

Demence s Lewyho tělísky

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

Demence s Lewyho tělísky (Diffuse Lewy Body Disease, DLBD) je demence neurodegenerativního původu. Po Alzheimerově chorobě je co do výskytu druhá nejčastější neurodegenerativní demence a třetí nejčastější demence vůbec. Má specifickou patologii, dochází k degeneraci neuronálního proteinu alfa-synukleinu – podobně jako u Parkinsonovy choroby, ale zde jsou postiženy různou měrou i korové neurony. Zároveň se často v různé míře vyskytují alzheimerovské změny, degenerace neuronálního tau-proteinu a tvorba amyloidových plak. Klinicky existuje několik forem, které do sebe vzájemně přecházejí – forma subkortikální, forma kortikosubkortikální. Demence na podkladě DLBD je charakterizována především těmito rysy: V krátkém časovém horizontu je značná fluktuace stavu. Z kognitivních funkcí je nejdříve a nejnápadněji postižena pozornost. Jsou častá přidružená deliria. Vyskytují se zrakové nebo komplexní halucinace, doprovázené produkcí paranoidních bludů. Je častý výskyt parkinsonských potíží, hl. rigidity, často s pády. Pacienti jsou přecitlivělí na antipsychotika, jejichž podání zvyšuje četnost pádů.

Klíčová slova: demence, halucinace, Lewyho tělíska, pády, pozornost.

Dementia with Lewy bodies

Dementia with Lewy bodies, also known as diffuse Lewy body disease (DLBD), is a dementia of neurodegenerative origin. It is second only to Alzheimer's disease as the most common neurodegenerative dementia and the third most common of all dementias. It has a specific pathology, with the occurrence of degeneration of the neuronal protein alpha-synuclein – similarly to Parkinson's disease; however, cortical neurons are also affected to a varying degree. In addition, Alzheimer's changes, neuronal tau protein degeneration, and amyloid plaque formation often occur in varying degrees. Clinically, there are several forms that overlap with each other – subcortical form, corticosubcortical form. DLBD is particularly characterized by the following features: Marked fluctuation of the condition occurs within a short time interval. Attention is the cognitive function to be first and most conspicuously affected. Associated deliria are frequent. There are visual or complex hallucinations accompanied by the formation of paranoid delusions. The occurrence of parkinsonian symptoms, particularly rigidity, often with falls, is frequent. The patients are oversensitive to antipsychotic drugs the administration of which increases the frequency of falls.

Key words: dementia, hallucinations, Lewy bodies, falls, attention.

Psychiatr. praxi 2013; 14(4): 158–160

Demence s Lewyho tělísky byla popsána teprve v posledních desetiletích. V r. 1961 popsal Okasaki a kol. demenci s kvadruparézou, u které byla v mozku nalezena Lewyho tělíska (12). V r. 1984 popsal Kosaka a spol. difúzní Lewyho tělíska (1). V r. 1996 byly vypracovány guidelines DLBD s popisem základních klinických rysů, které jsou dále průběžně inovovány (2, 8). Tato demence je druhá nejčastější mezi neurodegenerativními demencemi po Alzheimerově nemoci a třetí nejčastější demence vůbec (3, 4). Vyznačuje se typickou neuropatologií i klinickým obrazem, který však často představuje přechod mezi Parkinsonovou a Alzheimerovou chorobou. Typický neuropatologický nález představuje výskyt tzv. Lewyho tělísek v neuronech mozkového kmene i kortexu (nejvíce nacházena v parahipokampálním a cingulárním kortexu. Lewyho tělíska jsou tvořena degenerovaným proteinem alfa-synukleinem. Kromě tohoto projevu neurodegenerace se často vyskytuje i přítomnost alzheimerovských změn, buď jen korová depozita beta-amyloidu, nebo zároveň i výskyt degenerativních změn neuronálního tau-proteinu (4, 5). Zároveň s degenerací alfa-synukleinu dochází v různé míře k postižení centrálního acetylcholi-

nergního systému podobně jako u Alzheimerovy choroby. Dochází k dysbalanci mezi dopaminergním a acetylcholinergním systémem.

Klinicky existuje několik forem difúzní choroby s Lewyho tělísky:

- Choroba s převážně kmenovým výskytem Lewyho tělísek nemusí být vždy spojena s výskytem demence.
- Demence s Lewyho tělísky – výskyt je buď podkorový, nebo kortikosubkortikální, spojený se syndromem demence.
- Přechodné formy mezi demencí s Lewyho tělísky a Alzheimerovou chorobou, označované někdy jako Lewy body varianta Alzheimerovy choroby.

Typické klinické rysy DLBD jsou: (3, 11)

- Kognitivní porucha: V první řadě je postižena pozornost. Ta značně fluktuuje, i když jinak průběh DLBD je chronicky progredientní. V pozdějších stádiích dochází k poruše dalších kognitivních funkcí, především paměti v různých složkách, nejčastěji ve složce epizodické. Porucha paměti však nemusí být vždy výrazně vyjádřena, obzvláště na počátku onemocnění. Jsou porušeny exekutivní funkce.

- Kolísání kvalitativní úrovně vědomí: U DLBD se vyskytují ve většině příznaků tranzitorní deliria, i když mohou být pouze mírná. Úměrně úrovni vědomí kolísají kognitivní funkce.
- Psychotické příznaky a jiné neuropsychiatrické příznaky DLBD: U většiny případů DLBD se vyskytují zrakové halucinace, nejčastěji v noci. Bývají halucinace cizích osob v pokoji, dětí, zvířat, často také sluchové halucinace. Někdy bývají komplexní halucinace, s pocitem vtažení do děje, kdy nemocný konverzuje se svými halucinatorními objekty. Halucinace jsou doprovázeny paranoidně-perzekučními bludy, většinou nesystematickými. Častý příznak bývá přidružená deprese. Ta se může vyskytovat ještě v preklinickém stadiu choroby, jako prodromální příznaky, ale často se vyskytuje i u pokročilé DLBD. V některých případech převládá apatie. Někdy se vyskytují spánkové poruchy vázané na REM fázi.
- Postižení extrapyramidového systému: U většiny případů DLBD se vyskytuje extrapyramidový hypertonicko-hypokinetický syndrom, zpravidla mírnější než

u Parkinsonovy choroby. Velmi častým projevem je svalová rigidita. Časté jsou poruchy chůze s pády.

- Přecitlivělost na antipsychotika: Lidé trpící DLBD jsou extrémně přecitlivělí k podání antipsychotik, především první generace. Po podání těchto látek, zvláště při podání vyšších dávek a parenterálně, může docházet k těžkým pádům, končícím letálně.
- Vegetativní příznaky: V některých případech, kdy je zasažen kmen, se někdy vyskytují závažné a nepříjemné vegetativní příznaky – ortostatické kolapsy, nadměrné pocení a další.

DLBD se vyskytuje převážně u lidí starších než 60 let, nejčastější skupina jsou muži ve věku 75 a více let. U mužů je častější než u žen. Rizikové faktory DLBD jsou tedy: Věk nad 60 let, mužské pohlaví, výskyt DLBD v blízkém pokrevním příbuzenstvu a u žen pravděpodobně také dříve provedená ovariectomie.

Diagnostika DLBD: Velmi důležitý je klinický obraz, obzvláště výskyt fluktuace vědomí a kognitivních funkcí (zejména pozornosti), opakované vizuální halucinace a přítomnost parkinsonských příznaků. K diagnostice přispívá také výskyt dalších příznaků – delirií, vegetativních příznaků, poruch REM spánku, výskyt deprese, pády. V parkinsonské symptomatice jsou zahrnuty příznaky jako rigidita trupu, bradykinéze, symetrický posturální tremor (jednostranný tremor je u DLBD vzácný). Při použití testového vyšetření selhávají postižení především v testech vyžadujících pozornost, v testech exekutivních funkcí a při vyšetření vizuosociálních funkcí a konstrukčních dovedností. Je nutno mít na paměti, že u DLBD se nemusí vyskytnout všechny uvedené poruchy, je možné např. i chybění parkinsonských příznaků. Klasické zobrazovací metody většinou neukazují specifický nálezn. Poměrně důležité, ale ne zcela specifické vyšetření je DAT-scan. Toto vyšetření je prováděno metodou SPECT, je zjišťována snížená striatální vazba radioaktivně značené látky, vážící se na presynaptické místo pro dopaminový transportér. Při použití zobrazovacích metod je nutno mít na zřeteli, že u DLBD je častý komorbidní výskyt vaskulárních změn mozku (6, 7).

Mezi pomocná, ale nespecifická vyšetření patří elektroencefalograf. Na tomto vyšetření je vyjádřeno celkové zpomalení vln, ale častá fluktuace záznamu a tranzitorní výskyt pomalých vln.

Nebyly nalezeny specifické genetické markery DLBD. Podobně jako u Alzheimerovy choroby se vyskytuje více nositelů izoformy apolipoproteinu epsilon 4 (APOE_{epsilon} 4).

V likvorologickém vyšetření je oproti Alzheimerově chorobě nižší obsah celkového i fosforylovaného tau proteinu, ale hladiny beta-amyloidu bývají často srovnatelné (9).

Méně obvyklá metoda, schopná podpořit diagnózu DLBD, je myokardiální scintigrafie pomocí metiadobenzyl guanidinu (MIBG), analoga noradrenalinu. U synukleinopatií jsou velmi časté vegetativní symptomy, jako např. synkopy. Při použití MIBG je zjišťováno snížení uptake noradrenalinu v postganglionární sympatické inervaci srdce. Toto postižení je nejvyšší u multisystémové atrofie, na druhém místě je DLBD a na třetím Parkinsonova choroba. U Alzheimerovy choroby ani frontotemporálních demencí se toto postižení nevyskytuje (10).

Diferenciální diagnostika DLBD: Velmi podobná může být demence při parkinsonově chorobě, která má subkortikální charakter. Pro tuto demenci je charakteristický dysexekutivní syndrom. Není tak výrazná fluktuace jako u DLBD, parkinsonské příznaky jsou výraznější. I zde se může vyskytnout psychotická symptomatika, někdy způsobená dopaminergním působením antiparkinsonik. Pacienti jsou stejně přecitlivělí na podání antipsychotik jako u DLBD. Někdy je také obtížná diferenciální diagnóza mezi DLBD a Alzheimerovou chorobou. Zde existují přechodné formy. Klinicky jsou více přítomny poruchy paměti, zejména epizodické, je menší fluktuace psychických poruch. Také vaskulární změny mozku mohou být příčinou některých příznaků, typických pro DLBD (např. fluktuace stavu), ale velmi častá je přítomnost vaskulárních změn u DLBD.

Terapie DLBD: Dosud neznáme kauzální faktory DLBD, a proto není možná kauzální terapie. Obdobně jako u Alzheimerovy choroby je používána léčba symptomatická. Prvními léky volby jsou u lehkých až středních demencí inhibitory mozkových cholinesteráz – donepezil, rivastigmin a galantamin. Kritéria pro podání jsou shodná jako u Alzheimerovy choroby. (DLBD nemá svůj kód v klasifikačním systému MSK-10, tyto demence se diagnostikují jako atypická Alzheimerova choroba – G30.8+/F00.2/). Všechny 3 inhibitory jsou farmaka volby. Tam, kde převládají psychotické příznaky s poruchami chování, podává se častěji rivastigmin – to však je pouze empirie, nepodložená klinickými studiemi. Jinak se podává donepezil nebo galantamin. V pokročilejších stadiích se podává memantin.

Při výskytu poruch chování a výrazných psychotických příznacích je někdy nutné podat antipsychotika, to však pouze v případě těžkých, nevladatelných poruch. Vyhýbáme

se antipsychotikům 1. generace, které nejčastěji působí nebezpečné pády. Jako lék první volby použijeme quetiapin, který se jeví jako nejméně rizikový. Pokud quetiapin nezabírá nebo se po něm vyskytují nežádoucí efekty, přecházíme na jiné atypické antipsychotikum. Poměrně málo nežádoucích efektů typu extrapyramidové symptomatiky nebo pádů působí olanzapin, ale jeho použití je limitováno – nesmí se podávat u diabetu mellitu, hyperlipidemie, obezity a jiných příznaků metabolického syndromu. Dále se používá risperidon a další atypická antipsychotika. Pokud nezaberou jiná antipsychotika, používá se clozapin. U tohoto přípravku se musí kontrolovat krevní obraz pro možný rozvoj agranulocytózy. Při použití antipsychotik se musí postupovat opatrně – začít malou dávkou a pomalu stoupat, používat antipsychotika jen po nezbytně nutnou dobu. Podání antipsychotik u DLBD i parkinsonské demence obecně zvyšuje nebezpečí vzniku cévních mozkových příhod.

Pro léčbu deprese u DLBD jsou farmaky první volby antidepresiva 3. generace – SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) – především citalopram, escitalopram a sertralin.

U DLBD jsou také často podávána antiparkinsonika.

Významná je rovněž nefarmakologická léčba. Ta zahrnuje m. j. reedukační techniky, reminiscenční terapii apod. Důležitá je práce s pečujícími osobami, jejich edukace. Velmi významná je léčba interkurentních somatických onemocnění, a korekce smyslových vad.

DLBD je zatím nevyléčitelná choroba, končící letálně. Postižení umírají na interkurentní choroby nebo úrazy (často po pádu).

Krátká kazuistika: JUDr. Z.J., nar. 1931, zemřel 2011. Pracoval jako právník v diplomatických službách, úspěšný. Nikdy se neoženil, žil se sestrou, která se o něj starala. Povahově byl klidný, neagresivní, společenský. V dětství trpěl TBC plic, v dospělosti chronickou obstrukční bronchopulmonální chorobou. I v důchodu hodně četl, cvičil si paměť. V r. 2004 mu zemřela matka. Dostavila se depresivní nálada, postupně rozvoj poruchy soustředění, apatie. V noci se objevily halucinace zrakové – viděl v místnosti cizí osoby, někdy i komplexní halucinace, byl vtažen do děje, odpovídal osobám. Léčen od r. 2007. Tehdy ordinován donepezil s risperidonem. Došlo k zlepšení – zmírnila se četnost i intenzita nočních halucinací. Výrazná fluktuace stavu. Postupně rozvoj svalové rigidity, maskovitý výraz obličeje, nadměrné pocení. V léčbě

pak pro progresi poruch pozornosti, paměti a orientace přidána Ebixa při hodnotě MMSE 16/30. Po přechodném zlepšení další zhoršení apatie a pozornosti, pacient téměř přestal komunikovat. Exitus letalis – bezprostřední příčina hypostatická pneumonie.

Podpořeno VZ MŠMT 0021620849.

Literatura

1. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile ganglia of varying degree – a new disease? Clin. Neuropathol. 1984; 3: 185–192.
2. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DV, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium of DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113–1124.
3. Konrád J. Demence s Lewyho tělísky. In: Jiráček R. a kol.: Gerontopsychiatrie. Galén, Praha, 2012; 119–127.
4. Jiráček R, Koukolík F. Demence. Galén, Praha, 2004.
5. Koukolík F. Neuropatologie vybraných příčin syndromu demence. In: Jiráček R. a kol.: Gerontopsychiatrie. Galén, Praha, 2012; 73–101.
6. Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies – diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly 2003; 133: 131–142.
7. Tiraboschi P, Guerra UP. How to distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease? The Open Nuclear Medicine Journal, 2010; 2: 58–62.
8. McKeith IG, Dickson D, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 2005; 65: 1863–1872.
9. Parnetti L, Tiraboschi P, Lanari A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. Biol Psychiatry 2008; 64: 850–855.
10. Kobayashi S, Tatenu M, Morii H, Utsumi K, Saito T. Decreased cardiac MIBG uptake, its correlation with clinical symptoms in dementia with Lewy bodies. Psychiatry Res 2009; 174: 76–80.
11. Neff D, Walling AD. Dementia with Lewy bodies: an emerging disease. Am Fam Physician, 2006; 73(7): 1223–1229.
12. Okasaki H, Lipkin LE, Aronson SM. Diffuse intracytoplasmic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadraparesis in flexion. J. Neuropathol Exp Neurol 1961; 20: 237–244.

Článek doručen redakci: 17. 6. 2013

Článek přijat k publikaci: 21. 8. 2013

doc. MUDr. Roman Jiráček, CSc.

Psychiatrická klinika 1. LF UK Praha

Ke Karlovu 11, 128 08 Praha 2

roman.jirak@vfn.cz
