

Differentialdiagnostiske udfordringer ved parkinsonisme

Sára Bech¹, Steven Haugbøl¹ & Kristian Winge²

STATUSARTIKEL

1) Neurologisk Afdeling,

Bispebjerg Hospital

2) Neurologisk Afdeling,

Sjællands

Universitetshospital,

Roskilde

Ugeskr Læger

2017;179:V03170235

Parkinsonisme er et klinisk syndrom, der består af bradykinesi, rigiditet og/eller tremor, og det er kardinal-syndromet ved Parkinsons sygdom (PS) [1]. PS er den hyppigste årsag til parkinsonisme. Diagnosen er klinisk, dvs. baseret på anamnese, objektive fund og den tidsmæssige udvikling. En klinisk PS-diagnose kræver dels, at specifikke støttende kriterier er opfyldt, dels fravær af eksklusionskriterier [1].

Parkinsonisme ses også ved en række andre neurologiske lidelser, både primære neurodegenerative og sekundære tilstande (Figur 1). Differentialdiagnostikken kan være udfordrende, men er vigtig, da behandling og ikke mindst prognose varierer meget. Her gives et overblik over de hyppigste differentialdiagnoser til PS. For en mere fyldestgørende oversigt over tilstande med parkinsonisme se Tabel 1.

ATYISK PARKINSONISME

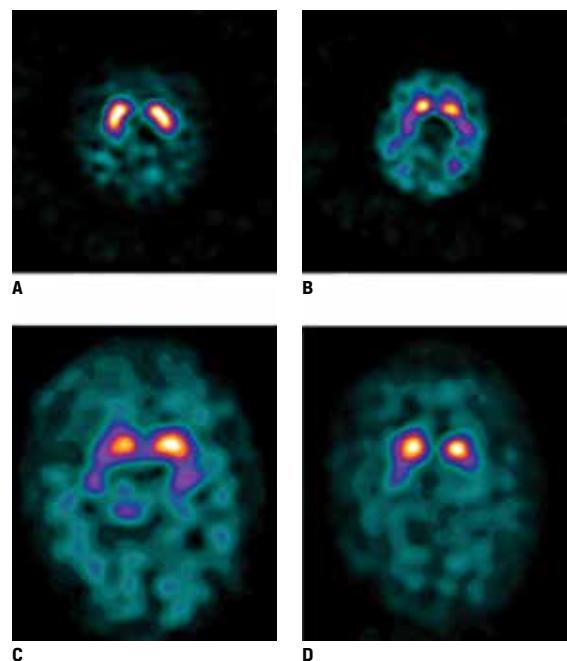
De hyppigste differentialdiagnoser er andre neurodegenerative sygdomme, herunder specielt de såkaldte atypiske parkinsonismesyndromer (APS). De udgør diagnosen hos 10-15% af patienterne med primær parkinsonisme [1]. De har parkinsonisme i varierende grad og med symptomer, der ikke ses – eller ses i mindre udtalet grad – ved PS, og som ofte er diagnostisk definerende. APS dækker de fire kliniske sygdomsenheder multipel systematrofi (MSA), progressiv supranukleær parese (PSP), kortikobasalt syndrom (CBS) og demens med Lewy-legemer (DLB). Sidstnævnte er pr. definition en demenssygdom, men henregnes traditionelt under APS på grund af den ofte fremtrædende par-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Parkinsonisme er det kliniske syndrom, der består af bradykinesi kombineret med rigiditet og/eller hviletremor.
- ▶ Parkinsons sygdom er den hyppigste årsag til parkinsonisme, men syndromet ses ved en lang række andre hjernesygdomme, primære neurodegenerative såvel som sekundært til andre tilstande.
- ▶ Atypisk parkinsonismesyndromer er betegnelsen for en gruppe af primære neurodegenerative sygdomme, der består af sygdomsenhederne multipel systematrofi, progressiv supranukleær parese, kortikobasalt syndrom og demens med Lewy-legemer.

FIGUR 1

¹²³I-FP-CIT-dopamintransporter-single photon-emissions-CT-billeder, der viser hhv. normal (rask kontrolperson (A)) og reduceret binding (patienter med hhv. Parkinsons sygdom (B), multipel systematrofi (C) og progressiv supranukleær parese (D)) til den præsynaptiske dopamintransporter i de basale ganglier (stria-tum).



kinsonisme [2]. Ligesom PS forekommer APS spora-disk, og symptomdebut sker i 50-70-årsalderen. Ætio-logien er ukendt, men som ved PS er det formodentlig en kombination af genetiske, epigenetiske og miljø-mæssige faktorer [3, 4]. Der foreligger mere og mindre validerede kliniske diagnostiske kriterier for henholds-vis MSA, PSP, CBS og DLB [2, 5-7]. Disse muliggør diagnosticering med en varierende grad af sikkerhed intra vitam, men den definitive diagnose kan kun stilles post mortem [2].

Generelt gælder det for APS, at parkinsonismen er mere symmetrisk og aksial end ved PS eller vedvarende ensidig, hviletremor er meget sjælden, og der er tidlig påvirkning af gang og balance. Sygdommene progredi-

erer hurtigere end PS, og patienterne responderer generelt dårligt eller slet ikke på dopaminerg terapi. Det er vigtigt at pointere, at der ses kliniske overlap mellem de enkelte sygdomsenheder, inklusive PS, og de er hver især meget heterogene i deres fremtræden. Dette er i tråd med den støt stigende evidens for den underliggende neuropatologi, der viser, at de klinisk-patologiske korrelationer langtfra er entydige, varierer betragteligt, og at blandingspatologi forekommer [8, 9].

Multipel systematrofi

MSA er karakteriseret ved progredierende svær og invaliderende autonom dysfunktion, herunder specielt ortostatisk hypotension, urinretention og/eller inkontinens m.v. samt parkinsonisme og/eller cerebellar ataksi. MSA inddeltes traditionelt i MSA-P (parkinsonisme) og MSA-C (cerebellar ataksi) afhængigt af, hvilket motorisk symptom der dominerer, dog ses der hos de fleste patienter med tiden både parkinsonisme og cerebellare symptomer [5]. Sygdommen er i de tidlige stadier notorisk svær at adskille fra PS, men en række såkaldte *red flags* understøtter diagnosen [10]. Patienter med MSA får bl.a. – i modsætning til patienter med PS – tidligt i forløbet svær dysartri og dysfagi, ofte anterocollis. Inspiratorisk stridor og natlig apnø ses med varierende hyppighed. MSA adskiller sig markant fra PS ved relativ hastig progression og tidlig påvirkning af gang og balance med tab af gangfunktion i løbet af fem års sygdom. Patienterne får typisk hyperrefleksi og Babinski's tåfaenomen. Den gennemsnitlige overlevelse hos patienter MSA er < 10 år fra symptomdebut [11]. Man antog tidligere, at patienter med MSA ikke fik kognitiv dysfunktion eller demens, men det har vist sig ikke at være tilfældet [12]. MSA deler visse neuropatologiske karakteristika med PS og DLB. De er såkaldte synucleinopatier, dvs. at det neuropatologiske kendetegn er alfasynucleinaggregater, om end distributionen i centralnervesystemet (CNS) varierer [13]. En række kliniske karakteristika er fælles for MSA, PS og DLB, herunder *rapid eye movements*-søvnforstyrrelser og autonome forstyrrelser, der kan vise sig mange år før motorsymptomernes opståen [14]. Debutalderen er gennemsnitligt 53 år. Op til 30% af patienterne med MSA har initialt et godt respons på levodopa, mens 90% ikke har på længere sigt. Levodopainducerede dyskinesier ses hos op til 50%, ofte involverende ansigt, og kan forekomme uden effekt på de motoriske symptomer i øvrigt [15].

Progressiv supranukleær parese

Den klassiske præsentation af PSP er en overvejende aksial parkinsonisme i form af akinesi og rigiditet, kombineret med en supranukleær blikparese, langsommere sakkader og tidlig postural instabilitet. Hertil udvikler patienterne personlighedsforandring, typisk af frontal

karakter, og med tiden en regelret frontotemporal demens, hvoraf der findes flere subtyper. Debutsymptomet er ofte uprovokerede fald, hyppigst, men ikke altid, bagover. Patienterne har ikke sjældent en anamnese med sygehusindlæggelser på grund af frakturner. Der opstår en række uspecifikke synsproblemer herunder læseevanskeligheder, der skyldes påvirket voluntær øjenmotilitet. De refleksbetegnende øjenbevægelser er derimod bevarede. Dysartri og dysfagi indtræder tidligt i forløbet. Dysartrien ved PSP er typisk hæs og grov, ofte beskrevet som en dyb »growlen« i modsætning til den hypofone skanderede tale med diplofoni (dobbelt-

 TABEL 1

Differentialdiagnosser til parkinsonisme.

Primære, neurodegenerative

- Parkinsons sygdom
- Sporadisk: multifaktoriel
- Hereditær: monogenetisk
- Atypiske parkinsonismesyndromer**
- Multipel systematrofi
- Progressiv supranukleær parese
- Kortikobasalt syndrom
- Demens med Lewy-legemer
- Andre hereditære**
- Spinocerebellare ataksier
- Fragilt X-associeret tremor-ataksi-syndrom
- Huntingtons sygdom
- Dystonier
- Frontotemporal demens

Sekundære

- Strukturelle**
- Vaskulære
- Hydrocefalus: normaltrykshydrocefalus
- Posttraumatisk: dementia pugilistica
- Tumorer
- Infektiose/postinfektiose**
- Prionsygdom
- Hiv
- Neurosyfilis
- Postencefalitis

Metaboliske

- Jernflejring: pantotensyrekinaseassocieret neurodegeneration
- Kobberflejring: Wilsons sygdom
- Calciumflejring

Toksiner

- Kulitile
- Kviksølv
- Metanol
- Mangan
- 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin
- Medikamenter**
- Antipsykotika
- Antiemetika

tonede), som kan høres ved MSA. Gennemsnitlig alder ved symptomdebut er 63 år, og den forventede levetid er under ti år. PSP defineres neuropatologisk som en taupati pga. aflejring af isoformer af tauproteinet. De seneste år er der beskrevet flere fænотyper og atypiske former for neuropatologisk verificeret PSP, hvilket viser, at der er tale om et bredt klinisk spektrum [16, 17]. Mindre end 20% af patienterne med PSP responderer godt på levodopapræparater [18].

Kortikobasalt syndrom

CBS er betegnelsen for et klinisk syndrom med progredierende symptomer fra cortex, dvs. apraksi og afasi, samt fra basale ganglier herunder progredierende ikke-L-doparesponsiv hemiparkinsonisme og dystoni. Endvidere ses der myoklonier, kortikale sensoriske deficit, dysartri og dysfagi, langsom initiering af øjensakkader, demens og neuropsykiatriske symptomer. Den klassiske neuropatologiske diagnose er kortikobasal degeneration (CBD). Men CBS ses også ved en bred vifte af andre neuropatologiske diagnoser, fra PSP til frontotemporal demens og fokale læsioner i CNS. Neuropatologisk er CBD en sjælden taupati, og de epidemiologiske data er begrænsede [6, 19].

Demens med Lewy-legemer

DLB debuterer med kognitive svigt parallelt med eller efterfulgt af parkinsonisme. Der er tidligt i forløbet visuelle hallucinationer, søvnforstyrrelser og vrangforestillinger, som også ses i mindre udtaut grad ved de to andre alfasyneucleinopatier, MSA og PS. Fluktuationer i opmærksomheden er meget karakteristisk og et diagnostisk kriterium. Da en vis andel af patienterne med PS allerede på diagnosetidspunktet har fået milde kognitive deficit, og en ikke ubetydelig andel får regelret demens (demens er ikke et eksklusionskriterium for PS), kan det være vanskeligt at skelne DLB fra PS. De repræsenterer da også det samme sygdomsspektrum (DLB) og deler til en vis grad patologi [1, 20]. Typisk for patienter med DLB er deres lave tolerans for anti-parkinsonismebehandling, hvor selv små mængder dopaminerg medicin kan forværre de neuropsykiatriske symptomer, specielt de visuelle hallucinationer [7].

LOWER BODY-PARKINSONISME

Hypigt overvejede differentialdiagnoser ved parkinsonisme er såkaldt vaskulær parkinsonisme (VP) og normaltrykshydrocefalus (NPH). VP skyldes cerebrovaskulær sygdom, herunder småkarssygdom og lakinære infarkter i basalganglierne og den hvide substans (morbus Binswanger). Tilstanden er ikke specielt veldefineret og dækker over et klinisk spektrum [21]. Den forekommer typisk hos ældre med cerebrovaskulære risikofaktorer, som f.eks. hypertension. Hovedsymptomet er gang- og balanceforstyrrelse, heraf betegnelsen

"lower body-parkinsonisme". Et kardinalsymptom er, at patientens fødder er »limet« til gulvet, hvilket medfører langsom, trippende gang og faldtendens. Visuelle hallucinationer forekommer typisk ikke [22]. NPH er en kommunikerende hydrocefalus i fravær af (konstant) forhøjet intraventrikulært tryk. Årsagen er ukendt (idiopatisk) eller sekundær til andre tilstande (f.eks. dekompensation af en kongenital hydrocefalus). Den kliniske triade er progredierende kognitiv dysfunktion, urininkontinens og gangbesvær, der til forveksling ligner den, der ses ved VP. Ved både NPH og VP er armen typisk afficeret i væsentlig mindre grad end ben og fødder; endvidere er der ofte ledsagende pyramidbane tegn (f.eks. Babinskis tåfænomen og den kognitiv dysfunktion er af subkortikal karakter [23]).

Det er vigtigt at erindre, at der er tale om en aldrrende patientgruppe, hvor anden neurologisk og ikke-eurologisk komorbiditet, alkoholoverforbrug og polyfarmaci kan være med til at sløre det kliniske billede i betydelig grad. Neuroleptikainduceret ekstrapyramidal symtomer, herunder parkinsonisme, ses typisk efter flere års behandling, og er en vigtig differentialdiagnose.

Som det fremgår af Tabel 1, findes der mange andre sjældnere tilstande med parkinsonisme. En nærmere beskrivelse af disse falder dog uden for rammerne af denne artikel.

PARAKLINIK

Man kan ikke med nogen parakliniske undersøgelser med sikkerhed adskille de forskellige parkinsonismsyndromer. Anvendelsen af biomarker øger dog den kliniske diagnostiske sikkerhed [24].

CT og MR-skanning

CT og MR-skanning af hjernen anvendes til udelukkelse af strategiske, strukturelle læsioner, herunder f.eks. hydrocefalus, tumorer, vaskulære malformationer, følger efter iskæmiske og hæmoragiske apopleksier samt kroniske parenkymatøse forandringer, der er relateret til småkarssygdom. Ved PS vil der typisk findes normale forhold. Derimod kan man ved APS se putaminal og hhv. pontin, cerebellar (MSA) eller mesencefal (PSP) atrofi samt atrofi af ledningsbanerne mellem disse områder [25]. Forandringerne er dog ikke sygdomsspecifikke, og fravær af dem udelukker ikke en APS-diagnose [26], ligesom tilstedeværelsen af f.eks. vaskulære læsioner ikke udelukker en genuin PS eller APS.

Dopamintransporter-single photon-emissions-CT

Dopamintransporter-single photon-emissions-CT er baseret på en ¹²³I-mærket ligand, som binder sig til dopamintransportere i basalganglierne. Herved opnås et estimat for mængden af dopaminproducerende neuro-

ner. Disse er pr. definition reduceret ved PS, ligeledes ved APS og eventuelt også ved vaskulær parkinsonisme. Skanningen kan ikke anvendes til adskillelse af APS fra PS [27]. Den vil vise normale forhold ved neuroleptikainduceret parkinsonisme (Figur 1).

Fluorodeoxyglukosepositronemissionstomografi

Fluorodeoxyglukosepositronemissionstomografi ikke er en rutineundersøgelse i udredningen af parkinsonisme og bruges primært til vurdering af kortikal metabolisme (f.eks. ved CBS).

Øvrige biomarkører

Øvrige biomarkører anvendes i stigende grad i form af cerebrospinalvæske- og blodmarkører. I modsætning til PS er APS associeret med en markant øgning af parenkymskademarkører, herunder neurofilament-light chain og tau proteiner [28-30]. Neurogenetisk udredning er ikke rutine, men kan være relevant i tilfælde af positiv familieanamense eller yngre end forventet alder ved symptomdebut.

KONKLUSION

Den hyppigste årsag til parkinsonisme er PS. Tilstedeværelsen af en række atypiske symptomer, hastig progression og manglende respons på levodopabehandling bør rejse mistanke om anden ætiologi. Vigtige faktorer for den diagnostiske proces er karakteren af sygdommens debut og udvikling, ledsagesymptomer, dispositioner og ekspositioner. APS er relativt sjældne, men underdiagnosticerede og vigtige at erkende, da behandlingen er kompliceret, og patienterne profiterer af en tværfaglig subspecialiseret indsats. I forhold til forskningen i specifikke biomarkører og udviklingen af behandlinger er differentialdiagnosikken også helt essentiel.

SUMMARY

Sára Bech, Steven Haugbøl & Kristian Winge:

Challenges in the differential diagnoses of parkinsonism
Ugeskr Læger 2017;179:V03170235

Parkinsonism is the clinical syndrome of bradykinesia combined with rigidity and/or tremor at rest. These are the defining characteristics of PD, but they are present in many other diseases of the brain. The most frequent differential diagnosis of PD are the atypical parkinsonian syndromes and the conditions presenting with mainly lower body parkinsonism. Discrimination between these can be challenging, especially at early stages of the disease, but nevertheless of utmost importance, because treatment and prognosis vary. Diagnoses are clinical, as disease-specific biomarkers are still lacking.

KORRESPONDANCE: Sára Bech. E-mail: sbwbech@dadlnet.dk

ANTAGET: 15. juni 2017

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 14. august 2017

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

TAKSIGELSE: Lars Friberg, Klinisk Fysiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, takkes for dopamintransporter-single photon-emissions-CT-billederne i Figur 1.

LITTERATUR

- Postuma RB, Berg D, Stern M et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord 2015;30:1591-601.
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. Mov Disord 2003;18:467-86
- Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. Mol Cell Probes 2016;30:386-96.
- Stamelou M, Quinn NP, Bhatia KP. "Atypical" atypical parkinsonism: new genetic conditions presenting with features of progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, or multiple system atrophy-a diagnostic guide. Mov Disord 2013;28:1184-99.
- Gilman S, Wenning GK, Low PA et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. Neurology 2008;71:670-6.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. Neurology 2013;80:496-503.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology 2005;65:1863-72.
- Koga S, Aoki N, Uitti RJ et al. When DLB, PD, and PSP masquerade as MSA: an autopsy study of 134 patients. Neurology 2015;85:404-12.
- Koga S, Josephs KA, Ogaki K et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: an autopsy study of PSP-C. Mov Disord 2016;31:653-62
- Kollensperger M, Geser F, Seppi K et al. Red flags for multiple system atrophy. Mov Disord 2008;23:1093-9.
- Wenning GK, Geser F, Krismer F et al. The natural history of multiple system atrophy: a prospective European cohort study. Lancet Neurol 2013;12:264-74.
- Stankovic I, Krismer F, Jesic A et al. Cognitive impairment in multiple system atrophy: a position statement by the Neuropsychology Task Force of the MDS Multiple System Atrophy (MODMSA) study group. Mov Disord 2014;29:857-67.
- Barker RA, Williams-Gray CH. The spectrum of clinical features seen with alpha synuclein pathology. Neuropathol Appl Neurobiol 2016;42:6-19.
- Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir JY. REM sleep behavior disorder: from dreams to neurodegeneration. Neurobiol Dis 2012;46:553-8.
- Wenning GK, Colosimo C, Geser F et al. Multiple system atrophy. Lancet Neurol 2004;3:93-103.
- Respondek G, Stamelou M, Kurz C et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases. Mov Disord 2014;29:1758-66.
- Lopez G, Bayulkem K, Hallett M. Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. Acta Neurol Scand 2016;134:242-9.
- Williams DR, de Silva R, Paviour DC et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. Brain 2005;128:1247-58.
- Grijalvo-Perez AM, Litvan I. Corticobasal degeneration. Semin Neurol 2014;34:160-73.
- Aarsland D. Cognitive impairment in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Parkinsonism Relat Disord 2016;22(suppl 1):S144-S148.
- Vizcarra JA, Lang AE, Sethi KD et al. Vascular parkinsonism: deconstructing a syndrome. Mov Disord 2015;30:886-94.
- Glass PG, Lees AJ, Bacellar A et al. The clinical features of pathologically confirmed vascular parkinsonism. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012;83:1027-9.
- Korczyn AD. Vascular parkinsonism - characteristics, pathogenesis and treatment. Nat Rev Neurol 2015;11:319-26
- McFarland NR. Diagnostic approach to atypical parkinsonian syndromes. Continuum 2016;22:1117-42.
- Rizzo G, Zanigni S, De Blasi R et al. Brain MR contribution to the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: an update. Parkinsons Dis 2016;2016:2983638.
- Meijer FJ, van Rumund A, Tuladhar AM et al. Conventional 3T brain MRI and diffusion tensor imaging in the diagnostic workup of early stage parkinsonism. Neuroradiology 2015;57:655-69.
- Kagi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:5-12.
- Bech S, Hjermind LE, Salvesen L et al. Amyloid-related biomarkers and axonal damage proteins in parkinsonian syndromes. Parkinsonism Relat Disord 2012;18:69-72.

29. Magdalinos N, Lees AJ, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers in parkinsonian conditions: an update and future directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1065-75.
30. Hansson O, Janelidze S, Hall S et al. Blood-based NfL: a biomarker for differential diagnosis of parkinsonian disorder. *Neurology* 2017;88:930-7.