

Piotr Wierzbński¹, Małgorzata Szpilewska¹, Bartosz Gmiński²,
Maciej Kuśmierk¹, Antoni Florkowski¹, Piotr Gałecki¹

ZESPÓŁ DEPRESYJNY JAKO OBJAW POSTĘPUJĄCEGO PORAŻENIA NADJĄDROWEGO. OPIS PRZYPADKU

DEPRESSION SYNDROME AS A FIRST SYMPTOM OF PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. CASE STUDY

¹Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. med. Antoni Florkowski

²Szpital im. Babińskiego w Łodzi

Publikacja oparta jest na historii choroby pacjenta hospitalizowanego w Klinice Psychiatrii Dorosłych UM w Łodzi.

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 51-letniej pacjentki, która zgłosiła się do Poradni Zdrowia Psychicznego z powodu zaburzeń nastroju oraz koncentracji uwagi i pamięci. Leczenie przeciwdepresyjne nie przyniosło oczekiwanego efektu. W wywiadzie stwierdzono powtarzające się upadki, problemy ze wzrokiem oraz zaburzenia połykania. Po pewnym czasie dołączyły się zaburzenia psychotyczne w postaci urojeń i omamów oraz zaburzenia snu. W wyniku skierowania do oddziału Klinicznego poszerzono diagnostykę. W oparciu o badanie psychiatryczne, neurologiczne oraz badania dodatkowe rozpoznano Postępujące Porażenie Nadjądrowe. Fenomenologia tego przypadku wskazuje na konieczność dokładnej analizy każdego objawu psychopatologicznego zgłaszanego przez pacjentów z uwzględnieniem ich „organiczej” etiologii.

Summary

The case of 51 year old female is presented in this study. The patient was admitted to out-patient clinic because of mood and attention disturbances. Treatment with many antidepressant drugs was ineffective. Detailed history revealed repeated collapses, impaired vision and swallowing difficulties. Shortly after the admission psychotic symptoms such as hallucinations and delusions and sleep disturbances started to occur. Her admission to the Clinic resulted in a more accurate diagnosis. Base on psychiatric and neurological

examination and additional tests Progressive Supranuclear Palsy was diagnosed. Phenomenology of the case highlight the need for a detailed analysis of each psychiatric symptoms.

Słowa kluczowe: porażenie nadjądrowe, depresja

Key words: Progressive supranuclear palsy, depression

WSTĘP

Postępujące porażenie nadjądrowe (PSP – Progressive supranuclear palsy) jest chorobą neurozwyrodnieniową mózgu w której obserwuje się zanik części grzbietowej śródmózgowia, gałki bladej i jądra niskowzgórzowego. Ponadto obserwuje się poszerzenie trzeciej i czwartej komory mózgu, wodociągu oraz odbarwienie istoty czarnej. Choroba ta nazywana jest zespołem Steele-Richardsona i Olszewskiego od nazwisk trzech patologów, którzy badając pośmiertnie osoby cierpiące na sztywność pozapiramidową, ataksję chodu, otępienie, porażenie ruchów gałek ocznych oraz porażenie rzekomoopuszkowe, stwierdzili charakterystyczne zmiany zwyrodnieniowe w moście i śródmózgowiu [1]. Opisanym zmianom makroskopowym towarzyszą zmiany mikroskopowe. Jest to przede wszystkim zanik neuronów z towarzyszącą gliozą. Obserwuje się także zwyrodnienie neurofibrylarne i nitki neuropilowe w jądrach niskowzgórzowych, jądrze miejsca sinawego, jądrach podstawnych, jądrach czerwonych, przedsionkowych oraz nerwów gałkoruchowych. Zmiany neurodegeneracyjne obejmują także gałkę bladą, istotę czarną oraz wzgórkę górną.

W korze czołowej oraz przedśrodkowej obserwuje się mniejsze zmiany neurodegeneracyjne [2]. Interesujące jest to, iż w PSP obserwuje się obecność białka tau, którego obecność wykazano także w chorobie Alzheimera, otępieniu czołowo-skroniowym oraz zwyrodnieniu korowo-podstawnym. Według klasyfikacji głównych zespołów parkinsonowskich PSP należy do zespołów parkinsonizm-plus obok, między innymi, zaniku wieloukładowego, otępienia czołowo-skroniowego, otępienia z ciałami Lewy'ego oraz postępującego zaniku gałki bladej [3].

OBJAWY PSP

W obrazie klinicznym PSP dominuje zespół hipertoniczno-hipokinetyczny. Rzadko obserwuje się drżenie spoczynkowe. Sztywność mięśni osiowych przeważa nad sztywnością kończyn, co powoduje, że sylwetka jest nadmiernie wyprostowana. Wynikiem dystonii twarzy jest pogłębienie fałdów nosowo-wargowych oraz głęboka zmarszczka pomiędzy brwiami. Często twarz wygląda na zdziwioną. Znaczne nasilenie może przybrać dyzartria oraz dysfagia. Mowa może być zamazana a w miarę postępu choroby może dojść do anatrii. Często obserwuje się zaburzenia równowagi oraz upadki. Pojawić się może zjawisko przymrożenia. Krótkotrwałe

przerywanie wykonywanej czynności jest również charakterystyczne. Do objawów ocznych możemy zaliczyć podwójne widzenie, zamazanie obrazu, trudności w czytaniu. Często pojawiają się zaburzenia ze strony powiek w postaci ich kurczu lub apraksji otwierania. Wszelkie czynności wymagające spojrzenia ku dołowi stwarzają pacjentowi trudność [4].

Zaburzenia funkcji poznawczych wydają się być immanentną częścią PSP i najczęściej przybierają postać otępienia podkorowego. Osłabienie funkcji poznawczych, kłopoty z płynną mową oraz wykonywanie czynności jedna po drugiej są istotnym problemem zaburzającym codzienne funkcjonowanie. Funkcje poznawcze wymagające zaangażowania narządu wzroku są najbardziej zaburzone. Dyzartria, bradyfrenia i hipomimiczna twarz często powodują, że pacjent wydaje się głębiej otępiały niż ma to miejsce w rzeczywistości [4].

Kryteria diagnostyczne PSP

O możliwym PSP możemy mówić, gdy w obrazie chorobowym dominuje stopniowo postępujący zespół parkinsonowski z początkiem przed 40 r.ż. Ponadto stwierdza się oftalmoplegię nadjądrową w pionie lub wolne pionowe sakkady oraz upadki we wczesnej fazie choroby. Kryteriami wykluczającymi są: przebyte zapalenie mózgu, ogniskowe objawy korowe, otępienie korowe typu alzheimerowskiego, dominujące i wczesne objawy mózdkowe, zaburzenia autonomiczne o nieznanym przyczynie, asymetria objawów parkinsonowskich, uszkodzenie OUN w badaniach neuroobrazowych, współwystępowanie choroby Whipple'a.

Prawdopodobne PSP rozpoznaje się, kiedy pacjent spełnia wyżej wymienione kryteria oraz dołączyły się u niego ograniczenia ruchów gałek ocznych w pionie i upadki we wczesnej fazie choroby. O pewnym PSP można mówić, gdy do powyższych objawów można wykazać obecność typowych zmian neuropatologicznych. Kryteriami dodatkowymi są symetryczna bradykinezja, sztywność mięśni, dystonia szyi (głównie w postaci odgięcia głowy do tyłu), słaba lub brak reakcji na lewodopę, wczesnie pojawiająca się dysfagia i dyzartria. Zaburzenia funkcji poznawczych w początkowym okresie choroby, zaburzenia myślenia abstrakcyjnego, zaburzenia płynności mowy, cechy zespołu czołowego również zaliczane są do kryteriów dodatkowych PSP.

Wymienione kryteria znacznie bardziej sprawdzają się w praktyce w przypadku pacjentów z bogatą symptomatologią. Natomiast pacjenci skąpo objawowi lub z atypowymi objawami mogą sprawić duże trudności diagnostyczne i kryteria nie zawsze mają tu pełne zastosowanie [5].

WYWIAD

Przedstawiony przypadek dotyczy 51-letniej pacjentki, która po raz pierwszy została hospitalizowana psychiatrycznie z powodu pogorszenia stanu psychicznego pod postacią spadku nastroju i napędu psychoruchowego, pogorszenia pamięci, zaburzeń koncentracji uwagi oraz problemów ze snem. Dodatkowo skarżyła się na problemy ze wzrokiem (podwójne widzenie) oraz kłopoty z połykaniem pokarmów i płynów.

Pacjentka urodziła się o czasie, nie potwierdzała występowania powikłań okołoporodowych. W dzieciństwie, wieku przedszkolnym i szkolnym nie chorowała poważnie somatycznie, negowała urazy OUN. Wywiad rodzinny co do chorób psychicznych był również negatywny. Uzyskała wyższe wykształcenie, do tej pory była aktywna zawodowo. Około rok wcześniej pojawiły się pierwsze objawy. Pacjentka doznała urazu głowy bez utraty przytomności wskutek upadku na ulicy. W wykonanych wówczas badaniach zarówno obrazowych (tomografia komputerowa głowy) jak i neurologicznych nie stwierdzono istotnych odchyłeń od normy. W ciągu następnych tygodni po upadku pacjentka stała się bardziej apatyczna, smutna oraz skarżyła się na narastające zaburzenia koncentracji uwagi oraz pamięci, które utrudniały jej wykonywanie codziennych czynności zawodowych oraz domowych. Zdarzały się powtarzające się bóle głowy oraz upadki bez epizodów niepamięci. Głównym powodem dla którego pacjentka zgłosiła się do poradni zdrowia psychicznego było jednak osłabienie funkcji poznawczych i wyraźny spadek nastroju z towarzyszącym niskim poczuciem własnej wartości. W warunkach ambulatoryjnych otrzymała wenlafaksynę w dawce 75mg/d przez dwa miesiące. Następnie z powodu braku oczekiwanego efektu przeciwdepresyjnego dokonano zmiany leczenia stosując sertralinę w dawce 50mg/d. Po kolejnych dwóch miesiącach terapii zmieniono leczenie stosując bupropion 150mg/d w monoterapii. Na żadnym etapie leczenia nie uzyskano oczekiwanego efektu przeciwdepresyjnego. Nastrój uległ względnej poprawie; jednak w zakresie napędu, lęku i zaburzeń koncentracji uwagi nie obserwowano poprawy. W międzyczasie u pacjentki wykonano rezonans magnetyczny ośrodkowego układu nerwowego, który nie ujawnił nieprawidłowości. Narastały natomiast problemy ze snem, połykaniem oraz powtarzały się upadki. Dołączyło się spowolnienie psychoruchowe. Wobec braku poprawy skierowano pacjentkę do szpitala w celu dalszej diagnostyki.

Przy przyjęciu pacjentka była zorientowana auto- i allopsychicznie prawidłowo, świadomość jasna, zaburzona siatka czasu. Skarżyła się na zaburzenia pamięci i koncentracji uwagi oraz na problemy ze snem. Nastrój był obniżony, afekt wyraźnie spłycony. Uwagę zwracała monotonna mowa, bez przydźwięku afektywnego oraz bardzo uboga mimika twarzy. Towarzyszyło temu spowolnienie psychoruchowe. Zgłaszała zaburzenia widzenia pod

postacią rozmazywania się liter i podwójnego widzenia. Ponadto od kilku tygodni potwierdzała obecność omamów węchowych. Ksobnemu nastawieniu do otoczenia towarzyszyła obecność urojeń prześladowczych. Wobec wymienionych objawów wytwórczych pacjentka była częściowo krytyczna. Nie ujawniała myśli i tendencji samobójczych.

Po wzięciu pod uwagę ujawnionych zaburzeń neurologicznych w postaci spowolnienia psychoruchowego, wzmożonej sztywności mięśni tułowia, zaburzeń postawy i chodu, problemów z prawidłowym widzeniem oraz przeanalizowaniu przebiegu choroby (od około roku stopniowe obniżenie nastroju i napędu psychoruchowego, narastające zaburzenia funkcji poznawczych, bóle głowy, powtarzające się upadki, krztuszenie się podczas jedzenia i picia) zdecydowano o konsultacji neurologicznej. W badaniu neurologicznym stwierdzono bradykinezę (maskowata twarz, chód drobnymi krokami), niewielką sztywność kończyn oraz niedowład lewych kończyn ze wzmożonymi odruchami głębokimi po tej samej stronie. Ponadto zauważalne było ograniczenie ruchomości gałek ocznych w płaszczyźnie pionowej oraz wzmożony odruch żuchwowy. W kolejnych badaniach neurologicznych nie stwierdzano niedowładu i asymetryczności odruchów.

Wykonano badanie psychologiczne. W badaniu wykorzystano następujące metody psychometryczne: testy triady psychoorganicznej - Wzrokowo-Motoryczny Test Gestalt L. Bender, Test Pamięci Figur Geometrycznych A. Bentona, Test Pamięci Form Geometrycznych Graham-Kendall; krzywą uczenia się Łurii, Symbole Cyfr – test ze skali WAIS-R(PL), Test Sortowania Kart z Wisconsin, Test fluencji słownej wg Łuckiego, odejmowanie seryjne, Test Stroopa. W badaniu psychologicznym stwierdzono cechy organicznego uszkodzenia mózgu. Wykazano zaburzenia funkcjonowania poznawczego o obrazie charakteryzującym się pogorszeniem koncentracji uwagi, obniżeniem zakresu pojemności pamięci bezpośredniej, utrudnionym przenoszeniem informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, pogorszeniem pamięci operacyjnej i funkcji wykonawczych, obniżeniem tempa uczenia się nowych informacji.

Na podstawie całości wywiadu, badań obrazowych i konsultacji wysunięto podejrzenie postępującego porażenia nadjądrowego.

Ze względu na istniejące deficyty neurologiczne u pacjentki zastosowano benserazyd z lewodopą 375mg/d. Zastosowanie atypowego leku neuroleptycznego kwetiapiny (75mg/d) pozwoliło zminimalizować objawy wytwórcze i uzyskać poprawę w zakresie snu. Po wyjściu z oddziału psychiatrycznego pacjentka skierowana została na oddział neurologiczny, gdzie potwierdzono rozpoznanie choroby Steel-Richardsona-Olszewskiego. Kontynuowano dalsze

leczenie psychotropowe oraz zmodyfikowano dawki lewodopy. Pacjentka została skierowana do leczenia ambulatoryjnego.

OMÓWIENIE

PSP jest szybko przebiegającą, postępującą i inwalidyzującą chorobą neurodegeneracyjną ośrodkowego układu nerwowego. Objawy choroby wynikają ze zmian patologicznych w określonych obszarach mózgu, m.in. jądrach podkorowych. Jądra podstawy oprócz zaangażowania w prawidłową aktywność ruchową biorą udział w regulacji nastroju i modulowaniu afektu. Ponadto pełnią ważną rolę w prawidłowych funkcjach poznawczych. Jednak w przypadku PSP uszkodzenia obejmują również inne struktury OUN takie jak korę czołową i przedśrodkową. Wydaje się, że ma to duży wpływ na fenomenologię kliniczną PSP, która jest różna od innych chorób układu pozapiramidowego m.in. choroby Parkinsona (Parkinson Disease, PD).

Wykazano, że najczęstszymi objawami neurologicznymi w PSP są zaburzenia chodu. Mogą one wystąpić u ok. 70% chorych. Występują zaburzenia ze strony narządu wzroku takie jak podwójne widzenie (u około 61% chorych) oraz apraksja gałek ocznych (u 43%). Pojawienie się upadków, problemów z mówieniem oraz podwójne widzenie w ciągu roku od początku choroby oraz wystąpienie zaburzeń połykania w ciągu 2 lat są negatywnymi czynnikami rokowniczymi dalszego przebiegu i długości trwania choroby [4].

Objawy psychiatryczne w PSP wynikają z uszkodzeń tych struktur w OUN, które mają wpływ na kontrolę afektu i zachowań emocjonalnych.

W PSP zaburzeniom funkcji ulegają przede wszystkim szlaki neuronalne łączące korę przedczołową (zwłaszcza jej struktury grzbietowo-boczne) i czołową ze strukturami podkorowymi. Z tego powodu pojawiają się częściej objawy wskazujące na organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w obrębie płata czołowego: apatia, abulia, anergia, spowolnienie psychoruchowe ale również odhamowanie. Pełnoobjawowy zespół depresyjny w przebiegu PSP występuje rzadziej niż w PD. Powodem tego może być stopień uszkodzenia szlaków dopaminergicznych, serotonergicznych oraz noradrenergicznych. Szlaki te w większym stopniu uszkodzone są w PD. Natomiast w PSP dość często występują objawy wskazujące na uszkodzenie kory czołowej, np. apatia, abulia. Apatia często może być mylnie rozpoznawana jako depresja. Warto zwrócić uwagę, że w niektórych doniesieniach apatia bez depresji występuje w większości przypadków PSP [6]. Stosowane leki przeciwdepresyjne nie przynoszą wtedy oczekiwanej poprawy. Ponadto uważa się, że częstość występowania objawów psychiatrycznych w PSP jest wysoka z powodu rozległości zmian neurozwyrodnieniowych dużo większych niż np. w PD [7].

Zaburzenia pamięci w PSP mogą być spowodowane osłabieniem transmisji cholinergiczej w obrębie kory i wzgórza. Wykazano, że zaburzenia transmisji cholinergiczej w tym obszarze są bardziej nasilone w PSP niż w PD, natomiast uszkodzenia w zakresie transmisji noradrenergicznej są mniej nasilone w PSP niż w PD. Wykazane zmiany neurochemiczne tłumaczą mniejszą częstość zaburzeń psychotycznych w PSP niż w PD, gdzie mamy do czynienia przede wszystkim ze zmianami w zakresie układu dopaminergicznego. Spadek poziomu dopaminy i nadmierna reaktywność receptorów dopaminowych zwłaszcza w układzie mezolimbicznym mogą odpowiadać za powstawanie objawów psychotycznych w PD. Nie znaczy to jednak, że zaburzenia psychotyczne pod postacią halucynacji i urojeń w PSP nie wystąpią. Mogą się pojawiać jednak zwykle nie są częste [7, 8, 9, 10, 11].

Ponadto w przebiegu PD częściej obserwujemy objawy psychotyczne będące skutkiem stosowanego leczenia dopaminergicznego. Mimo, że w przypadku PSP odpowiedzi na dopaminę nie powinno się spodziewać, zwykle w praktyce klinicznej się ją stosuje, ponieważ pewne objawy zespołu parkinsonowskiego mogą ulec zmniejszeniu. Jednak w wyniku leczenia dopaminergicznego objawy wytwórcze w postaci halucynacji rzadziej występują w PSP niż w PD. Może to wynikać z długości przebiegu choroby i tego, że w PD zwykle stosuje się leki dopaminergiczne przez dłuższy czas niż w PSP. Sam przebieg choroby w przypadku PD jest dłuższy niż w PSP. Leczenie lekami dopaminergicznymi przez długi czas może zwiększać ryzyko pojawienia się objawów wytwórczych. Wynikać to może z opisanej powyżej nadwrażliwości receptorów dopaminergicznych w śródmózgowiu [12]

PODSUMOWANIE

W przypadku opisywanej pacjentki wydaje się, że pierwszym objawem PSP była apatia, na którą nałożyły się zaburzenia depresyjne. Dość wcześnie w przebiegu choroby pojawiły się upadki i zaburzenia połykania. Nieskuteczność dwóch terapii farmakologicznych depresji oraz utrzymujące się dodatkowe objawy zaburzeń funkcji poznawczych były wskazaniem do hospitalizacji, która wyjaśniła etiologię istniejących zaburzeń. Pojawienie się objawów psychotycznych wskazywałoby na atypowość przebiegu PSP u tej chorej. Zastosowanie kwetiapiny spowodowało poprawę w zakresie objawów wytwórczych, natomiast zastosowanie leku dopaminergicznego spowodowało poprawę w zakresie istniejących zaburzeń neurologicznych: poprawę chodu, zmniejszyło spowolnienie psychoruchowe oraz maskowatość twarzy. Stwierdzony w pierwszym badaniu neurologicznym niedowład lewych kończyn ze wzmożonymi odruchami głębokimi nie był obserwowany w późniejszych badaniach. Sugerować to może krótki przemijający atak niedokrwienia wynikający

prawdopodobnie z hipotensyjnego działania leków, lub jest wynikiem subiektywności badania neurologicznego [13].

Rozpoznanie PSP na początku choroby jest trudnym zadaniem. Wiele z jej objawów, zwłaszcza w początkowym okresie, może manifestować się zaburzeniami psychicznymi. Dokładny wywiad i badanie stanu psychicznego pacjenta połączone z dokładną oceną neurologiczną popartą badaniami obrazowymi pozwoli skuteczniej rozpoznawać i wcześniej leczyć tę chorobę.

Adres do korespondencji:

Klinika Psychiatrii Dorosłych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Szpital im. J. Babińskiego, Oddział XIB,

ul. Aleksandrowska 159, 91-229 Łódź.

Piśmiennictwo

1. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogenous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10:333-359.
2. Pastor P, Tolosa E. Progressive supranuclear palsy: clinical and genetic aspects. *Curr Opin Neurol* 2002; 15:429-437.
3. Tanner CM, Goldman SM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Neuroepidemiology* 1996; 14:317-335.
4. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees AJ, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. *Neurology* 2003; 60:910-916.
5. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallet M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47:1-9.
6. Lubarsky M, Juncos JL. Progressive supranuclear palsy a current review. *Neurologist* 2008; 14(2):79-88.
7. Litvan I. Extrapiramidal disorders and frontal lobe function, in *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*, edited by Miller BL, Cummings JL. New York, Guilford, 1999: 349-421.
8. Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA. In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1996; 40:399-410.
9. Minagar A, Shulman LM, Weiner WJ. Transderm-induced psychosis in Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 53:433-434.
10. Shinotoh H, Namba H, Yamaguchi M, Fukushi K, Nagatsuka S, Iyo M, Asahina M, Hattori T, Tanada S, Irie T. Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999; 46:62-69.
11. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric Symptoms of Patients With Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001; 13:42-49.
12. Klawans HL, Goetz C, Nausieda PA, Weiner WJ. Levodopa-induced dopamine receptor hypersensitivity. *Trans Am Neurol Assoc* 1977; 102:80-83.
13. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Saver JL, Sherman DG. Transient ischemic attack – proposal for a new definition. *N Engl J Med*. 2002; 347(21):1713-6.