

Demencijos su Lewy kūneliais gydymo ir diagnostikos metodų apžvalga. Klinikinio atvejo analizė

M. Š. Markevičiūtė*

M. Karnickas**

A. Bagdonaitė***

**Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas*

***Respublikinė Vilniaus
psichiatrijos ligoninė,
Universitetinis skyrius*

****Respublikinė Vilniaus
psichiatrijos ligoninė,
Alzheimerio ligos
ir somatopsichiatrijos skyrius*

Santrauka. Demencija su Lewy kūneliais (DLK) yra progresuojanti, neurodegeneracinė, rečiau diagnozuojama nežinomos kilmės demencija, kuri pasireiškia fluktuojančiomis kognityvinėmis funkcijomis, sudėtingomis regos haliucinacijomis, parkinsonizmu ir REM miego elgesio sutrikimu. Išskirtinis DLK patologinis bruožas yra autopsijos metu smegenyse aptinkami daugiabiniai Lewy kūneliai – eozinofiliniai hialino intarpai neuronų citoplazmoje. Nors DLK yra trečia dažniausia demencijos priežastis tarp vyresnio amžiaus žmonių po Alzheimerio ligos ir kraujagyslinės demencijos, ji vis dar diagnozuojama per retai. Taip pat diagnozuoti DLK atvejai dažnai būna pastebėti vėlai, kadangi diagnostika ankstyvose stadijose yra sudėtinga, nes DLK gali pasireikšti panašiai kaip Alzheimerio ar Parkinsono liga, kraujagyslinė demencija, delyras ir kiti sutrikimai. Šiame straipsnyje pateikiame pacientės, sergančios DLK, klinikinį atvejį ir aptariame literatūrą, siekdami priminti, kad DLK pacientams pasireiškia plataus spektro simptomais, įskaitant kliesdus, nerimą, agresiją ir depresiją. Taip pat aptariame naujausius 2017 m. skelbtus DLK diagnostinius kriterijus, kuriuose daugiau dėmesio skiriama REM miego elgesio sutrikimui. Pagrindinis šio straipsnio tikslas yra priminti, kad DLK – tarpdisciplininė liga, kuriai kontroliuoti yra svarbus psichiatrų ir neurologų bendradarbiavimas. DLK gydymas yra kompleksinis ir sudėtingas dėl didelės nepageidaujamų reakcijų į vaistus rizikos. Paskirtas vaistas vieno ligos simptomo kontrolei gali sustiprinti kitus simptomus. Svarbu ir tai, kad pacientai gali būti išskirtinai jautrūs vaistams nuo psichozės, kurie skiriami kliesdžių ir haliucinacijų kontrolei, todėl farmakologinis gydymas turi būti derinamas individualiai.

Raktažodžiai: demencija su Lewy kūneliais, delyras, REM miego elgesio sutrikimas.

ĮVADAS

Demencija yra pagrindinė vyresnio amžiaus žmonių negalios priežastis, kuri daro didelę įtaką ne tik asmenims, bet ir jų globėjams, šeimoms, bendruomenėms ir visuomenei. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, kasmet diagnozuojama beveik 10 milijonų naujų demencijos atvejų, o iki 2050 m. šis skaičius turėtų išaugti trigubai [1]. Nors dabar literatūroje rašoma, kad demencija su Lewy

kūneliais (DLK) yra antrasis pagal paplitimą degeneracinės demencijos tipas ir sudaro 4–7 % visų demencijos atvejų, pasak autorių, DLK vis dar diagnozuojama nepakankamai dažnai [2]. Pagrindiniai klinikiniai DLK požymiai yra fluktuojančios kognityvinės funkcijos, pasikartojančios regos haliucinacijos, spontaniškas parkinsonizmas ir REM miego elgesio sutrikimas [2, 3]. DLK yra demencijos forma, kuriai būdingi kitų demencijos subtipų klinikiniai ir patologiniai bruožai, tokių kaip Alzheimerio liga (AL), kraujagyslinė demencija ir Parkinsono liga (PL), todėl kliniškai atskirti demencijas yra sunku [4]. Kadangi DLK pacientai gali patirti ir kitus psichiatrinius simptomus, tokius kaip kliesdai, nerimas, agresija ir depresija, DLK yra tarpdisciplininė liga, kuriai kontroliuoti yra svarbus psichiatrų ir neurologų bendradarbiavimas [5]. Šiame straipsnyje pateikiame DLK sergančios pacientės klinikinį atvejį ir aptariame DLK diagnostikos bei gydymo metodus.

Adresas:

Marius Karnickas
Respublikinė Vilniaus psichiatrijos ligoninė,
Universitetinis skyrius
Parko g. 21, LT-11205 Vilnius
El. paštas marius.karnickas@mf.vu.lt

© Neurologijos seminarai, 2020. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

KLINIKINIS ATVEJIS

77 metų amžiaus moteris, 2018 m. pavasarį gydyta VšĮ Respublikinėje Vilniaus psichiatrijos ligoninėje (RVPL). Pacientė pati skundų išsakyti negalėjo, nes buvo sumišusi ir sujaudinta. Anamnezė surinkta iš sūnaus. Iš gyvenimo anamnezės išsiaiškinta, kad pacientė buvo 2 kartus ištekėjusi, turi vieną sūnų, šiuo metu gyveno viena. Anksčiau dirbo su dokumentais, vėliau gamykloje, slaugoje, šiuo metu nedirba, gauna pensiją. Iš gretutinių ligų serga antro tipo cukriniu diabetu, tačiau insulino nevaratoja. Prieš 2 metus atsirado pirmieji simptomai, kurie dinamikoje ryškėjo. Pradžioje atsirado atminties ir kalbos sutrikimai, vėliau pradėjo blogėti kognityvinės funkcijos, atsirado regos haliucinacijos, tapo sunkiau judėti, vaikščioti, apsiversti lovoje. Pasikeitė eisena – vaikščiojo pasvirusi į priekį ir prisilaikydama. 2016 m. konsultuota neurologo – diagnozuota lėtinė galvos smegenų išemija. Šeiminė demencijų anamnezė nenustatyta. Pacientė gyvena viena, dėl baimės paslysti ir susižeisti iš namų neišeidavo, būklei blogėjant atsirado problemos tvarkantis butyje. 2018 m. pradžioje pakartotinai konsultuota neurologo dėl sparčiai blogėjančios būklės. Atvykusi pacientė buvo hipomimiška, jos judesiai – sulėtėję. Pacientė buvo sąmoninga, bet dezorientuota laike ir vietoje, nenuoseklus mąstymo, buvo nustatytas ryškus kognityvinis defektas. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografija (MRT) parodė atrofinius pakitimus ir kraujagyslinę leukoencefalopatiją. Taip pat buvo atlikta polisomnografija (PSG): labai maža miego trukmė ir efektyvumas (1,8 val. ir 17,4 %), ilga užmigimo latencija (>378 min.), pailgėjusi būdravimo trukmė po užmigimo, per mažas N3 miego kiekis. Registruotas vienas REM epizodas ir fragmentuotas REM epizodas, REM be atonijos sudaro 30,7 % REM miego. Įvertinus ligos anamnezę, objektyvaus ištyrimo duomenis ir instrumentinių tyrimų duomenis, patvirtina diagnozę – DLK, vidutinio gilumo demencija, Parkinsono sindromas, delyras. Paskirtas gydymas tab. Quetiapini 75 mg per dieną (50 mg nakčiai, 12,5 mg ryte ir per pietus). Dėl neišreikštos ekstrapiramidinės simptomatikos, levodopos preparatai neskirti. Kitus 3 mėnesius iki hospitalizacijos pacientės būklė toliau blogėjo. Vargino regos haliucinacijos. Nebeatpažindavo sūnaus, kalbėjo nerišliai. Ligonė vartojo vaistus ne pagal paskyrimus, artimieji savavališkai koregavo dozę, skirdami tab. Quetiapini 75 mg vieną kartą per dieną. Hospitalizacijos RVPL objektyvios neurologinės apžiūros metu: pacientė hipomimiška, sunkiai eina, vaikščioja prisilaikydama, palinkusi į priekį, nedideliais žingsniais ir neša rankas prieš save. Padidintas ekstrapiramidinis raumenų tonusas. Psichikos būklė: pirminio pokalbio metu pacientė buvo sumišusi, blaškėsi skyriuje, nesuprato, kur esanti. Rankomis tampė drabužius. Bendras kraujo, biocheminis kraujo ir bendras šlapimo tyrimai buvo be žymesnių patologinių pokyčių, narkotikų tyrimas – neigiamas. Galvos smegenų kompiuterinė tomografija (KT): degeneraciniai smegenų, smegenėlių pakitimai, leukoencefalopatiniai pakitimai, vidinė I laipsnio hidrocefalija. Pacientė buvo gydyta 27 dienas. Koreguotas gydymas tab. Quetiapini iki 50 mg per

dieną (du kartus po 25 mg), vėliau mažintas iki 12,5 mg per dieną dėl padidinto ekstrapiramidinio raumenų tonuso ir bradikinezijos, bet vėl padidintas iki 25 mg per dieną (du kartus po 12,5 mg), nes pacientė ilgai neužmigdavo. Taip pat skirta tab. Metoprololi 25 mg per dieną. Gydymo metu stebėti delyriniai sąmonės sutrikimai: haliucinacinis elgesys, miego-budrumo ritmo sutrikimai, įtampa, psichomotorinis sujaudinimas, karfologijos simptomai, kintančios emocijos, lemiamos psichozinių išgyvenimų, suvokimo sutrikimai, sumišimas. Sąmonės sutrikimai paūmėdavo vakarais, pacientė tapdavo nerami, lipdavo iš lovos, nusi-
 renginėdavo nuogai, nerišliai kalbėdavo. Pacientei buvo reikalinga pagalba kasdieninėje veikloje – valgant, prausiantis. Dinamikoje būklė pagerėjo, sąmonės sutrikimai pranyko, pagerėjo miego kokybė, pacientė tapo aktyvesnė. Kalba išliko nuskurdusi, o pacientė – apatiška ir labai pasyvi. Išrašant tolimesniam ambulatoriniam gydymui, buvo išlikę demencijos reiškiniai, būdingi DLK: amnestinė dezorientacija laike, pradiniai apraksijos, dėmesio koncentracijos sutrikimai, vidutinis kognityvinės funkcijos defektas, MMSE – 11 balų. Pacientė vaikščiojo su vaikštyne. Paskirta toliau tęsti gydymą tab. Quetiapini 25 mg per dieną. Kadangi pacientei yra reikalinga priežiūra kasdieninėje veikloje, rekomenduota slauga.

APTARIMAS**Diagnostika**

Nors DLK yra dažna, ji diagnozuojama per retai ir viena to priežasčių yra klaidingas jos diagnozavimas bei painiojimas su AL ar Parkinsono liga su demencija (PLD) [6]. Kadangi DLK sukelia būdingų sutrikimų ir negalią, pavyzdžiui, padidėjusį jautrumą vaistams nuo psichozės, kuris gali smarkiai padidinti sergamumą ir mirštamumą, greita ir tiksliai diagnozė yra labai svarbi [4]. Klinikiniai DLK simptomai, kaip epizodiniai atminties sutrikimai ir (arba) vykdomosios funkcijos sutrikimas, yra artimi AL, tačiau artimi ir PL sutrikimams, kai yra motorinių pakitimų. Terminas PLD vartojamas, kai demencija pasireiškia praėjus daugiau nei vieneriems metams nuo tipinės PL pasireiškimo. Terminas DLK reiškia demenciją, prasidedančią per vienerius metus ar anksčiau nuo parkinsonizmo pradžios [7]. Šių diagnozių atskyrimas yra svarbus kliniškai, nes tai gali turėti didelę įtaką demencijos valdymui [6]. Literatūroje dažnai pabrėžiama, kad svarbu diferencijuoti demenciją, kadangi nuo pagrindinės patologijos priklauso prognozė ir klinikinė eiga. Šiuo metu klinikinėje praktikoje DLK yra nepakankamai diagnozuojama, o diagnozuoti ankstyvosiose ligos stadijose yra itin sudėtinga, nes ji turi daug kitų tipų demencijų požymių [8]. Keletas autorių iškelia pastebėjimus, kad viena iš galimų priežasčių, kodėl DLK yra nepakankamai diagnozuojama, yra gydytojų informuotumo trūkumas apie tai, kaip įvairiai DLK gali pasireikšti. Taip pat pabrėžiama, kad, jei gydytojai bus geriau supažindinti su diagnostinių kriterijų sudedamosiomis dalimis ir paciento pirminio įvertinimo metu užduos tikslin-

Lentelė. Demencijos su Lewy kūneliais diagnostiniai kriterijai, 2017

<p>DLK diagnozei nustatyti būtina demencija, kuri apibūdinama kaip progresuojantis kognityvinės funkcijos sumažėjimas, trukdantis normalioms socialinėms ar profesinėms funkcijoms arba įprastinei kasdieni veiklai. Ryškus ar nuolatinis atminties sutrikimas nebūtinai pasireiškia ankstyvosiose stadijose, tačiau paprastai išryškėja progresuojant demencijai. Dėmesio deficitai vykdomosios funkcijos ar vizualinio suvokimo gebėjimų testuose gali būti itin ryškūs ir atsirasti anksti.</p>
<p>Pagrindiniai klinikiniai požymiai (pirmieji 3 paprastai atsiranda anksti DLK eigoje ir gali išlikti):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fliktuojančios kognityvinės funkcijos su ryškiais dėmesio ir budrumo pokyčiais • Pasikartojančios regos haliucinacijos, kurios paprastai būna gerai suformuotos ir detalios • REM miego elgesio sutrikimas, kuris gali atsirasti anksčiau negu kognityvinės funkcijos pablogėjimas • Vienas ar daugiau spontaniškų kardinalių parkinsoninių simptomų – tai bradikinezija (apibrėžta kaip judesių lėtumas ir amplitudės ar greičio mažėjimas), ramybės drebulys ar rigidiškumas
<p>Papildomi klinikiniai požymiai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stiprus jautrumas antipsichoziniams vaistams • Posturalinis nestabilumas • Pasikartojantys kritimai • Sinkopė ar kiti trumpalaikiai negebėjimo reaguoti epizodai • Sunki autonominė disfunkcija, pavyzdžiui, vidurių užkietėjimas, ortostatinė hipotenzija, šlapimo nelaikymas • Hipersomnija • Hiposmija • Kitų tipų haliucinacijos • Sisteminiai kliesdėsiai • Apatija • Nerimas • Depresija
<p>Indikaciniai biomarkeriai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sumažėjęs dopamino transporterių (DaT) kiekis bazinėse ganglijose, matomas SPECT ar PET • Pakitusi jodo MIBG miokardo scintigrafija (sumažėjęs jodo įsisavinimas) • REM miego be atonijos patvirtinimas polisomnografija
<p>Papildomi biomarkeriai:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Santykinis medialinės smilkininės skilties struktūrų išsaugojimas KT/MRT • Maža bendra perfuzija / metabolizmas matomas su SPECT/PET ir sumažėjęs pakaušio aktyvumas ± išlikęs / mažiau sumažėjęs aktyvumas užpakalinėje juostinėje žievėje (angl. <i>the cingulate island sign</i>) FDG-PET vaizduose • Ryškus užpakalinės lėtosios bangos aktyvumas EEG, periodiški svyravimai alfa / teta intervale
<p>Tikėtina DLK diagnozė:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencija ir 2 ar daugiau pagrindinių klinikinių požymių, su indikaciniais biomarkeriais arba be jų • Demencija ir 1 pagrindinis klinikinis požymis, bet su 1 ar daugiau indikacinių biomarkerių
<p>Galima DLK diagnozė:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencija ir 1 pagrindinis klinikinis požymis, be indikacinių biomarkerių • Demencija ir 1 ar daugiau indikacinių biomarkerių, bet nėra pagrindinių klinikinių požymių
<p>DLK diagnozė mažai tikėtina:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esant bet kuriai kitai ligai ar smegenų sutrikimui, įskaitant smegenų kraujagyslių ligą, kuris gali paaiškinti dalį ar visus klinikinius požymius. Tačiau tai nepaneigia DLK diagnozės ir gali būti naudinga norint nustatyti mišrias ar daugialypes patologijas, prisidedančias prie klinikinio pasireiškimo. • Jei parkinsoniniai simptomai yra vieninteliai pagrindiniai klinikiniai požymiai ir pirmą kartą pasireiškia sunkios demencijos stadijoje.

gus klausimus, galimai DLK bus pastebėta anksčiau [2]. Naujausi, 2017 m. atnaujinti, diagnostiniai kriterijai yra labiau individualizuoti ir juos sudarę autoriai tikisi, kad jie padės diagnozuoti DLK ankstyvesnėse stadijose (lentelė) [3].

Pirmiausia autoriai pabrėžia, kad DLK diagnozei demencija, kuri apibūdinama kaip progresuojantis kognityvinės funkcijos sumažėjimas, trukdantis normalioms socialinėms ar profesinėms funkcijoms arba įprastinei kasdieni veiklai, yra būtina. Dažniausiai naudojami Protinės

būklės trumpasis tyrimas (MMSE) ir Montreal kognityvinės funkcijos vertinimas yra naudingi nustatant bendrą sutrikimą DLK pacientams [3].

Fliktuojančios kognityvinės funkcijos yra vienas ne tik pagrindinių klinikinių DLK simptomų, bet ir sunkiausiai atpažįstamų [3]. Įprastai, sergant DLK, fliktuojančios kognityvinės funkcijos pasireiškia kaip mieguistumas dieną, tuščias žvilgsnis, nenuosekli kalba, svyruojantis dėmesys, pakitusi sąmonė ir atsiribojimas pokalbių metu [9, 10]. Dalis šių simptomų buvo matomi pacientės elgesyje ir ap-

rašyti. Kadangi fliktuojančios kognityvinės funkcijos yra būdingos ir kitų demencijų vėlesnėms stadijoms, svarbu jas pastebėti anksti, nes dažniausiai fliktuacijos pasireiškia DLK pradžioje [3]. Nors fliktuojančios kognityvinės funkcijos nėra specifinės DLK, jos pasireiškia labai dažnai. Literatūroje rašoma, kad fliktuojančios kognityvinės funkcijos pasireiškia maždaug 20 % pacientų, sergančių AL, ir 35–50 % pacientų, sergančių kraujagysline demencija, kai paplitimas tarp pacientų, sergančių DLK, yra net iki 90 % [10].

Kitas vienas pagrindinių klinikinių DLK simptomų yra pasikartojančios regos haliucinacijos. Jos pasireiškia iki 80 % pacientų, sergančių DLK, ir dažnai yra kelrodis gydytojams diferencijuojant ligas. Regos haliucinacijos DLK pacientams paprastai yra sudėtingos ir gerai suformuotos arba panoraminės, jose matomi žmonės, vaikai ir gyvūnai [9]. Pacientų reakcija į haliucinacijas skiriasi tiek įžvalgos laipsniu, tiek emocine reakcija į jas. Taip pat yra vaizdinių haliucinacijų apibūdinimo ir kiekybinio įvertinimo skalės [3]. Tačiau šie simptomai taip pat dažnai atsiranda esant kitoms ligoms, tokioms kaip delyras, psichiniai sutrikimai ir akių ligos [9].

Naujai įtrauktas į pagrindinius klinikinius simptomus diagnostiniuose kriterijuose yra REM miego elgesio sutrikimas. REM miego elgesio sutrikimas yra parasomnija, kuri pasireiškia pasikartojančiu judėjimu miegant, kai judesiai imituoja sapno turinį ir yra susiję su normalios REM miego atonijos nebuvimu. Šis sutrikimas yra itin tikėtinas, jei sapnuojama, kad pacientą kažkas veikia ar puola, o pacientas ar lovos partneris patyrė sužalojimų dėl judėjimo miegant. REM miego elgesio sutrikimas dabar įtrauktas į pagrindinius klinikinius simptomus, nes dažnai pasireiškia autopsijos patvirtintais atvejais, palyginti su ne DLK pacientais (76 %, palyginti su 4 %). Dažnai šis sutrikimas prasideda daugiau nei metai prieš pasireiškiant kitiems simptomams. Laikui bėgant, elgesio sutrikimas miegant gali sumažėti, todėl patikrinimui turėtų būti naudojama skalė, leidžianti pateikti paciento ar lovos partnerio pastebėjimus. Simptomai, būdingi šiam sindromui, dažnai pasireiškia pacientams, sergantiems demencija, pavyzdžiui, sumišęs pabudimas, sunki obstrukcinė miego apnėja ir periodiniai galūnių judesiai – visa tai turi būti atmesta atidžiai apklausiant, kad būtų išvengta klaidingai teigiamos diagnozės. Jei kyla abejonių, reikėtų kreiptis į specializuotą miego kliniką arba atlikti PSG [3]. Mūsų aprašyti pacientai REM miego elgesio sutrikimas PSG nebuvo nustatytas, bet nustatyta maža atonijos fazės trukmė REM metu ir fragmentuotas REM epizodas.

Paskutinis iš pagrindinių klinikinių simptomų yra parkinsonizmas. Spontaniai parkinsoniniai simptomai, atsirandantys ne dėl antidopaminerginių vaistų ar insulto, pasireiškia daugiau kaip 85 % DLK pacientų. Parkinso sindromas, sergant PL, yra apibrėžiamas kaip bradikinezija kartu su ramybės tremoru ir rigidiškumu [10]. Daugeliui DLK pacientų visi parkinsoniniai simptomai nepasireiškia, todėl kriterijuose užtenka dokumentuoti tik vieną kardinalų požymį [3].

Papildomi klinikiniai simptomai yra dažni ir gali pasireikšti anksti DLK eigoje. Jie nėra specifiniai, tačiau gali padėti gydytojui įtarti, kad pacientas, sergantis demencija, turi DLK, ypač jei papildomi klinikiniai simptomai išlieka ilgą laiką arba jų yra daugiau nei vienas [2, 3].

Jungtinėje Karalystėje 2018 m. atliktas retrospektyvus kohortinis tyrimas, kurio metu buvo analizuojama 251 paciento su DLK diagnoze pirmosios konsultacijos ir su DLK susiję simptomai. 50 pacientų (19,9 %), kuriems vėliau buvo diagnozuota DLK, turėjo kitokią pirminę diagnozę. Dažniausios diagnozės buvo AL, kuri nustatyta 14 pacientų (4,5 %), lengvas kognityvinis sutrikimas – 11 pacientų (4,4 %), depresija – 6 (2,4 %), kraujagyslinė demencija – 5 (2 %). Kitos diagnozės buvo mišri demencija, psichozinė depresija, Charles Bonnet sindromas, klieksinis sutrikimas, židininė epilepsija ir vaistų sukelta psichozė [2]. Dauguma šių diagnozių buvo kitos demencijos formos, tačiau matome ir psichiatrines diagnozes. Todėl galime daryti išvadą, kad pacientas, kuriam galimai yra DLK, pirmą konsultacijai gali patekti pas kelių sričių specialistus. Tame pačiame tyrime buvo išskirti ir pagrindiniai skundai, išsakyti pirmosios konsultacijos metu. Gydytojai išskyrė iki trijų skundų kiekvienam pacientui: 118 (47,4 %) pacientų turėjo vieną, 105 (42,2 %) – du ir 24 pacientai (9,7 %) – tris skundus. Pagrindiniai skundai buvo atminties praradimas – 133 (27,1 %), haliucinacijos – 124 (25,3 %), pablogėjusi nuotaika – 123 (25,1 %), kognityvinis sutrikimas – 53 (10,8 %), sumišimas – 17 (3,5 %), klieksiniai – 12 (2,5 %) ir nerimas – 11 (2,2 %). Rečiausi skundai: fliktuojančios kognityvinės funkcijos, elgesio sutrikimas, delyras, svyruojanti nuotaika, iliuzijos, parasomnija, persekiojimo klieksiniai, savęs žalojimas, hipochondriniai klieksiniai [2]. Šis retrospektyvinis tyrimas parodo, kad DLK, ypač pradžioje, gali pasireikšti labai įvairiai ir pacientai nebūtinai išsakys klasikinius, DLK būdingus skundus. Tyrimo autoriai pabrėžia, kad DLK pacientai turi sudėtingesnius neuropsichologinius profilius, nei pacientai, sergantys kitų formų demencijomis [2]. Nors anamnezės rinkimas neabejotinai užima svarbiausią vietą DLK diagnostikoje, diferencijuoti sutrikimus padeda kiti tyrimo būdai.

Įrodyta, kad sumažėjęs dopamino transporterių (DaT) kiekis baziniuose ganglijuose, matomas SPECT ar PET, patikimai padeda atskirti DLK nuo kitų demencijų ir buvo įtrauktas į naujus DLK klinikinius diagnostikos kriterijus [11]. Anglijoje 2004 m. atlikto tyrimo metu buvo tiriamos 4 žmonių grupės: AL pacientai, DLK pacientai, PL pacientai ir sveiki asmenys. Šio tyrimo metu visiems buvo atliktas SPECT, siekiant nustatyti, ar yra DaT sumažėjimas. Rezultatai parodė, kad šis tyrimas gerai atskyrė DLK ir AL (jautrumas – 78 %; specifiskumas – 94 %; teigiama numatomoji vertė – 90 %), bet ne DLK ir PLD [12]. 2007 m. buvo atliktas panašus tyrimas, kuriame dalyvavo daugiau nei 300 pacientų, kurių dalis turėjo tikėtiną ($n = 94$) arba galimą ($n = 57$) DLK diagnozę, o kiti – ne DLK sukeltą demenciją ($n = 147$). SPECT vidutinis jautrumas buvo 77,7 %, nustatant tikėtiną DLK, ir 90,4 %, nustatant ne DLK sukeltą demenciją, kurią daugiausia lėmė AL. Vidutinė diagno-

zės tikslumo vertė buvo 85,7 %, teigiama prognozė – 82,4 %, neigiama – 87,5 % [13]. Diagnostinių kriterijų autoriai teigia, kad, jeigu vienintelis pagrindinis klinikinis simptomas demencija sergančiam pacientui yra parkinsonizmas, sumažėjęs DaT kiekis duoda pagrindo įtarti tikėtiną DLK. Tačiau tik tuo atveju, jei visi kiti sutrikimai, kuriems būdinga kognityvinės funkcijos sutrikimas ir sumažėję DaT, gali būti atmesti [3].

Kitas indikacinis biomarkeris yra miokardo scintigrafija su ¹²³J-meta-jodobenzilguanidinu. Diagnostinių kriterijų autoriai rašo, kad sumažėjęs ¹²³J-meta-jodobenzilguanidino įsisavinimas yra būdingas DLK. Naudingas jautrumas (69 %) ir specifiskumas (87 %), atskiriant tikėtiną DLK nuo tikėtiną AL, o lengvesniais atvejais (MMSE >21) atitinkamai padidėja iki 77 % ir 94 % [3].

Paskutinis iš pagrindinių indikacinių biomarkerių yra PSG metu nustatytas REM miegas be atonijos. Literatūroje rašoma, kad šis biomarkeris yra labai svarbus, nes labai specifiškas patologijoms, susijusioms su Lewy kūneliais. Jei PSG rodo REM miegą be atonijos pacientui, kuriam yra demencija ir REM miego elgesio sutrikimas, to užtenka tikėtina DLK diagnozei [3].

Šiuo metu vienas iš iššūkių yra delyro ir DLK diferenciacija. Klinikiniame atvejuje aprašyta pacientė taip pat buvo hospitalizuota dėl delyrinės sąmonės sutrikimo būsenos. Delyras dažniausiai apibūdinamas kaip ūminis praeinantis globalus kognityvinių funkcijų sutrikimas, kuriam būdinga dezorientacija vietoje ir laike, suvokimo sutrikimai, susijaudinimas [14]. Literatūroje dažnai analizuojamas ryšys tarp delyro ir DLK, dėl to viena iš hipotezių yra ta, kad delyras gali būti DLK ankstyvoji stadija [15]. Šią hipotezę iškėlė autoriai rėmėsi vienu iš Norvegijoje atliktų tyrimų, kurio metu buvo stebėti ankstyvi DLK požymiai. Buvo pastebėta, kad iki DLK diagnozės nustatymo beveik pusei (43 %) tyrime dalyvavusių asmenų pasireiškė simptomai, kurie leidžia įtarti delyrą [15, 16]. Taip pat cholinerginis deficitas yra svarbus DLK ir delyro patofiziologijoje, kas leidžia daryti išvadą, kad šios dvi patologijos galimai turi panašų etiologinį mechanizmą [15]. Literatūroje išreiškiamas poreikis naujiems diagnostiniams metodams, kurie padėtų diferencijuoti delyrą nuo DLK, ką padaryti šiuo metu yra sudėtinga, kadangi abi patologijos pasireiškia labai panašiai [17]. Fliktuojančios kognityvinės funkcijos, vienas iš pagrindinių požymių DLK diagnostiniuose kriterijuose, yra dažnos pacientams su delyru, tačiau tai yra požymis, kurį sunku nustatyti, nes nėra diagnostikos priemonių, kurios įvertintų ir nustatytų tokių fliktuacijų etiologiją [3, 15]. Sergant DLK, pirmieji kognityvinės funkcijos silpnėjimo simptomai yra retai pastebimi ir progresuoja dinamiškoje, o delyras yra ūmi smegenų disfunkcijos būseną, kuri yra grįžtama [15]. Diferencijuojant DLK nuo delyro, būtina įvertinti paciento anamnezę ir įsitikinti, ar nėra buvusio insulto ar kitų faktorių, kurie galėjo sukelti delyrą [9, 14]. Literatūroje pabrėžiama, kad svarbu paklausti apie ankstyvą autonominę disfunkciją ar REM miego elgesio sutrikimus praeityje, nes šie požymiai labiau tikėtini DLK nei delyrui [9]. Neuropsichiatriniai simptomai pasireiškia maždaug 80 % pacientų, sergančių DLK, ir apie 50 % pa-

cientų, sergančių delyru [15]. Klinikinėje praktikoje, gydant DLK sergančius ir delyrą patiriančius pacientus, susiduriama su sunkumais, siekiant nustatyti suvokimo sutrikimų priežastį. Kadangi tiek delyrui, tiek DLK yra būdingi suvokimo sutrikimai ir fliktuojančios kognityvinės funkcijos, nustatyti, ar delyras pilnai kupiruotas, yra sudėtinga. Klaidingai diagnozavus delyrą, kaip DLK, išskyla rizika, kad galimai nebus pastebėta infekcija, insultas ar kita priežastis, sukėlusios delyrą, ir atitinkamai neteisingai paskirtas gydymas potencialiai gali būti pavojingas paciento gyvybei. O neatpažinta DLK, diagnozuota kaip delyras, gali būti pavojinga pacientui, jei bus skirtas gydymas antipsichotikais [17].

Gydymas

Šiuo metu taikomas farmakologinis DLK gydymas yra orientuotas į simptomų mažinimą ir gyvenimo kokybės gerinimą, o ne į ligos progresavimo prevenciją ar sulėtinimą [9]. Tačiau farmakologinį DLK gydymą labai apsunkina didelė nepageidaujamų reakcijų į vaistus rizika. Paskirtas gydymas vienam ligos simptomui mažinti gali sustiprinti kitus. Pacientai, sergantys DLK, gali būti išskirtinai jautrūs vaistams nuo psichozės, kurie skiriami kludiesių ir haliucinacijų kontrolei. O antiparkinsoniniai vaistai, skirti motoriniams simptomams pagerinti, gali paryškinti neuropsichiatrinus simptomus [18].

Cholinesterazės inhibitoriai yra vienas iš pagrindinių farmakologinio DLK gydymo būdų, kurie buvo pirmiausia išsamiai tiriama AL gydyti. Šie vaistai veikia padidindami acetilcholino kiekį smegenyse, kuris yra svarbus kognityvinei funkcijai. Literatūroje rašoma, kad DLK sergantiems pacientams nustatomi mažesni cholino acetiltransferazės, fermento, sintezuojančio acetilcholiną, kiekiai nei AL atveju [19]. Tai paaiškina, kodėl cholinesterazės inhibitorių nauda kognityvinei DLK pacientų funkcijai yra didesnė nei pacientams, sergantiems AL [9, 18]. Cholinesterazės inhibitoriai, tiek donepezilis, tiek rivastigminas, gydant DLK, buvo ištirti daugelyje randomizuotų imčių kontroliuojamų tyrimų, kurie parodė reikšmingą kognityvinės funkcijos (maždaug dviejų balų MMSE įverčių padidėjimas), neuropsichiatrinų simptomų ir kasdienėje gyvenimo veikloje pagerėjimą [3, 9]. Taip pat pastebėta, kad daliai pacientų, kurių būklė, vartojant cholinesterazės inhibitorius, nepagerėja, šie vaistai sumažina tikimybę, kad jų būklė progresuos [3]. Donepezilis, labiausiai ištirtas ir plačiausiai naudojamas iš cholinesterazės inhibitorių DLK gydyti, 2014 m. buvo patvirtintas ir Japonijoje [19].

Neuropsichiatrinus simptomus pacientams, sergantiems DLK, sunku gydyti dėl ypač didelio jautrumo antidopaminerginiams vaistams [9, 18]. Literatūroje rekomenduojama, gydant demenciją, taikyti ir nefarmakologines priemones, kaip antai globėjų mokymus, fizinę veiklą, socialinį užimtumą. Svarbu, kad pacientas būtų saugioje, pastovioje aplinkoje, kuri kartu būtų ir pakankamai stimuliuojanti [9]. Mūsų aprašytu atveju galime įtarti, kad pacientės namų aplinka neatitiko šių kriterijų, kas galėjo prisidėti prie jos būklės progresavimo.

Literatūroje rekomenduojama, jei yra galimybė, vengti antipsichotinių vaistų gydant DLK pacientus. Be paūmėjusio parkinsonizmo, iki 50 % pacientų pasireiškia ryškūs sąmonės pablogėjimai, kurie gali būti mirtini. Jautrumo reakcijos gali pasireikšti vartojant klasikinius ir atipinius antipsichozinius vaistus, nepriklausomai nuo paskirtos dozės [9]. Mūsų aprašytai pacientei buvo skiriamas atipinis antipsichotikas kvetiapienas, kuris dažniausiai pasirenkamas esant sunkiems neuropsichiatriniais sutrikimams dėl mažesnės ekstrapiramidinės simptomatikos rizikos. Taip pat jai buvo skirtos itin mažos kvetiapino dozės, kurios gydymo eigoje buvo dar labiau sumažintos iki 25 mg per dieną. Tačiau daug autorių pabrėžia, kad trūksta tyrimų, įrodančių šio vaisto efektyvumą [9, 18]. Taip pat literatūroje minima, kad, be antipsichotikų, cholinesterazės inhibitorius donepezilis gali padėti koreguoti haliucinacijas ar klaidesius DLK pacientams [9]. Depresija ir nerimas dažnai pasireiškia, sergant DLK, tačiau yra labai nedaug tyrimų, įrodančių antidepresantų veiksmingumą, gydant šiuos pacientus [9]. Rašoma, kad depresijos kontrolei DLK pacientams gali būti skiriami selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, serotonino norepinefrino reabsorbcijos inhibitoriai ir mirtazapinas, tačiau reikia atsižvelgti į individualaus paciento atsaką į vaistus [3].

Siekiant sumažinti motorinius simptomus, levodopa yra naudinga maždaug 30 % DLK pacientų. Lyginant su PL sergančiais pacientais, DLK pacientų atsakas į levodopą yra prastesnis, taip pat jiems yra didesnė psichozės ir haliucinacijų rizika [9, 18]. Dėl šių priežasčių akcentuojama, kad, skiriant levodopą, itin svarbu yra titruoti iki minimalios veiksmingos dozės ir monitoruoti gydymą [9].

IŠVADOS

Apibendrinami norėtumėme paminėti, kad, nors DLK yra viena iš dažniausių degeneracinės demencijos priežasčių, dėl sudėtingos diferencinės diagnostikos ji neretai nėra atpažįstama. Šiame straipsnyje pateikdami DLK sergančios patientės klinikinį atvejį ir aptardami literatūrą, siekėme priminti, kad dėl plataus simptomų, kuriais pasireiškia DLK, spektro pacientas gali patekti pas skirtingų sričių specialistus. Taip pat, kadangi DLK gydymas yra kompleksinis ir sudėtingas dėl didelės nepageidaujamų reakcijų į vaistus rizikos, jis turi būti derinamas individualiai ir gali būti reikalingas tarpdisciplininis bendradarbiavimas.

Literatūra

1. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization, 2019. Available from: https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/guidelines_risk_reduction/en/
2. Moylett S, Price A, Cardinal RN, Aarsland D, et al. Clinical presentation, diagnostic features, and mortality in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis* 2019; 67: 995-1005. <https://doi.org/10.3233/JAD-180877>

3. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB consortium. *Neurology* 2017; 89: 88-100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
4. Kobayashi S, Makino K, Hatakeyama S, Ishii T, Tateno M, et al. The usefulness of combined brain perfusion single-photon emission computed tomography, Dopamine-transporter single-photon emission computed tomography, and ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 2017; 17: 247-55. <https://doi.org/10.1111/psyg.12227>
5. Asada T. Epidemiological study on dementia with Lewy bodies. In: Kosaka K, ed. *Dementia with Lewy bodies. Clinical and biological aspects*. Springer Japan, 2017; 11-19. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55948-1_2
6. Menendez-Gonzalez M, Calatayud MT, Blazquez-Menes B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005; 8: 289-91. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-8307>
7. Mouton A, Blanc F, Gros A, Manera V, et al. Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study. *Alz Res Therapy* 2018; 10(1): 92. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0417-4>
8. Colledge L, Whitfield T, Walker Z. Dopamine transporter imaging. In: Kosaka K, ed. *Dementia with Lewy bodies. Clinical and biological aspects*. Springer Japan, 2017; 141-55. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55948-1_11
9. Chin KS, Teodorczuk A, Watson R. Dementia with Lewy bodies: challenges in the diagnosis and management. *Aust N Z J Psychiatry* 2019; 53(4): 291-303. <https://doi.org/10.1177/0004867419835029>
10. Mori E. Cognitive impairments of dementia with Lewy bodies. In: Kosaka K, ed. *Dementia with Lewy bodies. Clinical and biological aspects*. Springer Japan, 2017; 73-86. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55948-1_6
11. Mak E, Su L, Williams GB, O'Brien JT. Neuroimaging characteristics of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Res Ther* 2014; 6(2): 18. <https://doi.org/10.1186/alzrt248>
12. O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, Williams ED, Firbank M, Burn D, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 2004; 61: 919-25. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.6.919>
13. McKeith I, O'Brien J, Walker Z, Tatsch K, Boonij J, Darcourt J, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ¹²³I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007; 6: 305-13. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70057-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70057-1)
14. Logunova Z. Delyras vyresniame amžiuje. *Gerontologija* 2008; 9: 240-7.
15. Gore RL, Vardy ER, O'Brien JT. Delirium and dementia with Lewy bodies: distinct diagnoses or part of the same spectrum? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 86: 50-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306389>
16. Rognve A, Auning E, Fladby T, et al. The pre-dementia stage of dementia with Lewy bodies. *Alzheimers Dement* 2011; 7(4S): S749-50. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2151>
17. Morandi A, Davis D, Bellelli G, et al. The diagnosis of delirium superimposed on dementia: an emerging challenge.

- J Am Med Dir Assoc 2017; 18(1): 12–8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.07.014>
18. Ikeda M. Pharmacotherapy in dementia with Lewy bodies. In: Kosaka K, ed. Dementia with Lewy bodies. Clinical and biological aspects. Springer Japan, 2017; 215–33. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55948-1_16
19. Capouch SD, Farlow MR, Brosch JR. A review of dementia with Lewy bodies' impact, diagnostic criteria and treatment. *Neurol Ther* 2018; 7: 249–63. <https://doi.org/10.1007/s40120-018-0104-1>

M. Š. Markevičiūtė, M. Karnickas, A. Bagdonaitė

**AN OVERVIEW OF METHODS FOR
THE TREATMENT AND DIAGNOSIS OF DEMENTIA
WITH LEWY BODIES. CLINICAL CASE ANALYSIS**

Summary

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a progressive neurodegenerative, rarely diagnosed dementia of unknown origin that manifests as fluctuations in cognitive function, complex visual hallucinations, parkinsonism, and REM sleep behavior disorder. A distinctive pathological feature of DLB is the multiple Lewy bodies – eosinophilic hyaline inclusions in the cytoplasm of neurons that are detected in the brain at autopsy. Although DLB is the

third most common type of dementia in the elderly, after Alzheimer's disease and vascular dementia, it is still too rarely diagnosed. Meanwhile, diagnosed cases of DLB are often detected late because diagnosis at an early stage is difficult as DLB can present in symptoms similar to Alzheimer's disease, Parkinson's disease, vascular dementia, delirium, and other disorders. In this article, by presenting a clinical case of a patient with DLB and discussing the literature and the most recent diagnostic criteria, we seek to remind that patients with DLB experience a wide range of symptoms, including delusions, anxiety, aggression, and depression. We also discuss the latest DLB diagnostic criteria published in 2017, which drew more focus on REM sleep behavior disorder than previously. The main purpose of the article is to remind that the management of DLB is a multidisciplinary task for psychiatrists and neurologists. The treatment of DLB is also complex and challenging due to the high risk of adverse drug reactions. A drug prescribed to control one symptom of the disease may worsen other symptoms. Patients may be exceptionally sensitive to antipsychotics for the control of delirium and hallucinations, therefore pharmacological treatment should be individualized.

Keywords: dementia with Lewy bodies, delirium, REM sleep behavior disorder.

Gauta:
2020 09 01

Primta spaudai:
2020 09 12