

Rychle progredující demence – méně častá příčina

MUDr. Lucie Pokorná

Neurologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s.

Rychle progredující demence je vzhledem k širokému spektru příčin diferenciálně diagnosticky náročnou oblastí neurologie. Zásadním úkolem je diagnostikovat eventuální léčitelnou příčinu a zahájit včasnou léčbu. Předkládaná kazuistika prezentuje pacientku s rychlou deteriorací kognitivních funkcí, u které byla diagnostikována karcinomatóza mening. Text shrnuje diagnostický proces a diferenciální diagnózu rychle progredující demence.

Klíčová slova: rychle progredující demence, karcinomatóza mening.

Rare cause of rapidly progressive dementia

Rapidly progressive dementia is difficult to diagnose due to wide spectrum of causes. It is important to make accurate diagnose, because many of them are potentially treatable. This case report presents the patient with rapidly progressive cognitive decline, who was diagnosed the meningeal carcinomatosis. This article demonstrates the differential diagnosis and clinical workup of the rapidly progressive dementia.

Key words: rapidly progressive dementia, meningeal carcinomatosis.

Úvod

Rychle progredující demencí rozumíme vznik syndromu demence za 1–2 roky od začátku příznaků, častěji jde však o jednotky týdnů až měsíců (1). Demence obecně je charakterizována jako zhoršující se porucha paměti a dalších kognitivních funkcí, která významně omezuje jedince v sociálních, pracovních a běžných denních aktivitách. Diferenciální diagnóza rychle progredující demence je široká a zásadním úkolem je určení její potenciálně léčitelné příčiny.

Kazuistika

K hospitalizaci na neurologické oddělení přichází 71letá pacientka, kterou přivádí rodina pro asi tři měsíce trvající zmatenost, apatii, dezorientaci časem, v posledních 14 dnech dochází k další progresi stavu, kdy je pacientka agresivní vůči rodině. Sama pacientka neví, proč k lékaři přichází, cítí se celkem zdráva. Z rozhovoru s rodinou a přinesené dokumen-

tace zjišťujeme, že pacientka asi 10 měsíců udává polymorfní stesky – úzkost, hučení v hlavě, nechutenství, poruchy spánku. Psychiatrem je stav hodnocen jako smíšená úzkostně depresivní porucha se somatizací, pacientka je medikována sertralinem. Jinak jde o pacientku léčenou pro hypertenzi, polyartrózu, bez anamnézy vážnějšího onemocnění.

Klinicky je patrný vícedoménový kognitivní deficit, pacientka je rámcově orientovaná, vykazuje zpomalené psychomotorické tempo, v MMSE (Mini Mental State Exam) skóruje 18 bodů. Je patrný obraz frontálního a prefrontálního syndromu (apatie, abulie, nepřiměřené chování, emoční labilita). Na mozkových nervech ani na končetinách nejsou patrné projevy parézy, pacientka je samostatně chodící. Provádíme základní laboratorní screening, který je bez pozoruhodností. Vstupní CT mozku je pro nespolehlivost pacientky zatíženo pohybovými artefakty, v jejichž terénu nelze vyloučit ischemii frontálně vpravo. Ovšem

opakované CT zobrazení provedené druhý den po podání sedativní medikace ischemické ložisko vylučuje, je patrná povšechná korová atrofie. EEG je s obrazem středně těžké nespecifické abnormality frontálně a centrálně vlevo, bez specifických epileptiformních změn, bez průkazu trifázických komplexů (příznaku Creutzfeld-Jacobovy choroby). Bylo rozšířeno laboratorní vyšetření o hormony štítné žlázy, vitamin B12, sérologii syfilis, vše bez vysvětlující patologie. Vzhledem ke klinickému obrazu pomýšlíme na rychle progredující demenci ze spektra frontotemporální demence či prionové onemocnění. Pacientka byla vyšetřena psychiatrem s nastavením antipsychotické medikace. Provedení MRI mozku bylo pro nespolehlivost pacientky problematické, z nekompletního vyšetření neprokázán uvažovaný ložiskový proces, známky zánětlivých onemocnění či asymetrická atrofie. Doplněno bylo vyšetření mozkomíšního moku, kde byl v základní biochemii patrný atypický nález

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Lucie Pokorná, lucie.pokorna.skolnikova@gmail.com

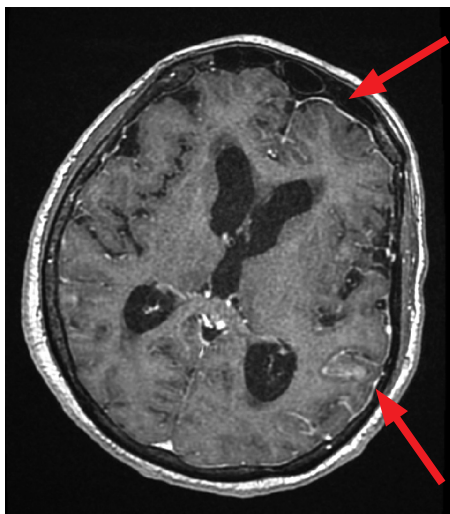
Neurologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s., Radomyšlská 336, 386 01 Strakonice

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(4): 285–288

Článek přijat redakcí: 3. 2. 2021

Článek přijat k publikaci: 6. 6. 2021

Obr. 1. Magnetická rezonance, post kontrastní zobrazení, zvláště v oblasti označené šipkou je patrný *enhancement* mozkové pleny subarachnoidálně zvláště „uzlíky“



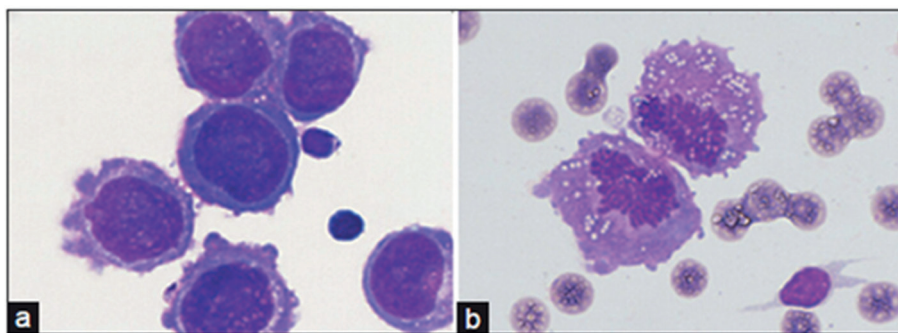
výrazně elevované hodnoty bílkoviny (1,7 g/l), zvýšený počet buněčných elementů (40/3), snížené glykorhachie. Zásadním zjištěním byl cytologický průkaz maligních buněk v likvoru. Následně doplněné kompletní MRI s dotazem na maligní infiltraci mening tuto potvrzuje (obr. 1). V rámci pátrání po origu metastatického procesu provádíme CT trupu, které zobrazuje tumor plic s metastatickým postižením druhé plic, uzlin mediastina a hrudních obratlů.

Klinický obraz pacientky se v čase horší ve smyslu progredující dezorientace, poruchy paměti i exekutivních funkcí a zvláště behaviorální poruchy frontálního a prefrontálního charakteru. Nadále není přítomna léze hlavových nervů či příznaky nitrolební hypertenze, které jsou nejčastějšími klinickými projevy karcinomatózy mening. Vzhledem ke klinickému stavu pacientky rozhoduje onkolog s respektováním přání rodiny pacientky o symptomatické léčbě, neindikuje bronchoskopickou verifikaci procesu plic, jakož i potenciální intenzivní chemoterapii či radioterapii. Prognóza pacientky je velmi vážná a ta za 3 týdny od dimise v domácím prostředí umírá.

Diskuze

Při prvním kontaktu s pacientkou shledáváme především obraz vícedoménového kognitivního deficitu, dominuje porucha chování. Ostatní neurologický náález je zcela normální, není obraz léze mozkových nervů, není deficit

Obr. 2. Příklad maligních buněk s nepravidelnými okraji, velkými jádry a vysokou mitotickou aktivitou; převzato z *Neuroimmunol Neuroinflammation* (4)



na končetinách, není obraz postižení jiného systému, např. extrapyramidové příznaky, které by nás směřovaly blíže k topické diagnóze.

Prvotní zjištění suspektního čerstvého ložiska frontálně by jistě částečně klinický obraz vysvětlilo, ovšem časový průběh onemocnění jistě nemá „iktovitý“ – tedy náhlý a jasně časově ohraničený charakter.

Jako první pracovní diagnózu uvažujeme demenci ze spektra frontotemporální demence, konkrétně její behaviorálně-dysexekutivní variantu. Frontotemporální demence (FTD) je třetí nejčastější příčina neurodegenerativní demence po Alzheimerově demenci a Demenci s Lewyho tělísky. Onemocnění je charakterizované plíživým začátkem a pomalou progresí, oproti ostatním demencím časně přítomnou deteriorací společenských aktivit, poruchou chování (2). U naší pacientky nebyla přítomna porucha řeči, která je jedním z hlavních symptomů onemocnění. FTD postihuje nejčastěji osoby kolem 65. roku věku, častěji ženy. Diagnóza je stanovena na základě diagnostických kritérií. Při zobrazení mozku je patrná většinou asymetrická atrofie frontálních a temporálních laloků a amygdaly. Po ní jsme pátrali i na snímcích MR naší pacientky, takový obraz však patrný nebyl. Kauzální léčba FTD není známa, léčebně jsou podávány preparáty ze skupiny SSRI.

Rychlost progresse onemocnění (v jednotkách týdnů) však byla ve srovnání s typickým průběhem FTD poměrně velká. Další uvažovanou jednotkou proto bylo prionové onemocnění (Creutzfeldt-Jacobova choroba). Jde o méně častou variantu neurodegenerativního onemocnění, které je způsobeno ukládáním patologicky změněného prionového proteinu a následně těžkou ireverzibilní změnou struktury mozku. Délka trvání od

prvních příznaků ke smrti bývá do jednoho roku. Definitivní diagnóza může být stanovena až na základě sekčního nálezu, za života lze stanovit pouze míru pravděpodobnosti onemocnění na základě klinických příznaků (zvláště rychle progredující demence, myoklonus, rigidita) a pomocných vyšetření, jako je stanovení destruktivního markeru CNS – 14-3-3 proteinu v likvoru, typický EEG obraz trifázických vln, který je však přítomen až v pozdních fázích onemocnění, či hyperintenzity striata a perinzulárních struktur na MR, ovšem opět obraz nespecifický.

Zásadní zjištění v diagnostickém procesu přineslo vyšetření likvoru. To by mělo být standardní součástí diagnostiky každé rychle progredující demence. Děláme jej zvláště za účelem vyloučení zánětlivého procesu, ať už infekčního či autoimunitního. Meningitidy či encefalitidy (infekční) mohou mít u starších pacientů subakutní až chronický charakter a typické příznaky, jako febrilie, bolest hlavy či meningeální syndrom nemusí být vyjádřeny. Likvor je důležitý i v diagnostice autoimunitních, potažmo paraneoplastických encefalitid. V našem případě vyšetření mozkomíšního moku přináší kruciólní zjištění přítomnosti atypických – maligních buněk. Cytologické vyšetření mozkomíšního moku je zlatým standardem diagnostiky karcinomatózy mozkových plen. Samotný syndrom rychle progredující demence pacientky prezentované v kazuistice si vysvětlujeme jako projev dosud nedefinovaného paraneoplastického syndromu.

Karcinomatóza mening

Metastatický rozsev na mozkových plenách se vyskytuje asi u 4–15 % pacientů se solidními nádory (3). Tento typ metastáz vysílá nejčastěji karcinom plic, maligní melanom a karcinom

Tab. 1. Přehled etiologie rychle progredující demence

V	vaskulární	multiinfarktová demence
		strategická mozková ischemie
		mozková amyloidní angiopatie
		primární CNS vaskulitida
		PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome
I	infekce	virové encefalitidy včetně herpetické
		Lymská nemoc
		Whippleho choroba
		PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie
T	toxicko-metabolické	Wernickeho encefalopatie
		deficit vitamínu B12
		endokrinní poruchy – např. Hashimotova encefalopatie
		extrapontinní myelinolýza
A	autoimunitní	NMDAR encefalitida
		encefalitidy asociované s anti-VGKC protilátkami
		limbická encefalitida
M	metastázy/neoplázie	mozková metastáza
		karcinomatóza mozkových plen
		primární CNS lymfom
		paraneoplastická limbická encefalitida
I	iatrogenní	vliv medikace
N	neurodegenerativní	prionová onemocnění
		Alzheimerova demence
		demence s Lewyho tělísky
		frontotemporální demence
S	systemic/seizures	sarkoidóza
		non konvulzivní status epilepticus

prsu. Mezi hlavní klinické projevy patří známky nitrolební hypertenze – bolest hlavy, zvracení, dále léze hlavových nervů, může být vyjádřený meningeální syndrom. Mentální deteriorace se vyskytuje méně často. Jako jediný a vedoucí příznak je vzácná. Zásadní v diagnostice je vyšetření mozkomíšního moku, konkrétně jeho cytologie, při které jsou nalézány maligní buňky (obr. 2). Dále se v diagnostice uplatňuje zobrazení mozku magnetickou rezonancí, kde je patrný enhancement mozkových plen po podání kontrastní látky. Léčebně se používá chemoterapie (methotrexát, cytarabin) aplikovaná intratekálně, dále ozáření kránie. Doba přežití bez léčby je udávána 4–6 týdnů, léčba ji prodlužuje o jednotky měsíců (4). Často je však základní onkologické onemocnění již natolik pokročilé, že pacient není agresivní chemoterapeutické léčbě únosný.

Diferenciální diagnóza rychle progredující demence

Rychle progredující demence není problematika, se kterou by se lékař v ambulantní praxi a ani na lůžkové neurologii potýkal velmi často. Přináší s sebou velmi širokou diferenciální dia-

gnostiku. Zásadním úkolem v prvním kontaktu s pacientem, kterého zpravidla přivádí rodina s tím, že u něj došlo k rychlému zhoršení paměti a kognitivních funkcí či poměrně náhle vzniklé zmatenosti, je vyloučit zvláště akutní infekci, či jinou metabolickou příčinu, jako minerálovou dysbalanci či např. protražovanou hypoglykémii, která způsobí delirium.

Dále je v prvním kontaktu nutno pátrat po již dříve přítomných známkách demence, které rodina zpravidla spontánně nereferuje, neboť jim nepřikládá pozornost. Na základě těchto údajů můžeme zjistit, že současné akutní zhoršení je již v terénu i několik let trvajícího postupného horšení paměti a kognice. Právě délka trvání je důležitá informace pro zařazení do okruhu možných vyvolávajících příčin – zvláště neurodegenerativních onemocnění.

Do rukou neurologa již patří posouzení přidruženého postižení dalších systémů – pyramidového, extrapyramidového, přítomnost myoklonů a podobně, které je opět zásadní pro zařazení do možného okruhu vyvolávajících příčin.

Pro jejich seznam existuje mnemotechnická pomůcka VITAMINS (5) (tab. 1).

Na vaskulární etiologii pomýšlíme zvláště u pacientů s cévními rizikovými faktory – hypertenze, diabetes, kouření. Typické je náhlé, skokovité zhoršení. Zásadní v diagnostice je zobrazení mozku – CT/MR, kde nacházíme vícečetné ischemické změny zvláště bílé hmoty, či strategicky umístěný infarkt (např. v thalamu).

Co se infekcí týče, jde o onemocnění léčitelná. Klíčovou roli hraje vyšetření likvoru. Z virových encefalitid je nutno vyloučit zvláště tu herpetickou. V našem regionu musíme pomýšlet i na Lymskou nemoc.

Z toxicko-metabolických příčin ve zdejším prostředí zdůrazňujeme deficit vitamínu B1, např. u alkoholiků, který může způsobit Wernickeovu encefalopatii, a deficit vitamínu B12. Opět jde o reverzibilní příčiny.

Důležitou skupinou jsou autoimunitní encefalitidy. U nich jsou v popředí právě neuropsychiatrické příznaky (porucha paměti a kognitivních funkcí, afektivní či psychotické poruchy, poruchy chování), ke kterým se přidružují epileptické paroxysmy, extrapyramidové příznaky (parkinsonský syndrom, dyskineze, myoklony), a poruchy hypothalamické regulace (endokrinní poruchy, minerálové dysbalance). Řada autoimunitních encefalitid se vyskytuje jako paraneoplastický syndrom, který navíc výskyt nádorového procesu může předcházet. Vždy je proto třeba při přítomnosti s nimi spojených autoprotilátek aktivně pátrat po tumorózním procesu – nejlépe PET/CT zobrazením, a to i opakovaně prováděným.

V rámci diagnostického procesu rychle progredující demence (RPD) je nutné i zrevi-
dovat pacientovu medikaci. Negativní vliv na kognici má dlouhodobé užívání benzodiazepinů, anticholinergní preparáty, či intoxikace lithiem, v psychiatrii stále užívaným.

Nejčastější příčinou RPD jsou neurodegenerativní onemocnění. Ať už prionová onemocnění, tak non-prionové neurodegenerace. Často se jedná o náhlé zhoršení či akceleraci pomalu progredující demence zvláště Alzheimerovy, případně demence s Lewyho tělísky. Ta je charakterizována přítomností extrapyramidových příznaků a časným výskytem zrakových halucinací a fluktuací kognitivních poruch (6). Jak již bylo uvedeno výše, třetí nejčastější příčina demence je frontotemporální demence.

V neposlední řadě bychom v případě náhlé deteriorace kognitivních funkcí měli

uvažovat non-konvulzivní status epilepticus. Klinický obraz je rozličný, stejně tak nemusí být vždy jasný ani EEG obraz. Při suspekci na tuto jednotku je na místě podání intravenózních antiepileptik za monitorace EEG a klinického stavu.

I v rámci pátrání po etiologii RPD bychom ovšem měli mít na mysli, že „obvyklé věci jsou

obvyklé“, a znovu je potřeba zdůraznit nutnost v prvním kontaktu vyloučit zvláště akutní infekci a metabolickou příčinu (minerálový rozvrat apod).

Závěr

Rychle progredující demence je diagnosticky náročná oblast neurologie. Má široké

spektrum vyvolávajících procesů. Každou RPD nelze považovat za prionové onemocnění. Je potřeba pátrat po potenciálně léčitelné příčině, tedy hlavně onemocnění z oblasti infekcí CNS, autoimunitní encefalitidy či nádorové a s ním spojené paraneoplastické procesy. Zvláště v těchto případech má vyšetření likvoru nezastupitelnou roli.

LITERATURA

1. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract.* 2012; 2(3): 187–200. doi: 10.1212/CPJ.0b013e31826b2ae8.
2. Rektorová I. Frontotemporální lobární degenerace – diagnóza z neuro-psychiatrického pomezí. *Neurol. pro praxi* 2006; 7(4): 199–202.
3. Janků F, Petruželka L. Diagnostika a léčba karcinózy mening u solidních nádorů. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(1): 23–29.
4. Lv WJ, He JY, Zou YL, Liu YJ, Zhang QQ, Liu X, Bu H. Intrathecal dexamethasone and methotrexate treatment of neoplastic meningitis from solid tumors. *Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015; 2: 162–166. <http://dx.doi.org/10.4103/2347-8659.160855>.
5. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2016 Apr; 22(2 Dementia): 510–537. doi: 10.1212/CON.0000000000000319. PMID: 27042906; PMCID: PMC4879977.
6. Rektorová I. Demence s Lewyho tělísky a demence u Parkinsonovy nemoci. Nejedná se o stejnou diagnózu! *Neurol. praxi* 2010; 11(5): 351–352.