

# Čím může překvapit zapomínání a špatná chůze

MUDr. Robert Rusina, Ph.D.<sup>1</sup>, Mgr. Silvie Johanidesová<sup>1</sup>, doc. MUDr. Iva Holmerová, Ph.D.<sup>2</sup>,  
MUDr. Martin Mašek<sup>3</sup>, MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Neurologická klinika IPVZ a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>2</sup>CELLO-ILC-CZ, Fakulta humanitních studií UK, Praha

<sup>3</sup>Radiodiagnostická klinika 1. LF UK a Nemocnice Bulovka, Praha

<sup>4</sup>Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

Prezentujeme případ pacienta, u něhož se postupně rozvinula demence s poruchami hybnosti, klinický závěr vyzněl ve smyslu smíšené demence (Alzheimerovy nemoci a vaskulární demence), neuropatologický nálezn však přinesl nečekaný nálezn difuzního anaplastického astrocytomy, místy až rázu glioblastomu. V textu jsou diskutovány hlavní atypické rysy a možné důvody, které mohly vést k rozdílu mezi klinickým a neuropatologickým závěrem. Naše pozorování dokládá, že v diferenciálně diagnostickém rozhodování je důležité konfrontovat klinický obraz a nálezy zobrazovacích metod a že zásadní důležitost má neuropatologická verifikace klinických diagnóz, která přináší nezbytnou zpětnou vazbu a poučení do budoucna.

**Klíčová slova:** Alzheimerova nemoc, demence, glioblastom, magnetická rezonance.

## Forgetfulness and walking difficulties with a surprising conclusion

We report a case of rapidly progressive dementia and Parkinsonism; the clinical diagnosis concluded to mixed dementia (Alzheimer's disease and vascular dementia). Neuropathologic findings, however, showed surprisingly a diffuse anaplastic astrocytoma with areas of glioblastoma. We discuss the principal atypical clinical features in our patient and suggest possible reasons that might have been involved into the discrepancies between clinical conclusions and the definite histopathological diagnosis. Our observation underlines the need for confrontations of clinical signs and neuroimaging findings and strengthens the importance of neuropathological verification of clinical diagnoses in receiving valuable feedback and lessons for the future.

**Key words:** Alzheimer's disease, dementia, glioblastoma, neuroimaging.

Neurol. praxi 2012; 13(4): 225–228

## Seznam zkratk

AN – Alzheimerova nemoc

MMSE – Mini Mental State Examination

GFAP – gliální fibrilární acidický protein

PNET – primitivní neuroektodermový tumor

## Úvod

Demence patří k onemocněním, jejichž výskyt stoupá s narůstajícím stárnutím populace a péče o pacienty s demencí představuje velmi zatěžující náklady pro sociální a zdravotní rozpočet v rozvinutých zemích. Ačkoliv zatím nemáme k dispozici kauzální léčbu demencí, ukazuje se, že symptomatická terapie může příznivě ovlivnit průběh onemocnění, zejména u jejich nejčastější formy, Alzheimerovy nemoci (AN). Je nezbytné včas rozpoznat demenci a určit její příčinu, protože efekt cílené léčby je tím výraznější, čím dříve se zahájí (Ressner et al., 2008).

Diagnóza demencí a jejich podtypů je především diagnózou klinickou. Výsledky pomocných vyšetření (laboratorní nálezn, neuropsychologický profil, zobrazovací metody) mají význam podpůrný, v některých případech však mohou mít přínos zásadní (Sheardová et al., 2007).

Prezentujeme případ pacienta, u něhož se postupně rozvinula demence s poruchami hybnosti, kdy klinický závěr vyzněl ve smyslu smíšené demence (Alzheimerovy nemoci a vaskulární demence), neuropatologický nálezn však přinesl nečekané překvapení.

## Kazuistika

Jedná se o 79letého muže s anamnézou hypertenze, depresivních stavů, ischemické cévní mozkové příhody (2009) a operace prostaty pro hypertrofii. Byl v důchodu, naposledy zaměstnán jako úředník, měl středoškolské vzdělání s maturitou, žil sám, měl jednoho syna.

V červenci 2009 pacient upadl při cvičení (aktivně se věnoval gymnastice) a v průběhu asi 3 týdnů se postupně rozvinula slabost levé dolní končetiny.

Pacient byl hospitalizován v červenci 2009 pro „cca 3 týdny postupný rozvoj slabosti LDK a narůstající pocit nestability při chůzi“ na neurologickém oddělení v místě bydliště. Na vstupním CT mozku byly popisovány oboustranně parietálně v bílé hmotě nespecifické hypodenzity (obrázek 1a) a na MRI paraventriculárně mapovitě až difuzně T2 a FLAIR hyperintenzní změny v bílé hmotě –

splyvající glióza nejspíše vaskulárního původu s rozšířením Virchow-Robinových prostorů (obrázek 2). Sonografie karotid nalezla kalcifikované pláty v karotickém řečišti, vlevo s mírnou stenózou.

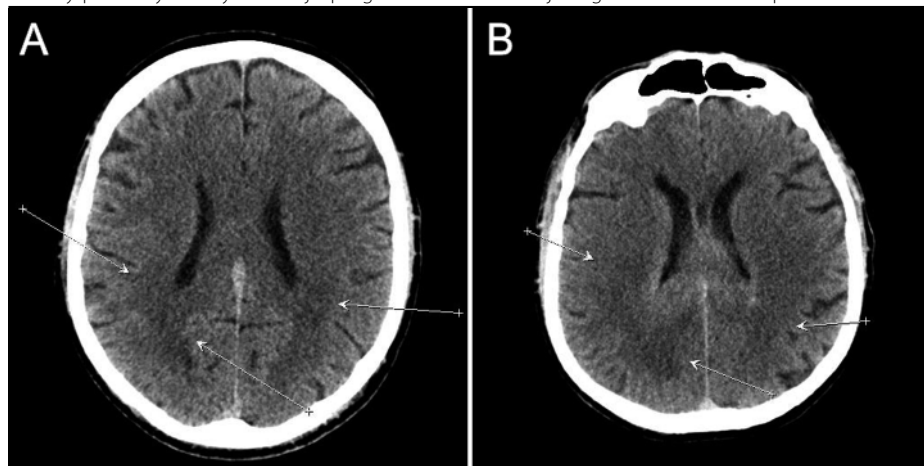
Stav byl hodnocen jako iktus s izolovanou monoparézou LDK, byla nasazena preventivní antiagregační léčba (Anopyrin), hybnost se zlepšila a pacient byl propuštěn domů.

Od října 2009 se prohloubily obtíže s chůzí, zhoršilo se také zapomínání a soběstačnost. Nápadné bylo kolísání stavu (někdy byl schopný být přes den sám doma, jindy byl nutný stálý dohled).

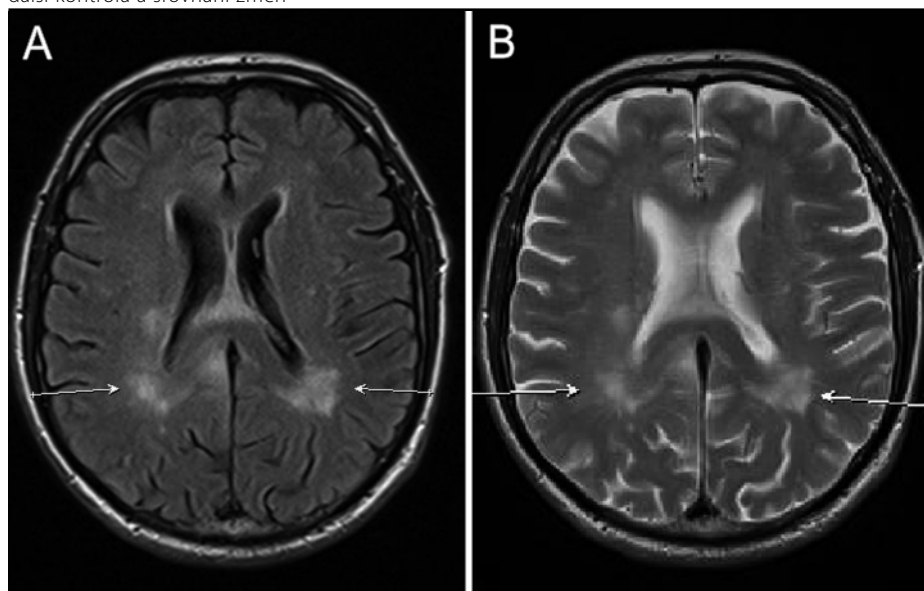
V březnu 2010 bylo provedeno nové CT mozku s nálezem hypodenzit v bílé hmotě centrum semiovale, nejspíše poischemického původu (obrázek 1b). Oproti předchozímu CT vyšetření (obrázek 1a) byl nálezn o něco nápadnější, ale bez patologického sycení.

V květnu 2010 psychologické vyšetření nachází lehkou depresi, alteraci kognitivních funkcí se skóre v Mini Mental State Examination (MMSE) testu 22/30, v popředí deficit krátkodobé i dlouhodobé paměti. Pacient selhával při testu hodin a zjevně byla omezena soběstačnost (ve škále aktivit denního života ADL dosáhl 45–60 bodů).

**Obrázek 1.** Srovnání CT vyšetření z roku 2009 (A) a 2010 (B), kde jsou patrné paraventrikulární hypodenzity prakticky bez významnější progresse – hodnoceno jako glióza vaskulárního původu



**Obrázek 2.** MR – ve FLAIR (A) a T2 vážené (B) sekvenci. Rovněž per i a paraventrikulární hyperintenzní oblasti odpovídající nejspíše glióze vaskulárního původu (2009). Pro diagnózu tumoru by byla nutná další kontrola a srovnání změn



Stav se postupně horšil, akcentovaly se obtíže s pamětí i chůze, byla nutná pomoc další osoby při většině úkonů denní potřeby (hygienu, oblékání, jídlo). Syn postupně přebírá péči o otce, aktivně hledá péči. Koncem května 2010 byl pacient schopen chůze po místnosti jen velmi obtížně, s oporou. Hospitalizován k pokusu o rehabilitaci a zlepšení stavu, který však zůstává nezměněn, pro atypický obraz onemocnění domluvena hospitalizace k diagnostickému pobytu na konci června 2010.

Při přijetí se pacient subjektivně cítí dobře, nic ho nebolí, neví, jak se dostal do nemocnice, ani proč, není orientován v čase. Objektivně nacházíme zpomalené psychomotorické tempo, myšlení je místy inkoherenční, bradypsychické, nevýpravné, jsou přítomny velké latence mezi otázkou a odpovědí. Slovní zásoba je omezená, s častými parafáziemi. Narušena je už i autobiografická paměť. Nápadné jsou úchopové reflexy a echopraxie.

Pacient má maskovitý obličej s hypomimií a dysartrií. Na končetinách jsou výrazné parkinsonské projevy akineto-rigidní bez tremoru, více na dolních končetinách. V Mingazzinim je přítomna instabilita více vlevo, ataxie s levostrannou převahou, čítí je zachováno. Stoj a chůze jsou výrazně nestabilní, s drobnými šouravými krůčky a tendencí k retropulzi, nutná je oboustranná opora.

Základní laboratoř je bez zvláštností, ionty, kreatinin, jaterní testy, krevní obraz, glykémie, TSH, CRP vše je v normě. V likvoru je lehce zvýšená bílkovina (640 mg/l), normální hladina glukózy (3,30 mmol/l) i normální počet klidových elementů (3/10), bez projevů zánětu. Stanovení tau proteinu i beta amyloidu bylo negativní: celkový tau byl v normě, 415 pg/ml (normální hodnoty 200–500), fosfo-tau rovněž 35 pg/ml (N 25–80) a beta-amyloid byl nespecificky lehce zvýšen na 750 pg/ml (N 100–500). Skiografie hrudníku nenachází ložiskové změny v plicním parenchymu.

Neuropsychologické vyšetření, které bylo provedeno v červnu 2010, nachází globální kognitivní deficit difuzního charakteru. Byla tedy patrná alterace ve všech kognitivních doménách. Nápadné bylo zhoršení v testu MMSE, během jednoho měsíce pokles z 22 bodů na 14.

Vyšetření prokázalo postižení epizodické i sémantické paměti, pracovní paměť byla také oslabena. Křivka učení byla plochá, kapacita zapamatovaného omezená (zapamatování ze seznamu na čtyři pokusy bylo 2–4–3–4 slov z deseti). Oddálená výbavnost byla v pásmu pod hranicí normy, spontánně si pacient nevybavil žádné slovo, ze seznamu správně rozpoznal 12 slov z dvaceti, tedy nápověda výkon nezlepšila.

V oblasti zrakově-prostorových funkcí byla přítomna konstrukční apraxie, pacient nezvládl kresbu pentagramů, v testu kresby hodin byl schopen zakreslit pouze kruh, v testu orientace čar úplně selhal.

Obtíže se ukázaly také v oblasti řeči. Slovní zásoba byla velmi chudá, s četnými parafáziemi, verbální fluence byla extrémně nízká, některá slova pacient správně vyslovil až na několikátý pokus a s perseveracemi (např. v seznamu slov: „malíř, pírkó, papír, perník, perník, perník...“). Pojmenování obrázků však bylo relativně zachováno (8, 10).

Byl přítomen dysexekutivní syndrom, v orientačním testu Frontal Assessment Battery dosáhl pouze 3 bodů z 18, měl potíže ve všech úlohách, přičemž nejlépe si vedl v konceptualizaci.

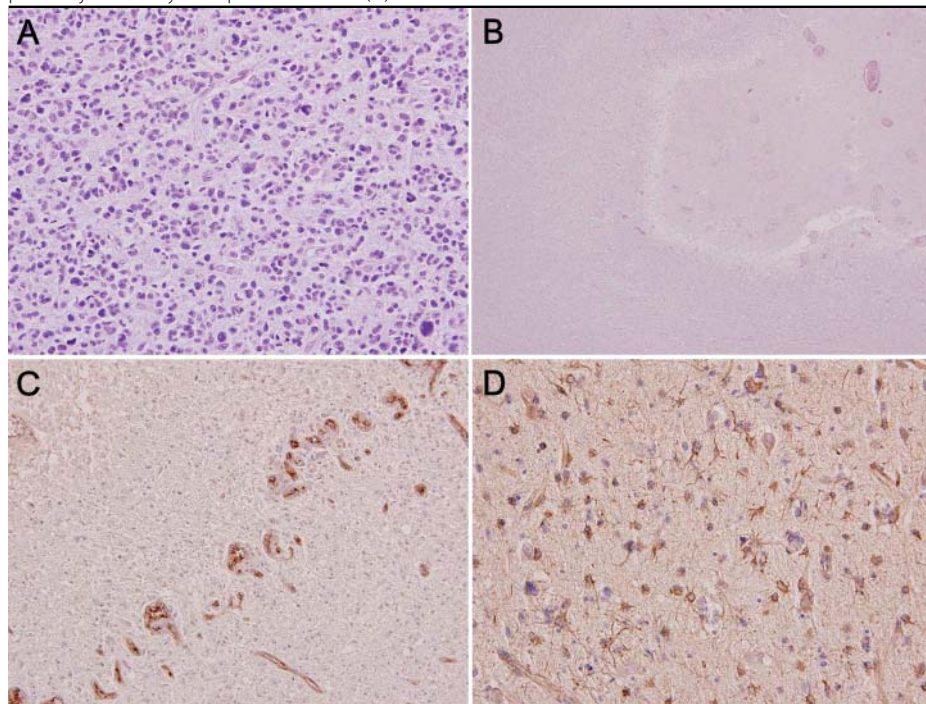
Z diagnostického pohledu jsme kombinaci progredující demence s poruchami chůze a zjevným extrapyramidovým syndromem s přihlédnutím k CT a MRI nálezů atrofie a vaskulární změny subkortikálně hodnotili jako smíšenou demenci (vaskulární demence a Alzheimerova nemoc) nebo pro kolísání stavu jako možnou demenci s Lewyho tělísky. Byla nasazena levodopa a memantin, kontrola byla naplánována na konec července 2010.

Nečekaně byl v polovině července 2010 pacient akutně hospitalizován na interně pro febrilní stav s kašlem a expektorací, byla podána antibiotika a poskytnuta podpůrná léčba, nicméně pátý den po přijetí pacient v nočních hodinách zemřel.

## Neuropatologie

Prefrontálně kortiko-subkortikálně bylo makroskopicky patrné v pravé hemisféře tužší šedobílé neostře ohraničené ložisko o průměru 10 mm. Ložisko obdobných vlastností nacházíme rovněž v okcipitálním laloku periventrikulárně, to má průměr 20 mm. Větší, centrálně rozměklé ložisko je v levostranných bazálních gangliích a talamu o cel-

**Obrázek 3.** Neuropatologický nález: anaplazie nádoru při velkém zvětšení (A), nekrózy – typické pro glioblastom (B), glomeruloidní formace s průkazem CD31 typické pro glioblastom (C) a GFAP pozitivita potvrzující astrocytární původ nádoru (D)



kovém průměru 40 mm. Částečně přesahuje i do inzulárního kortexu a navazuje na ložisko postihující polární část temporálního laloku a hipokampální formace (průměr cca 30 mm).

Makroskopicky zřetelná ložiska mají charakter tumorózních úseků odpovídajících postižení difuzním astrocytosem různého stupně diferenciace. Nádor je místy vysoce polymorfní, v různých oblastech má zcela odlišné histomorfologické vlastnosti. Kromě převažujícího obrazu difuzního astrocytomy grade II (dle WHO) s místy četnými gemistocyty má někde tendenci k dediferenciaci, anaplaziím (obrázek 3a) až vyloženým monstrozitám, tvorbě vaskulárních struktur až typicky glomeruloidního charakteru (obrázek 3b) s přítomnými nekrotizacemi až geografického charakteru (obrázek 3c). Prefrontální ložisko má charakter malobuněčné varianty glioblastoma multiforme s některými rysy primitivního neuroektodermového tumoru (PNET) a infiltruje bílou hmotu periventrikulárně. Pozitivita gliálního fibrilárního acidického proteinu (GFAP – obrázek 3d) dokládá astrocytární původ všech vyšetřených nádorových ložisek (Louis et al., 2007).

Difuzní astrocytom pak nacházíme kromě makroskopicky zřejmých oblastí infiltrativně se šířit v bílé hmotě periventrikulárně, infiltruje podkorové úseky šedé hmoty, zejména talamus a hypotalamus.

Velmi výrazné je šíření do levostranné hipokampální formace, kdy je téměř celý parahipokampální závit tvořen tumorem. V okolí šíření nádoru je různě akcentovaný edém.

### Diagnostický závěr

Infiltrace difuzním astrocytosem s gemistocytárními rysy (WHO grade II) s oblastmi dediferenciace a přechodu do anaplastického astrocytomy (WHO grade III) a místy odpovídající glioblastoma multiforme (WHO grade IV).

### Diskuze

Přinášíme kazuistiku pacienta s poměrně rychle se rozvíjející demencí a poruchami hybnosti, kdy neuropatologický závěr byl zcela odlišný od klinické diagnózy. V následujícím textu budeme diskutovat hlavní atypické rysy, možné důvody, které mohly vést k rozdílu mezi klinickým a neuropatologickým závěrem.

Neuropsychologický profil pokročilé demence s postižením epizodické paměti ve vstřípnosti a výbavnosti, bez efektu nápovědy či učení (evokující primárně hipokampální postižení) a alterace zrakově-prostorových a exekutivních funkcí by mohl odpovídat klinickému obrazu Alzheimerovy nemoci (Hort et Rusina, 2007). Výrazné exekutivní postižení (v našem případě perseverace, stereotypie v myšlení a chování, nízké psychomotorické tempo, vážnou mentální flexibilitu, úchopové reflexy) v kombinaci se symetrickým parkinsonským syndromem bez tremoru, vyjádřeným více na dolních končetinách, je častým nálezem u subkortikální vaskulární demence. Kombinace rychle progresujícího kognitivního postižení se souběžným rozvojem parkinsonismu a kolísavým průběhem vedla ke zvážení možnosti demence s Lewyho

tělísky, nicméně změny v bílé hmotě hemisfér tuto diagnózu nepodporují. Vzhledem k nečekaně rychlému úmrtí pacienta nebylo možné ověřit míru účinnosti levodopy.

Při zpětném hodnocení semiologie s přihlédnutím k výsledkům neuropatologického nálezu je možné se zamyslet nad hlavními atypickými rysy u našeho pacienta. Při typickém průběhu Alzheimerovy nemoci ve smyslu progresivní amnestické demence bývá normální topický nález, na CT/MRI bývá časná temporální atrofie a pozitivní likvorový nález (kombinace nízké hladiny beta amyloid a zvýšených hodnot celkového tau/fosfo-tau proteinu v likvoru má specifitu 85,7 % a senzitivitu 91,6 %) (Tapiola et al., 2009). U našeho pacienta i navzdory rychlé progresi nebyla přítomna výrazná časná atrofie mezeitemporální krajiny a v likvoru byly naměřeny normální hodnoty tau/fosfotau a nespecifické mírné zvýšení hodnot beta amyloidu.

Rychlá progresie onemocnění s poklesem MMSE o osm bodů během jednoho měsíce se souběžným rychlým horšením hybnosti a chůze rovněž není typické pro Alzheimerovu nemoc, může ale být způsobeno postižením bílé hmoty hemisfér (vaskulární či zánětlivé nebo metabolické etiologie) – a tudíž diagnózu AN samo o sobě nevylučuje – podobné stavy se mohou vyskytovat v rámci smíšené demence (kombinace AN a pokročilé subkortikální vaskulární demence Binswangerova typu).

Těžké hipokampální postižení, které jsme v klinickém obraze přičítali Alzheimerově nemoci, lze dobře vysvětlit poškozením mezeitemporálních struktur přímým prorůstáním tumoru. Vzhledem k tomu, že nádor poškodil oblast, která bývá predilektně a časně postižená u typických forem AN, není s podivem, že neuropsychologický profil našeho pacienta měl řadu typických „alzheimerovských“ rysů.

Jako zásadní se ex post jeví absence cílené komunikace mezi kliniky a radiology. Pacient byl hospitalizován těsně před začátkem letních prázdnin, obrazová dokumentace – vytvořená na jiném pracovišti – nebyla v době hospitalizace k dispozici a snaha o její zaslání elektronickou cestou se nezdařila pro neočekávané technické problémy. Nové CT nebylo indikováno vzhledem k nálezu na CT z března 2010 (2 měsíce před hospitalizací). Vzhledem ke klinickým argumentům zmíněným výše nebyla požadována konzultace radiologa (z jiného pracoviště), protože klinický závěr se zdál přesvědčivý a koreloval s nálezem radiodiagnostiky.

Navíc hospitalizace byla na přání rodiny zajištěna urychleně, těsně před začátkem letních

prázdnin. Tato situace mohla být příčinou nasazení terapie a odložení detailnějšího dalšího zhodnocení (včetně detailnější aspekce obrazové dokumentace) na dobu několika týdnů (ambulantní kontrola byla plánována na konec druhé červencové dekády). V této souvislosti není bez zajímavosti odkaz na nedávno publikovanou studii, která ukazuje, že v USA v červenci dochází k sezónnímu nárůstu mortality na klinikách ve srovnání s ostatními měsíci o zhruba 4% (Phillips a Barker, 2010). Toto zjištění autoři dávají do souvislosti s možnou vyšší četností chyb a omylů v terapii a diagnostice v důsledku nástupu čerstvých absolventů a přechodnému snížení stavu lékařů v rámci letních dovolených.

U našeho pacienta byl neuropatologicky prokázán rozsáhlý glioblastom s infaustní prognózou. Vzhledem k rozsahu tumoru, jeho histologii a s přihlédnutím k věku a celkovému stavu pacienta by potvrzení klinické diagnózy infiltrativně rostoucího tumoru jistě – ve srovnání se zvažovanou diagnózou pokročilé smíšené demence – v našem případě nemělo zásadní terapeutickou implikaci. Lze jen spekulovat, zda

by zjištění rozvinutého neléčitelného tumoru mozku u staršího polymorbidního pacienta nemotivovalo k včasnému zahájení cílené paliativní péče s cílem zajistit důstojný konec života.

Závěrem lze shrnout, že demence je diagnóza klinická a v diferenciálně diagnostickém rozhodování je důležité konfrontovat klinický obraz a nálezy zobrazovacích metod, v rámci interdisciplinarity nejlépe ve vzájemném osobním kontaktu mezi lékaři různých odborností, což platí především pro atypické případy. Zcela zásadní důležitost má i neuropatologická verifikace klinických diagnóz, která přináší naprosto nezbytnou zpětnou vazbu a poučení do budoucna.

*Kazuistika je publikována se souhlasem rodiny pacienta.*

## Literatura

1. Hort J, Rusina R. Paměť a její poruchy. Praha: Maxdorf, edice Jessenius, 2007: 527.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, fourth edition, WHO 2007: 312.

3. Phillips DP, Barker GEC. A July spike in fatal medical errors: A possible effect of new medical residents. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 774–779.

4. Rössner P, Hort J, Rektorová I, Bartoš A, Rusina R, Líněk V, Sheardová K. Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104: 494–501.

5. Sheardová K, Hort J, Rusina R, Bartoš A, Líněk V, Rössner P, Rektorová I. Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103: 589–594.

6. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttilä T. Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *Arch Neurol*. 2009; 66: 382–389.

*Článek doručen redakci: 17. 11. 2011*

*Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2011*

## MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika IPVZ  
Thomayerova nemocnice  
Vítězská 800, 140 59 Praha 4  
robert.rusina@ftn.cz

