważnie dość szybko ustępują, ale u około 20% chorych utrzymują się ponad 3 miesiące. Rezonans magnetyczny wykazuje hiperintensywne zmiany w skorupie (rzadziej również w innych strukturach mózgowia) w obrazach  $T_1$ -zależnych (czasami także w  $T_2$ -zależnych). Zmiany te cofają się w miarę ustępowania objawów klinicznych.

Kolejną grupą, w której stosunkowo często obserwuje się hemibalizm, są chorzy na AIDS. W tych przypadkach hemibalizm jest wynikiem infekcji oportunistycznych, najczęściej toksoplazmozy, przebiegających z zajęciem jąder podkorowych. Hemibalizm może być pierwszym objawem wskazującym na zajęcie OUN w przebiegu AIDS. Inne, bardzo rzadkie, przyczyny hemibalizmu to nowotwory i urazy.

### **Badania diagnostyczne i leczenie**

U każdego chorego należy wykonać badania obrazowe, które — zwłaszcza MRI — umożliwiają uwidocznienie ewentualnych zmian naczyniowych w jądrze niskowzgórzowym i/lub innych jądrach podstawy, a u chorych na AIDS możliwe jest wykazanie zmian spowodowanych infekcją oportunistyczną, na przykład toksoplazmozą. Za pomocą badań laboratoryjnych należy wykluczyć hiperglikemię, infekcję HIV oraz inne infekcje OUN. Umożliwia to rozpoczęcie leczenia przyczynowego.

Niezbędne jest unieruchomienie kończyn i zabezpieczenie ich przed urazami. W bardzo ciężkich przypadkach, ze względu na ryzyko wyczerpania, uszkodzenia mięśni (konieczna kontrola stężenia CK w osoczu) i odwodnienia, niezbędne może być podanie leków zwiotczających i stosowanie mechanicznej wentylacji. U większości chorych konieczne jest prowadzenie farmakoterapii w celu opanowania ruchów hemibalicznych. Przede wszystkim — ze względu na działanie antydopaminergiczne

— stosowane są neuroleptyki. Najlepiej udokumentowano skuteczność neuroleptyków klasycznych (haloperidol, chlorpromazyna, pimozyd, perfenazyna), ale można stosować również leki przeciwpsychotyczne nowej generacji (risperidon, olanzapina, klopazyna). W przebiegu leczenia neuroleptykami może się rozwinąć połowiczny zespół parkinsonowski: jego objawy ujawniają się kontralateralnie do hemibalizmu. Jako lek pierwszego rzutu — ze względu na mniejsze ryzyko ostrych działań niepożądanych — zalecana jest również (nie dostępna w Polsce) tetrabenazyna. Donoszono także o skuteczności rezerpiny, kwasu walproinowego, triheksyfenidylu, gabapentyny i sertraliny. Należy mieć na uwadze, że w większości przypadków hemibalizmu dochodzi do samoistnych, pełnych remisji. Dlatego po kilku tygodniach należy podjąć próbę stopniowego odstawiania leku; u większości pacjentów nie stwierdza się nawrotu ruchów hemibalicznych.

W przypadkach opornych na leczenie farmakologiczne można wykonać zabiegi ablacyjne, paliidotomię i talamotomię, których skuteczność jest wysoka. Mniej jest danych na temat zastosowania w hemibalizmie głębokiej stymulacji mózgu.

### **Stan dystoniczny [10, 11]**

Stan dystoniczny (także ang. *dystonic storm*) występuje u pacjentów cierpiących na dystonię uogólnioną, której objawy gwałtownie się nasilają zagrażając życiu chorego. Stan dystoniczny może się rozwinąć w przypadkach dystonii pierwotnych (np. spowodowanych mutacją DYT1), wtórnych (mózgowe porażenie dziecięce, dystonie pourazowe i pozapalne) oraz rozwijających się na przykład w przebiegu choroby Wilsona i zespołów spowodowanych akumulacją żelaza.

Czynnikiem wyzwalającym stan dystoniczny może być infekcja (zwłaszcza przebiegająca z wysoką temperaturą) lub podanie leków. Dotyczy to przede wszystkim blokerów receptorów dopaminowych, ale także penicylaminy w chorobie Wilsona oraz klonazepamu. Nagłe odstawienie leków antycholinergicznych i litu także może doprowadzić do stanu dystonicznego.

Obraz kliniczny obejmuje znaczne zwiększenie napięcia mięśni (sztywność) i bóle mięśni oraz stan gorączkowy. Zagrożenie dla życia chorego może wynikać z niewydolności oddechowej spowodowanej upośledzoną ruchomością klatki piersiowej, z odwodnienia, wyczerpania oraz wystąpienia zaburzeń autonomicznych (sercowo-naczyniowych).

Możliwe powikłania to zachłystowe zapalenia płuc, a także rabdomioliza prowadząca do mioglobinuрии i niewydolności nerek.

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować infekcje OUN (zwłaszcza bakteryjne), złośliwy zespół neuroleptyczny, zespół serotoninowy, złośliwą hipertermię oraz zespół ostrych objawów spowodowanych odstawieniem baklofenu.

Pacjent z zespołem dystonicznym wymaga leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii. Leczenie bólu należy prowadzić z użyciem opiatów. Terapia hipertermii powinna obejmować schładzanie ciała chorego oraz farmakoterapię. Chory wymaga nawadniania. Należy systematycznie monitorować stan pacjenta, między innymi w celu rozpoznania i oceny nasilenia rabdomiolizy.

Zalecane jest podawanie midazolamu w ciągłym wlewie. Zaletą leku jest jego bezpośrednio działanie miorelaksacyjne, względnie krótki okres półtrwania i ograniczone działanie na układ sercowo-naczyniowy. Chorzy z wybitnie nasiloną sztywnością mogą wymagać zwiotczenia i zastosowania mechanicznej wentylacji.

Leczenie ukierunkowane na zredukowanie nasilenia dystonii polega na stosowaniu — zwykle jednoczesnym — leków antydopaminergicznych i antycholinergicznych. Zaleca się wcześniejsze wykonanie próby z lewodopą w celu wykluczenia dystonii odpornej na lewodopę. Następnie należy podać lek antycholinergiczny (np. biperiden, dostępny w Polsce również w postaci dożyłnej). W następnej kolejności zalecane jest podanie tetrabenazyny (wyplukuje dopaminę z zakończeń nerwowych; lek niedostępny w Polsce). Na końcu włącza się leki blokujące receptory dopaminowe; spośród neuroleptyków zaleca się pimozyd. Niekiedy dodatkowo stosuje się dantrolen, leki przeciwpadaczkowe i różne benzodiazepiny. Zazwyczaj podstawą leczenia stanu dystonicznego jest polifarmakoterapia uwzględniająca leki o różnych mechanizmach działania. Przy tak prowadzonej farmakoterapii ocena skuteczności poszczególnych leków jest bardzo trudna.

W przypadkach opornych na leczenie stosowano — doniesienia dotyczą pojedynczych chorych — baklofen dokanałowo (niedostępny w Polsce), zabiegi ablacyjne (talamotomia, palidotomia) oraz głęboką stymulację mózgu (gałka biała).

### Ostre zespoły parkinsonowskie

Objawy zespołu parkinsonowskiego w przewlekłych chorobach zwyrodnieniowych zazwyczaj

narastają powoli. Ostry początek parkinsonizmu przemawia za jego inną etiologią.

### Parkinsonizm w przebiegu infekcji OUN [12, 13]

Największą liczbę przypadków tego typu parkinsonizmu spowodowała panująca w latach 1915–1935 epidemia śpiączkowego zapalenia mózgu *von Economo*. Czynniki etiologiczne nie zostały zidentyfikowane. Zespół parkinsonowski rozwijał się zwykle po kilku latach od ustąpienia ostrych objawów infekcji. Obecnie obserwuje się sporadycznie przypadki ostrego parkinsonizmu w przebiegu infekcji wywołanych przez wirusy: *Coxsackie*, *Epstein-Barr*, grypy, japońskiego i rosyjskiego wiosenno-letniego zapalenia mózgu, zachodniego końskiego zapalenia mózgu, zapalenia mózgu *St. Louis*, kleszczowego zapalenia mózgu oraz odry. Zwykle objawy parkinsonowskie mają charakter przemijający.

Odrębny problem stanowi parkinsonizm w przebiegu infekcji wirusem HIV. Może być objawem encefalopatii wywołanej wirusem HIV lub następstwem infekcji oportunistycznej (toksoplazmoza, gruźlica, postępująca leukoencefalopatia wieloogniskowa) OUN z zajęciem jąder podstawy.

### Parkinsonizm toksyczny [14]

W sposób ostry może się rozwinąć zespół parkinsonowski wywołany czynnikami egzogennymi. Najczęściej jest to parkinsonizm jatrogeny wywołany przez leki blokujące receptory  $D_2$ . Stosunkowo łatwo jest ustalić jego przyczynę, gdy pacjent był leczony neuroleptykami. Trudniej, gdy przyjmował inne leki wykazujące takie działanie i stosowane z innych wskazań. Klasycznym przykładem jest w tym przypadku metoklopramid. W przypadku parkinsonizmu jatrogenego trzeba brać pod uwagę, że lek mógł spowodować ujawnienie objawów u osoby z subklinicznie dotychczas przebiegającą chorobą Parkinsona.

Egzogenne substancje toksyczne wywołujące ostre zespoły parkinsonowskie to tlenek węgla, kadm, chlorek etylu, metanol, disulfiram oraz MPTP.

### Zaburzenia ruchowe w przebiegu infekcji paciorkowcowych [15, 16]

Infekcje paciorkowcowe powodują kilka zespołów klinicznych objawiających się zaburzeniami ruchowymi. Wspólnym mianownikiem tych rzadkich zespołów jest ostry początek, współistnienie objawów pozapiramidowych i zaburzeń psychicznych, dane świadczące o aktywnej infekcji paciorkowcowej oraz normalizacja wyników badań serologicznych wraz z ustępowaniem objawów klinicznych.

**Pląsawica Sydenhama** — występuje w pierwszej lub drugiej dekadzie życia, częściej u dziewcząt. Ujawnia się w sposób ostry lub podostry. Zwykle ruchy pląsawicze obejmują wszystkie części ciała, ale mogą mieć one również charakter połowiczny. Znaczna obszerność i intensywność ruchów mimowolnych, w połączeniu z często obniżonym napięciem mięśniowym, może w znacznym stopniu ograniczać sprawność chorych, ich zdolność do samodzielnego przemieszczania się i samoobsługi. W pląsawicy Sydenhama mogą współwystępować zaburzenia depresyjne, lękowe obsesyjno-kompulsywne. W większości przypadków stwierdza się objawy zajęcia innych narządów (serce, stawy). Ruchy pląsawicze ustępują zazwyczaj samoistnie po kilku miesiącach, ale możliwe są nawroty (także w wieku późniejszym, gdy chora jest w ciąży). Nawrót pląsawicy może być objawem nawrotu infekcji paciorkowcowej. Leczenie objawowe obejmuje podawanie kwasu walproinowego (10–25 mg/kg mc./d.) lub karbamazepiny (4–10 mg/kg mc./d.). Leki te są skuteczniejsze od neuroleptyków, których stosowanie należy ograniczyć do przypadków ciężkiej pląsawicy niereagującej na leki przeciwpadaczkowe — wówczas zaleca się pimozyd. Stosowanie neuroleptyków wiąże się z ryzykiem wystąpienia późnych dyskinez. Leczenie przyczynowe polega na podawaniu antybiotyków w celu opanowania infekcji paciorkowcowej. Można też rozważać włączenie steroidoterapii, ale skuteczności takiego postępowania nie udowodniono.

**Zespół PANDAS** (ang. *pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections*) to zespół zaburzeń neuropsychiatrycznych związanych z zakażeniem paciorkowcowym, który występuje w pierwszej dekadzie życia. Objawy ujawniają się w sposób ostry. Kryteria diagnostyczne obejmują:

- obecność tików i/lub zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych;
- zachorowanie przed okresem pokwitania;
- przebieg z zaostrzeniami;
- potwierdzenie związku z infekcją paciorkowcową;
- objawy neurologiczne.

U połowy chorych objawem dominującym są tiki ruchowe i wokalne. Leczenie PANDAS obejmuje antybiotykoterapię, leczenie objawowe (leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny [SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*] w zaburzeniach obsesyjno-kompulsyw-

nych; klonidyna lub neuroleptyki w celu opanowania tików), a w ciężkich przypadkach — plazmaferezy i dożylnie podawanie immunoglobulin.

**Poinfekcyjne paciorkowcowe ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia** powoduje widoczne w obrazach MRI uszkodzenia jąder podkorowych. Spośród zaburzeń ruchowych obserwowano dystonię, sztywność oraz drżenie zamiarowe. W terapii stosowano krótkie leczenie metylprednizolonem.

**Poinfekcyjne paciorkowcowe ostre mioklonie** mogą mieć charakter uogólniony lub segmentalny. Ustępują w miarę opanowywania infekcji paciorkowcowej.

**Poinfekcyjna paciorkowcowa autoimmunologiczna dystonia z wybiórczą martwicą prądkowia** przebiega z dystonią, drżeniem i sztywnością. Rezonans magnetyczny wykazuje symetryczne zmiany w obu prądkowiacach. Stosowano antybiotykową i steroidoterapię.

## PIŚMIENNICTWO

1. Caroff S.N., Mann S.C., Campbell E.C. Neuroleptic malignant syndrome. *Edverse Drug Reaction Bulletin* 2001; 209: 799–802.
2. Davis J.M., Caroff S.N., Mann S.C. Treatment of neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr. Ann.* 2000; 30: 325–331.
3. Factor S.A. Neuroleptic malignant syndrome. W: Factor S.A., Lang A.E., Weiner W.J. (red.). *Drug induced movement disorders*. Blackwell Futura, Malden 2005; 174–212.
4. Levenson J.L. Neuroleptic malignant syndrome. *Am. J. Psychiatry* 1985; 142: 1137–1145.
5. Gordon P.H., Fucht S.J. Neuroleptic malignant syndrome in advanced Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2001; 16: 960–961.
6. Serrano-Duenos M. Neuroleptic malignant syndrome-like, or dopaminergic malignant syndrome — due to levodopa therapy withdrawal, clinical features in 11 patients. *Parkinsonism Relat. Dis.* 2003; 9: 175–178.
7. Factor S.A., Santiago A. Parkinsonism-hyperpyrexia syndrome in Parkinson's disease. W: Fucht S.J., Fahn S. (red.). *Movement disorders emergencies. Diagnosis and treatment*, Humana Press, Totowa, New Jersey 2005; 29–40.
8. Postuma R.B., Lang A.E. Hemiballism revisiting a classic disorder. *Lancet Neurology* 2003; 2: 661–668.
9. Oh S.H., Lee K.Y., Im J.H., Lee M.S. Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hiperintensity basal ganglia lesion on T1-weight brain MRI study: a meta analysis of 53 cases including four present cases. *J. Neurol. Sci.* 2002; 200: 57–62.
10. Manji H., Howard R.S., Miller D.H. i wsp. Status dystonicus: the syndrome and its management. *Brain* 1998; 121: 243–252.
11. Friedman J., Standaert D.G. Dystonia and its disorders. *Neurol. Clin.* 2001; 19: 681–705.
12. Nisipeanu P., Paleacu D., Korczyn A.D. Infectious and postinfectious parkinsonism. W: Watts R.L., Koller W.C. (red.). *Movement disorders. Neurologic principles & practice*. McGraw-Hill, New York 2004; 373–382.
13. Cardoso F. HIV-related movement disorders, Epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 663–668.
14. Pahwa R. Toxin-induced parkinsonism. W: Watts R.L., Koller W.C. (red.). *Movement disorders. Neurologic principles & practice*. McGraw-Hill, New York 2004; 383–394.
15. Swedo S.E., Leonard H.L., Garvey M. i wsp. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am. J. Psychiatry* 1998; 155: 264–271.
16. Pons R. Sydenham's chorea, PANDA, and other poststreptococcal neurological disorders. W: Fucht S.J., Fahn S. (red.). *Movement disorders emergencies. Diagnosis and treatment* Humana Press, Totowa, New Jersey 2005; 135–146.