Zespół parkinsonowski po obustronnej głębokiej stymulacji wzgórza z powodu drżenia samoistnego — opis dwóch przypadków

Monika Figura, Stanisław Szlufik, Dariusz Koziorowski

Klinika Neurologii Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

STRESZCZENIE

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) to jedna z najczęstszych przyczyn drżenia kinetycznego w populacji ogólnej. W większości przypadków jest to łagodne zaburzenie ruchowe, które może być kontrolowane farmakologicznie. U osób z niewystarczającą odpowiedzią na farmakoterapię i bardzo nasilonymi objawami konieczna może być implantacja elektrod do głębokiej stymulacji mózgu. Najczęściej wybieranym anatomicznym celem stymulacji jest jądro brzuszne przyśrodkowe wzgórza (VIM, *ventral intermediate thalamus*). W niniejszej pracy przedstawiono 2 przypadki chorych z ustalonym rozpoznaniem ET, u których po obustronnej implantacji elektrod układu do głębokiej stymulacji mózgu do VIM rozwinął się zespół parkinsonowski, a także omówiono diagnostykę różnicową i leczenie tych zaburzeń.

Polski Przegląd Neurologiczny 2019; 15 (1), 55–59

Słowa kluczowe: głęboka stymulacja mózgu, drżenie samoistne, jatrogenne zaburzenia ruchowe, parkinsonizm

WPROWADZENIE

Drżenie samoistne (ET, *essential tremor*) jest stosunkowo często spotykanym zaburzeniem ruchowym, występującym u prawie 5% populacji po 65. roku życia [1]. Do charakterystycznych objawów klinicznych ET należy drżenie o charakterze kinetycznym, zwykle symetryczne, dotyczące kończyn górnych. Możliwe jest również drżenie głowy, głosu czy w obrębie tułowia. Często obserwuje się poprawę i zmniejszenie natężenia objawów po spożyciu przez chorego alkoholu.

Nowa klasyfikacja drżenia opracowana w 2018 roku przez *Movement Disorders Society* uwzględnia również konieczne do rozpoznania ET kryterium czasu trwania objawów wynoszące minimum 3 lata. Ma ono na celu wykluczenie wystąpienia dodatkowych objawów neurologicznych (np. parkinsonizmu, ataksji móżdżkowej, dystonii), które mogłyby wpłynąć na ustalenie rozpoznania. Ponadto w klasyfikacji wyszczególnia się dwa podtypy ET. Pierwszy, z symetrycznym drżeniem kończyn górnych i ewentualnie współwystępującym drżeniem głosu, kończyn dolnych czy głowy, określa się jako ET. Drugi podtyp kliniczny to ET plus. Są do niego klasyfikowani ci chorzy, którzy oprócz drżenia manifestują inne objawy neurologiczne — dyskretne zaburzenia chodu, funkcji poznawczych czy cechy dystonii, jednak o bardzo niewielkim nasileniu, niepozwalające na ustalenie innego określonego rozpoznania. Co istotne, występowanie izolowanego ogniskowego drżenia, nieobejmującego kończyn górnych, na przykład drżenia głowy czy głosu, wyklucza według obecnej klasyfikacji rozpoznanie ET [2].

Leczeniem pierwszego rzutu w uciążliwym dla chorego drżeniu samoistnym według wytycznych

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Monika Figura
Szpital Bródnowski, ul. Kondratowicza 8, 03–242 Warszawa, tel. 22 326 58 15, faks 22 326 58 15, e-mail: mnkfigura@gmail.com

Copyright © 2019 Via Medica | ISSN 1734–5251 | DOI: 10.5603/PPN.2019.0012

Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN, *American Academy of Neurology*) z 2011 roku jest podawanie propranololu w dawce od 60 do nawet 320 mg/dobę, w zależności od efektów klinicznych i tolerancji leczenia, bądź prymidonu w dawce do 750 mg/dobę (klasa rekomendacji A, udowodniona skuteczność). Leczenie tymi preparatami jest jednak skuteczne u jedynie około 70% chorych. Do terapii drugiego rzutu należy między innymi leczenie gabapentyną, topiramatem, atenololem, sotalolem czy alprazolamem, w przypadku których stopień dowodów na skuteczność leczenia pozostaje niższy (poziom B, prawdopodobnie skuteczne). Po wyczerpaniu możliwości farmakologicznych metod leczenia ET lub w przypadku nieakceptowalnych działań niepożądanych kolejną interwencją terapeutyczną może być implantacja jedno- lub obustronna układu do głębokiej stymulacji mózgu (DBS, *deep brain stimulation*). Celem stymulacji w przypadku drżenia samoistnego jest jądro brzuszne pośrednie wzgórza (VIM, *ventral intermediate thalamus*). Skuteczność stymulacji elektrycznej VIM w niwelowaniu drżenia o różnej etiologii jako pierwszy opisali Benabid i wsp. [3] w 1991 roku.

Autorzy niniejszej pracy przedstawiają dwóch chorych z ET leczonych za pomocą DBS VIM, u których rozwinął się następnie zespół parkinsonowski o niejasnej etiologii. U obu pacjentek po implantacji DBS pojawiła się dyzartria i zaburzenia chodu i równowagi, częściowo zależne od stymulacji, jak również inne objawy zespołu parkinsonowskiego, które zmniejszyły się po zastosowaniu lewodopy.

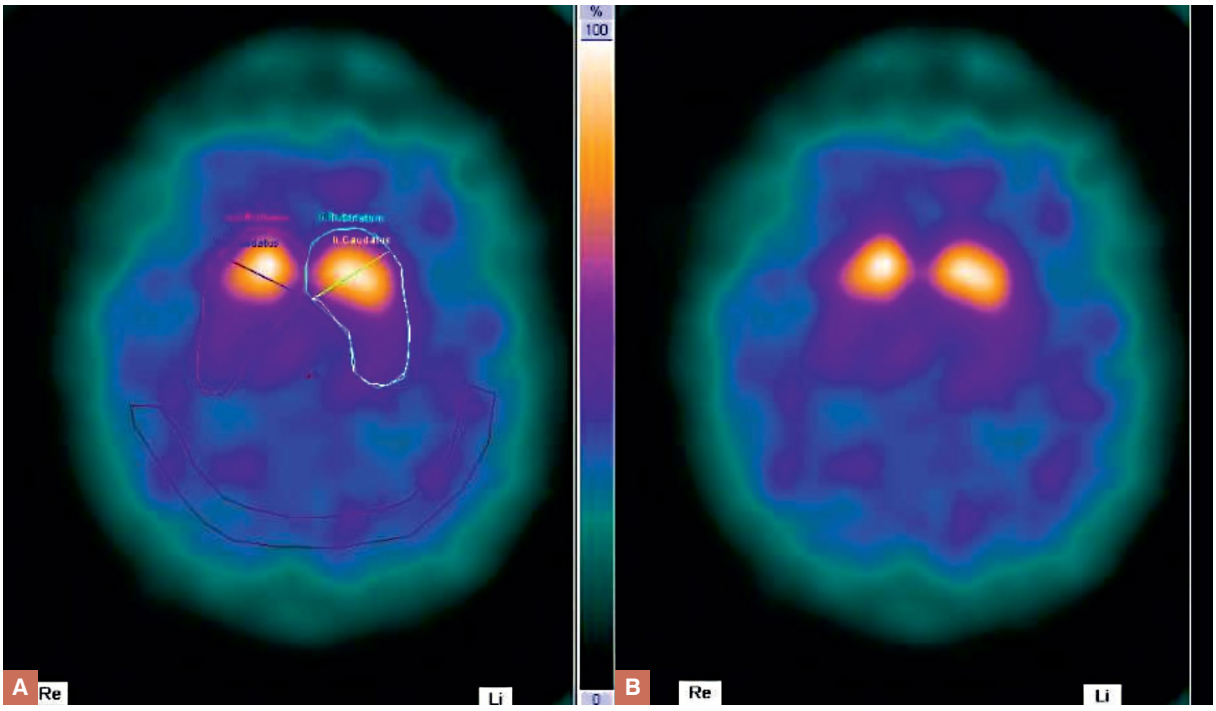
OPISY PRZYPADKÓW

Przypadek 1.

U kobiety w wieku 75 lat z utrzymującym się od 7 lat nasilonym, opornym na leczenie farmakologiczne drżeniem głowy oraz drżeniem pozycyjnym i kinetycznym kończyn górnych przeprowadzono zabieg implantacji elektrod DBS do VIM. W wywiadzie rodzinnym drżenie występowało u ojca, brata, syna i wnuka chorej, miało u nich początek w różnym wieku. W badaniu kontrolnym po zabiegu operacyjnym stwierdzono zmniejszenie drżenia kinetycznego. W pierwszych tygodniach po operacji DBS zaobserwowano bradykinezję i hipokinezję kończyn górnych i dolnych, bardziej wyrażoną lewostronnie, nieodpowiadającą na modyfikacje parametrów stymulacji. Ponadto pojawiło się asymetryczne drżenie spoczynkowe kończyn górnych. Objaw Babińskiego był obustronnie dodatni. W badaniu psychologicznym przeprowadzonym po roku od zabiegu operacyjnego stwierdzono łagodne zaburzenia poznawcze. Ponadto wykazano zaburzenia odruchów postawnych i dyzartrię. Kontrolne badania obrazowe potwierdziły prawidłową lokalizację elektrod. W próbie z lewodopą stwierdzono wyraźną poprawę po podaniu leku. Obserwowano spadek punktacji według III części *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) z 60 punktów bez leczenia (wyłączona stymulacja, brak lewodopy) do 28 punktów (włączona stymulacja i leczenie lewodopą). Efekt ten uzyskano przy dawce lewodopy z karbidopą 200 mg 3 razy/dobę. U chorej utrzymano także leczenie propranololem w dawce 40 mg 3 razy/dobę.

Przypadek 2.

Chora w wieku 59 lat z nasilonym od 8 lat drżeniem kinetycznym kończyn górnych, z niewielką przewagą prawostronną. Drżenie o mniejszym nasileniu występowało również u siostry chorej, która zmarła w przebiegu ostrego incydentu wieńcowego. W wieku 53 i 54 lat chora była leczona kolejno implantacją elektrod DBS do VIM po stronach lewej i prawej. Po drugiej implantacji pojawiły się nasilona dyzartria i zaburzenia chodu, które zmniejszyły się po modyfikacji parametrów stymulatorów. Ze względu na dobrą kontrolę drżenia i ogólną znaczną poprawę samodzielności chora zaakceptowała działania niepożądane stymulacji. Po około 12 miesiącach od implantacji drugiej elektrody DBS rozwinęły się symetryczna bradykinezja i hipokinezja oraz dystonia stopy lewej, zaburzenia równowagi i odruchów postawnych. Kontrolne badania obrazowe potwierdziły prawidłową lokalizację elektrod. Ze względu na charakter objawów włączono wówczas w trybie ambulatoryjnym na próbę leczenie lewodopą w dawce 200 mg 3 razy/dobę, po której chora odczuwała subiektywną poprawę. Wyłączenie stymulatorów wpływało na



Rycina 1A, B. Wynik badania DaTScan drugiej chorej potwierdzający znaczne obustronne zmniejszenie wychwytu znacznika w jądrach podstawy

znaczną poprawę w zakresie mowy, jednak bardzo duże nasilenie drżenia całkowicie uniemożliwiało wówczas codzienne funkcjonowanie chorej. W czasie kontrolnej hospitalizacji podjęto próbę oceny działania terapeutycznego lewodopy. Przez 2 dni obserwacji bez podawania lewodopy i z kontynuowaną stymulacją nie obserwowano pogorszenia stanu ruchowego chorej (po 62 pkt. wg III części UPDRS zarówno bez leku, jak i podczas jego podawania). Po 3 dniach od wypisania do domu u chorej rozwinęły się objawy znacznego deficytu dopaminergicznego z hipokinezją, sztywnością, pogorszeniem sprawności ruchowej w skali Hoehn i Yahra ze stopnia 3 do 5. Przywrócono ponownie wcześniejszy schemat leczenia. U chorej wykonano badanie DaTScan (*dopamine transporter [DaT]imaging*), które potwierdziło utratę komórek dopaminergicznych — obustronne obniżenie wychwytu ioflupanu ^{123}I w prążkowiu (ryc. 1).

OMÓWIENIE

Przedstawiono przypadki 2 chorych z ET, u których pojawiły się objawy zespołu parkinsonowskiego po obustronnej implantacji DBS do VIM. W pierwszej kolejności można przyjąć, że u pacjentek współistniał wcześniej słabo wyrażony klinicznie i nierozpoznany parkinsonizm, maskowany przez bardzo nasilone drżenie kinetyczne. Należy jednak podkreślić, że obie chore były obserwowane przez kilka lat, zanim ustalono rozpoznanie ET. W przypadku pierwszej pacjentki ze względu na krótki okres od operacji do pojawienia się objawów w diagnostyce różnicowej przyczyny parkinsonizmu należy uwzględnić działania niepożądane DBS.

Działania niepożądane związane z implantacją DBS do stymulacji wzgórza występują u prawie połowy chorych. Najczęstsze działania niepożądane mogą występować również w zespołach parkinsonowskich. W opracowaniu Cury i wsp. [4] wśród najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stymulacją VIM wymienili zaburzenia mowy i/lub parestezje, obserwowane u 17% chorych. U 10% pacjentów stwierdzono ataksję i/lub zaburzenia równowagi. W publikacji Mitchell i wsp. [5] w podgrupie chorych poddanych obustronnej implantacji DBS do VIM z powodu ET u prawie 25% pacjentów (10/39 osób) wystąpiły zaburzenia mowy i/lub zaburzenia funkcji poznawczych bądź

psychiatryczne. Zaburzenia chodu i równowagi obserwowano u około 10% chorych (4/39 osób). Co ciekawe, zarówno w grupie osób z zaburzeniami mowy, jak i zaburzeniami chodu i równowagi tylko u jednego pacjenta obserwowano wycofywanie się objawów w odpowiedzi na modyfikację parametrów stymulacji [5]. Nie jest to więc pewna cecha różnicująca etiologię objawów.

Patterson i wsp. [6] opisali objawy naśladujące postępujące porażenie nadjądrowe u chorego leczonego DBS VIM z powodu ET. U pacjenta po obustronnej implantacji elektrod po kilkukrotnych modyfikacjach parametrów stymulacji pojawiły się zaburzenia ruchów gałek ocznych w pionie, zaburzenia chodu i mowy, co nasunęło podejrzenie postępującego porażenia nadjądrowego. Zaburzenia gałkoruchowe znacznie się zmniejszyły po wyłączeniu stymulatorów. Utrzymywały się jednak cechy zespołu parkinsonowskiego. U pacjenta wkonano badanie DaTScan, w którym wykazano obniżenie wychwytu znacznika po prawej stronie. Z tego powodu utrzymano leczenie lewodopą z karbidopą w dawce 200 mg 3 razy/ /dobę [6].

Parkinsonizm jako działanie niepożądane DBS jest opisywane stosunkowo często w przypadku, gdy celem stymulacji jest część wewnętrzna gałki bladej (GPi, *internal globus pallidus*). W pracy Mahlknechta i wsp. [7] w ocenie według części ruchowej skali *Movement Disorder Society* (MDS) UPDRS chorzy leczeni za pomocą DBS do GPi otrzymywali średnio 14 punktów w porównaniu z 3 punktami w grupie leczonej za pomocą leków i podań toksyny botulinowej. Głównymi cechami zespołu parkinsonowskiego w tej grupie były bradykinezja i zaburzenia w zakresie objawów osiowych, jak na przykład pochylona sylwetka, sztywność szyi. Schrader i wsp. [8] również opisali zaburzenia chodu (chód szurający, z przymrożeniami) jako działanie niepożądane stymulacji u 6 osób z grupy 71 chorych leczonych DBS GPi z powodu dystonii o różnej lokalizacji i etiologii.

U drugiej chorej po wystąpieniu zależnych od stymulacji zaburzeń mowy i chodu do czasu pojawienia się kolejnych objawów zespołu parkinsonowskiego upłynęło około 12 miesięcy. Z tego powodu w tym przypadku można podejrzewać, że drżenie samoistne było u chorej objawem poprzedzającym rozwój zespołu parkinsonowskiego, prawdopodobnie w przebiegu choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*). W literaturze informuje się nawet o 2–4-krotnie większym ryzyku zachorowania na chorobę Parkinsona wśród chorych na drżenie samoistne w porównaniu ze zdrową populacją [9]. Inni autorzy z kolei podkreślają brak wystarczających dowodów na wskazanie ET jako czynnika prognostycznego rozwoju PD, w tym brak podstaw histopatologicznych i klinicznych (brak występowania anosmii, odpowiedzi na lewodopę w ET) do takich wniosków. U chorych z przypadkowo znalezionymi w badaniu histopatologicznym ciałami Lewy'ego nie obserwuje się również większej zachorowalności na ET [10].

W badaniach histopatologicznych opisywano patologię ciał Levy'ego w pniu mózgu u 24,4% chorych na ET. Dominującymi zmianami u większości chorych były jednak zanik móżdżku, zmniejszenie liczby komórek Purkinjego i większa liczba form „torpedowatych" tych komórek, świadcząca o ich uszkodzeniu [11]. Przypadek drugiej chorej wydaje się zbliżony do opisanego w pracy Patterson i wsp. [6] przypadku chorego z cechami porażenia nadjądrowego, w którym cechy atypowe zespołu parkinsonowskiego wywołane były przez stymulację, jednak badanie DaTScan potwierdziło deficyt dopaminergiczny.

Obecnie nie ma dowodów sugerujących wpływ głębokiej stymulacji mózgu na zwiększenie ryzyka występowania idiopatycznej PD u osób z ET. Można tylko spekulować, że u niewielkiej grupy pacjentów z drżeniem samoistnym i współwystępującą przedkliniczną postacią PD implantacja elektrod do ośrodkowego układu nerwowego oraz związany z tym miejscowy stan zapalny mogą być punktem spustowym rozwoju pełnoobjawowej choroby.

PODSUMOWANIE

Niektóre z objawów parkinsonowskich (dyzartria, zaburzenia chodu i równowagi) u osób leczonych DBS VIM z powodu drżenia mogą być indukowane za pomocą stymulacji. Istotna jest więc ocena możliwości poprawy stanu ruchowego chorego

przez modyfikację parametrów stymulacji. Bradykinezja i drżenie spoczynkowe, które pojawiły się u opisanych przez autorów chorych, prawdopodobnie były jednak związane ze zmianami zwyrodnieniowymi w układzie dopaminergicznym, za czym przemawiają obraz DaTScan oraz poprawa po leczeniu lewodopą. Dlatego celowe wydaje się rutynowe wykonywanie badania DaTScan przed implantacją elektrod do DBS u chorych z drżeniem w celu ustalenia współwystępowania przedklinicznej dysfunkcji dopaminergicznej oraz optymalizacji wyboru celu dla stymulacji.

Opisane przypadki zaprezentowano podczas XXIII Zjazdu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego w Gdańsku, 11–14.10.2017 roku — plakat numer 2052.

PIŚMIENNICTWO

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Mov Disord. 2010; 25(5): 534–541, doi: 10.1002/mds.22838, indexed in Pubmed: 20175185.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord. 2013; 28(7): 863–873, doi: 10.1002/mds.25475, indexed in Pubmed: 23649720.
3. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. Lancet. 1991; 337(8738): 403–406, indexed in Pubmed: 1671433.
4. Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia. Neurology. 2017; 89(13): 1416–1423, doi: 10.1212/WNL.0000000000004295, indexed in Pubmed: 28768840.
5. Mitchell KT, Larson P, Starr PA, et al. Benefits and risks of unilateral and bilateral ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for axial essential tremor symptoms. Parkinsonism Relat Disord. 2019; 60: 126–132, doi: 10.1016/j.parkreldis.2018.09.004, indexed in Pubmed: 30220556.
6. Patterson A, Okun MS, Hess C. High-voltage VIM region deep brain stimulation mimicking progressive supranuclear palsy. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY). 2017; 7: 449, doi: 10.7916/D80G3QWB, indexed in Pubmed: 28373925.
7. Mahlknecht P, Georgiev D, Akram H, et al. Parkinsonian signs in patients with cervical dystonia treated with pallidal deep brain stimulation. Brain. 2018; 141(10): 3023–3034, doi: 10.1093/brain/awy217, indexed in Pubmed: 30165511.
8. Schrader C, Capelle HH, Kinfe TM, et al. GPi-DBS may induce a hypokinetic gait disorder with freezing of gait in patients with dystonia. Neurology. 2011; 77(5): 483–488, doi: 10.1212/WNL.0b013e318227b19e, indexed in Pubmed: 21775741.
9. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, et al. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008; 80(4): 423–425, doi: 10.1136/jnnp.2008.147223, indexed in Pubmed: 19289477.
10. Adler CH, Shill HA, Beach TG. Essential tremor and Parkinson's disease: lack of a link. Mov Disord. 2011; 26(3): 372–377, doi: 10.1002/mds.23509, indexed in Pubmed: 21284040.
11. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. Brain. 2007; 130(Pt 12): 3297–3307, doi: 10.1093/brain/awm266, indexed in Pubmed: 18025031.