

# Rzadkie i nietypowe otępienia

Susham Gupta, Olivia Fiertag, James Warner

*Advances in psychiatric treatment* (2009), vol. 15, 364–371

Ponad 95% przypadków otępienia jest przypisywanych chorobie Alzheimera, chorobom naczyniowym, otępieniu z ciałami Lewy'ego i otępieniu czołowo-skroniowemu oraz kilku innym częstym przyczynom. W tym artykule zwrócono uwagę na niektóre rzadkie i nietypowe przyczyny odpowiedzialne za pozostałe 5% przypadków otępień. Ze względu na etiologię (podłoże zwyrodnieniowe, naczyniowe i zakaźne) omówiono objawy tych postaci otępień i przyczyny różnic w szacunkowym ich rozpowszechnieniu w populacji ogólnej.

Na całym świecie otępienie jest powszechnym problemem o rosnącym znaczeniu. Na temat jego częstszych postaci, takich jak choroba Alzheimera, choroby naczyniowe, otępienie z ciałami Lewy'ego i czołowo-skroniowe, dostępnych jest wiele informacji, jednak liczne rzadsze postaci otępienia są mniej znane. Wskazywane są różne wartości rozpowszechnienia rzadkich otępień, być może ze względu na niewystarczające badania epidemiologiczne, różnice regionalne (szczególnie uwarunkowane genetycznie i rodzinne), a także różnice w wykrywalności i dokładności rozpoznania. W ramach projektu Unii Europejskiej dotyczącego rzadszych postaci otępień ich występowanie oszacowano na 5 przypadków na 10 000 mieszkańców.<sup>1</sup> W tym artykule opisano wiele rzadkich postaci otępień, przedstawiając dostępne dane dotyczące rozpowszechnienia.

## Otępienia o podłożu zwyrodnieniowym

### RODZINNA POSTAĆ CHOROBY ALZHEIMERA

Rodzinną postać choroby Alzheimera jest najczęstszą pojedynczą przyczyną otępienia o wczesnym początku. Szacuje się, że w Wielkiej Brytanii dotyczy 3000 osób.<sup>2</sup> Częstymi objawami są korowe płytki beta-amyloidu, rozsiane pęczki neurofibrilli i odkładanie się złogów beta-amyloidu w naczyniach. Rodzinną postać choroby Alzheimera jest heterogenną grupą chorób autosomalnych dominujących, w której patogenezie pośredniczą białka prekursorowe beta-amyloidu, geny preseniliny 1 i preseniliny 2 zlokalizowane, odpowiednio, na chromosomach 21,

14 i 1. W postaciach o wczesnym początku często dochodzi do szybkiego pogorszenia funkcji poznawczych.

### CZYSTE STWARDNIENIE HIPOKAMPA

Ta rzadka postać otępienia może naśladować chorobę Alzheimera.<sup>3</sup> Charakteryzuje ją nasiloną utratą neuronów i wzrost komórek glejowych w obrębie hipokampa przy braku zmian występujących w innych postaciach otępień (czyste stwardnienie hipokampa jest bardzo rzadkie). Choroba przeważnie zaczyna się u osób w bardzo zaawansowanym wieku (powyżej 80 rż.). Szybkość narastania zaburzeń, objawy subiektywne i kliniczne są podobne jak w chorobie Alzheimera, z wyraźnymi zaburzeniami pamięci krótkotrwałej. Natomiast zaburzenia zachowania i subtelne deficyty neuropsychologiczne sugerują również podobieństwa z otępieniem czołowo-skroniowym.<sup>4</sup> Przyczyna jest nieznana, a związek z naczyniowymi czynnikami ryzyka niejednoznaczny. Do ostatecznego rozpoznania konieczne jest badanie *post mortem*, a metoda leczenia pozostaje nieznana.

### ZWYRODNIENIE CZOŁOWO-SKRONIOWE

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe oznacza grupę zaburzeń o łącznym rozpowszechnieniu 81 przypadków na 100 000 w grupie wiekowej 45-64 lata.<sup>5</sup> Średni wiek zachorowania to początek i środek szóstej dekady życia, z bardzo wyraźną dominacją mężczyzn. Według wytycznych rozpoznania klinicznego opartych na uzgodnieniu, grupa ta obejmuje, w zależności od lokalizacji zmian zanikowych, otępienie czołowe (najczęstsza postać), afazję pierwotnie postępującą i otępienie semantyczne.<sup>6</sup>

Susham Gupta jest lekarzem w trakcie specjalizacji z psychogeriatrici, pracującym w Central and North West London Trust. Obecnie jest na czwartym roku podwójnego szkolenia specjalistycznego. Olivia Fiertag jest na praktyce specjalizacyjnej w West London Mental Health NHS Trust. James Warner jest psychiatrą konsultantem w Central and North West London Trust.

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

Konflikt interesów: brak

Dwie ostatnie postaci (opisane poniżej) wpływają na funkcje językowe.

#### **Pierwotna postępująca afazja z utratą płynności mowy**

Jest to rzadka postać zwyrodnienia czołowo-skroniowego, z ogniskowym lewostronnym zanikiem wokół bruzdy Sylwiusza, który następnie przechodzi w zanik czołowo-skroniowy, powodując w ciągu kilku lat poważne trudności językowe. Zaburzenie jest zaliczane do tauopatii (chorób neurozwyrodnieniowych charakteryzujących się powstawaniem pęczków neurofibrylarnych zbudowanych z białka tau), a wywiad rodzinny może być dodatni. Początek zazwyczaj następuje po 60 r.ż. Charakterystyczne są postępujące trudności językowe, w tym trudności ze znajdowaniem słów (anomia) i zmniejszenie płynności mowy prowadzące w późnych stadiach do mutyzmu.<sup>7</sup> Rozumienie, funkcje poznawcze, pamięć semantyczna, funkcje wykonawcze i wzrokowo-przestrzenne pozostają względnie nietknięte. Mogą występować objawy parkinsonowskie i mioklonie. W badaniach neuroobrazowych widoczne jest wybiórcze zajęcie lewej półkuli mózgu, szczególnie ośrodków korowych odpowiedzialnych za funkcje językowe, co odróżnia afazję pierwotnie postępującą od choroby Alzheimera.

#### **Otępienie semantyczne**

Otępienie semantyczne jest bardzo rzadką postacią ogniskowego zwyrodnienia czołowo-skroniowego. Charakteryzują je gwałtownie postępujące deficyty rozumienia, głęboka anomia (posługiwanie się nieswoistymi lub przybliżonymi określeniami) i płynna afazja, czemu towarzyszą trudności z rozpoznawaniem twarzy i przedmiotów, nazywaniem, percepcją wzrokową, węchową i innymi rodzajami percepcji.<sup>8</sup> Pamięć epizodyczna pozostaje w dużej mierze nietknięta, przy zaburzonym przywoływaniu zdarzeń bardziej odległych (odwrotnie niż w chorobie Alzheimera). Mogą występować zmiany osobowości. Obserwuje się większą selektywność reakcji emocjonalnych (np. lęku) i społecznych niż w większości innych postaci otępień czołowo-skroniowych. W badaniu neurologicznym przeważnie nie stwierdza się odchyień, które mogą być ograniczone do niewielkiego spowolnienia ruchowego. W różnicowaniu z chorobą Alzheimera pomocne są badania neuroobrazowe, ponieważ wykazują ogniskowy zanik przednio-dolnej części płata skroniowego bardziej nasilony po lewej stronie. Swoista metoda leczenia nie jest dostępna.

#### **POSTĘPUJĄCE PORAZENIE NADJĄDROWE (ZESPÓŁ STEELE'A-RICHARDSONA-OLSZEWSKIEGO)**

Postępujące porażenie nadjądrowe dotyczy mniej więcej 6 na 100 000 osób<sup>9</sup> i charakteryzuje się stosunkowo wczesnym początkiem (szósta dekada życia). Jego cechą jest tauopatia, przeważnie z towarzyszącym zwyrodnieniem istoty czarnej i podkorowym, które może obejmować również korę mózgu. W patogenezie znaczenie mają prawdopodobnie czynniki genetyczne i środowiskowe, przy niewielkim stopniu dzie-

dziczenia. Postępujące porażenie nadjądrowe i zwyrodnienie korowo-podstawne są związane z haplotypem H<sub>1</sub> białka tau związanego z mikrotubulami. Chociaż objawy mogą się różnić, klasycznymi objawami początkowymi są nadjądrowe porażenie ruchu gałek ocznych, odchylenie głowy ku tyłowi i sztywność mięśni szyi, zaburzenia chodu i równowagi (z tendencją do przewracania się do tyłu). Występują trudności w podążaniu głową za dowolnymi ruchami gałek ocznych w górę i w dół. Te objawy fizyczne poprzedzają zaburzenia poznawcze, takie jak zmniejszenie fluencji słownej, zaburzenia uwagi i funkcji wykonawczych.<sup>1</sup> Postępujące porażenie nadjądrowe i zwyrodnienie korowo-podstawne trzeba różnicować z chorobą Parkinsona. Choroba postępuje powoli; w początkowych etapach wgląd jest zachowany. Badania obrazowe mózgu nie są swoiste pod względem diagnostycznym, ale mogą uwidaczniać zanik śródmózgowia.<sup>10</sup> Leki przeciwcholinergiczne i lewodopa mogą złagodzić objawy.

#### **ZWYRODNIENIE KOROWO-PODSTAWNE**

Zwyrodnienie korowo-podstawne dotyczy między 2 a 6 na 100 000 osób.<sup>1</sup> Zmiany zwyrodnieniowe, których podłożem jest tauopatia, obejmują zwoje podstawy i okolicę korową czołowo-ciemienną, a także inne jądra podkorowe. Zwyrodnienie korowo-podstawne przypomina postępujące porażenie nadjądrowe, od którego różni się większym zajęciem skorupy i częściowym zanikiem robaka mózdzku. Jest to występujące sporadycznie, postępujące zaburzenie o różnych obrazach chorobowych. Do jego objawów należą dystonie, mioklonie, sztywność nieulegająca zmniejszeniu po podaniu lewodopy, korowe zaburzenia czucia (zespół obcej ręki), apraksja, dysfagia i afazja. Występuje łagodne do umiarkowanego nasilenie zaburzenia funkcji poznawczych z charakterystycznym upośledzeniem funkcji płatów czołowych. Mogą występować charakterystyczne zmiany w zapisie EEG, a w badaniach obrazowych stwierdza się asymetryczny zanik czołowo-ciemienną i śródmózgowia z większym powiększeniem trzeciej komory niż w chorobie Parkinsona.<sup>10</sup>

#### **ZANIK WIELOUKŁADOWY (ZESPÓŁ SHY-DRAGERA)**

Zanik wieloukładowy dotyczy mniej więcej 4 na 100 000 osób.<sup>9</sup> Jest chorobą neurozwyrodnieniową zaliczaną do tauopatii. Charakterystyczne dla niej jest zwyrodnienie mózdzku (oliwkowo-mostowe) oraz substancji czarnej i prądkowia. Dochodzi do postępującej niewydolności układu autonomicznego, z niedociśnieniem ortostatycznym powodującym zawroty głowy, zaparciami, nietrzymaniem moczu, niezdolnością pocenia się i impotencją u mężczyzn. Do innych objawów należy dyzartria, zaburzenia snu REM i zaburzenia widzenia. Mogą występować objawy parkinsonowskie. Należy monitorować ciśnienie tętnicze i przeprowadzić badanie okulistyczne. W surowicy i moczu stwierdza się nieprawidłowe stężenia noradrenaliny i jej metabolitów. Rezonans magnetyczny pomaga w różnicowaniu z postępującym porażeniem nadjądrowym.

Zajęcie w większym stopniu skorupy i zanik robaka mózdzku są pomocne w różnicowaniu z chorobą Parkinsona.<sup>10</sup> Przydatne są nieswoiste metody leczenia, w tym uniesienie głowowej części łóżka, zwiększenie zawartości soli w diecie i podaży płynów oraz odżywianie przez sondę. Można próbować stosować leki alfa-adrenergiczne, steroidy powodujące zatrzymywanie soli (przy ścisłym monitorowaniu) i lewodopę.

#### **STWARDNIENIE ZANIKOWE BOCZNE/CHOROBA NEURONU RUCHOWEGO (CHOROBA LOU GEHRIGA)**

To zaburzenie, którego rozpowszechnienie wynosi 5-7 zachorowań na 100 000 osób,<sup>12</sup> ma etiologię wieloczynnikową, m.in. związaną z nadmierną aktywnością układu immunologicznego. Stwardnienie zanikowe boczne częściej występuje rodzinnie, dziedziczenie ma charakter dominujący o zmiennej penetracji i ekspresji, oraz, rzadko, recesywny. Choroba przeważnie zaczyna się w połowie 6 dekady życia, ale może występować także u młodych dorosłych. Przewidywana długość życia od rozpoznania wynosi 3 lata. Pod względem klinicznym występują objawy zajęcia górnego i dolnego neuronu ruchowego, czego skutkiem jest spastyczność. Do objawów klinicznych należy niezgrabność, zmniejszenie koordynacji ruchów precyzyjnych, objawy opuszkowe, dyzartria, dysfagia, wygórowany odruch żuchwowy i objawy parkinsonowskie. Otępienie jest rzadkie, chociaż częstość występowania zwiększa się z wiekiem. Do charakterystycznych zaburzeń poznawczych należy apatia, brak motywacji i zaburzenia uwagi. Do potwierdzenia odnerwienia mięśni minimum trzech kończyn wykorzystuje się badanie EMG i badania przewodnictwa nerwowego. W rezonansie magnetycznym może być widoczne wzmocnienie intensywności sygnału w szlakach korowo-rdzeniowych. W leczeniu tej choroby wykorzystywano antagonistę glutamianu – rytulol.

#### **PLĄSAWICA HUNTINGTONA**

Rozpowszechnienie tej choroby wynosi 6,4 przypadku na 100 000 osób.<sup>13</sup> Jest spowodowana mutacją w chromosomie 4 powodującą nagromadzenie białka Huntingtona (wskutek występowania powtórzeń CAG), prowadzące do degeneracji zwojów podstawy. Większa liczba powtórzeń CAG powoduje wcześniejsze wystąpienie objawów choroby. Pląsawica Huntingtona przeważnie zaczyna się w czwartej dekadzie (choć u części osób objawy pojawiają się znacznie później). Do początkowych objawów należą zaburzenia chodu, ruchy pląsawicze, zaburzenia sakkadowych ruchów gałek ocznych (nagle symultaniczne ruchy obu gałek ocznych) i zaburzenia mowy. Często występują zaburzenia pamięci, zmiany osobowości, problemy z planowaniem i sekwencjonowaniem oraz dysfunkcje wzrokowo-przestrzenne. Mogą występować trudności z uczeniem się nowych informacji i ich przypominaniem. W przypadkach o późnym początku następuje wolniejszy postęp ruchów pląsawiczych i zaburzeń funkcji poznawczych. Dostępne są badania genetyczne dla nosicieli. Badania rezonansu magnetycznego

mogą wykazywać zanik jądra ogoniastego, a PCR – zwiększoną liczbę powtórzeń CAG. Pomocna jest fizykoterapia i terapia mowy. Ruchy pląsawicze mogą ulegać zmniejszeniu po podaniu antagonistów dopaminy (np. leków przeciwpsychotycznych), które jednak mogą nasilać objawy parkinsonowskie. Ważne jest wsparcie opiekuna i poradnictwo genetyczne.

#### **ATAKSJE (ATAKSJA RDZENIOWO-MÓZDŻKOWA, ATAKSJA FRIEDRICHA)**

Ataksje są grupą dziedzicznych zaburzeń, których rozpowszechnienie na całym świecie wynosi 0,3-3 przypadki na 100 000, przy czym występują różnice regionalne. Najczęstsza jest ataksja Friedricha.<sup>14</sup> Zaburzenia te są dziedziczone w sposób autosomalny dominujący (ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 1, 2 i 3; zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy, choroba Charcot-Marie-Tooth), recesywny (ataksja Friedricha, ataksja spowodowana niedoborem witaminy E) lub rzadko – w formie krzyżowych sprzężeń.<sup>15</sup> Występują zwyrodnienie mózdzku, pnia mózgu i rdzenia kręgowego. Do wczesnych objawów zalicza się chwiejność i niezdarność ruchów oraz zaburzenia koordynacji ruchów precyzyjnych. W miarę postępu choroby rozwijają się objawy piramidowe i pozapiramidowe, obwodowa neuropatia, spowolnienie sakkadowych ruchów gałek ocznych (szczególnie w ataksji rdzeniowo-mózdkowej typu 2), oczopląs, porażenie ruchów gałek ocznych i zanik nerwu wzrokowego. Otępienie może mieć charakter postępujący i w niektórych podtypach cechuje się nasileniem od łagodnego do umiarkowanego (np. ataksja rdzeniowo-mózdkowa typu 2). W innych przypadkach występują zaburzenia funkcji wykonawczych i deficyty pamięci słownej. W rezonansie magnetycznym widoczny jest zanik mózdzku. Wariant choroby można zidentyfikować, wykonując genetyczne badania molekularne. W ramach opieki nad pacjentami wykorzystuje się poradnictwo genetyczne, terapię mowy i rehabilitację fizyczną. Ataksja wynikająca z niedoboru witaminy E wymaga jej suplementacji do końca życia. Benzodiazepiny i propranolol mogą zmniejszać drżenie.

#### **POLICYSTYCZNA OSTEODYSPLAZJA TŁUSZCZOWO-BŁONIASTA ZE STWARDNIAJĄCĄ LEUKOENCEFALOPATIĄ (CHOROBA NASU-HAKOLI)**

Jest to bardzo rzadkie zaburzenie prowadzące do otępienia przedstarczego z powstawaniem torbieli kostnych o różnej lokalizacji. Wynika z mutacji genów *DAP12* i *TREM2*, które wpływają na dojrzewanie dendrytów. Dochodzi do miejscowego uszkodzenia tkanki tłuszczowej, powstawania torbielowatych zmian w kościach, rozwoju osteoporozy prowadzącej do samoistnych złamań i utraty istoty białej w związku z postępującą stwardniającą leukoencefalopatią.<sup>16</sup> Objawem klinicznym jest pojawiający się w trzeciej dekadzie życia ból kończyn, czemu towarzyszą mnogie złamania. Mniej więcej w czwartej dekadzie pojawiają się zaburzenia neuropsychiczne, w tym głębokie, postępujące otępienie,

## Kluczowe punkty 1

**Otepienia w przebiegu schorzeń degeneracyjnych**

- Rodzinna postać choroby Alzheimera
- Czyste stwardnienie hipokampa
- Zwyrrodnienie czołowo-skroniowe
- Pierwotnie postępująca afazja z utratą płynności mowy
- Otepienie semantyczne
- Postępujące porażenie nadjądrowe (zespół Steele'a-Richardsona-Olszewskiego)
- Zwyrrodnienie korowo-podstawne
- Zanik wieloukładowy (zespół Shy-Dragera)
- Stwardnienie zanikowe boczne/choroba neuronu ruchowego (choroba Lou Gehriga)
- Płásawica Huntingtona
- Ataksja rdzeniowo-móździkowa i ataksja Friedricha
- Policystyczna osteodysplazja tłuszczowo-błoniasta ze stwardniającą leukoencefalopatią (choroba Nasu-Hakoli)

## Kluczowe punkty 2

**Otepienia o podłożu naczyniowym**

- Otepienie wielozawałowe<sup>a</sup>
- Otepienie wynikające z pojedynczego udaru (poudarowe)<sup>a</sup>
- Otepienie podkorowe<sup>a</sup>
- Mózgowa arteriopatía dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL)
- Choroba Binswagera
- Mózgowa amyloidowa angiopatía

<sup>a</sup> Częstsze

uogólnione napady drgawkowe i objawy uszkodzenia płót czołowych. Badanie neurologiczne wykazuje objawy wynikające z uszkodzenia górnego neuronu ruchowego prowadzące do dyspraksji i dysfazji (podobnie jak w chorobie Alzheimera). Przydatne są badania radiograficzne i EEG. Badania obrazowe mózgu wykazują zaniki korowe i zwapnienie zwojów podstawy. Nie jest znana metoda leczenia. (Kluczowe punkty 1).

**Otepienia o podłożu naczyniowym****CADASIL**

Mózgowa arteriopatía dziedziczona w sposób autosomalny dominujący z udarami podkorowymi i leukoencefalopatią (CADASIL) – jest niemiazdżycową, nieamyloidową chorobą naczyń mózgowych o rozpowszechnieniu mniejszym niż 1 przypadek na 100 000. Mniej więcej w trzeciej dekadzie życia dochodzi do powstawania niemych klinicznie udarów

zatokowych i zmian w istocie białej, na około 10 lat przed pojawieniem się objawów neuropoznawczych. Dominujące mnogie, podkorowe udary niedokrwienne prowadzą do otępienia naczyniowego.<sup>17</sup> Przyczyną jest mutacja genu *NOTCH3* na chromosomie.<sup>19</sup> Do objawów klinicznych należą napady migrenowe z aurą, nawracające przemijające zaburzenia krążenia mózgowego (transient ischaemic attacks, TIA) i otępienie podkorowe, któremu w późnym stadium towarzyszy nietrzymanie moczu i porażenie nadjądrowe. Otepienie ma charakter uogólniony i postępujący, z zaburzeniami funkcji wykonawczych, przy względnym zachowaniu pamięci epizodycznej. Średni wiek zachorowania wynosi około 45 lat. W rezonansie magnetycznym widoczne są duże obszary leukoencefalopatii w licznych podkorowych udarami zatokowymi. Nie ma swoistej metody leczenia. Stosuje się leki antyagregacyjne i statyny, aby zapobiec rozwojowi choroby, jednak ich skuteczność jest mało prawdopodobna, ponieważ jest to przede wszystkim choroba środkowej warstwy ściany tętnic. Można próbować stosować leki przeciw otępieniu czy przeciwdepresyjne.

**CHOROBA BINSWANGERA**

Chorobę Binswagera charakteryzuje otępienie podkorowe ze zmianami naczyniowymi w istocie białej, których przyczyną są zmiany miażdżycowe w drobnych naczyniach, z towarzyszącą okołokomorową niedokrwinną leukoencefalopatią i demielinizacją. Sąsiadująca kora mózgu i pęczek łukowaty są oszczędzone.<sup>18</sup> Choroba silnie wiąże się z nadciśnieniem tętniczym i wiekiem. Najbardziej charakterystyczną cechą jest otępienie podkorowe (zespół rozłączenia korowego), któremu towarzyszy spowolnienie psychoruchowe, a także zaburzenia pamięci krótkotrwałej oraz znaczne deficyty czołowe, w tym funkcji wykonawczych, i zaburzenia zachowania. Do objawów fizykalnych zalicza się objawy parkinsonowskie, nietrzymanie moczu i porażenie rzekomoopuszkowe. W ramach badań dodatkowych należy wykonać badanie EKG, pomiar ciśnienia tętniczego, oznaczenie stężenia glukozy i monitorować stężenie lipidów. Badania obrazowe mózgu pokazują rozsiane okołokomorowe zmiany w istocie białej. Czasami stwierdza się wodogłowie normotensyjne.<sup>18</sup> W leczeniu objawów depresyjnych i lękowych stosuje się selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, a w leczeniu zaburzeń zachowania – atypowe leki przeciwpsychotyczne (ostrożnie). Leczenie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i zaburzeń rytmu serca może spowolnić przebieg choroby.

**MÓZGOWA ANGIOPATIA AMYLOIDOWA**

Wynika z odkładania się amyloidu w błonie środkowej i zewnętrznej tętnic, co prowadzi do krwotoków śródmózgowych i udarów. W większości przypadków występuje sporadycznie (przy występowaniu rodzinnym objawy choroby przeważnie pojawiają się wcześniej). Występuje częściej u kobiet, a jej rozpowszechnienie zwiększa się z wiekiem. Charakterystyczne

są takie objawy, jak bóle głowy, wymioty, przemijające niedowład (w zależności od lokalizacji zmian), napady drgawkowe i śpiączka.<sup>20</sup> Zaburzenia funkcji poznawczych są częste i mogą poprzedzać krwotoki śródmózgowe. Rozwój otępienia następuje z różną szybkością, ale może być gwałtowny. Należy wykluczyć wzmożenie ciśnienia śródczaszkowego. Badanie EEG wykazuje uogólnione zmiany, a badania obrazowe mózgu – krwotok. Pomocna może być angiografia i biopsja mózgu. Nie ma swoistej metody leczenia, ale wskazane jest leczenie naczyniowych czynników ryzyka i ewakuacja krwiaków. (Kluczowe punkty 2)

## Choroby prionowe

### SPORADYCZNA CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA

Sporadyczna choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) jest najczęstszą postacią chorób prionowych u człowieka. Średnie rozpowszechnienie CJD na całym świecie wynosi mniej więcej 0,1 przypadku na 100 000 osób; 85% przypadków zachorowań ma charakter samoistny.<sup>21,22</sup> Jest to słabo poznane schorzenie neurodegeneracyjne, w którym wskutek nagromadzenia białka prionowego dochodzi do zajęcia istoty szarej, z utratą neuronów, gliozą i charakterystycznymi zmianami gąbczastymi. Choć choroba przeważnie nie ma charakteru dziedzicznego, to w nielicznych przypadkach jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący w formie mutacji genu białka prionowego (*PRNP*) na chromosomie 20. Większość zachorowań dotyczy osób po 50 r.ż. Często obserwuje się okres objawów prodromalnych, do których należy zmęczenie, bóle głowy, zmniejszenie masy ciała i depresja. Klasyczna triada objawów obejmuje: gwałtownie postępujące uogólnione otępienie, mioklonie i ataksję, z towarzyszącymi postępującymi objawami piramidowymi, pozapiramidowymi i zaburzeniami mózdkowymi. Występują zaburzenia chodu, widzenia (prowadzące do ślepoty) i mowy. Typowo w EEG obserwuje się periodyczne trójfazowe fale ostre 1-2 Hz, a w płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się podwyższony poziom białka. Rezonans magnetyczny pokazuje zwiększenie intensywności sygnału w zwojach podstawy (typowo w skorupie i jądrze ogoniastym). Leczenie ma charakter objawowy. Stosowanie walcprolanu sodu i klonazepamu może prowadzić do zmniejszenia nasilenia zaburzeń ruchowych.

### JATROGENNA POSTAĆ CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA

Niewielka część wszystkich chorób prionowych wynika z przekazywania CJD między ludźmi, przede wszystkim za pośrednictwem procedur medycznych (np. kontakt z narzędziami chirurgicznymi, przeszczepienie rogówki). Zmiany gąbczaste i objawy są podobne jak w sporadycznej CJD, przeważnie z gwałtowną progresją. W rozpoznaniu kluczowe jest zebranie

wywiadu. Badania dodatkowe i metody leczenia są takie same jak w sporadycznej CJD.

### WARIANT CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (GĄBCZASTA ENCEFALOPATIA BYDŁA)

Do marca 2008 r. w Wielkiej Brytanii zespół monitorujący występowanie CJD zidentyfikował 163 przypadki wariantu tej choroby.<sup>23</sup> Wariant CJD jest powodowany przez przeniesienie odmian białek prionowych za pośrednictwem żywności wytwarzanej z bydła. Jest to postać odrębna od innych postaci CJD pod względem patologicznym. U osób z wariantem CJD występuje rozszkana wakuolizacja, z powstawaniem płytek z gęstym rdzeniem i zmianami gąbczastymi na obwodzie. Do wczesnych objawów psychicznych należą: depresja, zmiany osobowości, drażliwość, agresja, zwiewne urojenia, czemu towarzyszą deficyty neurologiczne, takie jak ataksja, ruchy pływawicze, mioklonie, zaburzenia czucia i otępienie.<sup>23</sup> Wariant CJD występuje u młodych dorosłych. Czas przeżycia od początku choroby jest dłuższy o rok lub więcej niż w sporadycznej CJD. Pomocnymi wskaźnikami są objaw poduszki w rezonansie magnetycznym i dodatni wynik biopsji migdałków w kierunku białka prionowego (ujemny w samoistnej sporadycznej CJD). Wynik EEG często jest prawidłowy. Leczenie jest takie samo jak w sporadycznych przypadkach CJD.

### RODZINNA POSTAĆ CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (LUDZKA ENCEFALOPATIA GĄBCZASTA)

Rodzinną postać CJD odpowiada za 10-15% przypadków tej choroby. Występuje często w niektórych grupach etnicznych (np. u Żydów libijskich). Jest dziedziczona w sposób autosomalny dominujący i związana z mutacją *PRNP*. Procesy patologiczne, objawy, badania i leczenie są podobne jak w sporadycznej postaci CJD, natomiast wiek zachorowania – wcześniejszy (40-50 lat, a w niektórych typach mutacji *PRNP* nawet 20 r.ż.).<sup>22</sup> Istotne jest poradnictwo genetyczne, ponieważ w badaniach można zidentyfikować nosicieli oraz warianty o wczesnym/późnym początku.

### ŚMIERTELNA RODZINNA BEZSENNOŚĆ

Występuje bardzo rzadko. Przyczyną jest polimorfizm kodonu 129 genu białka prionowego na chromosomie 20. Dochodzi do gliozy i utraty neuronów, przede wszystkim w obrębie wzgórza, dolnej części oliwki i, w mniejszym stopniu, mózdku.<sup>24</sup> Śmiertelna rodzinna bezsenność pojawia się najczęściej w czwartej dekadzie życia (zakres od 20 do 70 lat). Objawem choroby jest postępująca bezsenność, której towarzyszą zaburzenia ruchowe, takie jak mioklonie, zaburzenia funkcji układu autonomicznego, zaburzenia uwagi, splątanie, psychoza (złożone omamy) i otępienie (nasilone zaburzenia pamięci przy względnie zachowanym pozostającym funkcji intelektualnych). Przeważnie w ciągu 12 miesięcy od wystąpienia pierwszych objawów dochodzi do zgonu. Dostępne są przesiewowe badania genetyczne i poradnictwo. Leczenie ma charakter objawowy.

## Kluczowe punkty 3

**Ludzkie choroby prionowe prowadzące do otępienia**

- Choroba Creutzfeldta-Jakoba:
  - Sporadyczna
  - Jatrogenna
  - Wariant
  - Rodzinna
- Śmiertelna rodzinna bezsenność
- Choroba Gerstmana-Strausslera-Scheinkera

**CHOROBA GERSTMANN-STAUSLERA-SCHINKERA**

Ta bardzo rzadka choroba wynika z różnych mutacji genu białka prionowego, skutkiem której jest wielogniskowe odkładanie płytek amyloidu w mózdku i cechy degeneracji oliwkowo-mostowo-mózdkowej. Występują typowe (ale mniej liczne) zmiany gąbczaste, gliozę i utratę neuronów. Mogą być obecne pęczki neurofibrylarne. Choroba zaczyna się w trzeciej i czwartej dekadzie życia. Objawy kliniczne są różne. Do początkowych objawów należą cechy dysfunkcji mózdku (np. niezgrabność ruchowa, ataksja i dysmetria) postępujące w kierunku sztywności, osłabienia odruchów głębokich i otępienia. Mogą wystąpić objawy pozapiramidowe, porażenie ruchu gałek ocznych, porażenie rzekomoopuszczkowe i ślepotę korową.<sup>2</sup> Do zgonu dochodzi po 3-8 latach od początku choroby. Mogą występować charakterystyczne zmiany w zapisie EEG, a rezonans magnetyczny może wykazywać niewielki zanik mózdku i mózgu. Potwierdzeniem rozpoznania są badania *post mortem* (Kluczowe punkty 3).

**Choroby zakaźne jako przyczyny otępienia****ZAKAŻENIA ENDOPASOŻYTNICZE****Choroba z Lyme (borelioza)**

Czynnikiem zakaźnym w chorobie z Lyme jest krętek *Borrelia burgdorferi*, przeważnie przekazywany przez kleszcze. Choroba występuje sporadycznie w niektórych rejonach Ameryki Północnej, Europy i Azji, ale rzeczywiste jej rozpowszechnienie pozostaje nieznane. Zakażenie prowadzi do podostrej reakcji zapalnej w ośrodkowym układzie nerwowym, pośrednich skutków toksycznych i metabolicznych przebiegających z demielinizacją, zapaleniem naczyń, utratą neuronów i gliozą. Bakteria może powodować przewlekłe zapalenie opon mózgowych, postępujące zapalenie mózgu i rdzenia, encefalopatię, miopatię, obustronne bolesne porażenie nerwu twarzowego (rzadko), neuropatie nerwów obwodowych i czaszkowych (najczęściej nerwu twarzowego).<sup>25</sup> Do objawów klinicznych należy wysypka w ostrej fazie (rumień

przewlekły wędrujący), pojawiająca się w miejscu ukąszenia w ciągu miesiąca i będąca objawem wskaźnikowym. Może wystąpić nawracające, wędrujące zapalenie dużych stawów i mięśnia sercowego. W sumie u 10-15% chorych na boreliozę pojawiają się objawy neurologiczne. Mogą wystąpić zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia uwagi i labilność emocjonalna, oraz typowe przewlekłe, mało nasilone, stany splątania. Sugerowano subiektywne pogorszenie pamięci, chociaż do jawnego otępienia dochodzi rzadko.<sup>26</sup> Przydatne mogą być badania serologiczne i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Kiła układu nerwowego może być przyczyną wyników fałszywie dodatnich. Jeżeli występują objawy neurologiczne, zaleca się parenteralne podawanie antybiotyków.

**Kiła układu nerwowego (neurosyphilis)**

Częstość zakażeń kiłą w Europie Zachodniej jest niewielka. Chociaż już nie tak częsta, nieleczona kiła układu nerwowego jest ważną przyczyną otępienia, które może rozwijać się po ponad 10 latach od zarażenia.<sup>25</sup> Kiła układu nerwowego związana z zarażeniem wirusem HIV charakteryzuje się gorszym rokowaniem. Czynnikiem zakaźnym jest krętek *Treponema pallidum*. W przebiegu choroby występuje rozsiane zapalenie opon i naczyń mózgowych z zajęciem tkanki łącznej, czemu często towarzyszą udary mózgu i ogniskowe objawy neurologiczne. W późniejszych stadiach może wystąpić wiąd rdzenia (*tabes dorsalis*), degeneracja włókien wstępujących grzbietowych zwojów nerwowych z zajęciem sznurów tylnych rdzenia kręgowego. Objawy kliniczne są różne, od bezobjawowej kiły układu nerwowego, przez ostre zapalenie opon mózgowych, podostre lub przewlekłe kiłowe zapalenie opon i naczyń, wiąd rdzenia, do uogólnionego porażenia z objawami czołowo-skroniowymi. Do objawów neuropsychicznych należy apatia, drażliwość, euforia, urojenia wielkościowe, depresja, zmiany osobowości i psychoza (rzadko), czemu towarzyszą objawy neurologiczne, takie jak drżenie grubofaliste, ataksja, wygórowanie odruchów głębokich, dyzartria, objaw Argylla-Robertsona, napady padaczkowe, a w późnych stadiach – spastyczność. Podstawowe znaczenie ma zebranie dokładnego wywiadu dotyczącego choroby i leczenia. W ramach diagnostyki wykonuje się odczyn VDRL, oznaczanie w osoczu szybkich reagin, hemaglutynację *T. pallidum* i fluorescencyjny test absorpcji przeciwciał przeciwkrętkowych. Dwa ostatnie badania są pomocne w wykrywaniu kiły trzeciorzędowej. Leczenie polega na domięśniowym podawaniu dużych dawek penicyliny (przez 10-14 dni), doksycyliny i ceftriaksonu. Reakcja Jarisha-Herxheimera może powodować początkowe nasilenie objawów.

**Toksokaroza mózgowa**

*Toxocara canis*, pasożyt psi zaliczany do nicieni, może atakować ludzi ze względu na powszechną obecność jego jaj w środowisku. Larwy charakteryzują się powinowactwem do ośrodkowego układu nerwowego gospodarza i w miarę rozwoju choroby migrują do mózgu. Pod względem klinicznym objawy

mogą naśladować otępienie, szczególnie u osób w podeszłym wieku. Pomocne jest stwierdzenie eozynofilii we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym, a także dodatnich przeciwciał. W leczeniu stosuje się leki przeciw robakom, np. albendazol, co odwraca zaburzenia funkcji poznawczych.<sup>27</sup>

### Neurocysticerkoza

Czynnikiem zakaźnym tasiemca uzbrojonego (*Taenia solium*) można zarazić się przez zjedzenie zakażonego mięsa. Występuje wyjątkowo na Zachodzie, częściej natomiast w krajach o niskich i umiarkowanych dochodach. Objawy z ośrodkowego układu nerwowego są bardzo rzadkie i potencjalnie odwracalne. Zakażenie może być nieme pod względem klinicznym, jednak przeważnie charakteryzuje się takimi objawami neurologicznymi, jak bóle głowy, objawy ogniskowe, napady drgawkowe, porażenie połowicze oraz zaburzenia psychiczne i poznawcze. Często występuje niedokrwistość. W zidentyfikowaniu robaków pomocne jest badanie kału. Tomografia komputerowa/rezonans magnetyczny wykazuje zmiany z efektem masy. Badania serologiczne charakteryzują się niewielką czułością i swoistością. Przydatna jest terapia lekami przeciw pasożytniczymi (np. albendazolem), stosowanie leków przeciwdrgawkowych (w celu kontrolowania napadów) i steroidów (z powodu zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego).

### Choroba Whipple'a

Jest to rzadka choroba wieloukładowa, której częstym następstwem jest otępienie. Przyczyną jest zakażenie *Tropheryma whippelli*, do którego dochodzi przede wszystkim u osób z niedoborami odporności. W przebiegu choroby powstają rozsiane ziarniniaki w korze mózgu i mózdzku, czemu towarzyszy uogólniony zanik kory mózgu. Średni wiek zachorowania to szósta dekada życia, ale choroba może rozwijać się w każdym wieku. Częściej występuje u mężczyzn. Choroba Whipple'a może objawiać się zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, w tym przewlekłą biegunką i zaburzeniami wchłaniania (rzadko nieobecne), bolesnością wielu stawów, objawami ze strony układu oddechowego, rumieniem guzowatym, niewielką gorączką i limfadenopatią (podobną do sarkoidozy). Występują ogniskowe objawy neurologiczne, ataksja i pogorszenie funkcji poznawczych; do objawów psychicznych zalicza się depresję, splątanie i zaburzenia zachowania.<sup>28</sup> Do objawów nieswoistych należy niedokrwistość, podwyższone OB, hypoalbuminemia, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby oraz zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym – pleocytoza i zwiększone stężenie białka. Badania obrazowe mózgu mogą wykazywać zmiany pierścieniowate i zanikowe. Ponieważ wyniki biopsji jelita cienkiego i węzłów chłonnych mogą być ujemne, pomocne może być potwierdzenie badaniem PCR. Podawanie antybiotyków, w tym penicyliny lub tetracykliny drogą parenteralną lub doustną, z ewentualnym dołączeniem steroidów, może skutecznie odwrócić deficyty poznawcze.

## ZAKAŻENIE WIRUSOWE

### Wirusowe zapalenie opon mózgowych

Głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za wirusowe zapalenie mózgu u osób z prawidłową odpornością jest wirus opryszczki (*herpes simplex virus*, HSV) typu 1 i 2, wirus Epsteina-Bara; ludzki wirus opryszczki typu 6 i 7, a u osób z zaburzoną odpornością – wirus cytomegalii i ospy wietrznej-półpaśca (*varicella-zoster*). Ostre zapalenie mózgu spowodowane wirusem opryszczki charakteryzuje się roczną chorobowością rzędu 0,2 przypadku na 100 000, występuje we wszystkich grupach wiekowych (dwie trzecie chorych stanowią dorośli) i jest rzadką przyczyną otępienia.<sup>29</sup> Wrotami zakażenia wirusem HSV-1 jest nerw węchowy, a zakażenie prowadzi do ostrego zapalenia mózgu z zajęciem okolic czołowo-skroniowych i hipokampa oraz rozległą martwicą przyśrodkowych części płatów skroniowych, układu limbicznego i wzgórza. Przewlekłe zapalenie mózgu występuje rzadko. W ostrej fazie uogólnione zaburzenia poznawcze i czynnościowe w dużej mierze cofają się po zastosowaniu leczenia przeciwwirusowego. Mogą utrzymywać się utrwalone objawy neurologiczne i psychiatryczne, w tym zespół Klüvera-Bucy'ego, zaburzenia nastroju i zachowania, zaburzenia funkcji poznawczych i, w rzadkich przypadkach, zaburzenia psychotyczne. Zapalenie mózgu spowodowane wirusem cytomegalii u pacjentów z zaburzeniami osobowości w przebiegu AIDS może prowadzić do szybko postępującego otępienia (i zgonu).<sup>25</sup> Badania obrazowe mózgu w zakażeniu wirusem opryszczki mogą pokazywać zanik przyśrodkowych części płatów skroniowych i struktur limbicznych. Pomocne jest potwierdzenie badaniem PCR. Leczenie zakażenia wirusem opryszczki we wczesnym etapie polega na podawaniu leków przeciwwirusowych (np. acyklowiru). W późniejszych stadiach leczenie ma charakter zachowawczy i obejmuje rehabilitację.

### Otępienie towarzyszące HIV i AIDS

Częstość występowania otępienia towarzyszącego HIV uległa znacznemu zmniejszeniu w krajach zachodnich ze względu na leczenie przeciwretrowirusowe, ale wpływ wydłużenia przeżywalności na funkcje poznawcze pozostaje nieznany. Dane z pre-HAART (highly-active anti-retroviral therapy; bardzo aktywne leczenie przeciwretrowirusowe) wskazują, że otępienie występuje u 5-15% nieleczonych pacjentów.<sup>30</sup> Do rozwoju otępienia mogą się przyczyniać także zakażenia oportunistyczne, np. *Toxoplasma gondii*, kryptokokowe zapalenie opon, kiła układu nerwowego, gruźlicze zapalenie opon, zapalenie mózgu wywołane wirusem cytomegalii, a także nasilenie naczyniowych czynników ryzyka i nowotwory (np. chłoniaki). HIV może powodować zapalenie mózgu, leukoencefalopatię, zapalenie naczyń mózgowych i uszkodzenie neuronów, często prowadząc do zaników korowych z bardziej nasilonym otępieniem podkorowym związanym z zajęciem zwojów podstawy. Zespół otępienia towarzyszącego AIDS występuje przy bardzo

## Kluczowe punkty 4

**Zakaźne przyczyny otępienia**

- Zakażenia pasożytnicze
- Choroba z Lyme
- Kiła układu nerwowego
- Mózgowa toksokaroza
- Neurocysticerkoza
- Choroba Whipple'a
- Zakażenia wirusowe
- Wirusowe zapalenie opon mózgowych
- Otępienie związane z HIV (otępienie towarzyszące AIDS)
- Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia
- Podostre stwardniające zapalenie mózgu
- Zakażenia bakteryjne
- Gruźlicze zapalenie opon mózgowych
- Meningokokowe zapalenie opon mózgowych
- Zakażenia grzybicze
- Kryptokokowe zapalenie opon mózgowych

małej liczbie limfocytów CD4 (<200) i zwiększonym namnażaniu wirusów. Zaburzenia funkcji poznawczych przeważnie mają charakter globalny i średnio ciężkie nasilenie. Do częstych objawów towarzyszących zalicza się zaburzenia uwagi, spowolnienie psychoruchowe, zaburzenia funkcji wykonawczych, pogorszenie pamięci werbalnej (z zaburzeniami przypominania, ale nie rozpoznawania słów), psychozy, zaburzenia nastroju i osobowości. Wraz z wprowadzeniem nowszych leków HAART, o lepszej penetracji do płynu mózgowo-rdzeniowego, objawy stały się w większym stopniu odwracalne. Dożylne przyjmowanie narkotyków jest związane z gorszym rokowaniem.

**Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia**

Ta postępująca, śmiertelna choroba demielinizacyjna ośrodkowego układu nerwowego jest częsta u osób z nieleczonym AIDS i innymi chorobami przebiegającymi z zaburzeniami odporności (np. nowotworami złośliwymi). Prowadzi do utraty nabytej w dzieciństwie odporności na często występujący wirus JC, nieszkodliwy dla większości ludzi. Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia może być przyczyną niedowidzenia połowiczego, niedowładów połowicznych, zmian osobowości i zaburzeń funkcji poznawczych.

**Podostre stwardniające zapalenie mózgu**

Podostre stwardniające zapalenie mózgu zaczynające się w wieku dorosłym jest bardzo rzadkim późnym następstwem przetrwałego zakażenia wirusem odry. Rozpowszechnienie jest znacznie mniejsze w krajach o dużej częstotliwości szczepień. Choroba prowadzi do postępującego, przeważnie śmiertelnego, zapalenia mózgu. Występuje rozplm astrogleju, utrata

neuronów i demielinizacja. Średni wiek zachorowania to okres bezpośrednio po 20 r.ż. Choroba dotyczy przede wszystkim mężczyzn. U dorosłych może naśladować zespół otępienny o podłożu zwyrodnieniowym. Przeważnie rozwija się w wiele lat po początkowym zakażeniu, a w ciągu 1-3 lat dochodzi do zgonu. Wczesne zmiany mogą być subtelne, z zaburzeniami uwagi i zachowania. Do charakterystycznych objawów należy otępienie, napady drgawkowe, mioklonie, zaburzenia widzenia, objawy piramidowe i pozapiramidowe.<sup>31</sup> Podostre stwardniające zapalenie mózgu można podejrzewać u młodych pacjentów z otępieniem i miokloniami. Można stwierdzić obecność przeciwciał przeciwjadrowych w surowicy. Metoda leczenia jest nieznana. Stosuje się leczenie podtrzymujące; w kontroli napadów przydane mogą być leki przeciwpadaczkowe; skuteczny wydaje się również interferon  $\alpha$  podawany dokomorowo.<sup>31</sup>

**Zakażenia bakteryjne****GRUŻLICA**

Gruźlica jest powodowana przez prątek *Mycobacterium tuberculosis*. Jest rzadką przyczyną otępienia w krajach zachodnich, natomiast występuje częściej w krajach, w których dochód na mieszkańca jest niski lub średni, wśród imigrantów i u zakażonych HIV osób z upośledzeniem odporności. Zaburzenia funkcji poznawczych opisywano nawet u połowy chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowych.<sup>32</sup> Gruźlica może powodować powstawanie wewnątrzmożgowych zmian z efektem masy (gruźliczaki lub ropnie) i być przyczyną przewlekłego zapalenia opon mózgowych, skutkiem czego są bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, napady drgawkowe i ogniskowe deficyty. Przydatne są badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Terapię lekami przeciwgruźliczymi przeważnie kontynuuje się przez 9-12 miesięcy.

Do innych zakaźnych przyczyn otępienia należą zakażenia meningokokowe i kryptokokowe. (Kluczowe punkty 4)

**Rola psychiatry**

Osoby z rzadkimi otępieniami często zgłaszają się na początku do neurologów, szczególnie osoby młodsze z objawami fizykalnymi. Zespoły psychiatryczne mogą jednak być angażowane podczas różnych etapów leczenia choroby. Znaczny odsetek pacjentów zgłasza się do ośrodków psychiatrycznych z zaburzeniami funkcji poznawczych i innymi zaburzeniami psychicznymi. Inni są kierowani do psychiatrów po ustaleniu rozpoznania w celu leczenia towarzyszących zaburzeń psychicznych. Wraz z powstawaniem ośrodków zajmujących się otępieniami o wczesnym początku wielu pacjentów może być obecnie kierowanych bezpośrednio do nich. Chociaż choroba Alzheimera pozostaje najczęstszą postacią otępienia u osób poniżej 65 r.ż., to rzadsze przyczyny otępienia występują stosunkowo częściej w tej grupie wiekowej. Lepsze poznanie



epidemiologii i symptomatologii rzadszych postaci otępienia wpłynęłyby na poprawę ich wykrywania i leczenia.

## Podziękowania

Dziękujemy za pomoc Lindzie Liu, bibliotekarce w Central Middlesex Hospital Library.

From the *Advances in psychiatric treatment* (2009), vol. 15, 364–371.  
Translated and reprinted with permission of the Royal College of Psychiatrists.  
Copyrights ©2009, 2012 The Royal College of Psychiatrists. All rights reserved.

## Piśmiennictwo

- Alzheimer Europe (2002-2003) Rare Forms of Dementia (<http://alzheimer-europe.org>).
- Sampson EL, Warren JD, Rossor MN (2004) Young onset dementia. *Postgraduate Medical Journal*; 80: 125-39.
- Jellinger KA, Ala TA, Beh GO, et al (2000) Pure hippocampal sclerosis: a rare cause of dementia mimicking Alzheimer's disease. *Neurology*; 55: 735-42.
- Honig LS, Scarmeas N, Hatanpaa KJ, et al (2005) Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology*; 64: 1102.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al (2002) The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*; 58: 1615-21.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al (1998) Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*; 51: 1546-54.
- Mesulam MM (2001) Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*; 49: 421-3.
- Snowden JS, Bathgate D, Varma A, et al (2001) Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 70: 323-32.
- Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP (1999) Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet*; 354: 1771-5.
- Yekhelef F, Ballan G, Macia F, et al (2003) Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *Journal of Neural Transmission*; 110: 151-69.
- Schneider JA, Watts RL, Gearing M, et al (1997) Corticobasal degeneration: neuropathologic and clinical heterogeneity. *Neurology*; 48: 959-69.
- McDermott CJ, Shaw PJ (2008) Diagnosis and management of motor neurone disease. *BMJ*; 336: 658-62.
- James CM, Houlihan GD, Snell RG, et al (1994) Late-onset Huntington's disease: a clinical and molecular study. *Age and Ageing*; 23: 445-8.
- van de Warrenburg BPC, Verschuuren-Bemelmans CC, Scheffer H, et al (2002) Spinocerebellar ataxias in the Netherlands: prevalence and age at onset variance analysis. *Neurology*; 58: 702-8.
- Schöls P, Bauer T, Schmidt T, et al (2004) Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurology*; 3: 291-304.
- Kondo T, Takahashi K, Kohara M, et al (2002) Heterogeneity of presenile dementia with bone cysts (Nasu-Hakola disease): three genetic forms. *Neurology*; 59: 1105-7.
- Joutel A, Corpechot C, Ducros A, et al (1996) Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. *Nature*; 383: 707-10.
- Román GC (1996) From UBOs to Binswanger's disease. Impact of magnetic resonance imaging on vascular dementia research. *Stroke*; 27: 1269-73.
- Román GC (1999) New insight into Binswanger disease. *Archives of Neurology*; 56: 1061-2.
- Smith EE, Greenberg SM (2003) Critical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston Criteria. *Current Atherosclerosis Reports*; 5: 260-6.
- Prusiner SB (1994) Human prion diseases. *Annals of Neurology*; 35: 385-95.
- World Health Organization (2003) WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO.
- Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, et al (1997) New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet*; 350: 908-10.
- Almeida OP, Flicker L, Lautenschlager NT (2005a) Uncommon causes of dementia: rare, but not marginal. *International Psychogeriatrics*; 17: 1-2.
- Almeida OP, Lautenschlager NT (2005b) Dementia associated with infectious diseases. *International Psychogeriatrics*; 17: 65-77.
- Finkel ME, Halperin JJ, Finkel MJ (1992) Nervous system: Lyme borreliosis - revisited. *Archives of Neurology*; 49: 102-7.
- Richartz E, Buchkremer G (2002) Cerebral toxocarosis: a rare cause of cognitive disorders. A contribution to differential dementia diagnosis. *Nervenarzt*; 73: 458-62.
- Anderson M (2000) Neurology of Whipple's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*; 68: 2-5.
- Whitley RJ (2006) Herpes simplex encephalitis: adolescents and adults. *Antiviral Research*; 71: 141-8.
- Grant I, Sacktor N, McArthur J (2005) HIV neurocognitive disorders. In *The Neurology of AIDS* (2nd edn) (eds HE Gendelman, I Grant, I Everall, et al): 357-73. Oxford University Press.
- Garg RK (2002) Subacute sclerosing panencephalitis. *Postgraduate Medical Journal*; 78: 63-70.
- Kalita J, Misra UK, Ranjan P (2007) Predictors of long-term neurological sequelae of tuberculous meningitis: a multivariate analysis. *European Journal of Neurology*; 14: 33-7.

## KOMENTARZ

**Dr hab. med. Tomasz Sobów,  
prof. nadzw.**

Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Oddział Psychogeriatry, Centralny Szpital Kliniczny, Uniwersytet  
Medyczny w Łodzi

Etiologia otępień jest złożona, a podręczniki pełne obszernych zestawień możliwych przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych. Z pragmatycznego punktu widzenia w tym kontekście często zwraca się uwagę na tzw. otępienia warunkowo odwracalne. Większość z nich to stany relatywnie rzadkie, a ich wczesne rozpoznanie może być decydujące

o dalszym losie chorego. W niektórych przypadkach (np. zaburzeń czynności tarczycy czy operacyjnych nowotworów niezłośliwych) możliwe jest nawet zupełne wyleczenie. Takie postaci otępień zostały w artykule pominięte, stąd za zasadne uznaję przypomnienie o ich istnieniu i klinicznym znaczeniu stawiania odpowiednich diagnoz.<sup>1</sup>

Autorzy artykułu podzielili omawiane otępienia na trzy duże grupy etiologiczne (podłoże zwyrodnieniowe, naczyniowe i zakaźne), w ramach których omówili wybrane choroby wiodące do demencji. Zaproponowany podział wymaga kilku słów komentarza, ponieważ nie wydaje się szczególnie precyzyjny. Wśród otępień o podłożu zwyrodnieniowym wymieniają oni rodzinne postaci choroby Alzheimera, chorobę Huntingtona czy niektóre postaci

atakacji rdzeniowo-mózdkowej oraz chorobę Nasu-Hakoli, których genetyczna etiologia jest znana i trudno je traktować jako pierwotnie zwyrodnieniowe, tak jak inne wymienione w tej grupie choroby, zwłaszcza te o nieznanym dotąd etiologii (np. zwyrodnienie korowo-podstawne).

Podobnie rzecz się ma z zespołem CADASIL (a także nieomówionym w pracy, jeszcze rzadszym jego recesywnym alter ego CARASIL), który jest chorobą uwarunkowaną genetycznie, i zupełnie innym, choć także o znanej etiologii, zespołem (chorobą) Binswagera. Nawet wśród chorób o etiologii zakaźnej warto zwrócić uwagę na znaczenie czynnika genetycznego, np. znaczenie polimorfizmu w kodonie 129 genu dla PrP w ryzyku wystąpienia wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba.<sup>2</sup> Umieszczenie postępującej wielogniskowej encefalopatii (PML) wśród chorób o etiologii zakaźnej wydaje się w ogóle nieporozumieniem. Wprawdzie czynnikiem sprawczym jest wirus, ale etiopatogenetycznie nie chodzi o zakażenie, a o uaktywnienie obecnego u większości ludzi wirusa, czego przyczyną jest przewlekła immunosupresja. Znanymi przyczynami PML, poza wskazywaną przez autorów pracy neurozakażeniem HIV, może być terapia lekami immunosupresyjnymi (np. po przeszczepieniach, ale też w leczeniu stwardnienia rozsianego czy łuszczycy) lub cytostatykami (a nie, jak piszą autorzy pracy, zachorowanie na nowotwór złośliwy).<sup>3</sup>

Kilku zdań komentarza wymaga też, moim zdaniem, bardzo lakoniczny akapit zatytułowany „Rola psychiatry”. Poziom ogólności tego fragmentu jest tak duży, że w zasadzie pozostaje on bezużyteczny. Warto zatem, gwoili uprząctwienia lektury, przytoczyć kilka istotnych faktów, które powinny w codziennej pracy psychiatry pobudzić do pogłębionej diagnostyki, także w kierunku atypowych czy rzadkich postaci otępienia. Niepokój klinicyści powinny budzić przede wszystkim uporczywe, niereagujące na standardowe postępowanie zespoły psychopatologiczne, w których należy wdrożyć szerszą diagnostykę. Najczęściej chodzi tu o stany depresyjne (po wykluczeniu dwubiegowości), zwłaszcza jeśli w obrazie klinicznym dominuje apatia, spowolnienie i anhedonia, pojawiają się paradoksalne reakcje na leki (w tym wygórowane objawy niepożądane) oraz w sytuacjach, gdy stan depresyjny pojawia się po raz pierwszy u osób w starszym wieku. Uporczywe, niereagujące na leczenie objawy depresyjne spotyka się w encefalopatii Binswagera oraz w otępieniach przebiegających z parkinsonizmem (niezależnie od przyczyny). Należy także pamiętać, że w grupie otępień o wczesnym początku (a więc wielu omawianych w artykule) typowe jest zjawisko wczesnego występowania objawów psychicznych w stadiach, gdy dysfunkcje poznawcze są jeszcze mało nasilone bądź zupełnie nieobecne.<sup>4</sup> Obraz kliniczny niektórych chorób opisywanych w omawianym artykule jest wręcz pro-

totypowo psychiatryczny, co wypada wyraźnie podkreślić. Tak jest w przypadku kily ośrodkowego układu nerwowego, choroby dziś rzadkiej i oczywiście trudniejszej do rozpoznania niż w czasach, gdy była częstsza. Wczesne objawy psychiczne (depresyjne, lękowe, psychotyczne) znajdują się wśród kryteriów rozpoznawczych wariantu CJD, a podejrzenie powinno zwłaszcza budzić ich współistnienie nie tylko z szybko narastającym otępieniem, ale także takimi objawami neurologicznymi, jak ataksja czy ruchy mimowolne (mioklonie, pływawicze, dystonie). Zaburzenia zachowania, zmiany osobowościowe i objawy psychotyczne mogą być wczesnymi objawami choroby Picka lub innych postaci zwyrodnienia płatowego czołowo-skroniowego.

Na koniec kilka uwag dotyczących leczenia. Oczywiście w niektórych omawianych chorobach możliwe jest leczenie przyczynowe. Dotyczy to przede wszystkim chorób o etiologii zakaźnej, w przypadku których można często uzyskać zupełne wyleczenie (zwłaszcza w zakażeniach niewirusowych) lub istotną poprawę stanu pacjenta (np. stosując intensywne formy leczenia zakażenia HIV). Nawet jednak w tej grupie chorób często jesteśmy skazani na postępowanie objawowe, a jego wyniki pozostawiają wiele do życzenia. W przypadku chorób o etiologii naczyniowej zasadnicze znaczenie mają różne (farmakologiczne i pozafarmakologiczne) postacie profilaktyki wtórnej, a samo stosowanie tzw. leków naczyniowych jest mało skuteczne. W chorobach o etiologii zwyrodnieniowej swoiste formy leczenia zwykle nie są dostępne. Warto jednak pamiętać, że niektóre obrazy kliniczne zbliżone do opisywanych w omawianym artykule mogą w istocie być chorobą Alzheimera (np. tzw. wariant czołowy tej choroby zbliżony do otępienia czołowo-skroniowego) i potencjalnie reagować objawowo na zastosowanie inhibitora cholinesterazy lub memantyny. Warto wreszcie przypomnieć, że etiologia wielu otępień jest mieszana i możliwie precyzyjne kompleksowe zdiagnozowanie pacjenta ma istotne znaczenie w planowaniu postępowania terapeutycznego. Mieszana patologia jest szczególnie typowa dla najstarszych pacjentów z otępieniem, w leczeniu których znaczenie ma nie tylko precyzja rozpoznania samego otępienia, ale także współchorobowość, stosowane leki (także psychotropowe) czy inne czynniki towarzyszące (utrata sprawności narządów zmysłów, sytuacja psychospołeczna).

#### Piśmiennictwo

1. Sobów T. Otępienia odwracalne – historia koncepcji, krytyczny przegląd badań i praktyczne implikacje kliniczne. *Post Psychiatr Neurol* 2005; 14: 331-336
2. Mackay GA, Knight RS, Ironside JW. The molecular epidemiology of variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2011; 2: 217-227
3. Ferenczy MW, Marshall IJ, Nelson CD, et al. Molecular biology, epidemiology, and pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25: 471-506
4. Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med* 2006; 36: 401-412