

# Η ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΑΝΟΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΕΝΑΡΞΗΣ

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΚΑΡΑΚΩΣΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΡΤΕΜΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ.

Β' ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΑΧΕΠΑ, ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι άνοιες με πρώιμη έναρξη αποτελούν ένα περίπλοκο διαγνωστικό πρόβλημα και ένα ιδιαίτερο βάρος για τους φροντιστές και συγγενείς των ασθενών με κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις. Με τον όρο άνοιες πρώιμης έναρξης εννοούμε την εμφάνιση άνοιας σε ηλικίες κάτω των 65 ετών. Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει επικρατήσει ο όρος αυτός για να δηλώσει την λειτουργικότητα των ασθενών αυτών σε σχέση με την εργασία και την συνταξιοδότηση και δεν έχει βιολογική αξία. Η προσέγγιση των ασθενών αυτών χρειάζεται τόσο ιδιαίτερη κλινική όσο και εργαστηριακή διερεύνηση γιατί 1) η κλινική εικόνα των εκφυλιστικών ανοιών διαφοροποιείται σε μικρότερες ηλικίες και 2) η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και θα πρέπει να αποκλειστούν αναστρέψιμες αιτίες και σπανιότερες παθήσεις, που με κατάλληλη αγωγή μπορεί να θεραπευτούν.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** ΑΝΟΙΕΣ - ΠΡΩΙΜΗ ΕΝΑΡΞΗ - ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ - ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

## Assessing the patient with young onset dementia

ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ, ΚΑΡΑΚΩΣΤΑΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ, ΑΡΤΕΜΗΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ.

Β' DEPARTMENT OF NEUROLOGY, AHEPA HOSPITAL, ARISTOTLE UNIVERSITY OF THESSALONIKI

## Summary

Young onset dementias pose a particular diagnostic challenge and a special burden for the carers and society. This term reflects a new approach to patients under the age of 65, a theoretical cut-off point, indicative of employment and retirement issues with no specific biological value. The differential diagnosis in younger patients with dementia is broad. Not only the degenerative dementias may present with a different phenotype in ages under 65 years but the possibility to reveal a treatable cause or a rare reversible metabolic disease is higher. Detailed clinical assessment and thorough laboratory investigation are both needed to reach the correct diagnosis.

**Keywords:** Dementia; young onset; clinical evaluation; laboratory investigation

## Εισαγωγή

Οι άνοιες αποτελούν μία σημαντική πρόκληση για την δημόσια υγεία αν σκεφτούμε ότι ένας στους δύο ανθρώπους στο γενικό πληθυσμό είναι πιθανόν να εμφανίσει άνοια στην ηλικία των 85 ετών. Αν και αποτελεί ένα πρόβλημα των χωρών του ανεπτυγμένου κόσμου, η βελτίωση της υγείας και η αύξηση του μέσου όρου ζωής των κατοίκων στις αναπτυσσόμενες χώρες, σημαίνει ότι ο αριθμός των πασχόντων από άνοια μεγαλώνει τόσο γρήγορα όσο καμία άλλη φορά στην ιστορία. Αυτή την στιγμή υπάρχουν 4,5 εκατομμύρια ασθενείς με νόσο του Alzheimer στις ΗΠΑ και η εκτίμηση για το 2050 είναι 15 εκατομμύρια.<sup>1</sup>

Οι άνοιες με πρώιμη έναρξη (προγεροντικές) αποτελούν ένα περίπλοκο διαγνωστικό πρόβλημα και ένα ιδιαίτερο βάρος για τους φροντιστές και συγγενείς των ασθενών με κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις. Με τον όρο άνοιες πρώιμης έναρξης εννοούμε

την εμφάνιση άνοιας σε ηλικίες κάτω των 65 ετών. Στην διεθνή βιβλιογραφία έχει επικρατήσει ο όρος αυτός για να δηλώσει την λειτουργικότητα των ασθενών αυτών σε σχέση με την εργασία και την συνταξιοδότηση και δεν έχει ιδιαίτερη βιολογική αξία. Η προσέγγιση των ασθενών αυτών χρειάζεται τόσο ιδιαίτερη κλινική όσο και εργαστηριακή διερεύνηση γιατί 1) η κλινική εικόνα των εκφυλιστικών ανοιών διαφοροποιείται σε μικρότερες ηλικίες και 2) η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αναστρέψιμες αιτίες και σπανιότερες παθήσεις, εκτός των εκφυλιστικών.

Στις προγεροντικές άνοιες η διάγνωση θα πρέπει να τίθεται με προσοχή γιατί τα κριτήρια για τις εκφυλιστικές άνοιες έχουν στηριχθεί κυρίως στη μελέτη ηλικιωμένων ασθενών, συνήθως με ν. Alzheimer και έχουν σαν απαραίτητη προϋπόθεση την έκπτωση της μνήμης.

## Επιδημιολογία

Υπάρχουν λίγες επιδημιολογικές μελέτες για τις άνοιες με πρώιμη έναρξη. Δύο από αυτές τις μελέτες παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα ως προς την συχνότητα των διαφόρων ανοιών. Από την μία μεριά η μελέτη των Harvey et al,<sup>2</sup> καταγράφει την συχνότητα της άνοιας μεταξύ 30 - 65 ετών σε 54 περιπτώσεις /100.000 με πρώτη την v.Alzheimer ακολουθούμενη από την αγγειακή άνοια και την μετωποκροταφική άνοια, ενώ η μελέτη των Ikejima et al<sup>3</sup> παρουσιάζει περίπου την ίδια συχνότητα με 42 περιπτώσεις /100.000, αλλά με πρώτη την αγγειακή άνοια. Παράλληλα, υπάρχουν πολλές αναφορές με μεγάλο αριθμό ασθενών από ειδικές κλινικές μνήμης που δείχνουν μικρότερα ποσοστά ασθενών με εκφυλιστικές άνοιες σε σύγκριση με ασθενείς άνω των 65 ετών. Σημαντική είναι η μελέτη του Kelley et al<sup>4</sup> που δείχνει ότι σε ηλικίες κάτω των 35 ετών τα συχνότερα αίτια είναι μεταβολικά, ενώ μεταξύ 35 και 45 είναι συχνότερες οι εκφυλιστικές παθήσεις.

## Πως διαφοροποιούνται οι κυριότερες άνοιες όταν εμφανίζονται σε μικρότερη ηλικία

Οι 4 συχνότερες άνοιες στις ηλικίες άνω των 65 ετών είναι η άνοια Alzheimer, η άνοια των σωματίων του Lewy, η αγγειακή άνοια και η μετωποκροταφική άνοια.

## Άνοια Alzheimer

Η άνοια Alzheimer πρώιμης έναρξης αντιπροσωπεύεται κυρίως από τις οικογενείς μορφές της νόσου με διαταραχή της μνήμης παρόμοια με τους ασθενείς άνω των 65 ετών. Παρόλο που οι αυτοσωματικές επικρατούσες οικογενείς μορφές που σχετίζονται με την πρόδρομη αμυλοειδική πρωτεΐνη και τις πρισενιλίνες 1 και 2 εμφανίζονται και σε ηλικίες μεγαλύτερες, η συνήθης εμφάνιση τους είναι σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας<sup>5</sup>. Στις μορφές αυτές οι ασθενείς παρουσιάζουν μυόκλινο, διατήρηση της κατονομασίας και διαταραχή παραγωγής του λόγου σε αντίθεση με τις σποραδικές μορφές σε ηλικίες άνω των 65, όπου επικρατεί η προϊούσα έκπτωση της πρόσφατης μνήμης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι στην σποραδική v.Alzheimer πρώιμης έναρξης υπάρχει φαινοτυπική διαφοροποίηση με διατήρηση της μνήμης και προεξάρχουσες την συμπεριφορική διαταραχή και την έκπτωση του λόγου. Ο κύριος αντιπρόσωπος είναι η οπίσθια φλοιϊκή ατροφία με αμφοτερόπλευρη βρεγματική ή βρεγματοϊνιακή ατροφία και συμπτωματολογία οπτικής δυσλειτουργίας φλοιϊκής αιτιολογίας<sup>6</sup>. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς αυτούς εξετάζονται πρώτα από οφθαλμιάτρους γιατί προεξάρχει η διαταραχή της όρασης και όχι η κλασική εικόνα της γνωστικής έκπτωσης. Η ηλικία εμφάνισης είναι μεταξύ 50 και 65 ετών.

Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται και μία άλλη μορφή με διαταραχή του λόγου, η προϊούσα λογοπε-

νική αφασία, με ανομία και έκπτωση στην δημιουργία προτάσεων. Η μορφή αυτή έχει ταυτοποιηθεί παθολογοανατομικά και ταξινομείται στο φάσμα της πρωτοπαθούς προϊούσας αφασίας<sup>7</sup>.

## Άνοια σωματίων του Lewy

Η άνοια με σωματία του Lewy χαρακτηρίζεται από γνωστική έκπτωση, παρκινσονισμό, οπτικές ψευδαισθήσεις και έντονη νοτική διακύμανση. Η εμφάνιση της σε ηλικίες κάτω των 65 δεν είναι συνήθης. Η πρώιμη έναρξη της συνδυάζεται με χειρότερη πρόγνωση και ταχέως εξελισσόμενη πορεία. Τα τελευταία έτη υπάρχουν αναφορές για μία μορφή που εμφανίζεται πριν τα 40 σε οικογένειες στην Άπω Ανατολή<sup>8</sup>. Ακόμη, στις ηλικίες αυτές μπορεί να εμφανιστεί άνοια σε κληρονομική νόσο του Parkinson που προσομοιάζει με την άνοια των σωματίων του Lewy.

## Αγγειακή άνοια

Οι αθηλώσεις της λευκής ουσίας στα πλαίσια μικροαγγειοπάθειας καθώς και τα κενοχοριώδη έμφρακτα δεν είναι συχνά σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας και οι αιτίες αγγειακής άνοιας είναι συνήθως πιο σπάνιες όπως μιτοχονδριακές παθήσεις, εγκεφαλική αυτοσωματική επικρατική αρτηριοπάθεια με έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL)<sup>9</sup>, αμυλοειδική αγγειοπάθεια πιθανώς φλεγμονώδους αιτιολογίας και αγγειίτιδα κεντρικού νευρικού συστήματος. Είναι σημαντική η διάκριση των αιτιών αυτών γιατί μερικές από αυτές είναι θεραπεύσιμες. Για παράδειγμα η αγγειίτιδα του ΚΝΣ και η αμυλοειδική φλεγμονώδης αγγειοπάθεια ανταποκρίνονται θεαματικά στα κορτικοειδή. Η διάγνωση της αμυλοειδικής αγγειοπάθειας φλεγμονώδους αιτιολογίας γίνεται με την παρουσία μικροαιμορραγιών στην T2\*(gradient echo T2) ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας του εγκεφάλου.

## Μετωποκροταφική άνοια

Οι μετωποκροταφικές άνοιες παρουσιάζουν μεγάλη παθολογοανατομική ετερογένεια και πολλές φορές δεν υπάρχει αντιστοιχία με τον φαινότυπο τους. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η συχνότητα τους είναι ίδια με την v.Alzheimer σε ηλικίες κάτω των 65 ετών και πιθανώς δεν διαγιγνώσκονται είτε δεν εκτιμώνται σωστά<sup>10</sup>. Οι μετωπιαίες άνοιες είναι άνοιες με πρώιμη έναρξη και η δυσκολία στην αναγνώριση τους σχετίζεται με την ψυχιατρική εκδήλωσή τους και λιγότερο με την έκπτωση της μνήμης και άλλων γνωστικών προβλημάτων. Οι μετωποκροταφικές άνοιες διακρίνονται κλινικά στον μετωπιαίο τύπο, την εννοιολογική άνοια και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία.

Με την ανακάλυψη γονιδίων που σχετίζονται με τις οικογενείς μορφές όπως η πρωτεΐνη τ που σχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους και η προγκρανουλίνη, φάνηκε ότι ασθενείς με μετωπιαία άνοια και παθολο-

γική τ πρωτεΐνη νοσούν νωρίτερα από ότι ασθενείς με μεταλλάξεις στην προγκρανουλίνη. Παρόλα αυτά δεν παύει να υπάρχει διαφορά στην ηλικία έναρξης ακόμη και στην ίδια οικογένεια<sup>11</sup>.

### Αναστρέψιμες αιτίες άνοιας

#### Αυτοάνοσες άνοιες

Οι αυτοάνοσες άνοιες αποτελούν ένα ετερογενές σύνολο νοσημάτων με εκδήλωση την άνοια και ανοσολογικό υπόβαθρο<sup>12</sup>. Με την ανακάλυψη ειδικών αντισωμάτων όπως τα anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri που σχετίζονται με παρανεοπλασματικές παθήσεις καθώς και άλλων αντισωμάτων όπως τα voltage gated potassium channels και τα anti-NMDAR που σχετίζονται με μη παρανεοπλασματικές εγκεφαλοπάθειες είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι καταστάσεις αυτές έγκαιρα διότι ανταποκρίνονται σε ανάλογη θεραπεία<sup>13</sup>.

Η εγκεφαλοπάθεια Hashimoto<sup>14</sup> ή εγκεφαλοπάθεια ανταποκρινόμενη στα στεροειδή (steroid responsive) παρουσιάζει διαταραχή μνήμης και συμπεριφοράς, επιληπτικές κρίσεις, μυόκλινο και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η διάγνωση τίθεται με την κλινική εικόνα και την παρουσία αυξημένων αντιθυρεοσφαιρινικών και αντιμικροσωματικών αντισωμάτων έναντι του θυρεοειδούς, με προϋπόθεση την εγρήγορη του θεράποντα νευρολόγου.

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, γνωστική έκπτωση, οπτικές ψευδαισθήσεις, επιληπτικές κρίσεις και ισχαιμικά αγγειακά επεισόδια. Η πορεία της μπορεί να είναι ταχέως εξελισσόμενη ή με περιόδους έξαρσης και ύφεσης. Η τελική, επίσημη διάγνωση γίνεται με κλασική αγγειογραφία και βιοψία εγκεφάλου. Είναι σημαντική η έγκαιρη διάγνωση της νόσου γιατί μπορεί να ανταποκριθεί άμεσα στην θεραπεία με κορτικοειδή.

Από την άλλη μεριά, γενικευμένες παθήσεις όπως η σαρκοείδωση, ο ερυθηματώδης λύκος, η νόσος Bechet και άλλες ανοσολογικές παθήσεις μπορεί να προσβάλλουν το ΚΝΣ με κύρια εκδήλωση την γνωστική έκπτωση.

#### Παροδική επιληπτική αμνησία

Η παροδική επιληπτική αμνησία είναι ένα σχετικά πρόσφατα καθορισμένο σύνδρομο με αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές τα τελευταία έτη, που χαρακτηρίζεται από βραχεία επεισόδια αμνησίας συνήθως μετά την έγερση από τον ύπνο<sup>15</sup>. Τα επεισόδια αυτά μπορεί να συνδυάζονται με οσφρητικές ψευδαισθήσεις και αυτοματισμούς. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα παρουσιάζει επιληπτόμορφη δραστηριότητα στους κροταφικούς λοβούς. Η κύρια γνωστική έκπτωση αφορά την αυτοβιογραφική μνήμη. Η παροδική επιληπτική αμνησία ανταποκρίνεται καλά στην αντιεπιληπτική αγωγή, τα επεισόδια διακόπτονται, χωρίς όμως πλήρη αποκατάσταση του γνωστικού ελλείμματος, μακροχρόνια.

### Αποφρακτική υπνική άπνοια

Αρκετοί ασθενείς που παραπέμπονται σε κλινικές μνήμης πάσχουν από αποφρακτική άπνοια. Μετά από την κατάλληλη θεραπεία υπάρχει αναστροφή των διαταραχών της μνήμης. Στους ασθενείς αυτούς η κακή ποιότητα του ύπνου και τα επεισόδια ημερήσιας υπνηλίας ευθύνονται για την γνωστική έκπτωση. Από μελέτη σε ασθενείς με διαταραχές μνήμης κάτω των 65 ετών, περίπου το 5% έπασχε από αποφρακτική υπνική άπνοια<sup>16</sup>.

### Κλινική εκτίμηση, νευρολογική εξέταση και γενική φυσική εξέταση

Η κλινική εξέταση ενός ασθενούς με άνοια πρώιμης έναρξης δεν διαφέρει ουσιαστικά από την εξέταση ενός ασθενούς με έναρξη σε μεγαλύτερη ηλικία. Σημαντικό ρόλο όμως παίζουν το ενδελεχές οικογενειακό ιστορικό, το ατομικό αναμνηστικό και η αναζήτηση κλινικών εκδηλώσεων και νευρολογικών σημείων που μπορεί να μειώσουν το εύρος της διαφορικής διάγνωσης και να ταυτοποιήσουν κάποιο σπάνιο νόσημα με εκδήλωση την άνοια.

Από την νευρολογική εξέταση η παρουσία αρχέγονων αντανάκλαστικών δηλώνει μετωποκροταφική άνοια ενώ ο μυόκλινος ν. Alzheimer, Creutzfeldt-Jakob (CJD), άνοια των σωματίων του Lewy ή φλοιοβασική εκφύλιση. Οι διαταραχές στην οφθαλμοκίνηση με την προς τα κάτω αδυναμία κίνησης των οφθαλμών είναι ενδεικτική της προϊούσας υπερηερυνικής παράλυσης ενώ η παρουσία οφθαλμομαστικής μυορρυθμίας της ν. Whipple<sup>17</sup>. Ακόμη διαταραχή των σακκαδικών κινήσεων παρατηρείται σε μεταβολικές διαταραχές με άνοια όπως η ν. Niemann-Pick τύπου 3. Η ανεύρεση δεσμιδώσεων κυρίως στους δελτοειδείς, δικεφάλους και τετρακεφάλους είναι τυπική στην μετωποκροταφική άνοια με ν. κιντικού νευρώνα. Συμπτώματα από το περιφερικό νευρικό σύστημα σε συνδυασμό με γνωστική έκπτωση μπορεί να οφείλονται σε λευκοδυστροφίες, όπως η μεταχρωματική ή η αδρενολευκοδυστροφία.

Τέλος, η παρουσία ακούσιων κινήσεων, χορειακών ή δυστονικών, δηλώνουν ν. Huntington, νευροακανθοκυττάρωση, νευροφερριτινοπάθειες, dentatorubralpallidolusian atrophy (DRPLA), ν. Wilson<sup>18</sup>.

### Εργαστηριακή διερεύνηση

#### Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

Το ΗΕΓ είναι ένα σημαντικό εργαλείο που μπορεί να αποκαλύψει επιληπτογόνο δραστηριότητα που προκαλεί έκπτωση της μνήμης. Ακόμη, μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση της CJD, καθώς και στην διάκριση εκφυλιστικών ανοιών όπως η ν. Alzheimer, άνοια των σωματίων του Lewy και της μετωποκροταφικής άνοιας<sup>19</sup>. Στην CJD καταγράφονται τα περιοδικά συ-

μπλέγματα αιχμής κύματος, στην ν. Alzheimer χάνεται ο ρυθμός α ενώ στην μετωποκροταφική άνοια διατηρείται τουλάχιστον στα αρχικά στάδια. Στην άνοια των σωματίων του Lewy μπορεί να καταγραφούν στις κροταφικές περιοχές αιχμηρόμορφα βραδέα συχνότητας 3 με 3,5 κύκλους/δευτερόλεπτο<sup>20</sup>.

### Οσφυονωτιαία παρακέντηση

Με την οσφυονωτιαία παρακέντηση είναι δυνατή η ανίχνευση παθολογικών πρωτεϊνών όπως η 14-3-3, πρωτεΐνη τ και αμυλοειδές που είναι ενδεικτικές της CJD, και ν. Alzheimer αντίστοιχα. Στην ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ENY η παρουσία ολιγοκλωνικής διάσπασης της IgG, μπορεί να υποδηλώνει ανοσολογική διαταραχή, ενώ είναι δυνατόν το εύρημα αυτό να εμφανιστεί και σε εκφυλιστικές άνοιες<sup>21</sup>. Επίσης, το αυξημένο λεύκωμα και η παρουσία λεμφοκυττάρων προσανατολίζει σε αυτοάνοση ή παρανεοπλασματική εγκεφαλοπάθεια.

### Εξετάσεις αίματος

Εκτός των απλών αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων, οι οποίες δίνονται σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει άνοια, πιο εξειδικευμένες εξετάσεις είναι δυνατόν να δοθούν σε ασθενείς με πρώιμη έναρξη αντιστοίχως με την κλινική τους εικόνα. Εξετάσεις για σύφιλη και HIV, ειδικά αντισώματα, αντιπυρηνικά αντισώματα, ένζυμα λευκών αιμοσφαιρίων και βαρείς άλλοσοι λιπαρών οξέων μπορεί να χρειαστούν για τον εντοπισμό ή αποκλεισμό λοιμωδών νοσημάτων, μεταβολικών εγκεφαλοπαθειών, ανοσολογικών παθήσεων ή λευκοδυστροφιών.

### Απεικόνιση

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και οι διάφορες ακοιλουθίες της είναι η εξέταση εκλογής για την διάκριση ανοιών πρώιμης έναρξης. Η εξέταση είναι σημαντική στην διάκριση τόσο των εκφυλιστικών ανοιών όσο και στην αναγνώριση πιο σπάνιων αιτιών με συγκεκριμένα ευρήματα στην απεικόνιση. Για παράδειγμα, είναι χαρακτηριστικές οι αλληλώσεις της λευκής ουσίας στο σύνδρομο CADASIL, οι βλάβες στους θαλάμους στην CJD, όπως και η βρεγματοϊνιακή ατροφία στην οπίσθια ν. Alzheimer.

Ακόμη, το αυξημένο σήμα στους ιππόκαμπους και τους κροταφικούς λοβούς στην FLAIR ακοιλουθία προσανατολίζει σε λιμβική εγκεφαλοπάθεια<sup>22</sup>, οι μικροαιμορραγίες στην T2\* δείχνουν πρωτοπαθή αγγειίτιδα στα πλαίσια αμυλοειδικής αγγειοπάθειας και αλληλώσεις στα βασικά γάγγλια οδηγούν σε σύμπλοκα παρκινσονικά σύνδρομα με άνοια.

### Βιοψία εγκεφάλου

Η βιοψία εγκεφάλου είναι η τελευταία επεμβατική

επιλογή σε νέους ασθενείς με άτυπη κλινική εικόνα και ταχέως εξελισσόμενη άνοια. Τις περισσότερες φορές τα ευρήματα είναι μη ειδικά και ο ρόλος της εξαντλείται στην αναζήτηση φλεγμονώδους διεργασίας, όπως στην αγγειίτιδα ΚΝΣ, ή για να τεθεί η διάγνωση νόσου prion (σποραδική, κληρονομική, ιατρογενής ή νέα μορφή Creutzfeldt-Jakobs)<sup>23</sup>.

### Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με άνοιες πρώιμης έναρξης, διαφοροποιούνται από τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας γιατί βρίσκονται σε πλήρη επαγγελματική ενασχόληση καθώς και με ανειλημμένες οικογενειακές υποχρεώσεις. Εκτός της διαγνωστικής προσέγγισης η θεραπευτική επιλογή είναι εξίσου σημαντική γιατί αφορά τόσο φαρμακευτικές όσο και μη παρεμβάσεις καθώς και την εκπαίδευση φροντιστών και οικογενειακού περιβάλλοντος.

Ο θεράπων νευρολόγος πρέπει να έχει υπόψιν του συμπερασματικά ότι:

1) Η προσέγγιση ασθενούς με συμπτώματα άνοιας πρώιμης έναρξης θα πρέπει να είναι προσεκτική με λεπτομερή κλινική και στοχευμένη εργαστηριακή διερεύνηση.

2) Το πρώτο που θα πρέπει να αποσαφηνιστεί είναι αν η έναρξη των συμπτωμάτων είναι αιφνίδια, υποξεία ή προοιούσα. Η ταχέως εξελισσόμενη άνοια μπορεί να υποδηλώνει υποκείμενη αναστρέψιμη αιτία. Η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία όσο μικρότερη είναι η ηλικία του ασθενούς και όσο η έναρξη είναι αιφνίδια. Αν η πορεία είναι προοιούσα υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εκφυλιστικής άνοιας.

3) Τα συνυφασμένα συμπτώματα της γνωστικής έκπτωσης σε συνδυασμό με τα επιλεγμένα εργαστηριακά ευρήματα μπορεί να μειώσουν αισθητά το εύρος της διαφορικής διάγνωσης. Για παράδειγμα η κεφαλαλγία σε συνδυασμό με ανοϊκά συμπτώματα και οπτικές ψευδαισθήσεις δηλώνει πρωτοπαθή αγγειίτιδα ΚΝΣ.

4) Όταν τα ευρήματα από τον εργαστηριακό έλεγχο είναι φυσιολογικά αυξάνει η πιθανότητα άνοιας εκφυλιστικής αιτιολογίας. Η παρουσία ειδικών αυτοαντισωμάτων με ανάλογα ευρήματα από τον απεικονιστικό έλεγχο οδηγούν σε άνοια ανοσολογικής αρχής.

5) Τέλος, σε περιπτώσεις με άτυπη κλινική εικόνα και μη ειδικά εργαστηριακά ευρήματα η βιοψία εγκεφάλου αποτελεί την τελευταία επιλογή για την διάγνωση.

### Βιβλιογραφία

1. Hebert L, Scherr P, Bienias J, et al. Alzheimer disease in the US population. Arch Neurol. 2003; 60: 1119-22.
2. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. J Neurol Neurosurg Psychiatr 2003; 74:1206.09.

3. Ikejima C, Yasuno F, Mizukami, et al. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke* 2009; 40:2709-14.
4. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1502-08.
5. Janssen JC, Beck JA, Campbell TA, et al. Early onset familial Alzheimer's disease: mutation frequency in 31 families. *Neurology* 2003; 60: 235-39.
6. Sebastian J Crutch, Manja Lehmann, Jonathan M Schott, Gil D Rabinovici, Martin N Rossor, Nick C Fox. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol* 2012; 11:170-78.
7. M. L. Gorno-Tempini, S. M. Brambati, V. Ginex et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurol* 2008; 71: 127-34.
8. Kosaka K. Diff use Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237: 197-204.
9. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, et al. CADASIL. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643-53.
10. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58:1615-21.
11. Seelaar H, Rohrer J, Pijneburg Y, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011; 82: 476-86.
12. Michael H. Rosenbloom, Sallie Smith, Gulden Akdal, MD, and Michael D. Geschwind. Immunologically Mediated Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009 September ; 9(5): 359-367.
13. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. (2007). Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 13, 140-147.
14. Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: 15. syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60: 164-71.
16. P. Ioannidis , G. Balamoutsos , O. Karabela, M.H. Kosmidis, D. Karacostas. Transient epileptic amnesia in a memory clinic setting: A report of three cases. *Epilepsy and Behavior* 2011;20; 414-17.
17. Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007; 22:48-56.
18. P K Panegyres. Diagnosis and management of Whipple's disease of the brain. *Pract Neurol* 2008; 8: 5 311-17.
19. E J Wild, S J Tabrizi. The differential diagnosis of chorea. *Pract Neurol* 2007; 7:6 360-73.
20. M. Liedorp, W.M. van der Flier, E.L.J. Hoogervorst, P. Scheltens, C.J. Stam. Associations between Patterns of EEG Abnormalities and Diagnosis in a Large Memory Clinic Cohort. *Dement Geriatr Cog Dis* 2009; 27: 18-23.
21. Ian McKeith, Jacobo Mintzer, Dag Aarsland et al. Dementai with Lewy bodies. *Lancet* 2004;3:19-28.
22. J C Janssen, A. K. Godbolt, P. Ioannidis, E. J. Tompson, M. N. Rossor. The prevalence of oligoclonal bands in the CSF of patients with primary neurodegenerative dementia. *J Neurol* 2004; 251: 184-88.
23. Schott, M. J(2006). Limbic encephalitis: a clinician's guide. *Practical Neurology* 2006; 6; 143-153.
24. Warren JD, Schott JM, Fox NC, et al. Brain biopsy in dementia. *Brain* 2005; 128:2016-25.