

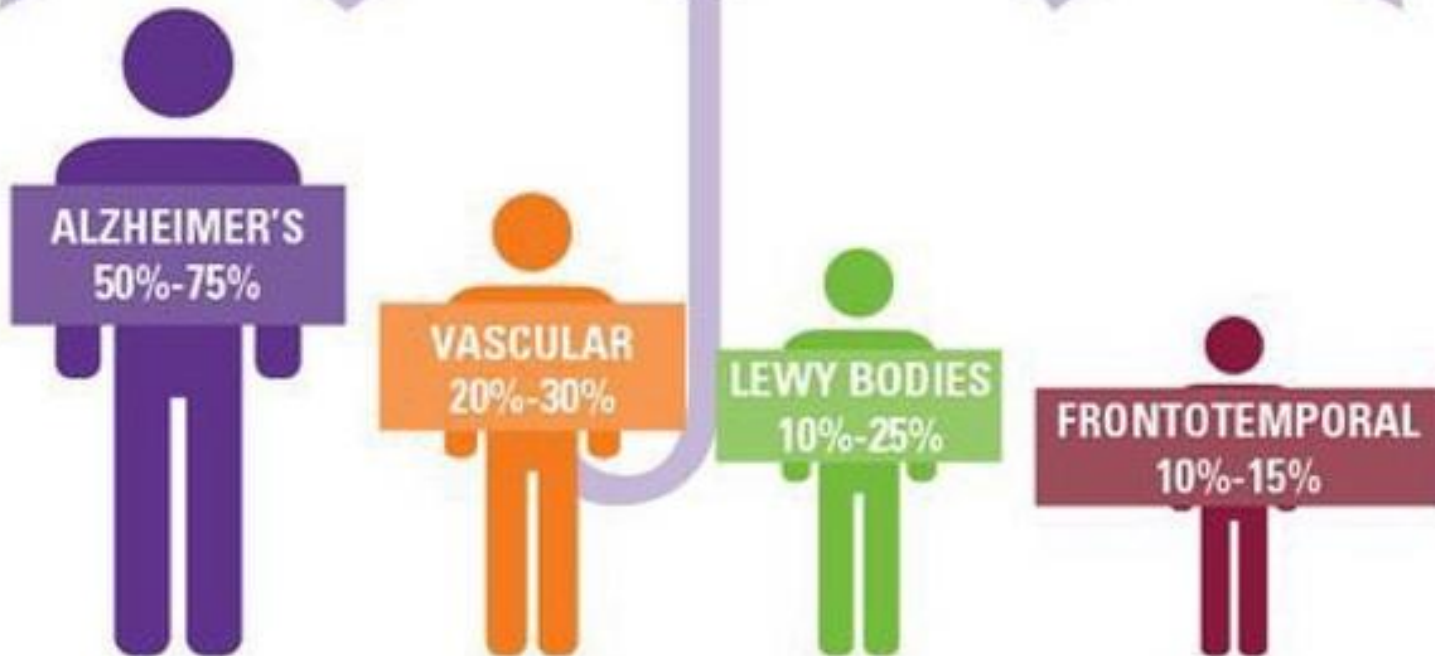
Nietypowe początki choroby Alzheimera – trudna pułapka diagnostyczna

Anna Barczak

Zakład Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN,
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M.
Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa
Oddział Alzheimerowski, Klinika Neurologii, Centralny Szpital
Kliniczny MSWiA w Warszawie

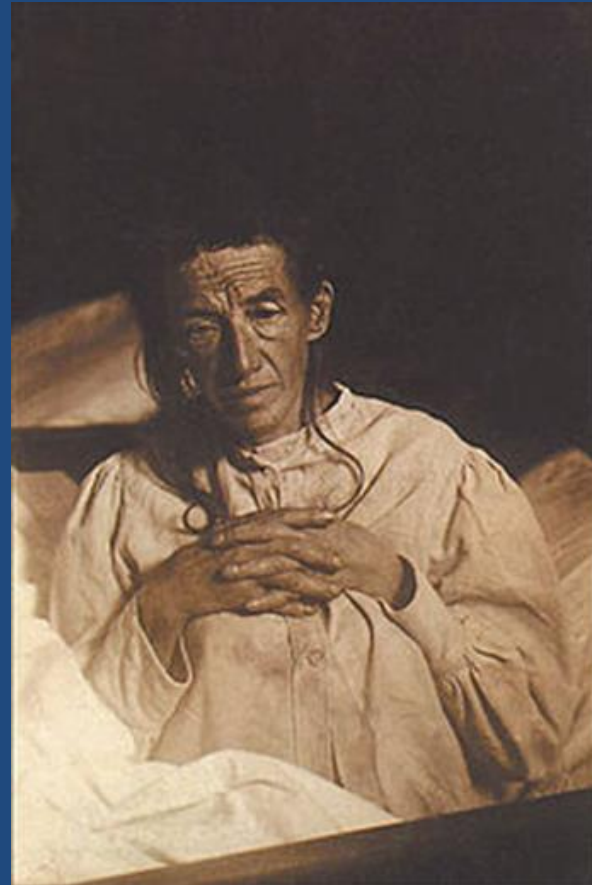
DEMENTIA

An "umbrella" term used to describe a range of symptoms associated with cognitive impairment.



„Atypowa klasyka”

Alois Alzheimer (1864 -1915) i Auguste Deter (1850-1906)

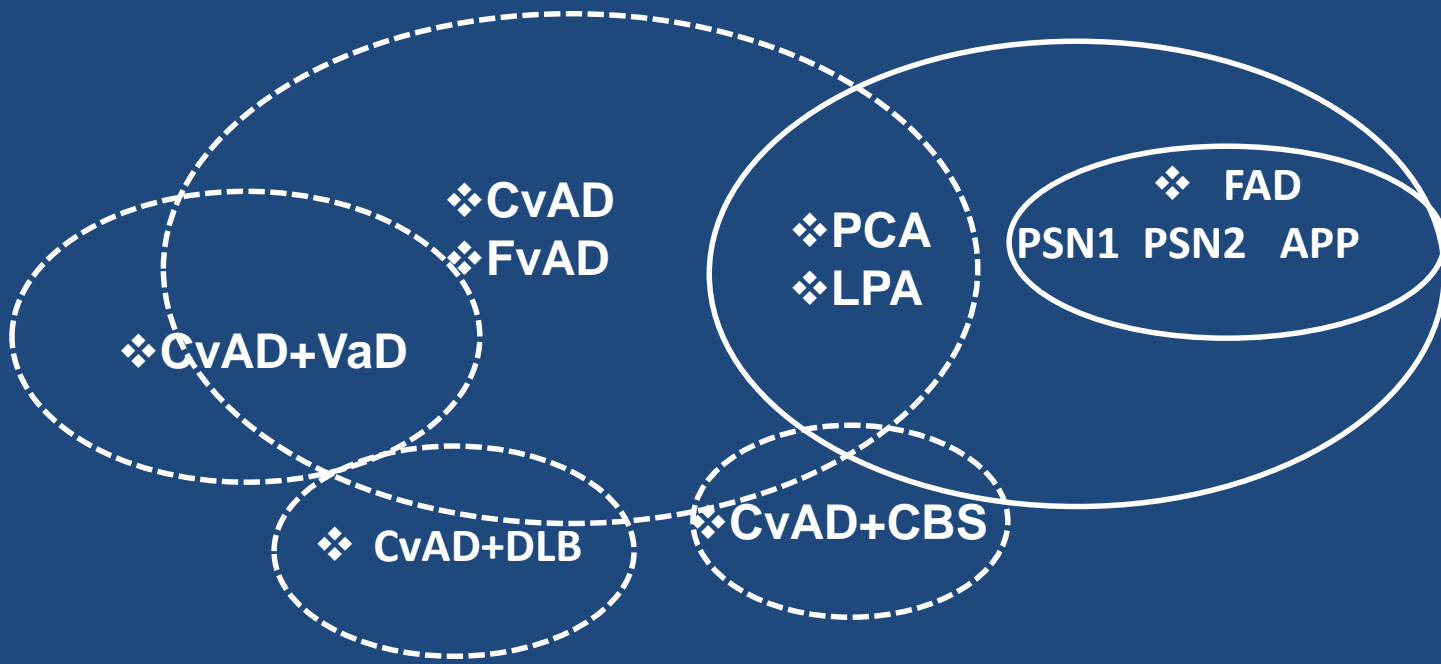


Atypowe postacie AD (Dubois i wsp. 2010).

- stanowią od 6 do 14 % wszystkich przypadków, a 11% z nich znajduje potwierdzenie w badaniu neuropatologicznym
- zachowana na początku choroby pamięć epizodyczna
- relatywnie młodszy wiek zachorowania
- obecność cech dystynktywnych w obrazie klinicznym i badaniach neuroobrazowych (funkcjonalnych i strukturalnych)
- do atypowych postaci należą zarówno warianty AD jako i AD o wczesnym początku

LOAD

EOAD



Choroba Alzheimera

Choroba Alzheimera o wczesnym początku (EOAD)

- początek zachorowania przed 65 r.ż.
- odmienny w stosunku do „klasycznej” postaci AD przebieg choroby
- atypowy obraz kliniczny
- w większości przypadków stanowi wyzwanie diagnostyczne
- wymaga bardziej czasochłonnej, złożonej, kosztownej i finezyjnej diagnostyki (badanie PET, analiza CSF, badania genetyczne, ocena neuropsychologiczna)
- charakteryzuje się zwiększonym ryzykiem postawienia mylnej diagnozy
- często niedodiagnozowana

Choroba Alzheimera o wczesnym początku (EOAD)

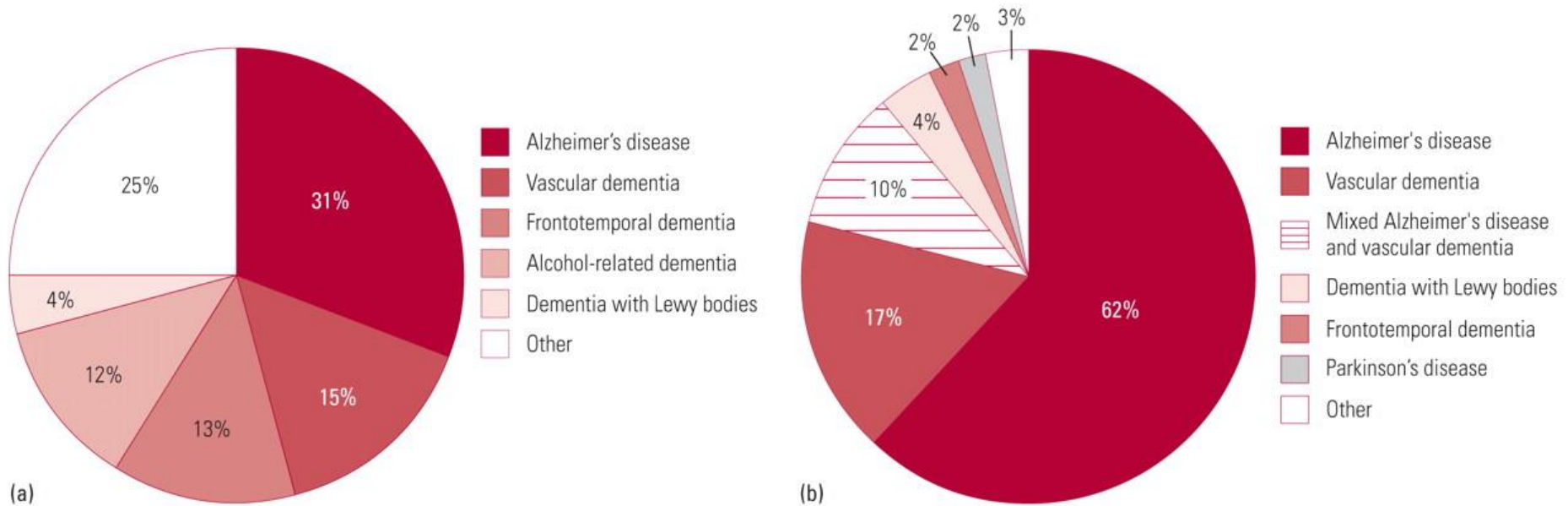


FIG 2 (a) Distribution of diagnoses in young-onset dementia (data from Sampson et al 2004); (b) distribution of diagnoses of dementia occurring in later life (redrawn from Knapp & Prince 2007, with kind permission of the Alzheimer's Society).

EOAD

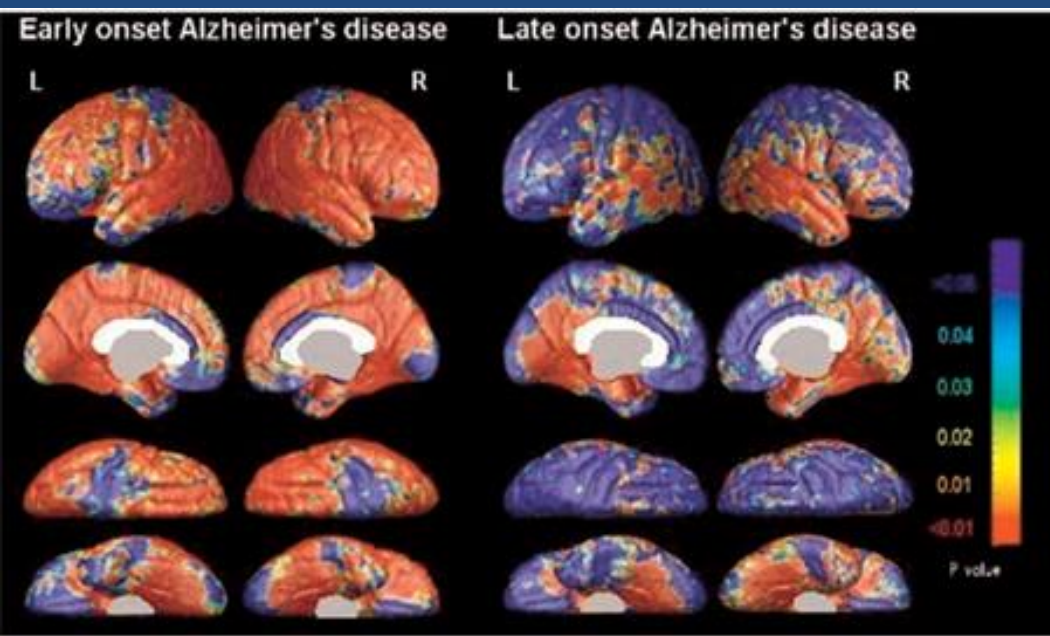
Neuropsychological Assessment and Differential Diagnosis in Young-Onset Dementias

Psychiatr Clin N Am 38 (2015) 265–279

Emilia J. Sitek, PhD^{a,b}, Anna Barczak, PhD^c,
Michał Harciarek, PhD^{d,*}

- choroba Alzheimera o wczesnym początku jest stosunkowo rzadkim zjawiskiem w porównaniu do osób z LOAD i stanowi mniej niż 10% wszystkich AD
- pacjenci z EOAD w większości (ok. 2/3 całej populacji) nie mają dominujących zaburzeń pamięci w przeciwieństwie do LOAD
- w tej grupie dominują przede wszystkim znacznie bardziej nasilone niż u LOAD dysfunkcje wykonawcze, głównie w zakresie kontroli zachowania
- młodszy pacjenci przejawiają znacznie bardziej nasilone zaburzenia praktyki
- bogata symptomatologia neurologiczna od samego początku choroby
- EOAD towarzyszą znacznie bardziej nasilone zaburzenia psychiatryczne

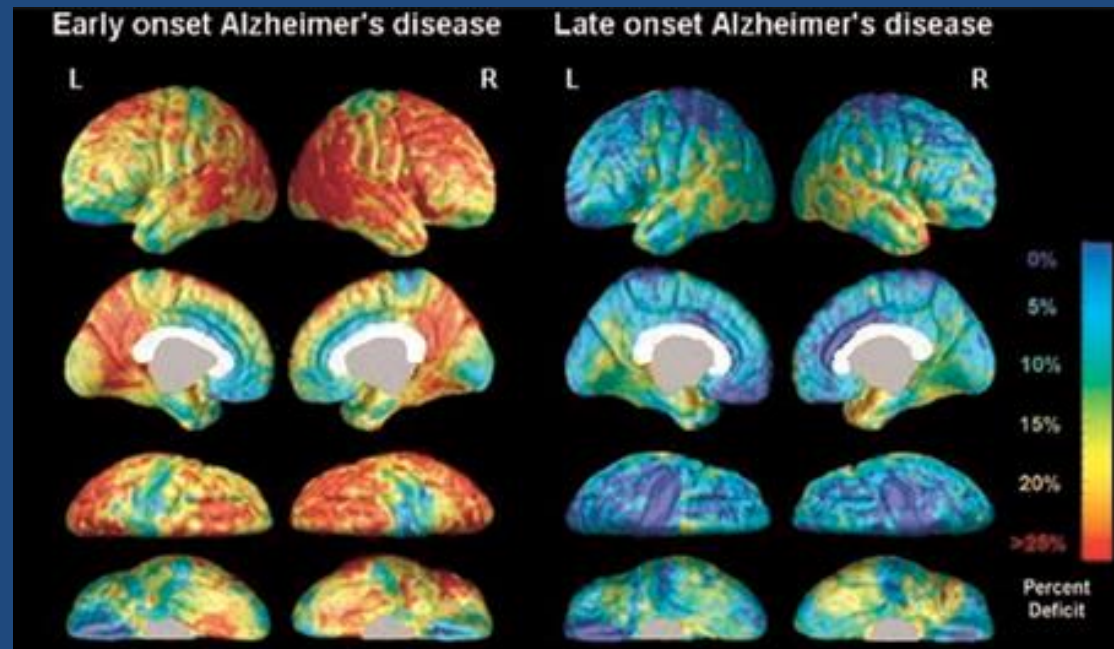
Grey matter loss of EOAD and LOAD patients compared with controls.



EOAD had significant atrophy of most of the neocortex, sparing only part of the primary sensory, motor, and visual cortex, anterior cingulate and orbital cortex.

Atrophy in LOAD patients was confined to the medial temporal and retrosplenial areas, superior and middle temporal gyri, and temporoparietal junction

- EOAD zanik w korze nowej płatów skroniowych
- LOAD zaniki w obszarze hipokampów



Giovanni B. Frisoni et al. Brain 2007;130:720-730

Postać rodzinna AD/ mutacje sprawcze

- Rodzinna postać AD jest formą EOAD, w której wywiad ujawnia liczne przypadki zachorowań w rodzinie, w kilku pokoleniach wstecz
- Pacjenci z FAD są znacznie młodszy, choroba przebiega szybciej i gwałtowniej, wczesna obecność objawów neurologicznych
- Odmienny od typowego profil zaburzeń
- **20 % z EOAD jest nosicielami sprawczej, dominującej autosomalnie i głęboko penetrującej mutacji**
- **Najczęściej występuje mutacja Preseniliny 1 (PSEN1), później białka prekursorowego amyloidu (APP) i najrzadsza jest mutacja Preseniliny 2 (PSEN2)**

<u>PSEN 1</u>	<u>PSEN 2</u>	<u>APP</u>
Ok 45 r.ż zaburzenia są na poziomie MCI, otępienie pojawia się około 50 r.ż	Przedział wiekowy od 40 do 75lat	Początek zachorowania ok. 40 r.ż i około 6-10 lat trwania choroby.
Zaburzenia pamięci epizodycznej zubożenia produkcji mowy, bez dysfunkcji przestrzennych i prakcji typowy dla FTD profil zaburzeń funkcji wykonawczych, obecność zmian osobowości i zachowania	Zaburzenia w zakresie pamięci, funkcji językowych –z cechami afazji, niska fluencja słowna, apraksją konstrukcyjną i ideomotoryczną, deficyty liczenia agnozja wzrokowa.	Zaburzenia pamięci słownej funkcji wzrokowo-przestrzennych, dezorientacja, afazja, zaburzenia zachowania.
Bogata symptomatologia neurologiczna -spastyczna parapareza, ataksja mózdkowe i napady padaczkowe.	Szybszy niż w przypadku LOAD postęp choroby Zaburzenia zachowania pod postacią drażliwości.	Obecność symptomatologii zarówno psychiatrycznej jak i neurologicznej – objawy piramidowe, napady padaczkowe, mioklonie.
Redukcja perfuzji w hipokampach, zakręcie obręczy, tylnych obszarach płatów ciemieniowych i przedniej części płatów czołowych U niektórych osób obraz mózgowia jest zgodny z profilem zaburzeń typowych dla FTD,	18F-FDG PET- obniżenie aktywacji w lewym płacie ciemieniowym i przedlinku, stopniowe obniżanie metabolizmu w obupółkulowych obszarach skroniowo-ciemieniowych i lewym płacie czołowym. MRI- zanik kory węchowej w lewej półkuli mózgu, z zachowaniem hipokampa.	MRI- dyskretne zmiany bilateralne w hipokampach, nie korespondujące z nasileniem zaburzeń poznawczych . PET -PIB wskazuje na dwukrotnie większą koncentrację A β u osób z mutacją APP niż LOAD

Warianty choroby Alzheimera

- Klasyczny (typowy, amnestyczny)
- Czołowy (frontalny, wykonawczy) – FvAD
- Wzrokowy (tylny) - Zanik korowy tylny (posterior cortical atrophy) PCA
- Językowy (logopeniczny) – wariant logopeniczny PPA – LvPPA
- Apraktyczny (AD +CBS)

COGNITIVE PHENOTYPES IN ALZHEIMER'S DISEASE AND GENETIC RISK

**Julie S. Snowden¹, Cheryl L. Stopford¹, Camille L. Julien¹, Jennifer C. Thompson¹, Yvonne Davidson¹,
Linda Gibbons¹, Antonia Pritchard², Corinne L. Lendon², Anna M. Richardson¹, Anoop Varma¹,
David Neary¹ and David M.A. Mann¹**

(¹Clinical Neuroscience Research Group, Greater Manchester Neuroscience Centre, Hope Hospital, Salford, UK;
²Dementia, Psychiatry and Ageing Research Group, Department of Psychiatry and Neuroscience,
University of Birmingham, Birmingham, UK)

TABLE II

Frequency of cognitive profiles and their demographic characteristics

Clinical presentation	Number/523 (%)	Male:Female (%)	Age onset mean (SD)	Duration of illness at presentation mean (SD)
Typical	321 (61%)	41:59	58 (8)	3.0 (2.1)
Mild memory (MCI)	42 (8%)	46:54	64 (7)	2.6 (1.3)
Amnesic	54 (10%)	48:52	64 (7)	3.4 (2.3)
Memory/semantic	23 (4%)	48:52	66 (9)	2.9 (1.9)
Language	34 (7%)	53:47	61 (8)	2.8 (1.9)
Visual	24 (5%)	33:67	58 (4)	3.5 (2.7)
Apraxic	13 (3%)	54:46	59 (7)	2.9 (1.8)
Frontal	12 (2%)	75:25	49 (8)	3.8 (2.9)

**Note****Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease**

Cheryl L. Stopford*, Julie S. Snowden, Jennifer C. Thompson and David Neary

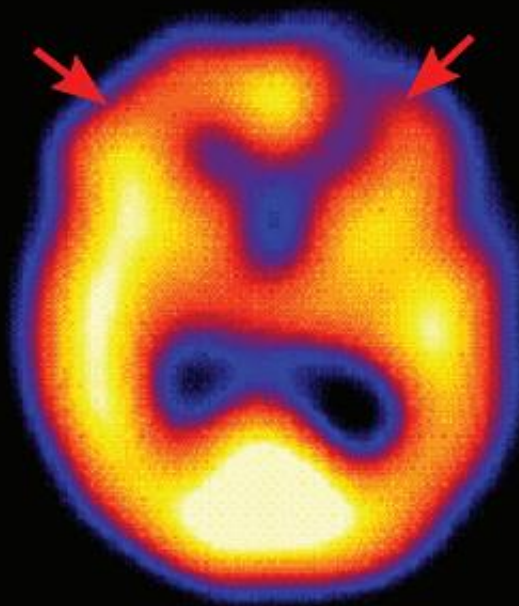
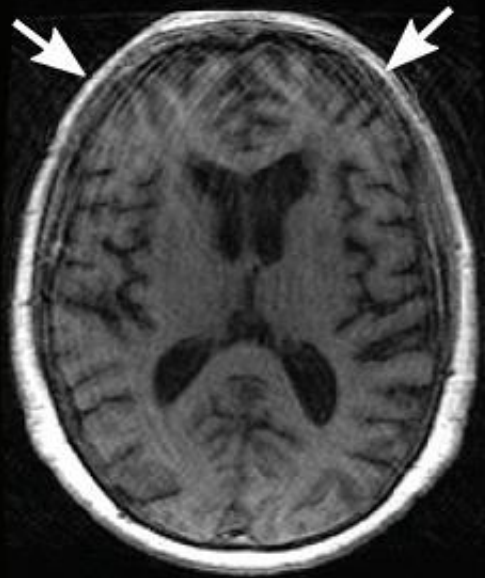
Cerebral Function Unit, Greater Manchester Neuroscience Centre, Salford Royal Hospital NHS Foundation Trust, Salford, UK

Table 3 – Test performance of patients in ‘focal’ clusters relative to the rest of the cohort (mean scores)^a

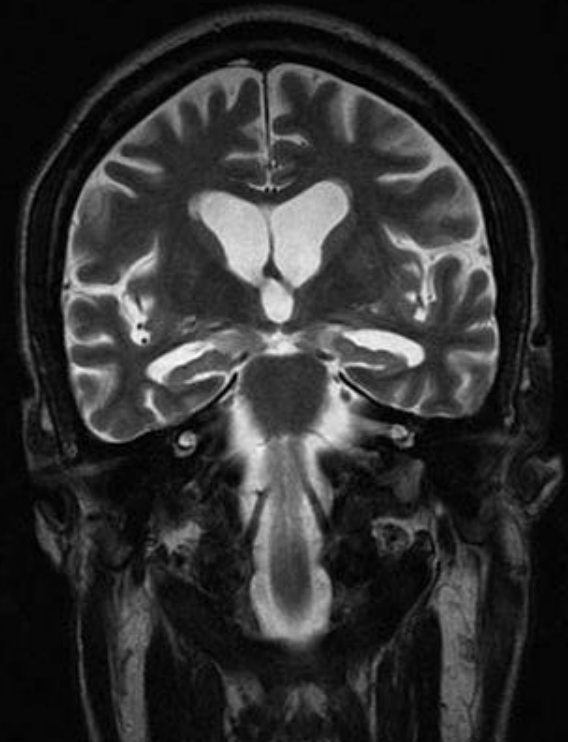
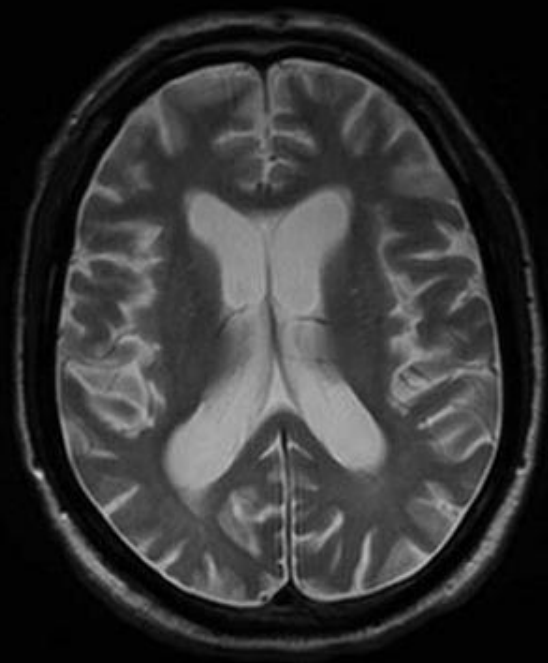
Test	Mild variation (n = 58)	Perceptuospatial (n = 2)	Executive (n = 7)	Apraxic (n = 4)	Language (n = 4)
Series speech	12	12	12	11	9
Repetition	5	4	4	5	1
Sentence comprehension	10	10	8	10	9
Metaphor interpretation	3	2	1	3	0
Object naming	10	10	9	10	4
Spelling	8	3	7	5	1
Arithmetic	6	2	5	3	1
VOSP screening	19	3	19	19	19
VOSP incomplete letters	14	0	17	11	4
VOSP dot counting	9	1	10	6	9
VOSP position discrimination	17	0	19	16	18
Drawing	2	0	3	0	1
Gesture and pantomime	13	11	13	4	9
Posture sequencing	13	13	15	2	12
Digit span forwards	6	5	6	6	4
Digit span reverse	3	3	3	3	1
Delayed face recall	2	2	1	4	2
Delayed face recognition	6	8	7	8	4
Immediate free story recall	4	6	1	4	2
Immediate cued story recall	5	6	2	5	2
Delayed free story recall	2	2	0	3	2
Delayed cued story recall	3	2	0	4	2
Category fluency	11	7	7	12	4
Letter fluency	9	4	5	3	3
Weigl's blocks	6	4	6	2	6

Wariant czołowy - FvAD

- Wariant czołowy kliniczny charakteryzuje się nieproporcjonalnym i względnie wczesnym obrazem klinicznym, wskazujący na dysfunkcję obszarów czołowych mózgu
- Rzadka postać AD
- Wiek, płeć, czas trwania choroby są takie same jak w klasycznej AD (Johnson i wsp. 1999)
- Obraz kliniczny jest odmienny niż w przypadku zmian psychicznych i zaburzeń zachowania w późniejszych stadiach AD
- W FvAD zaburzenia funkcji wykonawczych i zachowania są obecne od samego początku choroby i wraz z typowymi dla klasycznej AD zaburzeniami pamięci (Johnson i in. 1999)
- W badaniu klinicznym zaburzenia zachowania - odhamowanie, stereotypowe wypowiedzi, bladość emocjonalna (Larner 2006)



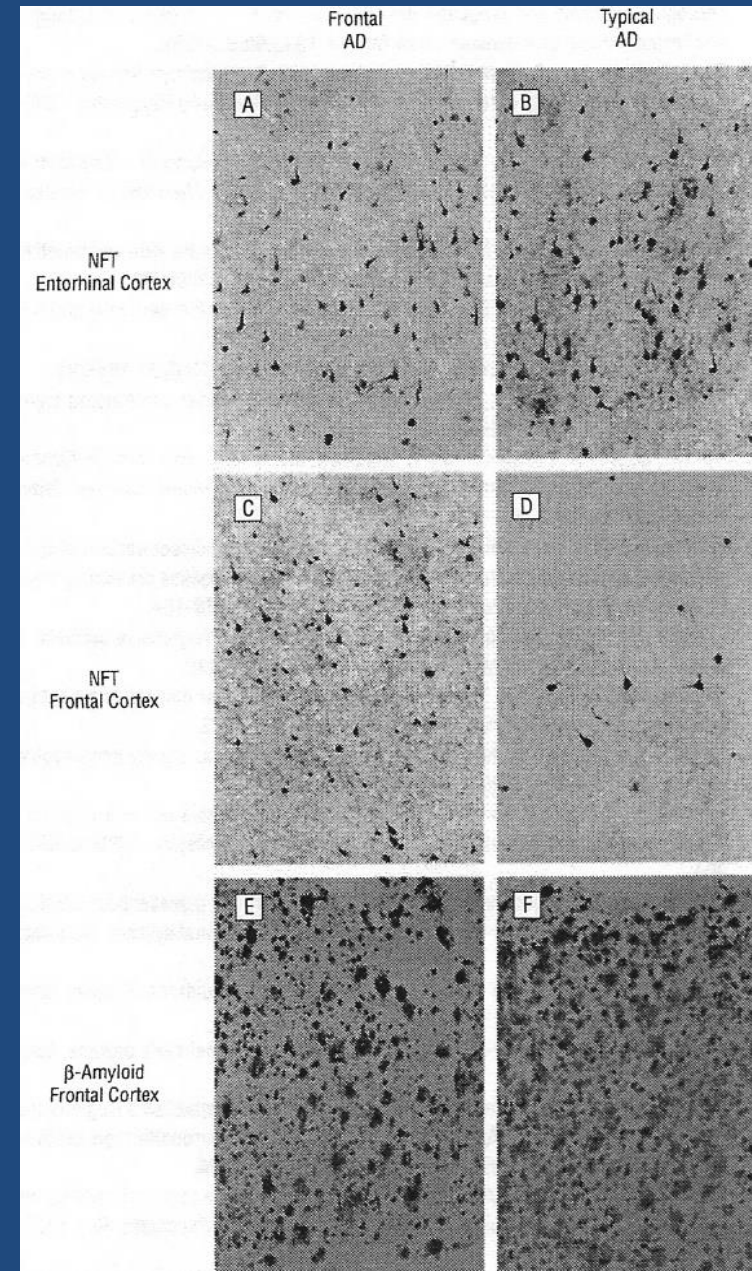
Obraz zgodny z typowym dla LOAD (bilateralny zanik hipokampów)
Obserwowana atrofia pól czołowych w MRI
Hipoperfuzja w obszarach czołowych w badaniu SPECT (Taylor et al., 2008).



Czołowy wariant choroby Alzheimera (FvAD)

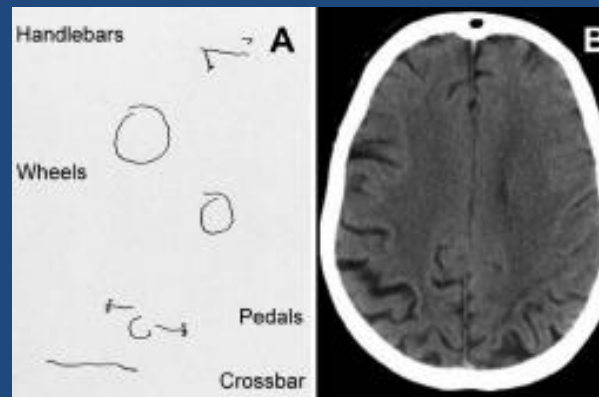
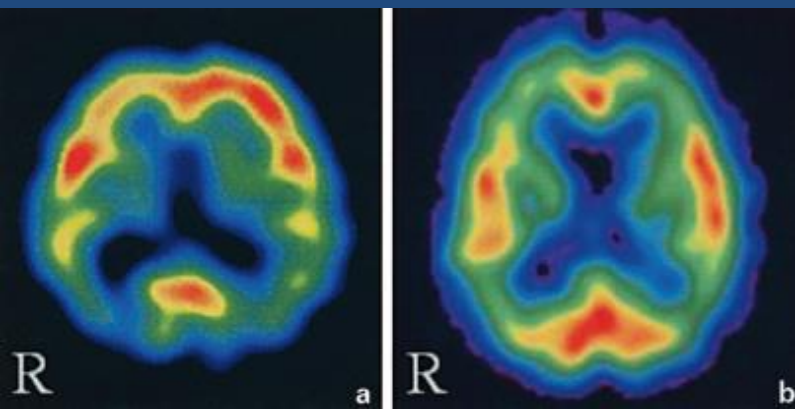
Johnson i in. 1999 :

- Dotyczy pacjentów z potwierdzoną w badaniu autopsyjnym pewną chorobą Alzheimera, u których pierwszymi i dominującymi w obrazie klinicznym objawami były symptomy charakterystyczne dla otępienia czołowo skroniowego;
- W badaniach pośmiertnych 10-krotnie więcej splotów neurofibrylarnych w płatach czołowych w porównaniu do typowej postaci AD.



Posterior cortical atrophy (PCA)

- „Tylna” lub wzrokowa postać choroby Alzheimera
- Zanik kory mózgowej obserwowany głównie w płatach ciemieniowych i potylicznych
- Zaburzenia głównie procesów wzrokowo-przestrzennych i pamięci niewerbalnej
- Postępujący charakter schorzenia
- Pierwsze deficyty funkcji przestrzennych jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń pamięci



Wariant wzrokowy (PCA)

Zaburzenia widzenia w zaniku korowym tylnym – wariant wzrokowy choroby Alzheimera w praktyce okulistycznej

Visual impairment in posterior cortical atrophy – visual variant of Alzheimer's disease in the ophthalmic practice

Anna Barczak¹, Emilia J. Sitek^{2,3}, Tomasz Chudoba⁴

Zespół otępienny charakteryzujący się deficytem funkcji wzrokowo-przestrzennych:

- początek przed 65. rokiem życia
- podstępny początek i stopniowa progresja
- zaburzone funkcje wzrokowe przy wykluczonej pierwotnej chorobie oczu i wykluczonym innym podłożu chorobowym (udar, guz)
- początkowo zachowane zdolność zapamiętywania i wgląd
- niesprawność – wynikająca z zaburzeń widzenia przez cały okres choroby

Niezbędny jeden objaw osiowy:

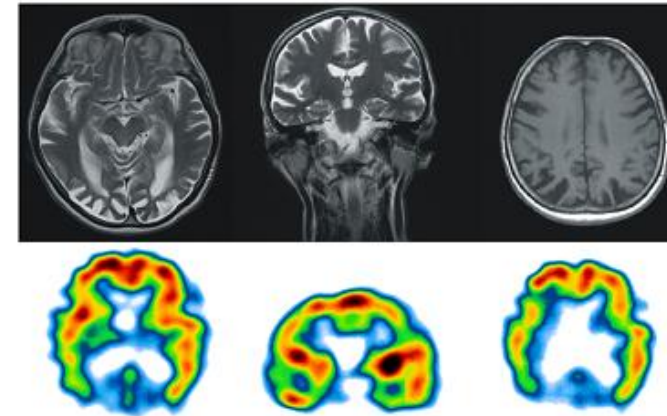
- zespół Balinta – agnozja symultatywna, ataksja optyczna, apraksja spojrzenia
- zespół Gerstmanna – agrafia, akalkulia, zaburzenia orientacji: prawa/lewa, agnozja palców
- dyspraksja konstrukcyjna
- zaburzenia pola widzenia (niedowidzenie)
- zaburzenia orientacji w przestrzeni

Objawy dodatkowe:

- aleksja
- apraksja ideomotoryczna lub ubraniowa
- prozopagnozja (zaburzenia rozpoznawania twarzy)

Wyniki badań dodatkowych:

- deficyty poznawcze – wskazujące na dysfunkcje obszarów ciemieniowych i/lub potylicznych
- ogniskowy bądź asymetryczny zanik obszarów ciemieniowych i/lub potylicznych w badaniach strukturalnych
- ogniskowa/y lub asymetryczna/y hipoperfuzja/hipometabolizm obszarów ciemieniowych i/lub potylicznych w badaniach funkcjonalnych



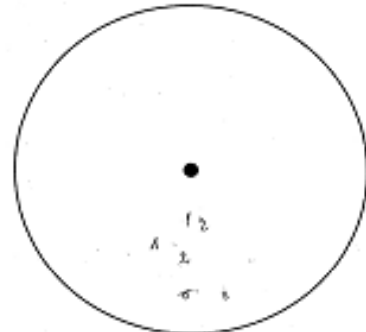
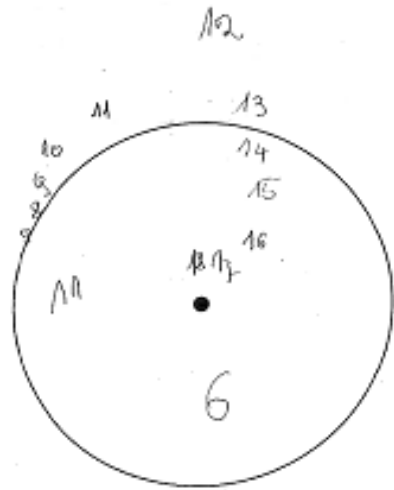
A Patient with Posterior Cortical Atrophy Possesses a Novel Mutation in the Presenilin 1 Gene

Emilia J. Sitek^{1,2*}, Ewa Narożańska^{1,2*}, Beata Peplowska^{3*}, Sławomir Filipek⁴, Anna Barczak⁵, Maria Styczyńska³, Krzysztof Mlynarczyk⁴, Bogna Brockhuis⁶, Erik Portelius⁷, Dorota Religa⁸, Maria Barcikowska³, Jarosław Sławek^{1,2,9}, Cezary Żekanowski^{3,9}

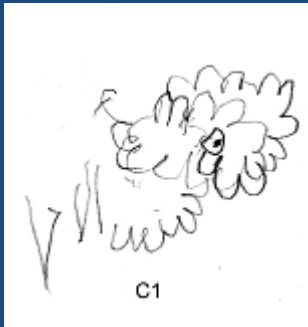
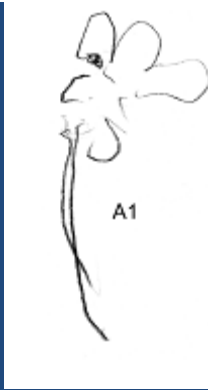
Anna Barczak¹, Emilia J. Sitek^{2,3}

Zanik korowy tylny – obraz kliniczny, diagnostyka różnicowa i postępowanie

Posterior cortical atrophy – clinical manifestation, differential diagnosis and management



Rys. 1. Próby wypełnienia tarczy zegara przez pacjentkę z PCA: A. 3 lata po wystąpieniu pierwszych objawów; B. 4 lata po wystąpieniu pierwszych objawów⁽¹⁰⁾



Na polu jest lato
 żyto stoi już
 w smokach opłakiwie spalinie
 droszce za kilka dni będzie już
 w cie. wstęgi całej zbięty pojedzą, ale
 słodoty na wrocie maracie jednak pozostają
 jąd mię jarno. Niema słonca, chmur są
 i smie zarywa się wiatr, wzdobi szychać
 odgłosy wiatru, do karcz jest jedrofe słab oko
 może nas omm. cnie

W o.
 Na wiosnę wsi
 wiosna

Rys. 2. Próba pisma (tekst wiązany pisany pod dyktando) pacjentki z PCA: A. 3 lata po wystąpieniu pierwszych objawów; B. 5 lat po wystąpieniu pierwszych objawów⁽¹⁰⁾

Kryteria różnicowe pierwotnej afazji postępującej

Grossman M, 2010 Nature Reviews Neurology 6, 88-97

- ◎ Logopeniczna-Fonologiczna Afazja/ Logopeniczny wariant PPA (Logopenic Phonologic Aphasia/Logopenic variant of PPA)

Brak agramatyzmów wypowiedzi

Rozpoznanie kliniczne wariantu logopenicznego PPA

Obie z poniższych cech muszą być obecne:

1. zaburzone wyszukiwanie słów w mowie spontanicznej i w próbach nazywania
2. zaburzone powtarzanie zdań / fraz

Co najmniej 3 z poniższych muszą być obecne:

1. błędy fonologiczne w mowie spontanicznej i w nazywaniu
2. zachowane rozumienie poj. słów oraz wiedza o obiektach
3. mowa zachowana w aspekcie motorycznym
4. brak wyraźnego agramatyzmu

Badania neuroobrazowe muszą wykazać co najmniej jedno z poniższych:

- dominująca atrofia do tyłu od bruzdy Sylwiusza po str. lewej lub atrofia ciemieniowa w MRI
- dominująca hypoperfuzja / hypometabolizm w SPECT / PET w w/w okolicy

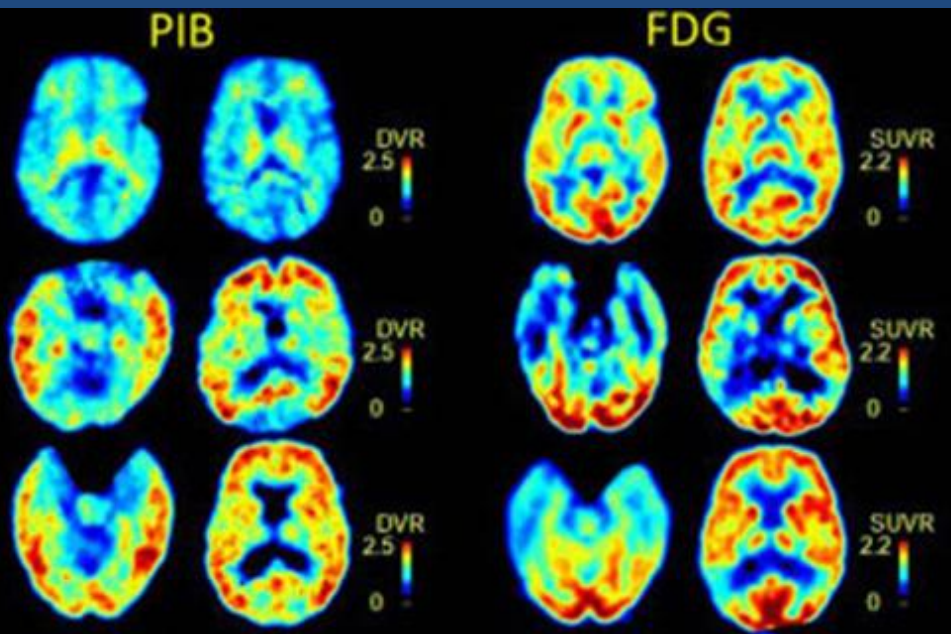
Rozpoznanie z potwierdzoną patologią

1. Kliniczne rozpoznanie wariantu logopenicznego
2. Wyniki badania histopatologicznego wskazującego na konkretną patologię neurodegeneracyjną (np. FTLT-tau, FTLT-TDP, AD, inną)
3. Obecność znanej patologicznej mutacji

Is descriptive writing useful in the differential diagnosis of logopenic variant of primary progressive aphasia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment?

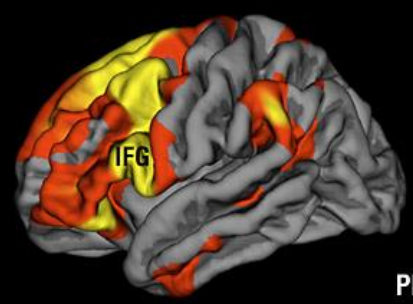
Emilia J. Sitek^{a,b,*}, Anna Barczak^c, Klaudia Kluj-Kozłowska^{a,d}, Marcin Kozłowski^{d,e}, Maria Barcikowska^f, Jarosław Sławek^{a,b}

NEUROLOGIA I NEUROCHIRURGIA POLSKA 49 (2015) 239-244

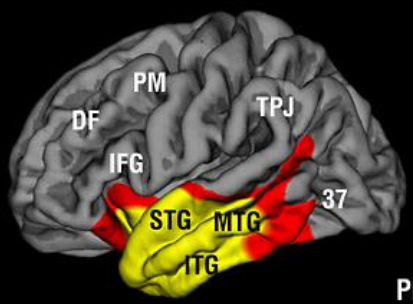


AD

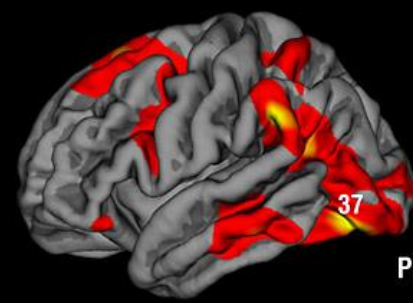
IvPPA



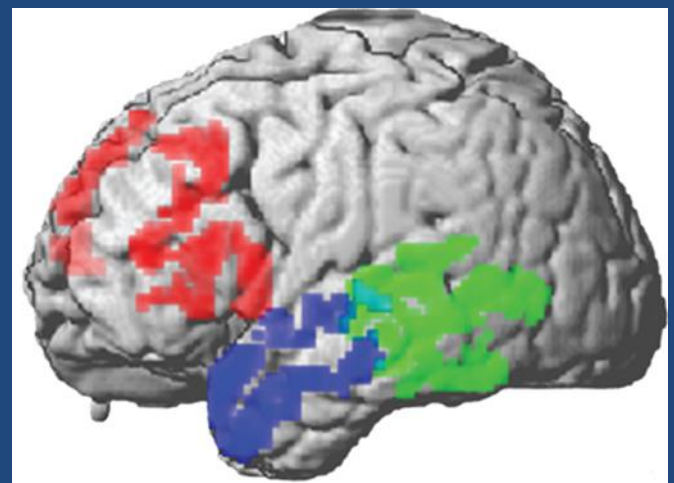
PPA-G



PPA-S



PPA-L



Afazja pierwotna postępująca – zastosowanie nowych kryteriów diagnostycznych w praktyce klinicznej

Emilia J. Sitek^{1,2}, Anna Barczak³, Ewa Narożańska¹, Michał Harciarek⁴, Bogna Brockhuis⁵, Mirosława Dubaniewicz-Wybieralska⁶, Jarosław Sławek^{1,2}

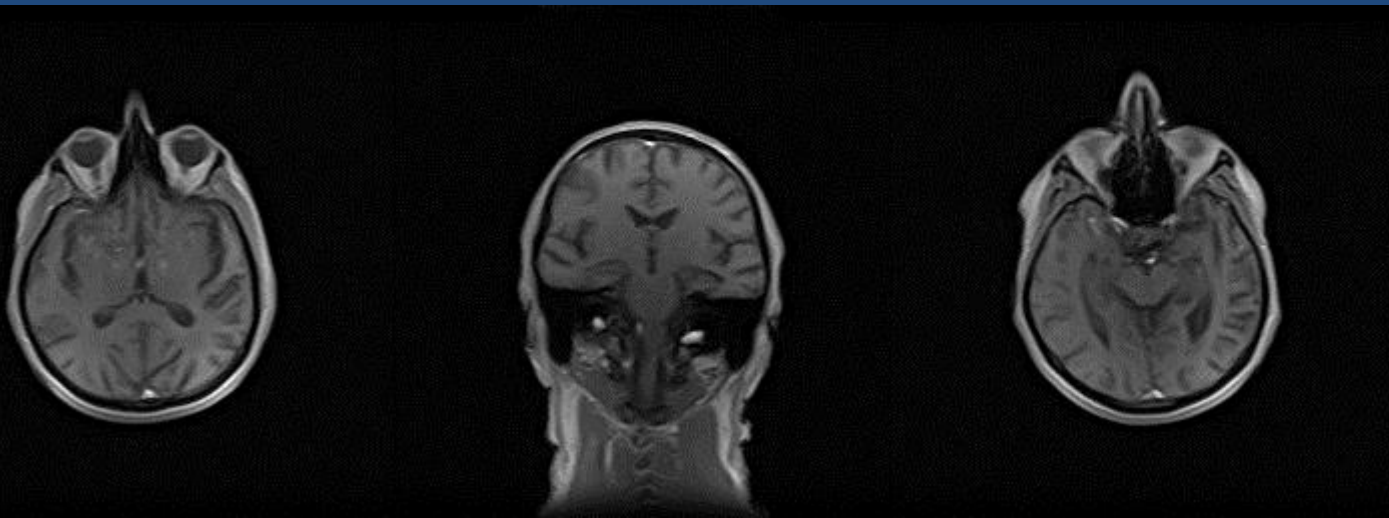
Wariant językowy (LvPPA)

- 66 -letnia pacjentka : „Nie mogę powtórzyć i zjadam końcówki przy pisaniu”
- 80-letni pacjent „Gdy kochanek sześć, to nie ma jak jeść”
- 56- letnia pacjentka „Zjawo widziało co się w górze działo”

Chcąc najść dziesięć smażonych
pofranek w cien ściegłych róż.

Chłopiec maie pluć
Wylewa się woda

- 63 letni mężczyzna - Od około 1,5 roku zaburzenia mowy, głównie rozumienie i powtarzania, deficyt pamięci i osłabienie w zakresie złożonych czynności. Dystypia, gubienie się w otoczeniu, trudności w rozpoznawaniu znaków graficznych, problemy w czytaniu i rozumieniu złożonych tekstów.
- MMSE: 13 CDR: 1 GDS:4
- Zaburzona orientacja w czasie i miejscu, zachowana co do własnej osoby
- Badanie MR uwidocznilo obecność umiarkowanych zaników korowych widocznych zwłaszcza w płatach skroniowych oraz zaznaczonych symetrycznie w obu hipokampach



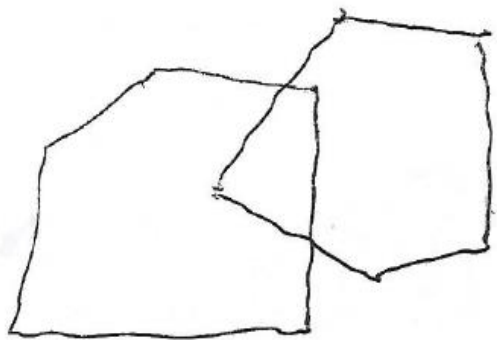
- deficyty powtarzania, rozumienia złożonych poleceń, nazywania, zachowane rozumienia pojedynczych słów, rozpoznawania obiektów.
- trudności w zakresie pisania i czytania; zubożenie wypowiedzi słownych, parafazje fonemiczne.
- deficyty uczenia się słownego, pamięci odroczonej z patologiczną podatnością na dystrakcję, pamięci operacyjnej, bezpośredniej, logicznej, koncentracji uwagi, funkcji wykonawczych, wzrokowego przeszukiwania pola widzenia, aktualizacji słów, nazywania, abstrahowania i gnozji wzrokowej

Badanie biomarkerów AD:

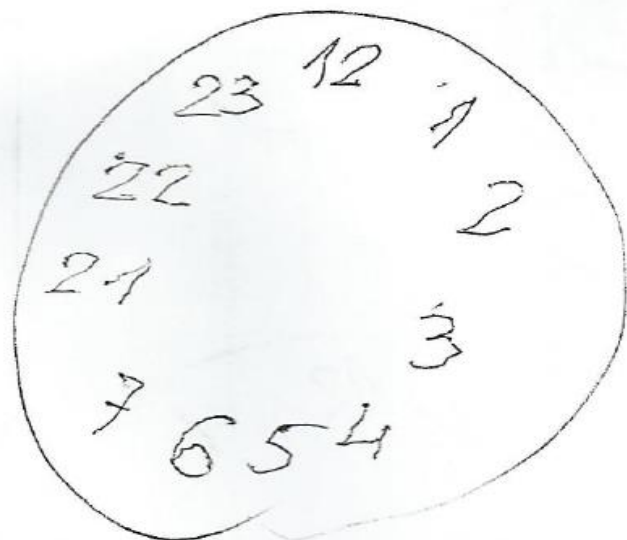
- β amyloid 325,7
- Total $\tau > 1200$
- $p\tau$ 208,9



Lubri svoje župa



Myšle ze bode zdravy



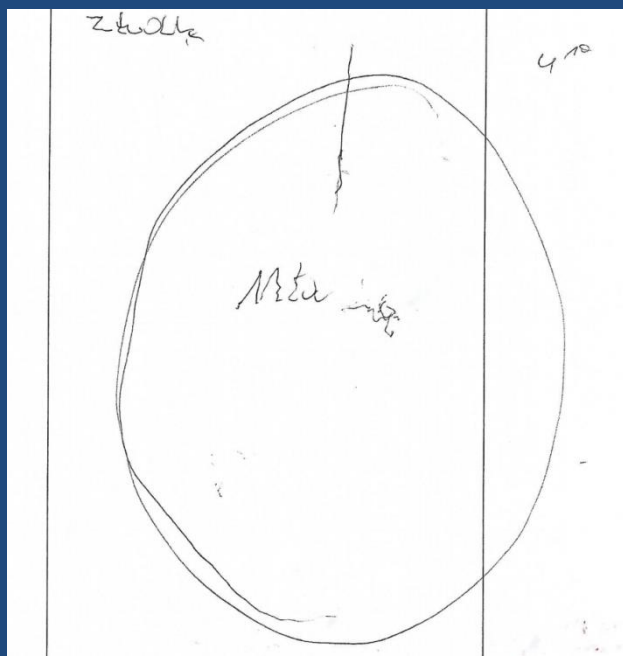
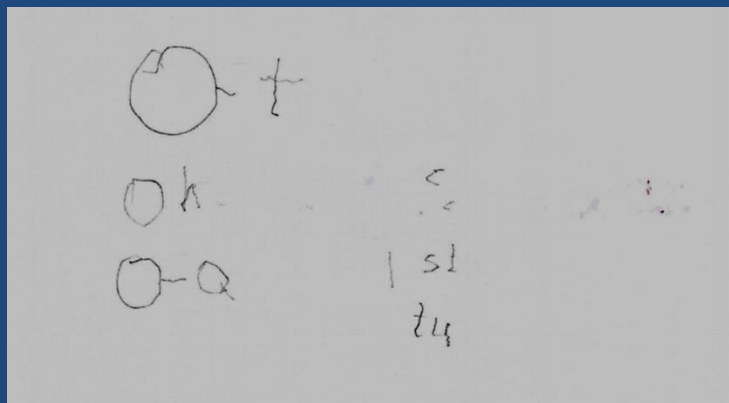
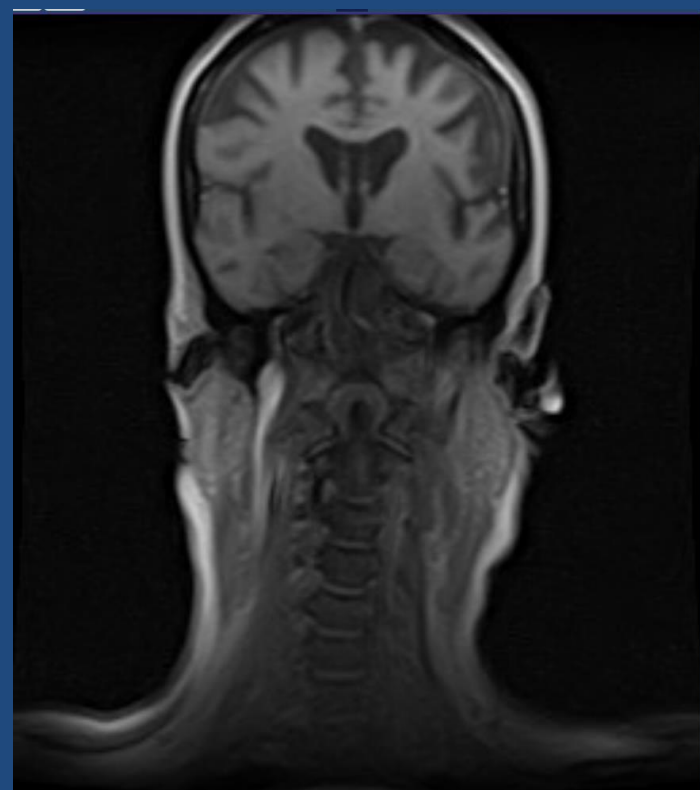
Wariant apraktyczny (AD+CBS)

- AD+CBS - głównie opisy przypadków w oparciu o badanie neuropatologiczne
- CBS : zmiany charakterze asymetrycznym, głównie w obszarach ciemieniowo-czołowych (często spotykane opisy w badania neuroobrazowych, ale bardzo rzadkie zespoły kliniczne
- dominująca utrata pamięci
- wolno postępujący asymetryczny, najczęściej lewostronny zespół parkinsonowski

Wariant apraktyczny (AD+CBS)

- apraksja lewej ręki
- mioklonie, dystonie
- głębokie zaburzenia wzrokowo-przestrzenne
- zespół obcej ręki przypominający klasyczne CBS
- badania neuropatologiczne wskazują na jednostronną zwiększoną depozycję beta amyloidu i splątków neurofibrylarnych odpowiadających fazie V stadiów AD wg Braaków

55-letnia kobieta
AD+CBS potwierdzone dodatnimi dla AD
biomarkerami w PMR



Zofia Wołyta
Mama
Panier
SILo

	Wariant choroby Alzheimera				
	Amnestyczny	Wzrokowy	Językowy	Czołowy	Apraktyczny
Dominujący deficyt na początku	pamięć epizodyczna	funkcje wzrokowo-przestrzenne	funkcje językowe, powtarzanie, nazywanie	zachowanie, funkcje wykonawcze, pamięć	apraksja, funkcje przestrzenne
Samodzielność funkcjonowania	zachowana aż do późniejszych faz	wcześnie zaburzona z powodu zaburzeń przestrzennych	zachowana do późnych faz, z ograniczeniem komunikacji werbalnej	zachowana do późnych faz	wcześnie zaburzona z powodu apraksji i funkcji przestrzennych
Rozpowszechnienie	bardzo częsty	rzadki	rzadki	rzadki	bardzo rzadki
Wiek zachorowania	późny	wczesny	wczesny	późny	wczesny
Objawy psycho - patologicznych	w później fazie	możliwe omamy wzrokowe	w później fazie	wczesne zaburzenia zachowania	w później fazie
Obecność objawów neurologicznych	w później fazie	agnozja wzrokowa, ataksja wzrokowa, apraksja, zespół Gerstmann'a, zespół Balinta	afazja	w później fazie	wczesne objawy pozapiramidowe, apraksja, zespół obcej kończyny
Dynamika zmian	powolna	szybka	relatywnie szybka	powolna	szybka
Zmiany neuroobrazowe	obustronny zanik hipokampów, uogólniona atrofia	obustronny zanik płatów potylicznych i ciemieniowych	zanik lewego obszaru ciemieniowo-skroniowego, zanik hipokampów	obustronny zanik hipokampów, zanik płatów czołowych	jednostronny zanik czołowo-ciemieniowy

neuropsychologia.net.pl

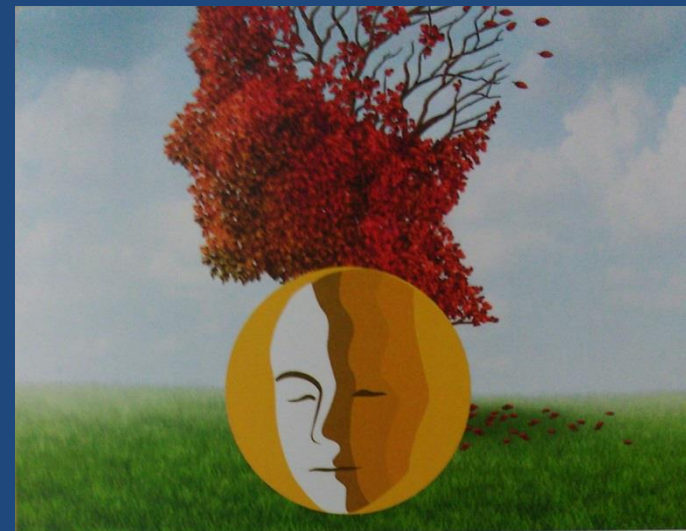
OTĘPIENIE W PRAKTYCE

Konferencja Polskiego Towarzystwa
Alzheimerowskiego

9-10 czerwca 2017

Warszawa

Dziękuję!



OTĘPIENIE W PRAKTYCE

WARSZAWA, 9–10 czerwca 2017 r.