



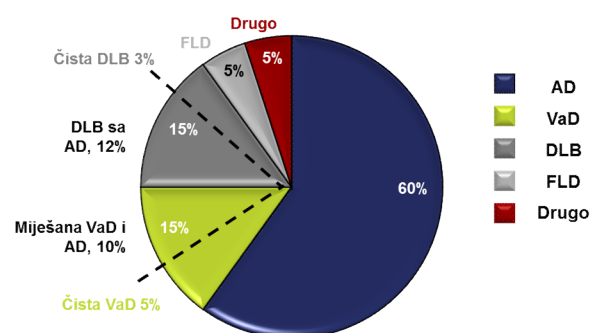
Demencija s Lewyevim tjelešcima u kliničkoj praksi

Prof. dr. sc. Fran Borovečki, dr. med.

Referentni centar MZRH za kognitivnu neurologiju i neurofiziologiju
Klinika za neurologiju

Klinički bolnički centar Zagreb
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

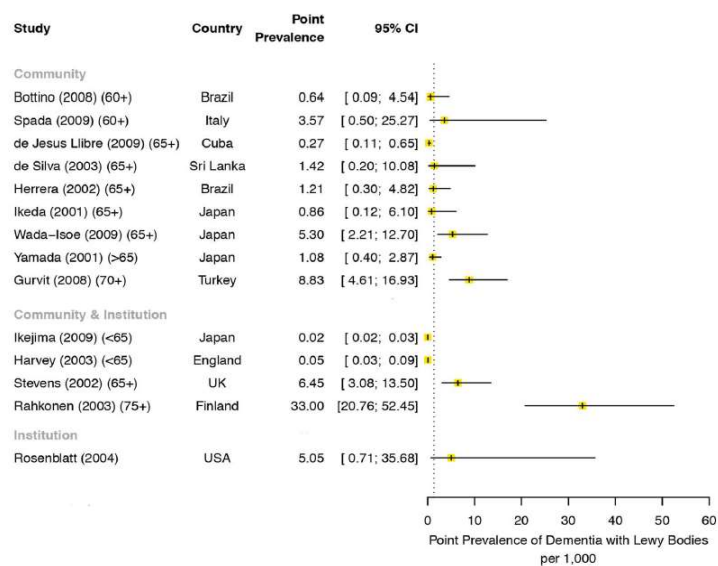
Demencije kao javno zdravstveni problem



Demencija s Lewyevim tjeleščima

- vrsta demencije povezana s karakteristikama Alzheimerove i Parkinsonove bolesti
- histološki karakterizirana prisutnošću Lewyevih tjelešaca – nakupine alfa-sinukleina i drugih proteina
- treći najčešći uzrok demencije – zahvaća 1.3 milijuna bolesnika u SAD
- javlja se većinom u bolesnika starijih od 65 godina
- češća u muškaraca nego u žena
- sve češće u upotrebi naziv „spektar Lewy body demencija”

Demencija s Lewyevim tjeleščima



Hogan et al 2016

Friedrich Heinrich Lewy



Povijest



FIG. 4. In the laboratory of the neurology clinic, Munich: 1, F. Lotmar; 2, Frau Grombach; 3, St. Rosenthal; 4, Ugo Cerletti; 5, Allers(?); 6, F. Bonfiglio; 7, A. Alzheimer; 8, N. Achucarro; 9, G. Perusini; 10, F. H. Lewy.



Povijest

- kasno određena kao zasebni uzrok demencije zbog otežanog prikaza Lewyevih tjelešaca u korteksu
- prvi puta objavljena 1978. godine od strane Kosaka et al.
- lokalizacija LT određuje kliničku sliku:
 - Tip I (LT u mezencefalonu, PB)
 - Tip II (tranzicijski oblik, Parkinson plus)
 - Tip III (LT u korteksu, tj. DLB)
- raznolika nomenklatura



Nomenklatura

- Diffuse Lewy body Disease
- Cortical Lewy body Disease
- Lewy Body Dementia
- Senile Dementia Of Lewy Type
- Lewy Body Variant of Alzheimer's Disease
- Dementia with Lewy Bodies (preferirano)

Lewyeva tjelešca

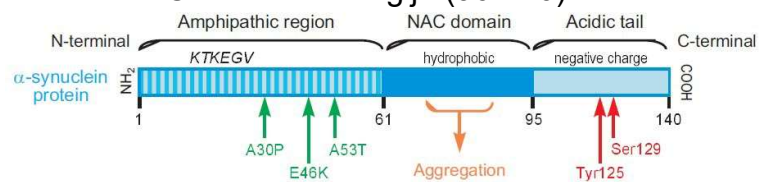
- abnormalne nakupine bjelančevina koje sadrže alfa-sinuklein, neurofilament i ubikvitin
- sinukleinopatije:
 - PB
 - Demencija s Lewyevim tjelešcima
 - MSA
- dijelovi LT – „core, body, halo”

Lewyeva tjelešca



A-synuclein

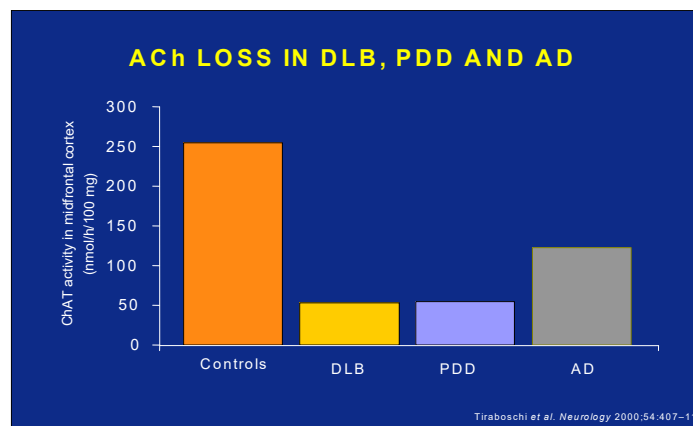
- bjelančevina od 140 aminokiselina s tri regije:
 - N-terminalna amfipatična regija (1-60)
 - hidrofobna non-amyloid component (NAC) regija (61-95)
 - kisela C-terminalna regija (96-140)



- vjeruje se da igra važnu ulogu u sinaptičkoj transmisiji i transportu vezikula
- poznato je i da se veže za DNA
- sklon zauzimanju krive konformacije i agregaciji

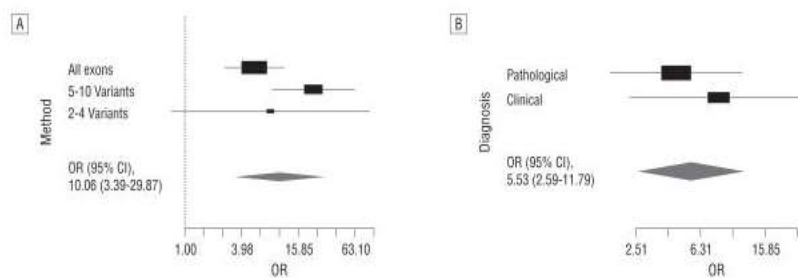
Poremećaj neurotransmitera

- snižena razina acetilkolina (nucleus Meynert) 90-95%
- snižena razina dopamina (substantia nigra) 30-50%
- bez deficita u razini serotonina



Genetika DLB-a

- značajna povezanost gena za glukocerebrozidazu s rizikom od nastanka bolesti
- utjecaj APOE genotipa na razvoj demencije u bolesnika sa sinukleopatijama



Inicijalna klinička prezentacija

- čista demencija
- čisti parkinsonizam
- parkinsonizam s demencijom
- psihijatrijski poremećaji bez demencije
- ortostatska hipotenzija
- padovi
- primarna autonomna disfunkcija
- poremećaji svijesti - prolazno



Smjernice za dijagnozu

- Obvezno: demencija
- Glavne odlike:
 1. kognitivne i bihevioralne fluktuacije
 2. parkinsonizam
 3. vizualne halucinacije
 4. bihevioralni poremećaj REM-spavanja (REM-sleep behavior disorder - RBD)
- Popratne odlike:
 1. preosjetljivost na neuroleptike
 2. sinkope (zbog ortostatske hipotenzije)
 3. učestali padovi
 4. prolazni gubici svijesti
 5. paranoidne deluzije
 6. ne-vizualne halucinacije

McKeith et al, 1996



Kognitivni poremećaj

- bihevioralne promjene
- smanjena sposobnost rasuđivanja
- smetenost i temporo-spacijalna dezorijentiranost
- poteškoće u praćenju uputa
- smanjena sposobnost komunikacije
- vizuo-spacijalni deficit
- puno izraženiji i brže progresije nego u AB
- vrlo brzo nemogućnost samostalnog obavljanja svakodnevnih obveza i održavanja higijene (veće opterećenje staratelja)
- javljaju se inicijalno ili unutar godinu dana od početka ekstrapiramidnih simptoma

Fluktuacije u kognitivnom statusu

- značajne razlike u funkcioniranju između razdoblja u danu, te između pojedinih dana u istom tjednu
- promjene u svijesti, pažnji, memoriji, prosuđivanju, egzekutivnim funkcijama, komunikaciji, apraksiji i agnoziji
- kliničko određivanje fluktuacija:
 - Clock-Drawing Test
 - Clinical Assesment of Fluctuation
 - One Day Fluctuation Assesment Scale

Fluktuacije u kognitivnom statusu

Skala	osjetljivost	specifičnost	granica
Clock Drawing (Gnanaligham et al 1996)	88%	87%	draw _≥ copy
C.A.F. (Walker et al 2000)	81%	92%	≥5
O.F.A.S. (Walker et al 2000)	93%	87%	≥6



Parkinsonizam

- učestaliji rigiditet
- tremor blag ili odsutan
- javlja se usporedo s demencijom ili u razdoblju do godinu dana
- bradiknezija
- učestaliji padovi
- autonomna disfunkcija može biti izražena



Psihotični simptomi

- može se javiti kao prvi simptom
- prisutno u 75-80% bolesnika s DLB
- obično vizualne halucinacije
- izraženije i javljaju se ranije nego u AB
- halucinacije obično ne dovode do distresa



Vizualne halucinacije

- obično halucinacije koje uključuju životinje ili ljude, no mogu biti prisutne i stvari poput kipova ili pokućstva
- obično bez emocionalnog konteksta
- obično žive, raznobojne, detaljne
- mogu se javiti i povezane ili nepovezane auditorne halucinacije



Vizualne halucinacije

- povezane s su većim deficitom u kortikalnom acetilkolinu te su pokazatelj dobrog odgovora na terapiju inhibitorima acetilkolinesteraze

[Ann N Y Acad Sci](#), 1991;640:197-202.


Topography, extent, and clinical relevance of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease.

[Perry EK](#), [McKeith I](#), [Thompson P](#), [Marshall E](#), [Kerwin J](#), [Jabeen S](#), [Edwardson JA](#), [Ince P](#), [Blessed G](#), [Irving D](#), et al.
MRC Neurochemical Pathology Unit, Newcastle General Hospital, United Kingdom.

[Dement Geriatr Cogn Disord](#), 2004;18(1):94-100. Epub 2004 Apr 14.

Hallucinations predict attentional improvements with rivastigmine in dementia with lewy bodies.

[McKeith IG](#), [Wesnes KA](#), [Perry E](#), [Ferrara R](#).
Institute for Ageing and Health, Newcastle General Hospital, Newcastle upon Tyne, UK. i.g.mckeith@ncl.ac.uk





Bihevioralni poremećaj REM-spavanja

- karakterizira ga parasomnija - gubitak mišićne atonije tijekom REM-faze sna
- zbog toga bolesnik nema inhibiciju pokreta te aktivno „proživljava” san (udaranje, micanje, padanje s kreveta, vikanje, govor)
- često vezano uz živopisne, intenzivne i nasilne snove
- visoko je specifičan i osjetljiv za „sinukleinopatije” (PD, DLB, MSA)



Autonomna disfunkcija

- otprilike 62% bolesnika s DLB imaju značajnu autonomnu disfunkciju, dok se disautonomija nađe u 80% bolesnika s PB
- simptomi:
 - fluktuacije u tlaku (posturalna/ortostatska hipotenzija)
 - promjene pulsa
 - konstipacija, sijaloreja, poremećaji spavanja
 - urinarna inkontinencija
 - sinkope
 - disregulacija tjelesne temperature
 - kserostomija, kseroftalmija, disfagija
 - problemi s potencijom



Autonomna disfunkcija

- u studiji Horimoto et al, J Neurol 2003 praćeni su simptomi autonomne disfunkcije u 28 bolesnika s DLB
- 28 ili 96.5% je imalo neki od simptoma autonomne disfunkcije i to:
 - Urinarna inkontinencija (97%)
 - Urinarna retencija (28%)
 - Konstipacija (82%)
 - Epizodična hipertenzija (28%)
- 62% je pokazivalo simptome teškog autonomnog poremećaja



Preosjetljivost na neuroleptike

- više od 50% pacijenata ima jaku reakciju na tipične, ali ponekad i atipične neuroleptike uključujući akineziju, distonije i simptome malignog neuroleptičkog sindroma
- veća osjetljivost nego u PB
- primjena produžava hospitalizaciju za 81%, a smanjuje preživljenje za 50% (McKeith et al., 1992)
- ubrzava kognitivno propadanje (McShane et al 1997)
- jaka, neočekivana reakcija na nisku dozu neuroleptika značajno ukazuje na DLB

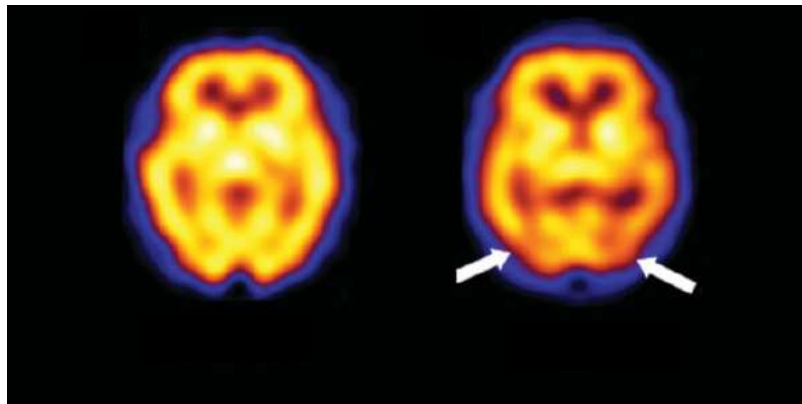
Korištenje neuroleptika

- olanzapin – značajno povezan s nuspojavama (30-80% pacijenata)
- risperidon – povezan s povišenim rizikom malignog neuroleptičkog sindroma i pogoršanje kognicije
- klozapin – studije pokazuju dobru djelotvornost, no nije preporučljiv zbog antikolinergičkog učinka i rizika od agranulocitoze
- kvetijapin – smanjuje psihijatrijske manifestacije bez značajnije neuroleptičke preosjetljivosti

Slikovni prikazi - usporedba

	AB	DLB
CT/MRI	generalizirana atrofija, jače MTL	generalizirana atrofija, jače posteriorno
duboke bijela tvar	umjereno izražene lezije	umjereno izražene lezije
peri-ventrikularna bijela tvar	usporedivo s normalnim	usporedivo s normalnim
SPECT	globalna redukcija – izraženije posteriorno PT i MTL	globalna redukcija – izraženije okcipitalno, MTL normalno
DAT scan	normalno za dob	reducirano u bazalnim ganglijima, slično kao PB

Funkcionalni neuroslikovni prikazi (SPECT)

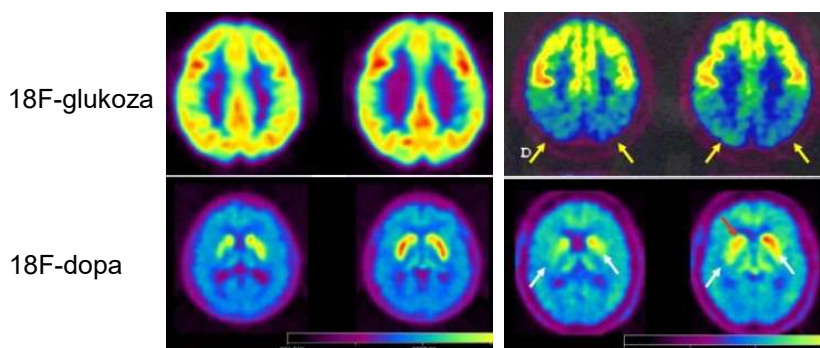


zdravi

DLB

Mukaetova-Ladinska et al 2015

Funkcionalni neuroslikovni prikazi (PET)



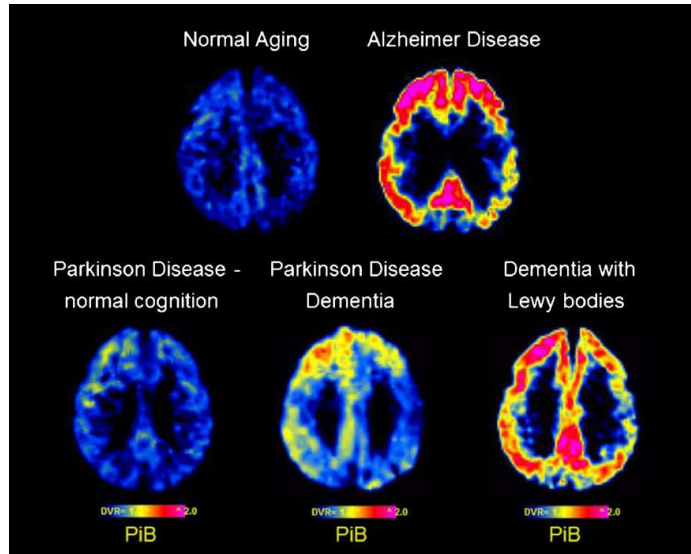
18F-glukoza

18F-dopa

zdravi

DLB

Molekularni neuroslikovni prikazi (PET)



Gomperts 2014

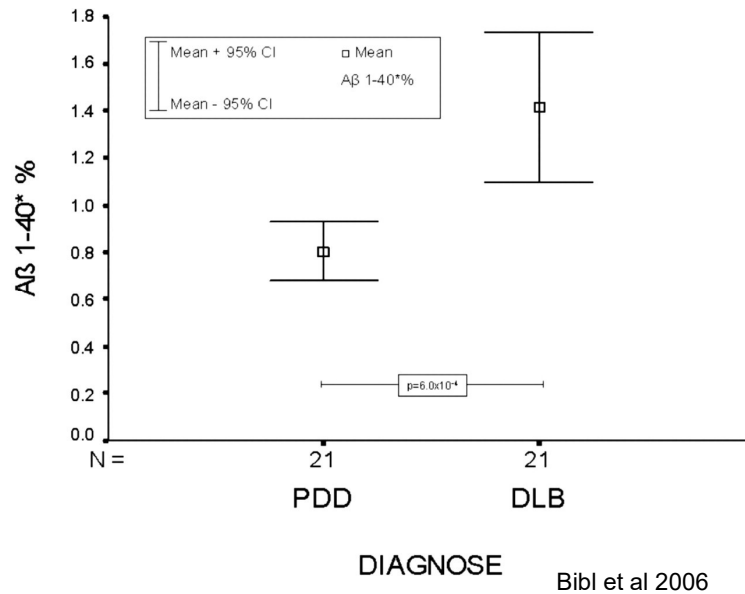
Analiza CSL-a

	NC (n = 12)	AD (n = 50)	DLB (n = 24)	PDD (n = 21)	P*
A β 38 [pg/mL] (SD)	785 (399)	814 (468)	384 (277)	366 (209)	0.000
A β 40 [pg/mL] (SD)	7835 (3152)	5297 (1813)	5833 (3033)	262 (206)	0.006
A β 42 [pg/mL] (SD)	479 (282)	275 (121)	262 (206)	264 (115)	0.001
Tau [pg/mL] (SD)	269 (119)	600 (291)	297 (109)	308 (201)	0.000
P-Tau [pg/mL] (SD)	58 (24) n = 7	89 (38) n = 39	63 (26) n = 20	66 (28) n = 19	0.008
sApp α [ng/mL] (SD)	744 (259)	716 (209)	646 (212)	728 (271)	0.677
sApp β [ng/mL] (SD)	413 (84)	380 (86)	364 (88)	387 (99)	0.585

*Kruskal-Wallis test.

Mulugeta et al 2011

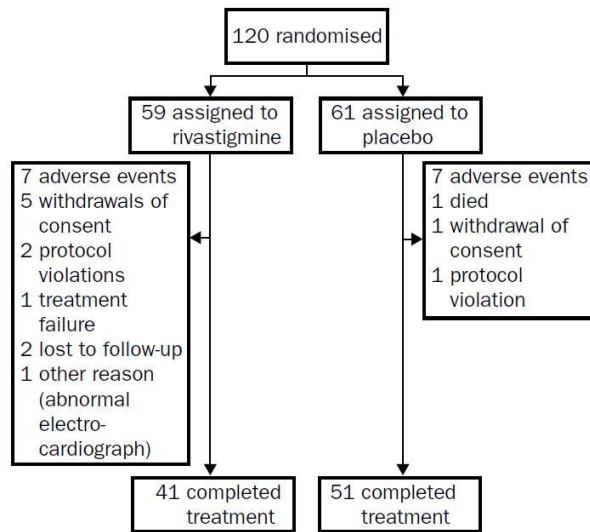
Analiza CSL-a



Terapija

- primjena inhibitora acetilkolinesteraze učinkovita u liječenju kognitivnih simptoma (bolja učinkovitost nego u AB)
- ograničeni dokazi za učinkovitost memantina u liječenju DLB (učinak na pažnju, fluktuaciju)
- kvetijapin dobar izbor za halucinacije, agitiranost
- levo-dopa može pomoći u početku, pogotovo za rigiditet, no može pogoršati halucinacije i hipotenziju
- klonazepam, melatonin u poremećajima REM spavanja
- konzervativno liječenje, fludrokortizon, midodrin u autonomnoj disfunkciji

Rivastigmin u liječenju DLB



McKeith et al 2000

Rivastigmin u liječenju DLB

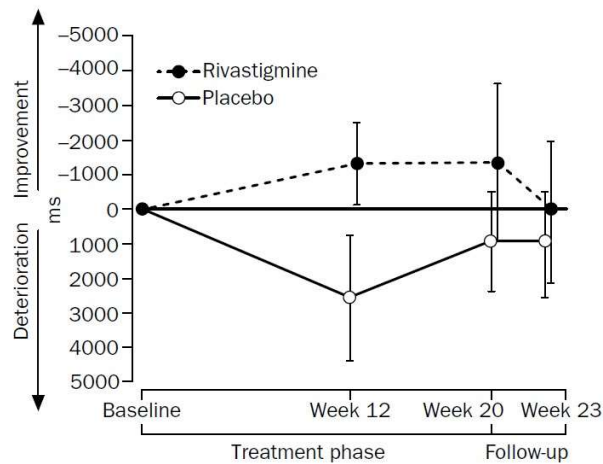


Figure 2: **Computerised cognitive assessment system speed score: mean change (95% CIs) from baseline**

McKeith et al 2000

Rivastigmin u liječenju DLB

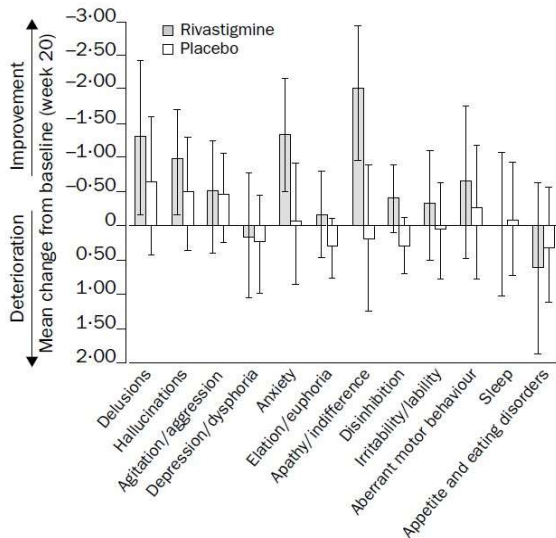
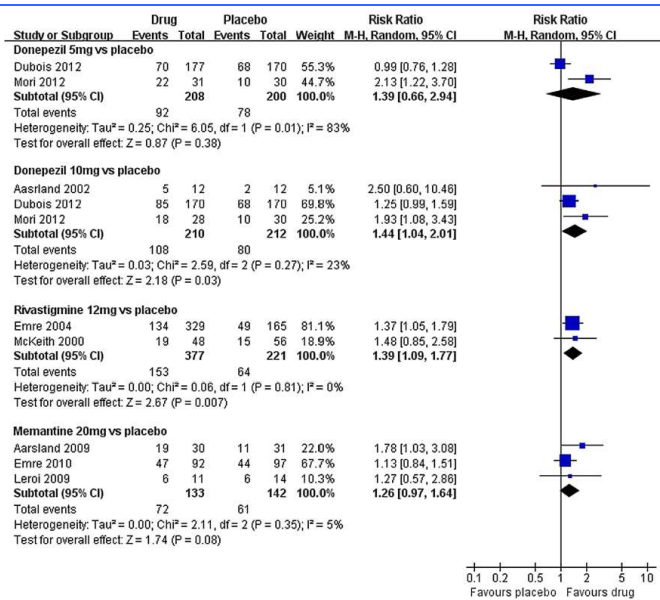


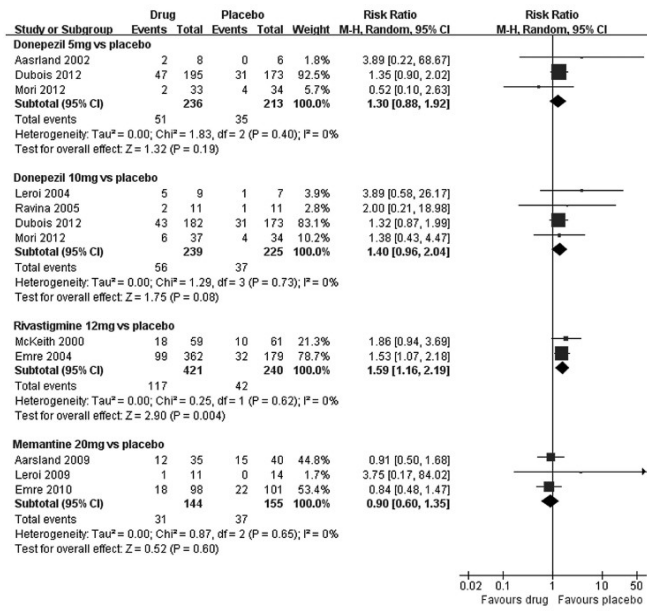
Figure 4: Mean changes (95% CIs) of individual NPI items— observed-cases analysis — McKeith et al 2000

Meta-analiza učinkovitosti (CGIC)



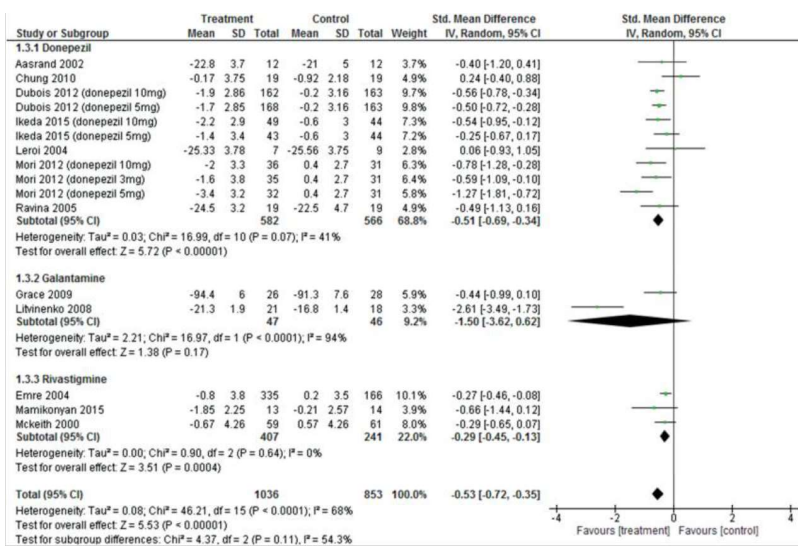
Wang et al, 2015

Meta-analiza nuspojave



Wang et al, 2015

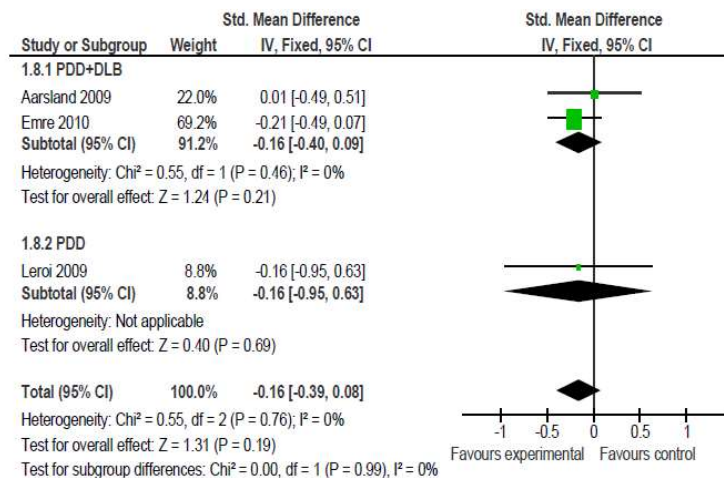
Meta-analiza učinkovitosti - AChEI



Matsunaga et al 2016

Meta-analiza učinkovitosti - memantin

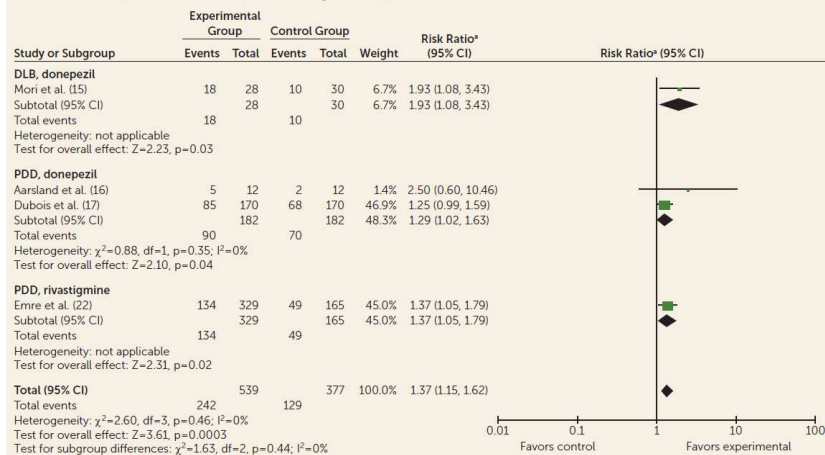
2-a. NPI (3 studies, n=282)



Matsunaga et al 2015

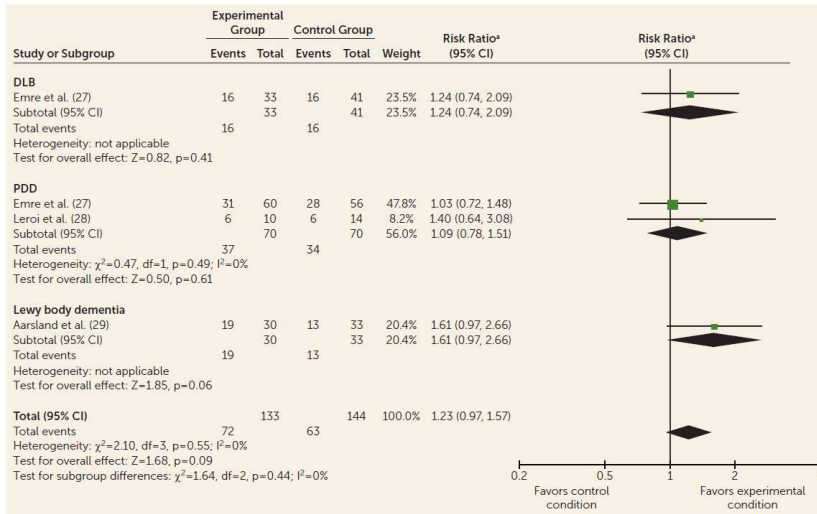
Meta-analiza učinkovitosti - AChEI

A. Assessments of Improvement With Donepezil or Rivastigmine Compared With Placebo (Four Studies, N=916)



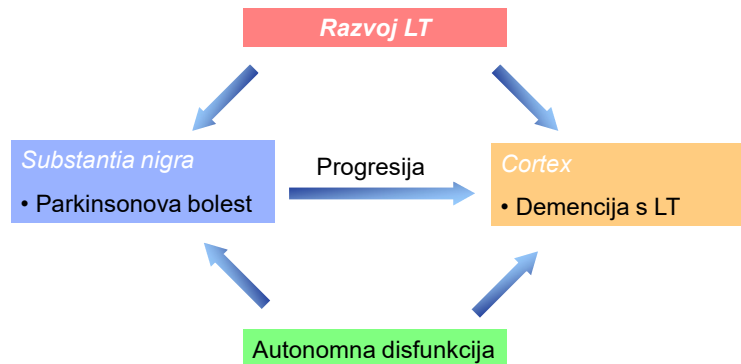
Stinton et al 2016

Meta-analiza učinkovitosti - memantin



Stinton et al 2016

Spektar Lewy body bolesi





Pacijent

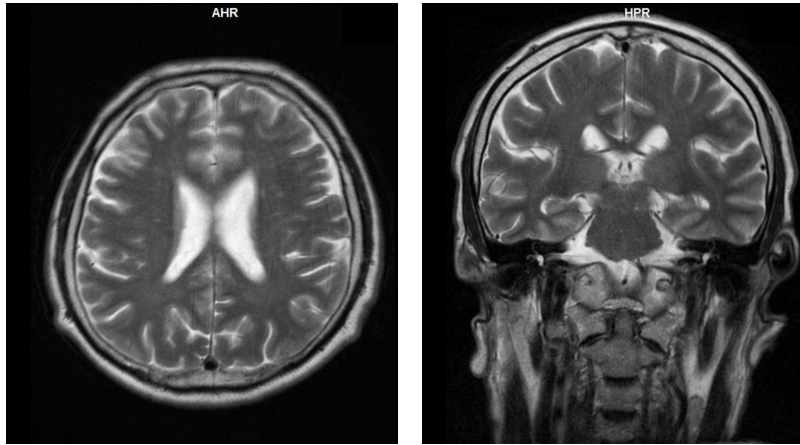
- Pacijent 67 godine starosti, inicijalno pregledan u hitnoj neurološkoj službi zbog nemogućnosti hoda
- u statusu prisutni hipomimija, blaži tremor izraženiji na desnoj ruci, GMS primjerena, povišeni tonus po tipu rigora izraženije na desnim udovima, naglašena hezitacija u hodu
- obitelj navodi poremećaj ponašanja koji se javlja unazad godinu dana, izraženije zadnja tri mjeseca, vizualne halucinacije, fluktuaciju u izraženosti simptoma
- u kognitivnom statusu srednje izražene smetnje verbalne i vidne neposredne memorije, jasne smetnje pažnje i egzekutivnih funkcija



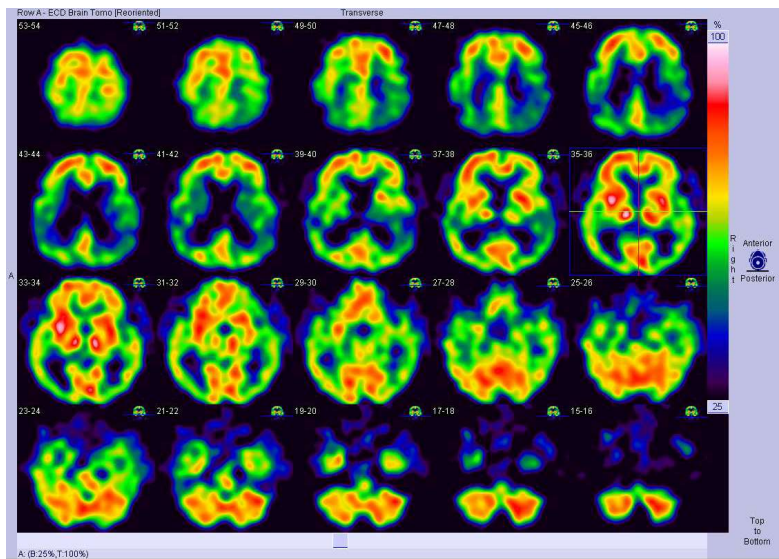
Pacijent

- MMSE 24, korigiran za dob i edukaciju 23, mMMSE 68%, CDT 6
- Kompjutorizirano neurokognitivno testiranje ukaže na jasne kognitivne smetnje u domenama verbalne memorije, pažnje i egzekutivnih funkcija uz jasnu implikaciju na radnu memoriju
- P300 pokaže produljenu latenciju uz oštećenu kratkoročnu slušnu memoriju
- A β 42 267, Tau 301, pTau 62
- neurovegetativno testiranje pokaže jasnu autonomnu disfunkciju uz ortostatsku hipotenziju

MR



SPECT





Pacijent

- postavljena dijagnoza DLB, u terapiju uveden rivastigmin transdermalni patch, kasnije preveden na rivastigmin soluciju, također uveden kvetijapin i levodopa
- dobro reagirao na rivastigimin uz stacionarni nalaz kognitivnih smetnji
- bolesnik učestalo dovožen na hitnu neurološku službu zbog „vrtoglavica”, nestabilnosti na nogama, najčešće sam pozivao hitnu pomoć
- nakon godinu i pol dana smješten u mirovni dom
- četiri i pol godine od postavljanja dijagnoze bolesnik preminuo od komplikacija uslijed upale pluća



Zaključak

- DLB treći najčešći uzrok demencija
- javlja se kombinacija simptoma koja uključuje demenciju, parkinsonizam, vizualne halucinacije, fluktuaciju simptoma, autonomnu disfunkciju, bihevioralni poremećaj REM-spavanja
- u terapiji AChEI, l-dopa, preosjetljivost na neuroleptike
- često previđena zbog inicijalne prezentacije s psihijatrijskim simptomima
- spada u spektar bolesti uzorkovanih s Lewy-evim tjelešcima