

Sindrom diskinezija-hiperpireksija – novo hitno stanje kod Parkinsonove bolesti: prikaz slučaja

Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome – a new medical emergency in Parkinson's disease: case report

Manca Nikić^{1*}, Vladimira Vuletić^{1,2}

¹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Rijeka

² Klinika za neurologiju, KBC Rijeka, Rijeka

Sažetak. Cilj: Sindrom diskinezija-hiperpireksija hitno je stanje u Parkinsonovoj bolesti do kojeg dolazi zbog pretjerane dopaminergičke stimulacije. Kolebanje koncentracije dopamina uzrokuje generalizirane atetotske diskinezije s izrazitom hipertermijom, rabdomiolizom te konfuznim stanjem. Cilj rada jest prikazati slučaj pacijenta koji boluje od Parkinsonove bolesti, a prezentirao se diskinezijama i hiperpireksijom. **Prikaz slučaja:** Prikazujemo slučaj pacijenta u dobi od 55 godina koji je zatražio pomoć zbog visokog febriliteta i pogoršanja diskinezija u trajanju od 15 dana. Pacijent je, usprkos detaljnom kliničkom pregledu i laboratorijskoj obradi, bio neprepoznat. U daljnjem tijeku liječenja stanje pacijenta se pogoršalo u vidu izrazite hiperpireksije uz razvoj respiratorne insuficijencije i cirkulacijske nestabilnosti. Nakon četiri tjedna liječenja u jedinici intenzivnog liječenja pacijent je s teškom autonomnom disfunkcijom završio smrtnim ishodom. **Zaključak:** Ovaj slučaj upućuje na važnost ranog prepoznavanja diskinezija i hiperpireksije kao hitnog stanja u pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti s ciljem rane medikamentne potpore te sprječavanja po život opasnih posljedica.

Cljučne riječi: diskinezija; hiperpireksija; Parkinsonova bolest

Abstract. Aim: Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome is a rare case of medical emergency in Parkinson's disease caused by excessive dopaminergic stimulation. It is characterized with severe continuous dyskinesias associated with rhabdomyolysis, hyperthermia, and subsequent alteration of the mental state. The aim of this paper is to present a clinical case of a patient with Parkinson's disease presenting with dyskinesia and hyperpyrexia. **Case report:** We present a case of a 55-year-old patient who presented with high body temperature and worsening of dyskinesia that lasted for 15 days. The patient, despite a detailed clinical examination and laboratory examination, was unidentified as such. In the further course of the treatment, the condition of the patient deteriorated in the sense of extreme hyperpyrexia with the development of respiratory insufficiency and circulatory instability. After four weeks of treatment in the Intensive Care Unit, the patient passed away with severe autonomic dysfunction. **Conclusion:** This case emphasizes the importance of early recognition of dyskinesia and hyperpyrexia as an emergency in Parkinson's disease with the aim of early medical support and prevention of life-threatening consequences.

Key words: dyskinesia; hyperpyrexia; Parkinson's disease

***Dopisni autor:**

Manca Nikić

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: mancanikic@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Parkinsonova bolest je neurodegenerativna bolest kod koje neuroni supstancije nigre progresivno degeneriraju¹ te kao posljedica toga dolazi do smanjene količine dopamina i njegove raspoloživosti za neurotransmisiju u korpusu strijatumu². Najučinkovitiji način liječenja jest primjena L-izomera 3,4-dihidroksifenilalanina (L-DOPA), prekursora dopamina³.

Diskinezija-hiperpireksija je rijetko i hitno stanje u Parkinsonovoj bolesti do kojeg dolazi zbog pretjerane dopaminergičke stimulacije. Obilježeno je generaliziranom atetotskom diskinezijom s hipertermijom, rabdomiolizom te poremećajem mentalnog statusa⁴. Uzročni mehanizmi povezani sa sindromom nisu dobro razjašnjeni, ali pretpostavlja se da u naprednom stadiju Parkinsonove bolesti gubitak dopaminergičkih neurona ometa dopaminski kapacitet strijatumu koji se nadomješćuje egzogenim, nefiziološkim dopaminergičkim lijekovima, što može rezultirati nekontroliranim i prekomjernim kolebanjem koncentracije dopamina. S obzirom na navedeno, brzo prepoznavanje stanja i ispravno postupanje od presudne je važnosti u ovom po život opasnom stanju. U radu je prikazan slučaj pacijenta koji je bolovao od Parkinsonove bolesti, koji se nakon korigirane terapije i njene samoinicijativne primjene prezentirao s diskinezijama i hiperpireksijom.

PRIKAZ SLUČAJA

Pedesetpetogodišnji pacijent bio je zaprimljen u srpnju 2017. godine na Kliniku za neurologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci zbog petnaestodnevno visokog febriliteta i pogoršanja diskinezija. Prije osam godina dijagnosticirana mu je Parkinsonova bolest i bio je pod stalnom enteralnom terapijom amantadinom (500 mg/dan), levodopom (500 mg/dan), entakaponom (800 mg/dan), ropinirolom (8 mg/dan), klonazepamom (0,5 mg/dan), rasagilinom (1 mg/dan), vildagliptinom (50 mg/dan) i oksazepamom (10 mg/dan). Navedenom terapijom postignuta je dobra kontrola levodopom induciranih motornih fluktuacija. Osam mjeseci prije prijama u terapiju je uveden Apomorfin® (Apo-go inject) uz mogućnost samostalnog apliciranja s preporukom tri do

četiri aplikacije dnevno (4 IJ s.c.) koju je pacijent samoinicijativno povećavao.

Prilikom prijama pacijent je bio febrilan (41,1 °C) i pri punoj svijesti. Fizikalni pregled nije pokazivao odstupanja. Nalaz kompletne krvne slike (KKS) pokazao je blagu leukocitozu ($10,1 \times 10^9/L$) te povišene vrijednosti kreatin-kinaze 455 U/L (referentna vrijednost < 177 U/L). Bubrežna funkcija bila je snižena (78 mL/min/1,73 m²), kao i vrijednosti kreatinina (28 – 60 μmol/L). Postupno je tijekom boravka korigirana terapija sniženjem

Sindrom diskinezija hiperpireksija rijetko je i hitno stanje u Parkinsonovoj bolesti koje je potrebno tretirati smanjenjem dopaminergičkih lijekova. Preporučujemo oprez pri povećanju dopaminergičkih lijekova u dugotrajnih bolesnika s Parkinsonovom bolešću i posljedičnom autonomnom disfunkcijom, oštećenjem puferskog kapaciteta u strijatumu za dopaminergičke lijekove, posebno pri visokim dnevnim temperaturama zraka.

levodope i ukidanjem Apomorfin® te amantadina, a kasnije smanjenjem ropinirola, što je rezultiralo smanjenjem diskinezija. Na radiogramu grudnih organa uočen je nešto viši stav desne hemidijafragme, a opetovanim uzorkovanjem urina, likvora i seruma na mikrobiološko testiranje nije nađena upalna etiologija. Nakon četiri dana od prijama došlo je do naglog pogoršanja općeg stanja pacijenta. Postao je tahipnoičan, a saturacija se snizila do 60 %. Zbog hemodinamske nestabilnosti razvio je akutnu respiratornu insuficijenciju. Pacijent je bio hitno orotrahealno intubiran, spojen na mehaničku ventilacijsku potporu, analgesiran te priključen na hemodinamski monitor. Sukladno dobivenim parametrima dobio je inotropnu potporu, inodilatator i parenteralnu nadoknadu volumena, a zbog izražene hiponatrijemije i parenteralnu nadoknadu natrija. Kasnije je ordinirana empirijska dvojnja antimikrobna terapija, antiulkusna te tromboembolijska profilaksa i desmopresin zbog poliurije. U daljnjem tijeku hospitalizacije pacijent je bio postupno odvojen od mehaničke ventilacije te nakon sedamnaest dana ekstubiran, ali je nastavio s primanjem inotropne potpore. I dalje je bio subfebrilan do febrilan uz izražene diskinezije, zbog čega je u terapiju uve-



Slika 1. Temperaturna krivulja i laboratorijski nalaz kreatinina tijekom epizode diskinezija-hiperpireksija. TT = tjelesna temperatura.

den midazolam radi postizanja blagog sedativnog učinka. Do pogoršanja općeg stanja pacijenta koji je bio visoko febrilan (41 °C) došlo je dvadeset i šesti dan, što je rezultiralo razvojem respiratorne insuficijencije te ponovnim uvođenjem mehaničke ventilacije uz kontinuiranu analgozadaciju. U daljnjem tijeku liječenja stanje pacijenta se pogoršalo u vidu izrazite hiperpireksije (42 °C) uz razvoj hemodinamske nestabilnosti. Iako je bila uvedena inotropna potpora u visokim dozama, pacijent više nije reagirao na primijenjene terapijske postupke, zbog čega je došlo do nastupa srčanog zastoja i smrtnog ishoda. Pacijent je preminuo dvadeset i osmi dan od prijama (slika 1).

RASPRAVA

Sindrom diskinezija-hiperpireksija prvi put opisan je 2010. godine kao »novo hitno stanje u poremećajima pokreta«. Od tada su u engleskoj literaturi opisana četiri slučaja. Autori su postavili hipotezu da je sindrom bio uzrokovan diskinezijom te na temelju toga pretpostavili da je muskuloskeletnog podrijetla^{4,5}. Uz prethodno opisane slučajeve^{4,6-8} možemo pridružiti i naš, s obzirom na to da im je zajednička značajka dugogodišnje bolovanje od Parkinsonove bolesti s fluktuacijom motoričkih simptoma i kontinuirano primanje dopaminergičkih lijekova. U jednom slučaju, prije nastanka simptoma, dodan je lijek ropinirol⁷, dok je kod troje pacijenata prethodio temperaturni

klimatski maksimum^{4,6,8}. Iako osnovni mehanizmi sindroma diskinezija-hiperpireksija još uvijek nisu dobro razjašnjeni, vjerojatan zajednički predisponirajući čimbenik bila je dugotrajna Parkinsonova bolest s fluktuacijama motoričkih simptoma povezanih s levodopom, što upućuje na smanjenu pufersku sposobnost za dopaminergijsku nadomjesnu terapiju⁹. Također, u predisponirajuće čimbenike svrstaju se primjena D-3 agonista⁷ i termostatska disregulacija⁶. U jednom slučaju pacijentica je prije napada doživjela traumu. S obzirom na pacijentčinu povijest nedavnog pada i povišenu temperaturu koja je prethodila napadu te činjenicu da pacijentici nije bio promijenjen dopaminergički lijek, autori su pretpostavili da trauma utječe na smanjenje kapaciteta pufera za dopaminergičke lijekove¹⁰.

Disautonomija je također mogla pridonijeti faktoru sindroma diskinezija-hiperpireksija kod našeg pacijenta. Važno je naglasiti neočekivani odgovor na kontinuiranu dopaminergičku stimulaciju. Neuralno oštećenje Parkinsonove bolesti može se očitovati kao crvenilo lica i poremećaj znojenja, što može utjecati na nesposobnost regulacije povišene temperature¹¹. Pretpostavljajući da pacijenti s Parkinsonovom bolešću imaju dopaminergijsku denervaciju različitih moždanih jezgri, uključujući hipotalamusne jezgre¹², pretpostavlja se da bi odsutnost dopamina u tim područjima mogla ometati pravilnu izmjenu topline te utjecati na podrijetlo ovog sindroma. Dopamin u prednoj jezgri hipotalamusa potiče gubitak topline kada se temperatura poveća^{13,14}. Slična alternativna objašnjenja mogla bi biti da levodopa ima isti učinak bez transformacije u dopamin. Levodopa djeluje kao hipotalamusni neurotransmiter i pridonosi olakšanju normotermije¹⁵. Evolucija pacijenata u dva prethodno opisana slučaja mogla je biti povezana s funkcionalnom prilagodbom kao odgovorom na kontinuiranu dopaminergičku stimulaciju^{6,7}.

Autori jednog od slučajeva postavili su hipotezu da ovo može biti povezano s lokalnim čimbenicima okoliša, kao što su sezonske temperaturne varijacije, s obzirom na to da su se dva slučaja dogodila u ljetnom razdoblju kada se dominirale ekstremno velike temperature zraka⁷.

U našem slučaju prikazali smo pacijenta kojem je osam mjeseci prije epizode diskinezije hiperpi-

reksije uveden lijek – neselektivni dopaminski agonist Apomorfina® (Apo-go inject) s dozom od tri do četiri aplikacije dnevno (4 IJ s.c.). Pitanje je li lijek, odnosno (prevelika) doza kao posljedica previsoke samoaplikacije (postoji podatak da je pacijent aplicirao i više nego što je bilo preporučeno) potaknula pojavu sindroma ostaje otvoreno za daljnju diskusiju. Također, kao jedan od važnih čimbenika koji su pridonijeli smrtnom ishodu bitno je uzeti u obzir pacijentov dolazak na kliniku u smislu kasnog javljanja kad je već došlo do pojave hemodinamske nestabilnosti te mogućnosti da je stanje već bilo ireverzibilno.

No, ako naš slučaj povežemo s visokim dnevnim temperaturama, a s obzirom na to da je tjedan dana prije hospitalizacije našeg pacijenta bio treći toplinski val tog ljeta s najvišom temperaturom zraka 37 °C¹⁶, zaključujemo da i okolišni čimbenici mogu biti u korelaciji s nastankom sindroma.

ZAKLJUČAK

Sindrom diskinezija hiperpireksija rijetko je i hitno stanje u Parkinsonovoj bolesti koje je potrebno tretirati smanjenjem dopaminergičkih lijekova. Zato je brzo prepoznavanje stanja te ispravno postupanje od presudne važnosti u ovom po život opasnom stanju. Preporučujemo oprez pri povećanju dopaminergičkih lijekova u dugotrajnih pacijenata s Parkinsonovom bolešću i posljedičnom autonomnom disfunkcijom, oštećenjem puferskog kapaciteta u striatumu za dopaminergičke lijekove, posebno pri visokim dnevnim temperaturama zraka. Smatramo da su daljnje istrage provokativnih čimbenika sindroma diskinezija hiperpireksija i istraživanja opravdana s namjerom pojašnjenja patogenih mehanizama.

Izjava o sukobu interesa: autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Trétiakoff C. Contribution à l'étude de l'anatomie pathologique du locus niger de Sömmering. Université de Paris 1919.
2. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (3-Hydroxytyramin) in Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236-9.
3. Cotzias GC, Papavasiliou PS, Gellene R. Modification of Parkinsonism: Chronic treatment with L-Dopa. *N Engl J Med* 1969;280:337-45.
4. Gil-Navarro S, Grandas F. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome: another Parkinson's disease emergency. *Mov Disord* 2010;25:2691-2.
5. Taguchi S, Niwa J, Ibi T, Doyu M. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome in a patient with Parkinson's disease: a case report. *Clin Neurol* 2015;55:182-4.
6. Herreros-Rodriguez J, Sánchez-Ferro Á. Summertime dyskinesia-hyperpyrexia syndrome: the "dual heat" hypothesis. *Clin Neuropharmacol* 2016;39:210-1.
7. Acebrón Sánchez-Herrera F, García-Barragán N, Estévez-Fraga C, Martínez-Castrillo JC, López-Sendón Moreno JL. Dyskinesia-hyperpyrexia syndrome under continuous dopaminergic stimulation. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:103-4.
8. Rodríguez-Oroz M.C, Marin C, de Fabregues O. Continuous dopaminergic stimulation: clinical aspects and experimental bases. *Neurologist* 2011;17:30-7.
9. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. *Postgrad Med J* 2007;83:384-8.
10. Baek MS, Lee HW, Lyoo CH. A Patient with Recurrent Dyskinesia and Hyperpyrexia Syndrome. *J Mov Disord* 2017;10:154-7.
11. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, et al. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-63.
12. 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.
13. Kao TY, Chio CC, Lin MT. Hypothalamic dopamine release and local cerebral blood flow during onset of heat-stroke in rats. *Stroke* 1994;25:2483-6.
14. Nakamura K. Central circuitries for body temperature regulation and fever. *AJP Regul Integr Comp Physiol* 2011;301:1207-28.
15. Misu Y, Goshima Y, Ueda H, Okamura H. Neurobiology of L-DOPAergic systems. *Prog Neurobiol* 1996;49:415-54.
16. Meterološki i hidrološki bilten [Internet]. 2017;8. [cited 2018 Apr 14]. Available from: <https://radar.dhz.hr/~stars2/bilten/2017/bilten0717.pdf>.