

Άνοια με πρώιμη έναρξη

Χρήστος Κορός, Σωκράτης Γ. Παπαγεωργίου

Β' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Περίληψη

Η άνοια με πρώιμη έναρξη (ΑΠΕ) αφορά τις περιπτώσεις άνοιας που συμβαίνει σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 65 ετών (συνώνυμο προγεροντική άνοια). Η εμφάνιση άνοιας σε τέτοιες ηλικίες προκαλεί σημαντική δυσλειτουργία στην καθημερινότητα τόσο των ασθενών όσο και των οικείων τους. Αποτελεί μια διαγνωστική πρόκληση για τον κλινικό με δεδομένο ότι η διαφορική διάγνωση είναι περισσότερο εκτεταμένη σε σύγκριση με την όψιμης έναρξης άνοια. Ασυνήθιστα εκφυλιστικά αίτια ή σπάνια νοσήματα όπως οι κληρονομούμενες μεταβολικές διαταραχές πρέπει να αποκλειστούν. Όμως και ο τρόπος εμφάνισης των συνήθων νευροεκφυλιστικών ανοιών όπως η νόσος Alzheimer, διαφέρει σημαντικά στις νεότερες ηλικίες, δυσκολεύοντας τη διάγνωσή τους. Μια προσεκτική εκτίμηση των συμπτωμάτων, του οικογενειακού ιστορικού και των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων σε συνδυασμό με το στοχευμένο εργαστηριακό έλεγχο είναι δυνατό να αναδείξουν την υποκείμενη διαταραχή στις περισσότερες περιπτώσεις. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό γιατί ένα μεγάλο ποσοστό των νοσημάτων που σχετίζονται με ΑΠΕ είναι δυνητικά ιάσιμα, αρκεί να τεθεί η διάγνωση σε πρώιμο στάδιο της νόσου.

Λέξεις-κλειδιά: Άνοια πρώιμης έναρξης, νευροψυχολογική εκτίμηση, κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, νοσήματα prion, πλήρης εργαστηριακός έλεγχος

Early onset dementia

Hristos Koros, Sokratis G. Papageorgiou

Medical School, National University of Athens 2nd University Department of Neurology University General Hospital «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Abstract

The term early onset dementia (EOD) refers to cases of dementia which occur in patients aged less than 65 years old (synonym: presenile dementia). EOD has a severe impact on the everyday life of both the patient involved and his caregivers. This situation is challenging for the clinician, taking into consideration the fact that differential diagnosis is broader as compared to late onset dementia. Infrequent degenerative causes or rare diseases including inherited metabolic disorders need to be excluded. Moreover, even common degenerative dementias like Alzheimer disease have an unusual clinical pattern in younger patients and are therefore more difficult to diagnose. A thorough evaluation of symptoms, family history and neuropsychological deficits along with a targeted laboratory testing would unveil the underlying disorder in most cases. This is of great clinical significance since a great proportion of EOD causes are putatively treatable when diagnosed during an early stage of the disorder.

Keywords: Early onset dementia, neuropsychological evaluation, inherited metabolic disorders, prion diseases, complete laboratory testing.

Εισαγωγή

Ως άνοια ορίζεται η κατάσταση έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε συνδυασμό με αλλαγές στη συμπεριφορά, η οποία έχει σαφή επίπτωση στην ικανότητα του ασθενή να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις της καθημερινής ζωής. Αφορά συνήθως άτομα προχωρημένης ηλικίας χωρίς ωστόσο να απουσιάζει σε νεότερους ασθενείς. Ο όρος άνοια με πρώιμη έναρξη (ΑΠΕ) αφορά άτομα ηλικίας μικρότερης των 65 ετών τα οποία εκδηλώνουν τέτοιες διαταραχές από τις νοητικές τους λειτουργίες ώστε να εμπίπτουν στην ανωτέρω κατηγορία (1-4). Παρότι σπανιότερη από ότι η άνοια όψιμης έναρξης, η συχνότητά της στο γενικό πληθυσμό δεν είναι αμελητέα, ενώ σε κάποιες μελέτες ειδικών ιατρικών αποτελεί μέχρι το 40% των συνοδικών περιστατικών ανοϊκής διαταραχής. Η διάγνυσή της είναι πιο δυσχερής σε σχέση με τα περιστατικά όψιμης έναρξης λόγω αφενός του χαμηλού βαθμού κλινικής υποψίας και αφετέρου λόγω της πληθώρας των νοσημάτων που υπεισέρχονται στη διαφορική διαγνωστική της (Πίνακας 1). Επίσης, τυπικά νευροεκφυλιστικά νοσήματα μπορεί να εμφανίζονται με άτυπες εκδηλώσεις σε νεαρότερες ηλικίες. Όλα τα ανωτέρω μπορεί να οδηγήσουν σε υποεκτίμηση ή και λανθασμένη διάγνωση σε περιστατικά με ΑΠΕ. Επίσης έχει διαπιστωθεί καθυστερημένη διάγνωση σε νεότερα άτομα σε σχέση με τους ηλικιωμένους (3). Επιπρόσθετα είναι σημαντικό να ληφθεί υπόψη ότι οι περιπτώσεις άνοιας σε μικρότερες ηλικίες αφορούν συχνά άτομα με αυξημένες επαγγελματικές και οικογενειακές υποχρεώσεις και προκαλούν σημαντική δυσλειτουργία στην καθημερινότητά τους όσο και στους περιθάλλοντές τους (5,6). Με δεδομένο ότι ένα σημαντικό ποσοστό των περιστατικών με ΑΠΕ είναι δυνητικά ιάσιμα, ανακύπτει η ανάγκη έγκαιρης διάγνυσής τους προκειμένου να υποβληθούν σε θεραπευτική αγωγή που θα ανακόψει την προοδευτική περαιτέρω επιδείνωση των ανωτέρων λειτουργιών (7).

Μια υποκατηγορία της ΑΠΕ αποτελεί η εμφάνιση έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών. Τόσο το αιτιολογικό φάσμα όσο και η αναλογία των υποκείμενων νοσημάτων στην υποκατηγορία αυτή διαφέρουν σημαντικά συγκριτικά με το σύνολο των ασθενών με ΑΠΕ (8).

Επιδημιολογικά στοιχεία

Τα επιδημιολογικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα της ΑΠΕ σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες είναι περιορισμένα. Στη Μεγάλη Βρετανία ο επιπολασμός της ΑΠΕ υπολογίζεται περίπου στους 67-71 ασθενείς ανα 100000 πληθυσμού στις ηλικίες 45-65 ετών. Στη μελέτη των Harvey και συν. η νόσος Alzheimer αποτελούσε τη συχνότερη αιτία άνοιας σε άτομα <65 ετών (34%), με την αγγειακή και τη μετωποκροταφική άνοια να ακολουθούν (18% και 12% αντίστοιχα) (9). Στη μελέτη των Panegyres and Frencham από την Αυστραλία, η μετωποκροταφική άνοια καταλαμβάνει την

πρώτη θέση (38.4%) με τη νόσο Alzheimer να ακολουθεί (25.9%) (10). Αντίθετα σε μια ιαπωνική μελέτη από τον Ikejima και συν., ο επιπολασμός ανέρχεται σε 42.3 ανα 100000 κάτω των 65 ετών με την αγγειακή άνοια να καταλαμβάνει την πρώτη θέση (42,5%) (11). Η νόσος Alzheimer εμφανίζεται με μικρότερη συχνότητα (25,6%), η άνοια μετά από κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις βρίσκεται στην τρίτη θέση ενώ η μετωποκροταφική εκφύλιση απαντά πολύ πιο σπανία ως αίτιο ΑΠΕ (2,6%). Σε πρόσφατη μελέτη του Garre-Olmo και συν. από 7 κέντρα στην επαρχία της Girona στην Ισπανία, ο επιπολασμός ήταν 13.4 ανα 100.000 στις ηλικίες 30-64 με τη νόσο Alzheimer (42,4%) να αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΑΠΕ ακολουθούμενη από δευτεροπαθείας άνοιες (18,1%) (12). Σε έρευνα από 3 κέντρα στη Γαλλία από τον Picard και συν. η ΑΠΕ ανερχόταν στο 23.4 % του συνόλου των περιστατικών άνοιας που νοσηλεύτηκαν. Η νόσος Alzheimer αποτελούσε το συχνότερο αίτιο (22,3%), ενώ έπονταν η αγγειακή άνοια (15.9%), η μετωποκροταφική άνοια (9.7%) και η άνοια σε έδαφος αλκοολισμού (9.4%) (13). Τέλος σε επιλεγμένο δείγμα ανοϊκών ασθενών με πρώιμη έναρξη σε τριτοβάθμιο κέντρο στην Ελλάδα από τους Papageorgiou και συν. η νόσος Alzheimer αποτελούσε το συχνότερο αίτιο ΑΠΕ (27.2%), με δεύτερη την μετωποκροταφική εκφύλιση (24.6%) ενώ κατά σειρά ακολουθήσαν τα δευτεροπαθή αίτια και η αγγειακή άνοια με μικρότερα ποσοστά (11.4 και 6.1%) (3).

Στην υποομάδα με έναρξη άνοιας σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών, οι νευροεκφυλιστικές νόσοι απαντώνται σπανιότερα με την εξαίρεση της μετωποκροταφικής άνοιας (13.2%) ενώ σημαντική είναι η αναλογία της νόσου Huntington (7.7%), των μεταβολικών διαταραχών (10.6%), της πολλαπλής σκλήρυνσης (10.2%) και άλλων αυτοάνοσων διαταραχών (10.2%) (8).

Νόσος Alzheimer με πρώιμη έναρξη.

Η νόσος Alzheimer αποτελεί τη συνηθέστερη μορφή νευροεκφυλιστικής άνοιας. Συνήθως παρατηρείται σε προχωρημένη ηλικία αλλά αποτελεί ταυτόχρονα μια σημαντική αιτία ΑΠΕ. Οι νεότεροι ασθενείς αντίθετα με αυτούς που εμφανίζουν νόσο Alzheimer σε προχωρημένη ηλικία, έχουν μικρότερη συννοσηρότητα για άλλες συστηματικές παθήσεις που θα μπορούσαν να συντελούν στην επιδείνωση της νοητικής τους ικανότητάς. Σε πολλές μελέτες όπως αναφέρθηκε αποτελεί τη συχνότερα απαντόμενη αιτιολογία άνοιας και σε ηλικίες κάτω των 65 ετών. Παθολογοανατομικά χαρακτηρίζεται από την εξωκυττάρια εναπόθεση πλακών β-αμυλοειδούς και το σχηματισμό νευροινιδικών θυσάνων αποτελούμενων από την πρωτεΐνη ται. Στη συννηθισμένη όψιμης έναρξης μορφή η συμπτωματολογία περιλαμβάνει κυρίως διαταραχές της επικοινωνιακής μνήμης (παθολογία έσω κροταφικού λοβού) ενώ ο αποπροσανατολισμός και απρακτικές διαταραχές αποτελούν δευτερεύοντα στοιχεία στα αρ-

Πίνακας 1. ΑΙΤΙΑ ΑΝΟΙΑΣ ΜΕ ΠΡΩΙΜΗ ΕΝΑΡΞΗ	
Νευροεκφυλιστικά	Νόσος Alzheimer Μετωποκροταφική εκφύλιση Προϊούσα υπερπυρηνική πάρεση Φλοιοβασική εκφύλιση Νόσος Parkinson Νοσήματα prion Νόσος Huntington
Αγγειακά αίτια	Στρατηγικό έμφρακτο Πολυεμφρακτική άνοια CADASIL
Αγγείτιδες	Πρωτοπαθής ΚΝΣ Δευτεροπαθείς (ΣΕΛ, Sjogren)
Αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες	Παρανεοπλασματικές Μη παρανεοπλασματικές Κοιλιοκάκη Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto Νευροσαρκοείδωση Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet
Λοιμώξεις	HIV εγκεφαλοπάθεια Σύφιλη Μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις Νόσος Whipple
Νεοπλάσματα	Πρωτοπαθή- μεταστατικά Λέμφωμα ΚΝΣ
Πολύπλοκη σκλήρυνση	
Τοξικά-Μεταβολικά	
(Λευκοδυστροφίες, μιτοχονδριακά) Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα	Νόσος Wilson Ελλείψη βιταμινών (B1, B12) Υποθυρεοειδισμός Υπερπαραθυρεοειδισμός Κατάχρηση αλκοόλ Βαρέα μέταλλα Φάρμακα
Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης	
Τραυματικές βλάβες	
Κατάθλιψη	

χικά στάδια της νόσου. Αντίθετα, στην πρώιμη έναρξης νόσο Alzheimer οι ασθενείς που δεν έχουν προέχοντα αμνησιακά συμπτώματα αποτελούν περίπου το 30% του συνόλου (14,15). Η φαινοτυπική εκδήλωση σε αυτή την υποομάδα περιλαμβάνει διαταραχές του λόγου και της συμπεριφοράς ή συνθέστερα δι-

αταραχές των οπτικοχωρικών ικανοτήτων σχετιζόμενες με εικόνα οπίσθιας φλοιοϊκής ατροφίας (16). Σε μια πρόσφατη μελέτη σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πρώιμη έναρξης νόσου Alzheimer, το 37,5% των ασθενών παρουσίασε άτυπη έναρξη της ανοϊκής διαταραχής, κυρίως με διαταραχές των επιτε-

ηλικών λειτουργιών και της συμπεριφοράς. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα το 53% των ασθενών να λάβει αρχικά λανθασμένη διάγνωση. Ο γενότυπος APOE ε3/ε3 αφορούσε το 59% των ασθενών (17). Η απουσία του γενότυπου ApoEε4 θεωρείται ότι προδιαθέτει σε μια πιο γρήγορη κλινική πορεία σε νέους ασθενείς (18). Η πρώιμη έναρξης νόσος Alzheimer έχει συσχετιστεί με γρηγορότερη πορεία και εντονότερη βρεγματική ατροφία και υπομεταβολισμό συγκριτικά με την όψιμη μορφή της νόσου (19,20).

Η διαπίστωση ότι ασθενείς με σύνδρομο Down (τρισωμία χρωμοσώματος 21) αναπτύσσουν σε μικρή ηλικία άνοια τύπου Alzheimer οδήγησε στη συσχέτιση του πρώιμου Alzheimer με τις μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς APP. Πραγματικά οι οικογενείς μορφές της νόσου Alzheimer με επικρατητική αυτοσωμική μεταβίβαση αποτελούν αρκετά συχνή αίτια πρώιμης νόσου Alzheimer. Από τα γονίδια αυτά το πιο σημαντικό φαίνεται να είναι αυτό που κωδικοποιεί την πρεσενιλίνη 1 (PSEN1) ενώ οι μεταλλάξεις στα APP και PSEN2 παρότι σχετίζονται επίσης με το πρώιμο Alzheimer, συναντώνται σε λιγότερους ασθενείς (21). Αντίθετα με τις σποραδικές μορφές της νόσου, οι ασθενείς με κληρονομική μορφή παρουσιάζουν νωρίς στην πορεία της νόσου μυόκλινο και σε ορισμένες περιπτώσεις διαταραχές στην παραγωγή του λόγου, σπαστική παραπάρεση ή αταξία (4,22,23). Μελέτες ασυμπτωματικών συγγενών ασθενών με κληρονομικές μορφές της νόσου Alzheimer έχουν δείξει νευροψυχολογικές και απεικονιστικές διαταραχές σε νεαρά ηλικιακά άτομα (24). Η αναζήτηση βιοδεικτών amyloid PET και β-αμυλοειδές / πρωτεΐνη του ENY ασθενών με πιθανή πρώιμη έναρξης νόσο Alzheimer μπορεί να συμβάλει στην τεκμρίωση της διάγνωσης (25).

Μετωποκροταφική εκφύλιση

Η μετωποκροταφική εκφύλιση αποτελεί μια ετερογενή ομάδα με τρεις κύριες παραλλαγές: α) τη μετωποκροταφική άνοια FTD στην οποία υπερέχουν οι διαταραχές στη συμπεριφορά του τύπου της απάθειας, των εμμονών και της άρσης αναστολών, β) τη σημασιολογική άνοια (SD) κύριο γνώρισμα της οποίας αποτελεί η απώλεια του νοήματος λέξεων και αντικειμένων με συχνές παραφασίες στο λόγο και παρουσιάζει ατροφία του πρόσθιου τμήματος του αριστερού κροταφικού λοβού και γ) την πρωτοπαθή προϊούσα μη ρέουσα αφασία η οποία εκδηλώνεται με μειωμένη παραγωγή του λόγου και σχετίζεται με ατροφία στην περιοχή της σχισμής του Sylvius. Η συνήθης ηλικία έναρξης της μετωποκροταφικής εκφύλισης είναι μεταξύ 45 και 60 ετών, πρωϊμότερα δηλαδή από τη νόσο Alzheimer. Σε νέους ασθενείς η συχνότητα εμφάνισης των δυο ανωτέρω νόσων είναι παραπλήσια (21). Στο 40% περίπου των ασθενών αναφέρεται θετικό οικογενειακό ιστορικό (26). Αρκετά άτομα έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο της πρωτεΐνης του στο

χρωμόσωμα 17 (μετωποκροταφική εκφύλιση με παρκινσονισμό σχετιζόμενη με το χρωμόσωμα 17) (27). Επίσης σε περιπτώσεις με αυτοσωμική επικρατητική κληρονομικότητα έχει δείχθει ότι αντιπροσωπεύονται εξίσου τόσο οι μεταλλάξεις της πρωτεΐνης του σχετιζόμενης με μικροσωληνίσκου (γονίδιο MAPT) όσο και της προγκρανουλίνης (GRN), η τελευταία σχετιζόμενη με πρωιμότερη έναρξη (28). Η συνύπαρξη της μετωποκροταφικής άνοιας με νόσο του κινητικού νευρώνα έχει επίσης πρωιμότερη έναρξη καθώς και ταχεία κλινική επιβάρυνση (29,30). Η επέκταση του εξανουκλειοτιδίου GGGGCC στην μη κωδικοποιό περιοχή C9ORF72 του χρωμοσώματος 9 έχει συσχετιστεί με την πλειονότητα των περιπτώσεων συνύπαρξης των ανωτέρω κλινικών οντοτήτων (29,30). Από τις μορφές της μετωποκροταφικής εκφύλισης την πιο πρώιμη έναρξη την παρουσιάζει η μετωποκροταφική άνοια (μέση ηλικία έναρξης 58 ετη) ενώ είναι και η μορφή στην οποία περισσότερο συχνά διαπιστώνεται κληρονομική μεταβίβαση (31).

Άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα

Η άνοια με σωμάτια Lewy χαρακτηρίζεται από γνωσιακή διαταραχή με κυμαινόμενη πορεία, οπτικές ψευδαισθήσεις, δυσαυτονομία και συνυπάρχουσα εξωπυραμιδική συνδρομή. Παθολογοανατομικά ανευρίσκονται σωμάτια Lewy και γεροντικές πλάκες. Οι κλινικές εκδηλώσεις δε διαφέρουν σημαντικά ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς. Παρά το γεγονός ότι είναι συχνή στις όψιμες διαταραχές των ανωτέρων λειτουργιών αποτελεί σπάνιο αίτιο ΑΠΕ αντιστοιχώντας στο 4% των περιπτώσεων (31).

Η φλοιοβασική εκφύλιση (CBD) αποτελεί ταυπάθεια και εκδηλώνεται με ασύμμετρο παρκινσονισμό, δυστονία, μυόκλινο, αφασία και απραξία καθώς και το τυπικό σύνδρομο ξένου μέλους. Είναι δυνατό να αποτελέσει αίτιο ΑΠΕ με δεδομένη τη μέση ηλικία έναρξης (60 έτη) ενώ μπορεί να εμφανιστεί και πρωϊμότερα (32).

Ένα ακόμα νευροεκφυλιστικό νόσημα που μπορεί να εμφανιστεί ως ΑΠΕ είναι η προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση (PSP) που χαρακτηρίζεται από βραδυκίνηση, δυσκαμψία, κορμική δυστονία, συχνές πτώσεις, υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία, και δυσαρθρία. Η ανοϊκή διαταραχή περιλαμβάνει απάθεια, άρση αναστολών και μη ρέουσα αφασία. Ο τρόπος δεν είναι συχνό εύρημα. Παρουσιάζεται σε ηλικίες 45-75 ετών και στην MRI συχνά αναδεικνύεται ατροφία του μεσεγκεφάλου και των παρεγκεφαλιδικών σκελών (33).

Η νόσος του Parkinson σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώνεται σε νεαρές ηλικίες, ιδιαίτερα όταν σχετίζεται με την κληρονομική μορφή της νόσου. Ένας σημαντικός αριθμός επικρατούντων και υπολειπόμενων γονιδίων έχουν περιγραφεί σε πρώιμες μορφές (ιδιαίτερα με άνοια έχει συνδυαστεί ο τριπλασιασμός του γονιδίου της α-συνουκλείνης). Πέρα από τα κλασσικά κινητικά ελλείμματα (τη βραδυκίνηση, τον τρόπο

νρεμίας, τη δυσκαμψία και τη διαταραχή βάδισης) σε αυτές τις νεανικές περιπτώσεις νόσου Parkinson εμφανίζεται προοδευτικά και διαταραχή νοντικών των λειτουργιών στην οποία κυριαρχούν οι επιτελικές δυσλειτουργίες, η έκπτωση της ενεργού μνήμης και των οπτικοχωρικών δεξιοτήτων. Η εικόνα συνοδεύεται από ψυχιατρικές εκδηλώσεις με απάθεια, εμμονές, παραληρητικές ιδέες και οπτικές ψευδαισθήσεις (4,34,35).

Νόσος Huntington

Ένα όχι σπάνιο αίτιο ΑΠΕ αποτελεί η νόσος του Huntington. Η νόσος που οφείλεται σε επέκταση της επανάληψης του τρινουκλεοτιδίου CAG στο βραχύ σκελός του χρωμοσώματος 4 πάνω από 38 φορές, έχει επικρατητική αυτοσωμική μεταβίβαση. Το γονίδιο κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη άγνωστης λειτουργίας. Παθολογοανατομικά διαπιστώνεται απώλεια νευρώνων πιο έντονη στους μετωπιαίους λοβούς και τον κερκοφόρο πυρήνα. Η διεισδυτικότητα κατά τη μεταβίβαση είναι πλήρης. Ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη είναι 0.5-8 περιπτώσεις σε 100000 πληθυσμού. Η έναρξη συνήθως διαπιστώνεται στη μέση ενήλικη ζωή με χορεία, ψυχιατρικά συμπτώματα και νοντική έκπτωση. Η πλήρης εικόνα περιλαμβάνει υποφλοιώδη άνοια με επιβράδυνση των νοντικών λειτουργιών, διαταραχές συμπεριφοράς (απάθεια, επιθετικότητα, άρση αναστολών και κοινωνική αποδιοργάνωση), χορεία, βραδυκινησία, δυστονία και απραξία βλέμματος. Η MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει αμφοτερόπλευρη ατροφία του κερκοφόρου πυρήνα (31,36,37).

Νοσήματα prion

Η εγκεφαλοπάθεια από prions αποτελεί μια σχετικά ασυνήθη αιτία ΑΠΕ. Ο μεταδιδόμενος παράγοντας είναι μια ανώμαλη ισομορφή της πρωτεΐνης prion (PrP), που αποτελεί την ανθεκτική στις πρωτεάσες μορφή scrapie (PrPSC). Το γονίδιο PRNP βρίσκεται στο χρωμόσωμα 20 (38). Οι ασθενείς με τη σποραδική μορφή της νόσου Creutzfeldt Jakob (sCJD) εμφανίζουν μια ταχέως εξελισσόμενη ανοϊκή διαταραχή, σε συνδυασμό με άλλα συμπτώματα όπως μυόκλινο, αταξία, πυραμιδική ή εξωπυραμιδική συνδρομή και φλοιώδη τύφλωση. Συνήθως αφορά άτομα μεγαλύτερης ηλικίας άλλα περιστασιακά η νόσος εκδηλώνεται και σε ασθενείς κάτω των 65 ετών. Η παρουσία αμφοτερόπλευρων περιοδικών τριφασικών αιχμηρών κυμάτων στο ΗΕΓ(1-2Hz) σε ένα αργό βασικό διάγραμμα, σε συνδυασμό με την αύξηση της πρωτεΐνης 14-3-3 στο ENY και τη χαρακτηριστική εικόνα χρησιμεύουν στη διάγνωση. Η MRI εγκεφάλου μπορεί να αναδείξει αμφοτερόπλευρες περιοχές υψηλού σήματος στα βασικά γάγγλια και το θάλαμο στην ακολουθία T2 και FLAIR καθώς και ταινιοειδή ενίσχυση (cortical ribboning) στο φλοιό του κροταφικού, βρεγματικού και ινιακού λοβού στην ακολουθία διάχυσης. (39,40) (Zerr 2009). Στη νέα παραλλαγή της CJD (nvCJD) η μέση ηλικία των ασθενών με nvCJD είναι μικρότερη της σποραδικής.

Επικρατούν σε αρχικά στάδια οι ψυχικές διαταραχές ενώ η εξέλιξη προς άνοια ομοιάζει με την σποραδική μορφή. Η οικογενής μορφή CJD δεν ξεχωρίζει κλινικά από τη σποραδική μορφή. Τα υπόλοιπα κληρονομούμενα νοσήματα prion αποτελούν αίτια ΑΠΕ και έχουν τη χαρακτηριστική κλινική τους εικόνα. Στη Gerstmann-Straussler-Scheinker πρώιμη παρεγκεφαλιδική αταξία και στην οικογενή θανατηφόρο αυπνία παρατηρείται προοδευτική αυπνία και δυσσαυτονομία (21).

Αγγειακή άνοια

Η αγγειακή άνοια αποτελεί συχνό αίτιο ΑΠΕ, σε ορισμένες μάλιστα χώρες όπως η Ιαπωνία είναι η πρώτη αιτία άνοιας σε ηλικίες κάτω των 65 ετών (11,42). Η αγγειακή άνοια (VaD) αναφέρεται σε μια ετερογενή ομάδα διαταραχών που η συμπτωματολογία τους εξαρτάται από τη φύση (ισχαιμική ή αιμορραγική), τον αριθμό (μονήρης ή πολλαπλές) και την εντόπιση των βλαβών (φλοιώδεις, υποφλοιώδεις ή μεικτές). Σε νέα άτομα είναι δυνατό να λείπουν οι κλασσικοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου και πρέπει να αναζητηθούν μεταβολικά, αιματολογικά και γενετικά αίτια. Στρατηγικά έμφρακτα ειδικά στο θάλαμο, το μετωπιαίο φλοιό, τον ιππόκαμπο, τα βασικά γάγγλια ή την έσω κάψα μπορεί να προκαλέσουν άνοια. Ειδικά η θαλαμική άνοια μετά από αμφοτερόπλευρη βλάβη στην κατανομή των παράμεσων θαλαμικών αρτηριών οδηγεί σε υποφλοιώδη άνοια με χαρακτηριστικά την απάθεια, διαταραχές προσοχής και πρόδρομη και ανάδρομη αμνησία. Παράγοντες κινδύνου αποτελούν η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η χρήση κοκαΐνης. Πιο συχνό αίτιο αγγειακής άνοιας, η νόσος των μικρών αγγείων οδηγεί σε ένα σύνδρομο διαταραχής των επιτελικών λειτουργιών, ψευδοπρομνηκική παράλυση, απραξία βάδισης και διαταραχών ούρησης, με απεικόνιση κενωχωριωδών βλαβών στην MRI εγκεφάλου (νόσος Binswanger) (43). Η πιο συχνή κληρονομική πάθηση των αγγείων του εγκεφάλου είναι η αυτοσωμική επικρατητική αρτηριοπάθεια με υποφλοιώδη έμφρακτα και λευκοεγκεφαλοπάθεια (CADASIL). Προκαλείται από μεταλλάξεις στο γονίδιο Notch 3 στο χρωμόσωμα 19. Αυτές προκαλούν μη αμυλοειδικές, μη αθηροσκληρωτικές πλάκες στα μικρά αγγεία. Κλινικά παρατηρούνται πολλαπλά αγγειακά επεισόδια, ημικρανία με αύρα, ψυχιατρικές εκδηλώσεις και διαταραχές των γνωσιακών λειτουργιών (44). Χαρακτηριστικές είναι οι βλάβες αυξημένου σήματος στην T2 ακολουθία της MRI, οι οποίες συρρέουν στον πόλο του κροταφικού λοβού (45).

Αγγειίτιδες ΚΝΣ

Παρότι οι αγγειίτιδες των εγκεφαλικών αγγείων δεν είναι από τα πιο συχνά αίτια ΑΠΕ, πρέπει να γίνεται διερεύνηση προς αποκλεισμό τους γιατί είναι δυναμικά θεραπεύσιμες. Εκτός από την γιγαντοκροταφική αρτηρίτιδα, την οζώδη πολυαρτηρίτιδα, την νόσο

Churg-Strauss και την κοκκιωμάτωση Wegener υπάρχουν και αρκετές άλλες δευτεροπαθείς αγγειίτιδες. Σε έδαφος συστηματικού ερυθρηματώδη θύκου, νόσου Behcet, σαρκοείδωσης, λοιμώξεων όπως έρπητα ζωστήρα και σύφιλης. Η παρουσία δεικτών φλεγμονής και αυτοαντισωμάτων στο περιφερικό αίμα καθώς και ολιγοκλωνικών ζωνών στο ENY μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση. Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ εκδηλώνεται με κεφαλαλγία, επιληπτικούς σπασμούς, πάρεση άκρων, παρέςεις κρανιακών νεύρων και άνοια. Η MRI εγκεφάλου αναδεικνύει ανώμαλο σήμα στις ακολουθίες T2 και FLAIR ενώ η ψηφιακή αγγειογραφία θέτει τη διάγνωση με κομβολογιοειδή μορφολογία των εγκεφαλικών αγγείων (46).

Άλλες αυτοάνοσες παθήσεις

Η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα αποτελεί μια σπάνια οντότητα που συχνά προκαλεί ανοϊκή συνδρομή σε πρώιμη ηλικία. Τα κλινικά συμπτώματα συνίστανται σε αλλογές στη συμπεριφορά και τη διάθεση, επιληπτικές κρίσεις, αταξία, διαταραχές ύπνου, ψευδαισθήσεις και άνοια με προεξάρχουσες τις διαταραχές μνήμης. Συχνότερα προσβεβλημένη περιοχή είναι ο έσω κροταφικός λοβός ενώ περιστασιακά προσβάλλεται ο υποθάλαμος και το στέλεχος. Στην MRI εγκεφάλου αναδεικνύονται εστιακά ευρήματα στους κροταφικούς λοβούς ενώ ο δείκτης IgG στο ENY μπορεί να είναι αυξημένος. Περίπου 60% των περιπτώσεων έχουν θετικά αντισωματικά αντισώματα (συχνά αντι-Hu, σπανιότερα αντι-Ma και αντι-CV2). Δεν είναι σαφές εάν τα αντισώματα αυτά έχουν παθογενετικό ρόλο ή απλά αποτελούν δείκτες της T-κυτταρικής ανοσίας. Απαιτείται έλεγχος για τυχόν υποκείμενη νεοπλασία με CT θώρακος-κοιλίας ή ακόμα και ολόσωμο PET scan. Τα συνηθέστερα σχετιζόμενα νεοπλασμάτα αφορούν τον πνεύμονα, τους όρχεις και το μαστό. Πάντως είναι δυνατό η αυτοάνοση διαδικασία να μη σχετίζεται με νεόπλασμα όπως στις περιπτώσεις με αντισώματα έναντι διαύλων καλίου (VGKC) και αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού (GAD) (21,47). Οι ασθενείς με αντισώματα έναντι VGKC συσχετίζονται με επίκτητη νευρομυοτονία που μπορεί να συνοδεύεται από δυσσαυτονομία, μυοκυμίες, αυπνία και εγκεφαλοπάθεια με ψευδαισθήσεις και κυμαινόμενη διαταραχή των ανώτερων λειτουργιών (σύνδρομο Morvan). Η παρουσία αντι-GAD αντισωμάτων σχετίζεται με μια υποξεία εγκεφαλίτιδα με διαταραχές του ύπνου REM, αταξία, δυσσαυτονομία, κορμική δυσκαμψία και μυοκλονίες. Η άνοια με θετικά αντι-NMDA αντισώματα έχει παρόμοια χαρακτηριστικά. Είναι πιθανό να υπάρχει υποκείμενο τραύμα ωοθηκών και βελτιώνεται μετά από επέμβαση (48).

Η εντεροπάθεια από γλουτενίνη(κοιλιοκάκη) ορισμένες φορές εμφανίζεται με εικόνα ανοϊκής διαταραχής, ψυχιατρικών συμπτωμάτων, αταξίας, σπασμών, κεφαλαλγίας και περιφερικής νευροπάθειας σε άτομα ηλικίας κάτω των 65 ετών. Η νευρολογική συνδρο-

μή είναι δυνατόν να παρουσιαστεί ακόμα και όταν τα συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο δυσασπορόφησης) λείπουν. Η ανεύρεση των ειδικών αυτοαντισωμάτων (έναντι γλοιαδίνης, ιστικής τρανσγλουταμίνης και ενδομυσίου) επιβεβαιώνουν τη διάγνωση. Η ελεύθερη γλουτενίνη δίαιτα συνήθως προκαλεί ύφεση των συμπτωμάτων (49).

Η εγκεφαλοπάθεια που σχετίζεται με θυρεοειδίτιδα Hashimoto αποτελεί μια οντότητα που μπορεί να προκαλέσει ΑΠΕ. Αφορά κυρίως μεσήλικες γυναίκες. Οι νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να συνίστανται σε επεισόδια ομοιάζοντα με αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είτε να ακολουθούν την πορεία μιας προοδευτικής ανοϊκής διαταραχής. Είναι δυνατό να συνυπάρχει μυόκλονος, επιληπτικές κρίσεις, διαταραχές του ύπνου και ψυχιατρικά συμπτώματα όπως οπτικές ψευδαισθήσεις. Η διάγνωση υποβοηθείται από το παθολογικό ΗΕΓ με παρουσία βραδών κυμάτων, την αύξηση του λευκώματος στο ENY και την ανίχνευση αυξημένων τίτλων αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό και το ENY (αντι-TPO και αντι-Tg). Η MRI εγκεφάλου μπορεί να είναι φυσιολογική ή να παρουσιάζει μη ειδικά ευρήματα όπως αυξημένο σήμα στη λευκή ουσία στην ακολουθία T2 (50,51).

Λοιμώδη αίτια

Η άνοια που σχετίζεται με λοίμωξη HIV αποτελεί μια σημαντική διαγνωστική πιθανότητα σε ασθενείς με ΑΠΕ (AIDS-dementia complex). Η συμπτωματολογία επηρεάζει τις γνωσιακές λειτουργίες, την κινητικότητα και τη συμπεριφορά. Περιστασιακά μπορεί να παρατηρηθούν επιληπτικές κρίσεις (52). Η άνοια περιλαμβάνει ψυχοκινητική επιβράδυνση, κατάθλιψη και απώλεια μνήμης. Η MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει διάχυτη εγκεφαλική ατροφία και εστίες αυξημένου σήματος στη λευκή ουσία στην T2 ακολουθία. Εκτός από την άμεση δράση του HIV στο ΚΝΣ, η νευρολογική διαταραχή μπορεί να οφείλεται σε προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (ιός JC), τοξοπλάσωση, κρυπτοκόκκωση, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και λέμφωμα ΚΝΣ (31). Τα τελευταία χρόνια η αυξημένη αποτελεσματικότητα των αντι-HIV φαρμάκων, έχει οδηγήσει στη μείωση των περιστατικών της άνοι-ας από HIV (53).

Η λοίμωξη με το *Treponema pallidum* μπορεί να αποτελέσει αίτιο πρώιμης άνοι-ας. Νευρολογικές εκδηλώσεις στη σύφιλη αποτελούν η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, η αγγειίτιδα του ΚΝΣ, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, η μυελοπάθεια και η νωτιαία φθίση. Η συφιλιδική άνοια εγκαθίσταται ακόμα και 20 έτη μετά την πρωτολοίμωξη και εμφανίζεται με απάθεια, δυσαρθρία και φλοιώδη ελλείμματα όπως απραξικές και αφασικές εκδηλώσεις. Η διάγνωση γίνεται με ορολογικές εξετάσεις στον ορό και το ENY καθώς και με ανεύρεση ηλαιοκύττασης και αυξημένου λευκώματος στο ENY.

Η νόσος Whipple είναι μια σπάνια συστηματι-

κή νόσος λόγω χρόνιας λοίμωξης από το βακτήριο *Tropheryma whipplei*. Αφορά κυρίως άντρες μέσης ηλικίας. Τα κύρια συμπτώματα αφορούν το γαστρεντερικό με απώλεια βάρους, δυσαπορρόφηση, κοιλιακά άλγη, καρδιομυοπάθεια και λεμφαδενοπάθεια. Πάντως είναι δυνατόν τα ανωτέρω συμπτώματα να ελλείπουν. Τα κύρια νευρολογικά συμπτώματα είναι προοδευτική άνοια, μυόκλιονος, οφθαλμομασθήριες μυορρυθμίες και υπερπυρηνική οφθαλμοπληγία. Η διάγνωση πραγματοποιείται με χρώση βιοψιών λεπτού εντέρου με τη μέθοδο PAS και με PCR για το DNA του μικροοργανισμού (31,54,55).

Το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης καθώς και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια είναι δυνατό να προκαλέσουν χρόνια μηνιγγίτιδα ή ποληλαπλή εγκεφαλικά φυματώματα με επίπτωση στις ανώτερες λειτουργίες (56). Εάν ανευρεθί η πλειοκυττάρωση και αυξημένη πρωτεΐνη στο CSF πρέπει να αποκλειστεί μυκοβακτηριδιακή λοίμωξη με χρώση Ziehl-Nielsen, καλλιέργεια και PCR.

Ποληλαπλή σκλήρυνση

Η ποληλαπλή σκλήρυνση (MS) αποτελεί νόσημα που εκδηλώνεται συνήθως σε νεαρές ηλικίες. Είναι δυνατόν να συνοδεύεται από διαταραχή των ανωτέρων λειτουργιών κατά τη διάγνωσή παρότι συνήθως εμφανίζεται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου όταν έχει αναπτυχθεί σημαντικού βαθμού φλοιική ατροφία. Σε αυτή τη φάση μέχρι 65% των ασθενών με MS παρουσιάζουν νευροψυχιατρικά συμπτώματα και έκπτωση των νοητικών τους λειτουργιών. Συνηθέστερα εμφανίζεται μετωπιαία εκτελεστική δυσλειτουργία και διαταραχές μνήμης. Η νοητική έκπτωση σχετίζεται με το βαθμό φλοιικής ατροφίας και λιγότερο με το φόρτο βλαβών στην MRI και με την ατροφία του μεσολοβίου και συνήθως προχωρά με αργό ρυθμό. Είναι σοβαρότερη στην προϊούσα παρά στην υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου (57,58).

Νεοπλασίες

ΑΠΕ μπορεί να παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις πρωτοπαθών και μεταστατικών νεοπλασμάτων του ΚΝΣ. Η εξέταση εκλογής είναι η MRI εγκεφάλου με χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας που θα αποκαλύψει τον πιθανό εγκεφαλικό όγκο. Επίσης τα λεμφώματα του ΚΝΣ μπορεί να οδηγήσουν σε πρώιμης έναρξης άνοια. Τα πρωτοπαθή παρατηρούνται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα από AIDS ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, αλλά μπορεί σπάνια να ανευρεθούν και σε ανοσοεπαρκείς. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει απώλεια μνήμης, διαταραχές συμπεριφοράς, αταξία και αστάθεια βάδισης. Η MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει μονήρεις ή ποληλαπλές εστίες που συνήθως προσλαμβάνουν παραμαγνητική ουσία. Η εξέταση του CSF μπορεί να δείξει λεμφοκυτταρική πλειοκύτωση και αυξημένη πρωτεΐνη. Κάποιες φορές απαιτείται βιοψία για να τεθεί η διάγνωση (59). Το ενδογειακό λέμφωμα εξελίσσεται με τη μορφή δι-

θημάτων σε αγγεία και εμφανίζεται είτε με μορφή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου είτε ανοϊκής διαταραχής. Η εγκεφαλική γλιωμάτωση παρουσιάζει μια διάχυτη διηθητική πορεία χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση στον απεικονιστικό έλεγχο.

Κατάχρηση οινόπνευματος

Η χρόνια κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να επιφέρει σημαντικές επιπτώσεις στις νοητικές λειτουργίες. Το σύνδρομο Wernicke-Korsakow χαρακτηρίζεται από αμνησιακή διαταραχή σε συνδυασμό με αταξία, οφθαλμοπληγία, περιφερική νευροπάθεια και συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Οφείλεται σε έλλειψη διατροφικών παραγόντων, ειδικά της θειαμίνης. Δεν μπορεί αποκλειστεί ωστόσο μια άμεση νευροτοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης όπως και η πιθανή συμμετοχή βλάβης του ήπατος. Έχει χαρακτηριστικά τόσο φλοιώδους όσο και υποφλοιώδους άνοιας. Η αυτοβιογραφική μνήμη και οι επιτελικές λειτουργίες είναι ιδιαίτερα ευάλωτες. Η αποχή από το αλκοόλ είναι δυνατό να οδηγήσει σε βελτίωση των συμπτωμάτων. Η απεικόνιση με MRI εγκεφάλου δείχνει γενικευμένη ατροφία με μετωπιαία επικράτηση (60). Η θεραπεία με μεμαντίνη έχει δείξει ευεργετικό αποτέλεσμα στην άνοια σε έδαφος χρόνιας κατανάλωσης αλκοόλ (61).

Μεταβολικά -Τοξικά αίτια

Τα κληρονομούμενα μεταβολικά νοσήματα, παρότι γενικά σπάνια, αποτελούν συνήθη αίτια ΑΠΕ. Οι λευκοδυστροφίες με έναρξη στην ενήλικη ζωή εμφανίζονται με αταξία, διαταραχές βαδίσσεως, δυστονία, ψυχιατρικά συμπτώματα και άνοια. Ο απεικονιστικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου διευκολύνει τη διάγνωση. Η συμπτωματολογία της μεταχρωματικής λευκοδυστροφίας στους ενήλικους μπορεί να συνίσταται σε ψυχιατρικές διαταραχές και νοητική επιβράδυνση χωρίς κινητικά ελλείμματα. Η νόσος Krabbe και η αδρενολευκοδυστροφία έχουν ανάλογους χαρακτήρες αν και συνήθως διαγιγνώσκονται πριν την ενηλικίωση. Οι αποθηκευτικές νόσοι των λιπιδίων όπως η Niemann-Pick τύπου C και η νόσος Fabry έχουν χαρακτηριστικές συστηματικές εκδηλώσεις. Η νόσος Wilson αποτελεί μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή κατά την οποία η συσσώρευση χαλκού προκαλεί βλάβη στο ΚΝΣ, το ήπαρ και άλλα όργανα. Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει συμπεριφορικές και ψυχιατρικές διαταραχές, άνοια, χορεία, αταξία, δυστονία σε συνδυασμό με ηπατική βλάβη και τον χαρακτηριστικό δακτύλιο Kayser-Fleischer στον οφθαλμό. Η διάγνωση τίθεται από τα χαμηλά επίπεδα σερούμινου ορού και την αυξημένη αποβολή χαλκού στα ούρα 24ωρου. Η πορφύρα πρέπει να αποτελεί μέρος της διαφορικής διάγνωσης επί επεισοδίων κοιλιακού άλγους ή ψυχιατρικών εκδηλώσεων. Τέλος τα μιτοχονδριακά νοσήματα εκδηλώνονται με χαρακτηριστικά συμπτώματα όπως το χαμηλό ύψος και διαταραχές σε ποληλαπλά όργανα (εγκέφαλος, περιφερικά

νεύρα, μυες, καρδιά, νεφρά, όραση και ακοή) (62).

Οι πιο συχνές επίκτητες μεταβολικές διαταραχές που οδηγούν σε ΑΠΕ είναι η έλλειψη βιταμινών και οι ενδοκρινολογικές. Η έλλειψη νιασίνης (πελιδάγρα) χαρακτηρίζεται από την τριάδα άνοια, διάρροια και δερματίτιδα. Μπορεί να είναι απότοκη αλκοολισμού, έλλειψης διατροφής, νεοπλασμάτων, κίρρωσης ήπατος και συνδρόμων δυσασπορίωσης. Η έλλειψη της βιταμίνης B12 οδηγεί σε αναιμία, εκφύλιση των οπίσθιων δεσμών του νωτιαίου μυελού, ψυχιατρικά συμπτώματα και άνοια. Συνήθως οφείλεται σε διαταραχές του γαστρεντερικού όπως η ατροφική γαστρίτιδα. Ο υποθυρεοειδισμός μπορεί να εκδηλωθεί ως ΑΠΕ. Η μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών είναι απαραίτητη κατά τις αρχικές διαγνωστικές εξετάσεις. Ο υπερπαραθυρεοειδισμός επίσης είναι δυνατό να μιμηθεί ανοϊκή διαταραχή. Προς την κατεύθυνση αυτή πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα ασβεστίου και φωσφόρου στον ορό (3). Σε προχωρημένα στάδια νεφρικής και ηπατικής ανεπάρκειας τέλος, εκδηλώνονται διαταραχές από τις ανώτερες λειτουργίες με μορφή άνοιας.

Η δηλητηρίαση με βαρέα μέταλλα (υδράργυρος, μόλυβδος, αργίλιο) αποτελεί σπάνιο αίτιο ΑΠΕ. Σε επαγγελματικά εκτεθειμένους ασθενείς πρέπει να πραγματοποιούνται μετρήσεις των επιπέδων των μετάλλων αυτών στα ούρα. Τέλος, η παρατεταμένη χορήγηση βαρβιτουρικών, βενζοδιαζεπινών ή αντινεοπλασματικών φαρμάκων όπως η μεθοτρεξάτη οδηγούν σε μια μορφή εγκεφαλοπάθειας που ενδέχεται να μην είναι πλήρως αναστρέψιμη μετά τη διακοπή του φαρμάκου (31,62).

Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης

Ο υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης αποτελεί ένα αναστρέψιμο αίτιο όχι σπάνιο σε άτομα με ΑΠΕ. Η κλασική κλινική εικόνα περιλαμβάνει διαταραχές βάθους με μικρά βήματα και διέγερση της βάσης στήριξης, ούρησης και άνοια. Η ανοϊκή διαταραχή περιλαμβάνει διαταραχή μνήμης, βραδυφρένεια, επιδείνωση των επιτελικών λειτουργιών και κατάθλιψη. Η MRI εγκεφάλου αποκαλύπτει διάταση του κοιλιακού συστήματος. Η μέτρηση της πίεσης του ENY σε συνδυασμό με τη βελτίωση της βαδίσσεως και της ροής του λόγου μετά από εκκενωτική παρακέντηση επιβεβαιώνουν συνήθως τη διάγνωση.

Τραυματικές βλάβες εγκεφάλου

Βαρίες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις που οδηγούν συνήθως σε κώμα προκαλούν συχνά διαταραχή των ανωτέρων λειτουργιών, όπως συμβαίνει σε νέους μετά από τροχαία ατυχήματα. Επίσης εικόνα ΑΠΕ σε ορισμένες περιπτώσεις οφείλεται σε επαναλαμβανόμενους ήπιους τραυματισμούς της κεφαλής (με χαρακτηριστικό το παράδειγμα των πυγμάχων). Η ανοϊκή διαταραχή συνοδεύεται στην περίπτωση αυτή από παρκινσονισμό, δυσαρθρία, αταξία και κατάθλιψη.

Διαγνωστική διαδικασία

Οι ασθενείς με ΑΠΕ πρέπει να διερευνούνται διεξοδικά. Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού είναι απαραίτητη. Πρέπει να αναζητηθούν με λεπτομέρεια πληροφορίες για το πρότυπο των νοητικών ελλειμμάτων (μνήμη, οπτικοχωρικές ικανότητες, μετωπιαίες λειτουργίες και λόγος). Η πορεία της νόσου ως οξείας ή υποξείας έναρξη και η τυχόν διακυμάνσεις μπορούν να καθοδηγήσουν κατά τη διαφορική διαγνωστική. Το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικό λόγω της αυξημένης συχνότητας κληρονομούμενων διαταραχών σε ασθενείς με ΑΠΕ. Η ύπαρξη άλλων νευρολογικών σημείων (παρκινσονισμός, αταξία, πυραμιδικά σημεία, δυστονία, μυόκλονος, σπασμοί, περιφερική νευροπάθεια, μυοπάθεια, διαταραχές από την όραση και την ακοή) είναι ανάγκη να αναζητηθεί καθώς συνδυάζονται με συγκεκριμένα αίτια έκπτωσης ανωτέρων λειτουργιών. Επιπρόσθετα παθολογικά σημεία από άλλα συστήματα (καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, δέρμα, ενδοκρινείς αδένες) πιθανά μπορεί να συμβάλλουν στην αναζήτηση του υποκείμενου νοσήματος. Ο ασθενής πρέπει να ερωτηθεί για τυχόν λήψη φαρμάκων ή παράνομων ουσιών, έκθεση σε επαγγελματικές τοξίνες, ή σε σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα. Η ψυχιατρική εξέταση θα αποκλείσει τυχόν υποκείμενη ψυχιατρική διαταραχή, ιδιαίτερα όταν επικρατούν στην κλινική εικόνα οι μεταβολές της συμπεριφοράς. Η φυσική εξέταση οφείλει να είναι πλήρης τόσο κατά συστήματα όσο και νευρολογικά. Ο λεπτομερής νευροψυχολογικός έλεγχος θα συμπληρώσει την κλινική εκτίμηση της υποκείμενης έκπτωσης των ανωτέρων λειτουργιών (4,21).

Όσον αφορά την εργαστηριακή εξέταση προτείνεται μια διαδικασία δυο διακριτών σταδίων. Κατά την αρχική διερεύνηση πρέπει να διενεργείται ο βασικός έλεγχος σε όλους τους ασθενείς και αρκετές φορές είναι αρκετός για να αποκαλύψει το αίτιο της υποκείμενης διαταραχής. Οι αιματολογικός έλεγχος περιλαμβάνει γενική εξέταση αίματος, δείκτες φλεγμονής όπως ΤΚΕ και CRP, έλεγχο ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας, ηλεκτρολύτες και ανοσολογικές εξετάσεις για HIV και σύφιλη. Απαραίτητη είναι η γενική ούρων και η εξέταση του ENY για αναζήτηση κυττάρων, μέτρηση λευκώματος και γλυκόζης, δείκτη ανοσφαιρίνης IgG και ολιγοκλωνικές ζώνες στο ENY. Το ΗΕΓ μπορεί να αποκαλύψει παθολογικά στοιχεία που υποδεικνύουν συγκεκριμένα παθολογικά αίτια (όπως CJD). Βασικής σημασίας είναι η απεικόνιση του εγκεφάλου με MRI που δίνουν αρκετές πληροφορίες σε περίπτωση νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, CJD, αυτοάνοσων διαταραχών και νεοπλασμάτων του ΚΝΣ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι κάποια αίτια είναι δυνητικά αναστρέψιμα είναι σκόπιμο να διενεργούνται παράλληλα αρκετές εξετάσεις με σκοπό την έγκαιρη διάγνωση.

Σε ένα δεύτερο διαγνωστικό στάδιο, όταν ο βασικός έλεγχος δεν αποδώσει καρπούς ή όταν από την αρχή υπάρχει ισχυρή κλινική υποψία για κάποιο συ-

γκεκριμένο σπάνιο αίτιο ΑΠΕ, ο κλινικός οφείλει να προχωρήσει σε πιο εξειδικευμένες εξετάσεις. Αυτό περιλαμβάνει τη διενέργεια CT θώρακος και κοιλίας και το ολόσωμα PET για αναζήτηση νεοπλασμάτων, ανοσολογικές εξετάσεις και PCR για σπάνια λοιμώδη νοσήματα, ανοσοηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ορού, έλεγχος θρομβοφιλίας, μέτρηση σερουλοπλάσμινς ορού και χαλκού ούρων 24ωρου καθώς και έλεγχο για αυτοαντισώματα και αντνευρωνικά αντισώματα. Σε ειδικές περιπτώσεις όταν υπάρχει υποψία για κληρονομούμενα μεταβολικά νοσήματα είναι σκόπιμο να ζητηθεί ειδικός έλεγχος δραστηριότητας ενζύμων στα ήευκα αιμοσφαίρια και γενετικός έλεγχος. Τέλος σε περίπτωση που ο ανωτέρω έλεγχος δεν αποδώσει, η βιοψία εγκεφάλου είναι πιθανό να συμβάλει καθοριστικά στην αποσαφήνιση της αιτιολογίας μιας πρώιμης έναρξης ανοϊκής διαταραχής (31,63,64).

Βιβλιογραφία

1. Ιωαννίδης Π, Καρακώστας Δ, Αρτέμης Ν. Η κλινικοεργαστηριακή προσέγγιση του ασθενούς με άνοια πρώιμης έναρξης. *Νευρολογία* 21: 4-2012, 18-21.
2. Cooper S, Greene JD. The clinical assessment of the patient with early dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76 Suppl 5:15-24.
3. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:347-51.
4. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet Neurol*. 2010;9:793-806.
5. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Koopmans RT, Verhey FR. Impact of early onset dementia on caregivers: a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1091-100.
6. Lambert MA, Bickel H, Prince M, Fratiglioni L, Von Strauss E, Frydecka D, Kiejna A, Georges J, Reynish EL. Estimating the burden of early onset dementia; systematic review of disease prevalence. *Eur J Neurol*. 2014;21(4):563-9.
7. Chitruvas N, Jung RS, Kofsky DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, Cohen ML. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2011;70:437-44.
8. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol*. 2008;65:1502-8.
9. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1206-9.
10. Panegyres PK, Frencham K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2007;22:48-56.
11. Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke*. 2009;40:2709-14.
12. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, Marquez Daniel F, de Eugenio Huélamo R, Casadevall T, Turbau Recio J, Turon Estrada A, López-Pousa S; Registry of Dementia of Girona Study Group (ReDeGi Study Group). Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010;75:1249-55.
13. Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25:203-5.
14. Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:1401-8.
15. McMurtry AM, Ringman J, Chao SZ, Licht E, Saul RE, Mendez MF. Family history of dementia in early-onset versus very late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:597-8.
16. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004;63:1168-74.
17. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, Lladó A; Neurological Tissue Bank/University of Barcelona/Hospital Clínic NTB/UB/HC Collaborative Group. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 2011;76:1720-5.
18. van der Vlies AE, Koedam EL, Pijnenburg YA, Twisk JW, Scheltens P, van der Flier WM. Most rapid cognitive decline in APOE epsilon4 negative Alzheimer's disease with early onset. *Psychol Med*. 2009;39:1907-11.
19. Koss E, Edland S, Fillenbaum G, Mohs R, Clark C, Galasko D, Morris JC. Clinical and neuropsychological differences between patients with earlier and later onset of Alzheimer's disease: A CERAD analysis, Part XII. *Neurology*. 1996;46:136-41.
20. Karas G, Scheltens P, Rombouts S, van Schijndel R, Klein M, Jones B, van der Flier W, Vrenken H, Barkhof F. Precuneus atrophy in early-onset Alzheimer's disease: a morphometric structural MRI study. *Neuroradiology*. 2007;49:967-76.
21. Sampson E, Warren J, Rossor M. Young onset dementia. *Postgrad Med J*. 2004; 80: 125-139.

22. Assini A, Terreni L, Borghi R, Giliberto L, Piccini A, Loqui D, Fogliarino S, Forloni G, Tabaton M. Pure spastic paraparesis associated with a novel presenilin 1 R278K mutation. *Neurology*. 2003;60:150.
23. Anheim M, Hannequin D, Boulay C, Martin C, Campion D, Tranchant C. Ataxic variant of Alzheimer's disease caused by Pro117Ala PSEN1 mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:1414-5.
24. Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer's disease. A longitudinal prospective study. *Brain*. 1998;121:1631-9.
25. Kapaki E, Paraskevas GP, Zalonis I, Zournas C. CSF tau protein and beta-amyloid (1-42) in Alzheimer's disease diagnosis: discrimination from normal ageing and other dementias in the Greek population. *Eur J Neurol*. 2003;10:119-28.
26. Le Ber I, Dubois B. Frontotemporal dementia. *Presse Med*. 2007;36:1477-84.
27. Rosso SM, van Swieten JC. New developments in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Curr Opin Neurol*. 2002;15:423-8.
28. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AM, Neary D, Snowden JS, Mann DM. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*. 2008;131:721-31.
29. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boylan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245-56.
30. Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol*. 2001;248:260-70.
31. Fadil H, Borazanci A, Ait Ben Haddou E, Yahyaoui M, Korniychuk E, Jaffe SL, Minagar A. Early onset dementia. *Int Rev Neurobiol*. 2009;84:245-62.
32. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, Mann DM. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2478-92.
33. dell'Aquila C, Zoccolella S, Cardinali V, de Mari M, Iliceto G, Tartaglione B, Lamberti P, Logroscino G. Predictors of survival in a series of clinically diagnosed progressive supranuclear palsy patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2013;19(11):980-5.
34. Fuchs J, Nilsson C, Kachergus J, Munz M, Larsson EM, Schüle B, Langston JW, Middleton FA, Ross OA, Hulihan M, Gasser T, Farrer MJ. Phenotypic variation in a large Swedish pedigree due to SNCA duplication and triplication. *Neurology*. 2007;68:916-22.
35. Bozi M, Papadimitriou D, Antonellou R, Moraitou M, Maniati M, Vassilatis DK, Papageorgiou SG, Leonardos A, Tagaris G, Malamis G, Theofilopoulos D, Kamakari S, Stamboulis E, Hadjigeorgiou GM, Athanassiadou A, Michelakakis H, Papadimitriou A, Gasser T, Stefanis L. Genetic assessment of familial and early-onset Parkinson's disease in a Greek population. *Eur J Neurol*. 2013 . doi: 10.1111/ene.12315.
36. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Hum Genet*. 1992;89:365-76.
37. Roos RA. Huntington's disease: a clinical review. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:40.
38. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci*. 2001;24:519-50.
39. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, DeArmond SJ, Barbaro NM, Martindale J, Miller BL, Geschwind MD. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;66:286-7.
40. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K, Tschampa HJ, Windl O, Pfahlberg A, Steinhoff BJ, Gefeller O, Kretzschmar HA, Poser S. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol*. 2000;48:323-9.
41. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191. Erratum in: *Brain*. 2012;135(Pt 4):1335.
42. McMurtry A, Clark DG, Christine D, Mendez MF. Early-onset dementia: frequency and causes compared to late-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21:59-64.
43. Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement*. 2007;3:40-53.
44. Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, Dong YB, Ali N, Crosby AH, Powell JF. Diagnostic strategies

- in CADASIL. *Neurology*. 2002;59:1134-8.
45. Thomas NJ, Morris CM, Scaravilli F, Johansson J, Rossor M, De Lange R, St Clair D, Nicoll J, Blank C, Coulthard A, Bushby K, Ince PG, Burn D, Kalaria RN. Hereditary vascular dementia linked to notch 3 mutations. CADASIL in British families. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:293-8.
 46. Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology*. 2007;69:644-54.
 47. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol*. 2008;7:327-40.
 48. Rosenfeld MR, Dalmau J. Anti-NMDA-Receptor Encephalitis and Other Synaptic Autoimmune Disorders. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:324-32.
 49. Hu WT, Murray JA, Greenaway MC, Parisi JE, Josephs KA. Cognitive impairment and celiac disease. *Arch Neurol*. 2006;63:1440-6.
 50. Mocellin R, Walterfang M, Velakoulis D. Hashimoto's encephalopathy : epidemiology, pathogenesis and management. *CNS Drugs*. 2007;21:799-811.
 51. Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, Zidverc-Trajkovic J, Sternic N. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci*. 2010;288:194-6.
 52. Minagar A, Commins D, Alexander JS, Hoque R, Chiappelli F, Singer EJ, Nikbin B, Shapshak P. NeuroAIDS: characteristics and diagnosis of the neurological complications of AIDS. *Mol Diagn Ther*. 2008;12:25-43.
 53. Nightingale S, Michael BD, Defres S, Benjamin LA, Solomon T. Test them all; an easily diagnosed and readily treatable cause of dementia with life-threatening consequences if missed. *Pract Neurol*. 2013;13: 354-356.
 54. Papadopoulou M, Rentzos M, Vagiakis E, Zouvelou V, Potagas C, Bonakis A, Chatzipanagiotou S, Ioannidis A, Nicolaou C, Vassilopoulos D. An unusual case of insomnia associated with Whipple encephalopathy: first case reported from Greece. *Neurol Sci*. 2005;26(3):174-7.
 55. Matthews BR, Jones LK, Saad DA, Aksamit AJ, Josephs KA. Cerebellar ataxia and central nervous system whipple disease. *Arch Neurol*. 2005;62:618-20.
 56. Heckman GA, Hawkins C, Morris A, Burrows LL, Bergeron C. Rapidly progressive dementia due to *Mycobacterium neoaurum* meningoencephalitis. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:924-7.
 57. Bobholz JA, Rao SM. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:283-8.
 58. Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, Mandellos D, Tsirempolou E, Sfagos C, Vassilopoulos D. Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*. 2008;267(1-2):100-6.
 59. Küker W, Nägele T, Thiel E, Weller M, Herrlinger U. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI response criteria revised. *Neurology*. 2005;65:1129-31.
 60. Victor M. Alcoholic dementia. *Can J Neurol Sci*. 1994;21:88-99.
 61. Cheon Y, Park J, Joe KH, Kim DJ. The effect of 12-week open-label memantine treatment on cognitive function improvement in patients with alcohol-related dementia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008;11: 971-983.
 62. Heinemann U, Gawinecka J, Schmidt C, Zerr I. Differential diagnosis of rapid progressive dementia. *European Neurological Review* 2010;5:21-28.
 63. Ridha B, Josephs KA. Young-onset dementia: a practical approach to diagnosis. *Neurologist*. 2006;12:2-13.
 64. Papageorgiou SG, Koros C. Rapidly progressive dementia- Clinical aspects and management. *European Neurological Review*, 2011;6:238-245.