

DEMENCE S LEWYHO TĚLÍSKY, DIAGNOSTIKA, KLINICKÝ VÝZNAM, MOŽNOSTI LÉČBY, KAZUISTIKA

MUDr. Jiří Konrád

Psychogeriatrický primariát, Psychiatrická léčebna Havlíčkův Brod

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je neurodegenerativní onemocnění na pomezí Parkinsonovy a Alzheimerovy nemoci. Má společné příznaky obou poruch a svoje vlastní specifické příznaky – především zrakové halucinace lidských postav a zvrátat a fluktuující úroveň kognice a senzitivitu k neuroleptikům. Prevalence nemoci v pozdním stáří je zřejmě dosti vysoká, většina neuropatologických studií prevalenci odhaduje mezi 10–20 % ze všech demencí. Klinicky se ji daří diagnostikovat podstatně méně často (kolem 4 %). DLB je často zaměněna s demencí u Alzheimerovy nemoci, klinická manifestace je zřejmě často nenápadná. Význam diagnostikování DLB spočívá především v rozhodnutí o léčbě – neuroleptika (antipsychotika) nejsou zpravidla lékem první volby. Jako vhodnější se jeví použití inhibitorů cholinesteráz (ICHE) nebo opatrné podávání nových antipsychotik s nepatrnou potencí k vyvolání parkinsonského syndromu.

Klíčová slova: demence s Lewyho tělísky (DLB), Lewy Body Disease (LBD), demence u nemoci s Lewyho tělísky (DLBD), Parkinsonova nemoc, atypická antipsychotika, klasická neuroleptika, inhibitory cholinesteráz (ICHE).

DEMENTION WITH LEWY'S BODIES, DIAGNOSIS, CLINICAL MEANING, TREATMENT

Lewy's Bodies Dementia (DLB) is the neurodegenerative disease between Parkinson's and Alzheimer disease. DLB has got common signs and special signs – mostly hallucination humans and animals, and changing levels of cognition and sensitivity to neuroleptics. The prevalence of DLB is rather high, specially at the old age about 10–20 % of all type of dementia. The clinical diagnosis is just about 4 %.

DLB is often mistaken with Alzheimer Disease, clinical manifestation is not conspicuous. Diagnosis meaning is treatment decision – neuroleptics are not first choice medicine. Cholinesterasis inhibitors is better choice or carefully taking a new antipsychotics with low level potentiation to make Parkinson syndrome.

Key words: dementia with Lewy's Bodies (DLB), Lewy Body Disease (LBD), Parkinson's Disease, nontypical antipsychotics, classical neuroleptics, cholinesterasis inhibitors.

Epidemiologie a klasifikace

Demence s Lewyho tělísky (DLB) je obvyklým podtypem kortikálních neurodegenerativních demencí ve vyšším věku, byla rozpoznána až v minulém dekadě a zůstává velmi málo diagnostikována. V nemocničních pitevních sériích u demencí ve Velké Británii zodpovídá DLB za 15–20 % demencí (4, 9, 1), výskyt ve všeobecné populaci demencí osob bude patrně nižší, snad kolem 10 % (2). Klinicky se ji daří diagnostikovat poměrně zřídka (kolem 4 % – McKeith, ústní prezentace 2003). Demence s Lewyho tělísky leží na pomezí mezi demencí u Parkinsonovy nemoci (PDD) a demencí u Alzheimerovy nemoci (AD). Existuje klinickopatologické kontinuum DLB – PDD – AD. Používají se i pojmy difúzní nemoc s Lewyho tělísky (DLBD) pro neuropatologický podklad DLB a Lewy body varianta Alzheimerovy demence (LBvAD) pro smíšenou formu nemoci s vyšším podílem alzheimerovských změn (5). Neuropatologické degenerativní i vaskulární změny různé etiologie se často nacházejí společně u jednoho pacienta a „čistě“ klinickopatologické jednotky se v praxi vyskytují poměrně zřídka.

Neuropatologie

Neuropatologicky jde u „nemoci s Lewyho tělísky“ (Lewy body disease – LBD) – tabul-

ka 1 – o kombinaci postižení struktur mozkového kmene, zvláště substantia nigra, jako u Parkinsonovy n. a výskyt Lewyho tělísek v dalších korových oblastech mozku – paralimbických a neokortikálních strukturách. U DLB byly dodatečně zjištěny charakteristické imunoreaktivní neuritické degenerativní procesy. Tyto extenzivní neuritické změny zodpovídají pravděpodobně za tvorbu neuropsychiatrické symptomatiky více, než relativně řídké distribuovaná korová Lewyho tělíska (3). Pro patologické změny bílkovin α -synukleinů se řadí mezi α -synukleinopatie. Zřídka je nacházena „čistá“ DLB, až v 90 % jsou přítomny i alzheimerovské změny – neuritické plaky a tauopatie – tangels. Neurochemicky se jako důležitější jeví extenzivní deplece acetylcholinové neurotransmise v neokortikálních strukturách – významnější než u AD. Je to následek degenerace cholinergních projekčních

presynaptických neuronů v mozkovém kmeni a bazálních oblastech hemisfér (basal forebrain – nucleus basalis Meynerti) podobně jako AD (8).

Klinický obraz

DLB sdílí klinickopatologické rysy Alzheimerovy nemoci a Parkinsonovy nemoci, odlišeni činí problémy – kde začínají a končí hranice těchto poruch. Klinický obraz je pestrý, přesto byly vyčleněny čtyři typické klinické syndromy – progredující demence, fluktuující kognice s variacemi v pozornosti a bdělosti (transitorní deliria), rekurentní dobře formované a detailní zrakové halucinace a spontánní motorické příznaky parkinsonismu. Pro stanovení diagnózy byla vypracována konsenzuální kritéria McKeitha a spolupracovníků z univerzity Newcastle (6) – tabulka 2.

Tabulka 1. Spektrum nemocí s Lewyho tělísky Gibb, 1986

Neuropatologická lokalizace	Klinické syndromy
mozkový kmen	➔ idiopatická Parkinsonova n.
mozkový kmen + difúzní rozšíření Lewyho tělísek (patologie Lewyho nemoci)	➔ demence a parkinsonismus – DLB
mozkový kmen + mícha a sympatická ganglia	➔ ortostatická hypotenze a parkinsonismus – multisystémová atrofie

Možnosti léčby

DLB je nemocí pozdního věku s průměrným věkem počátku nemoci 75–80 let (50–83). Klinicky významná je vysoká neuroleptická senzitivita, která ohrožuje pacienty, a vysoká míra extenzivní deplece acetylcholinergní neurotransmise v neokortikálních oblastech jako následek degenerace cholinergních neuronů v mozkovém kmeni a neuronů v nucleus basalis Meynerti. Při znalosti diagnózy se lze vyhnout iatrogennímu poškození klasickými neuroleptiky a zvolit vhodnou farmakoterapii. Dnes se jí zdají být především ICHE (7), po kterých byla pozorována dramatictější zlepšení než u AD a některá atypická antipsychotika s minimálním potenciálem k vyvolání EPS. Při současném léčebném ovlivňování parkinsonismu a psychotických příznaků je třeba myslet na „princip houpačky – provazochodce“, kdy zaléčením psychiatrické patologie můžeme zhoršit parkinsonismus a naopak. Je nutno postupovat velmi obezřetně, identifikovat „cílové příznaky“ (McKeith, ústní prezentace 2003).

Strukturovaný čtyřstupňový přístup k DLB a PDD (Ian McKeith):

1. KROK – správná diagnóza
2. KROK – identifikace „problémových příznaků“
Kognitivní – fluktuace pozornosti, zmatenost, apatie, poruchy pozornosti
Motorické – bradykineza, rigidita, tremor
Psychiatrické – halucinace, bludy, anxieta, agitovanost, deprese, poruchy spánku
Autonomní – obstrukce, inkontinence, salivace, synkopy
3. KROK – vhodné nefarmakologické intervence
 Edukační
 Behaviorální
4. KROK – farmakologická léčba
 Antiparkinsonika (nasazení nebo odejmutí)
 Inhibitory cholinesteráz
 Atypická antipsychotika

Kazuistika

Devadesátiletá vdova, posledních 11 let žije sama v penzionu. Do PL byla odeslána psychiatrem k první hospitalizaci pro zhoršení stavu v posledních týdnech. Bývá zmatená, utíká z penzionu, vidí různá zvířata, regimenty vojáků. Trpí závratěmi, často padá, zatím bez následků. Diagnóza nebyla specifikována, uvedena jen demence.

Tabulka 2. Tzv. „Konsenzuální kritéria pro klinickou diagnózu pravděpodobné a možné DLB“ (McKeitha et al.) (6)

A. Typickým příznakem požadovaným pro dg. DLB je:

Progresivní kognitivní úbytek takového rozsahu, že interferuje s normálním fungováním v soc.oblasti a zaměstnání. Výrazná nebo persistující porucha paměti nemusí být nutně přítomna na počátku, ale je obvykle evidentní s progresí nemoci. Deficity v testech pozornosti, frontálně-subkortikálních dovednostech a vizuálně prostorových schopnostech mohou být zvláště výrazné.

B. Dva z následujících typických příznaků jsou podstatné pro dg. DLB:

- 1) Fluktuující kognitivní schopnosti s výraznými změnami pozornosti a čílosti
- 2) Rekurentní zrakové halucinace, typicky dobře formované a detailní (3) Spontánní motorické projevy parkinsonismu

C. Příznaky, které podporují dg. DLB:

- 1) Opakované pády
- 2) Synkopy
- 3) Tranzitorní ztráty vědomí
- 4) Neuroleptická senzitivita
- 5) Systematizované bludy
- 6) Halucinace i v ostatních modalitách

D. Diagnóza DLB je méně pravděpodobná za přítomnosti:

- 1) Mozkových infarktů, evidentních jako fokální neurologické příznaky nebo na zobrazovacích metodách
- 2) Přítomnost jiné tělesné nemoci nebo onemocnění mozku, které dostatečně vysvětlují klinický obraz

Rodinná anamnéza: Nevýznamná, je z osmi sourozenců, někteří také dlouhověcí, podrobnosti o jejich zdravotním stavu nejsou známy. Jediný syn pacientky je závislý na alkoholu.

Osobní anamnéza: Základní vzdělání, pracovala jako dělnice v různých továrnách. Byla dvakrát vdaná, poprvé se rozvedla, manžel byl hrubý. Z prvního manželství má syna. Druhý manžel zemřel již před mnoha lety. Tělesně nebyla vážněji nemocná, jen poslední roky trpí občasnými pády, horší se jí paměť.

Nynější anamnéza: Pacientka sama sděluje, že občas viděla různá zvířata, kočky a pejsky, taky viděla hada, byl s ním člověk na vozičku, říkal hadovi, ať zaleze zase do země. Zvířata popisuje detailně. Zpětně si myslí, že to mohly být vidiny. Vnuk, který ji navštěvuje, jí prý řekl, že je „pošukaná“. Při vyšetření mi pacientka sdělila, že moje maminka dobře vypadá, zná ji prý z doby, kdy chodila se synem do tanečních, nedávno ji viděla ve městě... (vše konfabulace). Na oddělení chvílemi desorientovaná, shání věci, má prý odjet, vzápětí s pacientkou dobrý kontakt, reorientuje se. I při vyšetření kvalita kontaktu kolísá.

Objektivní psychiatrický nález: Lucidní, kompletně orientovaná vlastní osobou, časem a situací, ale již ne místem. Mírně bradypsychická, kontakt navazuje dobře. Kvalita výkonu během dne kolísá, hypoprosexie. V popředí poruchy paměti a zrakové i komplexní halucinace. Narušena novopaměť i staropaměť, nápadnější všípivost, postižení lehčí až střední hloubky. Pacientka

chvilami konfabuluje. Výrazněji postižena vizuálně-prostorové schopnosti. Detailní zrakové halucinace zvířat i lidí, i komplexní halucinace. Anamnesticky i deliriózní stavy s následnou amnézií. Myšlení souvislé, bez bludů a paranoidy, obsahově chudší. V MMSE 16 bodů, selhává m.j. v kresbě protínajících se pětiúhelníků. Selhává také v testu kresby hodin.

Neurosomaticky: Je patrný lehčí parkinsonský syndrom s hypokinezou, hypomimií, cupitavou chůzí bez souhybů končetin a mírným symetrickým třesem. Anamnesticky pády.

Vzhledem k typickému klinickému obrazu demence s fluktuující kvalitou kognice, detailními zrakovými halucinacemi a parkinsonismem jsme diagnosticky uzavřeli jako demence s Lewyho tělisky. U této degenerativní demence, která stojí na pomezí Parkinsonovy nemoci a Alzheimerovy nemoci, je cholinergní deficit vyjádřen ještě více než u AD.

Průběh: Po přijetí jí byla nasazena malá dávka atypického antipsychotika a po dvou dnech i kognitivum – inhibitor acetylcholinesterázy donepezil. Ještě se objevilo kolísání kvality vědomí, se stavy desorientace a neúčelnou činností, také se objevily zrakové halucinace zvířat (kočky, psi, veverky). Obojí během několika dnů odeznívalo, antipsychotikum bylo vysazeno, dále bylo pokračováno jen v medikaci kognitivem. Zlepšil se kognitivní výkon – MMSE během několika dnů 19 bodů, po 14 dnech 22 a po měsíci 23 bodů (při prvním vyšetření 16 bo-

dů), kvalita prosexie stabilní, kontakt s pacientkou dobrý, kompletně orientovaná. Halucinace a poruchy vědomí se již neobjevily, pády také ne. Mohla být propuštěna zpět do penzionu.

Závěr

Klinicky a neuropatologicky byla DLB popsána podrobněji v posledních 10 letech. Při znalosti diagnózy se lze vyhnout iatrogennímu poškození klasickými neuroleptiky a zvolit vhodnou terapii, kterou jsou dnes především kognitiva – inhibitory cholinesteráz. Je nutné provést další kontrolované studie s léčbou inhibitory cholinesteráz a novými atypickými antipsychotiky pro stanovení vodítek pro bezpečnou léčbu.

Literatura

1. Ballard CG, Holme C, McKeith I, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies; a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am.J.Psychiat.* 1999; 156: 1039–1045
2. Campbell S, Stephens S, Ballard C. Dementia with Lewy bodies; Clinical features and treatment, *Drugs and Aging* 2001; 18(6): 397–407.
3. Gómez-Tortosa E, Newell K, Irizarry MC, et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 1999; 53: 1284–1291.
4. Koukolík F, Jirák R. Alzheimerova nemoc a další demence. Grada Publishing, spol. s r.o., Praha, 1998, vydání 1.
5. Lang CJ, Bergmann M, Fort. *Neurol.Psychiat.*, Sep., 2002; 70 (9): 476–494.
6. McKeith I, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB), *Neurology*, 1996; 47: 1113–1124.
7. McKeith I, Spano PF, Del Ser T, et al. Efficacy of rivastigmin in dementia with Lewy bodies; results of randomised, placebo controlled international study. *Lancet* 2000; 356: 2031–2036.
8. McKeith IG. Dementia with Lewy bodies. *B.J.Psychiat.*, Feb. 2002, Vol. 180, 2002: 144–147.
9. Werner WF, Risser RC, Cullum CM, et al. Alzheimer's disease and its Lewy Body variant; a clinical analysis of post-mortem verified CASE, *Am.J.Psychiatry* 1996; 153: 1269–1273.