



# Překrývání neurodegenerativních demenci klinické a neuropatologické aspekty

Robert Rusina

Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd  
Universita Karlova v Praze,  
1. lékařská fakulta a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

# Neurodegenerace

postupný zánik specifických skupin neuronů

## koncept proteinopatií:

- ukládání specifického proteinu v mozkové tkáni  
beta amyloid, tau protein, alfa-synuklein, TDP-43...
- obecné mechanismy apoptózy a autofagie
- definitivní diagnóza je vždy neuropatologická

# Diagnóza neurodegenerací

## klinický obraz:

selektivní postižení neuronální subpopulace **plus**  
časoprostorová progrese depozit proteinu

## diagnóza:

- „možná (possible)“ - klinický obraz
- „pravděpodobné (probable)“ - klinický obraz a pomocná vyšetření
- „potvrzená (definite)“ - neuropatologie

# Alzheimerova nemoc

postižení epizodické paměti

postupně další kognitivní funkce

(řeč, exekutivní a zrakově-prostorové funkce),

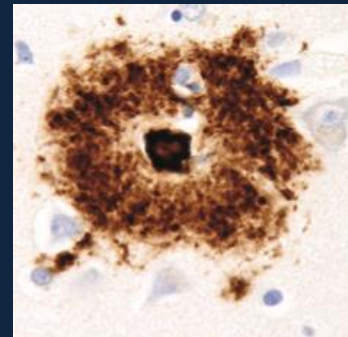
poruchy chování a zhoršování soběstačnosti

amyloidové plaky

(protilátky proti beta amyloidu)

inkluze tau proteinu

(v hipokampu a korových oblastech)



Hyman BT e al. Alzheimers Dement 2012; 8:1-13

# Synukleinopatie

## PN, DLB, MSA

### parkinsonský syndrom

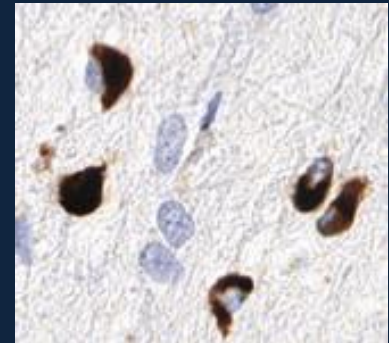
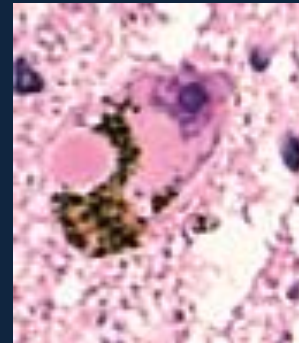
(hypokineza, rigidita, třes a posturální instabilita).

### přidružené projevy:

- kognitivní postižení
- mozečkové projevy
- dysautonomie

## intracelulární inkluze alfa-synukleinu

(Lewyho tělíska, Lewyho neurity, a oligodendroglální inkluze: Pappovy-Lantosovy inkluze).



Halliday GM, et al. Acta Neuropathol. 2011;122:187-204

# Tauopatie

## FTD, naPPA, PSP, CBD

### frontální syndrom

časné behaviorální změny

### afázie

snížená produkce řeči, apraxie řeči

### parkinsonismus

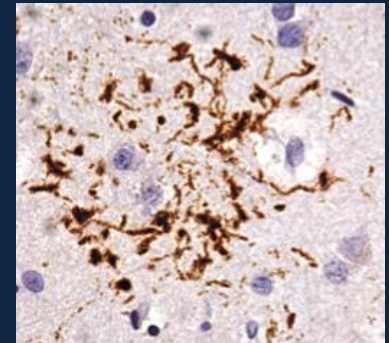
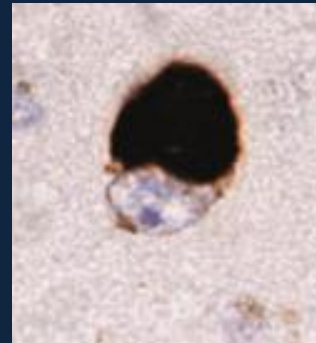
axiální rigidita, porucha okulomotoriky,  
asymetrie, pády, alien limb

### demence

## depozita tau proteinu

(„tubulin associated unit“)

v neuronech nebo v gliových  
elementech



Rohan Z, et al. Arch Pathol Lab Med 2014; 138:132-138

# TDP-43 proteinopatie

## FTD, svPPA, FTLD-MND

frontální syndrom

časné behaviorální změny

afázie

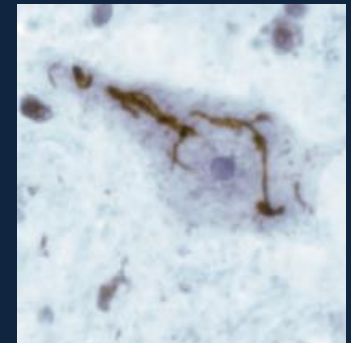
velmi fluentní, těžká porucha porozumění

motorický neuron

parézy, amyotrofie, spasticita, bulbární syndrom

demence

neuronální cytoplasmatické  
a oligodendroglální inkluze  
(transactive response DNA binding  
protein 43)



• Bigio EH et al. J Mol Neurosci 2011; 45:390-401

# Prionová onemocnění

## CJD, GSS, FFI, nvCJD

rychle progredující demence

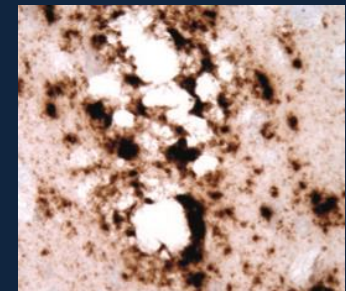
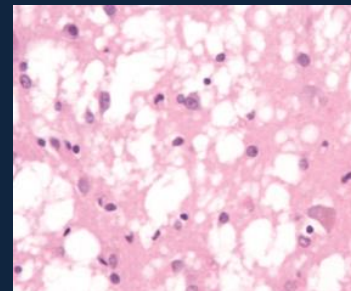
myoklonus

zrakové/mozečkové projevy,

pyramidové/extrapyrámidové  
postižení

akinetický mutismus

spongiformní dystrofie  
numerická atrofie neuronů  
reaktivní astroglióza  
imunohistochemie



Rohan Z, et al. Cesk Slov Neurol N 2013; 76/109:300-306



# Překrývání neurodegenerací

ve 20-40 % neurodegenerací je klinická diagnóza nesprávná

společný výskyt více markerů různých neurodegenerací

- poměrně častý
- narůstá s věkem

Parkinsonism and Related Disorders 20 (2014) 525–529

Contents lists available at [ScienceDirect](#)



ELSEVIER

Parkinsonism and Related Disorders

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/parkreldis](http://www.elsevier.com/locate/parkreldis)



Concomitant pathologies among a spectrum of parkinsonian disorders

Brittany N. Dugger<sup>a,\*</sup>, Charles H. Adler<sup>b</sup>, Holly A. Shill<sup>a</sup>, John Caviness<sup>b</sup>, Sandra Jacobson<sup>a</sup>, Erika Driver-Dunckley<sup>b</sup>, Thomas G. Beach<sup>a</sup>, The Arizona Parkinson's Disease Consortium



typ překryvu (overlap)	neuropatologický podklad	příklady překryvné diagnózy
<p>souběžná neurodegenerativní <b>onemocnění</b></p>	<p>přítomnost dvou (nebo více) neurodegenerativních onemocnění<sup>px</sup></p>	<p><b>komorbidity:</b></p> <p>AN + MSA</p> <p>AN + Pickova nemoc</p> <p>AN + MSA</p> <p>AN + DLB</p>
<p>souběžná neurodegenerativní <b>patologie</b></p>	<p>přítomnost neurodegenerativního onemocnění a ohraničených depozit proteinu specifického pro jinou neurodegeneraci</p>	<p>FTLD-TDP + depozita alfa-synukleinu</p> <p>AN + depozita TDP-43 v hipokampu</p> <p>AN + Lewyho neurity v amygdale</p>
<p>smíšená neuropatologie</p>	<p>přítomnost neurodegenerativního onemocnění a vaskulární patologie</p>	<p><b>smíšená demence:</b></p> <p>AN a vaskulární demence</p> <p>DLB a vaskulární demence</p>

# Alzheimerova nemoc a synukleinopatie

## AN se souběžnou alfa-synukleinopatií

typické alzheimerovské změny

depozita alfa-synukleinu v izolovaných oblastech

limbické struktury, amygdala, gyrus cinguli (ale chybí v kmenových jádrech)

## komorbidita AN a synukleinopatie

rozvinutá alzheimerovská patologie

➤ potvrzená „definite“ AN

rozsáhlá kortikální i subkortikální depozita  $\alpha$ -synukleinu

➤ potvrzená „definite“ DLB

➤ potvrzená „definite“ MSA

Colom-Cadena M, et al. J Neuropathol Exp Neurol 2013; 72:1203-1212

# Alzheimerova nemoc a tauopatie

## AN se souběžnou tau patologií

AN s argyrofilní demencí - velmi diskutováno

AGD je pouze neuropatologicky definované onemocnění, zatím není znám typický klinický průběh

## komorbidita AN a tauopatie

heterogenita tauopatií

podobnosti mezi tauopatiemi a AN

u klasické formy PSP podobně jako u AN koreluje klinická manifestace s progresí ukládání depozit tau proteinu v mozku.

Thal DR, et al. Neuropathol Appl Neurobiol 2005; 31:270-279

# Alzheimerova nemoc a TDP-43

## AN se souběžnou tau patologií

až u 50 % AN jsou TDP-43 inkluze v amygdale, v hipokampálních strukturách

## komorbidita AN a ALS

rychle postupujícím onemocnění motorického neuronu s demencí

Josephs KA, et al. Acta Neuropathol 2014; 127:441-450

# Komorbidita AN a synukleinopatie

klinická manifestace odlišná od typického průběhu DLB, MSA, AN

**AN + DLB** rychle progredující demence s parkinsonismem a těžkou poruchou chování („FTD-like“)

**AN + MSA** rozvoj těžké demence v rámci nezvykle rychle postupující MSA

# Komorbidita AN a tauopatie

demence s atypickým průběhem nebo nezvyklou progresí

**AN + Pickova nemoc** amnestická demence s afázií a apraxií,  
progredující do těžké frontální demence

**AN + PSP** připomíná synukleinopatie, např. demenci  
s Lewyho tělísky i multisystémovou atrofii

# Komorbidita ALS a AN

ALS s rychlým rozvojem demence a postižením paměti

**ALS + AN** rychle postupující onemocnění motorického neuronu s demencí amnestického rázu a temporální atrofií na MRI



# Prionový protein a komorbidity

## patologie tau proteinu

PART (primary age-related tauopathy – věkově vázaná primární tauopatie)

kombinace CJN s AN, DLB či dokonce MSA

Rodriguez-Diehl R, et al. Neuropathology 2012; 32:158-163

# Smíšená demence

kombinace vaskulární patologie primárního neurodegenerativního onemocnění (typicky AN)

pravděpodobnost výskytu cerebrovaskulárních změn narůstá s věkem.

Alafuzoff I, et al. Exp Gerontol 2012; 47:825-833

## makroangiopatické léze

klasický teritoriální sub/kortikální infarkt

mnohočetné sub/kortikální ischemické léze  
(multiinfarktová encefalopatie)

„watershed“ ischemické léze

strategický infarkt  
(talamus, hipokampy, řečové centrum)

## mikroangiopatické léze (small vessel disease – SVD)

subkortikální arteriolosklerotická encefalopatie  
(dříve Binswangerova nemoc)

status lacunaris  
(BG, centrum semiovale, kmen)

leukoaraióza

kortikosubkortikální mikroinfarkty

subkortikální mikrovaskulární leukoencefalopatie  
(CADASIL)

# Smíšená demence

jedna ze složek plně vyvinutá stadiu a druhá doprovodná

AN v neokortikálním stadiu + mírná leukoaraióza

nebo

rozsáhlá vaskulární patologie bílé hmoty + Lewyho  
patologie v kmenových strukturách

Alafuzoff I, et al. Exp Gerontol 2012; 47:825-833

# Závěr

- kombinace dvou i více neurodegenerativních onemocnění jsou častější, než se dříve soudilo
- rychlejší průběh i atypické klinické obrazy u řady pacientů
- nutnost detailního neuropatologického vyšetření mozku pacientů a následné retrospektivní klinicko-patologická korelace