



Diagnostika a léčba méně častých typů demencí

doc.MUDr. Jiří Masopust, Ph.D.
doc.MUDr. Martin Vališ, Ph.D.

Psychiatrická klinika LF UK a FN Hradec Králové
Neurologická klinika LF UK a FN Hradec Králové



Diferenciální diagnostika

A - rozpoznání syndromu demence

(stanovení stupně, typu a odlišení napodobujících poruch)

B - určení (pravděpodobné) etiologie demence

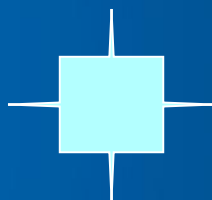
(sekundární - potenciálně reverzibilní syndromy)

Diferenciální diagnostika demencí



vyšetřovací postup

klinické



paraklinické

vyšetření

anamnéza

neurologické či psychiatrické vyšetření

neuropsychologické vyš.

skrínigové testy (MMSE, ACE, MoCA)

CT, MRI, laboratorní
vyšetření, EEG, CSF



Primární degenerativní demence

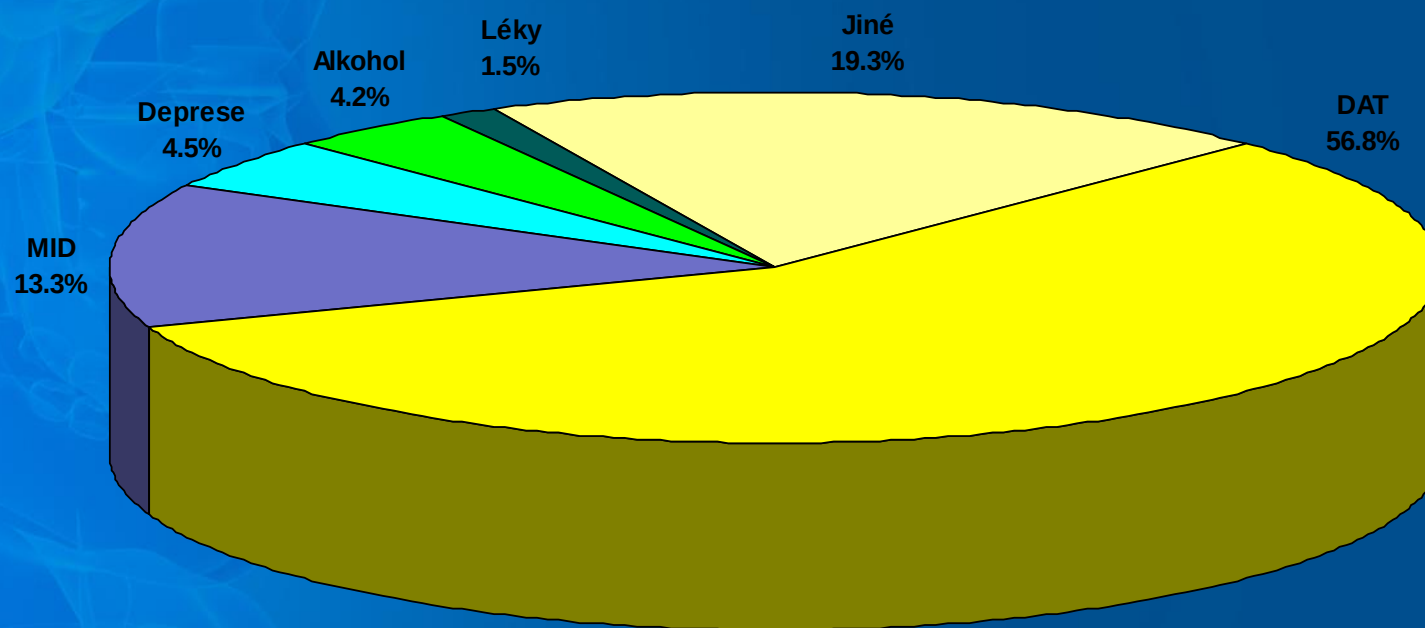
- převážně PT (Alzheimerova nemoc - AD)
- převážně FT (Frontotemporální demence)
- převážně subkortikální (demence u Parkinsonovy nemoci, Huntingtonova nemoc)
- prionové nemoci

A decorative graphic on the left side of the slide. It features a stylized, colorful brain in shades of orange, red, and yellow at the top, transitioning into a blue, wireframe-like representation of a human spine and neck below it. The background of the slide is a solid blue color.

Sekundární demence

- **D** polékové (drugs)
- **E** endokrinní
- **M** metabolické
- **E** expanze CNS (včetně hydrocefalu)
- **N** nutriční
- **T** toxické
- **I** infekční
- **A** anoxie, hypoxie CNS

Demence – četnost typů





Frontotemporální demence

- těžké poruchy chování kontrastují s dobrými výsledky neuropsychologických testů
- časně změny osobnosti a poruchy chování
- první projevy – záměna za poruchy osobnosti, mánii, depresi, OCD
- později nesprávná dg. AD neo VaD



Frontotemporální demence

- Možná dg.: 3 ze 6 projevů
 - časná apatie, nezájem
 - perseverace, stereotypie, kompulzivita
 - „sběratelství“
 - hyperoralita
 - časně poruchy chování s desinhibicí
 - neuropsychologický fronto-temporální profil

Frontotemporální demence



Pravděpodobná: možná + fokální
atrofie a/nebo genetika

Frontotemporální demence

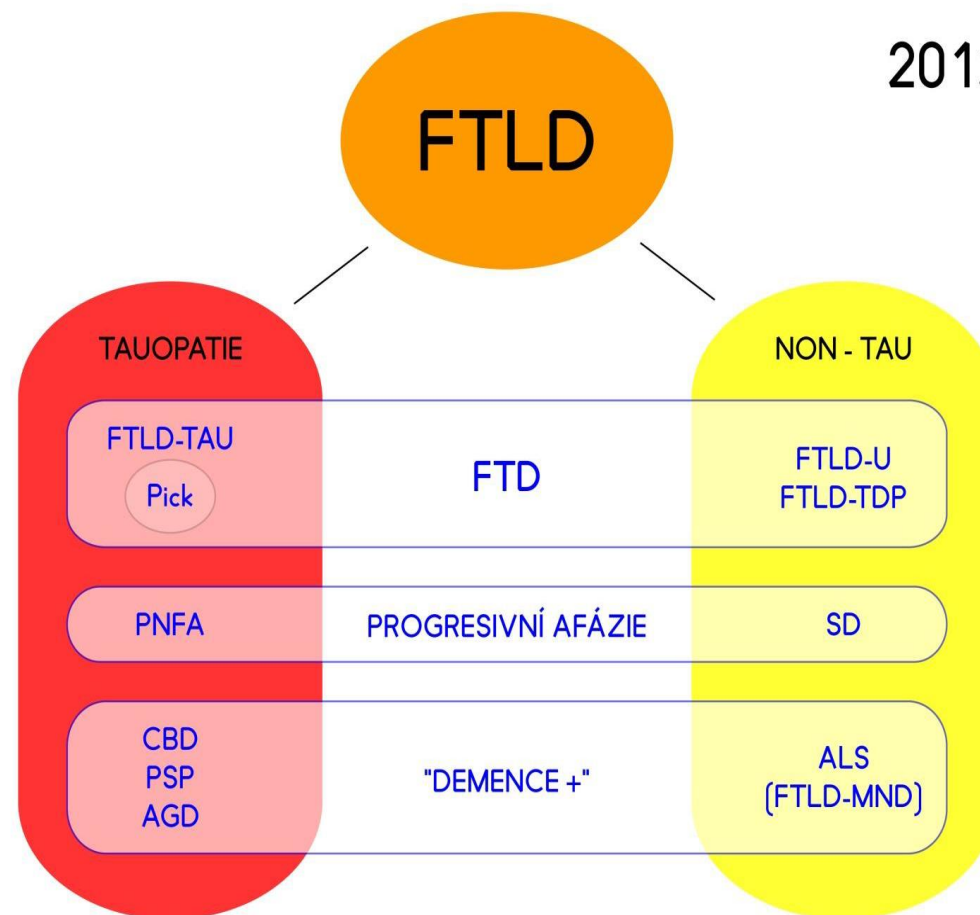
neboli...
od Pickovy nemoci

k TDP-43

Trans-activation response DNA-
binding protein 43 (43 kDa)



2012



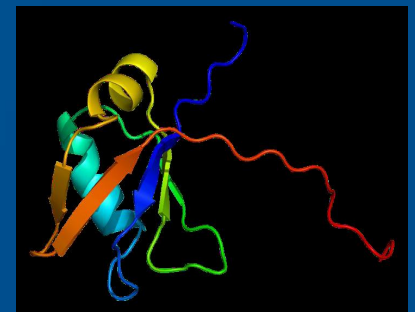
Frontotemporální lobární degenerace (FTLD)

TAU

- Frontotemporální demence (FTD) (50%)
- Progresivní nonfluentní afázie (PNFA)
- Progresivní supranukleární obrna (PSP)
- Kortikobazální degenerace (CBD)
- Demence s argyrofilními zrny (AGD)

Ubiquitin/TDP-43

- Frontotemporální demence (FTD) (50%)
- Sémantická demence (SD)
- ALS s demencí (FTLD-MND)



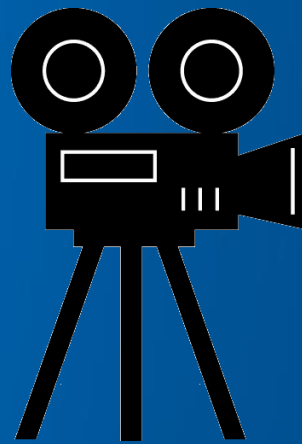


Progresivní afázie

izolovaná afázie bez strukturálního podkladu
po 2 letech zvolna progrese do frontální demence

- Primární nonfluentní afázie (PNFA) **tau**
- nízká verbální fluence
- obtížné vybavování slov
- porozumění relativně zachováno
- Sémantická demence **Ubiquitin TDP-43**
- ztráta obsahu verbálních konceptů (sémantika)
- asociativní agnózie

KAZUISTIKY



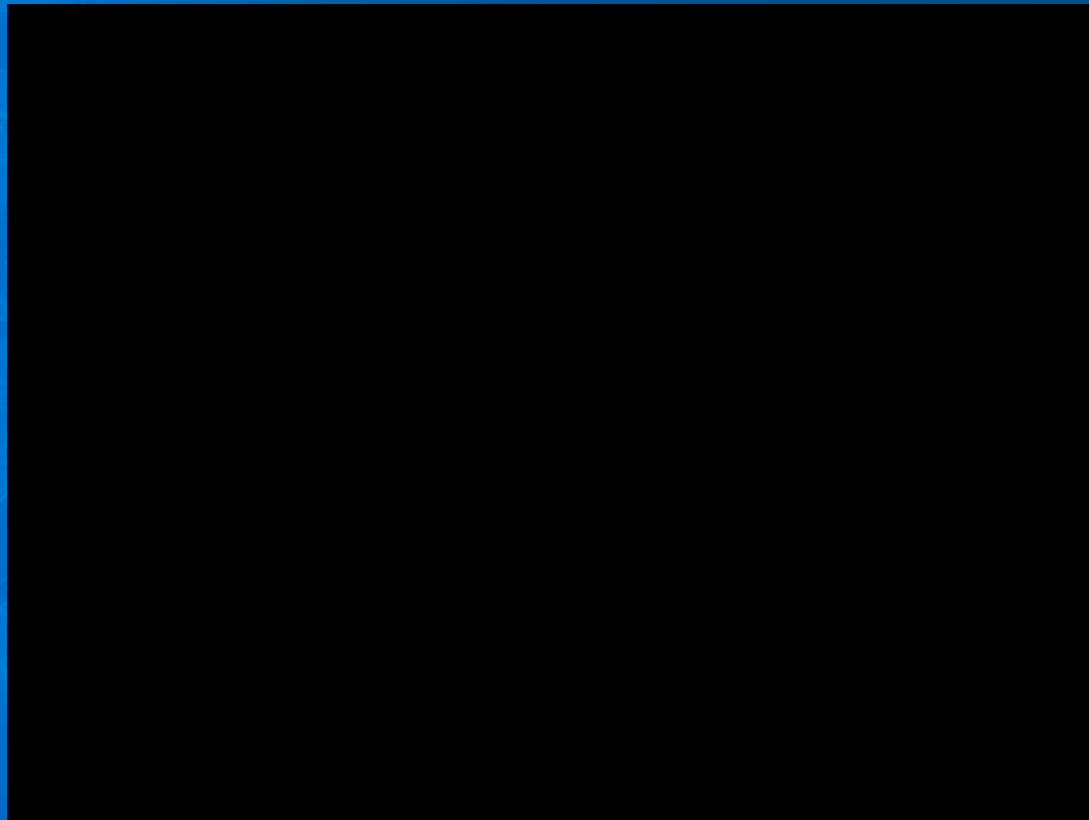
KAZUISTIKA 1

- 66 letý muž, VŠ- dříve obchodní náměstek, ženatý a žije s manželkou
- OA: esenciální arteriální hypertenze, st.p.operaci Lp anamnesticky, opakované pády (posledních 10 let), úrazová drobná kontuze mozku a drobný SAK s konzervativní léčbou 12/2010
- RA: otec AD
- FA: Lokren, Prestarium

KAZUISTIKA 1

- od roku 2009 progredující porucha kognitivních funkcí, změny v chování, verbální agresivita, impulsivita a desinhibice
- hodnoceno jako AD a přes terapii donepezilem, memantinem rychlá progresse obtíží
- 2011- dementní syndrom s dominující výrazným narušením exekutivních schopností, řeči a jazyka (exprese, porozumění)
- 2012- dg. přehodnocena: FTD (MRI, SPECT, CSF a neuropsychologické vyš.)

KAZUISTIKA 1





KAZUISTIKA 1

- 09/2014 – těžká progredující FTD s dominujícím postižením exekutivních funkcí, řeči a jazyka i dalších abstraktních či symbolických schopností; naopak schopnost udržení nových informací je vzhledem k ostatním schopnostem méně narušena
- behaviorální varianta FTD
- terapie: trazodon 300 mg + memantin 20 mg



Jakou nejvhodnější terapii doporučíte ?

1. psychoterapii
2. inhibitory acetylcholinesterázy
3. memantin
4. kombinovaná léčba



Terapie frontotemporálních demencí

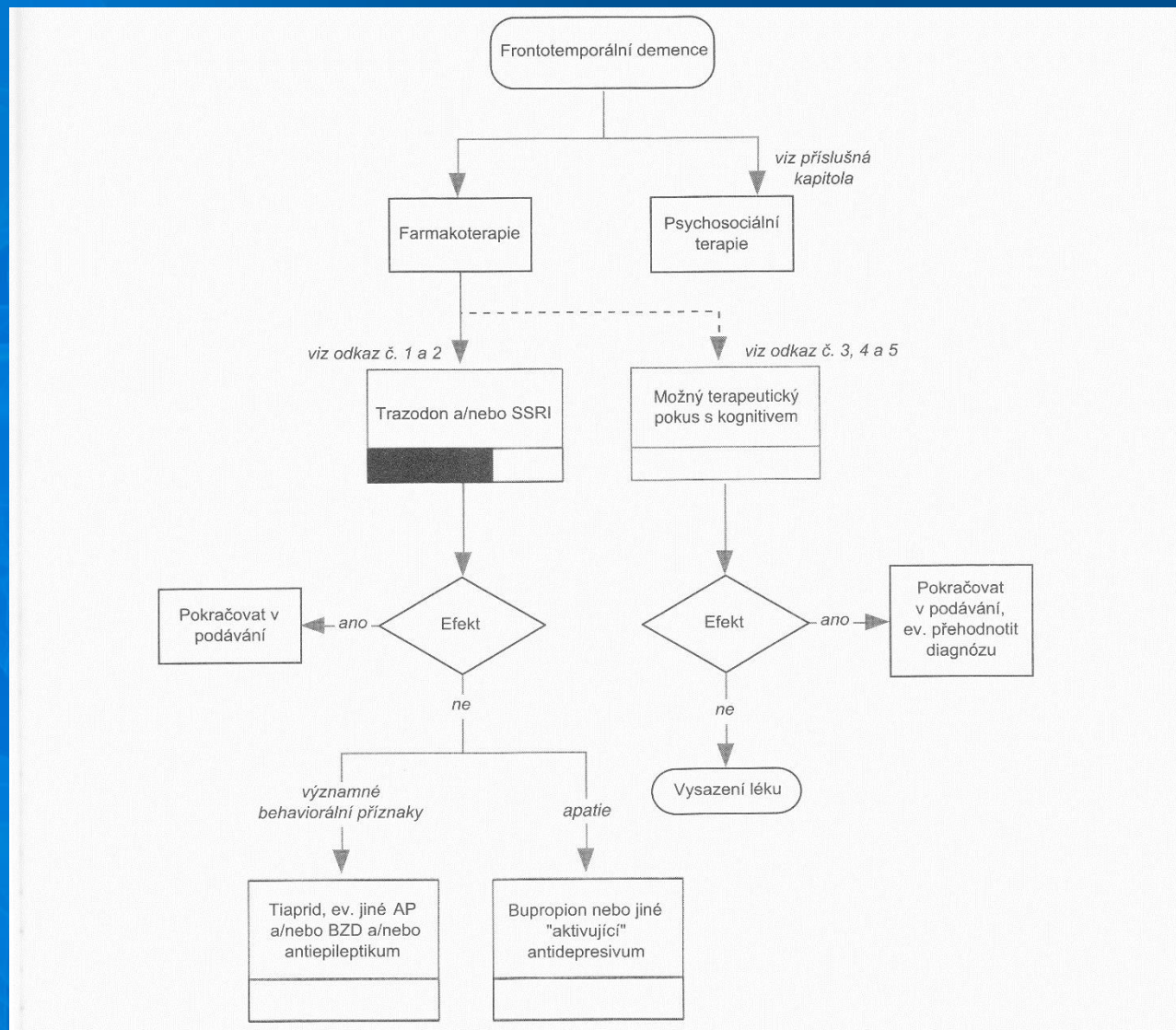
- opakovaně prokázán deficit v serotoninovém a dopaminovém neurotransmitterovém systému, zatímco acetylcholinergní systém zůstává relativně intaktní
- všeobecně je velmi málo dat s malou silou důkazů (malé otevřené studie, kazuistiky)
- SSRI mohou zlepšit nejen depresi, ale i další patologické behaviorální projevy, ale bez zlepšení kognitivních funkcí



Terapie frontotemporálních demencií

- psychosociální terapie; psychofarmaka symptomaticky
- SSRI – zlepšení behaviorálních příznaků (stereotypní chování, agitovanost, desinhibice, deprese, bažení po sladkém)
- jedna dvojitě slepá studie s trazodonem prokázala efekt na behaviorální symptomy (NPI) (n=26)
- kazuistické série s pozitivním efektem memantinu na behaviorální symptomy (NPI)– zejména apatii, agitovanost a úzkost
- RCT (n=81) neprokázala efekt memantinu u FTD
- dosud neprokázán žádný efekt kognitiv

Terapie frontotemporálních demenci



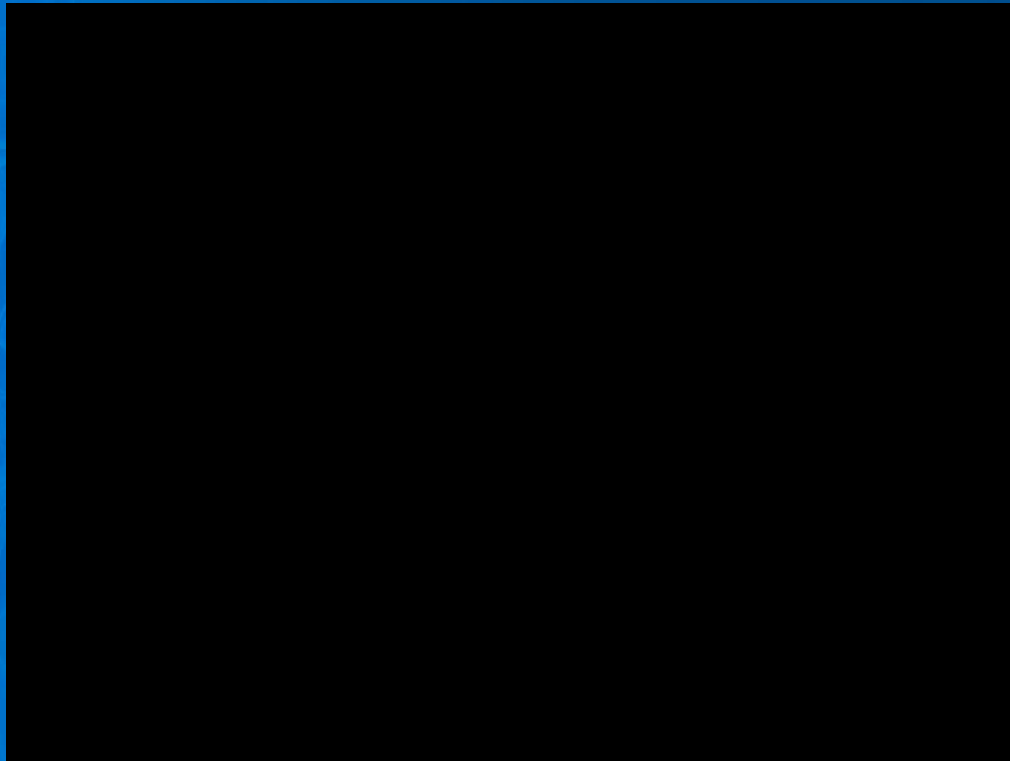
KAZUISTIKA 2

- 71letá žena, SD- dříve foukačka skla, 3x rozvedená a žije s dcerou a vnoučaty
- OA: arteriální hypertenze bez terapie, dyslipidémie , st.p.TEP levé kyčle 2013, osteoporóza, instabilita při chůzi-opakované pády
- RA: matka měla potíže s rovnováhou
- FA: Vitacalcin, Simgal, Tevanel

KAZUISTIKA 2

- první kontakt s psychiatrií 2009 pro obtíže s řečí, psaním, závratě a problémy při komunikaci s okolím
- diagnosticky uzavíráno jako emočně nestabilní porucha osobnosti a odmítla medikaci
- další kontakt v roce 2011 s dg. organický psychosyndrom, MMSE 27 bodů a na MRI mozku jen obraz mírné globální atrofie

KAZUISTIKA 2





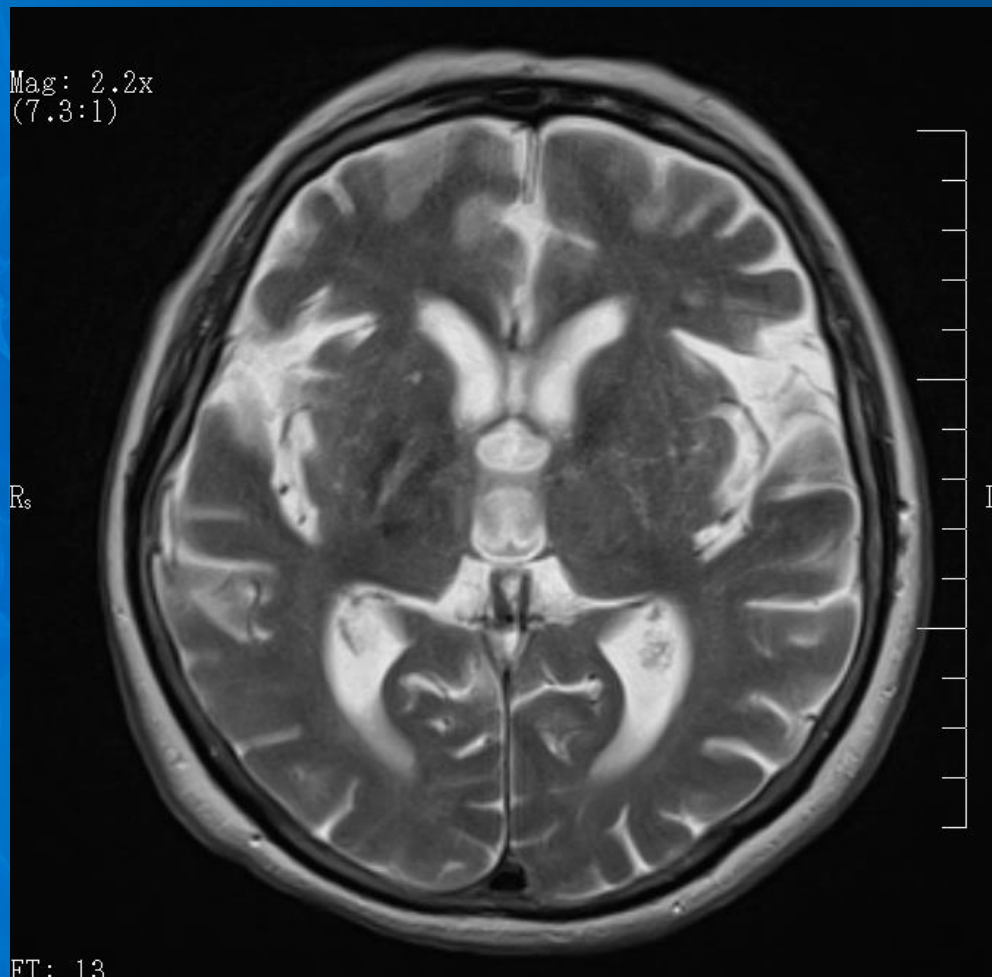
O jakou diagnózu se jedná ?

1. Frontotemporální demence ?
2. Progresivní nonfluentní afázie ?
3. Progresivní supranukleární obrna ?
4. Kortikobazální degenerace ?

KAZUISTIKA 2

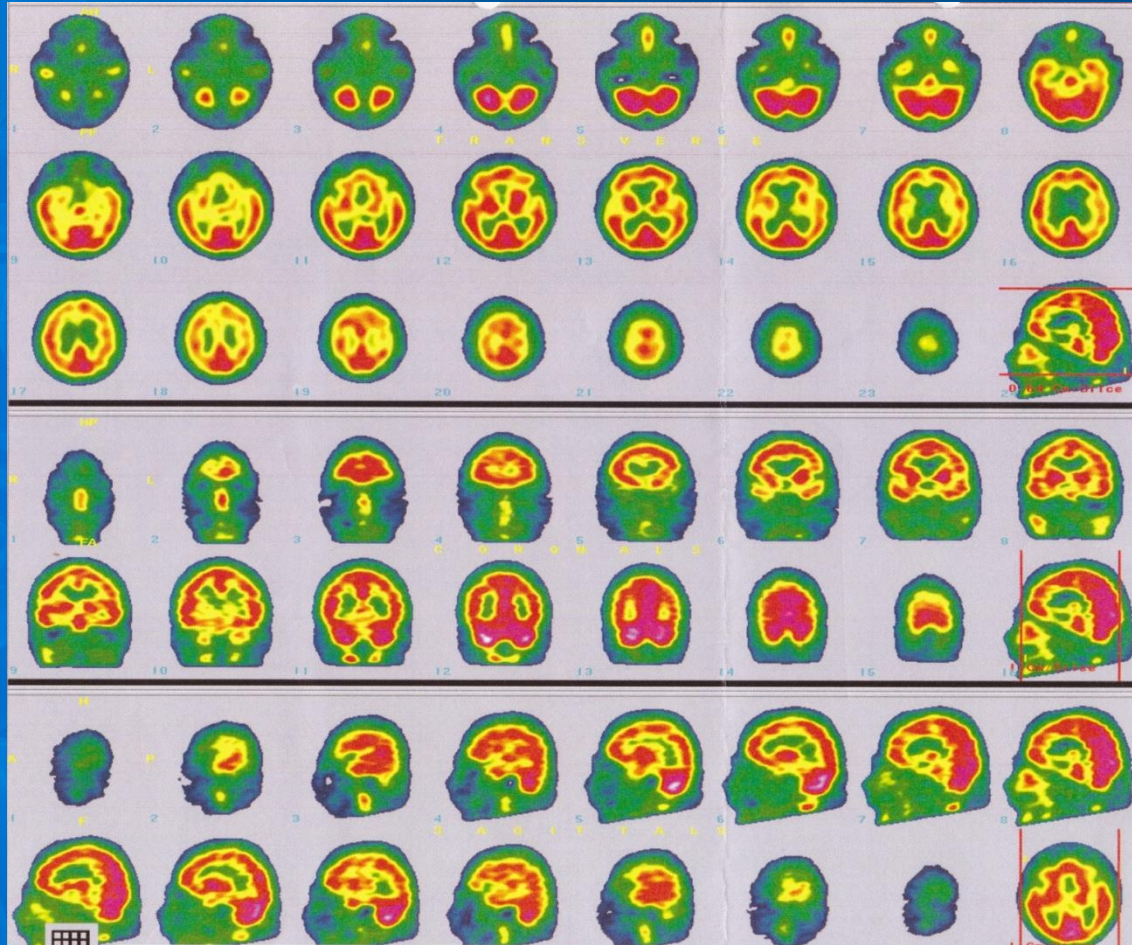
- neurologické vyšetření 2012: expy sy, psychogenní afonie, blefarospasmus, EMG s normálním nálezem
- postupná progrese obtíží
- 01/14 – MMSE 25, komunikuje pouze pokynem hlavy a mimikou, písmena na tabulce ukáže + schopna komunikace
- 08/14 – dg. progresivní nonfluentní afázie; psychologické vyš.: bez známek přítomnosti hlubšího kognitivního deficitu, většina výkonů spadá do pásma širší normy vzhledem k věku

KAZUISTIKA 2



MRI mozku s obrazem atrofie s predilekcí FT bilat. a v ZJL

KAZUISTIKA 2



SPECT mírná korová hypoperfuze FT a velmi lehká P bilat.



KAZUISTIKA 3

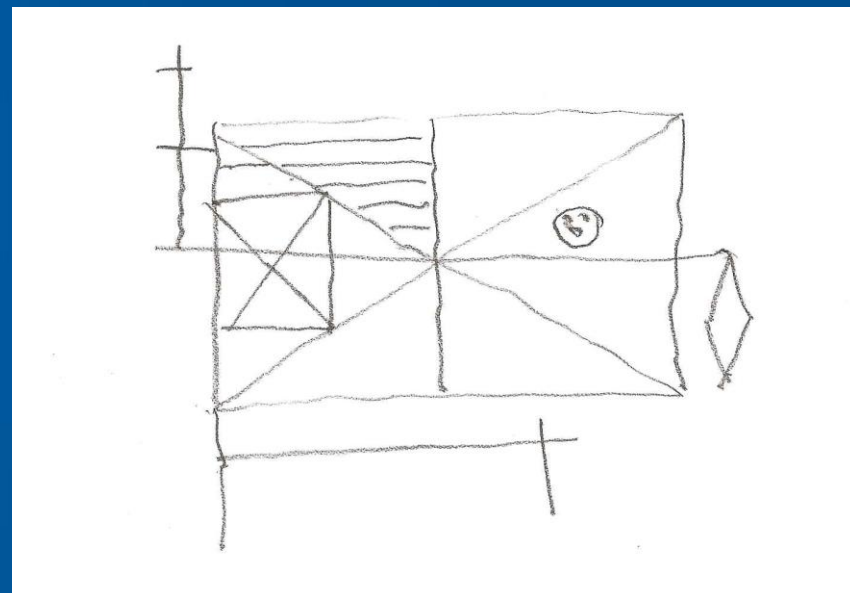
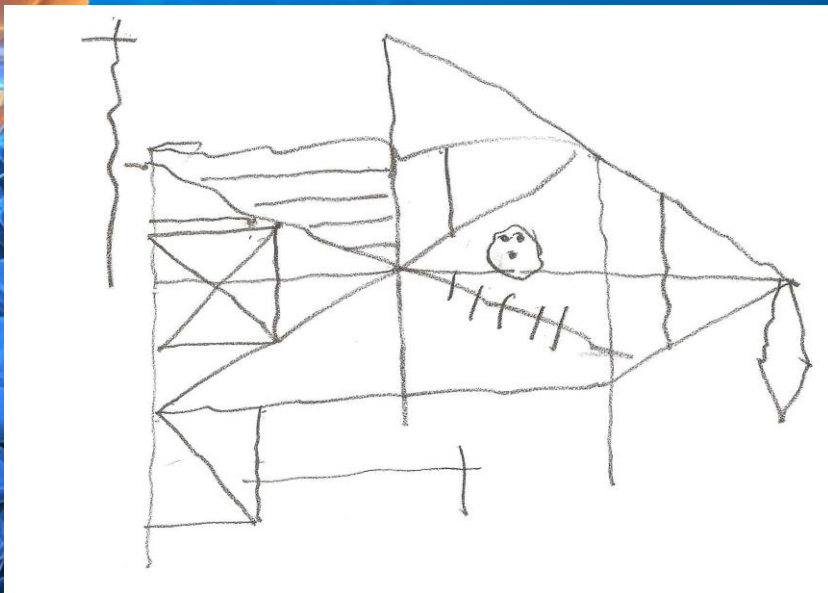
- 62letá pacientka byla léčena pro hypothyreózu + monoklonální gamapatii a jinak zdravá
- od věku 55 let byla postupně vyšetřena na několika neurologických pracovištích pro pozvolna progredující izolovaný tremor hlavy, kdy se po třech letech přidružil mírný akční tremor HKK

KAZUISTIKA 3

- zvýšená intrapsychická tenze, emoční labilita a pokleslá nálada
- neuropsychologické vyšetření - perseverace v odpovědích, narušení krátkodobé operační paměti a vstřípivosti, snížená pozornost, zpomalené psychomotorické tempo, postižení exekutivních funkcí - počínající demence?

KAZUISTIKA 3

Reyova figura-vlevo reprodukce, vpravo kopie po 3 minutách,
patrné je narušení krátkodobé paměti a grafomotorické obtíže





O jaké onemocnění se jedná ?

1. Esenciální tremor
2. Parkinsonova choroba
3. Dystonický tremor
4. Jiné metabolické onemocnění

KAZUISTIKA 3

- screeningová biochemická vyšetření ceruloplazminu a mědi, stejně jako jaterní testy opakovaně negativní
- první MR mozku ukázalo signálové T2 hyperintenzní změny v oblasti bazálních ganglií a mezencefalicky: dif. dg. PSP nebo Hallervordenova-Spatzova nemoc
- (^{123}J -FP-CIT SPECT) prokázalo symetrické vychytávání radiofarmaka v bazálních gangliích

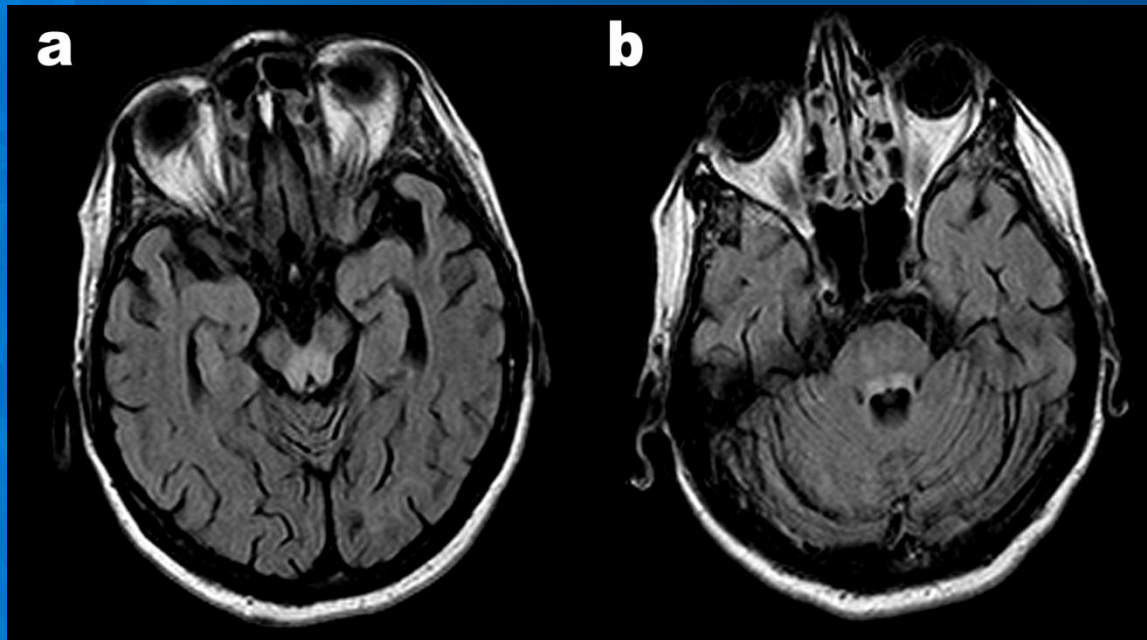


KAZUISTIKA 3

- druhé vyšetření MR s odstupem roku prokázalo symetrické neexpandující zóny T2 hyperintenzity v centrálních partiích obou talamů a v dorzálních partiích mozkového kmene
- přítomna byla difuzní mozková atrofie a suspekce na metabolickou etiologii
- ? Wilsonova choroba, Wernickeho encefalopatie event. MSA

KAZUISTIKA 3

MR mozku, transversální vrstvy sekvence FLAIR. Patologické zóny T2 hyperintenzního signálu v oblasti colliculi inferiores(a), horních mozečkových pedunkulů(b).



KAZUISTIKA 3

- sonografické vyšetření jater obraz chronické hepatopatie
- jaterní biopsie: histologický nález svědčil pro chronickou aktivní hepatitidu, obsah mědi v jaterní sušině byl zvýšený: 633,57 ug Cu/g (norma do 50)
- zahájena terapie dietou a penicilaminem s dobrým efektem

KAZUISTIKA 4

- 59 letý muž- údržbář s první hospitalizací 06/2014 pro 3M opakované fluktuující poruchy vizu, vertigines, bradyfennii a cerebellární symptomatiku
- bizarní a proměnlivé líčení obtíží, po Lexaurinu úleva a stresové zatížení 05/14 úmrtím otce
- OA: mírná obezita, arteriální hypertenze, dyslipidémie
- RA negativní

KAZUISTIKA 4

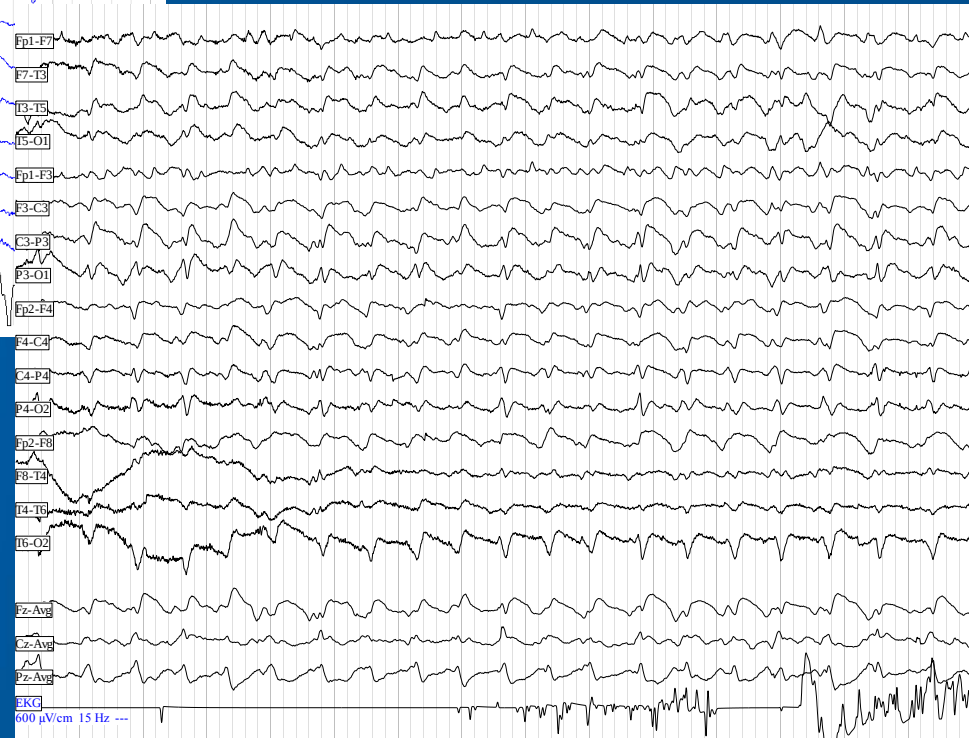
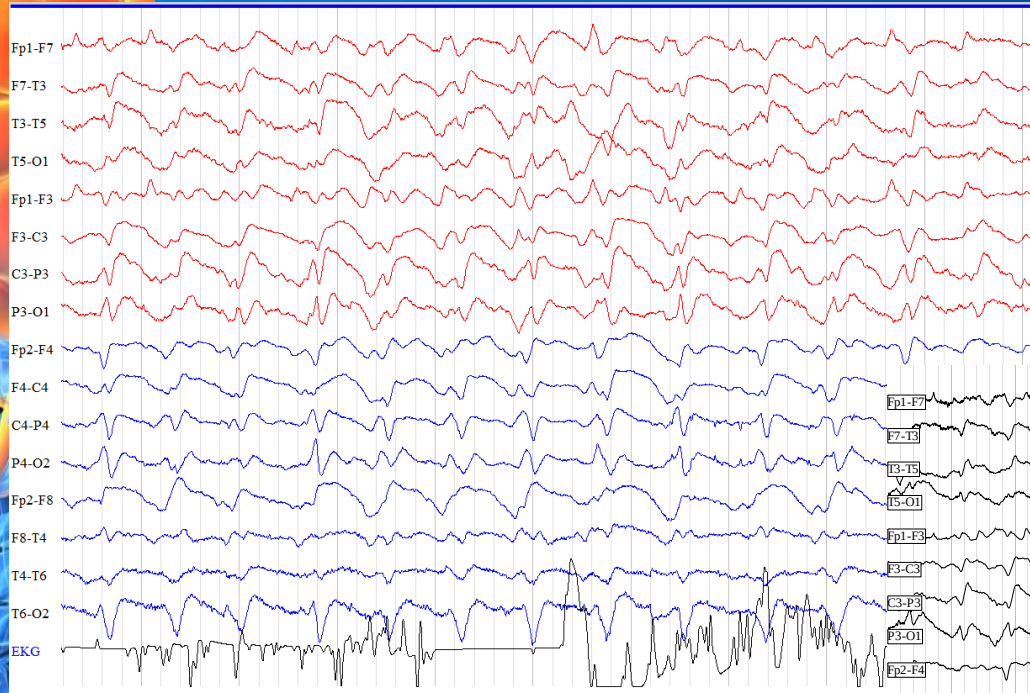
- MRI a MRA mozku bez patologie
- EEG hrubě abnormní graf , výrazná hypofunkční aktivita na levém předním a více nad pravým zadním kvadrantem, bez ovlivnění hyperventilací a bez specifické epi aktivity
- L dopa test negativní a vyšetření likvoru v normě
- psychiatrické vyš.: organická emoční labilita a mírné kognitivní postižení dif. dg. disociativní porucha nebo smíšená etiologie (nadstavba)



O jakou diagnózu se jedná ?

1. Disociativní porucha
2. Jakobova- Creutzfeldova choroba
3. Huntingtonova choroba
4. Spinocerebelární ataxie

KAZUISTIKA 4 - EEG



KAZUISTIKA 4

- během 1M rychlá progrese obtíží: myoklonické záškuby na HKK, tremor, ztráta užitečného kontaktu, dysartrie a dysfonie
- kontrolní EEG 07/ 14 těžce abnormní graf pro četný až kontinuální výskyt periodických generalizovaných epileptiformních výbojů
- CSF: 14-3-3 protein +, tauprotein větší než 1200 (fosforylovaný 18)

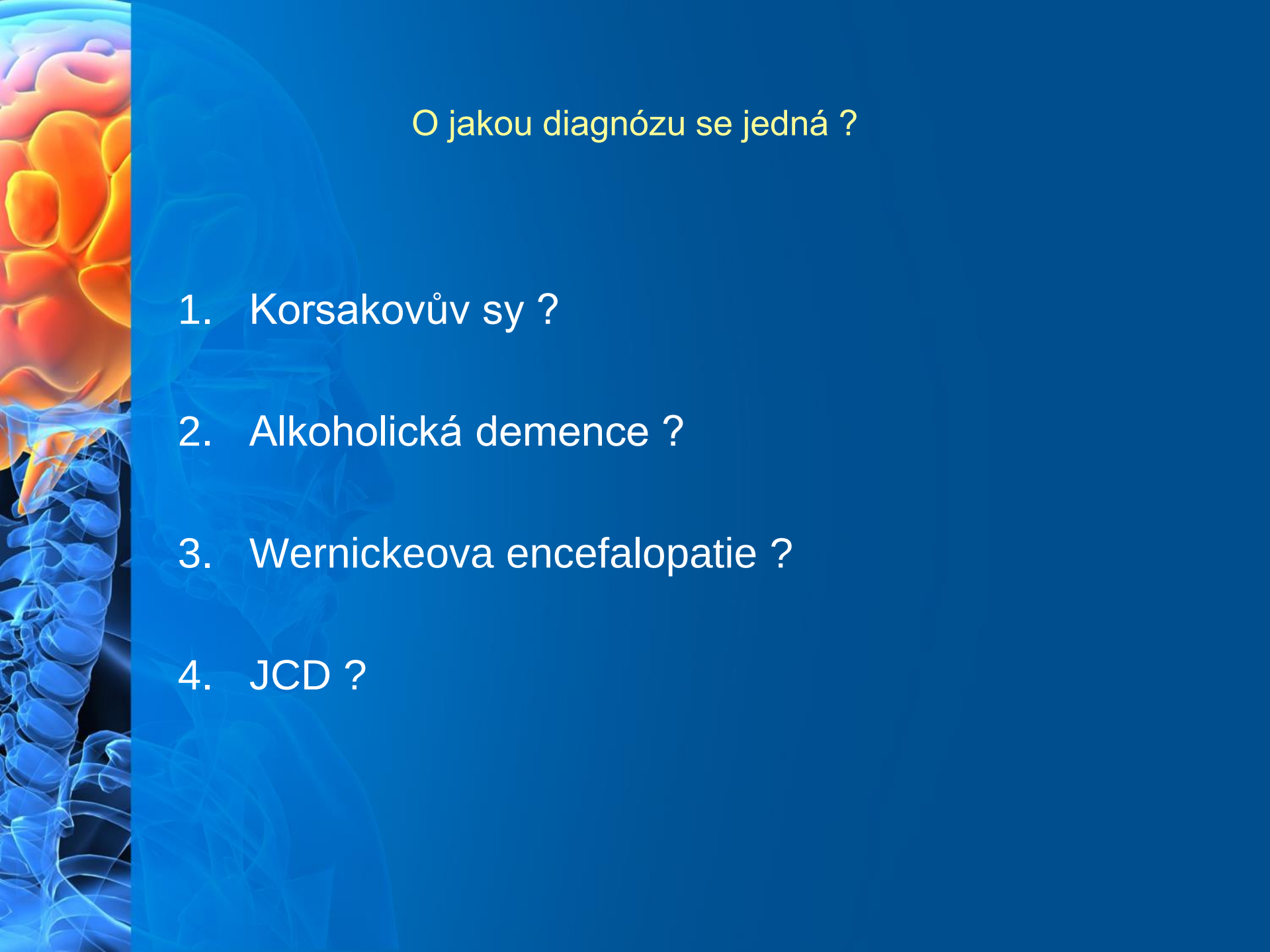


KAZUISTIKA 5

- 66letý muž- SD a dříve státní zaměstnanec (VŠ) s první hospitalizací 07/2014 pro asi 10 dní zhoršení stability při chůzi, zhoršení paměti a horšící se řeč (není plynulá)
- OA: sy závislosti na alkoholu (5 piv denně několik let) , dyslipidémie, refluxní esofagitida, chronická hepatopatie, těžká axonální polyneuropatie
- RA negativní

KAZUISTIKA 5

- MRI a CTAG mozku bez patologie
- EEG těžce abnormní graf pro ojedinělý výskyt trifázické vlny generalizovaně, pro výskyt delta vln generalizovaně a pro výskyt delta vln FTO vlevo, pozadí je zpomalené s minimální organizací a naznačenou reaktivitou.
- MMSE 25



O jakou diagnózu se jedná ?

1. Korsakovův sy ?
2. Alkoholická demence ?
3. Wernickeova encefalopatie ?
4. JCD ?

KAZUISTIKA 5

- během 14 dní rychlá progrese demence – MMSE 10 z 25
- myoklonus, dysfágie, tremor, smíšená fatická porucha
- kontrolní EEG 08/ 14 výrazně abnormní graf bez záchytu základní aktivity, difúzně hladké theta a delta vlny četný výskyt trifázických vln nad levou hemisférou. Nález je kompatibilní pro JCD
- provedeno genetické vyš. na JCD

KAZUISTIKA 5

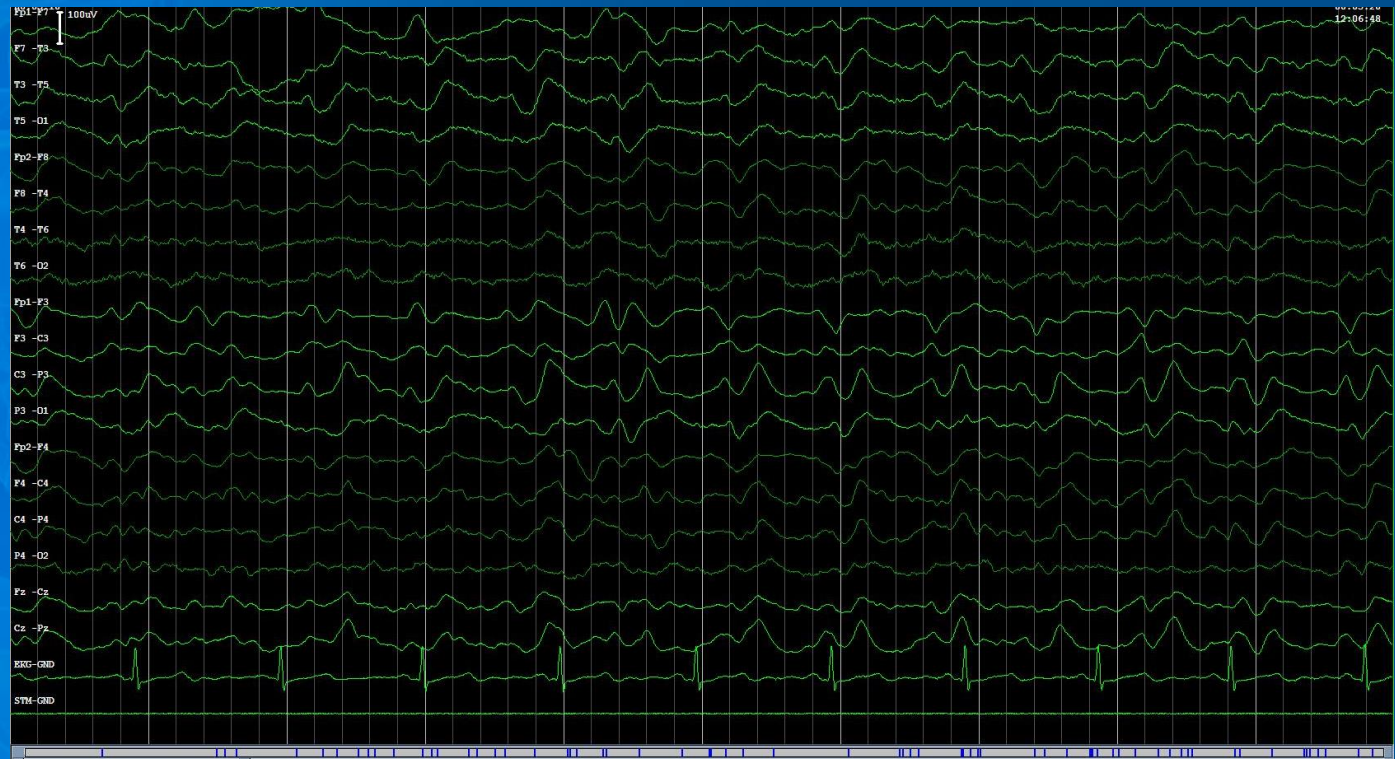
Výsledek molekulárně genetického vyšetření - vyšetření genu PRNP (20p13) :

vyšetření mutací v genu PRNP bylo provedeno přímým sekvenováním jednoho kódujícího exonu ve dvou PCR produktech. Molekulárně genetickým vyšetřením **nebyla u probanda prokázána přítomnost žádné patogenní mutace ani jiné změny oproti referenční sekvenci.**

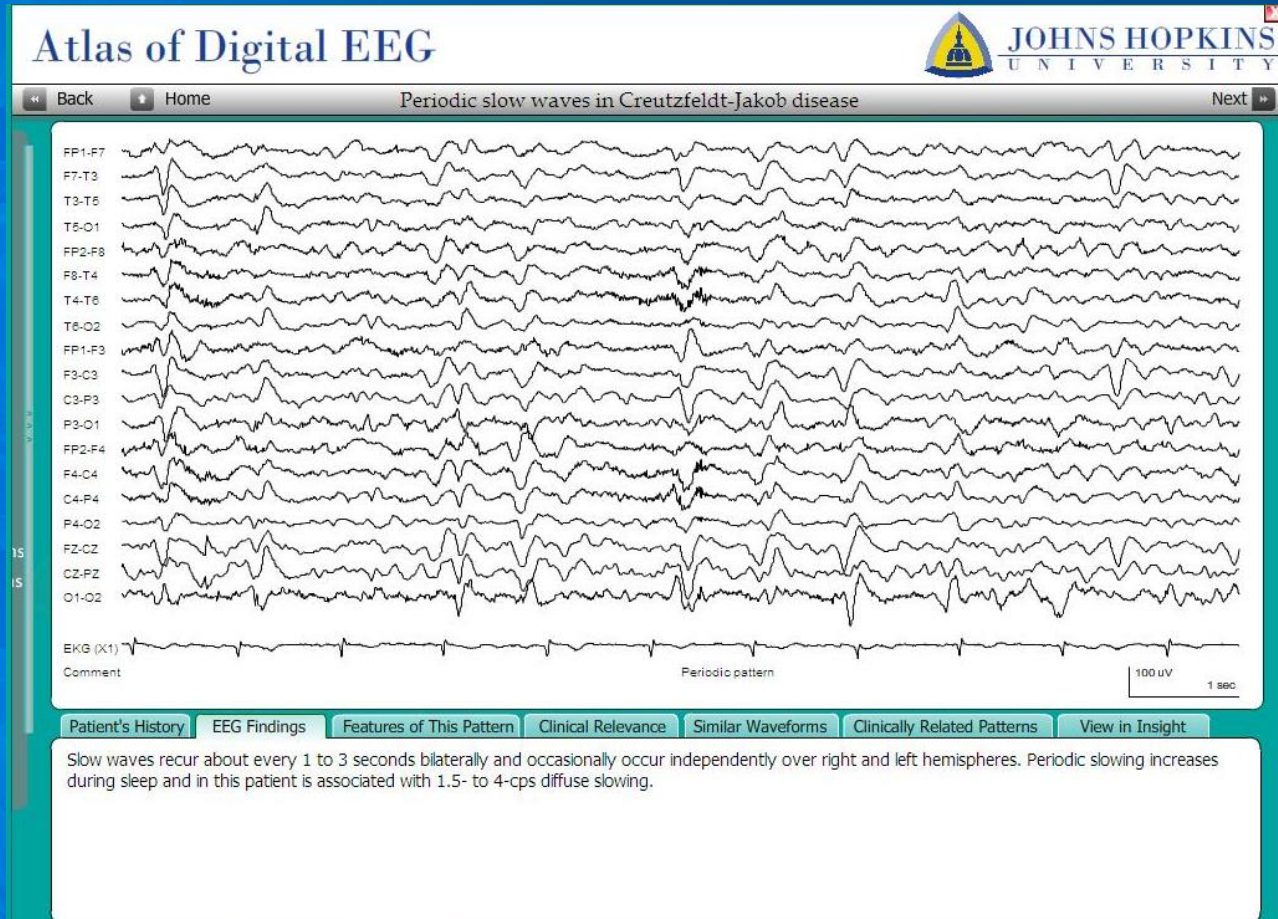
Závěr : u pana Hynka Vojtěška **nebyla prokázána žádná patogenní mutace** v oblasti genu PRNP. Výsledek vyšetření nepodporuje diagnózu Creutzfeldt-Jacobovy choroby.

Závěr: Susp. neurodegenerativní onemocnění, v rámci dif. dg. zvažována Creutzfeldt-Jacobova choroba. Provedeno molekulárně genetické vyšetření genu PRNP - tímto vyšetřením nebyla prokázána patogenní mutace. Výsledek molekulárně genetického vyšetření tedy nepodporuje diagnózu Creutzfeldt-Jacobovy choroby.

KAZUISTIKA 5 - EEG



EEG - CJD





SHRNUTÍ

- rozpoznání syndromu demence, určení typu, stupně a odlišení napodobujících poruch
- stanovení (pravděpodobné) etiologie a terapie
- všechny demence nejsou „Alzheimer“
- léčba přidružených příznaků (delirium, deprese, poruchy chování)
- mezioborová spolupráce (psychiatr, neurolog, psycholog, radiolog...)