proLékaře.cz | 17.5.2024

doi: 10.14735/amcsnn2018205

Follow-up pacientů s idiopatickou poruchou chování v REM spánku – fenokonverze do parkinsonského syndromu a demence

Patients with idiopathic REM sleep behavior disorder follow-up – phenoconversion into parkinsonian syndrome and dementia

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.
The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.
Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

P. Peřinová[1], L. Plchová[1], J. Bušková[1,2], D. Kemlink[1], V. Ibarburu Lorenzo Y Losada[1], S. Dostálová[1], T. Vorlová[1], K. Šonka[1]

[1] Centrum pro poruchy spánku a bdění, Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd 1. LF UK a VFN v Praze
[2] Oddělení spánkové medicíny, Národní ústav duševního zdraví, Klecany a 3. LF UK, Praha

MUDr. Pavla Peřinová
Centrum pro poruchy spánku a bdění
Neurologická klinika a Centrum klinických neurověd
1. LF UK a VFN v Praze
Kateřinská 30
120 00 Praha 2
e-mail: pavla-perinova@seznam.cz

Přijato k recenzi: 20. 9. 2017
Přijato do tisku: 30. 1. 2018

Souhrn

Úvod a cíl studie: Idiopatická porucha chování v REM spánku (iRBD) je považována za iniciální stadium neurodegenerativních onemocnění z okruhu synukleinopatií. Cílem naší studie bylo zhodnotit fenokonverzi do parkinsonského syndromu a demence u pacientů s iRBD. *Metodika:* Retrospektivní studie u pacientů s iRBD, kteří byli diagnostikováni v Centru pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze před rokem 2015. Konverze byla zjišťována z lékařské dokumentace neurologicky sledovaných nemocných a strukturovaného interview doplněného informacemi od praktického lékaře. Vývoj bylo možné zhodnotit u 34 pacientů (26 mužů, 8 žen). *Výsledky:* Medián věku v době začátku příznaků iRBD byl 62 (41–83) let, medián věku stanovení diagnózy byl 67 (46–83) let a medián doby sledování 5 (1–14) let. U 11 pacientů (32,4 %) byla stanovena diagnóza neurodegenerativních onemocnění: Parkinsonovy nemoci (čtyři případy), demence s Lewyho tělísky (tři případy), multisystémové atrofie (jeden případ) a blíže nespecifikované demence (tři případy). U čtyř pacientů byly přítomny extrapyramidové symptomy nesplňující kritéria parkinsonského syndromu. Podíl pacientů, kteří zkonvertovali za dobu 5 let od vzniku příznaků, byl 20,6 % (95% CI 10,4–36,8 %). Medián latence fenokonverze u pacientů, kteří již konvertovali, byl 5 (1–27) let. *Závěr:* Fenokonverze iRBD v našem souboru nemocných dosahuje podobné míry jako v jiných sledovaných kohortách, což naznačuje, že i ve středoevropské převážně slovanské populaci iRBD lze považovat za iniciální stadium neurodegenerace s patologickým ukládáním alfa synukleinu.

Abstract

Background and aim: Idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD) is regarded as the initial stage of neurodegenerative diseases, especially synucleinopathies. The aim of this study was to evaluate the phenoconversion into parkinsonian syndrome and dementia in patients diagnosed with iRBD. *Methods:* This is a retrospective study comprising of patients diagnosed with iRBD prior to 2015 at the Centre for Sleep and Wake Disorders, Department of Neurology, First Faculty of Medicine, Charles University and General University Hospital in Prague. Conversion was explored from medical documentation of neurologically followed-up patients and structured interview, as well as using information provided by general practitioners. We were able to assess the development in 34 of these patients (26 males, 8 females). *Results:* The median age of iRBD symptom onset was 62 (41–83) years, the median age at iRBD diagnosis was 67 (46–83) years and the median follow-up was 5 (1–14) years. Eleven (32.4%) patients displayed symptoms indicating phenoconversion into the following subgroups: Parkinson's disease (four patients), Lewy body dementia (three patients), multiple system atrophy (one patient) and dementia which was not further specified (three patients). Four patients displaying mild extrapyramidal symptoms did not meet Parkinsonian syndrome criteria. The ratio of patients who developed a defined neurodegenerative disease within 5 years from the iRBD symptom onset was 20.6% (95% CI 10.4–36.8%). The median latency of phenoconversion patients with conversion was 5 (1–27) years. *Conclusion:* The iRBD phenoconversion in our patient population is similar to that of other studied cohorts, suggesting that also in the Central European predominantly Slavic population, iRBD can be considered as the initial stage of neurodegeneration with pathological alpha synuclein deposition.

Klíčová slova
porucha chování v REM spánku – neurodegenerace – synukleinopatie

Key words
REM sleep behavior disorder – neurodegeneration – synucleinopathy

Práce vznikla za podpory grantu MZ ČR AZV-16-28914A.

proLékaře.cz | 17.5.2024

Úvod

Porucha chování v REM spánku (REM sleep behavior disorder; RBD) je parasomnie charakterizovaná poruchou svalové atonie v REM spánku a abnormálními behaviorálními projevy z ní vyplývajícími. Typicky se jedná o vokalizace a komplexní pohyby, např. údery, kopy či gestikulace, prováděné v rámci uskutečňování snové představy. Vokalizace pohyby často doprovází, může se však vyskytovat samostatně a být jediným behaviorálním projevem. Pohyby nezřídka vedou k poranění nemocného či jeho spolunocležníka [1].

Sekundární RBD doprovází neurodegenerativní nemoci se střádáním alfa synukleinu (tj. Parkinsonovu nemoc, demenci s Lewyho tělísky a multisystémovou atrofii), narkolepsii a vzácně ložiskové kmenové léze. V nepřítomnosti neurologického onemocnění, které je s výskytem RBD spojováno, je RBD považována za idiopatickou (iRBD) [2]. Výskyt iRBD v neselektované populaci se uvádí 0,5–1,3 %; ve věku nad 60 let je prevalence až 2 % s převahou u mužského pohlaví [3,4]. Diagnostika se opírá o anamnézu behaviorálních projevů – pohyby a vokalizace, které naznačují uskutečňování snu, a polysomnografický průkaz poruchy svalové atonie během REM spánku [1].

V posledních letech se objevily práce popisující konverzi iRBD do Parkinsonovy nemoci, demence s Lewyho tělísky a multisystémové atrofie [5–7], proto jsme se rozhodli prověřit výskyt tohoto jevu u nemocných diagnostikovaných na našem pracovišti.

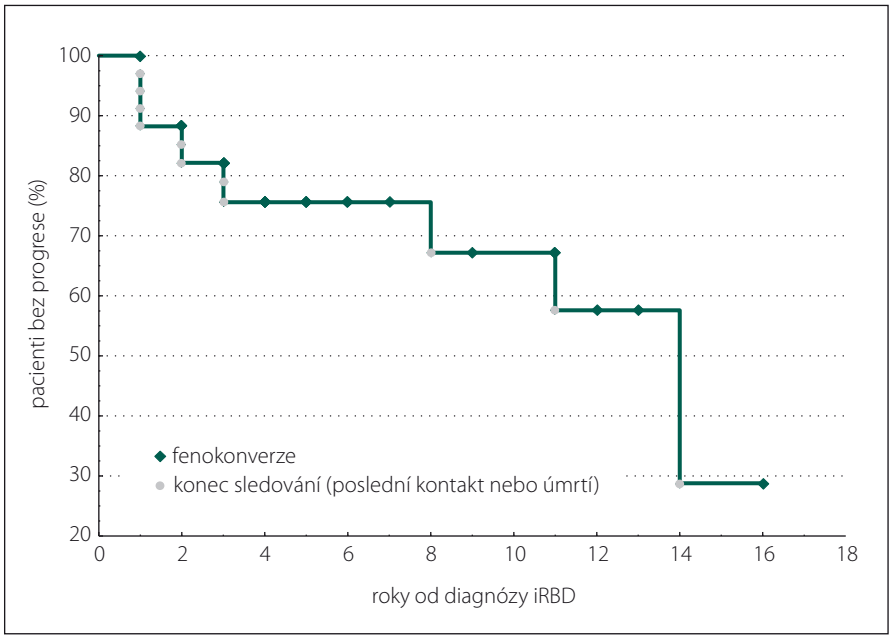
Soubor a metodika

V této retrospektivní studii jsme hodnotili vývoj klinického obrazu dospělých pacientů s iRBD diagnostikovaných v Centru pro poruchy spánku a bdění Neurologické kliniky 1. LF UK a VFN v Praze před rokem 2015. Všichni nemocní byli v době stanovení diagnózy podrobně neurologicky a polysomnograficky vyšetřeni a splňovali diagnostická kritéria ICSD3 [1]. Pro nemocné, kteří byli diagnostikováni před rokem 2014, kdy byla publikována ICSD3, byla dle dokumentace pečlivě ověřena plná shoda s diagnostickými kritérii ICSD3 (tab. 1).

Doba sledování je vymezena rokem stanovení diagnózy iRBD a rokem poslední kontroly nebo úmrtím pacienta. Část nemocných byla longitudinálně sledována na našem pracovišti (22 pacientů), 1 nemocný na jiném neurologickém pracovišti, které nám poskytlo informace o jeho zdravotním stavu, a u části nemocných byly získány informace o jejich zdravotním stavu podrobným strukturovaným interview po telefonu doplněným informacemi od praktického lékaře (11 pacientů). Klinický stav v době posledního kontaktu jsme rozřadili do tří skupin: 1. pacienti s nepochybným neurodegenerativním onemocněním z okruhu synukleinopatií; 2. pacienti s nálezem drobné extrapyramidové symptomatiky nesplňující kritéria parkinsonského syndromu; 3. pacienti bez motorického či kognitivního deficitu odpovídajícího neurodegenerativnímu onemocnění. U žádného pacienta bez podrobného kontrolního vyšetření (pouze telefonická kontrola a informace od praktického lékaře) nebylo podezření, že by mohl být zařazen do skupin 1 nebo 2. Za věk začátku příznaků byl označen věk prvních obtíží sdělený pacientem nebo v případě nejistoty věk stanovení diagnózy iRBD (u tří pacientů).

Tab. 1. Diagnostická kritéria RBD podle Mezinárodní klasifikace poruch spánku z roku 2014 (kritéria A–D musí být splněna).

A.	Opakované epizody vokalizací a/nebo komplexního chování s pohybem vázané na spánek.
B.	U těchto epizod je dokumentováno polysomnogafií, že se vyskytují během REM spánku, nebo se na podkladě anamnézy uskutečňování snů předpokládá jejich výskyt v REM spánku.
C.	Polysomnografický záznam ukazuje REM spánek bez atonie.
D.	Porucha není lépe vysvětlena jinou poruchou spánku, duševním onemocněním, užitím/užíváním léků nebo jiných látek.



Graf 1. Počet pacientů bez neurodegenerativního onemocnění v čase od stanovení iRBD diagnóz.

Graph 1. Phenoconversion free patients according to the time of iRBD diagnosis.

Výsledky

Celkový počet nemocných, kterým byla v období 2001–2015 stanovena diagnóza iRBD, je 38. Informace umožňující zhodnocení vývoje byly dostupné u 34 nemocných (26 mužů a 8 žen) a dále uvedené výsledky se týkají pouze této kohorty. Medián věku stanovení diagnózy byl 67 (46–83) let.

Medián věku pacientů v době začátku příznaků iRBD byl 62 (41–83) let a trvání příznaků v době stanovení diagnózy bylo 3 (0–16) roky. Důvodem první návštěvy na našem pracovišti byly nejčastěji symptomy naznačující RBD: motoricky neklidný spánek s hlasovým doprovodem, pády z lůžka a úrazy (zlomenina prstu, podlitiny apod.). Druhým nejčastějším důvodem vyšetření bylo podezření na obstrukční spánkovou apnoe (OSA),

proLékaře.cz | 17.5.2024

přičemž podrobným odebráním anamnézy a následným polysomnografickým vyšetřením byla zjištěna iRBD.

Medián sledování byl 5 (1–14) let. U 11 pacientů (32,4 %) byla v průběhu tohoto sledování stanovena diagnóza některého z neurodegenerativních onemocnění. Konkrétně šlo o diagnózu Parkinsonovy nemoci ve čtyřech případech, demence s Lewyho tělísky ve třech případech, multisystémové atrofie v jednom případě a blíže nespecifikované demence ve třech případech (skupina 1). U dalších čtyř pacientů (11,8 %) byly přítomny extrapyramidové symptomy nesplňující kritéria parkinsonského syndromu (jemný posturální tremor horních končetin s jednostrannou převahou, snížení synkinez, lehká anteflexe trupu, hraniční bradykineze a rigidita – skupina 2). Do skupiny 3 (bez neurologických příznaků) patřilo 19 pacientů (55,8 %). K úmrtí za dobu sledování došlo u tří pacientů, u jednoho ve sledování jiným zdravotnickým zařízením v důsledku marazmu při blíže neurčené demenci (zařazen do skupiny 1), u dvou pak z důvodu onemocnění, která nemají s RBD souvislost (cévní mozková příhoda a karcinom ledviny, zařazeni do skupiny 3). Medián konverze do manifestní neurodegenerativní choroby od doby vzniku příznaků iRBD u pacientů, kteří vyvinuli parkinsonský syndrom nebo demenci, byl 5 (1–27) let a medián od stanovení diagnózy do rozvoje 2 (1–14) roky.

Za 5 let od vzniku příznaků zkonvertovalo 7 nemocných, tj. 20,6 % ze všech iRBD pacientů (95% CI 10,4–36,8 %). Míra fenokonverze v čase od doby stanovení diagnózy iRBD je zobrazena v grafu 1.

Diskuze

V našem souboru pacientů jsme našli velkou míru fenokonverze iRBD, konkrétně se tak za dobu sledování 5 (1–14) let stalo u 32,4 % pacientů s mediánem latence konverze od vzniku příznaků 5 (1–27) let. Zajímavé je porovnání se zahraničními pracemi. Iranzo et al uvádějí, že riziko rozvoje manifestní neurodegenerace je 33,1 % během 5 let, 75,7 % během 10 let a 90,9 % během 14 let od stanovení diagnózy [8]. Obdobně Postuma et al shrnuli, že za dobu 5 let trvání iRBD se tak stane u 25–40 % pacientů, za 10 let u 40–65 % pacientů a v delší perspektivě je tato pravděpodobnost ještě vyšší [9]. V našem sledování byla fenokonverze za 5 let od vzniku příznaků patrná u 20,6 %, což je méně než v jiných studiích. Rozdíl může být zapříčiněn více faktory. Soubor našich nemocných je malý a nebyl systematicky sledován a trvání sledování bylo krátké. Menší podíl fenokonvertovaných může způsobit relativně malá informovanost a menší vnímavost k příznakům RBD navozující pozdější subjektivní datování vzniku této nemoci. Dále je to velký podíl náhodně zjištěných nemocných původně přijatých pro podezření pouze na OSA, protože tito nemocní nepovažovali příznaky RBD za významné, a tedy jejich odhad trvání je pravděpodobně kratší. Nelze také vyloučit nezaznamenání nové symptomatiky praktickým lékařem. Vzhledem k tomu, že jde dle našeho mínění o první studii konverze iRBD u středoevropské převážně slovanské populace, nabízí se i možnost etnické rozdílnosti v míře konverze, i když literatura etnickou různost fenokonverze iRBD zatím nenaznačuje.

Naše retrospektivní studie potvrzuje představu, že iRBD je významný prediktor rozvoje parkinsonského syndromu a demence. Vyhledávání iRBD v populaci má nejen význam pro zahájení symptomatické terapie zabraňující úrazům a snižující nepříjemný obsah snů, ale dává také možnost vyhledávat nemocné, kteří budou moci být léčeni neuroprotektivní léčbou, jejíž vstup do medicíny je očekáván [10,11].

Limitací této práce je její retrospektivní charakter a rozdílná kvalita informací o zdravotním stavu v dalším vývoji.

Závěr

V našem souboru pacientů s iRBD jsme zjistili 20,6 % (95% CI 10,4–36,8 %) fenokonverzi do parkinsonského syndromu a demence v prvních 5 letech od vzniku příznaků, což podporuje představu, že iRBD je ve význačném procentu případů iniciální stadium neurodegenerace s patologickým ukládáním alfa synukleinu.

Literatura

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, USA: American Academy of Sleep Medicine 2014.

2. Boeve BF, Silber MH, Saper CB et al. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. Brain 2007; 130(11): 2770–2788. doi: 10.1093/brain/awm056.

3. Pujol M, Pujol J, Alonso T et al. Idiopathic REM sleep behavior disorder in the elderly Spanish community: a primary care center study with a two-stage design using video-polysomnography. Sleep Med 2017; 40: 116–121. doi: 10.1016/j.sleep.2017.07.021.

4. Kang SH, Yoon IY, Lee SD et al. REM sleep behavior disorder in the Korean elderly population: prevalence and clinical characteristics. Sleep 2013; 36(8): 1147–1152. doi: 10.5665/sleep.2874.

5. Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. Lancet Neurol 2006; 5(7): 572–577. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70476-8.

6. Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. Sleep Med 2013; 14(8): 744–748. doi: 10.1016/j.sleep.2012.10.009.

7. Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A et al. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: longitudinal assessment in a REM sleep behavior (RBD) cohort. Mov Disord 2017; 32(6): 865–873. doi: 10.1002/mds.26989.

8. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: Study in 174 Patients. PLoS ONE 2014; 9(2): e89741. doi: 10.1371/journal.pone.0089741.

9. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder and prodromal neurodegeneration - where are we headed? Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y) 2013; 3: pii. doi 10.7916/D8N879HS.

10. Stefanova N, Wenning GK. Review: Multiple system atrophy: emerging targets for interventional therapies. Neuropathol Appl Neurobiol 2016; 42(1): 20–32. doi: 10.1111/nan.12304.

11. Hao C, Wang W, Wang S et al. An overview of the protective effects of chitosan and acetylated chitosan oligosaccharides against neuronal disorders. Marine Drugs 2017; 15(4): 89. doi: 10.3390/md15040089.