Koincidencia kortikobazálneho syndrómu a cerebelárnej formy multisystémovej atrofie

**MUDr. Michal Minár, PhD.¹, MUDr. Zuzana Košutzká¹, MUDr. Peter Matejička¹, MUDr. Igor Straka¹,
prof. MUDr. Peter Valkovič, PhD.^{1,2}**

¹II. neurologická klinika LFUK a UNB, Bratislava

²Ústav normálnej a patologickej fyziológie Slovenskej akadémie vied, Bratislava

V článku prinášame kazuistiky dvoch pacientov s atypickou prezentáciou dvoch rozdielnych neurodegeneratívnych ochorení. U oboch pacientov sa postupne po 60. roku života vyvinuli znaky kortikobazálneho syndrómu, zahŕňajúce levodopa-rezistentný výrazne asymetrický akineticko-rigidný parkinsonizmus s dystóniou, myoklonom a fokálnym kortikálnym deficitom. Navyše mali títo pacienti cerebelárny syndróm s MR nálezom cerebelárnej a pontínnej atrofie, s postupným rozvojom vegetatívnej dysfunkcie. Na základe klinického obrazu a zobrazovacích vyšetrení supponujeme vzácnu koincideniu kortikobazálneho syndrómu a cerebelárnej formy multisystémovej atrofie.

Kľúčová slová: kortikobazálny syndróm, multisystémová atrofia, cerebelárny syndróm, neurodegenerácia.

Coincidence of corticobasal syndrome and cerebellar form of multiple system atrophy

The article presents case reports of two patients with an atypical presentation of two distinct neurodegenerative diseases. After 60 years of age, both the patients gradually developed signs of corticobasal syndrome, which included levodopa-resistant, markedly asymmetrical akinetic-rigid parkinsonism with dystonia, myoclonia, and focal cortical deficit. In addition, these patients had cerebellar syndrome with an MRI finding of cerebellar and pontine atrophy, with progressive development of vegetative dysfunction. Based on the clinical presentation and imaging studies, a rare coincidence of corticobasal syndrome and the cerebellar form of multiple system atrophy has been assumed.

Key words: corticobasal syndrome, multiple system atrophy, cerebellar syndrome, neurodegeneration.

videozáznam ke kazuistice na www.neurologiepropraxi.cz

Úvod

Neurodegeneratívne ochorenia sú charakterizované predčasným a progredujúcim zánikom štruktúr centrálného aj periférneho nervového systému. Patria medzi ne aj proteinopatie spôsobené poruchou syntézy, transportu, skladovania, spracovania alebo degradácie fyziologicky prítomných proteínov. Rozličné neurodegeneratívne ochorenia majú rôzny biochemický podklad a klinický obraz potom závisí od distribúcie patologického procesu v štruktúrach nervového systému.

Prinášame takmer identické prípady dvoch pacientov s pravdepodobnou kombináciou dvoch odlišných proteinopatií.

Kazuistiky

Pacient 1

Ide o 66-ročného muža bez podstatného predchorobia, ktorý si všimol zhoršenie artikulácie a hybnosti ľavej hornej končatiny. Cestou rájónneho neurológa bolo realizované CT moz-

gu s veku primeraným nálezom, nevysvetľujúcim ťažkosti pacienta. Nakoľko sa však ťažkosti postupne zhoršovali, a pridružila sa aj ľahká posturálna instabilita, 6 mesiacov od vzniku ťažkostí bolo doplnené MR vyšetrenie mozgu (1,5 T). Nález chronických vaskulárnych zmien nebol opäť v zhode s klinickým obrazom. Pre progresiu stavu bola vyšetrená sérológia krvi s pozitívou protilátok proti boréliam. Pacient bol následne hospitalizovaný na Klinike infektológie a geografickej medicíny, kde sa likvorolo-

KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Michal Minár, PhD., mmminar@gmail.com

II. neurologická klinika LFUK a UNB, Limbová 5, 833 05 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(2): 134–136

Článok prijat redakci: 17. 1. 2017

Článok prijat k publikaci: 10. 3. 2017

Tab. 1. Kritéria pre MSA (podľa Gilman et al., 2008)

Sporadické progredujúce ochorenie s nástupom po 30. roku charakterizovaný
autonómnou dysfunkciou zahrňujúcou močovú inkontinenciu alebo ortostatický pokles systolického krvného tlaku minimálne o 30 mm Hg alebo diastolického o 15 mm Hg do 3 minút po postavení
parkinsonizmom so slabou responzivitou na levodopu, alebo
cerebelárnym syndrómom (ataxia chôdze s cerebelárnou dysartriou, končatinová ataxia, okulomotorická dysfunkcia)
Možná MSA-C alebo MSA-P
hyperreflexia a spastické fenomény
stridor
Možná MSA-P
rýchlo progredujúci parkinsonizmus
slabá responzivita na levodopu
posturálna instabilita do 3 rokov od nástupu ochorenia
ataxia chôdze, cerebelárna dysartria, končatinová ataxia, okulomotorická dysfunkcia
dysfágia do 5 rokov od nástupu ochorenia
atrofia putamen, stredného cerebelárneho pedunklu, pontu alebo cerebela na MR
hypometabolizmus v putamen, mozgovom kmeni alebo mozočku na FDG-PET
Možná MSA-C
parkinsonizmus
atrofia putamen, stredného cerebelárneho pedunklu alebo pontu na MR
hypometabolizmus putamen na FDG-PET
presynaptická nigrostriatálna dopaminergná denervácia na SPECT alebo PET
MSA – multisystémová atrofia (C-cerebelárny typ, P – parkinsonský typ); SPECT – jednofotónová emisná počítačová tomografia; PET – pozitronová emisná tomografia

gickým vyšetrením nepotvrdila neuroboreliózu. Doplnili kontrolné MR mozgu s odstupom 3 mesiace od posledného vyšetrenia. Bola prítomná kortikálna cerebelárna aj cerebelárna atrofia, pontinná atrofia a príznak "kríža" (hot-cross bun sign) (obrázok 1).

Pacient bol následne prijatý na našu kliniku s pracovnou diagnózou cerebelárnej formy multisystémovej atrofie CNS (MSA-C). Subjektívne sa sťažoval na zhoršovanie artikulácie, ako aj stability v stoju a pri chôdzi. Bol takmer neschopný používať svoju ľavú hornú končatinu, ktorá bola vôľovo takmer neovládateľná a spomalejná, navyše, mimovoľne mu zatváralo ľavú ruku. Pri vyšetrení sme pozorovali ťažkú dysartriou, výrazne asymetrický akineticko-rigidný parkinsonizmus s prevahou vľavo s prejavmi dystónie a občasných myoklonických (polymini-myoklonických) záškľbov na prstoch ľavej ruky. Pozorovali sme taktiež hypometrické sakády, frustnú končatinovú ataxiu a zjavnú cerebelár-

Obr. 1. Pacient 1 – MR mozgu s kortikálnou atrofiou, pontinnou a cerebelárnou atrofiou a „hot-cross bun sign“ (šípky, zľava doprava)

Obr. 2. Pacientka 2 – MR mozgu s kortikálnou atrofiou, pontinnou a cerebelárnou atrofiou a „hot-cross bun sign“ (šípky, zľava doprava)

nu ataxiu v stoju a pri chôdzi. Na ľavostranných končatinách bola ešte prítomná ľahká spastická hemiparéza s pozitívnymi deliberačnými príznakmi (video 1). Logopedickým vyšetrením sme potvrdili prevažne hypokinetickú dysartriou s miernym kognitívne-komunikačným deficitom. Neuropsychologické vyšetrenie potvrdilo deterioráciu hlavne vo vizuo-priestorovom spracovávaní (zhoršená vizuálna koncentrácia, vhlad do situácie, riešenie nových problémových situácií výraznejšie vizuálne-priestorového rázu, zhoršená reprodukcia vizuopriestorových podnetov). Iniciovali sme liečbu amantadínom a preparátmi levodopa/karbidopa až do dávky 1 000 mg denne, len s miernym efektom na redukciu rigidity a bradikinézy, bez zjavného zlepšenia posturálnej instability.

Na základe anamnézy progresie výrazne asymetrického parkinsonizmu so slabou dopa-responzivitou a kortikálneho deficitu, spolu so znakmi cerebelárneho syndrómu pri vyššie uvedenom MR náleze, stav spĺňal kritéria tak pre kortikobazálny syndróm (CBS), ako aj pre olivopontocerebelárnu atrofiu (OPCA).

Počas ďalších 6 mesiacov pacient pociťoval ďalšie zhoršovanie stavu, pridružili sa aj stredne závažné ortostatické ťažkosti. Bol preto rehospitalizovaný na našej klinike. Absolvoval kontrolné MR mozgu a neuropsychologické vyšetrenie so stacionárnymi výsledkami. Logopedické vyšetrenie však odhalilo progresiu dysartrie s objavením sa ľahkej dysfágie. Ortostatická hypotenzia bola potvrdená pozitívnym Schellongovým testom,

podrobnejším pátraním v pacientovej anamnéze sme odhalili viacročnú vegetatívnu dysfunkciu urogenitálneho systému.

Sporadické progredujúce ochorenie s nástupom v dospelosti, charakterizované autonómnou dysfunkciou (kardiovaskulárny a urogenitálny systém) a cerebelárnym syndrómom (axiálna, končatinová ataxia, okulomotorická dysfunkcia), spolu s typickým (hoci nie patognomickým) MR nálezhom, spĺňa kritéria pre cerebelárnu formu multisystémovej atrofie (MSA-C). Asymetrický dopa-rezistentný parkinsonizmus s dystóniou a myoklonom, spolu s kortikálnym deficitom (vizuo-spaciálnym), svedčí o kortikobazálnom syndróme (CBS). U nášho pacienta sa pravdepodobne jedná o kombináciu dvoch rozličných proteinopatií, konečná diagnóza však bude musieť byť potvrdená histopatologicky.

Pacientka 2

Ide o 66-ročnú ženu, ktorá bola prijatá na interné oddelenie pre zhoršovanie mobility. V minulosti bol jej stav uzavretý ako nešpecifická encefalopatia, bez ďalšej diagnostiky či liečby. Niekoľko týždňov pred hospitalizáciou začala pociťovať výraznejšie zhoršenú stabilitu s ťahom doprava, dokonca aj pri sedení. Nebola viac schopná samostatného stoja a chôdze.

Pri neurologickom vyšetrení sa sťažovala na progresívne zhoršovanie artikulácie a prehĺtania, hybnosti hlavne ľavostranných končatin a tiež zhoršovanie stability počas posledných 3–4 rokov. Tiež udávala závrati-

Tab. 2. Kritéria pre CBS (podľa Armstrong et al., 2013)

Pravdepodobný CBS	Asymetrická prezentácia dvoch z: a) končatinovej rigidity alebo akinézy, b) končatinovej dystónie, c) končatinového myoklonu, plus prítomnosť dvoch z: d) orobukálnej alebo končatinovej apraxie, e) kortikálneho senzorického deficitu, f) „alien limb“ fenoménu.
Možný CBS	Môže byť symetrický, prítomnosť jedného z: a) končatinovej rigidity alebo akinézy, b) končatinovej dystónie, c) končatinového myoklonu, plus prítomnosť dvoch z: d) orobukálnej alebo končatinovej apraxie, e) kortikálneho senzorického deficitu, f) „alien limb“ fenoménu.

CBS – kortikobázálny syndróm

Tab. 3. Prítomnosť symptómov MSA a CBS u našich pacientov

Pacient	Muž, 66 r.	Žena, 66 r.
Symptómy MSA		
dysautómia	++	+++
cerebelárny syndróm	++	+++
pyramídové príznaky	++	++
typický MR nález	+++	+++
Symptómy CBS		
asymetrický parkinsonizmus	+++	+++
dystónia	++	+++
myoklonus	++	+
kortikálny deficit	++	+++

MSA – multisystémová atrofia; CBS – kortikobázálny syndróm; + – mierne; ++ – stredne; +++ – závažne

vosť pri vertikalizácii, močovú inkontinenciu a edémy dolných končatín. Objektívne boli pozorované hypometrické sakády, sakádovité sledovacie očné pohyby, cerebelárna dysartia, ataxia a apraxia končatín s prevahou ľavou, a výrazne asymetrický hypertonicko-hypokineticý syndróm, rovnako s ľavostrannou prevahou, kde bolo prítomné aj dystonické postavenie ruky (video 2). Ďalej bola prítomná stredne ťažká ľavostranná spastická hemiparéza s frontálnymi deliberačnými príznakmi. Stoj a chôdza boli nevyšetriteľné. Doplnené logopedické vyšetrenie potvrdilo kombinovanú cerebelárnu a centrálnu dysatriu s prvkami dysfágie. Ďalej sme realizovali MR vyšetrenie mozgu s nálezom typickým pre MSA-C (cerebelárna a pontínna atrofia, "hot-cross bun sign") spolu s výraznejšou kortikálnou atrofiou (obrázok 2). Rovnako ako v prvom prípade, aj tu nás anamnéza, klinický obraz, ako aj doplnené vyšetrenia, viedli k diagnóze CBS v kombinácii s MSA-C. Pacientke sme odporučili do liečby amantadín s levodopou, rehabilitáciu a logopedickú reedukáciu – len s minimálnym

zlepšením stavu. Následne bola preložená do iného zariadenia a stratila sa z nášho dohľadu.

Diskusia

Prinášame kazuistiky dvoch pacientov s podobným priebehom ochorenia. Obaja pacienti spĺňali kritéria pre pravdepodobnú MSA-C (tabuľka 1) – autonómnou dysfunkciu, cerebelárnu ataxiu a poruchu okulomotoriky, spolu s podporujúcim MR nálezom v oblasti ponsu a cerebela (Gilman et al., 2008). Na druhej strane, spĺňali tiež kritéria pre CBS (tabuľka 2) – výrazne asymetrický akineticko-rigidný parkinsonizmus so slabou responzivitou na levodopu, dystónia, myoklonus a apraxia (Armstrong et al., 2013). Navyše išlo o progredujúce ochorenie s neskorým začiatkom, preto sme stav v oboch prípadoch uzavreli ako kombináciu MSA-C a CBS (prítomnosť jednotlivých príznakov je zhrnutá v Tabuľke 3). Cerebelárna forma MSA je synukleinopatia distribuovaná prevažne infratentoriálne (pons, cerebelum). Naopak, kortikobázálna degenerácia je typická „tau“ patológiou – lokalizovanou viac rostrálne.

V nedávnej publikácii autori popísali piatich pacientov, u ktorých začalo ochorenie výrazne asymetrickým parkinsonizmom a boli iniciálne diagnostikovaní ako CBS. Neskôr boli preklasifikovaní ako parkinsonský podtyp MSA (MSA-P) na základe klinických kritérií, z nich dva prípady boli podporené typickým MR obrazom a jeden potvrdený na základe histopatológie (Batla et al., 2013). V našich kazuistikách však prítomnosť cerebelárnej symptomatiky a MR nález svedčili o MSA-C, a nie o MSA-P. Asymetrický levodopa non-responzívny parkinsonizmus sme preto pripisovali CBS. Kouri et al. (2013) popísali tri prípady kombinácie kortikobázálnej degenerácie a olivo-ponto-cerebelárnej atrofie (CBD-OPCA). Patológia bola typická pre CBD, ale s klasickou olivo-ponto-cerebelárnou distribúciou. Klinicky sa prejavovali buď ako OPCA, alebo ako progresívna supranukleárna paralýza (bez známk CBS).

Rôzne patológie môžu vyvolávať rôzne prekrývajúce syndrómy (overlapping syndromes) – rovnaký molekulárny podklad môže viesť k rozličným klinickým syndrómom a identické syndrómy zas môžu byť spôsobené akumuláciou rôznych proteínov. Pre tento fakt nám symptómy často neumožňujú spoľahlivé stanovenie jednej diagnózy. Akcentujú to aj naše dva prípady kombinácie MSA a CBS, kde definitívnu diagnózu u našich pacientov bude možné stanoviť až histopatologickými metódami – podľa typu proteinopatie a distribúcie patologického procesu v mozgu.

Avšak vzhľadom k tomu, že nejedná sa o kauzálnu terapiu atypických parkinsonských syndrómov založenú na modulácii neurotransmiterových systémov, čisto syndromologická klasifikácia je t.j. suficientnou pre klinickú prax. Recentne prebiehajú štúdie (Levin et al., 2016) so zameraním na cieľnú diagnostiku metodikami nukleárnej medicíny (tau-PET a pod.) alebo so zameraním na nové terapeutické možnosti (proti tau/synukleínu), čo prináša možnú nádej pri liečbe týchto fatálnych ochorení.

LITERATÚRA

- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, Boxer AL, Dickson DW, Grossman M, Hallett M, Josephs KA, Kertesz A, Lee SE, Miller BL, Reich SG, Riley DE, Tolosa E, Tröster AI, Vidailhet M, Weiner WJ. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013; 80(5): 496–503.
- Batla A, Stamelou M, Mensikova K, Kaiserova M, Tuckova L, Kanovsky P, Quinn N, Bhatia KP. Markedly asymmetric pre-

- sensation in multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013; 19(10): 901–905.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA, Brooks DJ, Mathias CJ, Trojanowski JQ, Wood NW, Colosimo C, Dürr A, Fowler CJ, Kaufmann H, Klockgether T, Lees A, Poewe W, Quinn N, Revesz T, Robertson D, Sandroni P, Seppi K, Vidailhet M. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008; 71(9): 670–676.

- Kouri N, Oshima K, Takahashi M, Murray ME, Ahmed Z, Parisi JE, Yen SH, Dickson DW. Corticobasal degeneration with olivopontocerebellar atrophy and TDP-43 pathology: an unusual clinicopathologic variant of CBD. *Acta Neuropathol*. 2013; 125(5): 741–752.
- Levin J, Kurz A, Arzberger T, Giese A, Höglinger GU. The Differential Diagnosis and Treatment of Atypical Parkinsonism. *Dtsch Arztebl Int*. 2016; 113(5): 61–69.