

Atypické parkinsonské syndromy

Ondřej Fiala

Institut neuropsychiatrické péče (INEP)

4. lékařská fakulta, Univerzita Karlovská, Praha

Poděkování:

Doc. MUDr. Petr Dušek, Ph.D.

- za zapůjčení snímků MRI
- podklady k DaTscan, NPH, a sekundárním PS

Parkinsonský syndrom (PS)

► Parkinsonský syndrom

- bradykineze
- rigidita
- klidový třes



► Parkinsonova nemoc

- presynaptická porucha
- zachovaná odpověď na dopaminergní léčbu

80%

► Red flags



- Časný rozvoj:
 - porucha chůze
 - posturální instabilita s pády
 - autonomní dysfunkce
 - těžká dysartrie
 - kognitivní deficit
- PS je na DKK (>3 roky)
- Bez progresu (>5 let)
- Užívání antipsychotik
- Normální DaTscan



- Symetrické postižení
- Mozečkové příznaky
- Dystonie
- Okohybná porucha
- Pyramidové jevy
- Apraxie, afázie
- Respirační poruchy (stridor)

► Parkinsonské syndromy

- pre- a postsynaptická porucha
- dopaminergní odpověď nízká nebo chybí

20%

PS etiologie

PN

I. Primary (Idiopathic) parkinsonism

Parkinson disease

Juvenile parkinsonism (Ishikawa and Miyatake, 1995)

PSP

II. Multiple system degenerations (parkinsonism-plus)

Progressive supranuclear palsy

Multiple system atrophy

Lytico-bodig or parkinsonism-dementia-ALS complex of Guam

Corticobasal degeneration

Progressive pallidal atrophy (primary pallidal degeneration)

Parkinsonism-dementia complex

Pallidopyramidal disease (PARK15) (Remy et al., 1995; Horstink et al., 2010)

MSA

CBD

DLB

III. Heredodegenerative parkinsonism

Hereditary juvenile dystonia-parkinsonism (Ishikawa and Miyatake, 1995)

Autosomal dominant Lewy body disease (Wszolek et al., 1995)

Huntington disease

Wilson disease

Hereditary ceruloplasmin deficiency

Neurodegeneration with brain iron accumulation

- Aceruloplasminemia
- Neuroferritinopathy
- Pantothenate kinase associated neurodegeneration (PKAN)
- PLA2G6 associated neurodegeneration (PLAN)
- Fatty acid hydroxylase associated neurodegeneration (FAHN)
- ATP13A2 mutation (Kufor-Rakeb disease) and lysosomal disorders
- Woodhouse-Sakati syndrome (WSS)

Spinocerebellar ataxia (SCA) type 2, 3, 6, 12, 21

Frontotemporal dementia

Progressive autosomal dominant parkinsonism with central hypoventilation, depression, apathy, and weight loss (Perry syndrome) (Tsuboi et al., 2002)

Gerstmann-Strausler-Scheinker disease

Familial progressive subcortical gliosis (FPSG) (Lanska et al., 1994)

Lubag (X-linked dystonia-parkinsonism) (Wilhelmsen et al., 1991)

Familial basal ganglia calcification (bilateral striopallidodentate calcinosis; Fahr's disease) (Manyam et al., 2001; Brodaty et al., 2002; Oliveira et al., 2004)

Mitochondrial cytopathies with striatal necrosis

Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Åberg et al., 2000)

Juvenile parkinsonism with neuronal intranuclear inclusions (O'Sullivan et al., 2000)

Familial parkinsonism with peripheral neuropathy

Parkinsonian-pyramidal syndrome (Nisipeanu et al., 1994)

Neuroacanthocytosis (Rinne et al., 1994)

Hereditary hemochromatosis (Nielsen et al., 1995; Costello et al., 2004)

Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) (Hagerman et al., 2008)

Autosomal dominant striatal degeneration with dysarthria and gait disorder (5q13-5q14) (Kuhlenbaumer et al., 2004)

Progressive external ophthalmoplegia and parkinsonism associated with *POLG1* mutation (Hudson et al., 2007; Milone and Massie, 2010)

Sensory ataxic neuropathy dysarthria and ophthalmoparesis (SANDO) with parkinsonism and dystonia with *POLG1* mutation (McHugh et al., 2010)

Progressive encephalopathy with rigidity (with glycine receptor antibodies)

IV. Secondary (acquired, symptomatic) parkinsonism

Infectious: postencephalitic, AIDS, subacute sclerosing panencephalitis, CJD, prion diseases

Immunologic and paraneoplastic: voltage-gated potassium channel autoimmunity

Drugs: dopamine receptor-blocking drugs (antipsychotic, antiemetic drugs), reserpine, tetrabenazine, α -methyl-dopa, lithium, flunarizine, cinnarizine, ecstasy (MDMA), cyclosporine, (Mintzer et al., 1999)

Toxins: 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, CO, Mn, Hg, CS₂, cyanide (Rosenow et al., 1995), methanol, ethanol, organophosphates (Bhatt et al., 1999)

Vascular: multi-infarct, Binswanger disease, Sjögren syndrome

Trauma: pugilistic encephalopathy

Other: parathyroid abnormalities, hypothyroidism, hepatocerebral degeneration (Burkhard et al., 2003), alcohol-induced coma and respiratory acidosis with bilateral pallidal lesions (Kuoppamäki et al., 2005), brain tumor, brain stem astrocytoma (Cicarelli et al., 1999), normal pressure hydrocephalus (NPH), noncommunicating hydrocephalus, syringomyelia, hemiatrophy-hemiparkinsonism, wasp sting, peripherally induced tremor and parkinsonism, and psychogenic

infekt

imunit

léky

toxiny

vaskul

léze

metab

NPH

Sekundární PS = často reverzibilní příčina

Metabolicko-toxická

- Polékový PS
- Wilsonova nemoc
- Intoxikace
- Hepatální encefalopatie
- Kalcifikace BG
- Paraneoplastický PS

Strukturální - difúzní

- Normotenzní hydrocefalus
- Vaskulární encefalopatie

Strukturální - fokální

- Tumor
- CMP (strategický infarkt)
- Encefalitida
- Demyelinizace

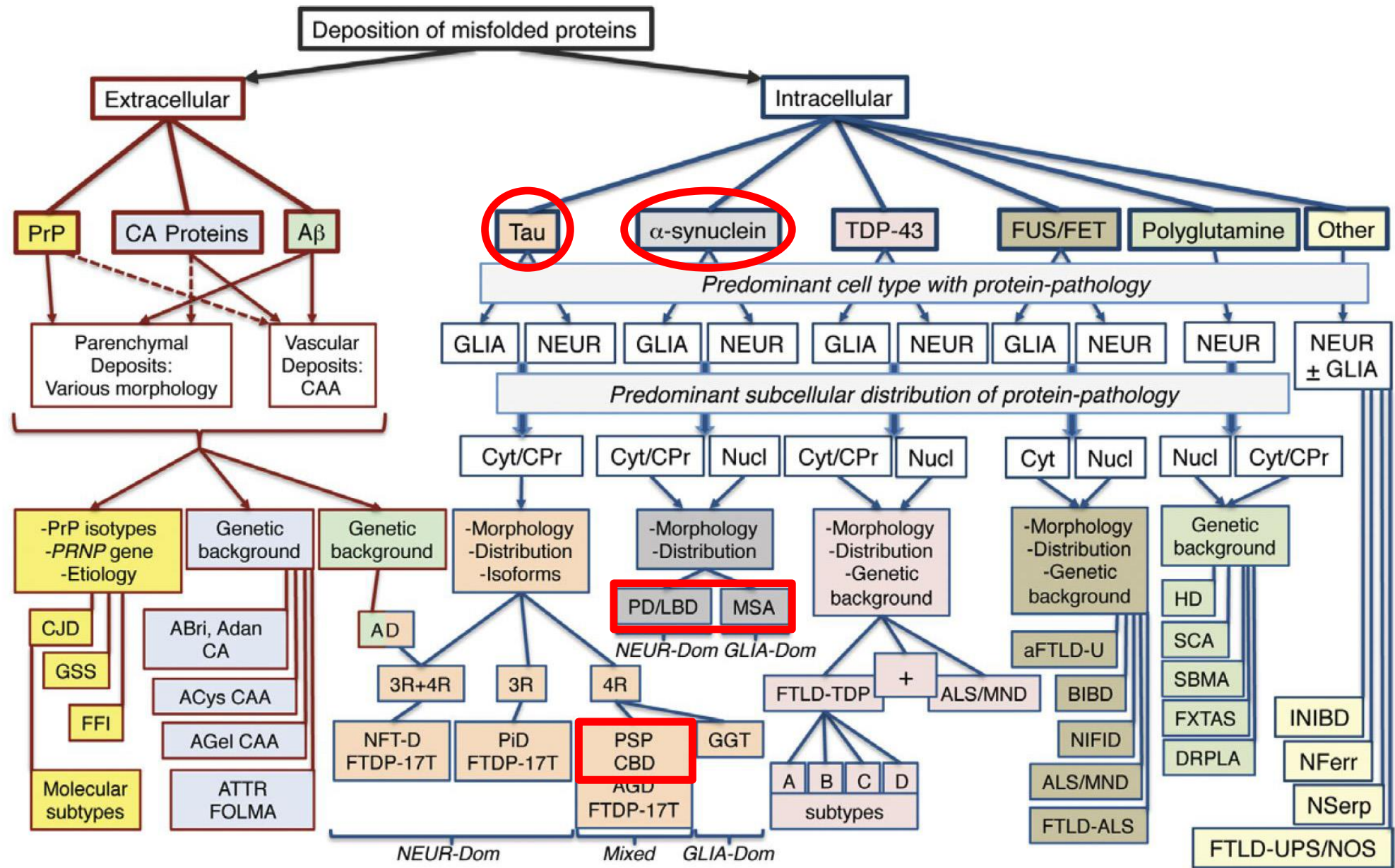
Funkční

SCA

fční

Atypické PS (APS)

- ▶ **PSP** - progresivní supranukleární obrna
 - ▶ **MSA** - multisystémová atrofie
 - ▶ **CBD** - kortikobazální degenerace
 - ▶ **DLB** - demence s lewyho tělísky
-
- ▶ Sporadická rychle progredující neurodegenerativní onemocnění
 - ▶ Starší věk (vznik > 45 let, průměr 60 let)
 - ▶ Špatná prognóza, kauzální terapie neexistuje
 - ▶ Prevalence 5 : 100.000 (0,005%) x PN > 65 let (2%)





PSP

progresivní supranukleární obrna

Příznaky PSP → Paréza pohledu, Posterior (retrocollis, pády dozadu), kouká jako Puk

► Motorické

- PS, symetrický, axiální převaha, ↑ akineze
- Třes nebývá nebo není dominantní
- Otáčení celého těla „en block“
- Posturální instabilita, pády zejména dozadu
- Dystonie (hlava, obličej, šíje, trup, končetiny)
 - retrakce víček (řídké mrkání)
 - strnulý „užaslý“ výraz obličeje
 - blefarospasmus / apraxie otvírání víček
 - retrocollis, hyperextenze trupu
 - HKK - „pointing gun“ ruka
- Dysartrie (hypokinet.-spastická / dystonie)
 - hypofonie (akineze respir. svalů)
- Dysfagie (aspirace, malnutrice, dehydratace)

► Porucha okulomotoriky

- Paréza vertikálního pohledu (zejména dolů)
 - supranukleární - výbavnost okulocefalického reflexu
 - otáčení celé hlavy za zvukovým podnětem
- Sakadické intruze (pohyby narušující fixaci)

► Poruchy spánku

- Insomnie - ↑ latence, přerušovaný, ↓ non-REM fáze

► Kognitivní deficit

- Většina nemocných, rychlá progresse do demence
- Frontální příznaky, exekutivní deficit, ↓ fluence řeči, perseverace („applause sign“)

► Psychiatrické příznaky

- Poruchy chování: apatie, impulzivita, iritabilita
- Úzkost a deprese relativně méně často

PSP - fenotypy

Table 1 Clinical phenotypes associated with PSP pathology

Phenotype	Abbreviation	Description/key features
PSP-Richardson's syndrome	PSP-RS	Vertical ocular motor dysfunction, early onset postural instability and falls
PSP-ocular motor	PSP-OM	Predominant ocular motor dysfunction
PSP-postural instability	PSP-PI	Predominant postural instability
PSP-parkinsonism	PSP-P	Clinical phenotype resembling Parkinson's disease (later development of symptoms of PSP-RS)
PSP-frontal	PSP-F	Behavioral or frontal cognitive presentation (can be similar to behavioral variant frontotemporal dementia)
PSP-progressive gait freezing	PSP-PGF	Presentation with an isolated gait disorder with start hesitation and progressive freezing of gait
PSP-corticobasal syndrome	PSP-CBS	Corticobasal syndrome (1 movement disorder sign and 1 cortical sign)
PSP-speech/language disorder	PSP-SL	Progressive apraxia of speech and/or nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia
PSP-primary lateral sclerosis ^a	PSP-PLS	Primary lateral sclerosis
PSP-cerebellar ataxia ^a	PSP-C	Cerebellar ataxia as initial and predominant symptom

PSP - klinický obraz

► Výraz obličeje

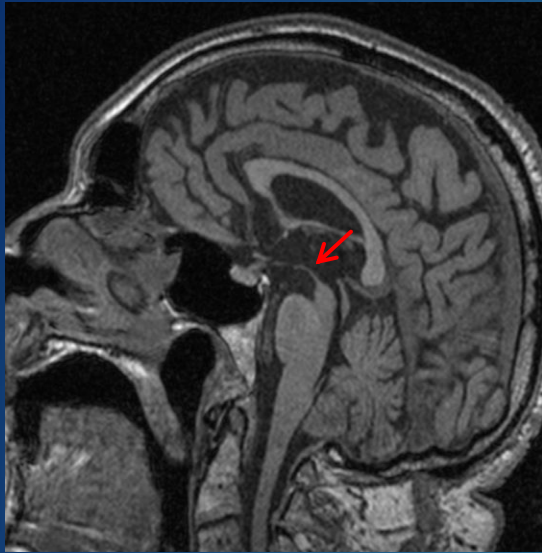
► „Pointing gun“ ruka



PSP - klinický obraz

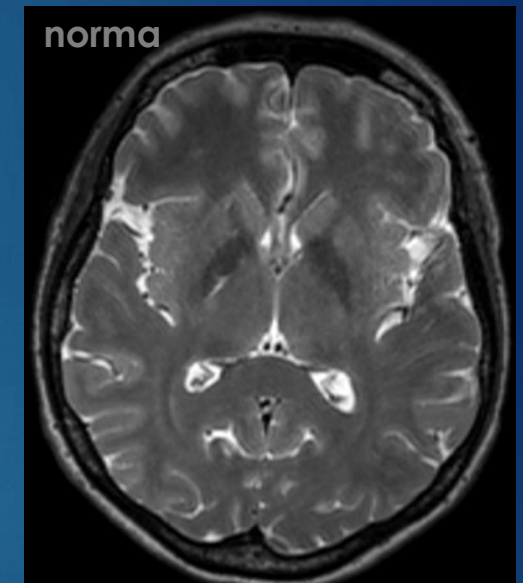
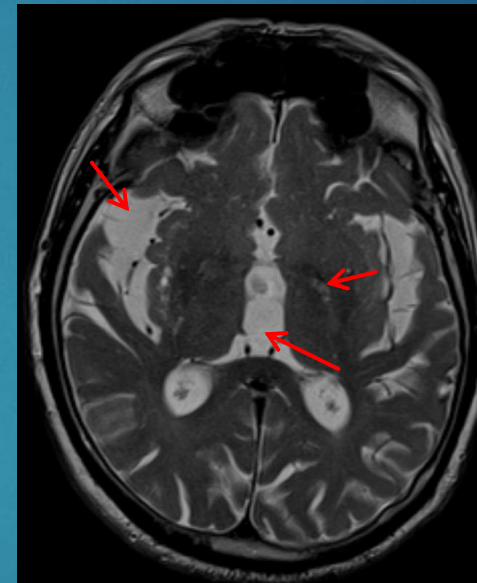


► **Mid-sagitální řez - extenze šíje, atrofie mesencefala - příznak kolibříka / tučňáka**

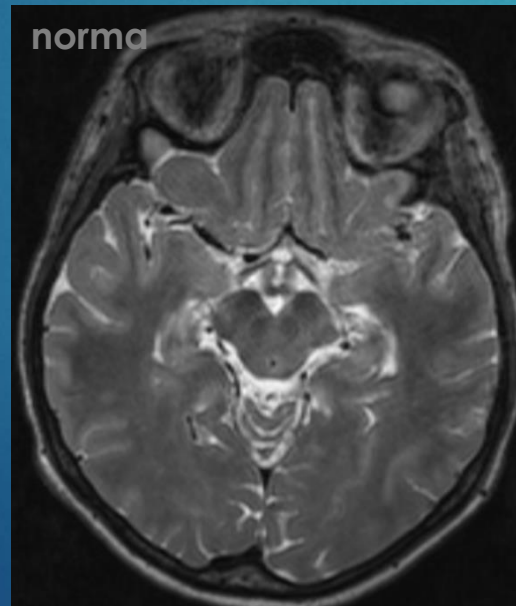
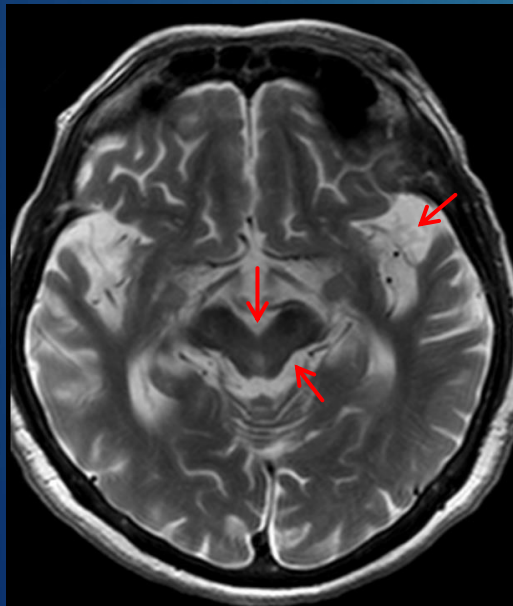


► **Axiální řez v úrovni BG**

- **globální atrofie ($F > O$)**
- **dilatace III. komory a insulárních cisteren**
- **akumulace ferritinu symetricky v GP**



► **Axiální řez v úrovni mesencefala**



- **atrofie mesencefala**
- **příznak svlačce / mickey mouse sign**
- **globální atrofie**



MSA

multisystémová atrofie

Příznaky MSA

α -synuklein

→ Autonomní dysfunkce, Anteflexe, Ataxie

► Motorické

- PS často jen s mírnou asymetrií
- Posturální instabilita, pády
- Dysartrie (hypokinetická), dysfagie
- Inspirační stridor (m. cricoarytenoidus post.)
- Dystonie (hlava, obličej, trup, končetiny)
 - antecollis, camptocormie, pisa
- Deformity HKK a DKK (poškození striata)
- Mozečkový syndrom
- Pyramidové příznaky (reflexy, PJI, spasticita)

► Poruchy spánku

- Porucha chování v REM spánku (RBD)
- Syndrom spánkové apnoe

► Autonomní dysfunkce

- Ortostatická a postprandiální hypotenze
- Hypertenzní špičky (v noci, v leže), poruchy rytmu ♥
- Otoky DKK (lymfedém)
- Poruchy mikce, erektilní dysfunkce
- Poruchy termoregulace, chladná akra, anhidróza
- Snížená peristaltika GIT Při infekci často chybí teplota!

► Psychiatrické příznaky

- Úzkost, deprese, emoční labilita, agitovanost, apatie

► Kognitivní deficit

- Mírný, pomalá progres, demence jen 15%
- Exekutivní, vizuo-prostorový a -konstrukční deficit

► Bolest

- Atrofie locus coeruleus (descendentní inhibiční systém)

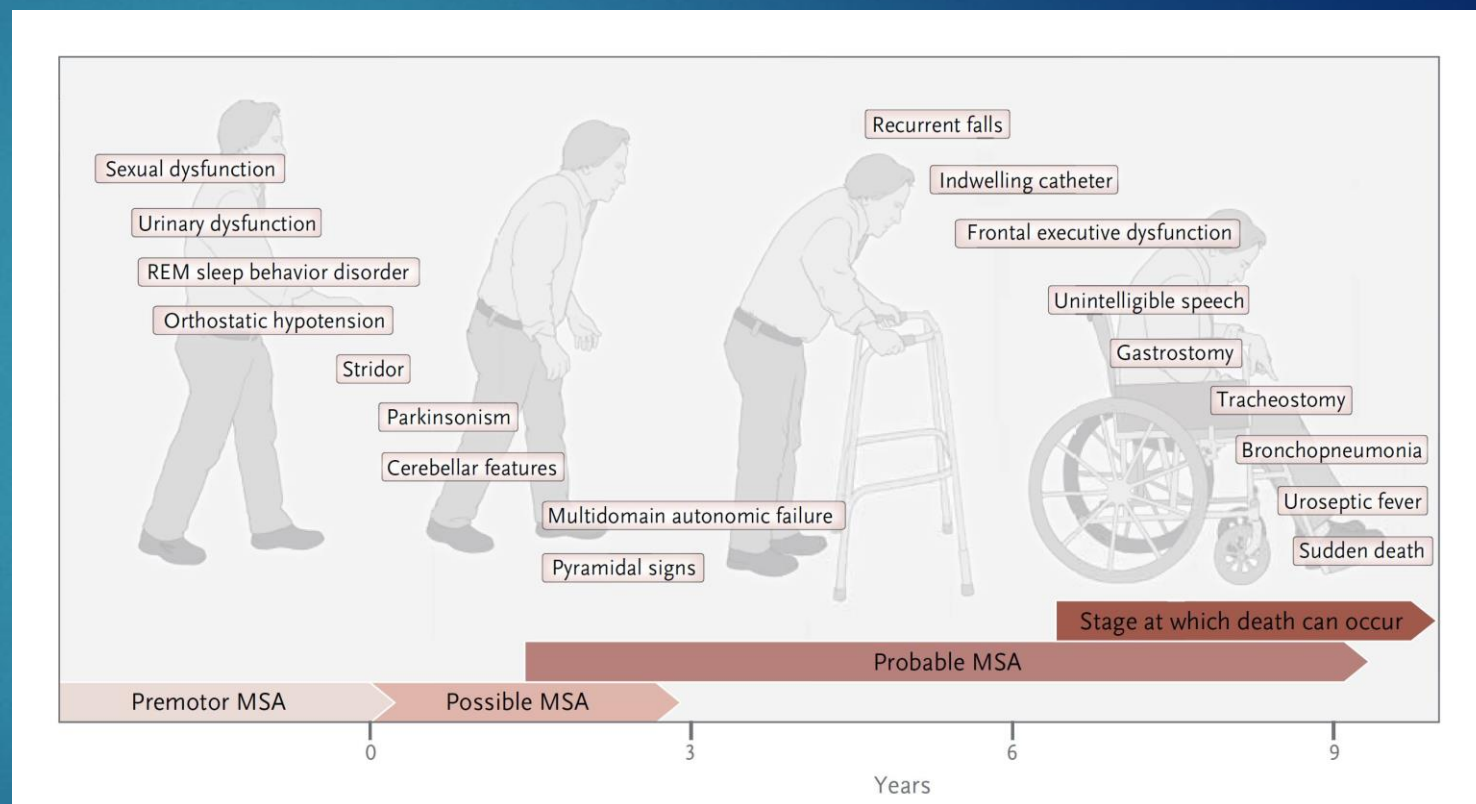
MSA - fenotyp a průběh

► MSA-P (80%)

- parkinsonský syndrom
- porucha chůze, pády

► MSA-C (20%)

- cerebelární syndrom
- ataxie stoje a chůze
- ataxie končetin



MSA - klinický obraz

- ▶ Striatální ruka



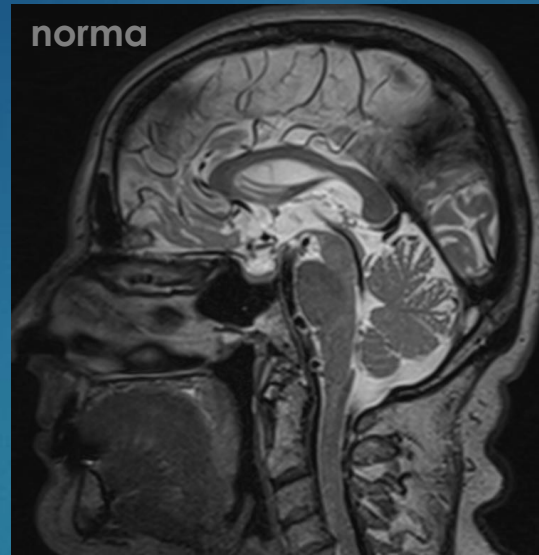
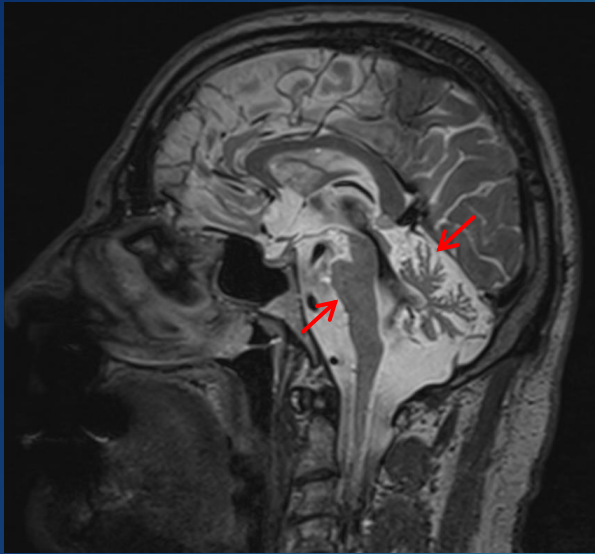
MSA - stridor



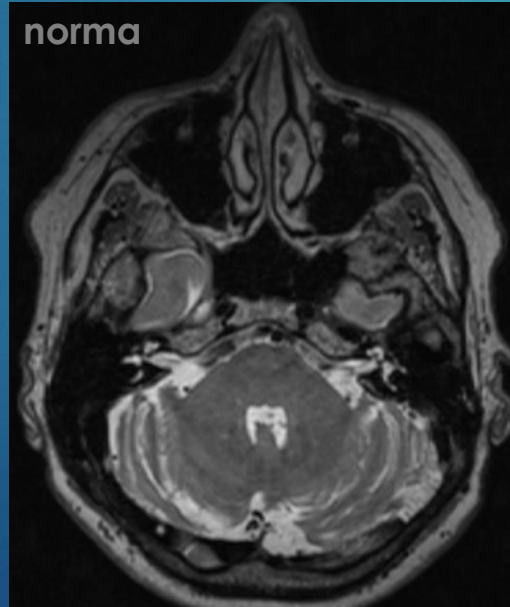
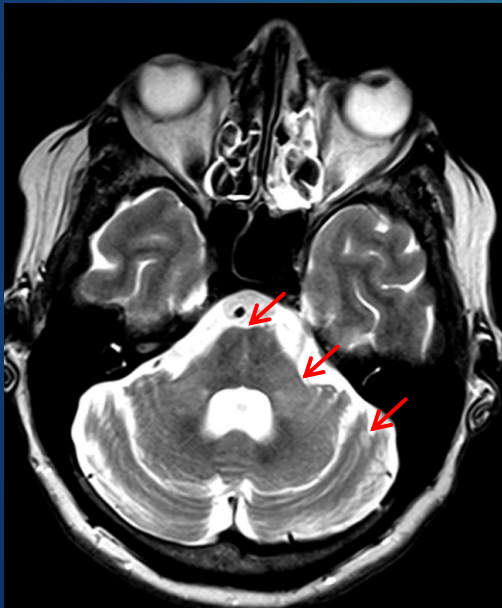
MSA - ortostatický test

- ▶ 5 minut vleže (nepodložená hlava)
- ▶ rychlá vertikalizace do stoje
- ▶ měření TK a TF ve stoje (v 1., 2. a 3. minutě)
- ▶ **sysTK pokles o > 30 torrů**
- ▶ **diaTK pokles o > 15 torrů**
- ▶ **bez reaktivního vzestupu TF (resp. $< 20/\text{min}$)**

► Mid-sagitální řez - atrofie pontu a cerebella (MSA-C)

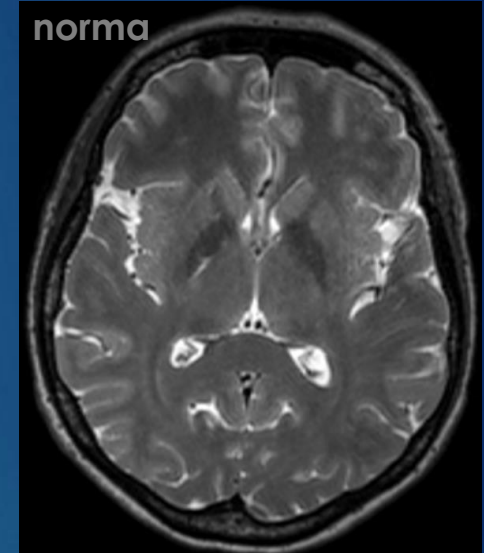
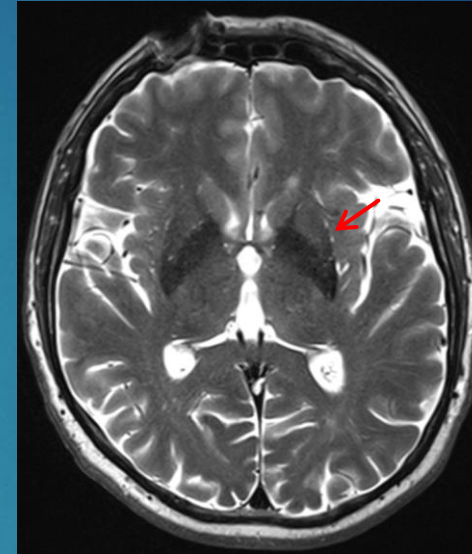


► T2 axiální řez v úrovni pontu



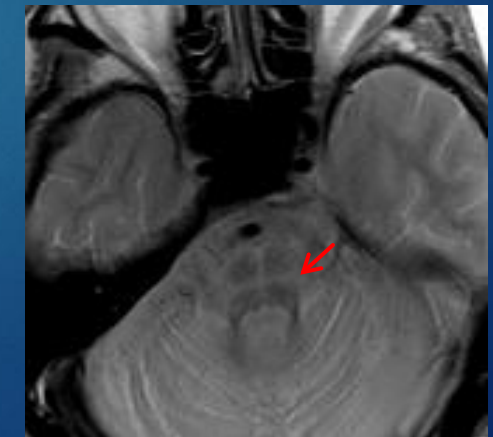
► Axiální řez v úrovni BG - (MSA-P)

- atrofie Put, asymetrická, koreluje s klinikou
- depozita ferritinu latero-dorsálně v Put
- T2 hypersignální lem Put



► Proton densitně vážený obraz

- atrofie cerebella
- atrofie (+ ↑ T2 signál) středních mozečkových stonků
- příznak kříže
 - degenerace pontu a pontocerebellárních spojů s ušetřením tr. corticospinalis





CBD

kortikobazální degenerace

CBD - příznaky

► Kortikobazální syndrom

► Příznaky poruchy bazálních ganglií

- PS asymetrický, posturální instabilita, pády
- Dystonie (zejména HKK)
- Myoklonus

► Příznaky kortikální poruchy

- Apraxie
- Alien-hand
- Afázie
- Poruchy gnostických funkcí - astereognozie, agrafestezie,
- Frontální příznaky, exekutivní a vizuoprostorový deficit

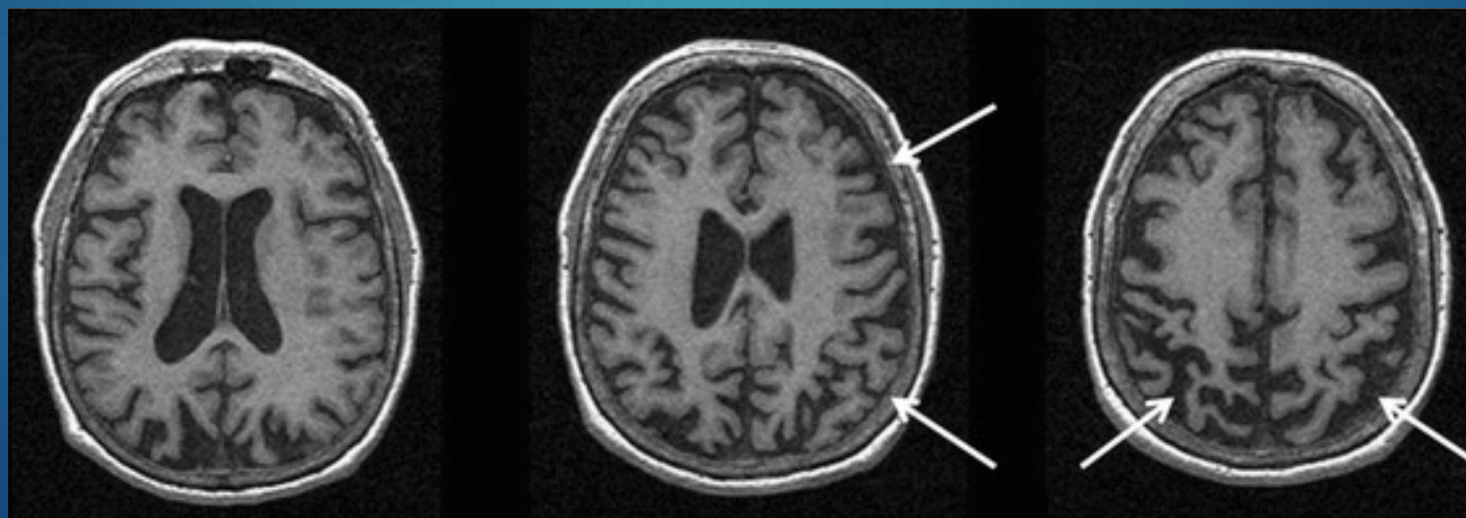
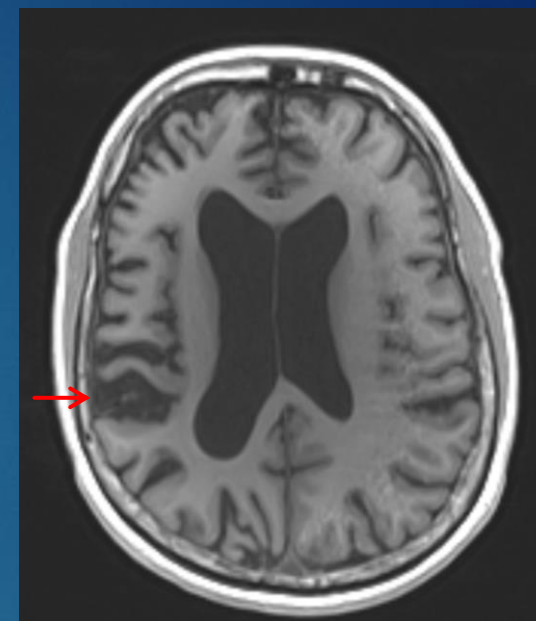
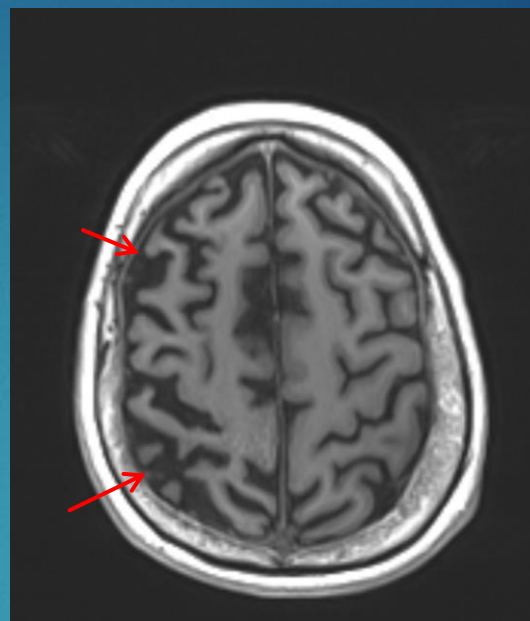
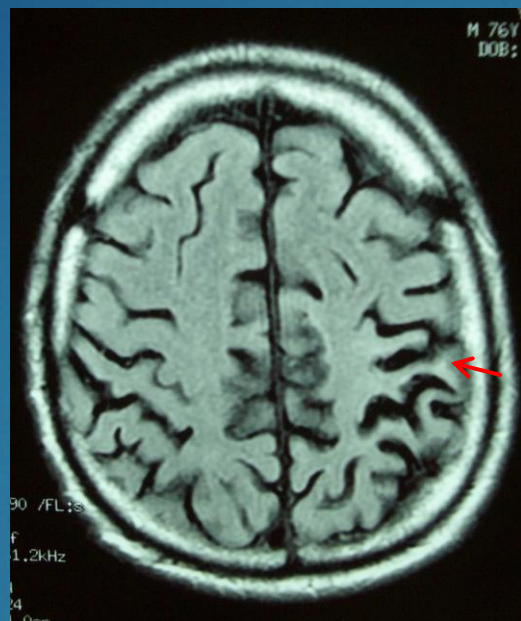
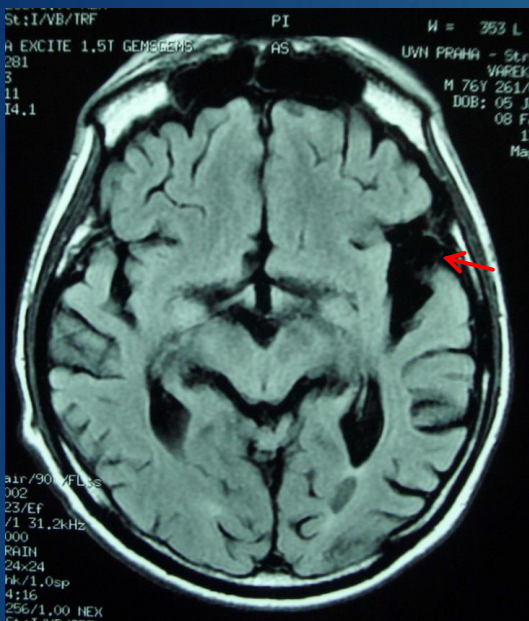
► Psychiatrické příznaky

- Poruchy chování: apatie, impulzivita, iritabilita
- Úzkost a deprese

CBD - klinický obraz



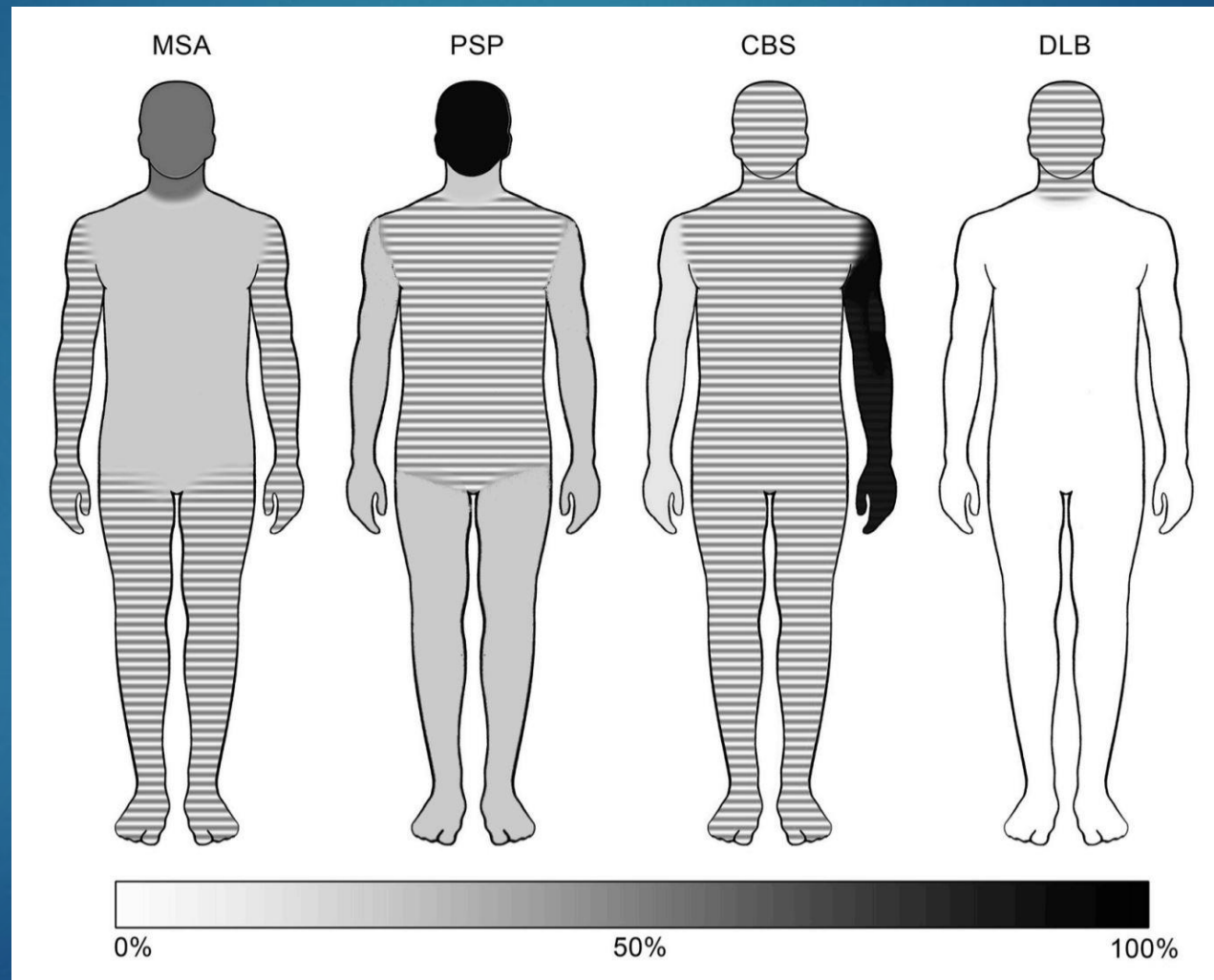
► Axiální řezy v úrovni mesencefala a kortexu - asymetrická globální atrofie, koreluje s klinikou



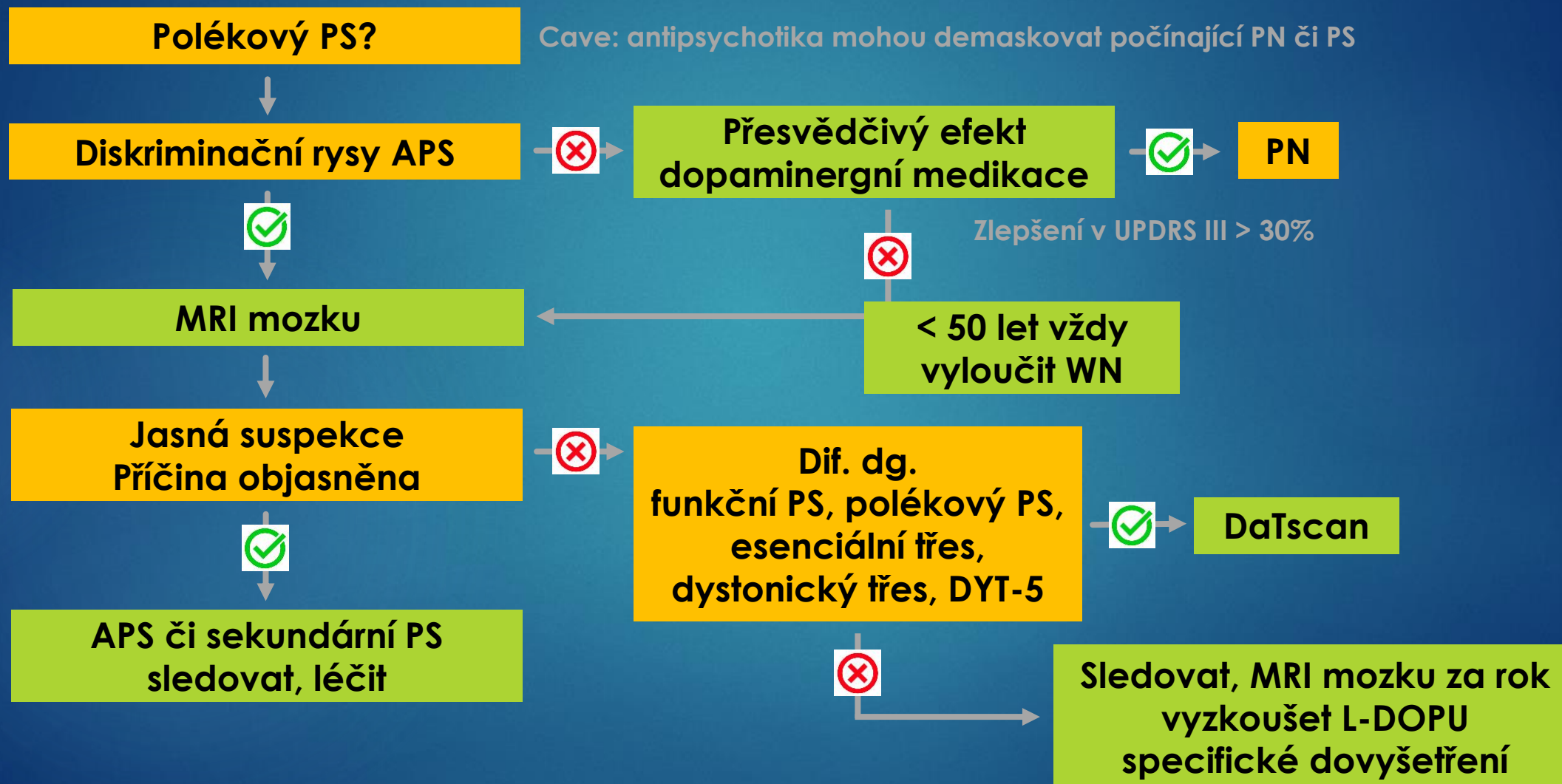
APS - srovnání

	PSP	MSA	CBD
Hlavní diskriminační rysy	- symetrický PS - vert. paréza pohledu - retrocollis, pády dozadu - retrakce víček - blefarospasmus - nebývá třes - rychlý nástup demence	- mírně asymetrický PS - autonomní dysfunkce - antecollis, camptocormie - inspirační stridor - mozečkový syndrom - RBD - kognice dlouho zachována	- asymetrický PS - alien hand - dystonie HK - myoklonus - apraxie - agnózie - demence
MRI mozku	- atrofie mesencefala (kolibřík, mickey mouse) - globální atrofie - rozšíření III. komory - symetricky ferritin v GP	- atrofie pontu (příznak kříže) - atrofie cerebella a středních mozečkových stonků - atrofie putamen + v T2 hypersignální lem	- asymetrická globální atrofie

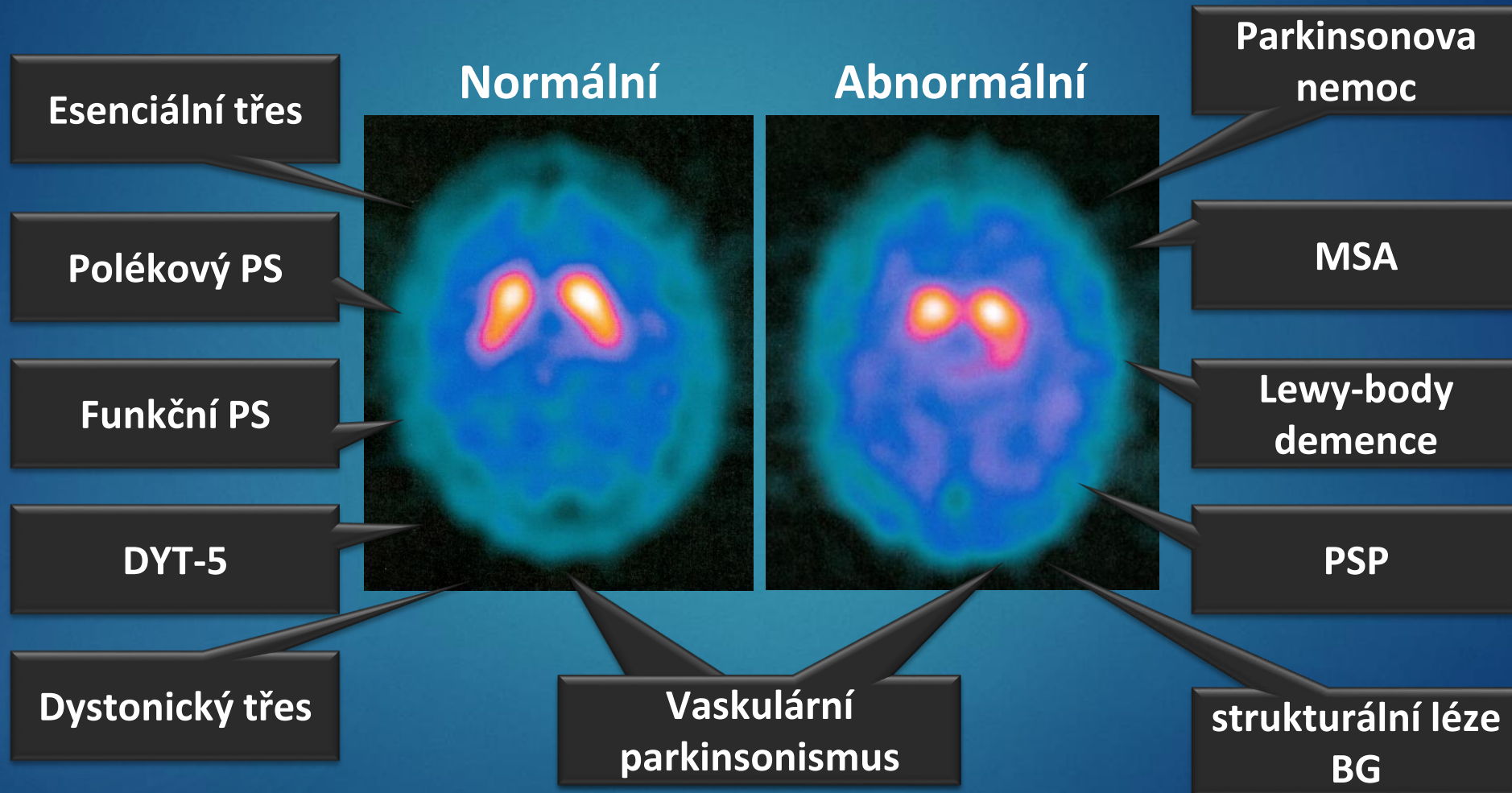
APS - výskyt dystonie



PS - diagnostika



DaTscan®



APS - léčba

příznak	farmakologická	nefarmakologická
Parkinsonský syndrom	L-DOPA 1500-2000mg (může zhoršit ortostat. hypotenzi!) amantadin 300-600mg biperiden 2-6 mg	fyzioterapie, ergoterapie kompenzační pomůcky bezbariérové úpravy bydlení
Poruchy stoje a chůze	amantadin 300-600 mg	viz. výše
Dystonie	botulotoxin clonazepam 1,5-6 mg amantadin 300-600 mg	
Dysartrie	L-DOPA 1500-2000mg	logopedická cvičení
Dysfagie	L-DOPA 1500-2000mg	zahušťovadla, RHB polykání NG sonda, PEG
Mozečkový třes	propranolol 40-240mg primidon 125-750 mg clonazepam 1,5-6 mg	ergoterapie

APS - léčba

příznak	farmakologická	nefarmakologická
Ortostatická hypotenze	midorin 2,5-5mg fludrokortizon 0,05-0,3mg	ráno vypít 4-5 dl studené vody zvýšený příjem tekutin kompresní punčochy až do třísel
Postprandiální hypotenze	viz. výše	jíst častěji malé porce jídla
RBD	clonazepam 0,5-2 mg	snížit riziky pádu a zdranění
Syndrom spánkové apnoe		CPAP, BPAP
Stridor		CPAP, treacheostomie
Kognitivní deficit	kognitiva fungují jen DLB	kognitivní RHB
Dále nutné řešit: poruchy mikce / sexuální poruchy / úzkost / deprese / psychotické projevy / poruchy chování edukace rodiny / sociální podpora / paliativní péče		



NPH

normotenzní hydrocefalus

NPH - epidemiologie, příznaky

- ▶ Obvykle > 60 let / prevalence 50-500 : 100.000 (5% demencí)
- ▶ Komunikující hydrocefalus / účinná léčba / co nejdříve!
- ▶ Hakimova trias:
 - 1) Frontální porucha (apraxie) chůze
 - semiflekční držení DKK / široká báze / strach z volného prostoru / pády
 - krátké kroky / nízký zdvih / porucha iniciace chůze / zarázy a hesitace
 - synkineze obvykle přítomny / hybnost DKK vleže zachována (šlapání na kole)
 - dříve syndrom atázie-abázie-bazofobie / lakunérská chůze / parkinsonismus dolní poloviny těla
 - 2) Kognitivní deficit
 - zpomalení PM tempa, porucha krátkodobé paměti, apatie, abulie
 - 3) Inkontinence
- ▶ Další příznaky:
 - variabilně projevy parkinsonského syndromu, deprese

NPH - klinický obraz



NPH - CT

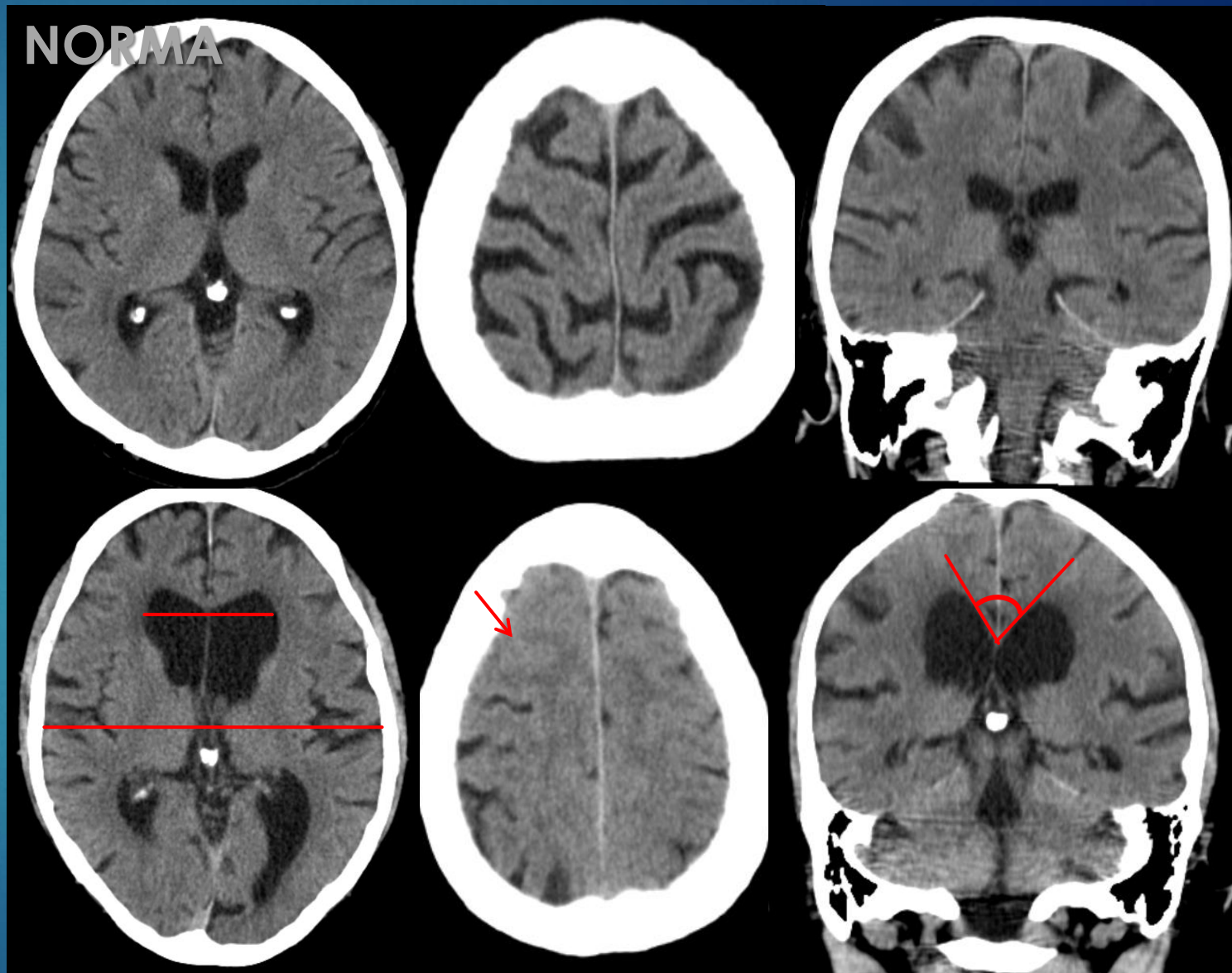
- dilatace komor
- ostrý úhel CC $< 90^\circ$
- zúžení SA prostor vertexu

Evansův index = poměr

největší rozměr frontálních
rohů postranních komor

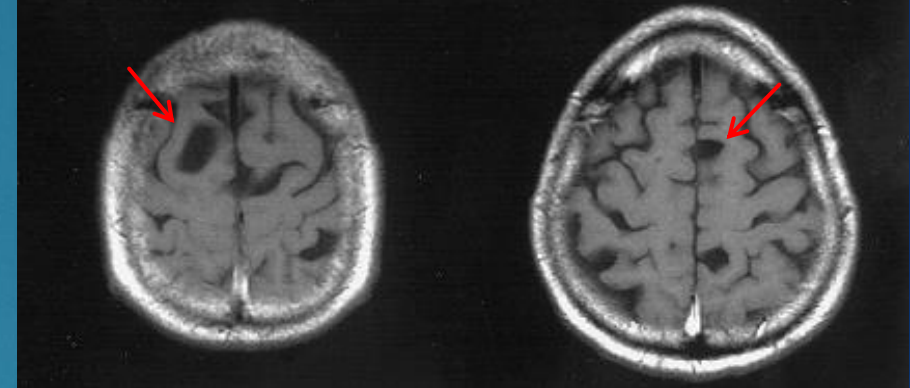
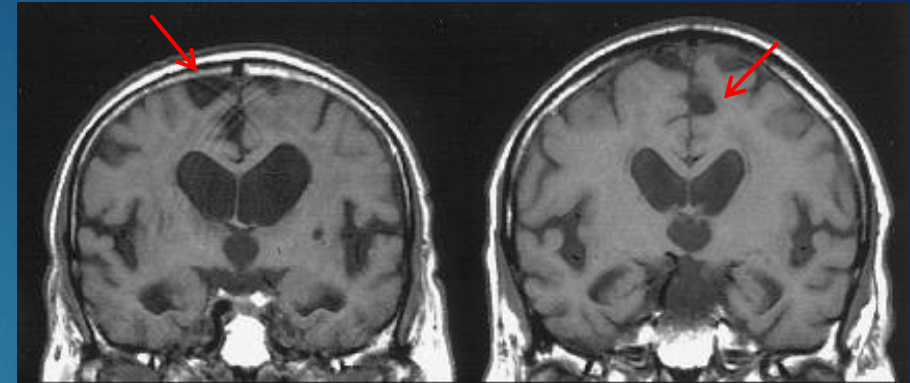
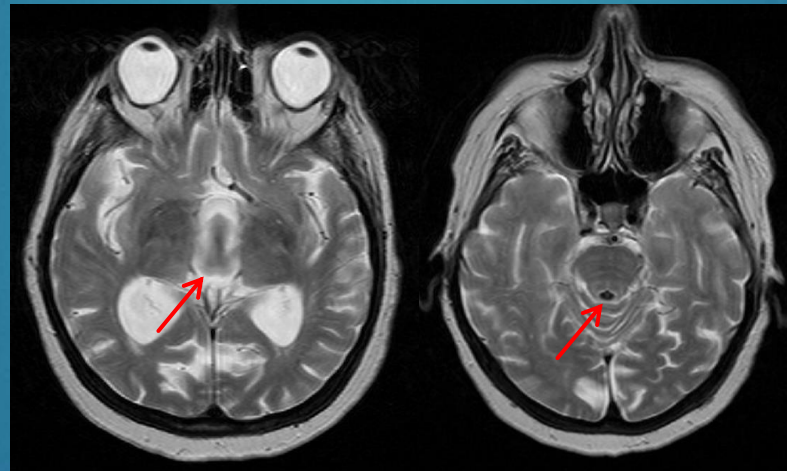
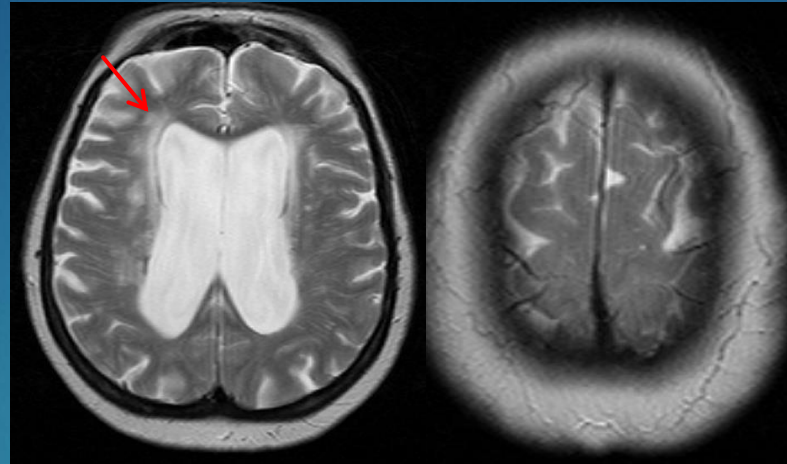
největší rozměr mezi
endokraniem
(ve stejném řezu)

NPH $> 0,3$



NPH - MRI

- **flow void III-IV. komory**
(změna proudění moku)
- **izolované fokální rozšíření SA sulků**
- **vaskulární změny v BH**



NPH - diagnostika a léčba

- ▶ **Klinické projevy**
- ▶ **Zobrazovací metody (CT/MRI)**
- ▶ **Funkční testy** (stanovení prognózy, zda zavedení shuntu bude mít efekt)
 - **TAP-TEST** - z LP se vypustí 40 ml likvoru, chůze na 10 m, před a po (2-4 hod.), měří se čas
 - **Lumbální infusní test (LIT)** - intratékální infuze fyziol. roztoku, měření tlaku likvoru před a po
 - **Lumbální drenáž** - 2-3 dny odvod likvoru 150 ml/den, sleduje se zlepšení chůze
- ▶ **Léčba**
 - **zavedení ventrikulo-peritoneálního (VP) shuntu**
(katetr s programovatelným ventilem)

Kazuistiky