

Posterioorne kortikaalne atroofia – nägemishäirena avalduva varajase algusega Alzheimeri tõve haigusjuhu kirjeldus

Juhan Reimand^{1, 2, 3}, Mairi Zopp⁴, Heivi Varus⁴, Silja Kullamaa⁵, Mari-Liis Laanetu⁴, Margus Lõokene⁴, Katrin Gross-Paju⁶, Eduard Maron⁴, Äli Roose¹, Malle Paris¹, Sergei Nazarenko³

Eesti Arst 2019;
98(11):664–668

Saabunud toimetusse:
13.09.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
29.10.2019
Avaldatud internetis:
20.12.2019

¹ Põhja-Eesti Regionaalhaigla radioloogiakeskus,
² Amsterdami Ülikoolihaiglate Alzheimeri tõve keskus,
³ Tallinna Tehnikaülikooli tervisetehnoloogiate instituut,
⁴ Põhja-Eesti Regionaalhaigla psühhiaatrikliinik,
⁵ Põhja-Eesti Regionaalhaigla neuroloogiakeskus,
⁶ Lääne-Tallinna Keskhaigla närvihaiguste kliinik

Kirjavahetajaautor:
Juhan Reimand
jreimand@gmail.com

Võtmesõnad:
Alzheimeri tõbi, posterioorne kortikaalne atroofia, amüloid

Posterioorne kortikaalne atroofia on kliinilis-radioloogiline sündroom, mille puhul esineb süvenev nägemis-ruumilise taju ning ruumisuhete häirumine koos radioloogiliselt avalduva parietooktsipitaalse atroofiaga. Sündroomi peamiseks põhjustajaks peetakse tänapäeval Alzheimeri tõbe, kuid võrreldes klassikalise Alzheimeri tõvega on patsiendid haigestudes nooremad ning haiguse algstaadiumis ei esine neil mäluhäireid. Artiklis on kirjeldatud posterioorse kortikaalse atroofiaga haigusjuhu interdistsiplinaarset käsitlemist 54aastasel naispatsiendil. Kirjeldatud haigusjuht näitab, et teadmata etioloogiaga nägemishäirega patsiendil tuleks diferentsiaaldiagnostiliselt kahtlustada ka neurodegeneratiivset haigust.

ANAMNEES

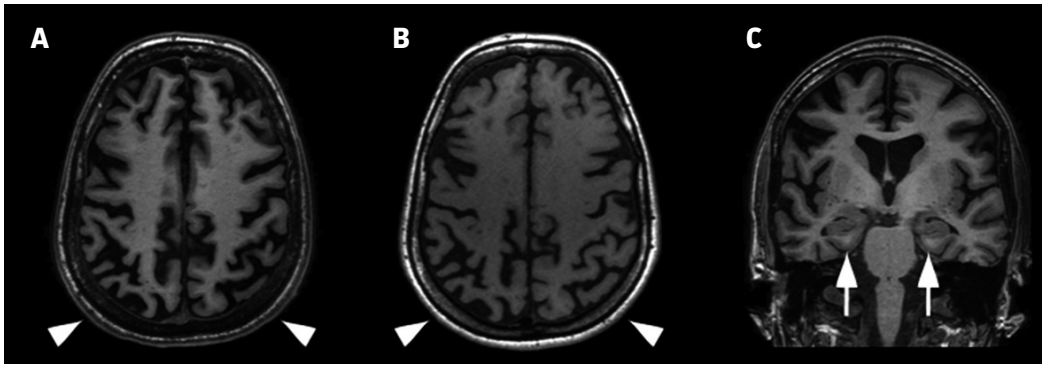
54aastane naine pöördus psühhiaatri vastuvõtule ligikaudu kolme aasta jooksul süvenenud nägemis- ning toimetulekuraskuste tõttu (vt tabel 1). Patsient oli varem korduvalt käinud optometrismi ja silmaarsti konsultatsioonidel, kus silmahaigust ei tuvastatud, kuid soovitati täpsustavaid neuroloogilisi ja/või psühhiaatrilisi uurimusi. Seejärel pöördus patsient neuroloogi vastuvõtule, kus kaebuste ning neuropsühholoogilise testimise põhjal jäi kahtlus

täpsustamata tekkepõhjusega neurodegeneratiivse haiguse suhtes.

Patsient on keskeriharidusega ning varem pidanud mitmeid ameteid. Süvenevad kaebused põhjustasid tõsiseid toimetulekuraskusi, mistõttu patsient lõpetas töötamise ning autojuhtimise ja liikus tänaval vaid lähedaste saatel. Anamneesis peatraumat ega perekonnas neurodegeneratiivseid haigusi patsiendile teadaolevalt ei ole olnud. Kaasuva haigusena oli patsiendil ravimitega kontrolli all olev kõrgvererõhktõbi.

Tabel 1. Patsiendi kaebused

Tunneb ära üksikuid tähti, kuid ei suuda tähti sõnaks kokku lugeda (nt televiisorist subtiitrite lugemisel)
Käekiri on muutunud; ei suuda sõnu otse kirjutada
Numbritest arusaamine on muutunud raskeks
Raskused riietumisel, nõopide kinnitamisel; ei tunne ära riidesemete eesmiste tagumist poolt
Raskused lähedal asetsevate esemete märkamisel; kaugused tunduvad olevat paigast ära, nägemine ebaterav
Ei märka lusikat tassis; võtab tassi tagurpidi kätte
Autoklaas näib must, mistõttu patsient ei näe tänaval toimuvat; ei oska autouksi avada
Õues töötades jätab osa lehti riisumata või osa murust niitmata
Kaupluses ei tee toodetel vahet; värvikirevus ajab segadusse
Kaupluses makstes ei oska pangakaarti makseterminali sisestada; PIN-koodi teab, kuid ei suuda vajutada vajalikke nuppe



Pilt 1. Magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring. T1-kaalutud kujutistel ilmnes aju mahu vähenemine mõlemal pool parietaalsagarates (nooletipud, A). Leid on võrreldes 2 aasta taguse MRT-uuringuga süvenenud (nooletipud, B). Temporomesiaalsete struktuuride atroofiat uuringul ei ilmnenud (nooled, C).

ARSTLIK LÄBIVAATUS

Läbivaatusel oli patsient ajas ja ruumis orienteeritud, mõttekäigu kiirus tavapärane ja loogiline, patsient oli kurvameelne. Meelepetteid ega luulumõtteid ta ei avaldanud. Esinesid agnoosia ning apraksia tunnused, mäluhäirele viiteid ei olnud. Patsient oli häiritud asjaolust, et diagnoos on endiselt ebaselge. Kognitiivset võimekust hindava sõeluuringutesti – vaimse seisundi mini-uuringu (*Mini-Mental State Examination*, MMSE) – tulemus oli 30 võimalikust 23 punkti, s.t vähem kui eakohane äralõikepunkt. Tavapärasel neuroloogilisel läbivaatusel kõrvalekaldeid ei esinenud.

LABORATOORSED ANALÜÜSID

Sõeluuringutestid HIVi ja süüfilise sedastamiseks neile haigustele ei viidanud. Varem tehtud liikvori tavaanalüüs oli haigusliku leiuta, lisaks oli varem välistatud borrelioos. Vereanalüüsides ilmnes kaasuvana mõnevõrra vähenenud foolhappe sisaldus.

NEUROPSÜHHOLOOGILINE HINDAMINE

Neuropsühholoogilisel uuringul oli nägemisinfo töötlemisel esiplaanil mõõdukas kognitiivne düsfunktsioon, mis takistas kirjalike ja käeliste testide tegemist. Esines väljendunud visuaalne agnoosia – patsient suutis eristada pildidel üksikuid väga väikeste detaile, kuid ei suutnud neid tervikuks kokku panna. Kaasuvana ilmnesid häired ka täidesaatvates võimetes (oma tegevuse sihipärasel planeerimisel ja organiseerimisel), tähelepanu jagamisel, foneemilises voalavuses. Mälufunktsioonid (sh õppimisvõime, episoodiline mälu, sõnade meenutamine

ning äratundmine, info hilisem reprodutseerimine) olid säilinud eakohasel tasemel.

Võrreldes varasema neuropsühholoogilise hindamisega 8 kuud tagasi, mil tulemused olid kerge dementsuse tasemel, oli nüüd märgata kognitiivsete funktsioonide edasist halvenemist nii nägemis-ruumilistes oskustes, tähelepanus kui ka täidesaatvates võimetes.

Magnetresonantstomograafia

Patsiendile tehti magnetresonantstomograafiline (MRT) uuring peajust, et hinnata võimalikku muutust varasemaga võrreldes. Peaju MRT-uuringul ilmnes mõlemal pool parietaalsagarate mahu vähenemine: tagumise kortikaalse atroofia skaalal oli skoor kaks punkti maksimaalsest kolmest (vt pilt 1a). Võrreldes 2 aasta taguse peaju-uuringuga oli parietaalsagarate maht vähenenud (vt pilt 1b). Ajukoe kogumaht ning temporomesiaalsed ajustruktuurid olid eeldatava eakohase normi piires: mediaalse temporaalse atroofia (MTA) skaalal oli mõlemal poolel skoor 0–1 punkti võimalikust neljast (vt pilt 1c) ning üldise kortikaalse atroofia (CGA) skaalal 1 punkt võimalikust kolmest. MRT-leid viitas neurodegeneratiivse haiguse võimalikkusele, esmalt tuli diferentsiaaldiagnostiliselt arvesse Alzheimeri töbi (AT) või Lewy kehade dementsus. Kaasuvana esines mõlemal pool mittespetsiifilisi valgeainekoldeid, Fazekase skaalal oli skoor 1–2.

METABOLISMI HINDAMINE POSITRONEMISSIOON- TOMOGRAAFIAL

Neurodegeneratiivse haiguse kahtluse kinnitamiseks tehti (^{18}F) fluorodeoksü-

glükoos-positronemissioontomograafia (FDG-PET). FDG-PET-uuringul ilmnes ajukoe oluline metabolismi vähenemine mõlemal pool parietaalsagarates, temporaalsagarate tagaosades, *precuneus*'es ja *gyrus cingularis posterior*'is, osutades AT-le. Kaasuvana esines mõõdukas hüpometabolism mõlemal pool kuklasagaras primaarse visuaalse korteksi piirkonnas (vt pilt 2), mis on AT-le ebatüüpiline leid ning võib sobida Lewy kehadega dementsus.

AMÜLOIDISISALDUSE HINDAMINE POSITRONEMISSION-TOMOGRAAFIAL

Alzheimeri tõvele iseloomuliku patoloogilise amüloidvalgu ladestumise hindamiseks tehti patsiendile flutemetamooliga (¹⁸F) PET-uuring. Flutemetamooliga (¹⁸F) PET-uuringu leidu hinnatakse haiguslikuks, kui peaaegu kortikaalse hallaine või *corpus striatum*'i piirkonnas esineb signaali intensiivistumine, mida põhjustab märkaine seostumine peaaegu ladestunud fibrillaarse beetaamüloidvalguga. Patsiendi flutemetamooliga

(¹⁸F) PET-uuringul ilmnes beetaamüloidi ladestumisele viitav märkaine kogunemine paremal temporaalsagaras ning vasakul *precuneus*'es (vt pilt 3), mis sobis AT-le.

DIAGNOOS

Patsiendi kaebuste, arstliku läbivaatuse, neuropsühholoogilise hindamise ning piltuuringute alusel diagnoositi kliinilis-radioloogilist posterioorse kortikaalne atroofia sündroomi, mis on etioloogiliselt tingitud ATst.

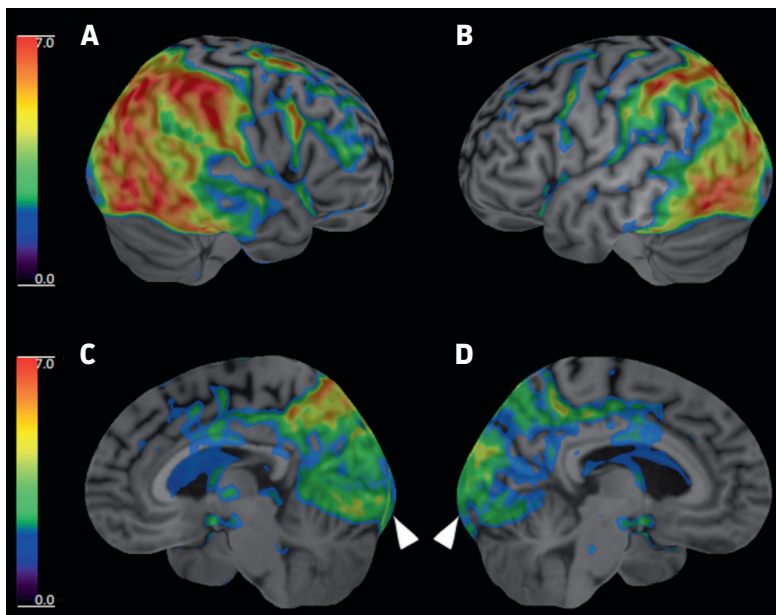
ARUTELU

Alzheimeri tõbi on valdavalt vanemas eas avalduv neurodegeneratiivne haigus, mis põhjustab ligikaudu 50–70% dementsusest (1). AT avaldub klassikaliselt esmalt lühimälu häirena, misjärel kahjustuvad muud ajufunktsioonid: keel ja kõne, pikemaajaline mälu, täidesaatvad võimed, tähelepanu, nägemis-ruumiline tajus, orientatsioon. Vananeva rahvastiku tõttu ennustatakse järgnevatel kümnenditel dementsuse levimise olulist kasvu kogu maailmas – praeguselt 50 miljonilt 131 miljoni juhtumini 2050. aastaks (2). Kuigi Eestis pole AT levimust otseselt uuritud, elab siin hinnanguliselt vähemalt 13 000 AT-patsienti (3).

Kuna klassikaline mäluhäirena avalduv AT on sotsiaalselt ja meditsiiniliselt oluline suure levimusega haigus, on üldine teadlikkus sellest suur. Vähem on tuntud AT atüüpilised variandid:

- keele ja kõne häiretena avalduv logopeeniline AT,
- nägemis-ruumitaju halvenemisega posterioorne kortikaalne atroofia,
- käitumishäiretega AT,
- akalkuuliana avalduv AT,
- kortikobasaalse sündroomina avalduv AT.

Nende variantide puhul ilmneb mälu häirumine alles haiguse hilisstaadiumis ning kognitiivse võimekuse halvenemine algab muudest kognitsiooni valdkondadest. Hinnanguliselt on 5–6% AT-juhtudest valdavalt mitteamnestilise avaldumisega (4). Atüüpilistel AT-variantidel on mitmeid sarnaseid tunnuseid. Neist kõige olulisem on asjaolu, et võrreldes klassikalise ATga avaldub haigus oluliselt nooremas eas, tavaliselt 50.–60. eluaastates. Üldiselt iseloomustab nooremas eas alanud ATd halvem prognoos, kuna kliiniline pilt on sageli atüüpiline ning see tingib diagnoosini jõudmise aja pikenemise. Neil patsientidel



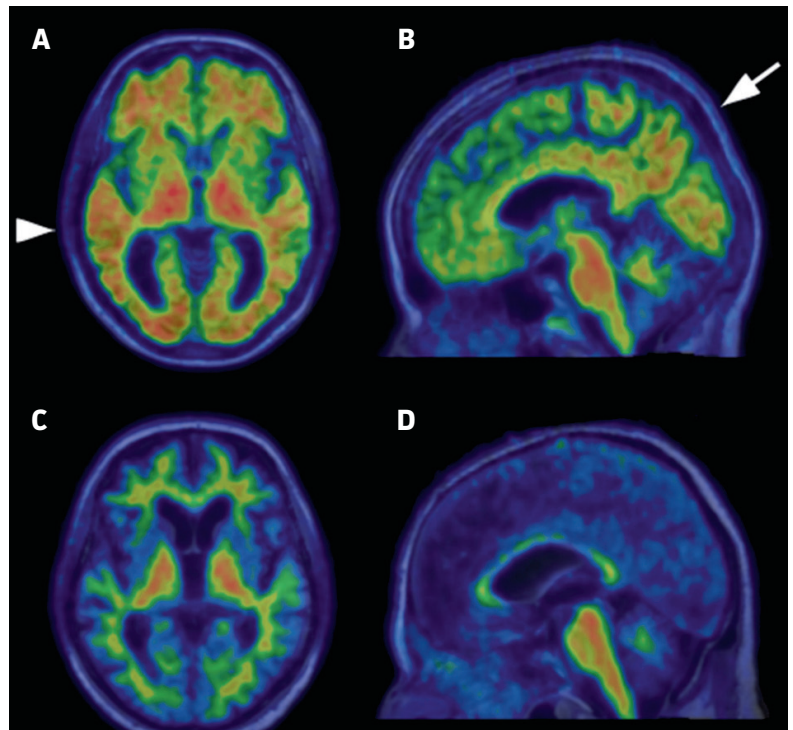
Pilt 2. FDG-PET-uuring. Pildil on kujutatud peaaegu FDG-PET-uuringul tuvastatud hüpometabolismi muster ajukoores lateraalsel (parem hemisfäär – A, vasak – B) ning mediaalsel ajupinnal (parem – C, vasak – D). Uuringu värviskaala näitab vokselhaaval z-skoorina statistilist erinevust võrreldes normaalse kognitsiooniga isikutega – punane värv tähendab statistiliselt olulisemat muutust. Uuringul ilmnes Alzheimeri tõvele sobiv väljendunud bilateraalne hüpometabolism temporaalsel ja parietaalsel (sh *precuneus*'es). Lisaks ilmnes klassikalisele Alzheimeri tõvele ebatüüpiline mõõdukas hüpometabolism kuklasagarates (nooletipud).

esineb suurem geneetiline risk, haiguse agressiivsem kulg (4).

Kirjeldatud haigusjuhu korral diagnoositud posterioorne kortikaalne atroofia on kliinilis-radioloogiline sündroom, mille puhul esineb nägemis-ruumilise taju ning ruumisuhete süvenev häirumine koos radioloogiliselt avalduva pariotookstipitaalse atroofiaga (5). Kuigi posterioorset kortikaalset atroofiat (PKA) eraldiseisva sündroomina kirjeldati esmalt juba 1980ndatel (6), jäi haiguse etioloogiline taust pikalt ebaselgeks. Tänapäeval peetakse PKA peamiseks tekkepõhjuseks ATd, kuid väiksem osa PKA-juhtudest on põhjustatud ka Lewy kehadega dementsusest, kortikobasaalsest sündroomist, prioontõvest või nende haiguste omavahelistest kombinatsioonidest (5, 7). PKA tekkepõhjuste omavaheline eristamine on võimalik nii patsiendi sümptomite eripärade kui ka täpsustavate uuringute, näiteks amüloidi visualiseerimise abil.

Posterioorse kortikaalse atroofiaga patsiendid pöörduvad esmalt sageli silmaarsti vastuvõtule, sest tunnetavad probleeme lugemisel, objektide käsitlemisel, riitumisel, auto juhtimisel (4). On kirjeldatud ka ebatüüpilisemaid sümptomeid, näiteks objektide suuruse valesti tajumist, paigal asetsevate objektide liikuvuse tajumist või ka nägemistaju 180-kraadist ümberpöördumist (8). Kuna muud kognitiivsed funktsioonid (sh ka mälu) pole haiguse algusstaadiumis häiritud, ei kahtlustata tihti neurodegeneratiivset haigust. Sarnaselt esines kirjeldatud haigusjuhu puhul PKA-le iseloomulik oluline nägemis-ruumilise taju ja ruumisuhete mõistmise häirumine, kusjuures mälu funktsioonid halvenenud ei olnud. Haiguse süvenedes lisanduvad PKAga patsientidel tavaliselt siiski sümptomid ka teistest kognitiivsetest valdkondadest (8). Haiguse lõppstaadiumis on enamik patsientidest funktsionaalselt pimedad (9).

Radioloogiliselt esineb MRT-uuringul PKA puhul peaaegu parietaalsagara mediaal- ja lateraalosa atroofia, kusjuures tavaliselt ei esine klassikalisele AT-le viitavat tempormesiaalset atroofiat (9). PKAd põhjustavat kaht peamist etioloogilist tegurit – ATd ning Lewy kehadega dementsust – ei ole tavaliselt MRT-uuringu alusel võimalik lõplikult eristada. Kuigi FDG-PET-uuringul ilmnenud ulatuslik hüpometabolism temporaal- ning parietaalsagarates on tüüpiline AT-le sobiv leid, muutis kirjeldatud



Pilt 3. Magnetresonantstomograafilise uuringuga ühildatud flutemetamooliga (^{18}F) positronemissioontomograafia. Aksiaalkujutisel (A) ilmnes märkaine kogunemine kortikaalses hallaines, enam parema temporaalsagara lateraalses korteksis (nooletipp). Sagitaalkujutisel (B) ilmnes märkaine kogunemine tugevaimalt vasakul *precuneus*'es (nool). Võrdluseks toodud amüloidnegatiivsest patsiendist kujutised (C, D), kus kortikaalset märkaine kogunemist ei esine, kuid ilmneb kasutatud märkainele iseloomulik ning kõikidel patsientidel esinev mittespetsiifiline signaali intensiivistumine valgeaines ja tsentraalses hallaines.

FDG-PET-leiu raskemini tõlgendatavaks kuklasagarate metabolismi halvenemine. Kuklasagarate hüpometabolismi FDG-PET-uuringul seostatakse traditsiooniliselt Lewy kehadega dementsusega, kuigi seda võib esineda ka ATst tingitud PKA puhul (10). Flutemetamooliga (^{18}F) PET-uuringul leidis kinnitust beetaamüloidi kuhjumine ajus, mida tänapäeval peetakse AT põhiliseks etioloogiliseks teguriks (11). Amüloidi ning sümptomaatilise AT põhjuslik seos on suurim just 50–60aastaste vanuserühmas. Vanemas earühmas on amüloidi kuhjumise ja kognitsiooni halvenemise põhjuslik seos keerulisem, sest juhuleiuna leitakse amüloidi ladestumist ka ligikaudu pooltel üle 80 aasta vanustel eakohase kognitiivse võimekusega uuritutel (12). Sellist nähtust seletatakse tänapäeval AT prekliinilise staadiumina, millest haiguse avaldumiseni võib minna üle kümne aasta (13).

¹ Radiology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
² Alzheimer Center, VU Medical Center, Amsterdam UMC, Amsterdam, Holland,
³ Institute of Health Technologies, Tallinn University of Technology, Tallinn, Estonia,
⁴ Psychiatry Clinic, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
⁵ Neurology Centre, North Estonia Medical Centre, Tallinn, Estonia,
⁶ Neurology Clinic, West Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to:
 Juhan Reimand
 jreimand@gmail.com

Keywords:
 Alzheimer's disease,
 posterior cortical atrophy,
 amyloid pathology

Kuigi ATst tingitud PKA puhul pole eraldi ravimiuuringuid tehtud, peetakse üksikute haigusjuhtude alusel sarnaselt klassikalise ATga näidustatuks ravi atsetüülkoliinesteri inhiibitoritega (9). Süvenev nägemiskaotus koos säilinud haigusteadlikkusega põhjustab sageli ka ravi vajavat väljendunud ärevust ja depressiooni (8). Väga oluline koht patsiendi toimetuleku toetamisel on mittefarmakoloogilistel sekkumistel, sh patsiendi nõustamisel, kodus ebavajalike ja segadust tekitavate objektide eemaldamisel, oluliste esemete värvidega märgistamisel või ka häältuvastustehnoloogia kasutamisel (9).

KOKKUVÕTE

Kirjeldatud haigusjuht näitab, et teadmata etioloogiaga nägemishäirega patsiendil tuleks diferentsiaaldiagnostiliselt kahtlustada ka neurodegeneratiivset haigust. Keeruliste haigusjuhtude korral on abi interdistsiplinaarsest lähenemisest, mis hõlmab nii patsiendi kliinilist käsitlust, neuropsühholoogilist hindamist kui ka piltagnostikat. Alzheimeri tõve diagnoosi aitab vajaduse korral kinnitada amüloidagnostika.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Haigusjuhu ülevaade on koostatud rahvusvahelise aatomienergiaagentuuri (International Atomic Energy Agency, IAEA) koordineeritud koostööprojekti „Piltagnostika ja biomarkerite uurimine kaasuvate haigustega varase staadiumi Alzheimeri tõve korral“ (Enhancing Capacity of Neuroimaging and Biomarkers: Application in Early-stage Alzheimer's Disease with Comorbidities) raames.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol* 2016;15:455–532.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer report 2015 the global impact of dementia. *Alzheimer's Disease International* 2015;1–82.
3. Linnamägi Ü, Taba P, Gross-Paju K jt. Alzheimeri tõve diagnostika ja ravijuhis. 2017. <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/2/alzheimeri-tove-diagnostika-ja-ravi>
4. Mendez MF. Early-onset Alzheimer disease and its variants. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019;25:34–51.
5. Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimer's Dement* 2017;13:1–15.
6. Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy [see comments]. *Arch Neurol* 1988. doi:10.1001/archneur.1988.00520310107024.
7. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: A clinicopathologic series. *Neurology* 2004;63:1175–80.
8. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012;11:170–8.
9. Schott JM, Crutch SJ. Posterior cortical atrophy. *Contin Lifelong Learn Neurol* 2019. doi:10.1212/CON.0000000000000696
10. Laforce R, Tosun D, Ghosh P, et al. Parallel ICA of FDG-PET and PiB-PET in three conditions with underlying Alzheimer's pathology. *NeuroImage Clin* 2014. doi:10.1016/j.nicl.2014.03.005
11. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2018;14:535–62.
12. Jansen WJ, Ossenkoppele R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1924–38.
13. Jack C. Hypothetical Pathological cascade in Alzheimer's disease. *Lancet* 2010;9:1–20.

SUMMARY

Posterior cortical atrophy: a case report of early onset Alzheimer's disease with visuospatial dysfunction

Juhan Reimand^{1,2,3}, Mairi Zopp⁴, Heivi Varus⁴, Silja Kullamaa⁵, Mari-Liis Laanetu⁴, Margus Lõokene⁴, Katrin Gross-Paju⁶, Eduard Maron⁴, Äli Roose¹, Malle Paris¹, Sergei Nazarenko³

We present a clinical case report of posterior cortical atrophy (PCA) due to Alzheimer's disease. PCA is a clinico-radiological syndrome, characterized by progressive visuospatial and perceptual deficits and atrophy of posterior brain regions. PCA as well as other atypical variants of AD have a relatively young onset age (prior to the age of 65) and memory is usually preserved at the earlier stages of the disease. Therefore, a neurodegenerative disease is often not suspected and diagnosis is delayed. Our case report illustrates that the diagnosis of PCA should be considered in patients with progressive visual dysfunction of an unknown etiology. Amyloid diagnostics can be used to confirm the clinical diagnosis of Alzheimer's disease, especially in cases with atypical clinical presentation.