

Rzadkie i nietypowe otępienia – ciąg dalszy

Susham Gupta, Olivia Fiertag, Thanakumar Thanulingam, Elena Ros, Bryan Strange, James Warner

Advances in psychiatric treatment (2012), vol. 18, 67-77

W drugim z serii dwóch artykułów dotyczących rzadkich przyczyn otępienia autorzy opisują toksyczne, jatrogenne, niedoborowe, pourazowe, metaboliczne, nowotworowe i autoimmunologiczne przyczyny otępienia. Zaburzenia są uszeregowane według częstości występowania, co daje obraz prawdopodobieństwa ich pojawienia się. Przedstawiono wytyczne dotyczące rozpoznawania rzadkich przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia, szczególnie w przypadkach o wczesnym początku.

Liczba osób dotkniętych otępieniem stale rośnie. Do tego postępującego, upośledzającego funkcjonowanie zaburzenia może przyczyniać się wiele czynników, których zrozumienie ma zasadnicze znaczenie w próbach rozwiązania tego rosnącego problemu. Najczęstsze przyczyny otępienia, takie jak choroba Alzheimera i otępienie z ciałami Lewy'ego odpowiadają za 95% przypadków i były szeroko badane. Ważne jednak, aby nie zapominać o rzadszych przyczynach, które odpowiadają za pozostałe 5%. Dotyczą niewielkiej, ale równie ważnej grupy chorych, a w piśmiennictwie dostępnych jest bardzo mało informacji na ich temat.

Rzadsze, nietypowe przyczyny otępienia są proporcjonalnie częstsze u osób przed 65 r.ż. Chorzy, szczególnie młodszy i z towarzyszącymi objawami neurologicznymi, często najpierw zgłaszają się do neurologa. Wcześniej pomocy w ośrodkach zdrowia psychicznego szukają ci chorzy, u których najpierw pojawiają się zaburzenia nastroju, objawy psychoetyczne lub zaburzenia zachowania. Zespoły psychiatryczne mogą być zaangażowane w różnych stadiach diagnozy i leczenia. W niektórych sytuacjach to z nimi pacjent kontaktuje się w pierwszej kolejności, np. w ośrodkach zajmujących się otępieniem o wczesnym początku i w ramach psychiatrii konsultacyjnej.

W poprzednim artykule przedstawiono rzadkie zwyrodnieniowe, naczyniowe, prionowe i zakaźne przyczyny otępień.¹ W tym opisano inne rzadkie i nietypowe otępienia, które można podzielić na egzogenne (spowodowane przez czynniki

toksyczne, niedobory witamin, uszkodzenie mózgu) i endogenne (spowodowane zaburzeniami endokrynologicznymi i niewydolnością narządową, zaburzeniami metabolicznymi, nowotworami, chorobami autoimmunologicznymi). Najpierw zostaną omówione czynniki egzogenne (ramka 1).

Czynniki toksyczne

OŁÓW

Otępienie spowodowane zatruciem metalami ciężkimi najczęściej wynika z przewlekłej ekspozycji na ołów. Do przyczyn przewlekłego zatrucia ołowiem należy ekspozycja na ten pierwiastek w miejscach pracy, picie wody dostarczanej przez ołowiane rury oraz przypadkowe zatrucia, np. wskutek spożycia farb zawierających ołów.²

Nieorganiczne związki ołowiu (na przykład w farbach, wodach podziemnych i powierzchniowych) przeważnie wpływają na ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, a także układ krwiotwórczy, nerki, przewód pokarmowy i układ rozrodczy. Rzadziej występujące związki organiczne (np. tetraetylołów zawarty w produktach naftowych) wpływają na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Zatrucie ołowiem objawia się wieloma dolegliwościami ze strony przewodu pokarmowego oraz zaburzeniami hematologicznymi (ołów zaburza syntezę hemoglobiny) i neurologicznymi, w tym zmęczeniem, depresją, splątaniem, neuropatią obwodową, zaburzeniami funkcji po-

Susham Gupta, psychiatra konsultant, East London NHS Foundation Trust. Olivia Fiertag, lekarz w trakcie specjalizacji (ST6), Central and North West London NHS Foundation Trust; honorowy wykładowca, Academic Unit of Child and Adolescent Psychiatry, Imperial College London. Thanakumar Thanulingam, lekarz specjalista, West Middlesex University Hospital, Middlesex. Elena Ros, staff grade doctor, psychogeriatrics, South Kensington and Chelsea Mental Health Centre, London. Bryan Strange, dyrektor, Laboratory for Clinical Neuroscience, Centre for Biomedical Technology, Universidad Politécnica de Madrid, Madryt, Hiszpania. James Warner, konsultant i honorowy starszy wykładowca psychogeriatrics, St Charles Hospital, Londyn.

Adres do korespondencji: Dr Susham Gupta, Nightingale House, St Charles Hospital, Exmoor Street, London W10 6DZ, Wielka Brytania; e-mail: susham.gupta@eastlondon.nhs.uk

Konflikt interesów: brak.

znawczych, encefalopatią i napadami padaczkowymi, a także szarym zabarwieniem dziąseł.

Rozpoznanie opiera się na wywiadzie, objawach klinicznych i badaniach krwi żyłnej. Za toksyczne uważane jest stężenie ołowiu we krwi $> 10 \mu\text{g}/\text{dl}$. Często stwierdza się niedokrwiłość normo- lub mikrocytarną oraz nieswoiste nakrapianie zasadochłonne w rozmazach krwi obwodowej.

Leczenie związkami chelatującymi, takimi jak sól wapniowo-dwusodowa, kwas dimerkaptobursztynowy (DMSA) i dimerkaprol, zmniejsza stężenie ołowiu zgromadzonego w organizmie.³

RTĘĆ, ARSEN I MANGAN

U niektórych pracowników przemysłu rozwija się otępienie powodowane przez przewlekłe zatrucie rtęcią (zawartą w niektórych bateriach, farbach i odpadach przemysłowych). Do objawów zatrucia rtęcią należy neuropatia obwodowa, ataksja i drżenie drobnofaliste przechodzące w drżenie mózdkowe (zamiarowe), ruchy płaswiczo-atetotyczne i otępienie. Przewlekłe przyswajanie arsenu powoduje splątanie, zaburzenia pamięci, neuropatię obwodową, pigmentację skóry o typie „kropki deszczu” i poprzeczne białe linie na paznokciach (linie Mae). Leczenie zatrucia rtęcią i arsenem polega na chelatacji.²

Sugerowano, że zatrucie manganem jest przyczyną otępienia.⁴ Ekspozycja na mangan, w połączeniu z predyspozycją genetyczną może pełnić ważną rolę w rozwoju objawów parkinsonowskich, być może przez nasilanie fizjologicznego starzenia się mózgu.⁵

GLIN

Zatrucie glinem (zespół otępienny towarzyszący dializom) może wtórnie występować u osób dializowanych przy użyciu wody zawierającej ten pierwiastek. Zespół ten w dużej mierze wyeliminowano dzięki wykorzystywaniu wody dejonizowanej.

U nieleczonych chorych może rozwinąć się postępująca encefalopatia, splątanie, zaburzenia pamięci, pobudzenie, letarg, mioklonie i stupor. W EEG obserwuje się nieswoiste zmiany uogólnione. Badania *post mortem* wykazują dużą zawartość glinu w mózgu, bez splątków neurofibrilarnych czy płytek amyloidu.

Sugerowano związek przyczynowy między glinem a chorobą Alzheimera, jednak nie stwierdzono bezpośredniej zależności.⁶

FOSFORANY ORGANICZNE I PESTYCYDY

Sugerowano, że ekspozycja środowiskowa na fosforany organiczne i inne pestycydy jest związana z różnymi procesami neurozwyrodnieniowymi.⁷ Coraz więcej dowodów wskazuje, że przewlekła umiarkowana ekspozycja na pestycydy jest neurotoksyczna i zwiększa ryzyko choroby Parkinsona, stwardnienia zanikowego bocznego, łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych (podobnych do tych opisanych z zespołem Zatoki Perskiej) i otępienia.⁸

Ramka 1

Egzogenne przyczyny rzadkich otępień

Czynniki toksyczne

- Metale ciężkie (np. ołów, rtęć, arsen, mangan), glin
- Fosforany organiczne i pestycydy
- Leki, np. steroidy, interferon
- Alkohol i substancje psychoaktywne

Niedobory witamin

- Tiaminy
- Kwasu foliowego
- Witaminy B₁₂

Urazy głowy i uogólnione uszkodzenie mózgu

- Otępienie bokserów (encefalopatia bokserka)
- Poanoksyjne uszkodzenie mózgu/późna encefalopatia poanoksyjna
- Uraz głowy
- Wodogłowie normotensyjne
- Przewlekły krwaki podtwardówkowy

LIT

Związek między litem a otępieniem jest niejasny. Nierzadkie są subiektywne skargi osób leczonych litem na spowolnienie umysłowe, jednak długotrwałe następstwa terapii budzą kontrowersje. W jednym przeglądzie stwierdzono nieznaczne spowolnienie psychomotoryczne i zaburzenia pamięci werbalnej, jednak bez wpływu na funkcje wzrokowo-przestrzenne, uwagę i koncentrację.⁹ Wyniki innych badań sugerowały, że lit stosowany w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych chroni przed otępieniem przez hamowanie procesów patogenetycznych charakterystycznych dla choroby Alzheimera.¹⁰ Ostre zatrucie litem może objawiać się zaburzeniami funkcji poznawczych. U leczonych litem pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych należy oznaczyć stężenie litu w surowicy oraz wykonać rutynowe badania krwi, parametrów nerkowych (w celu wykluczenia przewlekłej niewydolności nerek) i czynności tarczycy. W przypadku niedoborów hormonów tarczycy ich substytucja może poprawić funkcjonowanie poznawcze.

INTERFERON

Interferon jest stosowany w ramach immunoterapii w leczeniu chorób nowotworowych i zakażeń wirusowych. Wpływ interferonu α na ośrodkowy układ nerwowy obserwuje się częściej w starszych grupach wiekowych, u osób leczonych większymi dawkami i przez dłuższy czas, a także gdy interferon jest stosowany w połączeniu z innymi lekami wpływającymi na funkcje poznawcze.¹¹ Pacjenci mogą przejawiać objawy dysfunkcji połączeń czołowo-podkorowych o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, takich jak spowolnienie funkcji poznawczych, apatia i deficyty funkcji wykonawczych. Działanie neurotoksyczne może być wywierane za pośrednic-

twem szlaków neuroendokrynych, neuroprzekąźnikowych lub cytokin. Podczas leczenia interferonem α w badaniach neuroobrazowych widoczne jest zmniejszenie metabolizmu w okolicach przedczołowych. W leczeniu zaburzeń poznawczych pomocne może być stosowanie antagonistów opioidowych.¹²

STEROIDY

Jatrogenny zespół otępienny spowodowany stosowaniem glikokortykosteroidów często pozostaje nierozpoznany, a występuje u ok. 1 na 250 leczonych,¹³ częściej u osób w podeszłym wieku. Zespół ten może odzwierciedlać neurotoksyczne działanie steroidów. Glikokortykosteroidy mogą wpływać na objętość hipokampa.¹⁴ Klinicznie objawia się to przemijającym pogorszeniem uwagi, koncentracji i pamięci. Mogą występować objawy podobne do stwierdzanych w chorobie Cushinga, takie jak obrzmienie twarzy i zwiększenie masy ciała. Do rozpoznania konieczne jest stwierdzenie przyjmowania glikokortykosteroidów i oznaczenie stężenia kortyzolu. Po odstawieniu leków objawy przeważnie ustępują, jednak w rzadkich przypadkach mogą utrzymywać się lub początkowo nasilać.

ALKOHOL I SUBSTANCJE PSYCHOAKTYWNE

Intensywne używanie alkoholu i wyrobów tytoniowych, legalnych substancji psychoaktywnych, może długotrwale wpływać na funkcje poznawcze i przyczyniać się do rozwoju otępienia.¹⁵ Przewlekłe, intensywne używanie alkoholu może powodować ostrą encefalopatię Wernickego, a w późniejszym okresie zespół Korsakowa lub otępienie alkoholowe.¹⁶ Natomiast niewielkie do umiarkowanego używanie alkoholu może działać ochronnie na funkcje poznawcze.

W nielicznych badaniach^{15,17} oceniano niekorzystny wpływ narkotyków na funkcje poznawcze, w tym kanabinoidów, ecstasy i kokainy, jednak dowody, które sugerowałyby bezpośredni związek przyczynowy nadal są niespójne. Problem może komplikować stosowanie wielu substancji i jednocześnie używanie alkoholu.

Niedobory witamin

NIEDOBÓR NIACYNY (PELAGRA)

Pelagra jest spotykana przede wszystkim w tych rejonach świata, w których dieta jest uboga w niacynę lub tryptofan. W krajach zachodnich występuje u osób nadużywających alkoholu, w chorobie Hartnupa (wrodzony defekt wchłaniania tryptofanu) i zespole rakowiaka (zwiększone przekształcanie hydroksytryptofanu do serotoniny).

Do klasycznych objawów należy otępienie, krwotoki, zapalenie skóry (kołnierz Casala – zapalenie skóry szyi) i biegunka. Mogą występować również mioklonie, ataksja i napady padaczkowe.²

Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu małego stężenia metabolitów niacyiny w moczu – 2-metylonikotynamidu i 2-pirydonu. Leczenie polega na doustnym podawaniu niacyiny.

NIEDOBÓR KWASU FOLIOWEGO

Wrodzone defekty transportu i metabolizmu kwasu foliowego powodują opóźnienie rozwoju, pogorszenie funkcji poznawczych, zaburzenia ruchowe, w tym chodu, napady drgawkowe oraz zmiany naczyniowe i demielinizacyjne. Niedobór kwasu foliowego może wynikać z niewystarczającego spożycia, zwiększonego zapotrzebowania, zaburzeń wchłaniania lub metabolizmu. Niedobory witaminy B₁₂ i kwasu foliowego prowadzą do zaburzeń metylacji i kumulacji homocysteiny. Duże stężenie homocysteiny w chorobie Alzheimera jest związane z szybszym zanikiem przyśrodkowej części płatów skroniowych.¹⁸

U pacjentów może występować neuropatia obwodowa, depresja, apatia, wycofanie i otępienie o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się niedokrwistość megaloblastyczną, małe stężenia kwasu foliowego w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz zwiększone stężenie homocysteiny. Objawy neurologiczne o wiele wolniej od objawów hematologicznych odpowiadają na leczenie substytucyjne kwasem foliowym.

NIEDOBÓR WITAMINY B₁₂

Niedobór witaminy B₁₂ może być spowodowany niewystarczającym spożyciem (np. przy diecie wegańskiej), zaburzeniami wchłaniania wskutek wadliwego uwalniania czynnika wewnętrznego w żołądku (brak kwasu solnego w żołądku, częściowa gastrektomia), nieadekwatnym wytwarzaniem czynnika wewnętrznego (niedokrwistość złośliwa, całkowita gastrektomia), zaburzeniami dotyczącymi końcowego odcinka jelita (sprue tropikalna i nietropikalna, resekcja jelita), współzawodnictwem z kobalaminą (tasiemiec rybi, zespół ślepej pętli), stosowaniem leków (kolchicyna, neomycyna) i chorobą Leśniowskiego-Crohna. Mechanizmem odpowiedzialnym za deficyty neurologiczne może być niedobór S-adenozylometioniny. Uszkodzenie włókien zmienilizowanych w mózgu może prowadzić do otępienia. Do powikłań neurologicznych należy neuropatia czuciowa (częściej dotycząca kończyn górnych), mielopatia, dysfunkcja nerwu wzrokowego, dodatnia próba Romberga i zaburzenia poznawcze. Może dochodzić do zajęcia rdzenia kręgowego. Badania laboratoryjne mogą wykazywać zmniejszone stężenie witaminy B₁₂, niedokrwistość megaloblastyczną, makrocytozę i komórki tarczowate, jednak objawy neurologiczne mogą wystąpić również przy prawidłowych parametrach hematologicznych.²

Podawanie witaminy B₁₂ drogą parenteralną na wczesnym etapie powstrzymuje progresję objawów, jednak rzadko odwraca zaawansowane uszkodzenie układu nerwowego. W przypadku niedoboru witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, ten drugi należy uzupełniać w pierwszej kolejności, aby zapobiec podostremu zwyrodnieniu sznurów tylnych rdzenia.

Urazy głowy i rozlane uszkodzenie mózgu

ENCEFALOPATIA BOKSERSKA

Encefalopatia bokserska, powodowana przez wielokrotne urazy głowy, dotyczy przede wszystkim zawodników tej dyscypliny, dotykając około 20% zawodowych bokserów. Objawy mają charakter postępujący i pojawiają się z opóźnieniem (nawet po wielu latach po wycofaniu się z czynnego uprawiania sportu). Nasilenie otępienia zależy od czasu trwania kariery sportowej i liczby stoczonych walk. Dochodzi do nasilonej utraty pigmentowanych neuronów w istocie czarnej, bez obecności ciał Lewy'ego.¹⁹ Nasilenie otępienia może być różne, a jego progresja jest powolna. Zespół charakteryzują objawy pozapiramidowe, ataksja, drżenie zamiarowe, zaburzenia funkcji poznawczych i zmiany osobowości, które to objawy są pomocne w różnicowaniu z chorobą Alzheimera. Obserwuje się postępujące pogorszenie funkcjonowania społecznego. Pomocne mogą być leki stosowane w chorobie Alzheimera i Parkinsona.

POANOKSYJNE USZKODZENIE MÓZGU/PÓŻNA POANOKSYJNA ENCEFALOPATIA

Ciężkie niedotlenienie mózgu przeważnie jest spowodowane zatruciem tlenkiem węgla, zatrzymaniem akcji serca i oddychania, a także próbami samobójczymi przez powieszenie. Stan większości pacjentów zatrutych tlenkiem węgla poprawia się, jednak u 10-30% pojawiają się późne następstwa neuropsychiczne, takie jak zaburzenia poznawcze i zmiany osobowości, brak kontroli zwieraczy, otępienie i psychozy.²⁰ U około 10% osób rozwijają się objawy parkinsonowskie.²¹ Pogorszenie pamięci prawdopodobnie jest spowodowane uszkodzeniem hipokampa.²² W tomografii komputerowej i badaniu dyfuzyjnym metodą rezonansu magnetycznego stwierdza się obniżenie sygnału istoty białej i uszkodzenia w obrębie gałki bladej. Ustąpienie objawów parkinsonowskich w wyniku stosowania lewodopy i leków cholinolitycznych jest mało prawdopodobne.

URAZ GŁOWY

Uraz głowy z utratą świadomości może powodować niepamięć następczą i wsteczną. Związek między wcześniejszym urazem głowy a otępieniem jest niejasny. W jednym dużym badaniu stwierdzono, że łagodne urazy głowy nie zwiększały ryzyka otępienia, czy rozwoju choroby Alzheimera u starszych osób.²³ Natomiast w innych badaniach sugerowano, że przebyte urazy głowy są związane z ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera.¹⁹

WODOGŁOWIE NORMOTENSYJNE

Wodogłowie normotensyjne występuje u 6-10% wszystkich chorych z otępieniem.²⁴ Podłoże patofizjologiczne jest niejasne, znaczenie może mieć układ naczyniowy mózgu. Do klasycznej triady objawów należą: a) wczesne zaburzenia chodu, które charakteryzuje osłabienie mięśni proksymalnych odcinków kończyn i chód na szerokiej podstawie drobnymi krokami

i z powłóceniem nogami, b) nietrzymanie moczu, c) otępienie – przede wszystkim podkorowe z zajęciem płata czołowego w późniejszych stadiach, które charakteryzują wyraźne zaburzenia pamięci i spowolnienie myślenia. Objawy korowe, takie jak afazja, agnozja czy apraksja, zwykle nie występują. W tomografii komputerowej i obrazowaniu rezonansu magnetycznego widoczne są poszerzenie układu komorowego, wyraźny brak przepływu płynu w wodociągu i trzeciej komorze (jet sign) oraz zaokrąglenie rogów czołowych komór bocznych. W 50% przypadków w EEG stwierdza się dominującą czynność beta oraz napadowe wyładowania fal theta i delta obustronnie. Za złoty standard diagnostyczny uważa się punkcję łądźwiową z pomiarem ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego, która jednak cechuje się dużym odsetkiem wyników fałszywie ujemnych. U 30-40% chorych pewną poprawę objawową przynosi wszczęcie zastawki komorowo-otrzewnowej, co związane jednak ze stosunkowo dużą częstością powikłań, w tym udarów i napadów drgawkowych.

PRZEWLEKŁY KRWIAK PODTWARDÓWKOWY

Przewlekły krwiak podtwardówkowy jest częstą, uleczalną przyczyną otępienia. Roczne rozpowszechnienie wynosi między 1,2 a 7,3 przypadków na 100 000 osób,²⁵ a stosunek mężczyźni do kobiet 2:1. Szczególnie narażone są starsze osoby z zanikiem mózgu, a u 25-50% pacjentów nie stwierdza się wyraźnego urazu głowy w wywiadzie (spontaniczny lub idiopatyczny krwiak podtwardówkowy). Do czynników ryzyka należy przewlekły alkoholizm, padaczka, torbiel pajęczynówki, koagulopatia, leczenie przeciwzakrzepowe i choroby układu krążenia. Objawy kliniczne często są niewielkie i obejmują zaburzenia świadomości, ogniskowe deficyty neurologiczne (od subtelnych odchyłeń do porażenia połowiczego), bóle głowy, zaburzenia chodu i równowagi, napady drgawkowe. W diagnozowaniu pomocne są badania obrazowe mózgu. Leczenie polega na chirurgicznej ewakuacji krwiaka. Wyniki leczenia u chorych z współwystępującym przewlekłym uzależnieniem od alkoholu lub odmą wewnątrzczaszkową są złe.

Poniżej omówiono różne endogenne przyczyny rzadkich otępień (ramka 2).

Choroby endokrynologiczne i niewydolność niektórych narządów

NIEDOCZYNNOŚĆ TARCZYCY

Niedoczynność tarczycy jest nawet sześciokrotnie częstsza u kobiet niż u mężczyzn.²⁶ Do objawów klinicznych należy: uczucie zimna, pogrubienie skóry, zaczerwienienie skóry policzków, chryпка, łamliwe włosy, objawy mózdkowe, osłabienie odruchów głębokich, bradykardia, głuchota i zespół cieśni kanału nadgarstka. Zaburzenia pamięci mogą postępować od łagodnych zaburzeń poznawczych do ciężkiego otępienia. Często pojawia się depresja, psychoza, apatia, drażliwość

Ramka 2

Endogenne przyczyny rzadkich otępień

Choroby endokrynologiczne i niewydolność niektórych narządów

- Niedoczynność tarczycy
- Nadczynność przytarczyc
- Niedoczynność przytarczyc/hipokalcemia
- Cukrzyca
- Encefalopatia nerkowa
- Encefalopatia wątrobowa

Choroby metaboliczne i inne

- Choroba Wilsona (zwyrodnienie wątrobowo-soczewkowe)
- Leukodystrofia metachromatyczna (MLD)
- Adrenoleukodystrofia (ALD)/Adrenomieloneuropatia (AMN)
- Neurozwyrodnienie z gromadzeniem żelaza w mózgu typu 1 (NBIA1 lub zespół Hallervordena-Spatza)
- Neuroakantocytoza
- Lipidozy – postać dorosłych

Zespoły nowotworowe i paranowotworowe

- Włącznie z paranowotworowym limbicznym zapaleniem mózgu (PLE)

Choroby zapalne/autoimmunologiczne

- Stwardnienie rozsiane
- Neurosarkoidoza
- Zapalenie naczyń
- Celiakia
- Choroba Behçeta
- Toczeń rumieniowy układowy
- Zespół Sjögrena

i uczucie zmęczenia. Do poważnych powikłań należą: miopatia proksymalna, zaburzenia oddechowe, niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca i śpiączka. W pierwotnej niedoczynności tarczycy stwierdza się zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego (TSH), natomiast w niewydolności przysadki jego stężenie jest małe lub prawidłowe. Stężenie całkowitego i wolnego T_4 jest zmniejszone, a T_3 może utrzymywać się w granicach normy. Do innych odchyłeń w badaniach laboratoryjnych należy zwiększone stężenie cholesterolu, a w chorobie Hashimoto – autooprzeciwiac. W badaniu EKG mogą być widoczne cechy przerostu mięśnia sercowego. Leczenie polega na zastępczym stosowaniu hormonów tarczycy (lewo-tyroksyny) i może prowadzić do ustąpienia zaburzeń funkcji poznawczych.

NADCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC

Pierwotna nadczynność przytarczyc jest spowodowana przez pojedyncze gruczolaki (80%) lub jako element zespołu mnogich nowotworów gruczolów dokrewnych. Uważa się, że chorobowość mieści się w zakresie między 0,01 a 0,1%,²⁷ ale u osób powyżej 60 r.ż. może sięgać nawet 0,2%, zaś rozpowszechnienie w tej starszej populacji wynosi 1,0% lub więcej.²⁸ Chorobowość

jest największa między trzecią a piątą dekadą życia. U pacjentów stwierdza się takie objawy, jak nawracająca kamica nerkowa, wrzody żołądka, czy nasilona resorpcja kości. U ponad połowy chorych pojawiają się objawy neuropsychiczne, takie jak depresja, apatia i zaburzenia funkcji poznawczych.²⁹ U niektórych osób rozwija się psychoza, osłupienie i zaburzenia świadomości. Rozpoznanie potwierdza duże skorygowane stężenie wapnia w surowicy i zwiększone stężenie hormonu przytarczyc. Badanie z użyciem metoksyizobutyloizonitrylu (MIBI) technetu (^{99m}Tc) może wykazać obecność gruczolaka. Leczenie jest farmakologiczne lub chirurgiczne. Po usunięciu przytarczyc mogą ustąpić niektóre z poważnych objawów neuropsychicznych.

NIEDOCZYNNOŚĆ PRZYTARCZYC/HIPOKALCEMIA

Niedoczynność przytarczyc może mieć charakter idiopatyczny, dziedziczny lub nabyty. Zespół Di George’a jest chorobą autosomalną dominującą, wynikającą z mikrodelecji chromosomu 22q11.2. Mniejsze delecje objawiają się później, przede wszystkim jako niewydolność przytarczyc. Przyczynami hipokalcemii mogą być: niedoczynność przytarczyc, przewlekła niewydolność nerek, niedobór witaminy D i hipomagnezemia. Do objawów klinicznych należy drażliwość, lęk, psychoza, otępienie, omamy, depresja, splątanie i wzmożona pobudliwość nerwowo-mięśniowa. Leczenie polega na substytucyjnym stosowaniu witaminy D lub kalcytriolu wraz z wapniem podawanym doustnie.

CUKRZYCA

U chorych na cukrzycę o wczesnym początku lub przy złej kontroli glikemii obecność mikro- i makroangiopatii może przyczyniać się do wczesnych deficytów poznawczych. Towarzyszące cukrzycy nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia i otyłość zwiększają ryzyko otępienia. Najczęściej obserwuje się zaburzenia pamięci słownej, uwagi, zaburzenia funkcji semantycznych i językowych oraz przetwarzania mowy, przy stosunkowo zachowanych funkcjach wzrokowo-przestrzennych.³⁰ Deficyty poznawcze występują również u starszych, nieleczonych pacjentów, a ich nasilenie zmniejsza się po uzyskaniu lepszej kontroli glikemii.

ENCEFALOPATIA NERKOWA

Przyczyny otępienia spowodowanego niewydolnością nerek są potencjalnie odwracalne. Należą do nich: encefalopatia mocznicowa z dysfunkcją hormonu przytarczyc, otępienie towarzyszące dializom i encefalopatia związana z dializami. Do encefalopatii mocznicowej dochodzi, kiedy współczynnik przesączania kłębuszkowego zmniejsza się poniżej 10%.²⁴

W encefalopatii nerkowej nasilenie objawów neurologicznych i poznawczych jest zmienne. Po wczesnych objawach, takich jak brak apetytu, nudności i niepokój, pojawiają się wymioty, splątanie z zaburzeniami funkcji poznawczych, napady drgawkowe, osłupienie i śpiączka. Do objawów neurolo-

gicznych należy oczopląs, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wygórowanie odruchów głębokich i drżenie o charakterze trzepotania (asteriksje). Wykonuje się takie badania, jak: parametry oceny czynności nerek, klirens kreatyniny (poniżej 15 ml/min), oznaczenie stężenia wapnia, fosforanów, magnezu i hormonów przytarczyc, oraz badania toksykologiczne. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i EKG. W EEG obserwuje się uogólnione zwolnienie czynności podstawowej.

Leczenie encefalopatii nerkowej wymaga zwalczania objawów nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych, kwasicy i hiperkaliemii w specjalistycznych ośrodkach. Dializa może prowadzić do ustąpienia objawów encefalopatii mocznikowej. Konieczne może być również usunięcie przytarczyc, farmakologiczna supresja parathormonu, leczenie erytropoetyną lub przeszczepienie nerki.

ENCEFALOPATIA WĄTROBOWA

Przewlekłe zaburzenia neuropsychiczne występują w przebiegu marskości wątroby, nadciśnienia wrotnego, galopującej niewydolności wątroby i po wszczepieniu zespołen omijających między układem krążenia wrotnego a ogólnym (np. przeszłyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe [transjugular intrahepatic portosystemic shunts, TIPS]). Encefalopatia wątrobowa, potencjalnie odwracalne zaburzenie, wynika z nagromadzenia toksycznych metabolitów, takich jak amoniak, który omija wątrobę i zaburza równowagę neuroprzekątnikową w mózgu. Ostry początek często jest powodowany przez wysoką zawartość białka w diecie, krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, zakażenia, zaburzenia równowagi elektrolitowej, zespolenia omijające i leki (w tym działające depresyjnie na ośrodkowy układ nerwowy). Do objawów neurologicznych należą zaburzenia uwagi, niepokój, zaburzenia koordynacji i apatia, później rozwijają się zaburzenia świadomości, osłupienie, napady drgawkowe i śpiączka. Encefalopatia może mieć charakter przewlekły postępujący z zaburzeniami funkcji poznawczych i stanami splątania.²⁴ Do objawów fizykalnych zalicza się drżenie o charakterze trzepotania, odór wątrobowy (*fetor hepaticus*), apraksję konstrukcyjną i pogorszenie funkcji poznawczych. Rozpoznanie opiera się na badaniach klinicznych, potwierdzonych rutynowymi badaniami biochemicznymi. W EEG obserwuje się zmniejszenie udziału czynności alfa i występowanie fal delta.

Leczenie polega na ograniczaniu spożycia białek, wyrównaniu zaburzeń elektrolitowych i leczeniu przyczyny podstawowej. Przejściową poprawę może przynieść stosowanie laktulozy i flumazenilu. Konieczne może być przeszczepienie wątroby.

Choroby metaboliczne i inne

CHOROBA WILSONA (ZWYRODNINIENIE WĄTROBOWO-SOCZEWKOWE)

Rzadkość choroby Wilsona w populacji wynosi 3,3/100 000. Zaburzenia poznawcze występują rzadko, a ich

nasilenie mieści się w zakresie od łagodnego do umiarkowanego.³¹ Jest to zaburzenie autosomalne recesywne powodowane przez mutacje w genie dla ATPazy transportującej miedź na chromosomie 13q. Dochodzi do odkładania złogów miedzi w wątrobie (co prowadzi do marskości tego narządu), mózgu (w jądrze soczewkowatym), nerkach i rogówce (pierścienie Kaysera-Fleischera), co jest związane z nieprawidłowym wydzieleniem miedzi z żółcią. Objawy przeważnie pojawiają się między 5 a 30 r.ż., rzadko później niż w wieku średnim. Do częstych objawów klinicznych należą zmiany zachowania i osobowości, a do objawów neurologicznych – dystonia ustno-twarzowa, dyzartria, dysfagia, dystonie, drżenie i objawy parkinsonowskie.

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyniku badania neurologicznego i okulistycznego, oznaczenie stężenia miedzi w surowicy oraz stwierdzenie zaburzeń czynności wątroby. Potwierdzeniem rozpoznania jest biopsja wątroby. W badaniach obrazowych mózgu widoczne może być poszerzenie układu komorowego połączone z zanikiem kory i pnia mózgu oraz wzmożenie sygnału zwojów podstawy w obrazach T2 zależnych.

Leczenie polega na stosowaniu penicylaminy, związku chelatującego miedź.

LEUKODYSTROFIA METACHROMATYCZNA

Leukodystrofia metachromatyczna jest demielinizacyjną chorobą spichrzeniową spowodowaną przez niedobór enzymu lizosomalnego, arylosulfatazy A (ARSA). Jest to wrodzone zaburzenie metaboliczne dziedziczone w sposób autosomalny recesywny o początku pod koniec okresu dojrzewania lub we wczesnym wieku dorosłym. Do objawów klinicznych należą zmiany osobowości i zachowania, postępujące deficyty ruchowe, zanik nerwu wzrokowego, napady drgawkowe, zaburzenia funkcji poznawczych i otępienie.³² W rezonansie magnetycznym widoczne są nieswoiste zmiany w istocie białej. Stężenie białka w płynie mózgowo-rdzeniowym może być zwiększone, a w leukocytach lub fibroblastach wyhodowanych z komórek skóry można stwierdzić zmniejszoną aktywność enzymu ARSA. Można wykonać analizę mutacji DNA. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

ADRENOLEUKODYSTROFIA/ ADRENOMIELONEUROPATIA

Zaburzenie dotyczy 1/20 000 osób płci męskiej, przybierając postać adrenoleukodystrofii (ADL) u dzieci lub adrenomieloneuropatii (AMN) u dorosłych.³³ Postać noworodkowa jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny, natomiast postać dorosła jest sprzężona z chromosomem X. Kobiety są nosicielkami, więc objawy choroby są u nich mniej nasilone. Defekt dotyczy genu *ABCD1*. Dochodzi do gromadzenia długołańcuchowych nasyconych kwasów tłuszczowych, takich jak heksakozanian, w tkankach mózgu zawierających lipidy, z charakterystycznymi blaszkowatymi wtrętami w komórkach

Schwanna w ośrodkowym układzie nerwowym i korze nadnerczy. Zmiany te prowadzą do niezapalnej aksonopatii obejmującej rdzeń kręgowy.

Adrenomielonuropatia jest łagodniejszą postacią tej choroby o postępującym przebiegu, rozpoczynającą się między 15 a 30 r.ż. Dotyczy mózgu, rdzenia kręgowego, nadnerczy i jąder. Do objawów klinicznych należy spastyczny niedowład kończyn dolnych, ataksja i zaburzenia czucia w kończynach dolnych, zaburzenia językowe i niewydolność nadnerczy. W rzadkich przypadkach objawy ogniskowe i zaburzenia pamięci mogą naśladować chorobę Alzheimera. Niewydolność nadnerczy rozwija się do choroby Addisona (zwanej również przewlekłą lub pierwotną niewydolnością nadnerczy, hipokortyzolizmem lub hipoadrenalizmem). W procesie diagnostycznym przydatne są badania biochemiczne, biopsja skóry i zakończeń nerwów spojówkowych. Leczenie ma charakter objawowy i polega na substytucyjnym stosowaniu hormonów nadnerczy. Wykonuje się również przeszczepienie szpiku. Pomocne jest wsparcie fizjologiczne i fizjoterapia.

NEUROZWYRODNIENIE Z GROMADZENIEM ŻELAZA W MÓZGU TYPU 1 (NBIA1 LUB ZESPÓŁ HALLERVORDENA-SPATZA)

Opisano około 100 przypadków tej choroby.²⁴ Najczęściej występuje rodzinie i jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Stwierdza się dystrofię aksonów komórek nerwowych i nagromadzenie żelaza w zwojach podstawy. Do częstych objawów klinicznych zalicza się otępienie i zmiany osobowości na wczesnym etapie choroby. Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe z zaburzeniami ruchowymi, zaburzeniami chodu, hipotonią, sztywnością, oczopląsem, zanikiem nerwu wzrokowego, nieprawidłowymi ruchami i napadami drgawkowymi. Czas trwania choroby może być bardzo różny. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego można stwierdzić zwiększone stężenie żelaza niezwiązanego z białkami. W badaniu EMG stwierdza się spastyczność połączoną ze sztywnością (fluktuacje sztywności), a w EEG uogólnione spowolnienie czynności podstawowej z iglicami i falami ostrymi. Badania obrazowe mózgu wykazują uogólnione zaniki korowe z wyraźnym zanikiem zwojów podstawy, pnia mózgu i mózdzku. W pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) widoczne jest zmniejszenie perfuzji w głowie jądra ogoniastego, moście i mózdzku. Złagodzenie objawów możliwe jest po stosowaniu lewodopy i agonistów dopaminy.

NEUROAKANTOCYTOZA

Jest to grupa zaburzeń niejednorodnych pod względem fenotypowym i genetycznym. Neuroakantocytoza jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący, autosomalny recesywny, sprzężony z chromosomem X lub, w sporadycznych przypadkach, jest spowodowana recesywnymi mutacjami w genie dla choreiny na chromosomie 9 lub mutacją sprzężoną z chromosomem X.³⁴ Mogą występować objawy płasawicze lub parkinsonowskie, neuropatia, zaniki mięśniowe, otępienie

i akantocytoza, a także depresja, zmiany osobowości i objawy paranoiczne. Rozwój objawów może być powolny. Co najmniej u połowy chorych rozwija się otępienie podkorowe z zaburzeniami funkcji wykonawczych i wzrokowo-przestrzennych oraz anomią w późniejszych stadiach. Choroba przeważnie zaczyna się na początku wieku średniego. Badania krwi wykazują obecność akantocytów (nieprawidłowych erytrocytów z kolczystymi wypustkami) w świeżych próbkach przy prawidłowym metabolizmie lipidów (co pozwala na różnicowanie z akantocytozą w abetalipoproteinemii – zespole Bassena-Kornzweiga). Stężenie kinazy kreatyniny w surowicy może być nieprawidłowe. Tomografia komputerowa często wykazuje zanik jądra ogoniastego lub zaniki uogólnione, a rezonans magnetyczny w sekwencji T2 może wykazywać nieprawidłowe sygnały ze zwojów podstawy. Nie ma swoistej metody leczenia choroby pierwotnej. W leczeniu ruchów płasawiczych pomocne mogą być leki przeciwpsychotyczne lub tetrabenazyna.

LIPIDOZY – POSTAĆ DOROSŁYCH

Lipidozy są grupą lizosomalnych chorób spichrzeniowych, sprzężonych z chromosomem X lub dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny. W rzadkich postaciach dorosłych mogą wystąpić zaburzenia funkcji poznawczych. Choroba Tay-Sachsa (znana również pod nazwą niedobór heksozaminidazy A) i choroba Sandhoffa (zespół Jatzkewitza-Pilza, niedobór heksozaminidazy A i B) są spowodowane mutacjami w genach *HEXA* lub *HEXB* na chromosomie 15. Objawiają się postępującym osłabieniem kończyn dolnych, zanikiem mózdzku, objawami uszkodzenia neuronu ruchowego i otępieniem.

Przewlekły typ I (nieneuropatyczna choroba Gauchera), który rzadko dotyczy dorosłych, może prowadzić do otępienia, paraparezy spastycznej, napadów drgawkowych, zaburzeń zachowania i psychozy. Typ C i D choroby Niemann-Picka (lipidoza dotycząca sfingomieliny, niedobór sfingomielinazy) przejawiają się zaburzeniami neurologicznymi i poznawczymi spowodowanymi nagromadzeniem sfingomieliny. Nie ma znanej metody leczenia, która mogłaby zmniejszyć zaburzenia funkcji poznawczych. Próbowano stosować enzymatyczne leczenie substytucyjne (w chorobie Gauchera) i dietę niskocholesterolową (w chorobie Niemann-Picka).

Zespoły nowotworowe i paranowotworowe

Guzy mózgu są rzadką przyczyną otępienia. Do najczęstszych należą oponiaki okolicy czołowej, mnogie przerzuty i glejaki płata skroniowego. Objawy kliniczne zależą od lokalizacji guza, jego wielkości i wzrostu. Do jeszcze rzadszych przyczyn należą nowotwory śródbłonka naczyniowego powodujące podostre otępienie i limfomatoza mózgu (pierwotne chłoniaki OUN bez efektu masy), które są przyczyną szybko postępującego otępienia. Guzy przedniej części ciała modelowatego objawiają się apatią, zubożeniem psychicznym i zaburzeniami pamięci krótkotrwałej.

Zespoły paranowotworowe są wtórnym następstwem nowotworów układowych, takich jak rak kolczystokomórkowy skóry, występującym zanim dojdzie do naciekania, ucisku lub przerzutów do OUN. Dotyczą przede wszystkim istoty szarej i układu limbicznego. Mogą być uwarunkowane immunologicznie. Do zespołów paranowotworowych należy paranowotworowe limbiczne zapalenie mózgu, ogniskowe zapalenie mózgu i zapalenie pnia mózgu, dysfunkcja neuronu ruchowego (górnego i dolnego), podostra neuropatia czuciowa i obwodowa, zwyrodnienie mózdkowe, retinopatia, dysfunkcja autonomiczna i zespół miasteniczny.³⁵ Objawy mają przebieg podostry i poprzedzają rozpoznanie nowotworu złośliwego. Paranowotworowe zapalenie układu limbicznego prowadzi do zmian osobowości, drażliwości, zaburzeń pamięci (następczej i wstecznej), napadów drgawkowych, zaburzeń świadomości i deficytów ogniskowych. Zajęcie pnia mózgu powoduje podwójne widzenie, zaburzenia ruchów gałek ocznych, zdrętwienie twarzy, dyzartrię i dysfagię. Objawy mózdkowe obejmują zaburzenia równowagi, chodu i ataksję. Trzeba wykluczyć obecność pierwotnych nowotworów – płuca, jąder i piersi. Wyniki rutynowych badań krwi mogą być nieprawidłowe. Należy rozważyć oznaczenie markerów nowotworowych, takich jak przeciwciała przeciwn neuronalne i przeciwko receptorowi dla acetylocholino, przeciwciała przeciwko bramkowanych potencjałom kanałom potasowym i wapniowym, antygen karcynembrionalny (CEA), antygen nowotworowy 125 (CA 125) i antygen sterczowy (PSA). W diagnostyce nowotworu złośliwego pomocna może być tomografia komputerowa klatki piersiowej, brzucha i miednicy. W punkcji łądźwiowej stwierdza się komórki zapalne i brak komórek nowotworowych. Leczenie choroby podstawowej niekoniecznie prowadzi do ustąpienia objawów. Można próbować stosować swoiste leki immunosupresyjne.³⁶

Przyczyny zapalne/autoimmunologiczne

Choroby zapalne i autoimmunologiczne dotyczące OUN mają różną etiologię. Niektóre rzadkie dziedziczne przyczyny zaburzeń poznawczych i otępienia wymieniono w ramce 3.

STWARDNIENIE ROZSIANE

Zaburzenia poznawcze rozwijają się u ponad połowy chorych na stwardnienie rozsiane (sclerosis multiplex, SM), szczególnie na postać postępującą. Przyczyny SM są prawdopodobnie wieloczynnikowe i obejmują predyspozycje genetyczne, czynniki autoimmunologiczne i środowiskowe. Jest to wielogniskowa choroba demielinizacyjna, przeważnie przebiegająca w postaci zaostrzeń i remisji, chociaż przebieg może być postępujący. Kobiety chorują częściej od mężczyzn. Często rozwija się depresja, a ryzyko samobójstwa jest zwiększone. W przebiegu SM psychozy pojawiają się rzadko i różnią się od schizofrenii późniejszym wiekiem występowania, szybszym ustępowaniem objawów, mniejszą liczbą nawrotów, lepszą od-

Ramka 3

Rzadkie otępienia dziedziczne autosomalnie

Autosomalne dominujące

- Rodzinna postać choroby Alzheimera
- Zwyrodnienie czołowo-skroniowe
- Zanik mózgu i rdzenia typu 1, 2 i 3
- Zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy i choroba Charcot-Marie-Tooth
- Płasawica Huntingtona
- Stwardnienie zanikowe boczne^a
- Choroba neuronu ruchowego^a
- CADASIL
- Sporadyczna postać choroby Creutzfelda-Jakoba
- Rodzinna postać choroby Creutzfelda-Jakoba
- Neuroakantocytoza
- Zespół Di George'a

Autosomalne recesywne

- PLOSL
- Ataksja Friedricha i ataksja z niedoboru witaminy E
- Stwardnienie zanikowe boczne^a
- Choroba neuronu ruchowego^a
- Choroba Wilsona
- Neuroakantocytoza
- Leukodystrofia metachromatyczna
- Adrenoleukodystrofia (noworodki)
- NBIA1 (zespół Hallervordena-Spatza)

Sprzężone z chromosomem X

- Rzadkie ataksje
- Neuroakantocytoza
- Adrenoleukodystrofia (tylko u mężczyzn)

CADASIL – mózgową autosomalną dominującą arteriopatiami z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią, NBIA1 – neurozwyrodnienie z nagromadzeniem żelaza w mózgu typu 1, PLOSL – wielotorbielowata tłuszczowo-błoniasta osteodysplazja z leukoencefalopatią stwardniającą.

^aNiekiedy obserwuje się występowanie rodzinne cech dominujących ze zmienną penetracją, rzadko cech recesywnych.

powiedzią na leczenie i lepszym rokowaniem.³⁷ Psychozy podobne do schizofrenii mogą być wtórne do leczenia steroidami. Deficyty poznawcze mogą poprzedzać inne objawy, narastać powoli i być nasilone. W największym stopniu dotyczą uwagi, koncentracji, fluencji słownej, rozumienia, nazywania, funkcji wykonawczych i pamięci. W rezonansie magnetycznym widoczny jest zanik mózgu i poszerzenie układu komorowego, a w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się prącki oligoklonalne.

Depresję leczy się, stosując selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny lub terapię poznawczo-behawioralną. Przeprowadzono badania dotyczące stosowania donepezylu w leczeniu zaburzeń pamięci i dysfunkcji poznawczych, uzyskując pewne korzystne rezultaty.³⁸

NEUROSARKOIDOZA

Ta wieloukładowa choroba przebiegająca z powstawaniem ziarniaków dotyczy przede wszystkim płuc. Może zajmować również OUN, prowadząc do porażenia nerwów czaszkowych (np. nerwu twarzowego), zaburzeń świadomości, napadów drgawkowych i neuropatii obwodowej. Może zaczynać się w dowolnym wieku, ale najczęściej występuje u młodych dorosłych. Najczęściej chorują kobiety i osoby z niektórych grup etnicznych (np. Afroamerykanie). W rzadkich przypadkach sarkoidozy u dzieci poniżej 4 r.ż. może występować odrębna postać tej choroby, przebiegająca z powiększeniem węzłów chłonnych w klatce piersiowej, zmianami skórnymi, obrzmieniem lub zaczerwienieniem w okolicy oczu. Mniej więcej u 10% chorych występują powikłania poznawcze, psychotyczne i neuropsychiczne.³⁹ W surowicy obserwuje się zwiększoną aktywność konwertazy angiotensyny (ACE). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się zwiększone stężenie ACE, białek, cytozę i prążki oligoklonalne. W NMR widoczne są liczne zmiany w istocie białej. Przy rozpoznaniu przydatny jest wywiad dotyczący sarkoidozy, rtg klatki piersiowej i biopsja nerwu.

ZAPALENIE NACZYŃ UKŁADOWE I W OUN

Zapalenie naczyń jest chorobą układową o niejednorodnym podłożu. Często dotyczy tętnic kręgowych i podstawnych (krążenia tylnego) i może prowadzić do zawałów mózdzku i mózgu. Przyczyna może być pierwotna, np. olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnic lub choroba Takayasu (zapalenie aorty), wtórna, np. choroba reumatoidalna lub zakażenie (wirusowe zapalenie wątroby typu B, HIV) lub jatrogenne, np. zapalenie naczyń po sulfonamidach.

Zapalenie naczyń może objawiać się gorączką, nocnymi potami i objawami przypominającymi SM przebiegającymi w postaci zaostrzeń i remisji. Częste są nasilone bóle głowy. Może wystąpić neuropatia nerwu wzrokowego, zaburzenia nastroju, zmiany osobowości, wielogniskowe/ogniskowe deficyty neurologiczne lub szybko postępujące otępienie. Markery serologiczne, takie jak przeciwciała cytoplazmatyczne przeciwko neutrofilom (antineutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA) i OB, mogą być podwyższone. W płynie mózgowo-rdzeniowym można stwierdzić komórki zapalne i prążki oligoklonalne. Pomocna może być angiografia kontrastowa i NMR, jednak wyniki są nieswoiste.⁴⁰

Immunoterapia daje częściową poprawę w zakresie objawów poznawczych i psychicznych.

CELIAKIA (NIETROPIKALNA SPRUE)

Mniej więcej 10% chorych na celiakię doświadcza powikłań ze strony OUN. Zarejestrowano jednak niewiele przypadków otępień, najczęściej w opisach serii przypadków.^{41,42} Celiakia jest chorobą autoimmunologiczną, związaną z predyspozycją genetyczną. W niektórych uwarunkowanych genetycznie schorzeniach neurozwyrodnieniowych nadwrażliwość na gluten może być częstsza. Przewlekłe, uwarunkowane immuno-

logicznie, zmiany zapalne, nacieki z limfocytów lub zapalenie naczyń w OUN prowadzą do nieodwracalnego uszkodzenia neuronów, gleju i aksonów. Do objawów ze strony przewodu pokarmowego należy utrata masy ciała, stolce tłuszczowe i biegunka (zespół złego wchłaniania). Do powikłań neurologicznych należą migrenowe bóle głowy, płasawica, encefalopatia, ataksja mózdkowa, neuropatia obwodowa, objawy przypominające zespół Guillaina-Barrego, padaczka i depresja. Otępienie ma charakterczołowo-podkorowy i charakteryzuje się gwałtownym początkiem i progresją. Może mu towarzyszyć niedokrwistość makrocytarna, leukocytoza i podwyższone stężenie przeciwciał przeciw gliadynie/antygangliozydowych. Do nieswoistych odchyień należą wzmożenie intensywności sygnału w sekwencji T2 NMR i uogólnione zwolnienie czynności podstawowej w EEG. Badania, w których stosowano dietę bezglutenową i substytucję witamin, dały zmienne rezultaty. Objawy neurologiczne mogą być trudne do leczenia, ale depresja może reagować na stosowanie pirydoksyny (witamina B₆).

CHOROBA BEHÇETA

Etiologia choroby Behçeta jest nieznana. Jest to przewlekłe, nawracające, wieloukładowe schorzenie zapalne. Do jej powikłań neurologicznych należy encefalopatia, jałowe zapalenie mózgu i opon, neuropatie nerwów czaszkowych oraz korowe deficyty czuciowe i ruchowe. Przewlekłe, postępujące zajęcie OUN dotyczy 10-20% pacjentów z chorobą Behçeta, szczególnie mężczyzn, u których choroba może rozpoczynać się w młodym wieku. W stadium terminalnym u 3-6% chorych rozwija się otępienie,⁴³ które ma podstępny początek i powolny przebieg.⁴⁴ Do klasycznej triady objawów należą: a) owrzodzenia jamy ustnej, b) owrzodzenia narządów płciowych, c) zmiany oczne (zapalenie naczyń). Może występować zapalenie naczyń, z zapaleniem stawów, zakrzepowym zapaleniem żył, rumieniem guzowatym, krostkami przypominającymi trądzik i zmianami plamisto-grudkowymi. Może wystąpić depresja, objawy opuszkowe (w przypadku zajęcia pnia mózgu) i objawy parkinsonowskie. Częstym powikłaniem jest zakrzepica zatok żylnych mózgu. Można stwierdzić podwyższenie OB i stężenia immunoglobuliny A lub M (ale nie G) w płynie mózgowo-rdzeniowym. Tomografia komputerowa wykazuje zmiany podkorowe i w obrębie pnia mózgu.

W ostrej fazie z zajęciem układu nerwowego uzyskuje się dobrą reakcję na stosowane układowo kortykosteroidy w dużych dawkach. Dodatkowo można podawać leki cytotoksyczne (cyklofosfamid, chlorambucyl i metotreksat). Natomiast przewlekła, postępująca choroba OUN słabo reaguje na leczenie. W jednym badaniu stwierdzono, że 20% pacjentów z przewlekłym zajęciem OUN zmarło w ciągu 7 lat.⁴⁵

TOCZEŃ RUMIENIOWATY UKŁADOWY

Toczeń rumieniowaty układowy jest autoimmunologiczną chorobą wieloukładową, która wywiera bezpośredni wpływ na OUN. Czynniki pośredniczącymi mogą być autoprzeciwi-

ciała (antyfosfolipidowe, przeciwko rybosomalnemu białku P), cytokiny i długotrwałe niekorzystne działania glikokortykosteroidów. Choroba częściej występuje u kobiet. Do jej objawów klinicznych należą: gorączka, złe samopoczucie, wysypka plamisto-grudkowa, nadwrażliwość na światło, owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie stawów bez zmian w rtg. Do częstych powikłań tocznia zalicza się zapalenie płuc, opłucnej, osierdzia i wśierdzia oraz kłębuszkowe zapalenie nerek. U 30-70% pacjentów występują objawy neuropsychiczne, takie jak psychoza, depresja, zmiany osobowości, lęk, napady drgawkowe, płasawica, neuropatie, udar mózgu i zaburzenia poznawcze. Wpływ na funkcje poznawcze jest stosunkowo łagodny.⁴⁶

W przypadku podejrzenia należy wykluczyć encefalopatię. Badania mogą wykazać niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, podwyższone OB, przeciwciała przeciwko dwułańcuchowemu DNA (przeciwciała przeciw dsDNA) i przeciwciała antyneuronalne (ANA). U ponad połowy chorych stwierdza się przeciwciała antyneuronalne i prątki oligoklonalne. Wyniki badań wirusologiczne są ujemne. Można stwierdzić białkomocz, odlewową kamice nerek oraz zwiększone stężenie białka i cytozę w płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniu NMR może być widoczny nieswoisty zanik mózgu, ogniska wzmoczenia sygnału i rozsziana waskulopatia. Przy rozpoznaniu pomocna może być biopsja skóry.

Leczenie polega na stosowaniu kortykosteroidów oraz ewentualnie leków immunosupresyjnych. Należy unikać leków, które mogą indukować toczeń, takich jak chloropromazyne, karbamazepina i lit.

ZESPÓŁ SJÖGRENA

Jest to schorzenie autoimmunologiczne, które dotyczy gruczołów produkujących ślinę i łzy, czego skutkiem jest suchość jamy ustnej i oka. Często towarzyszy innym chorobom autoimmunologicznym, takim jak reumatoidalne zapalenie stawów, toczeń rumieniowy układu i twardzina. Częściej występuje u kobiet. Mogą wystąpić zaburzenia poznawcze, ale są rzadkie i nieznaczące.

Wykonuje się takie badania jak test Schirmera, testy z barwieniem plamki oka i badanie w lampie szczelinowej. Pomocne jest badanie krwi w kierunku obecności czynnika reumatoidalnego i przeciwciał przeciwjądrowych.

Do ogólnych metod leczenia należą sztuczne łzy, maści oczne (metylceluloza), steroidy i leki immunosupresyjne.⁴⁷

Podsumowanie

Ważne, aby wykonać odpowiednie badania dodatkowe u pacjentów z otępieniem, szczególnie pojawiającym się w młodszym wieku niż zazwyczaj. Często takie osoby są kierowane do psychiatrów z powodu zaburzeń nastroju, objawów psychotycznych lub zaburzeń zachowania. W przypadku nieustalenia rozpoznania na wczesnym etapie ci pacjenci są narażeni na utratę możliwości leczenia, które mogłyby złagodzić, kontrolować lub nawet odwrócić niektóre objawy. Otępienie o wczesnym początku ma również konsekwencje medyczno-prawne dla lekarzy, od których oczekuje się podjęcia adekwatnych wysiłków w celu wykrycia etiologii otępienia.

Wskazówki dotyczące podłoża rzadkich postaci otępienia mogą być ubogie, chociaż wywiad rodzinny może wskazywać na schorzenia dziedziczne (ramka 3). W procesie diagnostycznym pomocne może być dokładne badanie kliniczne połączone z wykonaniem odpowiednich badań uzupełniających. W przypadku nietypowych objawów zdecydowanie zaleca się konsultację internistyczną lub neurologiczną.

Chociaż psychiatrzy mogą dysponować teoretyczną wiedzą na temat rzadkich otępień, mało prawdopodobne jest, aby często spotykali cierpiących na nie pacjentów w swojej codziennej praktyce. Mamy nadzieję, że ten przegląd dotyczący przyczyn i szacunkowych częstości występowania (tab. 1) zaprezentowany w dwóch artykułach będzie przewodnikiem przy wyborze najważniejszych badań, planowaniu leczenia i kierowaniu pacjentów na właściwe konsultacje specjalistyczne.

From the Advances in psychiatric treatment (2012), vol. 18, 67-77. Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists. Copyrights ©2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

Tabela. Rozpowszechnienie rzadkich otępień w populacji

Częstość nieznana	<1 przypadek na 100 000	1-10 przypadków na 100 000	>10 przypadków na 100 000
Choroba z Lyme (borelioza)	Wielotorbielowa osteodysplazja	Rodzinna postać choroby Alzheimera	Zanik wieloukładowy ^a
Niedobór kwasu foliowego	tłuszczowo-błoniasta z leukoencefalopatią	Postępujące porażenie nadjądrowe	Zwyrodnienie czołowo-skroniowe
Niedobór witaminy B ₁₂	stwardniająca	Zwyrodnienie korowo-podstawne	Czyste stwardnienie hipokampa
Zapalenie naczyń	Sporadyczna postać choroby Creutzfelda-Jakoba	Stwardnienie zanikowe boczne	Afazja pierwotnie postępująca
Zespół Sjögrena	Jatrogenna postać choroby Creutzfelda-Jakoba	Płasawica Huntingtona	Stwardnienie rozsiane (częstość przeważnie różnie wraz z szerokością geograficzną, ^a SM występuje częściej w strefach umiarkowanych i na półkuli zachodniej (np. w Europie Północnej), ale od tej reguły jest wiele wyjątków)
Otępienie bokserskie	Wariant choroby Creutzfelda-Jakoba	Ataksja rdzeniowo-mózdkowa ^a	
Przewlekły krwiał podtwardówkowy	Rodzinna postać choroby Creutzfelda-Jakoba	Ataksja Friedricha	
Zespoły paranowotworowe	Kiła układu nerwowego	CADASIL	
Poanoksyjne uszkodzenie mózgu	Zapalenie mózgu spowodowane wirusem opryszczki	Choroba Wilsona	
		Leukodystrofia metachromatyczna	
		Adrenoleukodystrofia	
		Adrenomielo neuropatia	

CADASIL – mózgowo autosomalna dominująca arteriopatia z zawałami podkorowymi i leukoencefalopatią.

^a Rozpowszechnienie różne w zależności od badania: w tabeli podano najwyższe opublikowane wartości.

Piśmiennictwo

- Gupta S, Fiertag O, Warner J (2009) Rare and unusual dementias. *Advances in Psychiatric Treatment* 15: 364-71.
- Wills AJ, Pengiran Tengah DSNA, Holmes GKT (2006) The neurology of enteric disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77: 805-10.
- Chisolm JJ Jr (1990) Evaluation of the potential role of chelation therapy in treatment of low to moderate lead exposures. *Environmental Health Perspectives* 89: 67-74.
- Dobson AW, Erikson KM, Aschner M (2004) Manganese neurotoxicity. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1012: 115-29.
- Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ, et al (2003) The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin* 62: 15-28.
- Campbell A (2002) The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrology Dialysis Transplantation* 17 (suppl 2): 17-20.
- Kamel F, Hoppin JA (2004) Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. *Environmental Health Perspectives* 112: 950-8.
- Hayden KM, Norton MC, Darcey D, et al (2010) Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: the Cache County study. *Neurology* 74: 1524-30.
- Pachet AK, Wisniewski AM (2003) The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 170: 225-34.
- Nunes PV, Forlenza OV, Gattaz WF (2007) Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 190: 359-60.
- Merimsky O, Chaitchik S (1992) Neurotoxicity of interferon-alpha. *Anticancer Drugs* 3: 567-70.
- Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M (1995) Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Investigations* 13: 561-6.
- Varney NR, Alexander B, MacIndoe JH (1984) Reversible steroid dementia in patients without steroid psychosis. *American Journal of Psychiatry* 141: 369-72.
- Wolkowitz OM, Lupien SJ, Bigler E, et al (2004) The „steroid dementia syndrome”: an unrecognized complication of glucocorticoid treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1032: 191-4.
- Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, et al (2005) Dementia associated with alcohol and other drug use. *International Psychogeriatrics* 17 (suppl 1): s109-27.
- Gupta S, Warner J (2008) Alcohol-related dementia: a 21st-century silent epidemic? *British Journal of Psychiatry* 193: 351-3.
- Rosselli M, Ardila A (1996) Cognitive effects of cocaine and polydrug abuse. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 18: 122-35.
- Clarke R, Smith D, Jobst KA, et al (1998) Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 55: 1449-55.
- Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, et al (2003) Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. The evidence 10 years on: a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74: 857-62.
- Ernst A, Zibrak JD (1998) Carbon monoxide poisoning. *New England Journal of Medicine* 339: 1603-8.
- Choi IS (2002) Parkinsonism after carbon monoxide poisoning. *European Journal of Neurology* 48: 30-3.
- Zola-Morgan S, Squire LR, Amaral DG (1986) Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *Journal of Neuroscience* 6: 2950-67.
- Mehta KM, Ott A, Kalmijn S, et al (1999) Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease: the Rotterdam study. *Neurology* 53: 1959-62.
- Alzheimer Europe (2009) 2002-2003: Rare forms of dementia (Completed AE Projects) (<http://www.alzheimer-europe.org/Alzheimer-Europe/Ourwork/Completed-AE-projects/2002-2003-Rare-forms-of-dementia>).
- Fogelholm R, Waltimo O (1975) Epidemiology of chronic subdural haematoma. *Acta Neurochirurgica* 32: 247-50.
- Vanderpump MP, Turnbridge WM, French JM (1995) The incidence of thyroid disorder in the community: a twenty year follow-up of the Whickham survey. *Clinical Endocrinology* 43: 55-68.
- Zahrani AA, Levine MA (1997) Primary hyperparathyroidism. *Lancet* 349: 1233-8.
- Watson LC, Marx CE (2002) New onset of neuropsychiatric symptoms in the elderly: possible primary hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 43: 413-7.
- Geffken GR, Ward HE, Staab JP (1998) Psychiatric morbidity in endocrine disorders. *Psychiatric Clinics of North America* 21: 473-89.
- Awad N, Gagnon M, Messier C (2004) The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 26: 1044-80.
- Sternlieb I (1990) Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 12: 1234-9.
- Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA (2000) Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *Journal of Inherited Metabolic Diseases* 23: 2-6.
- Mosser J, Douar AM, Sarde CO, et al (1993) Putative X-linked adrenoleukodystrophy gene shares unexpected homology with ABC transporters. *Nature* 36: 726-30.
- Jarman PR, Wood NW (2002) Genetics of movement disorders and ataxia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 73 (suppl 2): 22-6.
- Scaravilli F, An SF, Groves M, et al (1999) The neuropathology of paraneoplastic syndromes. *Brain Pathology* 9: 251-60.
- Keime-Guibert F, Graus F, Fleury A, et al (2000) Treatment of paraneoplastic neurological syndromes with antineuronal antibodies (Anti-Hu, Anti-Yo) with a combination of immunoglobulins, cyclophosphamide, and methylprednisolone. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 68: 479-82.
- Jefferies K (2006) The neuropsychiatry of multiple sclerosis. *Advances in Psychiatric Treatment* 12: 214-20.
- Krupp LB, Christodoulou C, Melville P, et al (2004) Donepezil improved memory in multiple sclerosis in a randomized clinical trial. *Neurology* 63: 1579-85.
- Wirnsberger RM, de Vries J, Wouters EF, et al (1998) Clinical presentation of sarcoidosis in The Netherlands: an epidemiological study. *Netherlands Journal of Medicine* 53: 53-60.
- Collin P, Pirttila T, Nurmikko T, et al (1991) Celiac disease, brain atrophy and dementia. *Neurology* 41: 372-5.
- Kuker W (2007) Cerebral vasculitis: imaging signs revisited. *Neuroradiology* 49: 471-9.
- William TH, Joseph AM, Melanie CG, et al (2006) Cognitive impairment and celiac disease. *Archives of Neurology* 63: 1440-6.
- Kaklamani VG, Variopoulos G, Kaklamani PG (1998) Behçet's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 27: 197-217.
- Lishman WA (1998) *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*. Blackwell Publishing.
- Akman-Demir G, Baykan-Kurt B, Serdaroglu P, et al (1996) Seven-year follow-up of neurologic involvement in Behçet syndrome. *Archives of Neurology* 53: 691-4.
- Kirk A, Kertesz A, Polk MJ (1991) Dementia with leukoencephalopathy in systemic lupus erythematosus. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 18: 344-8.
- Ampélas JF, Wattiaux MJ, Van Amerongen AP (2001) Psychiatric manifestations of lupus erythematosus systemic and Sjogren's syndrome [article in French]. *L'Encéphale* 27: 588-99.