

Dominik Siutka¹, Katarzyna Siutka², Małgorzata Fudala¹, Waldemar Broła³

Encefalopatia efedronowa – choroba dziewiętnastowiecznych górników w dobie internetu

Ephedrone encephalopathy – a disease of 19th century miners in the era of the Internet

¹ Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym, Szpital Powiatowy, Skarżysko-Kamienna, Polska

² Świętokrzyskie Centrum Neurologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Kielce, Polska

³ Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, Kielce, Polska

¹ Department of Neurology with Stroke Unit, Regional Hospital, Skarżysko-Kamienna, Poland

² Świętokrzyskie Center of Neurology, Regional Hospital, Kielce, Poland

³ Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Waldemar Broła, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach, ul. IX Wieków Kielc 19, 25–317 Kielce, tel.: +48 41 390 22 59, +48 601 313 415, e-mail: wbroła@wp.pl

Streszczenie

Encefalopatia efedronowa jest rzadką jednostką chorobową związaną z nadużywaniem metylokатыnonu. Metylokатыnon, potocznie zwany efedronem, to substancja psychostymulująca, którą można zsyntetyzować w warunkach domowych przy użyciu leków bez recepty zawierających pseudoefedrynę oraz nadmanganianu potasu. W wyniku gromadzenia się manganu wprowadzanego do organizmu w nadmiernych ilościach dochodzi do uszkodzenia jąder podstawy. Klinicznie u chorych obserwowany jest zespół parkinsonowski z dominującym spowolnieniem ruchowym, symetryczną sztywnością, upadkami i hipofonią, przypominający postępujące porażenie nadjądrowe. Charakterystyczne objawy choroby wiązano w przeszłości z zatruciem manganowym (manganizm) występującym u górników i pracowników hut. W 30% przypadków choroba przechodzi w postać postępującą i prowadzi do znacznej niepełnosprawności mimo zaprzestania stosowania metylokатыnonu. Jak dotąd próby leczenia nie przynoszą oczekiwanych rezultatów. W diagnostyce encefalopatii efedronowej szczególną rolę odgrywa badanie rezonansu magnetycznego, które uwidacznia rozległe zmiany hiperintensywne w mózgowiu. W artykule przedstawiono podstawowe informacje na temat tej jednostki chorobowej wraz z opisem przypadków.

Słowa kluczowe: encefalopatia, metylokатыnon, zespół parkinsonowski, uzależnienie

Abstract

Ephedrone encephalopathy is a rare disease associated with the abuse of methcathinone. Methcathinone, also known as ephedrone, is a psychostimulant that can be synthesised at home using over-the-counter medications containing pseudoephedrine and potassium permanganate. Accumulation of excessively ingested manganese causes damage to the basal ganglia. Clinically, patients present with Parkinson's syndrome with dominant motor slowing, symmetrical rigidity, falls, and hypophonia, slightly resembling progressive supranuclear palsy. The characteristic symptoms of the disease have previously been associated with manganese poisoning (manganism), which affected miners and steel workers. In 30% of cases, the disease develops into a progressive form, leading to significant disability despite discontinuation of methcathinone. Any treatment attempts fail to yield expected results. Magnetic resonance plays a special role in the diagnosis of ephedrone encephalopathy, showing extensive hyperintense areas in the brain. The article presents basic information about the disorder, along with case reports.

Keywords: encephalopathy, methcathinone, Parkinson's syndrome, addiction

WSTĘP

Już w XIX wieku zauważono, że u górników pracujących przy wydobywaniu manganu po pewnym czasie rozwija się zespół objawów, na który składają się zaburzenia mowy, chodu i zachowania. Objawy te, nazywane wtedy „obląkaniem manganowym”, jako jednostkę chorobową opisał w 1837 roku Couper, obserwujący chilijskich górników (Couper, 1837). W roku 1954 ponad 100 przypadków zebrał i opisał marokański lekarz Rodier, badający pracowników kopalni manganu w Maroku (Rodier, 1955). Od lat 80. w krajach byłego Związku Radzieckiego zaczęły się pojawiać pojedyncze doniesienia o podobnym obrazie klinicznym u młodych osób zażywających narkotyki. Obraz kliniczny powiązано ze stosowaniem substancji zwanej potocznie efedronem (metylokatynon). Metylokatynon, wytwarzany w warunkach domowych i podawany dożylnie, zanieczyszczony był manganem używanym do jego produkcji. W ostatnich latach również w Polsce pojawiają się pojedyncze doniesienia o występowaniu opisanego wyżej zespołu u młodych pacjentów. W internecie łatwo dostępne są instrukcje, jak w domowych warunkach zsyntetyzować metylokatynon z leków bez recepty zawierających pseudoefedrynę i z octu. Jako utleniacz stosowany jest tu nadmanganian potasu.

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania zespołu nie jest znana. Zebrana dotąd wiedza opiera się głównie na studiach przypadków oraz na nielicznych badaniach z udziałem małych grup chorych (Sikk *et al.*, 2011).

ETIOLOGIA

Związki manganu po dostarczeniu do układu krwionośnego mają zdolność do odkładania się i wywierania toksycznego wpływu w obrębie gałki bladej, a następnie w pozostałych strukturach jąder podstawy – włączając istotę czarną, zaangażowaną w rozwój objawów parkinsonowskich. Powyższy proces nie jest w pełni zrozumiały, nie udało się dotychczas odtworzyć go na modelach zwierzęcych. Zauważono, że nie u wszystkich osób stosujących zanieczyszczony metylokatynon rozwija się encefalopatia. Wydaje się, iż 5–10% pacjentów jest odpornych na szkodliwe działanie manganu, co tłumaczy się podatnością genetyczną neuronów (Lucchini *et al.*, 2009). W mechanizmie tym uczestniczą prawdopodobnie: białko ubikwityna E3, które wykazuje działanie protekcyjne, i białko PARK9 – produkt genu *ATP13A2*, którego mutacja zwiększa ryzyko choroby (Gitler *et al.*, 2009; Higashi *et al.*, 2004).

OBRAZ KLINICZNY

W obrazie klinicznym dominują objawy dystonii i parkinizmu. Pierwsze symptomy pojawiają się po 3–14 miesiącach

regularnego przyjmowania substancji (Levin, 2005). Pacjenci najczęściej skarżą się na niestabilność postawy i upadki, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia mowy. Twarz jest hipomimiczna, maskowata. Zaburzenia mowy mają charakter dyzartrii hipokinetyczno-dystonicznej. „Mowa efedronowa” jest cicha, dysfoniczna, podobna jak w postępującym porażeniu nadjądrowym lub po leczeniu choroby Parkinsona metodą głębokiej stymulacji mózgu z elektrodą w obrębie jądra niskowzgórzowego (*deep brain stimulation of the subthalamic nucleus*, DBS-STN) (Selikhova *et al.*, 2016). Objawy neuropsychiatryczne – w przeszłości zwane „obląkaniem manganowym” (*locura manganica*) – to najczęściej apatia, depresja i łagodne zaburzenia poznawcze pod postacią zaburzeń uwagi oraz procesów werbalnej i wzrokowej pamięci roboczej (Ennok *et al.*, 2020; Kałwa i Habrat, 2015). Do rzadkich objawów należą apraksja powiek, drżenie, mioklonie, *risus sardonicus*, zespół obcej kończyny, hipotonia, mikrografia, zespół rzekomoopuszkowy (Habrat *et al.*, 2013; Sanotsky *et al.*, 2007).

Nasilenie objawów klinicznych jest zależne od długości okresu stosowania narkotyku (Lucchini *et al.*, 2009). Prawdopodobnie u około 1/3 pacjentów objawy powoli ustępują po odstawieniu substancji (Levin, 2005). U kolejnej 1/3 – pomimo zaprzestania używania metylokatynonu – objawy kliniczne mogą się nasilać. Choroba przybiera wówczas postać postępującą i prowadzi do inwalidztwa. Zauważono, że większą niepełnosprawność powodują objawy dystoniczne niż parkinsonowskie (Selikhova *et al.*, 2008).

Charakterystyczną cechą encefalopatii efedronowej jest nieustępowanie objawów parkinsonowskich po zastosowaniu lewodopy (Guilarte i Gonzales, 2015; Sanotsky *et al.*, 2007).

DIAGNOSTYKA

Podstawowym badaniem diagnostycznym w encefalopatii efedronowej jest obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI). Cechą charakterystyczną stanowi obustronne wzmocnienie sygnału w obrazach T1-zależnych w jądrach podstawy – głównie w gałce bladej wewnętrznej, skorupie, jądrze ogoniastym i substancji czarnej. Zmiany podobne są do innych uszkodzeń związanych z gromadzeniem manganu (Guilarte i Gonzales, 2015). Nie wykazano związku między nasileniem zmian w MRI a czasem trwania intoksykacji i całkowitą przyjętą dawką. Obraz radiologiczny nie koresponduje również z nasileniem klinicznym choroby (Selikhova *et al.*, 2016). Po 9–18 miesiącach od zaprzestania przyjmowania preparatów metylokatynonu zmiany w MRI zanikają (Sanotsky *et al.*, 2007).

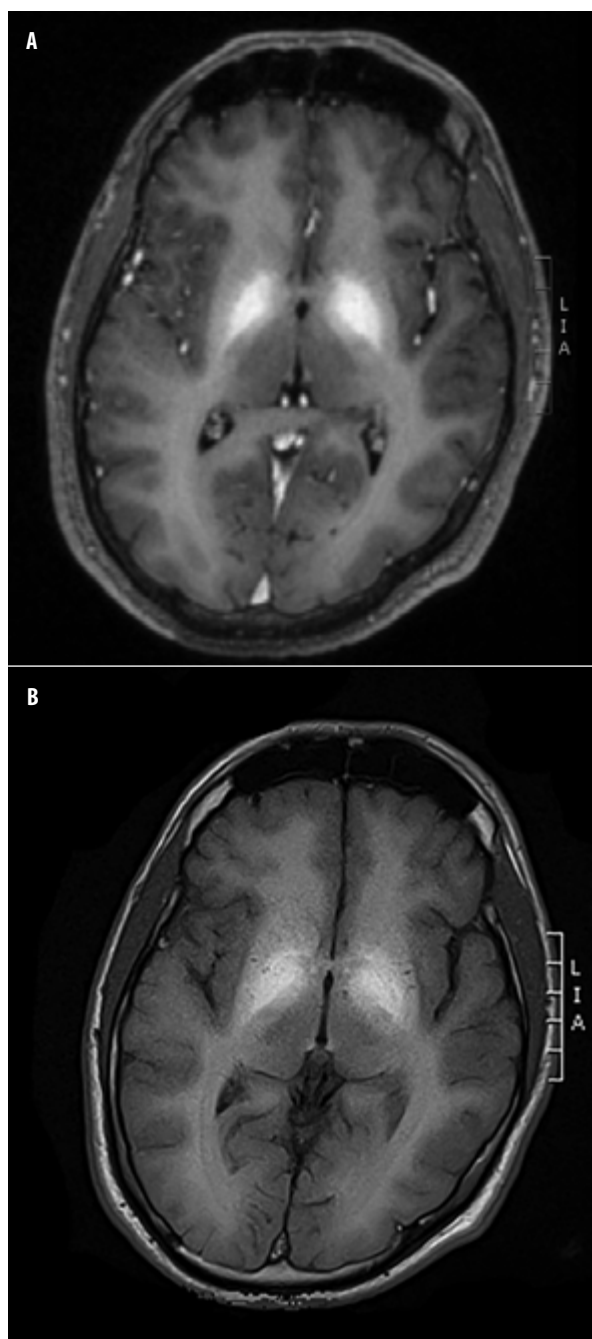
Obrazowanie metodą tomografii komputerowej jest nieprzydatne. Pozostałe badania obrazowe wykorzystuje się jedynie w pracach badawczych. Badania spektroskopowe z użyciem znaczników DaTScan oraz IBZM-SPECT nie wykazują zmian (Selikhova *et al.*, 2008). Badanie z wykorzystaniem morfometrii opartej na ocenie wokseli (*voxel-based morphometry*, VBM) ujawniło, poza zajęciem jąder

podstawy, ogniska atrofii kory mózgowej w płatach ciemieniowych – jest to prawdopodobnie skutek bezpośredniego działania metylokatynonu (Juurmaa *et al.*, 2016).

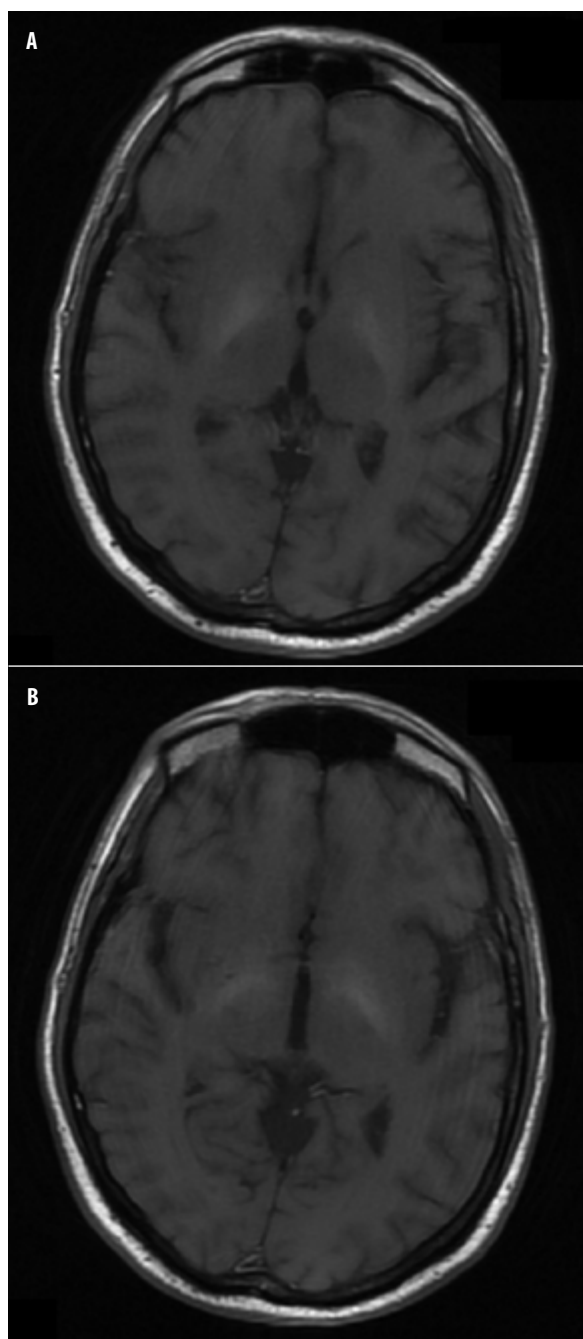
LECZENIE

Dotychczas nie udało się ustalić skutecznego leczenia. Próby stosowania lewodopy, agonistów receptorów dopaminowych, cerebrolizyny i antagonistów NMDA nie wykazały

efektu. Opisywano nieznaczną poprawę funkcjonalną po amantadynie, z kolei leki cholinolityczne przyczyniały się do niewielkiej redukcji objawów dystonicznych (Selikho-
va *et al.*, 2008). W zaburzeniach nastroju używa się preparatów hamujących wychwyty zwrotny serotoniny. Wskazane są terapia mowy i neurorehabilitacja (Habrat *et al.*, 2013). Podejmowano próby leczenia preparatami chelatującymi (*ethylenediaminetetraacetic acid*, EDTA) u pacjentów z zatruciem manganem i zaburzeniami funkcji wątroby.



Ryc. 1 A, B. Pacjent 1 – obraz MRI mózgowia w sekwencji T1, przekrój na wysokości jąder podstawy. Widoczne silnie hiperdensyjne gałki blade



Ryc. 2 A, B. Pacjent 2 – obraz MRI mózgowia w sekwencji T1, przekrój na wysokości jąder podstawy. Widoczny wzmożony sygnał w gałkach białych obustronnie, odpowiadający przewlekłemu stadium choroby

Wykazano szybsze ustępowanie zmian w MRI, ale w odniesieniu do objawów klinicznych postępowanie to miało niewielkie znaczenie (Park *et al.*, 2008).

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek 1

Pacjent lat 24, student, przed zachorowaniem nieleczony przewlekle. Skierowany do szpitala z powodu zaburzeń mowy i chodu – postępujących od około 2 miesięcy. Od kilku miesięcy samodzielnie wytwarzał i przyjmował dożylnie metylokatynon w celu wywołania euforii i poprawy toku myślenia. Przyznawał się również do stosowania innych stymulantów. W badaniu neurologicznym przy przyjęciu stwierdzono cechy zespołu pozapiramidowego pod postacią spowolnienia psychoruchowego, wzmożonego plastycznego napięcia mięśniowego, bradykinezji, niewielkiej ataksji chodu. Odnotowano też nakładające się elementy zespołu piramidowego – wygórowane odruchy głębokie w kończynach dolnych. W badaniu MRI głowy w obrazach T1-zależnych uwidoczniło się silnie hiperdensyjne gąbki blade obustronnie oraz podwyższony sygnał istoty białej obu półkul mózgu, śródmózgowia, okółowodociągowo i w sąsiedztwie komory IV (ryc. 1 A i B). W badaniu radiologicznym klatki piersiowej i ultrasonograficznym jamy brzusznej brak odchyłań od normy. W badaniu psychologicznym – osobowość chwiejna emocjonalnie z tendencjami bierno-agresywnymi i skłonnością do uzależnień, niedojrzałość społeczna, sprawność poznawcza w zakresie normy. Podstawowe badania laboratoryjne w normie, badanie poziomu miedzi i ceruloplazminy wykonane przed przyjęciem do szpitala także w granicach normy. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie encefalopatii toksycznej. Nie podjęto próby leczenia. Zalecono dalszą obserwację i ponowne przyjęcie do oddziału za 3 miesiące, pacjent jednak się nie zgłosił.

Przypadek 2

Mężczyzna lat 43, z wyższym wykształceniem, przed zachorowaniem w pełni samodzielny, przyjęty do oddziału neurologii z powodu zaburzeń równowagi z częstymi upadkami i zaburzeń mowy. Pacjent przyznał, że od kilku lat samodzielnie przygotowuje „efedron”, który przyjmuje dożylnie. Objawy występowały od kilku miesięcy, ale samoistnie ustępowały. W przeszłości chory zażywał również amfetaminę, z której zrezygnował po epizodach objawów psychotycznych. Był leczony lekami przeciwpsychotycznymi, obecnie odstawionymi – bez nawrotu dolegliwości. Negował choroby przewlekłe oraz istotne zachorowania w przeszłości. Palacz papierosów. Ambulatoryjnie leczony agonistami receptorów dopaminergicznych – bez wyraźnej poprawy. W badaniu neurologicznym pacjent był w kontakcie słowno-logicznym, spowolniały psychoruchowo; mowa cicha, dysfoniczna, nerwy czaszkowe w normie. Obecne cechy zespołu pozapiramidowego pod postacią wzmożonego plastycznego napięcia mięśniowego, przy

zachowanej prawidłowej sile mięśniowej oraz ataksji widocznej w trakcie próby Unterbergera i przy próbach chodu w tył. Dodatkowo stwierdzono nakładające się cechy zespołu piramidowego – wygórowane odruchy ścięgniste w kończynach dolnych, z zaznaczonym stopotrząsem po stronie lewej. W MRI mózgowia widoczne pojedyncze ogniska o podwyższonej intensywności sygnału w obrazach T2-zależnych i sekwencji FLAIR w istocie białej obu płatów czołowych o typie przewlekłych zmian naczyniopochodnych oraz obustronne wzmocnienie sygnału w gałce bladej i skorupie w obrazach T1 (ryc. 2 A i B). Chory konsultowany okulistycznie – wykluczono obecność pierścienia Kaysera–Fleischera. W pozostałych badaniach laboratoryjnych podwyższona wartość żelaza – 169,8 µg/dl (norma 59–158 µg/dl), ceruloplazmina 0,21 g/l (norma 0,15–0,30), miedź 1021 µg/l (norma 560–1110 µg/l), ferrytyna 70,2 ng/ml (norma 22–322 mg/ml), amoniak 25,07 µg/dl (norma 27,2–102 µg/dl). Pozostałe badania laboratoryjne w normie. Na podstawie wywiadu, obrazu klinicznego i wyników badań dodatkowych ustalono rozpoznanie encefalopatii toksycznej. Podjęto próbę leczenia preparatem rasagiliny w dawce 1 mg/dobę. Podczas wizyty kontrolnej po 3 miesiącach pacjent relacjonował poprawę funkcjonowania poznawczego i nastroju przy utrzymywaniu się zaburzeń ruchowych i zaburzeń mowy. Po 3 miesiącach powtórzono badanie poziomu ceruloplazminy w surowicy – wynik w granicach normy. Chory jest pod stałą kontrolą neurologiczną.

PODSUMOWANIE

Występowanie objawów pozapiramidowych u młodych pacjentów zawsze powinno wzmagać czujność neurologa. Choroby leżące u podłoża tych objawów są zazwyczaj wymagające diagnostycznie i trudne w leczeniu. W dwóch opisanych wyżej przypadkach MRI ujawniło charakterystyczne zmiany w jądrach podstawy, ale również dodatkowe zmiany hiperintensywne typu naczyniopochodnego. Ich obecność najprawdopodobniej można wytłumaczyć naczyniουςzkodującym działaniem przewlekle stosowanych stymulantów (Bartzokis *et al.*, 1999). Obaj pacjenci przyjmowali w przeszłości amfetaminę, a u jednego wystąpił epizod psychotyczny związany z tą substancją. Zmiany naczyniopochodne tłumaczą wygórowanie odruchów w kończynach dolnych i pojawiający się stopotrząs.

W obu przypadkach wykluczono chorobę Wilsona przez wykazanie prawidłowych wartości miedzi i ceruloplazminy. Nie występowały charakterystyczne dla tej choroby zmiany w jądrach podstawy w obrazach T2 ani inne objawy: zaburzenia widzenia, pierścienia Kaysera–Fleischera, objawy nerkowe czy wątrobowe.

U obu chorych wykluczono też encefalopatię wątrobową – z powodu braku cech marskości wątroby i nieustępowania objawów po odstawieniu czynnika toksycznego.

Dla ustalenia rozpoznania kluczowe były odpowiedni ukie-runkowany wywiad i MRI.

Niestety nie opracowano dotąd skutecznego leczenia encefalopatii efedronowej. Pozostaje mieć nadzieję, że raportowanie

takich przypadków pozwoli zebrać wystarczająco liczną grupę pacjentów, aby można było poszerzyć skąpe dotychczas metaanalizy.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo

- Bartzokis G, Goldstein IB, Hance DB et al.: The incidence of T2-weighted MR imaging signal abnormalities in the brain of cocaine-dependent patients is age-related and region-specific. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1628–1635.
- Couper J: On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol* 1837; 1: 41–42.
- Ennok M, Sikk K, Haldre S et al.: Cognitive profile of patients with manganese-methcathinone encephalopathy. *Neurotoxicology* 2020; 76: 138–143.
- Gitler AD, Chesi A, Geddie ML et al.: Alpha-synuclein is part of a diverse and highly conserved interaction network that includes PARK9 and manganese toxicity. *Nat Genet* 2009; 41: 308–315.
- Guilarte TR, Gonzales KK: Manganese-induced parkinsonism is not idiopathic Parkinson's disease: environmental and genetic evidence. *Toxicol Sci* 2015; 146: 204–212.
- Habrat B, Baran-Furga H, Sienkiewicz-Jarosz H et al.: [Encephalopathy caused by intravenous potassium permanganate used for illegal production of methcathinone (ephedrone) from medicines containing pseudoephedrine]. *Przegl Lek* 2013; 70: 613–616.
- Higashi Y, Asanuma M, Miyazaki I et al.: Parkin attenuates manganese-induced dopaminergic cell death. *J Neurochem* 2004; 89: 1490–1497.
- Juurmaa J, Menke RAL, Vila P et al.: Grey matter abnormalities in methcathinone abusers with a Parkinsonian syndrome. *Brain Behav* 2016; 6: e00539.
- Kalwa A, Habrat B: [Cognitive dysfunctions caused by excessive exposure to manganese compounds. Cognitive disturbances in intravenous users of ephedrone (methcathinone) with manganese compounds]. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 305–314.
- Levin OS: ["Ephedron" encephalopathy]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2005; 105: 12–20.
- Lucchini RG, Martin CJ, Doney BC: From manganism to manganese-induced parkinsonism: a conceptual model based on the evolution of exposure. *Neuromolecular Med* 2009; 11: 311–321.
- Park HK, Kim SM, Choi CG et al.: Effect of trientine on manganese intoxication in a patient with acquired hepatocerebral degeneration. *Mov Disord* 2008; 23: 768–770.
- Rodier J: Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 1955; 12: 21–35.
- Sanotsky Y, Lesyk R, Fedoryshyn L et al.: Manganic encephalopathy due to "ephedrone" abuse. *Mov Disord* 2007; 22: 1337–1343.
- Selikhova M, Fedoryshyn L, Matviyenko Y et al.: Parkinsonism and dystonia caused by the illicit use of ephedrone – a longitudinal study. *Mov Disord* 2008; 23: 2224–2231.
- Selikhova M, Tripoliti E, Fedoryshyn L et al.: Analysis of a distinct speech disorder seen in chronic manganese toxicity following Ephedrone abuse. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 147: 71–77.
- Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM et al.: Manganese-induced parkinsonism due to ephedrone abuse. *Parkinsons Dis* 2011; 2011: 865319.