

Léčba dystonií

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus, Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny Brno

Dystonie je termín, který označuje mimovolní trvalou kontrakci jedné nebo několika svalových skupin, která uvádí končetiny nebo jiné části těla do abnormálního nedobrovolného postavení. Dystonické pohyby a držení jsou pomalé, krouživé tonické stahy měnlivé intenzity, obvykle se aktivující pohybem. Podle lokalizace se dystonie dělí na fokální, segmentální, multifokální a generalizované formy. Většina dystonických syndromů je idiopatických, je vždy nutno pátrat po sekundaritě. V posledních letech je patrný nárůst znalostí genetiky dystonií. Léčba byla v minulosti často svízelná, používala se řada léků (antiepileptika, anticholinergika, antidopaminergní i dopaminergní léky), často s nízkou účinností a větším rizikem rozvoje vedlejších účinků. U části pacientů se používala chirurgická léčba (selektivní periferní denervace a myektomie, dorzální rizotomie, stereotaktické lezionální zákroky v oblasti bazálních ganglií) s různým efektem a variabilní dobou jeho trvání. Botulotoxin A je dnes považován za lék volby v léčbě fokálních dystonií. V případě selhání léčby botulotoxinem A (zejména v souvislosti s rozvojem protilátek proti botulotoxinu A) je možné použít botulotoxin B. U generalizovaných dystonií se stále více prosazuje indikace hluboké mozkové stimulace, kterou je možné použít po splnění indikačních kritérií i u fokálních dystonií refrakterních na léčbu botulotoxinem.

Klíčová slova: botulotoxin, DBS, dystonie, léčba, levodopa, tetrabenazin.

Treatment of dystonias

Dystonia is characterized by sustained muscle contractions frequently causing repetitive twisting movements or abnormal postures. Based on the distribution of the symptoms, we classify the dystonias as focal, segmental, multifocal and generalized. Majority of dystonic syndromes is idiopathic, differential diagnosis of the secondary forms of dystonias is always needed. There is increasing knowledge about the genetics of dystonias lately. Treatment of dystonias was regarded as complicated and limited. The various drugs were used (antiepileptic, cholinergic, dopaminergic as well as antidopaminergic drugs) were introduced in the treatment with limited efficacy and increased side effects. Some patients underwent surgical procedures (selective peripheral denervation and myectomy, dorsal rhizotomy, stereotactic lesions in the basal ganglia) with different outcome. Botulinum toxin A is currently the treatment of choice in the management of focal dystonias. Botulinum toxin B is reserved for patients with botulinum toxin A failure (the occurrence of the antibodies against botulinum toxin A). Deep brain stimulation is more widely used for generalized dystonias and focal dystonias refractory to botulinum toxin treatment when indication criteria were met.

Key words: botulotoxin, DBS, dystonia, levodopa, tetrabenazine.

Neurol. pro praxi 2009; 10(6): 356–359

Úvod

Definice dystonie

Dystonie je mimovolní, trvalá svalová kontrakce jednotlivých svalů nebo svalových skupin, která uvádí končetiny nebo jiné části těla do abnormálního nedobrovolného postavení. Dystonické pohyby a držení jsou pomalé, krouživé tonické stahy měnlivé intenzity, obvykle se aktivující pohybem (Hallett, 2008; Klein a Ozelius, 2002).

Klasifikace dystonií

1. podle příčiny

- primární (idiopatická): dystonie je jediným a dominujícím příznakem (např. primární generalizovaná dystonie DYT 1 pozitivní)
- dystonie plus syndrom: dystonie je vedoucím příznakem, je doprovázena další

poruchou mimovolní hybnosti (např. myoklonická dystonie DYT 11)

- heredodegenerativní dystonie: dystonie je dominujícím příznakem doprovázená dalším patologickým neurologickým nálezem v rámci heredodegenerativních onemocnění (např. Wilsonova nemoc, metachromatická dystrofie, Leighova nemoc, Huntingtonova chorea)
- sekundární dystonie: dystonie je příznakem u jiných neurologických onemocnění (např. dystonie v rámci parkinsonizmu, postnatální encefalopatie, postinfekční, posttraumatická, nádory, roztroušená skleróza, psychogenní dystonie)
- paroxysmální dystonie: dystonie se objevuje jen krátkodobě při jinak normálním neurologickém nálezem. Etiologie je různá (např. primární i sekundární, paroxysmální kinezigenní dystonie, psychogenní dystonie aj.)

2. podle věku rozvoje dystonie

- s časným začátkem (do 20 let věku, často začíná na dolní nebo horní končetině a šíří se na trup)
- s pozdním začátkem (po 20. roce života, většinou manifestace v krční oblasti s šířením do kranální oblasti a horní končetiny)

3. podle distribuce

- fokální – postižení jedné svalové skupiny (např. cervikální dystonie, blefarospasmus, grafospasmus, spazmodická dystonie aj.)
- segmentální – postižení dvou a více na sebe navazujících oblastí (např. postižení celé končetiny a přilehlé části trupu, příkladem segmentální dystonie postižující obličejové svalstvo je Siccard-Meige syndrom)
- multifokální – postižení více svalových skupin, které nejsou přímo spojeny (dystonie postihuje např. horní i dolní končetinu)

- d) generalizované – postižení prakticky celého těla (dystonie postihuje celý trup, dále dolní končetiny, často horní končetiny)
- e) hemidystonie (postižení jedné poloviny těla) (Albanese et al., 2006; Hallett, 2008; Kartha, 2006)

Diagnostika dystonií

V diagnostice dystonií se především řídíme typickou anamnézou a klinickým obrazem. Pomocná vyšetření slouží spíše k odlišení sekundárních forem dystonie. **Neurofyziologická vyšetření** nejsou rutinně používána k diagnostice nebo klasifikaci dystonií, i když mohou napomoci k odlišení vedoucích svalů dystonie a k přesnějšímu zacílení léčby botulotoxinem. Dle evropských doporučení zobrazovací vyšetření (především MRI, pokud není k dispozici pak CT mozku) jsou normální u primárních forem dystonií, nejsou tedy nutná u dospělých pacientů při typickém obrazu primární dystonie (Albanese et al., 2006). V běžné

klinické praxi je ovšem převládající přístup MRI mozku provést k vyloučení diagnóz, které mohou dystonii způsobit strukturální lézi mozku (thalamus, mozkový kmen, zadní jáma) a míchy – nádory, arteriovenózní malformace, roztroušená skleróza, další autoimunitní onemocnění, antifosfolipidový syndrom, hypoparathyroidismus aj. U dětských pacientů je MRI mozku rozhodně indikováno k vyloučení strukturálních změn (viz výše).

Genetika dystonií

V posledních letech je patrný výrazný nárůst znalostí ohledně genetiky dystonií (Kaňovský, Gaillyová a Bareš, 2003; Schwarz a Bressman, 2009). Je známo 14 genů působících dystonií. Z praktického hlediska se doporučuje u mladších pacientů s rozvojem příznaků do 30 let věku vyšetření **DYT 1 genu** pro primární generalizovanou dystonii. U pacientů s myoklonem končetin a krku doprovázené dystonií lze vyšetřit **DYT 11**, u pacientů odpo-

vídajících na levodopu **DYT 5** (levodopa responzivní dystonie). Na DYT 5 je nutné myslet vždy na dystonie s rozvojem do 30 let, zvláště pokud počátek dystonických příznaků byl lokalizován na končetině. Každopádně u každého pacienta s časným rozvojem dystonických projevů je indikováno nasazení levodopy. Dále odkazují na příslušnou literaturu (např. www.geneclinics.org).

Léčba dystonií (viz algoritmus léčby)

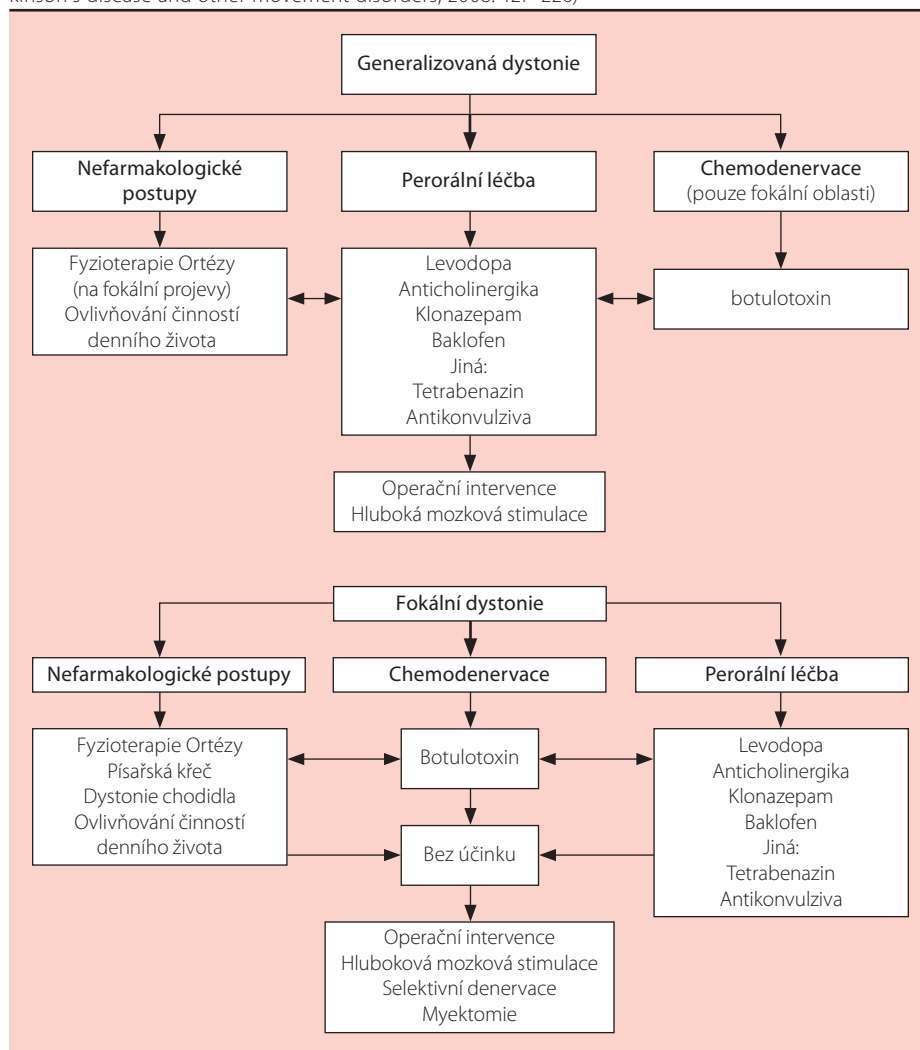
1. Konzervativní léčba

a) Botulotoxin

Botulotoxin A je používán k léčbě dystonií, především fokálních dystonií (blefarospazmu, cervikální dystonie, grafospazmu, dalších přidržených dystonií včetně spastické dystonie) (Bareš, Kaňovský a Muchová, 2002; Bareš et al., 2007; Kaňovský et al., 1996). Jeho účinnost byla prokázána řadou klinických studií a je dnes považován za lék první volby v léčbě fokálních dystonií (Albanese et al., 2006; Simpson et al., 2008; Wissel et al., 2001). Nyní je k dispozici i botulotoxin B, jehož použití je vhodné při přítomnosti protilátek proti botulotoxinu A s projevem sekundární neodpovědnosti na botulotoxin A. Léčba botulotoxinem je léčbou symptomatickou, i když se spekuluje o možném centrálním působení (Kaňovský et al., 1997; Kaňovský et al., 1999; Kaňovský et al., 2003). Léčba je dlouhodobá, nutno opakovat v časových intervalech mezi 3–6 měsíci. Nejčastější vedlejší účinky jsou slabost (např. krčního svalstva), bolest v místě aplikace, suchost v ústech, vzácněji diplopie (např. při blefarospazmu). Vegetativní vedlejší účinky jsou častěji přítomny při použití botulotoxinu B. Vedlejší účinky jsou přechodného charakteru a nezanechávají trvalé následky. Při plánování a aplikaci botulotoxinu je třeba si uvědomit následující body:

- žádné rigidní schéma, vždy vysoce individuální přístup
- rozdíly v míře postižení a lokalizaci dystonické aktivity
- správně identifikovat dystonické svaly a stanovit rozsah dystonického postižení
- správně určit dávku – co nejnížší možnou, ale již účinnou dávku botulotoxinu
- vyhnout se vedlejším účinkům
- určit svaly s kompenzatorní aktivitou a vyhnout se jejich aplikaci
- podávat v nejméně tříměsíčních intervalech mezi aplikacemi (snížení rizika rozvoje imunorezistence)

Graf 1. Algoritmus léčby generalizovaných a fokálních dystonických syndromů. (Upraveno podle Comella CL. General management approach to dystonia. In Hallett M. and Poewe W. (eds.): Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders, 2008: 127–226)



■ vyhnout se tzv. „booster injections“, tzn. injekcím mezi jednotlivými aplikačními návštěvami (vedou k výraznému zvýšení rizika rozvoje sekundární neodpovídavosti na botulotoxin)

b) Anticholinergika

U pacientů se segmentální a generalizovanou dystonií lze nasadit trihexyfenidyl, který může zmírnit jejich příznaky (Jankovic, 2006). Je třeba nasazovat pomalu, do maximální dávky 12–15 mg trihexyfenidylu denně rozdělené do tří dávek. Při vyšších dávkách se častěji projevují vedlejší účinky – ospalost, suchost v ústech, zmatenost, poruchy paměti. Je nutné mít na zřeteli, že náhlé vysazení tohoto přípravku může vést k rozvoji neuroleptického maligního syndromu. Jeho účinnost, stejně jako účinnost jiných anticholinergik ovšem doposud nebyla prokázána dvojité slepými studiemi, ale u generalizovaných dystonií se považují za efektivní.

c) Antiepileptika

Nejsou přesvědčivá data o pozitivním účinku různých antiepileptik (karbamazepin, valproát) v léčbě dystonií. Jejich použití v současné době nelze doporučit (Albanese et al., 2006).

d) Antidopaminergní léky

Tetrabenazin je někdy užíván v léčbě tardivní dystonie (Kenney, Hunter a Jankovic, 2007), ovšem nejsou k dispozici příslušné studie prokazující jeho pozitivní působení, stejně jako pro jiné antidopaminergní preparáty (haloperidol, pimozid, klopazin).

e) Dopaminergní léky

Levodopa je lékem volby dopa-responzivní dystonie (DYT 5). Účinné dávky levodopy jsou nízké ve srovnání s dávkami používanými v léčbě Parkinsonovy nemoci (Adam a Jankovic, 2007; Albanese et al., 2006; Jankovic, 2006). Nejsou přesvědčivé důkazy pro indikaci levodopy v léčbě jiných typů dystonií.

f) Další léky

Kanabinoidy, alkohol, lidokain, tizanidin, L-tryptofan či další léky byly s neúspěchem zkoušeny v léčbě dystonií. V současné době se nepoužívají (Albanese et al., 2006). U části pacientů je účinný baklofen podávaný perorálně či amantadin. V případě, že není odpovídavost na anticholinergika, lze zvážit podání benzodiazepinů, např. klonazepamu.

2. Neurochirurgická léčba

a) Hluboká mozková stimulace

(Deep Brain Stimulation, DBS)

Dlouhodobá stimulace vnitřní části globus pallidus nebo stimulace ventrolaterální části talamu jsou úspěšné v léčbě primárních i sekundárních dystonií. Obecně se uvádí, že účinek DBS na primární dystonie je vyšší (zlepšení o 40–90%), než na dystonie sekundární (Adam a Jankovic, 2007; Albanese et al., 2006; Simpson et al., 2008). Blíže o DBS v dalším článku tohoto čísla časopisu.

b) Selektivní periferní denervace a myektomie

Selektivní periferní denervace (samostatně nebo v kombinaci s myektomií) se může použít čistě v indikaci cervikální dystonie v případě selhání terapie botulotoxinem. V současné době se používá spíše výjimečně (Adam a Jankovic, 2007; Albanese et al., 2006).

c) Radiofrekvenční léze

Pro vysoké riziko vedlejších účinků bilaterální pallidotomie, která se používala dříve, se v současnosti jednoznačně dává přednost hluboké mozkové stimulaci (Albanese et al., 2006).

d) Intratekální podávání baklofenu

U pacientů s těžkou generalizovanou dystonií (především sekundární) lze využít intratekálního podávání baklofenu, zejména pokud je dystonie doprovázena těžkou spasticitou. Podávání baklofenu intratekálně je doprovázeno vysokým procentem vedlejších účinků a potížím spojeným s dlouhodobým užíváním aplikačního zařízení (Albanese et al., 2006).

e) Vzácné či obsolentní postupy

Intradurální přední cervikální rizotomie byla nejčastější metodou před zavedením selektivní periferní denervace. Tento přístup byl zatížen vysokým rizikem vedlejších účinků a následků a dnes není doporučován. Podobně je dnes opuštěna mikrovaskulární dekomprese nervus accessorius, dříve používaná k ovlivnění cervikální dystonie (Albanese et al., 2006; Simpson et al., 2008).

f) Podpůrná léčba, rehabilitace

Důležitou součástí léčby dystonie je aktivní pátrání po přítomnosti deprese s nasazením příslušné antidepressivní léčby. Fyzioterapie, případně ortopedické pomůcky, které lze využít např. k vyvolání senzorického tiků přítomného u pacientů s dystonickými syndromy, mohou

pacientům zlepšit jejich celkový klinický stav (Kaňovský a Hekerlová, 1997).

g) Další přístupy

Vzhledem ke komplexitě dystonických syndromů a individuálnímu přístupu k jejich léčbě se zkouší další možné přístupy jako imobilizační léčba, ochlazení příslušné končetiny či ovlivnění stupně dystonie technikou repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS) (Muraš et al., 2005; Priori et al., 2001).

Závěr

Po mnohá desetiletí léčebný oříšek, dystonie, se stává léčitelným stavem, který lze potlačit několika přístupy. U fokálních dystonií jasně dominuje lokální podávání botulotoxinu, u generalizovaných forem je možné v indikovaných případech použít hlubokou mozkovou stimulaci vnitřního pallida nebo ventrolaterálního talamu. U pacientů s levodopa responzivní dystonií docílíme kompenzace stavu chronickým podáváním levodopy. Podpůrná léčba zahrnuje léčbu deprese, léčbu bolesti; vhodně zvolená rehabilitace umožňuje zlepšení fyzické kondice postižených pacientů a uvolnění dystonických svalů (Adam a Jankovic, 2007; Jankovic, 2006).

Podpořeno Výzkumným záměrem
Ministerstva školství MSM0021622404.

Literatura

1. Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Park Rel Dis* 2007; 13: S362–S368.
2. Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, Krauss JK, Newton A, Rektor I, Savoiardo M, Valls-Solè J. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006; 13(5): 433–444.
3. Bareš M, Kaňovský P, Muchová M. Grafospasmus (písařská křeč): dlouhodobá léčba botulotoxinem A. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2002; 65/98(4): 240–244.
4. Bareš M, Rektorová I, Baláž M, Streitová H, Minks E, Kaňovský P, Rektor I. Long term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin: A retrospective assessment of the clinical and quality of life impact. *Neurology* 2007; 68(Suppl.1): A381.
5. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. In: Hallett M, Poewe W (eds): *Therapeutics of Parkinson's disease and other movement disorders*. Wiley-Blackwell 2008: 205–216.
6. Jankovic J. Treatment of dystonia. *Lancet Neurol* 2006; 5: 864–872.
7. Kaňovský P, Bareš M, Streitová H, Pospíšilová D, Dufek M. Socioekonomické aspekty terapie faciálních dyskinezií botulotoxinem A. *Čes Slov Neurol Neurochir* 1996; 3: 148–151.
8. Kaňovský P, Streitová H, Daniel P, Hekerlová R, Bareš M, Dufek J. Dlouhodobá remise cervikální dystonie navozená léčbou botulotoxinem A – signál možného ovlivnění centrálního dystonického mechanismu? *Čes Slov Neurol Neurochir* 1997; 3: 126–137.

9. Kaňovský P, Streitová H, Bareš M, Hortová H. Treatment of facial and orolinguo-mandibular tardive dystonia by botulinum toxin A: Evidence of a long-lasting effect. *Mov Disord* 1999; 14(5): 886–888.
10. Kaňovský P, Bareš M, Streitová H, Klajblová H, Daniel P, Rektor I. Abnormalities of cortical excitability and cortical inhibition in cervical dystonia. Evidence from somatosensory evoked potentials and paired transcranial magnetic stimulation. *J Neurol* 2003; 250: 42–50.
11. Kaňovský P, Gaillyová R, Bareš M. Genetika dystonií. *Čes Slov Neurol Neurochirur* 2003; 66/99: 323–328.
12. Kaňovský P, Hekerlová R. Cervikální dystonie a její léčba. Maxdorf, Jesenius: 1997: 84 stran.
13. Kartha N. Dystonia. *Clin Geriatr Med* 2006; 22: 899–914.
14. Kenney C, Hunter C, Jankovic J. Long-term tolerability of tetrabenazine in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Mov Disord* 2007; 193–197.
15. Klein C, Ozelius LJ. Dystonia: clinical features, genetics, and treatment. *Cur Opin Neurol* 2002; 14(4): 491–497.
16. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain*. 2005; 128(Pt 1): 104–115.
17. Priori A, Pesenti A, Cappellari A, Scarlato G, Barbieri S. Limb immobilization for the treatment of focal occupational dystonia. *Neurology*. 2001; 57(3): 405–409.
18. Schwarz CS, Bressman SB. Genetics and treatment of dystonia. *Neurol Clin* 2009; 27(3): 697–718.
19. Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, Comella C, Dubinsky R, Hallett M, Jankovic J, Karp B, Ludlow CL, Miyasaki JM, Naumann M, So Y; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2008; 70(19): 1699–1706.
20. Wissel J, Kaňovský P, Růžička E, Bareš M, Hortová H, Streitová H, Jech R, Roth J, Brenneis C, Müller J, Schnider P, Auff E, Richardson A, Poewe W. Efficacy and safety of a standardised 500 unit of Dysport® (Clostridium botulinum type A haemagglutinin complex) in a heterogeneous cervical dystonia population: results of a prospective, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *J Neurol* 2001; 248(12): 1073–1078.

prof. MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU

a FN u sv. Anny

Pekařská 53, 656 91 Brno

martin.bares@fnusa.cz
