
Kortikobazinė degeneracija: literatūros apžvalga ir trijų klinikinių atvejų pristatymas

E. Tarasevičiūtė
M. Šeškaitė
E. Sakalauskaitė-Juodeikienė
G. Kaubrys
V. Budrys

*Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Neurologijos ir
neurochirurgijos klinika;
VULSK Neurologijos centras*

Santrauka. Kortikobazinė degeneracija – reta nežinomos etiologijos liga. J. Rebeicas ir bendradarbiai, XX a. analizuodami ligonių autopsijos duomenis, ligą pavadino kortiko-dentato-nigraline degeneracija su neuronų achromazija. Kortikobazinės degeneracijos klinika dažniausiai prasideda parkinsonizmo reiškiniais: vienpusiu, asimetrišku ekstrapiramidiniu rigidiškumu, mioklonijomis ir apraksija, galūnės dispraksija, kuri daugeliui ligonių pasireiškia svetimais, neveikliais galūnės simptomu (*alien hand*). Šiai ligai būdingi nemotoriniai simptomai: elgesio, psichikos sutrikimai, progresuojanti afazija, demencija. Kortikobazinės degeneracijos klinikiniai diagnostiniai kriterijai nebuvo įvertinti prospektyviniuose tyrimuose ir lyginti su autopsijos radiniais, todėl patvirtinta kortikobazinės degeneracijos diagnozė nustatoma patomorfologiškai, kaktinės arba momeninės skilties žievėje ir požievėje radus asimetrinę gliozę ir didelius achromazinius neuronus. Kortikobazinė degeneracija tiek kliniškai, tiek patomorfologiškai yra panaši į progresuojantį supranuklearinį paralyžių (abi ligos priklauso tauopatijų grupei) ir frontotemporalinę demenciją, todėl diferencijuoti šias ligas – nelengva užduotis gydytojui. Kortikobazinės degeneracijos gydymo patirtis ir siūlomų vaistų efektyvumas yra menkas: motoriniams simptomams gydyti rekomenduojama levodopa, klonazepamas gali būti veiksmingas gydant mioklonijas ir distonijas, acetilcholinesterazės inhibitoriai – demenciją. Šiame straipsnyje pristatome tris kortikobazinę degeneraciją sergančius pacientus, kurių diagnozė buvo nustatyta Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje 2011 metais.

Raktažodžiai: kortikobazinė degeneracija, tauopatija, neuronų achromazija, parkinsonizmo sindromas, mioklonija, svetimais galūnės fenomenas, apraksija, afazija, demencija.

Neurologijos seminarai 2012; 16(52): 109–117

ISTORINIAI FAKTAI

Prancūzų kompozitorius ir pianistas M. Ravelis (1875–1937) sirgo progresuojančia neurologine liga, pasireiškiančia afazija, apraksija ir vienos pusės motorikos sutrikimu, tačiau kūrėjo protinės, kūrybinės galios nebuvo sutrikusios. Kai kurie šiuolaikiniai mokslininkai mano, kad kompozitorius tikriausiai sirgo kortikobazine degeneracija [1]. Kortikobazinė degeneracija (KBD) pirmą kartą buvo aprašyta prancūzų neurologo Jean-Martin Charcot (1825–1893): tuo metu jis ligą pavadino hemiplegine parkinsonizmo forma [2].

J. Rebeiz ir bendradarbiai septintajame XX a. dešimtmetyje aprašė tris KBD sirgusius ligonius, kuriems patologija pasireiškė lėtais ir nenormaliais galūnės judesiais ir sustingimu, distonine poza, rigidiškumu, tremoru bei eisenos sutrikimu. Ligonų autopsijos metu buvo nustatyta asimetrinė frontoparietalinė smegenų žievės atrofija, histologiškai – neuronų netekimas su glioze bei neuronų achromazi-

ja, todėl liga pavadinta kortikodentatonigraline degeneracija su neuronų achromazija [3].

PAPLITIMAS, SERGAMUMAS

Manoma, kad KBD sudaro 4–6 % parkinsonizmo sindromo atvejų. Ligos paplitimas siekia nuo 4,9 iki 7,3 atvejo 100 000 gyventojų. Sergamumas – mažiau nei 1 atvejis 100 000 gyventojų per metus [4]. Aiškios ligos priklausomybės nuo lyties nenustatyta. KBD dažniausiai susergama 6-ąjį–8-ąjį gyvenimo dešimtmetį. Vidutinis išgyvenamumas – 8 metai [5].

ETIOLOGIJA, GENETIKA

KBD yra neurodegeneracinė liga, kurios etiologija yra nežinoma [5]. Patomorfologiniu požiūriu liga priklauso tauopatijų grupei, tačiau ne visada yra susijusi su tau baltymą koduojančio MAPT (*microtubule-associated protein tau*) geno mutacija. Ligos pažeistuose neuronuose ir glijoje randamas hiperfosforilintas tau baltymas, kurį sudaro patologiniai siūliniai intarpai (fibrilės), tačiau tai yra tipiškas histologinis radinys tiek KBD, tiek kitų tauopatijų atveju.

Adresas:

*Eglė Tarasevičiūtė
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8 5) 236 5220, el. paštas e.taraseviciute@gmail.com*

17 chromosomoje, MAPT geno regione, randami du geno haplotipai – H1 ir H2. Šie haplotipai yra identiški aminorūgštis koduojančiomis nukleotidų sekomis, tačiau skiriasi nukleotidų sekos ilgiu ir intronų dydžiu. Manoma, kad riziką susirgti KBD didina nustatytas H1 tau geno haplotipas, t. y. H1 alelio homozigotoms dažniau nustatomos neurodegeneracinės KBD ir progresuojančio supranuklearinio paralyžiaus diagnozės [6]. Tačiau KBD sporadiškai susirgusiems asmenims nėra nustatoma MAPT geno mutacijų, o šeiminių ligos paveldėjimas taip pat vertinamas kontraversiškai [7].

PATOLOGINĖS ANATOMIJOS RADINIAI, DIAGNOSTINIAI PATVIRTINTOS LIGOS KRITERIJAI

KBD yra reta liga su varijuojančiais klinikiniais požymiais, todėl neretai ligai patvirtinti reikalingas patomorfolginis ištyrimas (jis yra aukso standartas neabejotinai ligos diagnozei pagrįsti). Pasiūlyti neuropatologiniai kriterijai:

1) Esminiai: fokalinis žievės ir *substantia nigra* neuronų netekimas, žievės ir *corpus striatum* Gallyas/tau-teigiami neuronų ir glijos pažeidimai, ypač plokštelės ir fibrilės astrocituose, baltojoje ir pilkojoje smegenų medžiagoje.

2) Papildomi: žievės atrofija, dažnai su paviršine spongioze, išsipūtę neuronai atrofines srityse ir tau-teigiami kūneliai oligodendroglionocituose.

Jei vyrauja ryškus motorinis deficitas, labiausiai išreikšta žievės atrofija randama parasagitaliai. Sergant KBD, pažeidžiama *gyrus frontalis superior*, rečiau – *gyrus frontalis medius et inferior*, o *lobus temporalis et occipitalis* pažeidžiami retai [8]. Žievės atrofija būna asimetrinė, atrofija ryškesnė kontralateraliai pažeistai pusei. Randamas sumažėjęs smegenų baltosios medžiagos tūris pažeistose srityse, *corpus callosum* suplonėjimas. Taip pat randama suplokštėjusi *nucleus caudatus* galva, mažesnis gumburas [9, 10].

KLINIKINIAI POŽYMIAI: MOTORINIAI SIMPTOMAI

Pacientui, sergančiam KBD, gana anksti atsiranda pirmieji parkinsonizmo reiškiniai, daugeliui ligonių nustatomas akinetinis-rigidinis sindromas. Kaip ir idiopatinės Parkinsono ligos (PL) atveju, bradikinezija ir rigidiškumas, sergant KBD, anksčiausiai pasireiškia vienoje kūno pusėje. Tačiau pradinei KBD stadijai neretai būdingi parkinsonizmo reiškiniai tik vienoje galūnėje, dažniausiai rankoje. Ligai progresuojant, motorikos sutrikimai išplinta į kitą ranką arba tos pačios pusės koją. Terminalinėse KBD stadijose bradikinezija ir rigidiškumas gali apimti visas keturias galūnes. Svarbus KBD požymis – distonija, kuri dažniausiai prasideda vienoje rankoje, rečiau kojoje ir tik pavieniais atvejais galvoje, kakle ar liemenyje. Ligai progresuojant, stebimas „distoninis suspaustas kumštis“, neretai ly-

dimas skausmo [11]. Manoma, kad šį požymį lemia ryški motorinės žievės neuronų degeneracija. Sergant KBD, klasikinis 4–6 Hz parkinsoninis tremoras yra retas simptomas [12]. Daugumai pacientų išsivysto posturalinis nestabilumas ir kritimai, bulbariniai reiškiniai (disfagija, dizartrijsa), tačiau ir ankstyvose ligos stadijose pacientas gali skųstis kritimais, ypač tuomet, kai simptomai prasideda kojose [13]. Ypač svarbus KBD požymis, leidžiantis diferencijuoti KBD su PL: KBD atveju dopaminerginiai vaisčiai neturi poveikio motoriniams simptomams arba poveikis yra menkas.

Tiriant ligonį, sergantį KBD, gali būti stebimos mioklonijos, išgaunami Babinskio patologiniai refleksai. Mioklonijos prasideda distalinėje rankos dalyje ir gali išplisti į proksimalines dalis. Taktilinė stimuliacija ir judesiai gali padidinti mioklonijų dažnumą ir amplitudę. Smegenėlinė simptomatika stebima retai, tačiau, kai kurių tyrėjų duomenimis, gali pasireikšti iki 20 % pacientų [5].

APRAKSIJA IR „SVETIMOS GALŪNĖS“ FENOMENAS

Ryškiausias klinikinis KBD požymis yra ideomotorinė apraksija, prasidedanti vienoje rankoje ir palaipsniui išplintanti į kitą ranką, kojas, veidą, liežuvį, lūpas. Rečiau apraksija prasideda kojose ar veido, burnos srityje ir vėliau, laipsniškai progresuodama, pereina į rankas. Pacientai blogiausiai atlieka nereikšmingų gestų imitacijas, kiek geriau – prasmingus gestus ar veiksmui naudojamus objektus. Ideacinė apraksija pasitaiko rečiau nei ideomotorinė, nes KBD sergantis ligonis veiksmus atpažįsta. Dažniau stebima konstrukcinė apraksija: sutrinka rašymas, piešimas ir kopijavimas. Retais atvejais apraksijos gali ir nebūti.

Ligos pradžioje „svetimos galūnės“ sindromas nustatomas retai, tačiau apie 50 % pacientų išsivysto ligai pažengus. Šis fenomenas gali pasireikšti abiejose rankose, rečiau – kojose: pažeista galūnė nelaikoma kūno dalimi, nevalingai atlieka kompleksinius motorinius veiksmus, gali judėti prieš ligonio valią, šiam stengiantis suaktyvinti sveikąją kūno pusę.

Pacientams, sergantiems KBD, neretai nustatomas giliųjų jutimų sutrikimas: pacientai negali pasakyti, kokioje padėtyje yra jų galūnė, dėl to neretai ji sužalojama. Neįprastas KBD simptomas yra taktilinė dizestezijsa, apibūdinama kaip nemalonus jutimas, kurį sukelia kitas asmuo, liedamas paciento kūną. Dėl to pacientai nemėgsta dalintis lova su partneriu, netoleruoja aplinkinių pagalbos kasdienėje veikloje [12]. Pastebėta, kad KBD sergantys pacientai neigiamai purto galvą ir sako „taip“, kai iš tikrųjų turi omenyje „ne“. Manoma, kad šis fenomenas atsiranda dėl požiėvinės disfunkcijos frontalinėje skiltyje, sutrikus protinio lankstumo ir slopinimo kontrolei [14]. Daugumai KBD sergančių ligonių apraksija, sensoriniai žieviniai deficitai ir „svetimos galūnės“ fenomenas pasireiškia toje pačioje kūno pusėje kaip bradikinezija, rigidiškumas ir kiti motoriniai simptomai.

KOGNITYVINIAI POŽYMIAI

Sergant KBD, kognityvinių sutrikimų pasireiškimo spektras yra įvairus.

I. Frontalinės vykdomosios (*executive*) funkcijos

Dažniausiai nustatomi KBD kognityviniai požymiai – mąstymo sulėtėjimas ir sunkumas abstrakčiai mąstyti. Ištyrus 21 pacientą, sergantį KBD, visiems buvo nustatytos sutrikusios frontalinės funkcijos [15]. Panašus deficitas randamas ir kitų ligų, pažeidžiančių bazalinius ganglijus, metu. Manoma, kad frontalinė disfunkcija atsiranda dėl frontostriatinių nervinių ryšių nutrūkimo.

II. Vizualinis-erdvinis suvokimas ir skaičiavimas

Dažnas KBD ligos požymis yra vizualinio-erdvinio suvokimo sutrikimas. Net santykinai paprastas užduotis (pvz., taškų skaičiavimas) KBD sergantiems pacientams atlikti yra sunku. Dažnai vizualinis-erdvinis gebėjimas yra sutrikęs jau pradinėse ligos stadijose, tuomet dauguma kitų kognityvinių funkcijų būna nepakitusios. KBD pacientams nustatoma akalkulija. Manoma, kad vizualinio-erdvinio ir skaičiavimo sutrikimai atspindi parietalinę disfunkciją.

III. Atmintis

Ne visais KBD atvejais nustatomi atminties sutrikimai. Pvz., KBD sergantys pacientai istorijos pasakojimo ir sąrašo prisiminimo testus atliko geriau nei Alzheimerio liga (AL) sergantys pacientai, įvertinti tokiais pačiais Protinės būklės mini-tyrimo (*Mini mental state examination*, MMSE) balais. KBD grupės pacientams pateikus prasmines užuominas, testų atlikimas pagerėjo: tai rodo, kad ligoniai informaciją geriau atgamina nei koduoja. Manoma, kad epizodinės atminties sutrikimas atsiranda dėl frontalinės disfunkcijos, frontaliųjų-subkortikaliųjų ryšių nutrūkimo [16].

IV. Kalba

Aprašomi kalbos, rašymo ir skaitymo sutrikimai, sergant KBD. Manoma, kad afazija gali būti dažnas pradinis KBD simptomas. Afazija pasireiškia 34 % pacientų, pusei jų – ligos pradžioje. Dažniausiai nustatoma nenuosekli (*non-fluent*) afazija.

V. Neuropsichiniai simptomai

Neuropsichiniai simptomai nustatomi 87 % pacientų: depresija, apatija, irzlumas ir sujaudinimas, rečiau nerimas, disinhibicija, manija. Regos haliucinacijos KBD nėra būdingos [17]. Socialiai nepriimtinas elgesys ir elgesio nekontroliavimas yra nebūdingas KBD požymis, tačiau galimas pacientams, kuriems dominuoja kairiojo smegenų pusutulio pažeidimo klinika.

DIAGNOSTIKA

Kaip jau minėta, KBD diagnozė gali būti galutinai patvirtinta patomorfologinio tyrimo metu. Iki šiol nėra bendrai priimtų KBD klinikinių diagnostinių kriterijų, todėl, sie-

1 lentelė. Kortikobazinės degeneracijos kriterijai

Anamnezė ir pasireiškimas
<u>Asimetrinė pradžia</u>
Aiškos pradžios nebuvimas ir laipsniškas progresavimas
Nėra ilgalaikio atsako į dopaminerginį gydymą
Motoriniai simptomai
<u>Akinetinis-rigidinis sindromas</u>
Mioklonija
Distonija
Sensomotoriniai simptomai
<u>Apraksija</u>
Svetimos galinės fenomenas
Žieviniai jutimo sutrikimai
Kognityviniai simptomai
<u>Frontalinės vykdomosios disfunkcijos požymiai*</u>
Vizualinio-erdvinio ir skaičiavimo sugebėjimo sutrikimas
Kalbos sutrikimas, nesklandi (<i>non fluent</i>) progresuojanti afazija

*Išskaitant sumažėjusį kalbos sklandumą ir kitus požymius, nustatomus frontaliųjų funkcijų testais.

kiant palengvinti diagnostiką, siūlomi supaprastinti kriterijai (1 lentelė) [18]. Liga diagnozuojama remiantis klinika, kurią papildė neurovizualiniai tyrimai. KBD simptomai yra suskirstyti į 4 kategorijas: ligos anamnezė ir pasireiškimas, motoriniai, sensomotoriniai ir kognityviniai simptomai. Pirmieji kiekvienos kategorijos simptomai laikomi pagrindiniais, kiti du – papildomais kriterijais. Diagnozei nustatyti reikia bent trijų pagrindinių ir keturių papildomų kriterijų.

Rutininiai laboratoriniai tyrimai (kraujo, šlapimo, smegenų skysčio) paprastai būna normalūs. Pacientų, sergančių KBD, smegenų skystyje randamas padidėjęs tau baltymo ir sumažėjęs beta-amiloido kiekis, tačiau šis tyrimas atliekamas moksliniais tikslais, nėra rutininis. Elektroencefalogramoje registruojamas asimetrinis sulėtėjimas pažeistame pusrutulyje. Elektromiogramoje registruojami nespecifiniai pakitimai. Galvos smegenų vizualiniais tyrimais (KT, MRT) nustatoma ryški asimetrinė frontoparietalinė atrofija. MRT gali parodyti *corpus callosum* atrofiją, T1 režimu matomas hipointensinis kiautas (*putamen*) ir T2 režimu – hiperintensinis motorinės žievės ir subkortikinės baltosios medžiagos signalas. Būdingas KBD bruožas – temporalinė atrofija [19]. PET ir SPECT tyrimais nustatomas globalus smegenų kraujotakos ir metabolizmo sulėtėjimas, ypač prefrontalinėje, premotorinėje, sensomotorinėje, parietalinėje ir viršutinėje temporalinėje srityse [20, 21].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

KBD pasižymi didele simptomų įvairove, todėl diferencijuoti šią ligą nuo kitų parkinsonizmo ar demencijos sindromų yra sudėtinga (2 lentelė) [18]. Skirtumai tarp KBD ir

2 lentelė. Kortikobazinės degeneracijos diferencinė diagnostika

Liga	Būdingiausi bruožai	Skiriamieji bruožai nuo KBD
Progresuojantis supranuklearinis paralyžius	Asimetriškumas, posturalinis nestabilumas, apraksija	Būdingas ašinis rigidiškumas, supranuklearinis vertikalaus žvilgsnio paralyžius
Multisisteminė atrofija	Simetrinis parkinsonizmas	Disautonomija, santykinai išlikusios kognityvinės funkcijos
Parkinsono liga	Asimetriškumas	Geras atsakas į dopaminerginius vaistus, lėtesnis progresavimas
Lewy kūnelių demencija	Vizualinio-erdvinio suvokimo deficitas	Haliucinacijos, ryški protinės būklės fluktuacija
Alzheimerio liga	Vizualinio-erdvinio suvokimo ir atminties deficitas	Ryškesnis epizodinės atminties deficitas
Frontotemporalinės demencijos	Pasikeitęs frontalinis elgesys	Mažiau ryškūs motoriniai simptomai
Pirminė progresuojanti afazija	Nesklandi (<i>non-fluent</i>) afazija	Mažiau ryškūs motoriniai simptomai
Creutzfeldt-Jacob liga	Apraksija, demencija	Greitesnis progresavimas, tipiški MRT vaizdai

Pagal Bak TH, Hodges JR. *Corticobasal degeneration: clinical aspects. Handbook of clinical Neurology, 2008; Vol.(89) Dementias: 518.*

kitų ligų paprastai yra daugiau kiekybiniai nei kokybiniai. Ankstyvose ligos stadijose, vyraujant parkinsonizmu, KBD sunku atskirti nuo idiopatinės Parkinsono ligos ir atipinių parkinsonizmo sindromų: progresuojančio supranuklearinio paralyžiaus (PSP), multisisteminės atrofijos (MSA). Tiek KBD, tiek PSP ir MSA būdingas akinetinis-rigidinis sindromas, ankstyvas nestabilumas su kritimais ir blogas atsakas į gydymą dopaminerginiais vaistais. Tiek kliniškai, tiek patologiškai PSP yra labiausiai panašus į KBD. Paprastai PSP atveju liga prasideda simetriškai, rigidiškumas dažniausiai būna ašinis. KBD ligos metu rigidiškumas vyrauja galūnėse. Tiek, PSP, tiek KBD atveju gali išsivystyti supranuklearinis paralyžius, tačiau KBD sergantiems ligoniams dažniau pažeidžiamas horizontalus nei vertikalus žvilgsnis, sulėtėja akių sakadinių judesių pradžia ir greitis [22].

Pasireiškus demencijai ir ryškiam vizualinio suvokimo deficitui, KBD diferencijuojama su Lewy kūnelių demencija, užpakaline žievine atrofija. Kalbos sutrikimo atveju KBD diferencijuojama su pirmine progresuojančia afazija, pasikeitus paciento elgesiui – su frontotemporaline demencija. KBD kliniką taip pat gali priminti išeminės cerebrovaskulinės ligos, Creutzfeldt-Jacob liga ir neurosifilis.

GYDYMAS

KBD gydymo patirtis menka, literatūroje nedaug aprašyta šios ligos atvejų, nėra parengtų KBD gydymo rekomendacijų. Nesukurtas ir specifinis, neuropatologinį procesą stabdantis gydymas [23]. Sudaryta KBD klinikinių simptomų (motorinių, kognityvinių ir neuropsichinių) farmakologinio ir reabilitacinio gydymo apžvalga, kuria šiame straipsnyje daugiausia remsimės [24].

I. Motorinių simptomų gydymas

Motorikos pažeidimai, pasireiškiantys sergant KBD, yra apraksija, rigidiškumas, distonija, tremoras ir mioklonijos. Dažniausiai stebima šių simptomų kombinacija [20]. Ap-

raksiją sunku koreguoti vaistais ar nefarmakologiniais metodais, tačiau bradikinezija ir rigidiškumas gali būti gydomi levodopa su karbidopa (literatūroje pažymima, kad, gydant levodopa, motoriniai simptomai pagerėja 25 % pacientų) arba dopamino agonistais (pagerėja tik 6 % pacientų). Svarbu skirti adekvačias levodopos dozes, efektas geresnis skiriant vaistą nevalgius. Deja, gydant dopaminerginiais vaistais, pagerėjimas trunka 1–2 metus ir niekada nebūna ilgalaikis. Jei KBD ligoniams, gydomiems dopaminerginiais vaistais, atsiranda ryškus ir ilgalaikis pagerėjimas, KBD diagnozė turėtų būti peržiūrima iš naujo. Nedidelis teigiamas efektas stebėtas skiriant selegiliną, amantadiną ir benzodiazepinus – atitinkamai pagerėjo 10 %, 10 % ir 19 % pacientų [22, 23]. Suvaržyto judėjimo terapija (*constraint-induced movement therapy*) taip pat taikoma gydant motorinius KBD simptomus. Šios terapijos efektyvumas pirmiausia pastebėtas gydant pacientus po galvos smegenų infarkto su hemipareze, pažeidimui vyraujant rankose. Terapijos esmė: bent 6 val. per dieną ant nepažeistos rankos uždedama didelė pirštinė ir pacientas, atlikdamas kasdienės veiklos pratimus, yra priverstas naudotis pažeistą ranką [22].

Nors levodopa, benzodiazepinai ir baklofenas gerai toleruojami, tačiau mažai efektyvūs gydant distonijas. Anticholinerginiai vaistai efektyvesni, tačiau nepageidaujamos reakcijos riboja jų vartojimą. Galūnės distonijos simptominiui gydymui sėkmingai atliekamos botulino toksino injekcijos (literatūros duomenimis, pagerėja 67 % pacientų) [22]. Svetimos rankos fenomenui gydyti vaistų nėra. Galūnę galima suvaržyti – apriboti jos judesius diržais, naudojamais rankų kaulų lūžiams fiksuoti [21].

Benzodiazepinai, ypač diazepam, sušvelnina mioklonijas (maždaug 23 % pacientų). Valproinė rūgštis, gabapentinas, levetiracetamas, piracetamas ir felbamatas (Lietuvoje neregistruotas) taip pat yra efektyvūs [24].

Klonazepamo, priešepileptinių vaistų ir propranololio efektas, gydant tremorą, yra abejotinas. Simptominiui tremoro gydymui gali būti vartojami anticholinerginiai vaistai, levodopa, primidonas ir nadololis (primidonas ir nadololis Lietuvoje neregistruoti) [23].

II. Sensorinių sutrikimų gydymas

Propriorepcijos sutrikimai dažnai pasitaiko sergant KBD, tai dar labiau pablogina pažeistos galūnės funkcionalumą. Efektyvios rehabilitacinės procedūros [23]. Kai kurie pacientai nurodo taktilines dizestezijas, kurioms mažinti gana efektyvus gabapentinas [24].

III. Kognityvinių sutrikimų gydymas

Demencija nėra labai ankstyvas KBD simptomas. Kadangi KBD atveju vyrauja motoriniai simptomai, kognityvinių funkcijų blogėjimas dažnai lieka neįvertintas, neskiriamas tinkamas gydymas. Verta prisiminti, kad kognityvinių funkcijų sutrikimas koreliuoja su kitais simptomais, pvz., kalbos sutrikimas būna kartu su dešinės pusės galūnės apraksija ir rigidiškumu (stebima atrofija kairiojo pusrutulio parietalinėje žievėje), erdvinio regėjimo sutrikimas būna su kairės pusės galūnės apraksija ir rigidiškumu (atrofija dešiniojo pusrutulio parietalinėje žievėje) [28, 29].

Atminties, vykdomųjų funkcijų sutrikimui gydyti bandoma taikyti acetilcholinesterazės inhibitorius, dopamino agonistus, psichostimuliuojančius ir memantiną [5]. Gydyti vaistais vizualinio-erdvinio suvokimo funkcijų sutrikimus yra neefektyvu, tačiau fizinė ar užimtumo terapija šias funkcijas gali pagerinti [28].

IV. Bendravimo problemų, neuropsichinių simptomų gydymas

Kalbos funkcijos sutrikimams gydyti skiriami logopediniai pratimai. Kai kurių tyrimų duomenimis, bromokriptinas gali šiek tiek sulėtinti afazijos progresavimą [30]. „Taip ar ne“ pasikeitimo simptomo (pacientai purto galvą atsakydami „taip“, kai iš tikrųjų nori pasakyti „ne“, ir atvirkščiai) gydymo nėra [14]. Selektivūs serotonino reab-

sorbcijos inhibitoriai (SSRI) ir kognityvinė elgesio terapija yra efektyvūs depresijos gydymo būdai. Apatija gydoma, jei labai paveikia paciento ar jo artimųjų gyvenimo kokybę. Dažniausiai vartojami acetilcholinesterazės inhibitoriai ir psichostimuliuojantys vaistai. Kartu pasireiškus depresijai, siūloma skirti aktyvinančius antidepresantus (fluoksetiną, venlafaksiną, bupropioną). SSRI yra vieni efektyviausių vaistų, gydant obsesinį-kompulsinį sutrikimą [26].

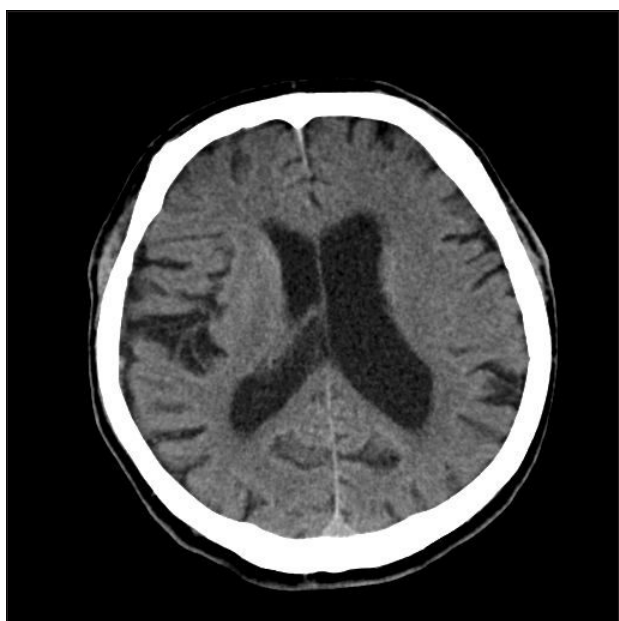
Socialiai nepriimtinas elgesys nėra dažnas KBD simptomas. SSRI gali pagerinti pacientų elgesį, tačiau efektyvesni atipiniai neuroleptikai. Trazodonas, kuris skiriamas frontotemporalinės demencijos elgesiniam variantui gydyti, gali būti vartojamas KBD sergančių pacientų. Efektyvūs nuotaikos stabilizatoriai – karbamazepinai, valproinė rūgštis ir litis, taip pat gali būti vartojami beta-blokatoriai [31]. Regėjimo haliucinacijos ir kliesdės – reti KBD simptomai, todėl, vyraujant regėjimo haliucinacijoms, pirmiausia reikėtų pagalvoti apie Lewy kūnelių demenciją [31].

KLINIKINIŲ ATVEJŲ PRISTATYMAS

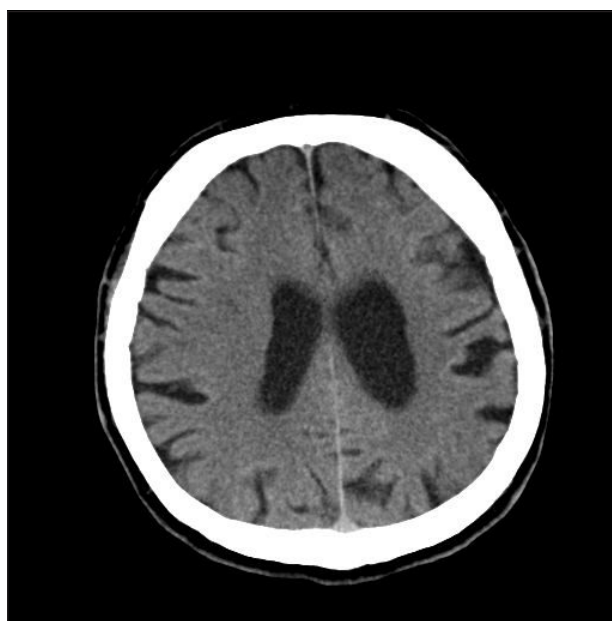
I klinikinis atvejis

71 m. amžiaus vyras 2011 m. birželio mėn. buvo paguldytas į VUL SK Nervų ligų skyrių. Ligonis susirgo prieš 3 metus: ėmė blogiau valdyti dešiniąją ranką, palaipsniui blogėjo atmintis, kalbant pradėjo trūkti žodžių, progresavo lėtumas. Prieš 2 metus buvo gydytas kombinuotu levodopos ir benserazido preparatu, tačiau nesant efekto, gydymas po pusmečio nutrauktas. Buvo stebimas dėl įtariamos frontotemporalinės demencijos.

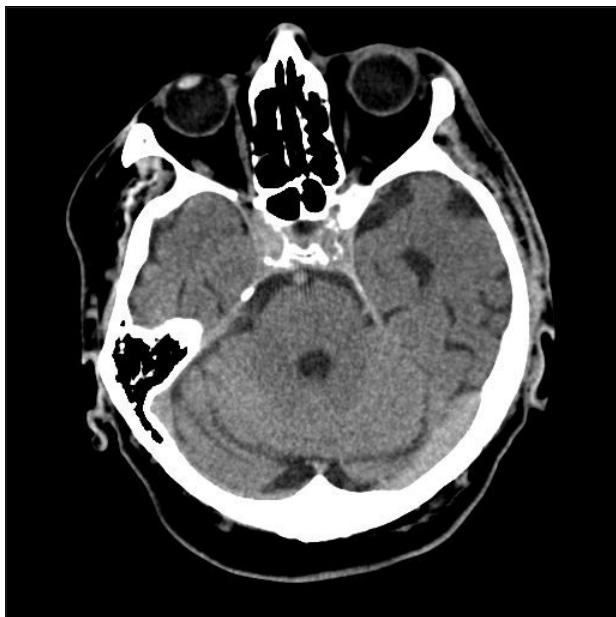
Hospitalizacijos metu stebėta bradikinezija, bradifrenija, amimija, dalinė motorinė afazija. Galva palenкта į



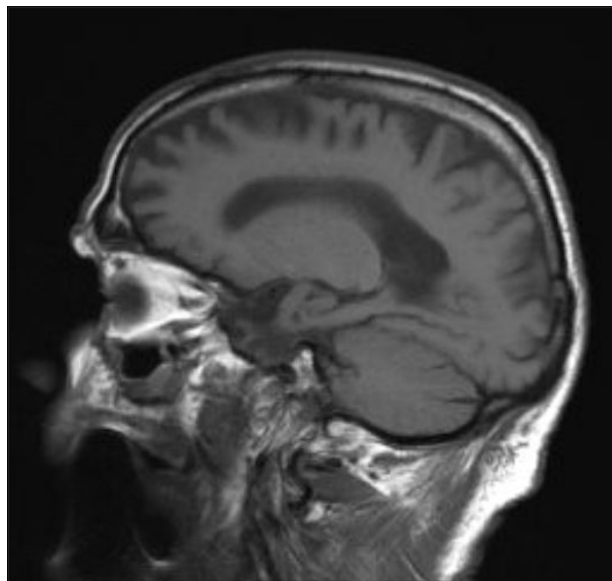
1 pav. Galvos smegenų KT be intraveninio kontrastavimo. Šoninių skilvelių asimetrija, skilveliai praplėsti, HI – 70 mm.



2 pav. Galvos smegenų KT be intraveninio kontrastavimo. Subarachnoidiniai konveksitaliniai tarpai asimetriškai praplėsti.



3 pav. Galvos smegenų KT be intraveninio kontrastavimo. IV skilvelis – 14 mm, smegenėlių vagos praplėstos.



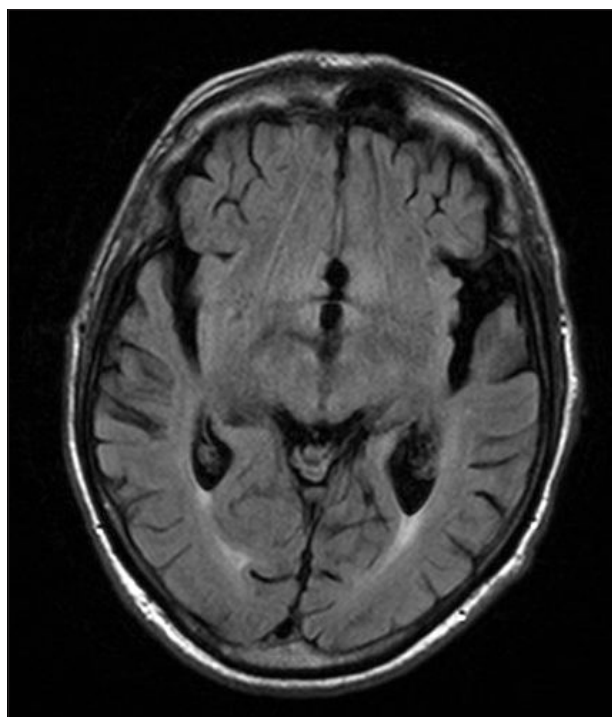
4 pav. Galvos smegenų MRT. T1 režimas, sagitalinis pjūvis. Patologinių darinių nestebima. Vyraujanti žievinė frontalinė ir parietalinė atrofija.

priekį, išnykusios fiziologinės sinkinezės, eisena tik su pagalba. Bare simptomas teigiamas dešinėje rankoje, stebima dešinės rankos apraksija, ekstrapiramidinio tipo raumenų tonusas padidėjęs ryškiausiai dešinėje rankoje, saugysliniai refleksai aukštesni dešinėje rankoje, kojose simetriškai. Patologiniai Rosolimo ir Babinskio refleksai išgaunami dešinėse galūnėse. MMSE – 15 balų.

Tyrimuose: bendras ir biocheminis kraujo, bendras šlapimo tyrimai, EKG, transkranijinė doplerometrija – normos ribose. Atlikta galvos smegenų KT: leukoencefalopatija, atrofiniai pakitimai (1–3 pav.). Neurologų vizitacijos metu, įvertinus paciento nusiskundimus, ligos eigą, klinikiškus ir tyrimų duomenis, nustatyta diagnozė: Kortikobazalinė degeneracija: vidutinio sunkumo demencija, antrinis parkinsonizmas, dešinės rankos apraksija, dešinysis hemisindromas. Pacientui skirtas gydymas: sol. Amantadini sulphas 200 mg/500 ml N3 į v., vėliau skirta tab. Amantadini 100 mg × 2 ir tab. Levodopa et Carbidopa 100/25 mg × 2, reabilitacinės procedūros. Gydant kiek pagerėjo mobilumas, ligonis tapo aktyvesnis. Pacientas išsiųstas į stacionarę reabilitaciją, rekomenduota tęsti tab. Amantadini 100 mg × 2 ir tab. Levodopa et Carbidopa 100/25 mg × 2 vartojimą, palaipsniui didinti dozę ambulatoriškai. Esant pablogėjimui, kreiptis į VUL SK Konsultacinės poliklinikos Atminties sutrikimų kabinetą.

II klinikinis atvejis

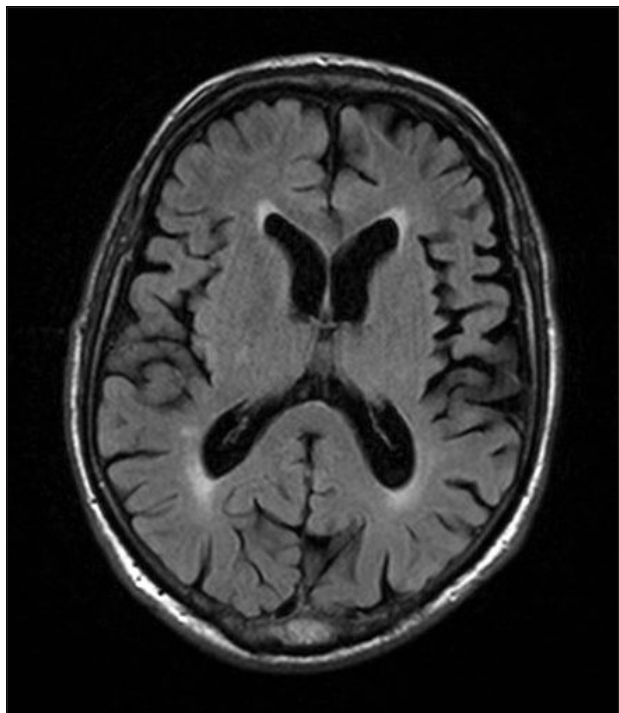
74 m. amžiaus vyras 2011 m. liepos mėn. paguldytas į VUL SK Nervų ligų skyrių. Pacientas skundėsi dešiniųjų galūnių silpnumu, sunkumu vaikščioti, dažnais griuvimais, pablogėjusia atmintimi. Anamnezėje: atmintis pradėjo blogėti prieš 9 metus, tačiau darbe ir buityje pacientas gerai apsitarnaudavo. Prieš keletą metų atsirado dešinės rankos tirpimas, ja tapo sunkiau nešti daiktus. Prieš 1 m. li-



5 pav. Galvos smegenų MRT. T2 FLAIR (dark-fluid) režimas, aksialinis pjūvis.

Atrofiniai pakitimai ryškesni frontotemporalinėse skiltyse kairėje pusėje.

goniui diagnozuota tikėtina Alzheimerio liga, skirtas gydymas donepeziliu. Prieš metus paciento būklė pradėjo ryškiai blogėti – nusilpo ir tapo neklusnios dešinėsios galūnės, sutriko eisena (sugeba nueiti tik iki tualetu, apsirengiant reikia pagalbos, pavalgo naudodamasis tik šaukštu), atsirado dažni griuvimai, ėmė blogėti kalba (pacientas nesugeba įvardinti daiktų pavadinimų, kalba tapo skurdesnė, nedalyvauja pokalbiuose, išnyko pomėgiai). Šeimos gydy-



6 pav. Galvos smegenų MRT. T2 FLAIR (dark-fluid) režimas, aksialinis pjūvis.

Kiek praplėstas kairio šoninio skilvelio priekinis ragas, Huckamno indeksas – 70, III skilvelis – 11 mm, IV skilvelis – 18 mm, vidurinės smegenų struktūros nedислоkuotos, subarahnoidiniai tarpai diferencijuoti, praplėsti.

toja prieš 3 mėn. paskyrė tab. Levodopa et Benserazidi 125 mg × 3, tačiau gydymas be efekto.

Hospitalizacijos metu stebėta sensomotorinė afazija, dizartrija, oromandibulinė distonija. Akių judesiai laisvi, rijimas nesutrikęs. Eina mažais žingsneliais. Sausgysliniai refleksai gyvi, su išplitusiomis refleksogeninėmis zonomis, dešinėje aukštesni. Išgauti patologiniai straubliuko, griebimo, abipus Babinskio refleksai. Parezių nestebėta. Padidėjęs piramidinis ir ekstrapiramidinis raumenų tonusas dešinėse galūnėse ir ašiniuose raumenyse, klonusas išgaunamas abipus. Stebima dešiniųjų galūnių apraksija. Atlikus MMSE – 9 balai. Laikrodžio piešimo testas – 0 balų.

Tyrimuose: bendras ir biocheminis kraujo, EKG – normos ribose. Atliktas galvos smegenų MRT: galvos smegenyse atrofiniai pakitimai ryškesni frontotemporalinėse skiltyse, hidrocefalija (4–6 pav.). Neurologų vizitacijos metu, įvertinus paciento nusiskundimus, ligos eigą, klinikinius ir tyrimų duomenis, nustatyta diagnozė: Kortikobazalinė degeneracija: sunki demencija, progresuojanti sensomotorinė afazija, dešinės rankos apraksija, parkinsonizmo sindromas, dešinysis hemisindromas. Pacientui taikytas medikamentinis gydymas: sol. Amantadini sulphas 200 mg/500 ml į v. 2 dienas, tab. Levodopa et Carbidopa 200/50 mg × 2. Gydant paciento būklė – be ryškesnės dinamikos, tačiau kiek sumažėjo raumenų tonusas dešinėse galūnėse. Pacientas išrašytas į namus, rekomenduota tęsti gydymą tab. Levodopa et Carbidopa 200/50 mg × 2, neurologo priežiūra VUL SK Konsultacinėje poliklinikoje Atminties sutrikimų kabinete.

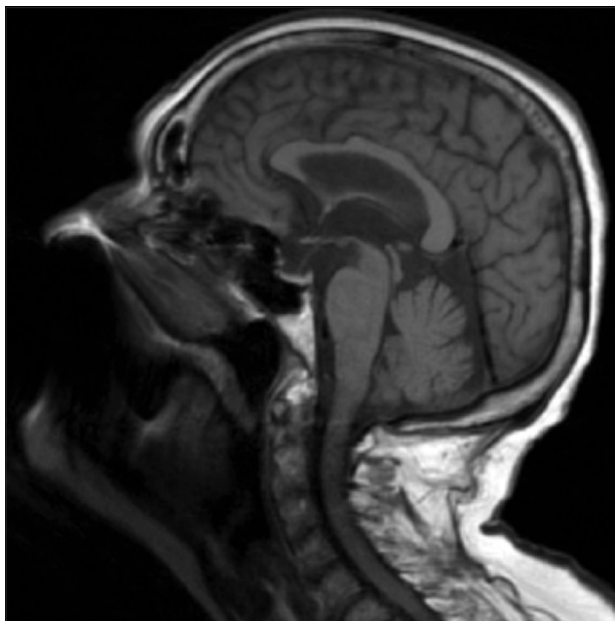
III klinikinis atvejis

78 m. amžiaus moteris 2011 m. lapkričio mėn. paguldyta į VUL SK Nervų ligų skyrių. Pacientė skundėsi bendru silpnumu, rankų drebėjimu, dešinės rankos sustingimu ir neklusnumu, pablogėjusia atmintimi. 2008 m. pacientei nustatyta Parkinsono liga, II stadija pagal Hoehn ir Yahr. Objektyviai tuomet buvo stebėta hipomimija, ekstrapiramidinio tipo raumenų rigidiškumas ir ramybės tremoras dešinėje rankoje. Gdyti skirta tab. Amantadini 100 mg × 2, tab. Ropiniroli didinant iki 8 mg, pacientės būklė pagerėjo. 2009 m. prisidėjo kairės pusės kaustymas, posturalinis nestabilumas, diagnozuota Parkinsono ligos III stadija pagal Hoehn ir Yahr. Atliktas MMSE – 25 balai. Skirtas gydymas: tab. Amantadini 100 mg × 2, tab. Levodopa et Carbidopa 200/50 mg × 2. 2010 m. pradėjo blogėti atmintis: pacientė pasiklysta, neprisimena adresų, nesugeba pasigaminti valgyti. Dešinė ranka tapo neklusni ir sustingusi, pacientė pradėjo regėti haliucinacijas. 2011 m. ambulatoriškai atlikus MMSE, balai svyravo nuo 9 iki 3. Įtariant demenciją su Lewy kūneliais, pacientė hospitalizuota iširti ir gydyti.

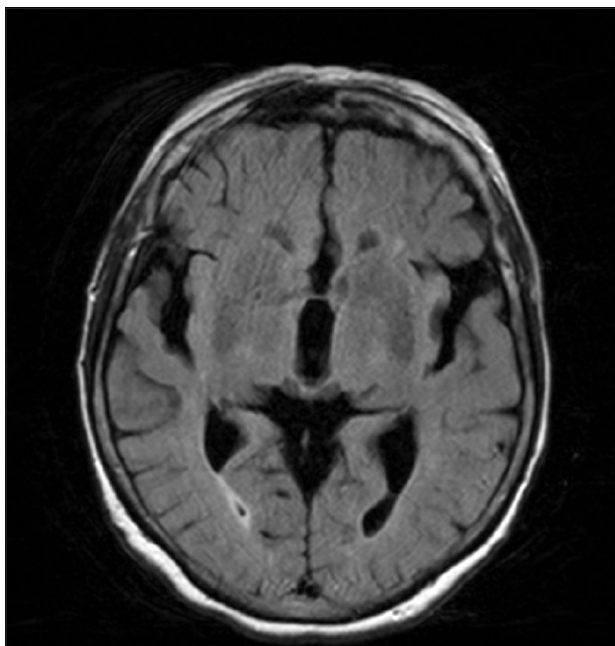
Hospitalizacijos metu stebėta veido hipomimija, oromandibulinė distonija, bradikinezija, abiejų plaštakų ramybės tremoras. Rombergo pozoje stabili, tačiau provokuojant griūna atgal ir į šonus. Galviniai nervai – be patologijos, sausgysliniai refleksai rankose ir kojose – simetriški, kojose – aukšti. Paviršinių jutimų sutrikimas dešinėje pusėje, hemihipestezija. Rankose abipus tonusas padidėjęs, ekstrapiramidinio tipo, dešinėje didesnis. Kojos skausmingos dėl L5-S1 radikulopatijos. PNM atlieka su nedidele ataksija, KKM negali atlikti dėl kojų skausmo. Patologinis Babinskio refleksas teigiamas abipus. Atlikus MMSE – 6 balai. Laikrodžio piešimo testo dešiniąja ir kairiąja ranka neatlieka. Iš įsimenamų 3 žodžių testo prisimena 1 žodį. Iš 6 paveikslėlių teisingai įvardija 1 paveikslėlyje pavaizduotą daiktą. Stebima dešinėsios rankos apraksija: nemoka dešiniąja ranka teisingai paimti rašiklio, rašyti, naudotis raktu. Geriatrinė depresijos skalė – 13 balų (depresija).

Tyrimuose: bendras ir biocheminis kraujo, EKG, EKSS – normos ribose. Atliktas galvos smegenų MRT: kraujagyslinė leukoencefalopatija, didžiųjų smegenų kiek asimetriški atrofiniai pakitimai (7–9 pav.).

Pacientė dėl haliucinacijų konsultuota psichiatro. Diagnozuota organinė haliucinozė, gydyti skirta tab. Quetiapini 12,5 mg didinant iki 25 mg nakčiai. Neurologų vizitacijos metu, įvertinus pacientės nusiskundimus, ligos eigą, klinikinius ir tyrimų duomenis, nustatyta diagnozė: Kortikobazalinė degeneracija su išreikštu parkinsonizmo sindromu, sunkia demencija, piramidiniais reiškiniais, dešinės rankos apraksija, daline motorine afazija, agnozija. Rekomenduota gydymui tęsti tab. Levodopa et Carbidopa 200/50 mg × 2, tab. Amantadini sumažinti iki 100 mg × 1 (dėl haliucinacijų pasireiškimo), tab. Piracetami 400 mg × 2. Esant pablogėjimui, rekomenduota kreiptis į VUL SK Konsultacinės poliklinikos Atminties sutrikimų kabinetą. Išrašant pacientės somatinė būklė stabili, neurologinė



7 pav. Galvos MRT. T1 režimas, sagitalinis pjūvis. Atrofiniai pakitimai didžiosiose smegenyse.



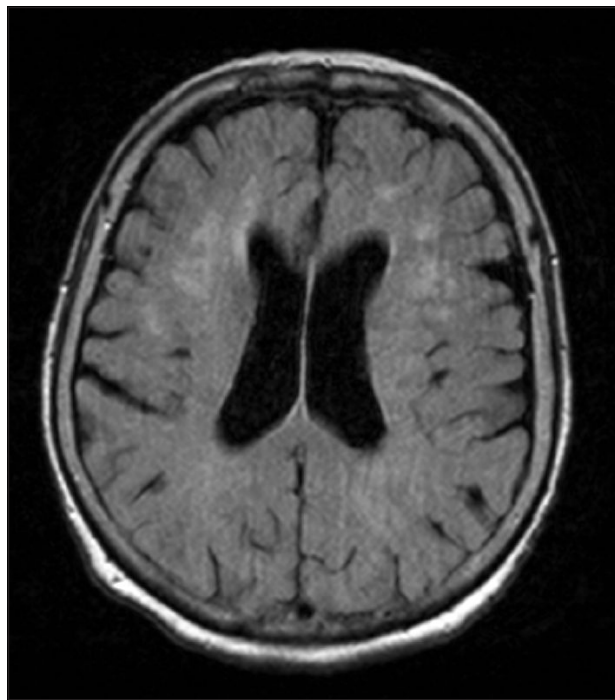
8 pav. Galvos MRT. T2 FLAIR (*dark-fluid*) režimas, aksialinis pjūvis.

Pamato branduolių srityje prasiplėtę perivaskuliniai tarpai, prasiplėtę subarachnoidiniai tarpai.

simptomatika išliko, tačiau sumažėjo tremoras, pagerėjo nuotaika, sumažėjo haliucinacijų.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APTARIMAS

Straipsnyje aprašyti trys retos ligos, kortikobazinės degeneracijos, atvejai, diagnozuoti VUL Santariškių klinikų Nervų ligų skyriuje 2011 m. Visiems trims ligoniams pir-



9 pav. Galvos MRT. T2 FLAIR (*dark-fluid*) režimas, aksialinis pjūvis.

Subkortikaliai ir periventriculariai matomi iki 10 mm nespecifiniai židiniai. Nedidelė skilvelių asimetrija.

mieji ligos simptomai pasireiškė vyresniame amžiuje (68–75 m.) ir panašia klinikinė simptomatika („nusilpo“ ir tapo neklusnios dešimiosios galūnės, ėmė blogėti atmintis, kalbant pradėjo trūkti žodžių, sutriko eiseną). Neurologinio ištyrimo metu pacientams rastas asimetriškai padidėjęs ekstrapiramidinis raumenų tonusas dešinėje galūnėse, atminties, praksišios ir kalbos sutrikimas. Ligoniai hospitalizuoti diferencijuojant idiopatinę Parkinsono ligą, frontotemporalinę demenciją, Lewy kūnelių demenciją, parkinsonizmo-plus sindromus. Neurologų konsiliumo metu įvertinus nusiskundimus, klinikinius simptomus (atkreipiant dėmesį į galūnių apraksiją, parkinsonizmo sindromo specifinius požymius, afaziją ir demenciją), ligos eigą ir atliktus neurovizualinius tyrimus, trims pacientams suformuluota kortikobazinės degeneracijos diagnozė. Visi pacientai buvo gydyti levodopos preparatais, tačiau ryškaus efekto, kaip ir būdinga šiai ligai, negauta.

Gauta:
2012 01 10

Priimta spaudai:
2012 03 28

Literatūra

1. Baeck E. Was Maurice Ravel's illness a corticobasal degeneration? Clin Neuro Neurosurg 1996; 98: 57–61.
2. Goetz CG. Nineteenth century studies of atypical parkinsonism: Charcot and his Salpetriere School. Adv Neurol 2000; 82: 1–8.
3. Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. Trans Am Neurol Ass 1967; 92: 23–6.

4. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn NP. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. *Lancet* 1999; 354: 1771–5.
5. Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184–9.
6. Di Maria E, Tabaton M, Vigo T, et al. Corticobasal degeneration shares a common genetic background with progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 374–7.
7. Mizutani T, Inose T, Nakajima S, et al. Familial parkinsonism and dementia with ballooned neurons, argyrophilic neuronal inclusions, atypical neurofibrillary tangles, tau-negative astrocytic fibrillary tangles, and Lewy bodies. *Acta Neuropathol* 1998; 95: 15–27.
8. Bergeron C, Pollanen MS, Weyer L, et al. Unusual clinical presentations of cortical-basal ganglionic degeneration. *Ann Neurol* 1996; 40: 893–900.
9. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, et al. Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55: 609–14.
10. Hazrati LN, Bergeron C. Neuropathology and genetics of corticobasal degeneration. *Handbook of Clinical Neurology, Dementias* 2008; 89: 522–32.
11. Vanek ZF, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Adv Neurol* 2000; 82: 61–7.
12. Boeve BF, Josephs KA, Drubach DA. Current and future management of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration. *Handbook of Clinical Neurology* 2008; 89: 532–48.
13. Litvan I. Atypical Parkinsonian disorders. *Continuum Life-long Learning Neurology* 2004; 10(3): 42–64.
14. Frattali C, Duffy J, et al. Yes/No reversals as neurobehavioral sequela: a disorder of language, praxis or inhibitory control? *Eur J Neurol* 2003; 10: 103–10.
15. Dubois B, Slachevsky A, et al. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–8.
16. Pillon B, Blin J, et al. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: Comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1477–83.
17. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry* 1998; 65: 717–21.
18. Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects. *Handbook of Clinical Neurology* 2008; 510–21.
19. Josephs KA, Tang-Wai DF, et al. Correlation between antemortem magnetic resonance imaging findings and pathologically confirmed corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 2004; 61: 1881–4.
20. Sawle GV, Brooks DJ, et al. Corticobasal degeneration: a unique pattern of regional oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 1991; 114: 541–56.
21. Juh R, Pae CU, et al. Cerebral glucose metabolism in corticobasal degeneration comparison with progressive supranuclear palsy using statistical mapping analysis. *Neurosci Lett* 2005; 383: 22–7.
22. Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, et al. Longitudinal ocular motor study in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2000; 54: 1029–32.
23. Boeve B, Knopik D, Jicha G, et al. Longitudinal functional and clinical characterization early in the corticobasal syndrome. *Neurology* 2005; 64: A98.
24. Kompoliti K, Goetz C, Boeve B, et al. Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 1998; 55: 957–61.
25. Drubach D, Makley M, Dodd M. Manipulation of central nervous system plasticity: a new dimension in the care of neurologically impaired patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 796–800.
26. Litvan I, Goetz C, Lang, eds. *Corticobasal degeneration and related disorders*. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
27. Thomson P, Day B, Rothwell J, et al. The myoclonus in corticobasal degeneration: evidence for two forms of cortical reflex myoclonus. *Brain* 1994; 117: 35–9.
28. Graham N, Bak T, Hodges J. Corticobasal degeneration as a cognitive disorder. *Mov Disord* 2003; 18: 1224–32.
29. Graham N, Bak T, Patterson K, et al. Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurology* 2003; 61: 493–9.
30. Reed D, Johnson N, Thomson C, et al. A clinical trial of bromocriptine for treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 56: 750.
31. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et al. Frontotemporal dementia: A randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355–9.

**E. Tarasevičiūtė, M. Šešėikaitė,
E. Sakalauskaitė-Juodeikienė, G. Kaubrys, V. Budrys**

CORTICOBASAL DEGENERATION: REVIEW OF LITERATURE AND THREE CASE REPORTS

Summary

Corticobasal degeneration is a rare disease of unknown etiology. It was described by Rebeiz and colleagues as “corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia”. Clinically corticobasal degeneration manifests as parkinsonian syndrome with unilateral or asymmetric signs of extrapyramidal rigidity, myoclonus and apraxia, limb dyspraxia occurs in most subjects, and many exhibit alien hand phenomena. Corticobasal degeneration can cause nonparkinsonian clinical syndromes: the behavioural, psychoneurologic disorders, progressive nonfluent aphasia, dementia. Diagnostic criteria have been proposed, but none have been validated in a prospective study with postmortem verification, so the definite corticobasal degeneration is a neuropathologic diagnosis characterized by gliosis and large achromatic neurons that are distributed asymmetrically in frontal or parietal cortical areas and in subcortical regions. Gross pathologic similarities between corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia have been seen, and a specific tau polymorphism has been shown to link progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. Pharmacologic treatment of parkinsonian motor signs has shown a modest response rate to levodopa, clonazepam may be useful for treating myoclonus and dystonia, limited clinical experience with acetylcholinesterase inhibitors has been unrewarding. We present three clinical cases of corticobasal degeneration which were diagnosed in Vilnius university hospital Santariškių klinikos Neurology department in 2011.

Keywords: corticobasal degeneration, tauopathy, neuronal achromasia, parkinsonian syndrome, myoclonus, alien hand phenomenon, apraxia, aphasia, dementia.