

UVEREJNENÉ: 9.10.2014

LEKÁRSKE LISTY

Diferenciálna diagnostika rýchlo progredujúcich demencií

Autor: prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc. Neurologická klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Demencia predstavuje progresívnu poruchu pamäti a ďalších kognitívnych funkcií, ktoré spôsobujú významné obmedzenie sociálnych, pracovných a bežných denných aktivít človeka. Pre svoju stúpajúcu incidenciu (úmerne predlžovaniu priemernej doby života), ale aj pre vplyv na fungovanie celej rodiny sa stáva závažným medicínskym aj spoločenským problémom.

Najčastejšou príčinou demencie sú neurodegeneratívne demencie (Alzheimerova choroba, demencia s Lewyho telieskami a frontotemporálna demencia) a vaskulárna demencia. Neurodegeneratívne demencie majú prevažne pomalý priebeh, liečebné možnosti sú limitované na symptomatickú liečbu, vaskulárne demencie majú v porovnaní s predchádzajúcimi fluktuujúci priebeh, ich liečba a prevencia súvisí s liečbou cievnych ochorení mozgu. Diagnostické kritériá a klinický obraz obidvoch skupín demencií sú pomerne dobre známe, preto budú spomenuté okrajovo. V súvislosti s neurodegeneratívnymi demenciami je potrebné spomenúť ešte Huntingtonovu chorobu, geneticky podmienenú subkortikálnu demenciu, ktorá je na Slovensku určite poddiagnostikovaná. Väčší diagnostický problém predstavujú rýchlo progredujúce demencie, z ktorých niektoré sú liečiteľné, a preto je potrebné na ne myslieť a diagnostikovať ich včas. Ich diagnostické kritériá a klinický obraz sú, pravdepodobne v súvislosti s ich zriedkavým výskytom, menej známe, preto im bude venovaný väčší priestor.

Alzheimerova choroba (Ach)

Alzheimerova choroba tvorí 50 - 70 % všetkých prípadov demencie. Ide o pomaly progredujúce neurodegeneratívne ochorenie, ktorého incidencia aj prevalencia vzrastá s vekom, vo veku nad 85 rokov postihuje skoro polovicu populácie.

Klinický obraz. Charakteristickým príznakom je porucha recentnej (krátkodobej) pamäti a jej vybavovania, častým príznakom je porucha zrakovo-priestorovej orientácie, postupne sa pridružujú poruchy exekutívnych funkcií, ale môžu byť prítomné už aj v úvode, deteriorácia fatických, gnostických a praktických funkcií. Reč môže byť v úvode plynulá, ale je obsahovo prázdna. Z neuropsychiatrických príznakov sú to apatia, agresivita, nepokoj, úzkosť a depresia. Z neurologických príznakov môžu byť pozitívne axiálne a paraaxiálne príznaky, pyramídová symptomatika sa objavuje až v neskorších štádiách. Ak sa objaví skôr, alebo ak sú prítomné aj iné príznaky, napr. extrapyramídové, treba v diferenciálnej diagnostike zvažovať iné ochorenie (demenciu s Lewyho telieskami, Parkinson plus syndróm), ak dominujú príznaky v nepamäťových kognitívnych doménach, môže sa jednať o zadnú kortikálnu atrofiu (PCA, Posterior Cortical Atrophy) alebo o frontálny variant Ach, frontotemporálnu, vaskulárnu demenciu alebo Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu (CJch). Celková doba prežitia sa udáva 5 - 19 rokov.

Demencia s Lewyho telieskami (DLB)

Ide o druhú najčastejšiu neurodegeneratívnu demenciu (5 - 20 %), dochádza pri nej k ukladaniu proteínu alfa-synukleínu v neurónoch a glii podobne ako pri Parkinsonovej chorobe, preto sa označujú aj ako synukleínopatie.

Klinický obraz. V klinickom obraze dominujú prejavy demencie a extrapyramídové príznaky, predovšetkým posturálna instabilita s pádmi a poruchy chôdze. Pre demenciu je typický progresívny dysexekutívny syndróm s pamäťovým deficitom (viazne oddialené vybavovanie, v porovnaní s Ach je prítomný pozitívny efekt nápovedy), sú prítomné zrakovopriestorové deficáty, poruchy reči a abstraktného myslenia. Klinický obraz DLB je podobný klinickému obrazu Parkinsonovej choroby (Pch) s demenciou, rozdiel je v časovej následnosti objavenia sa príznakov. Pre DLB svedčí rozvoj demencie v úvode ochorenia, alebo najneskôr do 12 mesiacov od vzniku ochorenia, pri Pch sa rozvíja až v neskorom štádiu ochorenia. Z praktického hľadiska je dôležité vedieť, že kognitívne poruchy pri Pch zvyšujú riziko rozvoja liekovo navodených psychotických stavov, ktoré môžu vzniknúť aj spontánne, ale hlavne ako dôsledok zvýšenia akejkoľvek antiparkinsonskej terapie. Liečba antipsychotikami, aj atypickými, zase môže zhoršiť parkinsonizmus a paradoxne aj psychický stav.

Frontotemporálna demencia (novšie frontotemporálna lobárna degenerácia - FTLD)

FTLD je tretou najčastejšou neurodegeneratívnou príčinou demencie. Začína obvykle pred 65. rokom veku, v porovnaní s Ach má rýchlejšiu progresiu kognitívneho deficitu a pacienti prežívajú kratšie.

Klinický obraz. Na rozdiel od Ach je pre FTLD typický skorý behaviorálnoddysexekutívny syndróm a poruchy fatické a/alebo gnostické. Rozlišujeme tri hlavné formy: behaviorálnoddysexekutívny (frontálny) variant, primárne progresívnu (non-fluentnú) afáziu a sémantickú afáziu. Pre diagnostiku FTLD musia byť splnené všetky hlavné príznaky, podporné príznaky nemusia byť prítomné u všetkých pacientov. K podporným príznakom patrí začiatok do 65. roku veku, pozitívna rodinná anamnéza u prvostupňových príbuzných, bulbárna paralýza, svalová slabosť, hypotrofia a fascikulácie, neurologické príznaky sú menej časté. Zo zobrazovacích vyšetrení má v diagnostike prínos vyšetrenie nukleárnou magnetickou rezonanciou (MRI) a pozitronovou emisnou tomografiou (PET).

Pre behaviorálnoddysexekutívny (frontálny) variant FTLD sú typické včasné zmeny v sociálnom správaní, strata inhibície, impulzívne a neadekvátne správanie, strata sociálneho taktu, pacienti nedokážu regulovať svoje správanie. Začiatok ochorenia je pomalý, progreduje postupne, pacienti si často neuvedomujú svoje psychické príznaky. Dominujúcim príznakom primárnej progresívnej afázie je progresívna expresívna afázia. Sú pre ňu typické fonologické a gramatické chyby a ťažkosti s vybavovaním si slov. Reč je málo spontánna, telegrafická, sú prítomné zárazy v reči, pacienti nevedia nájsť správne slovo (anómia), používajú gramaticky nesprávne slová a skomoleniny slov (fonemické parafázie), ktoré znejú podobne ako správne slovo, majú problém aj s čítaním a písaním. Porozumenie významu slov a viet je relatívne zachované. Začiatok ochorenia je takisto pomalý, progreduje postupne.

Pri sémantickej demencii je hlavný problém s pomenovaním a porozumením významu slov a viet, pričom rečový prejav je plynulý a gramaticky správny, reč je relatívne zachovaná, plynulá, ale je obsahovo prázdna, pacienti majú problém s pomenovaním predmetov, je

prítomná semantická parafázia (slovo z rovnakej sémantickej kategórie nahrádza presný termín, napr. zvierá namiesto pes, kvet namiesto ruža. Je prítomná zrkovú asociačná agnózia (pacient má problém rozpoznať a identifikovať videné objekty, rozpoznať známe tváre). Relatívne zachovaná je schopnosť opakovania slov a hlasného čítania a písania bežných slov. Sémantické postihnutie je teda v zložke verbálnej aj neverbálnej. Pacienti majú problém nakresliť obrázok bez predlohy (napr. nakreslia bicykel s nohami), schopnosť prekresliť obrázok je zachovaná. V MRI dominuje atrofia frontálneho, alebo prednej časti temporálneho laloka (obr. 1).

Huntingtonova choroba

Huntingtonova choroba (Hch) je geneticky podmienená neurodegeneratívna, ale subkortikálna demencia. Je to ochorenie s autozomálne dominantným typom dedičnosti prejavujúce sa choreou a psychiatrickou symptomatikou, hlavne demenciou. Charakteristickou patologickou abnormalitou je výrazná atrofia caput nuclei caudati a putamen obojstranne, často s frontálnou a temporálnou kôrovou atrofiou. Ochorenie začína väčšinou v štvrtej až piatej dekáde, ale u malého percenta pacientov môže začať aj v detstve. Jednoznačná diagnóza sa stanovuje na základe DNA analýzy, patologický gén je lokalizovaný na krátkom ramienku 4. chromozómu. Génová abnormalita spočíva v zmnožení tripletov CAG, preto toto ochorenie zaraďujeme medzi polyglutamínové ochorenia. Množstvo CAG tripletov determinuje aj začiatok ochorenia (čím viac tripletov, tým skorší začiatok ochorenia). Génovým produktom je proteín huntingtin. Hch je na Slovensku určite poddiagnostikovaná. Podľa hrubého odhadu má v krajinách západnej Európy a Severnej Ameriky príznaky tejto choroby 7 - 10 osôb zo 100 000 obyvateľov. Výskyt v Slovenskej republike môže byť o niečo nižší, odhadom 5 osôb na 100 000 obyvateľov, celkovo pôjde asi o 250 postihnutých. Pri pátraní po pacientoch s Hch sme zistili podstatne nižší počet, preto je potrebné na toto ochorenie myslieť v rámci diferenciálnej diagnostiky demencií, hlavne u pacientov s neurologickou a psychiatrickou symptomatológiou ktorú nevieme jednoznačne zaradiť. Počet osôb v riziku (osoby, ktoré majú postihnutého predka) sa odhaduje na štvornásobok počtu postihnutých a možno aj vyšší. Stanovenie diagnózy má význam aj z hľadiska plánovaného rodičovstva, nakoľko sa jedná o autozomálne dedičné ochorenie.

Klinický obraz. V klinickom obraze dominujú neurologické a psychiatrické príznaky. U pacientov s včasným začiatkom ochorenia dominujú psychiatrické príznaky, ktoré môžu predchádzať neurologické príznaky aj mnoho rokov. Pacienti s neskorým začiatkom ochorenia majú choreo-dystonické mimovoľné pohyby a kognitívny deficit súčasne od začiatku ochorenia. K psychiatrickým príznakom patria zmeny osobnosti a poruchy správania, afektívne poruchy, úzkostné prejavy, psychotické príznaky, kognitívne poruchy a demencia. Pacienti môžu mať problémy s hypersexualitou a alkoholom. Môže byť zvýšená iritabilita a agresivita, verbálna aj brachiálna. Často býva prítomná depresia, obsesie a kompulzie. Z neurologických príznakov okrem parkinsonského syndrómu sú časté poruchy reči, reč je nekoordinovaná, skandovaná, dysartrická, pripomína mozočkovú dysartriou. Býva porucha okulomotoriky, typické je spomalenie sledovacích pohybov a sakád a paréza pohľadu nahor.

Rýchlo progredujúce demencie

V diferenciálnej diagnostike rýchlo progredujúcich demencií (RPD) je najčastejšie zvažovaná Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch), ktorá na rozdiel od niektorých iných RPD nie je liečiteľná.

Creutzfeldtova-Jakobova choroba patrí medzi priónové ochorenia. Rozlišujeme niekoľko foriem CJch, najčastejšou formou je sporadická Creutzfeldtova-Jakobova choroba (sCJch), ktorá sa vyskytuje asi u 85 % pacientov, zriedkavejšie sa vyskytuje genetická forma (gCJch), ktorá vzniká na základe rôznych typov mutácií (bodové mutácie, inzercie, delécie), pri výskyte u viac ako dvoch členov rodiny sa označuje ako familiárna forma (fCJch). Iatrogénna (iCJch), v súčasnosti označovaná ako náhodne prenesená (accidentally transmitted), vznikla prenosom z človeka na človeka kontaminovanými transplantátmi alebo nástrojmi. Nový variant (vCJch) bol prvýkrát popísaný vo Veľkej Británii v roku 1996 a vznikol s vysokou pravdepodobnosťou prenosom z hovädzieho dobytku. Incidencia sCJch je 1 - 2/1 milión obyvateľov. Nie je rozdiel vo výskyte medzi pohlaviami, priemerný vek začiatku ochorenia je okolo 65 rokov (50 - 70 rokov). Pre závažnosť tohto ochorenia Európska únia v roku 1993 zahájila spoločný program surveillance CJD - EURO-CJD na registráciu pacientov s CJch, k pôvodným ôsmim štátom, medzi ktorými bolo aj Slovensko, neskôr pribudli nielen ďalšie štáty Európy, ale aj Austrália, Kanada a USA. Spoločný postup umožnil získať štatisticky hodnotiteľné súbory, údaje o priemernom ročnom výskyte CJch a jej foriem. V tejto súvislosti treba zdôrazniť, že Slovensko, kde sa povinné hlásenie CJch datuje od roku 1983, charakterizuje unikátny, až 69 % podiel genetickej formy s mutáciou E200K (gCJchE200K).

Klinický obraz. K hlavným klinickým príznakom sCJch, ale aj genetickej formy (gCJch), ktorá sa vo zvýšenej miere vyskytuje práve na Slovensku, patria rýchle progredujúci kognitívny deficit, extrapyramídové a mozočkové príznaky, ataxia, postupne sa môžu pridružiť zrakové poruchy, myoklonus, ktorý je častejší v neskorých štádiách ochorenia, ale je zriedkavý. Postupne sa vyvíja inkontinencia, strata nezávislosti a v závere ochorenia je pacient pripútaný na lôžko. V terminálnom štádiu dominuje rigidita, kortikálna slepota a dysfágia, ktorá často býva príčinou aspiračnej pneumónie ako príčiny smrti. Priemerné trvanie ochorenia je 4,5 až 7,4 mesiaca. Aj v dĺžke prežívania je rozdiel medzi pacientmi. Asi 10 % prežíva viac ako rok, 5 % viac ako 2 roky, najkratšie popísané prežívanie bolo 2 týždne.

Diagnostika. V úvode ochorenia je stanovenie diagnózy náročné, o čom svedčia aj viacerí pacienti hospitalizovaní na našej klinike, ktorí boli liečení ako Alzheimerova choroba, vaskulárna demencia alebo bližšie neurčená encefalopatia, aj keď už v čase prijatia klinický obraz alebo výsledky pomocných vyšetrení svedčili proti tejto diagnóze. Demencia pri CJch progreduje veľmi rýchlo aj pri liečbe inhibítormi acetylcholinesterázy, ktoré sú nasadené pre podozrenie na Alzheimerovu chorobu, často je pokles MMSE aj o 4 body v priebehu 2 - 3 mesiacov, čo svedčí jednoznačne proti ACh, v priebehu ochorenia dochádza u niektorých pacientov k vývoju typického EEG obrazu a pozitívite MRI, avšak treba vedieť, že len pri FLAIR alebo DWI MRI, preto pri podozrení na CJch treba cielene požadovať tieto vyšetrenia.

Zobrazovacie vyšetrenia. CT vyšetrenie pri sCJch nie je priekazné, asi u 60 - 80 % pacientov je v norme, najčastejšou abnormitou je atrofia mozgovej kôry, aj to len u pacientov s dlhším trvaním ochorenia. Z hľadiska diagnostiky má najväčší význam MRI, najvyššiu senzitivitu a špecifitu má DWI MRI (Diffusion weighted imaging MRI), ktoré skoro nahradilo FLAIR sekvenciu (Fluid Attenuated Inversion Recovery). FLAIR MRI má však naďalej význam v diferenciálnej diagnostike iných rýchlo progredujúcich demencií (obr. 2 a 3). Pri bežnom MRI vyšetrení je hyperintenzita v kôrovej oblasti a v oblasti caudata a putamen obojstranne symetricky, kôrové abnormality sú častejšie asymetrické. Zriedkavejšie môže byť hyperintenzívny signál v oblasti talamu, hippokampu, etorinálneho kortexu a mozočka, napriek relatívne vysokému výskytu neuropatologických zmien v týchto oblastiach. MRI-CJD

konzorcium vypracovalo návrh na MR kritériá pre diagnostiku sCJch a po ich zapracovaní návrh na nové kritériá pre sCJch. U malého percenta pacientov môže byť MRI nález aj falošne pozitívny, 50 % falošne pozitívnych nálezov je u pacientov so zápalovými ochoreniami (encefalitidy, SREAT - steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, známa aj ako Hashimotova encefalopatia), ale aj u pacientov s Alzheimerovou chorobou a demenciou s Lewyho telieskami (tab. 1). Laboratórne testy. Bežné laboratórne testy a vyšetrenie likvoru sú väčšinou normálne. Pre sCJch je typické zvýšenie proteínu 14-3-3 v likvore, k jeho uvoľňovaniu dochádza v dôsledku deštrukcie nervového tkaniva. Sensitivita a špecificita tohto vyšetrenia sa udáva v oboch prípadoch 93 %, na základe čoho je tento test súčasťou protokolu pre stanovenie pravdepodobnej diagnózy sCJch. Porovnateľnú presnosť má aj zvýšená hladina tau proteínu. Sensitivitu stanovenia proteínu 14-3-3 a tau proteínu zvyšuje stanovenie proteínu S100b a neurón špecifickej enolázy. Elektroencefalografia (EEG). Typickým EEG nálezom u pacientov s JCch je prítomnosť periodických komplexov ostrých vĺn (PSWCs) -obr. 4, ktoré musia spĺňať nasledovné kritériá: prísne periodické cerebrálne potenciály, väčšina s trvaním medzi 100 - 600 ms a s intervalom medzi komplexmi 500 až 2000 ms; sú akceptované generalizované aj lateralizované komplexy; najmenej 5 repetitívnych intervalov s rozdielom v trvaní menej ako 500 ms vylučuje semiperiodickú aktivitu.

Genetické vyšetrenie. Vzhľadom na vysoký výskyt mutácie E200K (gCJchE200K) na Slovensku je súčasťou diagnostického procesu aj genetické vyšetrenie. Okrem mutácie E200K sa vyšetruje aj polymorfizmus na kodóne 129 PRNP génu (PRNP - ľudský priónový gén). Tento obsahuje polymorfizmus (ATG/GTG) ktorý kóduje metionín (M) alebo valín (V). Treba zdôrazniť, že samotný polymorfizmus nie je patogenetický, ale homozygotný variant MM zvyšuje riziko sCJch (približne 72 % pre MM, 17 % pre VV), kým heterozygotný genotyp má akoby protektívny charakter. Jeho frekvencia pri sCJch je nižšia (17 %) ako v bežnej populácii (51 %).

Autoimunitne podmienené encefalopatie

Limbická encefalitída. Autoimunitná limbická encefalitída (LE) je zápalové ochorenie postihujúce prevažne limbický systém. Je charakterizovaná prítomnosťou antineuronálnych protilátok, ktoré buď súvisia s nádorovým ochorením - paraneoplastická limbická encefalitída (PLE), alebo sú asociované s protilátkami proti neuronálnym proteínom - neparaneoplastická limbická encefalitída (NLE), tieto sú častejšie. Klinický obraz. LE sa manifestuje ako rýchlo progredujúca demencia s úbytkom pamäti (postihnutá je predovšetkým recentná pamäť), poruchami správania, ktorým často predchádzajú depresia, zmeny osobnosti, úzkosť, emočná labilita, k typickým neurologickým príznakom patria parciálne alebo generalizované epileptické záchvaty.

Diagnostika. Diagnostické kritériá sa okrem klinického obrazu opierajú o MRI ev. FDG PET (fludeoxyglucose F 18 PET) mozgu, EEG a vyšetrenie mozgomiechového moku. MRI mozgu obvykle ukáže zmenený signál v T2 vážených obrazoch a FLAIR sekvenciách v oblasti spánkových lalokov jednostranne alebo obojstranne, menej často je pozitívne enhancement po podaní gadolína. Pri negatívnom náleze sa zmeny môžu dokázať pri FDG PET vyšetrení mozgu ktoré sa zdá byť citlivejším. V EEG náleze je typické spomalenie rytmu vo fronto-temporálnej oblasti alebo epileptická abnormalita v uvedenej oblasti, ale zmeny môžu byť aj generalizované. Pre diagnostiku je dôležité vyšetrenie likvoru s dôkazom protilátok proti intracelulárnym antigénom pri PLE a povrchovým bunkovým antigénom pri NLE. Protilátky

pri PLE sú špecifické, ich dôkaz umožní rýchlejšiu diagnostiku a následnú liečbu malignity. Anti-Hu a anti-CV2 protilátky sú typické pre malobunkový karcinóm pľúc, anti-Ma2 pre karcinóm semenníkov, anti-NMDA protilátky pre ovariálne teratómy. NLE sú asociované s protilátkami proti proteínom komplexu napäťovo riadeného káliového kanála VGKC, resp. proteínom ktoré sú s VGKC asociované a ovplyvňujú jeho funkciu - LGI1 (Leucine-rich glioma inactivated 1) a CASPR2 (Contactin associated protein-like 2) a contactinu 2, vzácnejšie sú NLE asociované s protilátkami proti NMDA receptoru (NMDAR), AMPA receptoru, glycinovému receptoru, GABAB receptoru a proti glutamát dekarboxyláze (GAD). Prognóza PLE závisí od úspešnosti liečby primárneho nádoru, vzácnejšie môžu dobre reagovať aj na imunosupresívnu liečbu, liečba NLE je imunomodulačná (kortikosteroidy, plazmaferéza, intravenózne imunoglobulíny). Aj vzhľadom k obtiažnej diagnostike sú tieto ochorenia na Slovensku určite poddiagnostikované, a preto sú aj menšie skúsenosti s liečbou. Možno však, aj na základe literárnych údajov, konštatovať, že efekt liečby je dobrý, ale môže zostať reziduálny deficit.

Hashimotova encefalopatia je zriedkavé, ale liečiteľné ochorenie, ktoré je združené s Hashimotovou tyroiditídou.

Klinický obraz. Ochorenie sa manifestuje alteráciou alebo kolísaním vedomia, epileptickými záchvatmi, extrapyramídovými príznakmi, ataxiou alebo „stroke-like“ epizódami, časté sú psychiatrické príznaky.

Diagnostika. Pre HE sú typické výrazne zvýšené hladiny antityreoidálnych protilátok (antithyroglobulín alebo anti-thyroperoxidáza), pričom v klinickom obraze pacient môže byť bez poruchy klinicky manifestnej poruchy štítnej žľazy alebo je prítomná hypotyreóza, ale môže byť aj hypertyreóza. V EEG náleze môžu byť trifázické periodické ostré vlny, podobné ako pri CJch, v MRI obraze však nie sú typické zmeny ako pri CJch, čo pomáha v diferenciálnej diagnostike. Liečba HE je imunosupresívna s dobrým efektom, preto je potrebné na túto, i keď zriedkavú príčinu demencie, myslieť.

Celiakia (gluténová ataxia) je autoimunitná choroba, ktorá je spôsobená trvalou neznášanlivosťou imunitného systému voči gluténu (lepku), postihuje hlavne tenké črevo. Okrem neuropsychiatrických príznakov sa manifestuje ataxiou, záchvatmi, bolesťami hlavy, neuropatiou a demenciou, ktoré môžu byť prítomné aj bez gastrointestinálnych príznakov. Na MRI mozgu sú typické hyperintenzívne lézie v bielej hmote zadnej časti mozgu. Diagnóza sa stanovuje na základe prítomnosti antiendomysialných a antigliadinových protilátok. Liečbou je bezgluténová diéta.

Vaskulitídy. Primárna vaskulitída CNS sa manifestuje bolesťami hlavy, poruchami správania a fokálnymi neurologickými príznakmi. Nález v likvore je nešpecifický, býva pleocytóza. Vaskulitída CNS môže byť prejavom iných ochorení ako sú: granulomatózna angiitída, polyarteritis nodosa, sarkoidóza, systémový lupus erytematodes, Sjögrenov syndróm, Behcetova choroba alebo mitochondriálne ochorenia. Vaskulitídy CNS sa od iných rýchlo progredujúcich demencií líšia systémovými prejavmi, na MRI mnohopočetnými infarktmi, ktoré môžu byť čerstvé, aj staršieho dátum, alebo mozgovým krvácaním.

Diagnostika. Pre diagnózu je potrebné doplniť angiografické vyšetrenie, ale ani to niekedy jednoznačne nepotvrdí diagnózu a je nevyhnutná biopsia mozgu. Určenie správnej diagnózy je dôležité z hľadiska prognózy pacienta, pretože imunosupresívna liečba môže viesť k

zlepšení klinického obrazu. Biopsia mozgu je indikovaná predovšetkým pri primárnej vaskulitíde CNS, pri ostatných vyššie spomínaných ochoreniach je potrebné širšie laboratórne vyšetrenie (presný popis je nad rámec tohto článku), ktoré umožní stanoviť správnu diagnózu a vyhnúť sa biopsii mozgu. Liečba vaskulitíd CNS je imunosupresívna.

Cievne ochorenia mozgu

Niekedy môžu byť príčinou RPD aj cievne ochorenia mozgu ako sú cievne mozgové príhody pri stenóze alebo uzávere veľkých ciev mozgu, talamických a mnohopčetných infarktoch, alebo v dôsledku trombózy malých ciev mozgu pri hyperkoagulačných stavoch rôznej etiológie a trombóze intrakraniálneho venózneho systému. Podrobný popis cievnych ochorení je nad rámec tohto článku. V diferenciálnej diagnostike majú význam zobrazovacie vyšetrenia.

Infekčné príčiny

Väčšina infekcií centrálneho nervového systému (CNS) sa manifestuje akútnou alteráciou psychického stavu pacienta. Príčinou rýchlo progredujúcej demencie môžu byť vírusy, baktérie, kvasinky aj parazitárne ochorenia. Postihnutie CNS je často sprevádzané inými príznakmi infekcie, preto súčasná prítomnosť teploty a leukocytózy vedie k podozreniu na neuroinfekciu a následnému vyšetreniu mozgovomiechového moku s nálezom pleocytózy a proteíno-cytologickej asociácie v závislosti od vyvolávajúceho činiteľa. Z vírusových infekcií sú najčastejšou príčinou Herpes simplex vírus 1 a 2, cytomegalovírus, Epstein-Barr vírus, enterovírus, v klinickom obraze dominujú viac prejavy akútnej encefalitídy a menej prejavy porúch správania a psychiky. Vzhľadom k možnosti kauzálnej liečby herpetickej encefalitídy je potrebné na ňu myslieť a čím skôr začať s liečbou acyklovirom. Diagnóza sa stanovuje PCR dôkazom herpes vírusu. Pri CT a MRI vyšetrení je pre herpetickú encefalitídu typické postihnutie temporálnych lalokov aj s drobnými alebo väčšími zakrvácaniami. Ďalšou príčinou RPD je vírus HIV, typickým prejavom neskorých štádií infekcie HIV je AIDS-demencia complex. Bakteriálne infekcie sú príčinou skôr bakteriálnej meningitídy s typickým klinickým obrazom, rozvoj demencie je zriedkavý. Hlavne u imunokompromitovaných pacientov v diferenciálnej diagnostike RPD je potrebné myslieť aj na mykotické a parazitárne ochorenia nervového systému. Kognitívna dysfunkcia je neurologickou komplikáciou neskorých štádií syfilisu, avšak pri nerozpoznaní skorších štádií môže predstavovať diferenciálno-diagnostický problém demencie, podobne ako Lymeská choroba (borelióza), kde je kognitívny deficit prítomný v neskorších štádiách neliečeného ochorenia, v skorších štádiách sú prítomné polyradikulopatia, kraniálne neuralgie, meningitída. Aj keď demencia nie je najčastejšou komplikáciou syfilisu a boreliózy, treba na tieto ochorenia v diferenciálnej diagnostike myslieť, pretože sú to takisto liečiteľné príčiny demencie.

Nádory

Príčinou rýchlo progredujúcej demencie môžu byť aj primárne a sekundárne nádory mozgu, ktorých diagnostika by ale nemala byť problémom, zobrazujú sa pri MRI vyšetrení ako expanzívne hyperintenzívne lézie v T2-váženom obraze a po podaní kontrastnej látky je pozitívny enhancement. Základom je včas na ne myslieť v diferenciálnej diagnostike. Diagnostickým problémom sú primárny lymfóm CNS (PCNSL), intravaskulárny lymfóm, gliomatóza mozgu a lymfomatoidná granulomatóza, ktoré sú niekedy diagnostikované až na základe biopsie mozgu.

Toxometabolické príčiny

Bolo popísaných mnoho toxicko-metabolických príčin progredujúcej demencie. K základným vyšetreniam, ktoré robíme v diferenciálnej diagnostike demencií, resp. progredujúceho kognitívneho deficitu, patrí vyšetrenie krvného obrazu, elektrolytov, vitamínu B12, hormónov štítnej žľazy, podľa anamnézy a klinického obrazu sa tieto vyšetrenia môžu rozšíriť o vyšetrenie vitamínu B1, vyšetrenie zápalových markerov, event. o ďalšie laboratórne vyšetrenia pri pátraní po už vyššie spomenutých infekčných alebo autoimunitných príčinách demencie. O toxometabolických príčinách progresívneho kognitívneho deficitu je možné napísať samostatný článok, z praktického pohľadu budú v krátkosti uvedené najčastejšie príčiny. Vyšetrenie hladiny vitamínu B12 je štandardným vyšetrením u pacientov s kognitívnym deficitom, pretože po úprave hladiny vitamínu B12 je u časti pacientov kognitívny deficit reverzibilný. Samozrejme, je potrebné aj pátrať po príčine hypovitaminózy B12. Takisto to platí pre vyšetrenie hormónov štítnej žľazy, aj na našom pracovisku sme už zachytili v rámci diferenciálnej diagnostiky niekoľkých pacientov s nepoznanou hypotyreózou. Hladina vitamínu B1 sa vyšetruje hlavne u pacientov s abúzom alkoholu, u ktorých môže byť príčinou rozvoja Wernickeho encefalopatie (WE) s typickou triádou príznakov: okohybná porucha s nystagmom, ataxia a porucha pamäti. Pre diagnostiku je prínosné MRI vyšetrenie s difúznymi abnormalitami v oblasti corpora mammilaria a dorzomediálneho jadra talamu, ktoré zodpovedajú hemoragickej nekróze typickej pre toto ochorenie. Liečbou WE je intravenózne podanie vitamínu B1. K rozvoju kognitívneho deficitu môže viesť aj postupne progredujúci anemický syndróm a pátraním po jeho príčine môžeme odhaliť závažné, niekedy liečiteľné príčiny anémie. Kognitívnym deficitom sa manifestujú aj niektoré obličkové a pečenné ochorenia, preto súčasťou laboratórnych vyšetrení sú aj markery ich postihnutia. V širšej diferenciálnej diagnostike sa vyšetrujú aj toxické príčiny kognitívneho deficitu, kde je veľmi dôležitá anamnéza, hlavne pri chronickej intoxikácii, kedy sa na toxickú príčinu myslí menej často, pretože pri akútnej intoxikácii je priebeh rýchly a väčšinou sú známe anamnestické údaje.

Záverom možno konštatovať, že stále je veľa nepoznaných príčin progredujúcej demencie a práve možnosť liečiť niektoré ochorenia by nás mala viesť k snahe objasniť príčinu čo najväčšieho počtu demencií pri využití rastúceho počtu laboratórnych a zobrazovacích vyšetrení, pri ktorých ale netreba zabúdať, že základom správnej diagnózy je vždy podrobná anamnéza a zhodnotenie klinického obrazu.