

# Warianty choroby Alzheimera

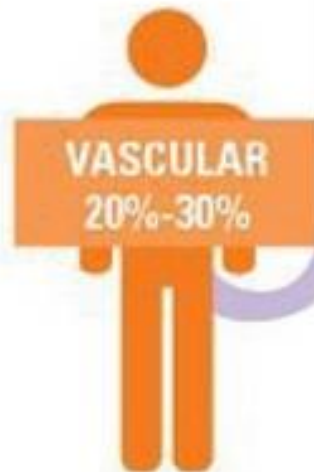
**Anna Barczak**

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

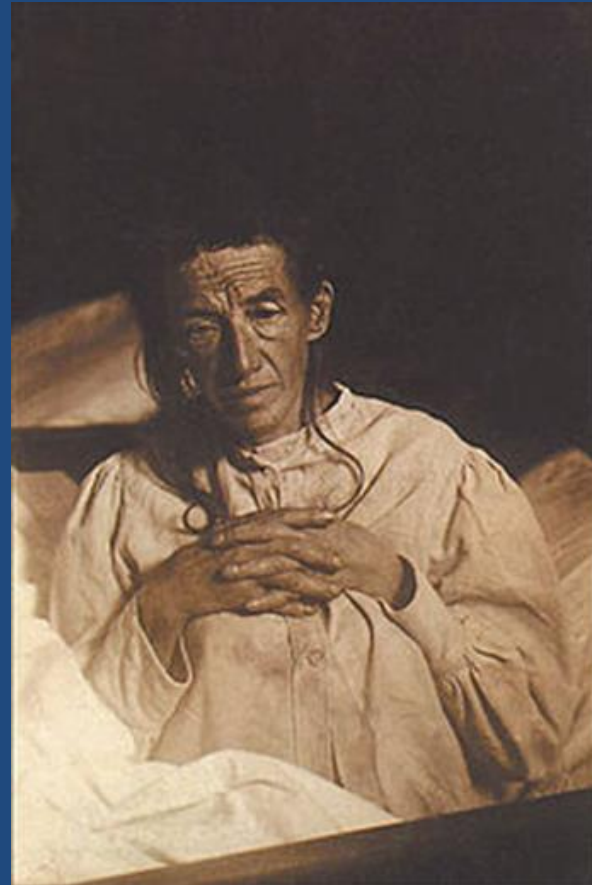
# DEMENTIA

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)



LOAD

EOAD

❖ CvAD+  
VaD

❖ **CvAD**  
❖ FvAD

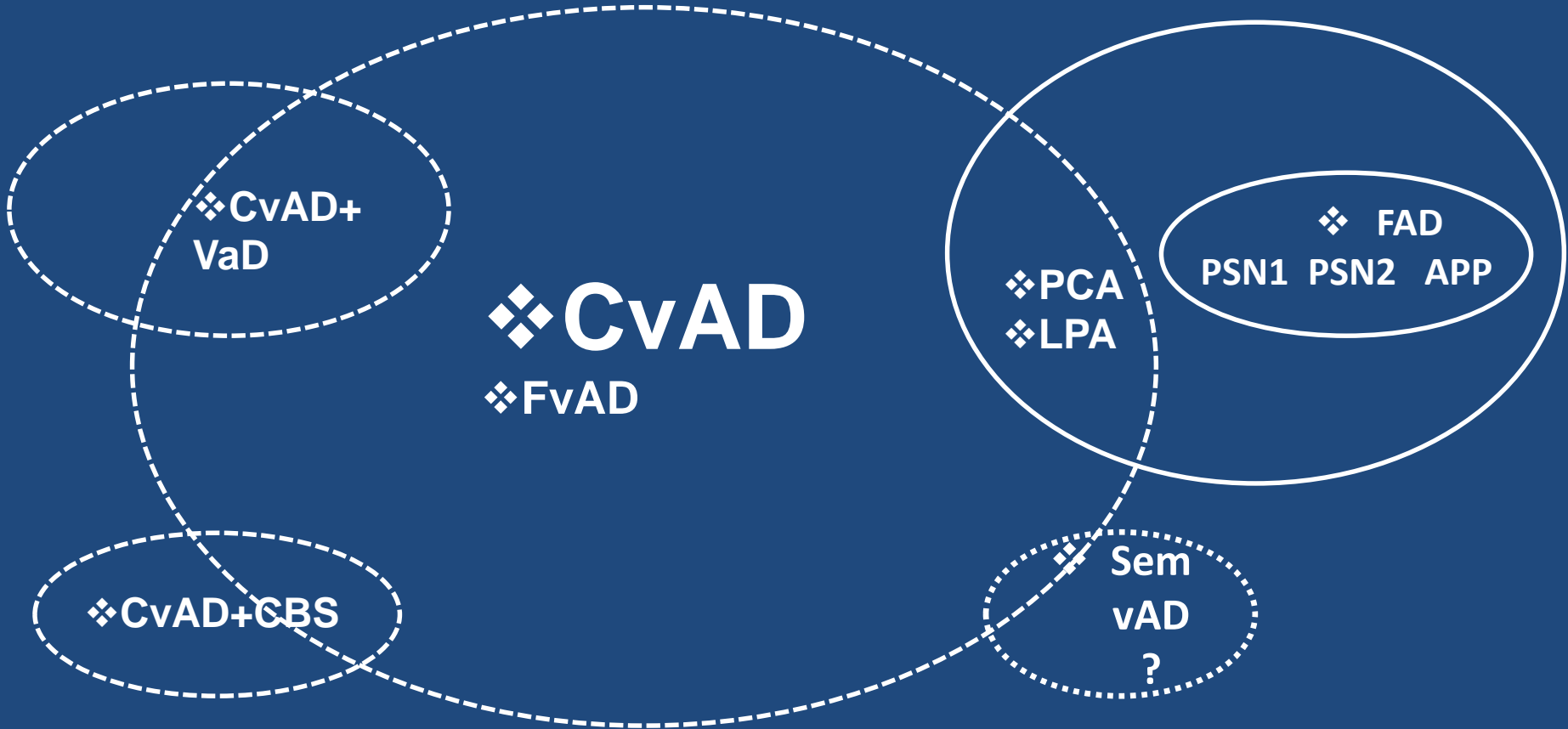
❖ PCA  
❖ LPA

❖ FAD  
PSN1 PSN2 APP

❖ CvAD+CBS

❖ Sem  
vAD  
?

Choroba Alzheimera



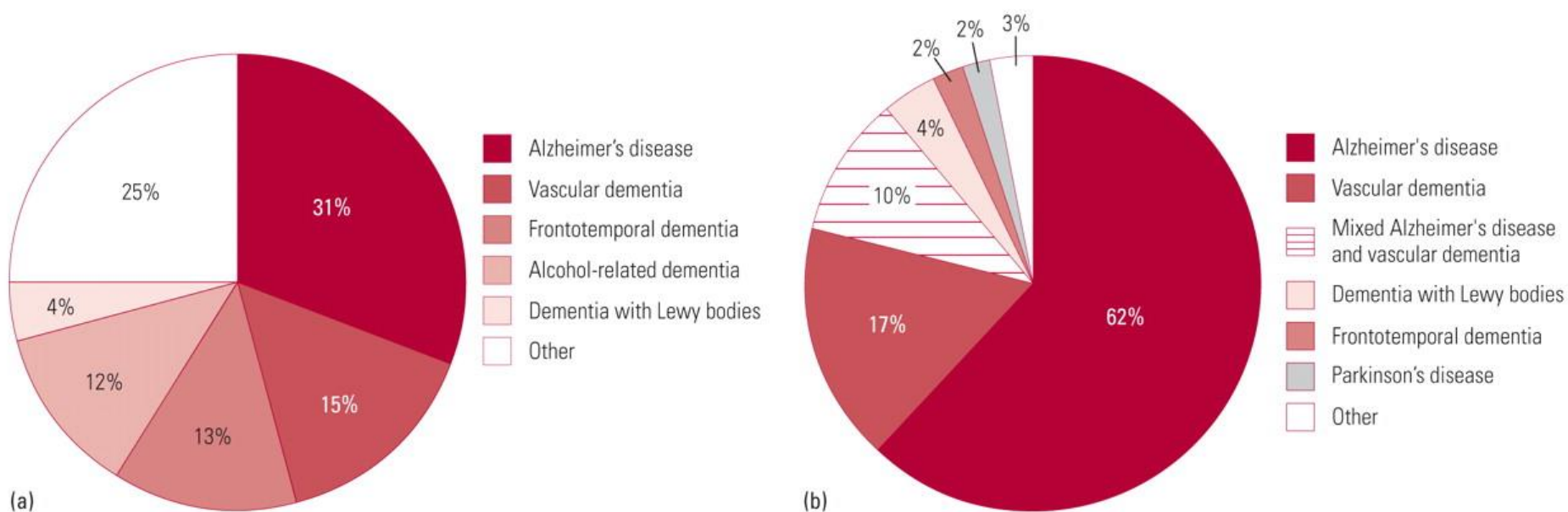
# Typowy profil pacjenta w początkowym stadium klasycznej AD

- MMSE 24
- Zaburzona orientacja co do daty i dnia tygodnia, oraz brak nazwy ulicy przychodni
- Deficyty uczenia się słownego, pamięci epizodycznej z patologiczną podatnością na dystrakcję; deficyty pamięci logicznej, nazywania, nieco obniżony poziom fluencji słownej, dobra pamięć bezpośrednia.
- Osłabienie pamięci operacyjnej, uwagi, nieznaczne trudności w kopiowaniu złożonych wzorów
- Zachowana gnozja wzrokowa, nieco wolniejsze tempo przetwarzania informacji
- Badany ma trudności w dystrybucji przyjmowanych leków, samodzielnie podróżuje autobusem do rodziny mieszkającej w tej samej dzielnicy, chodzi na pocztę opłacać rachunki (blankiety wypełnia opiekun)

# 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

# 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).

# Choroba Alzheimera o wczesnym początku (EOAD)

- początek zachorowania przed 65 r.ż.
- odmienny w stosunku do „klasycznej” postaci AD przebieg choroby
- atypowy obraz kliniczny: bogata symptomatologia neurologiczna od samego początku choroby, znacznie bardziej nasilone zaburzenia psychiatryczne
- w większości (ok. 2/3 całej populacji) nie mają dominujących zaburzeń pamięci w przeciwieństwie do LOAD
- 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

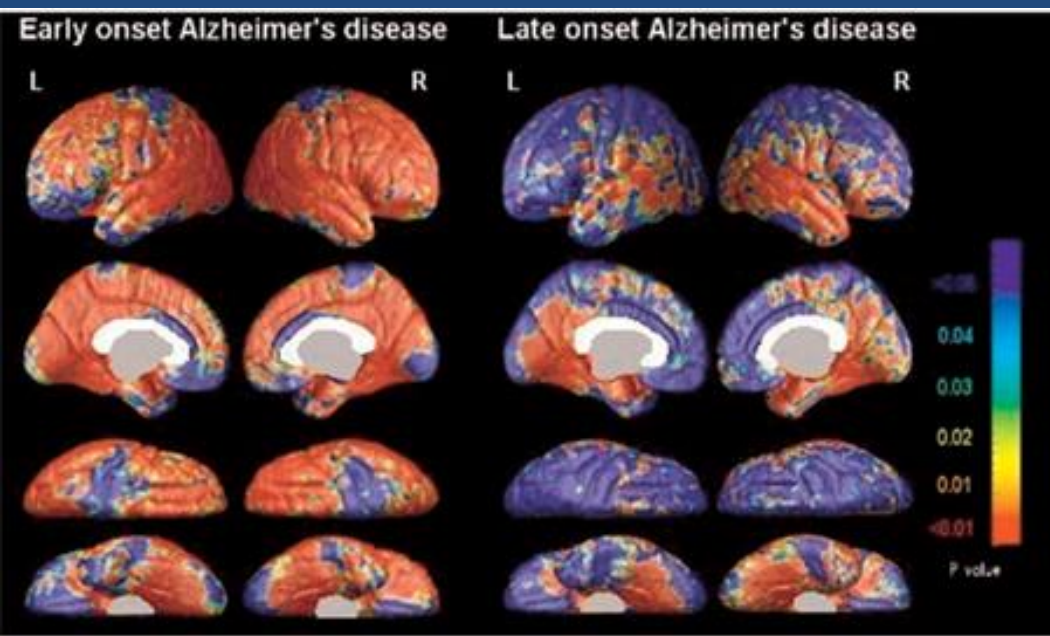
## Neuropsychological Assessment and Differential Diagnosis in Young-Onset Dementias

Psychiatr Clin N Am 38 (2015) 265–279

Emilia J. Sitek, PhD<sup>a,b</sup>, Anna Barczak, PhD<sup>c</sup>,  
Michał Harciarek, PhD<sup>d,\*</sup>



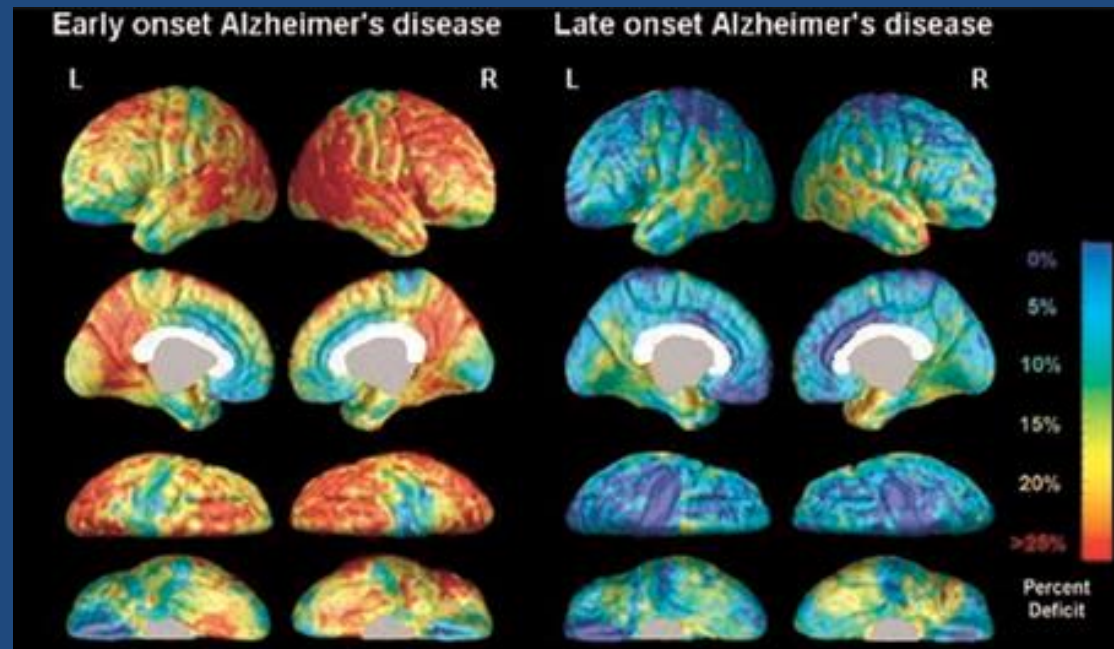
# Grey matter loss of EOAD and LOAD patients compared with controls.



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 młodsi, 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)**

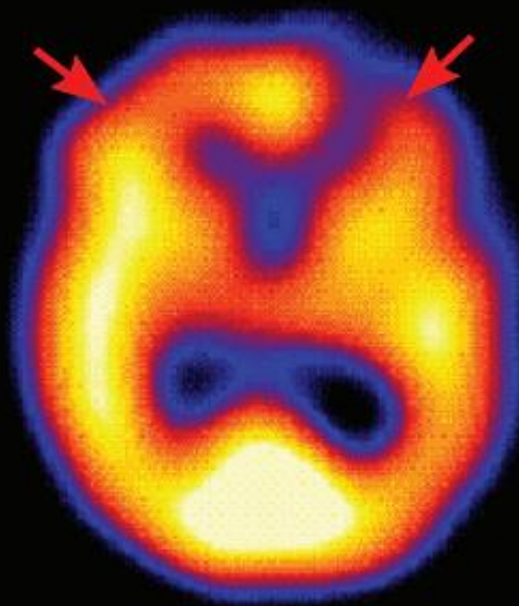
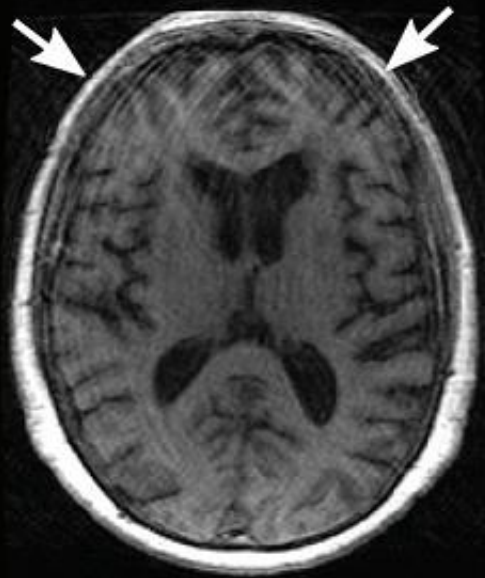
<u>PSEN 1</u>	<u>PSEN 2</u>	<u>APP</u>
Ok 45 r.ż zaburzenia są na poziomie MCI, otępienie pojawia się około 50 r.ż	Przedział wiekowy od 40 do 75lat	Początek zachorowania ok. 40 r.ż i około 6-10 lat trwania choroby.
Zaburzenia pamięci epizodycznej zubożenia produkcji mowy, bez dysfunkcji przestrzennych 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 $\beta$ u osób z mutacją APP niż LOAD

# Warianty choroby Alzheimera

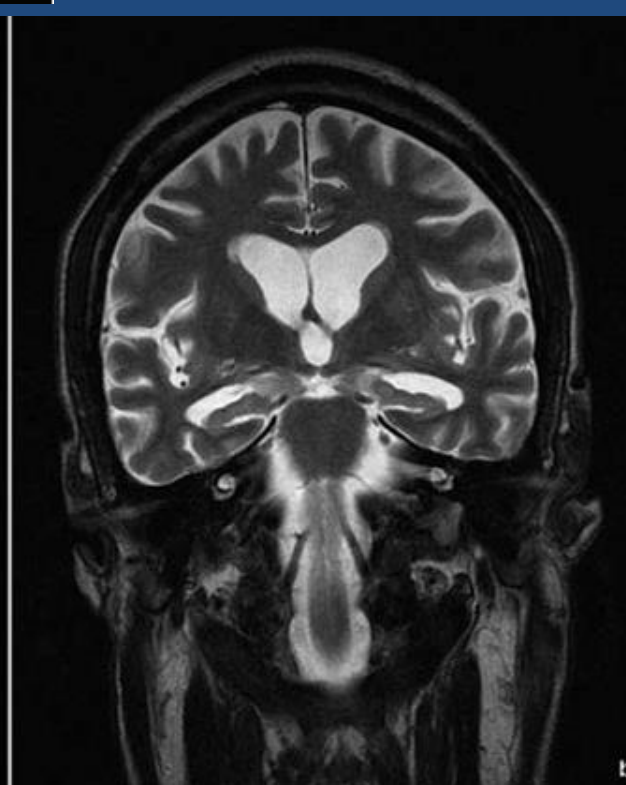
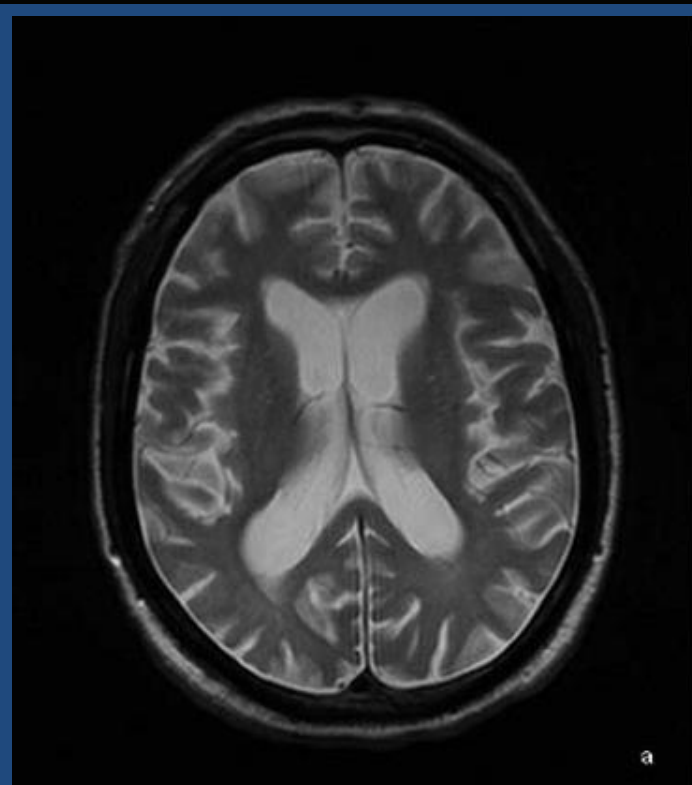
- Klasyczny (typowy, amnestyczny)
- Czołowy (frontalny, wykonawczy) – FvAD
- Wzrokowy (tylny) - Zanik korowy tylny (posterior cortical atrophy) PCA
- Językowy (logopeniczny) – wariant logopeniczny PPA – LvPPA
- Apraktyczny (AD +CBS)

# 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)



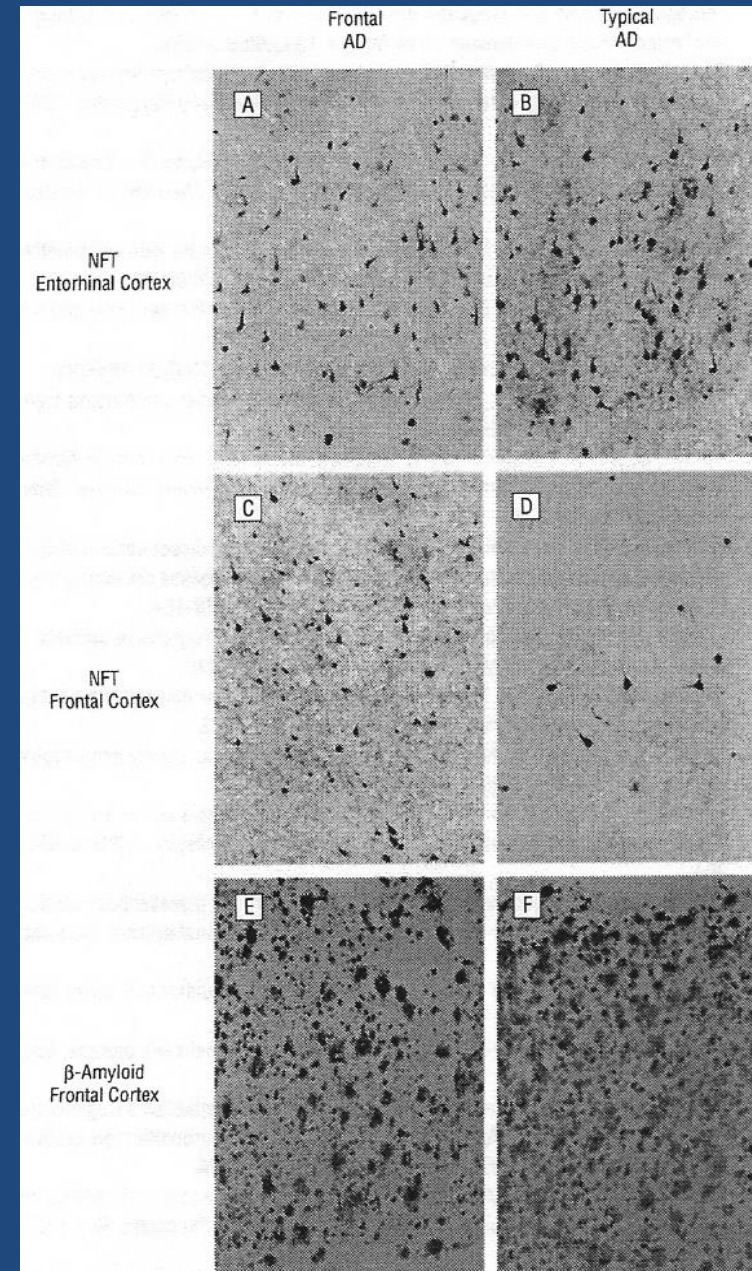
Obraz zgodny z typowym dla LOAD (bilateralny zanik hipokampów)  
Obserwowana atrofia płątów czołowych w MRI  
Hipoperfuzja w obszarach czołowych w badaniu SPECT (Taylor et al., 2008).



# Czołowy wariant choroby Alzheimera (FvAD)

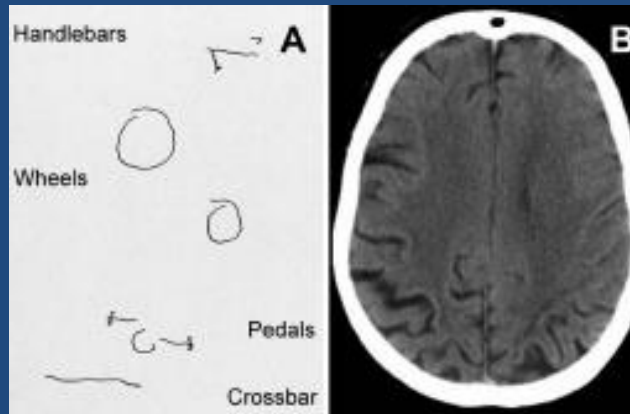
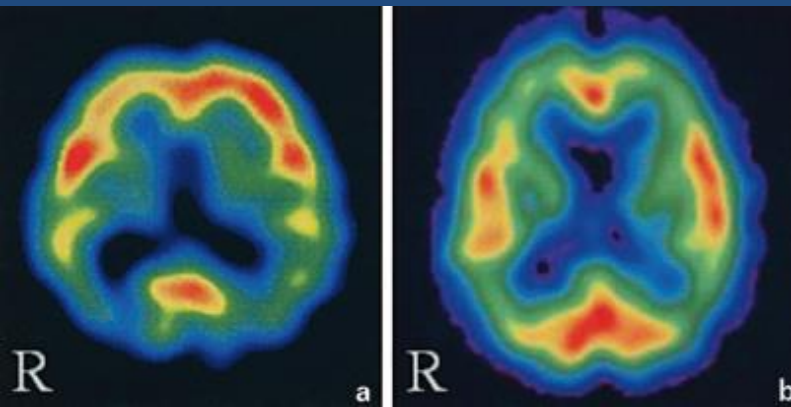
*Johnson i in. 1999 :*

- 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
- Początek przed 65 r.ż
- Zanik kory mózgowej obserwowany głównie w płatach ciemieniowych i potylicznych (ogniskowego lub asymetrycznego zaniku okolic ciemieniowych i/ lub potylicznych, a także ogniskowej lub asymetrycznej hipoperfuzji/ hipometabolizmu okolic ciemieniowych i/ lub potylicznych,
- Zaburzenia głównie procesów wzrokowo-przestrzennych i pamięci niewerbalnej
- Postępujący charakter schorzenia
- Pierwsze deficyty funkcji przestrzennych jeszcze przed wystąpieniem zaburzeń pamięci





# Wariant wzrokowy (PCA)

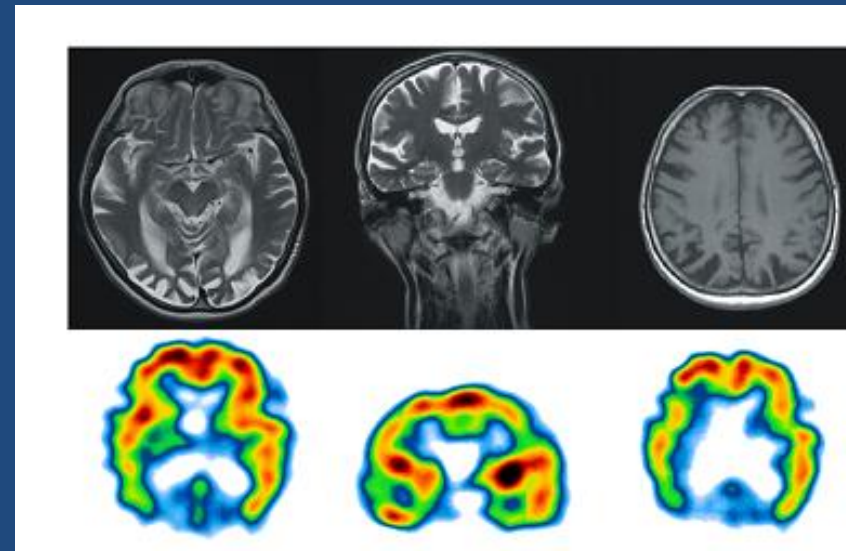
- podstępny początek i stopniowa progresja,
- zaburzenia funkcji wzrokowych po wykluczeniu pierwotnej choroby oczu i chorób o innym podłożu
- początkowo zachowana zdolność zapamiętywania,
- stała niesprawność wynikająca z zaburzeń widzenia przez cały okres trwania choroby.

Do rozpoznania PCA niezbędna jest obecność jednego z poniżej wymienionych objawów osiowych:

- zespołu Balinta (agnozji symultatywnej, ataksji wzrokowej i apraksji spojrzenia),
- zespołu Gerstmana (agrafii, akalkulii, zaburzeń orientacji: prawa/lewa, i agnozji palców),
- dyspraksji konstrukcyjnej,
- zaburzeń pola widzenia,
- zaburzeń orientacji w przestrzeni.

Do objawów dodatkowych zaliczają się również :

- aleksja,
- apraksja ideomotoryczna lub ubraniowa
- prozopagnozja.

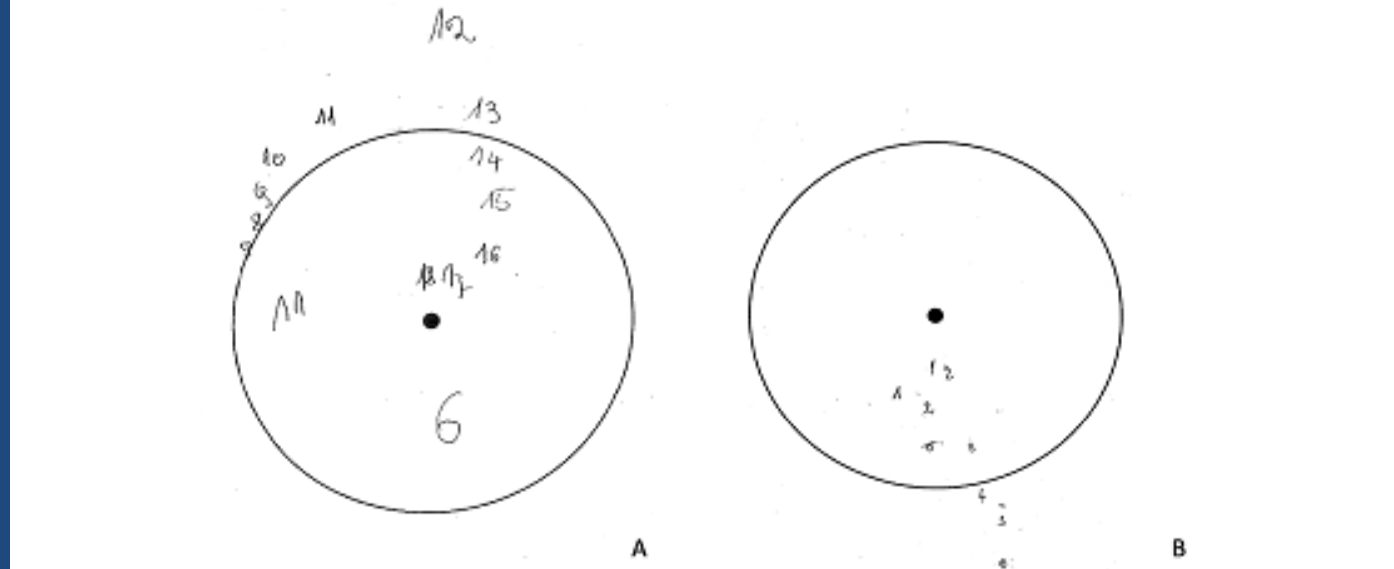


OPEN ACCESS Freely available online

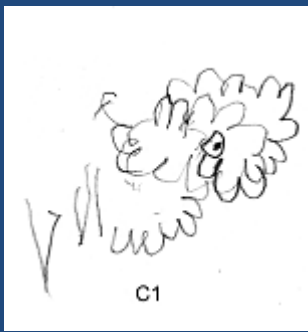
PLOS ONE

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

Emilia J. Sitek<sup>1,2†</sup>, Ewa Narożańska<sup>1,2†</sup>, Beata Peplowska<sup>3†</sup>, Sławomir Filipek<sup>4</sup>, Anna Barczak<sup>5</sup>, Maria Styczyńska<sup>3</sup>, Krzysztof Młynarczyk<sup>4</sup>, Bogna Brockhuis<sup>6</sup>, Erik Portelius<sup>7</sup>, Dorota Religa<sup>8</sup>, Maria Barcikowska<sup>3</sup>, Jarosław Sławek<sup>1,2,9</sup>, Cezary Żekanowski<sup>3,9</sup>



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



Na polu jest lato  
 żyto stoi już  
 w smokach opłakiwie spalinie  
 droszce za kilka dni będzie już  
 w die. w tęgę kate z bigos pojedzą, ale  
 to doty na w razie marale jednak pogoda  
 jest mię panna. Niema słonca, chmur są  
 i emne zarywa się wiatr, w doli sychać  
 odgłosy wiatru, to parzą jest, co ope, lat oko  
 może nas o...mie

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<sup>(10)</sup>

# Logopeniczny wariant PPA (Logopenic variant of PPA)

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

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

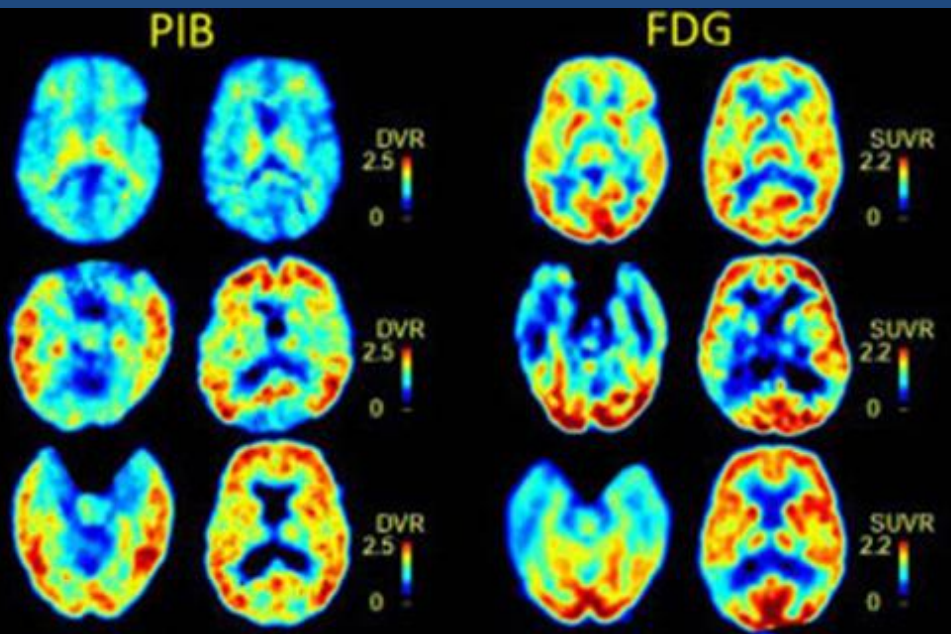
Rozpoznanie z potwierdzoną patologią

1. Kliniczne rozpoznanie wariantu logopenicznego
2. Wyniki badania histopatologicznego wskazującego na konkretną patologię neurodegeneracyjną (np. FTLD-tau, FTLD-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?**

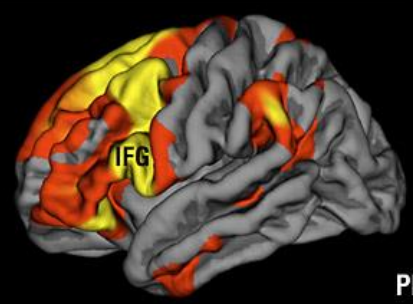
Emilia J. Sitek<sup>a,b,\*</sup>, Anna Barczak<sup>c</sup>, Klaudia Kluj-Kozłowska<sup>a,d</sup>, Marcin Kozłowski<sup>d,e</sup>, Maria Barcikowska<sup>f</sup>, Jarosław Sławek<sup>a,b</sup>

NEUROLOGIA I NEUROCHIRURGIA POLSKA 49 (2015) 239-244

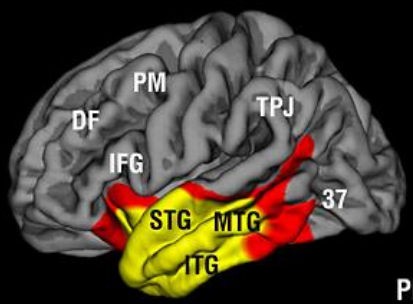


AD

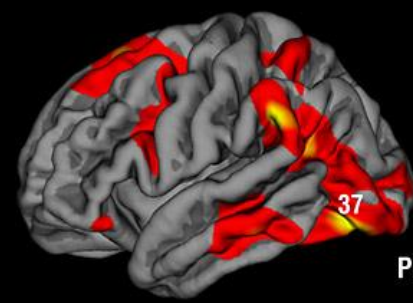
IvPPA



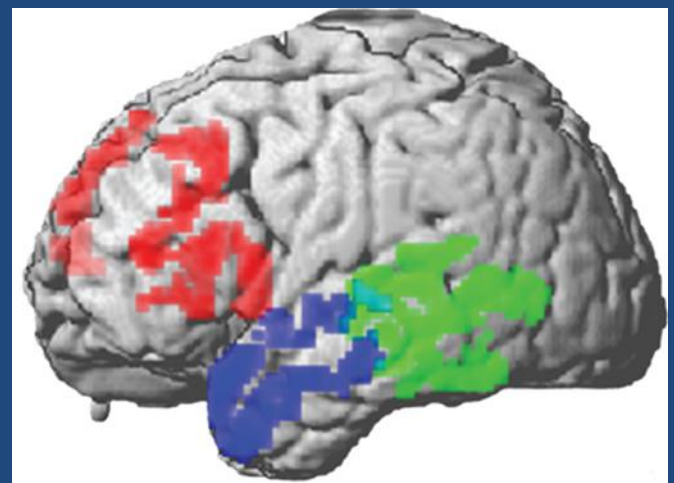
PPA-G



PPA-S



PPA-L



**Afazja pierwotna postępująca – zastosowanie nowych kryteriów diagnostycznych w praktyce klinicznej**

Emilia J. Sitek<sup>1,2</sup>, Anna Barczak<sup>3</sup>, Ewa Narożańska<sup>1</sup>, Michał Harciarek<sup>4</sup>, Bogna Brockhuis<sup>5</sup>, Mirosława Dubaniewicz-Wybieralska<sup>6</sup>, Jarosław Sławek<sup>1,2</sup>

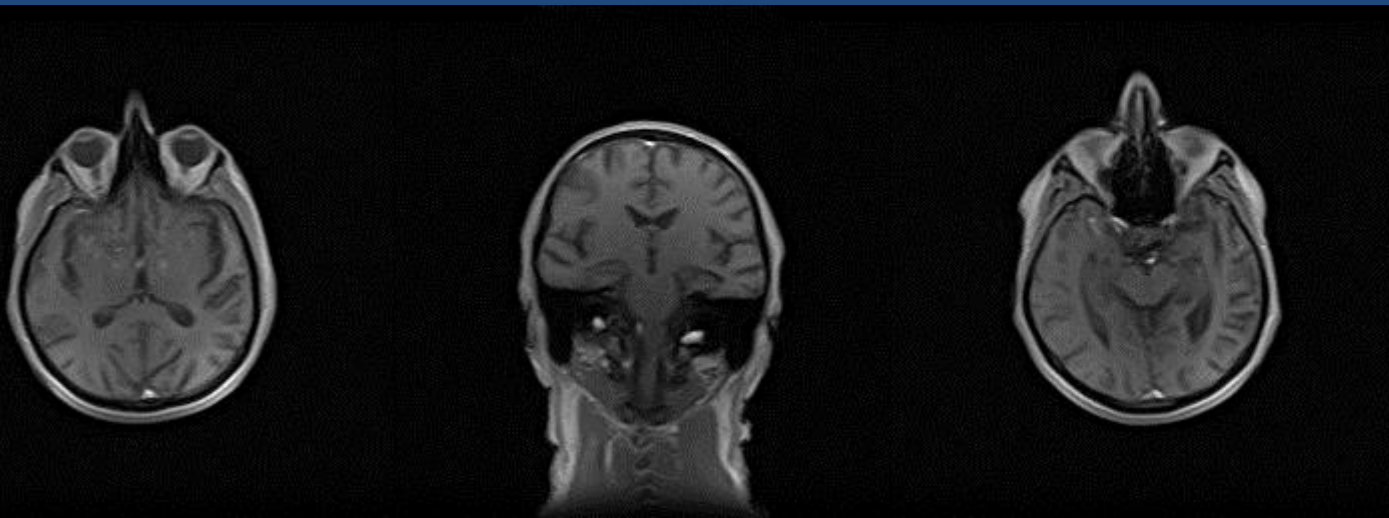
# Wariant językowy (LvPPA)

- 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



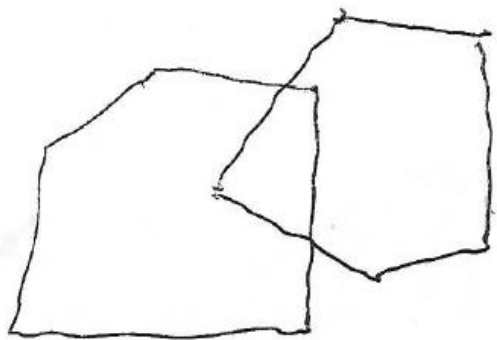
- deficyty powtarzania, rozumienia złożonych poleceń, nazywania, zachowane rozumienia pojedynczych słów, rozpoznawania obiektów.
- trudności w zakresie pisania i czytania; zubożenie wypowiedzi słownych, parafazje fonemiczne.
- deficyty uczenia się słownego, pamięci odroczonej z patologiczną podatnością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

#### Badanie biomarkerów AD:

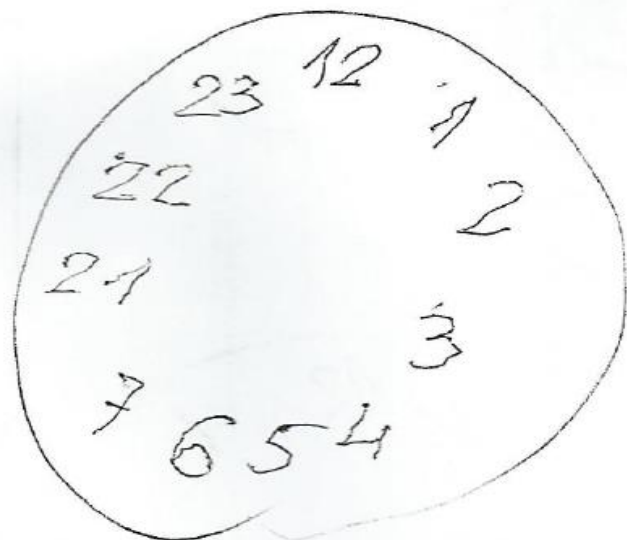
- $\beta$  amyloid 325,7
- Total  $\tau > 1200$
- $p\tau$  208,9



Lubri svoje župa



Myšle že bode zdravny





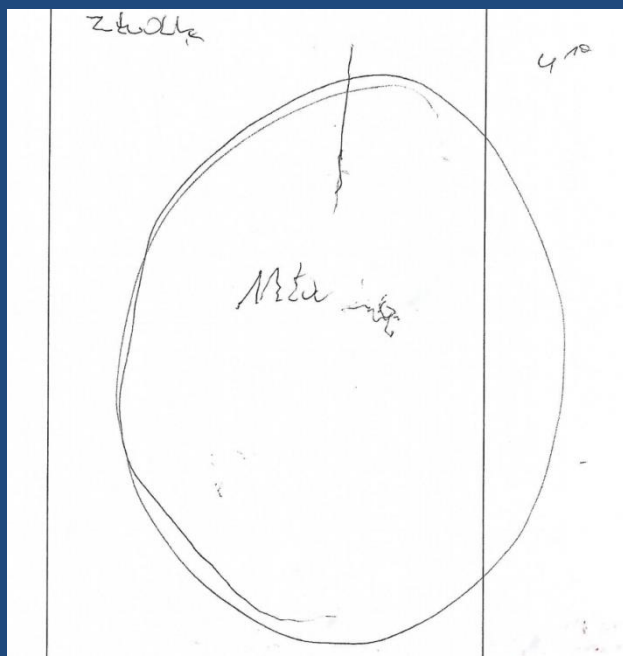
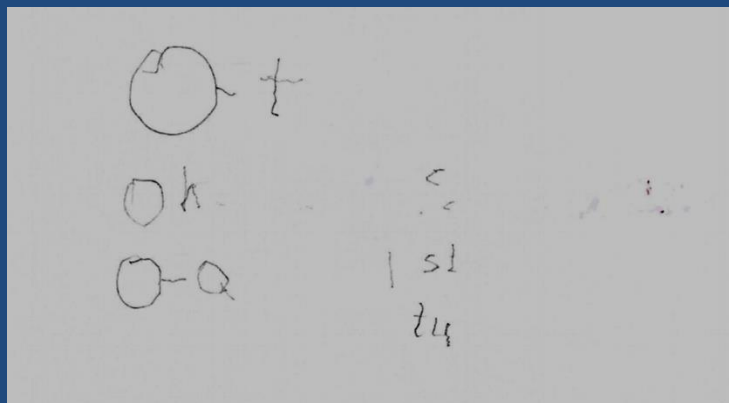
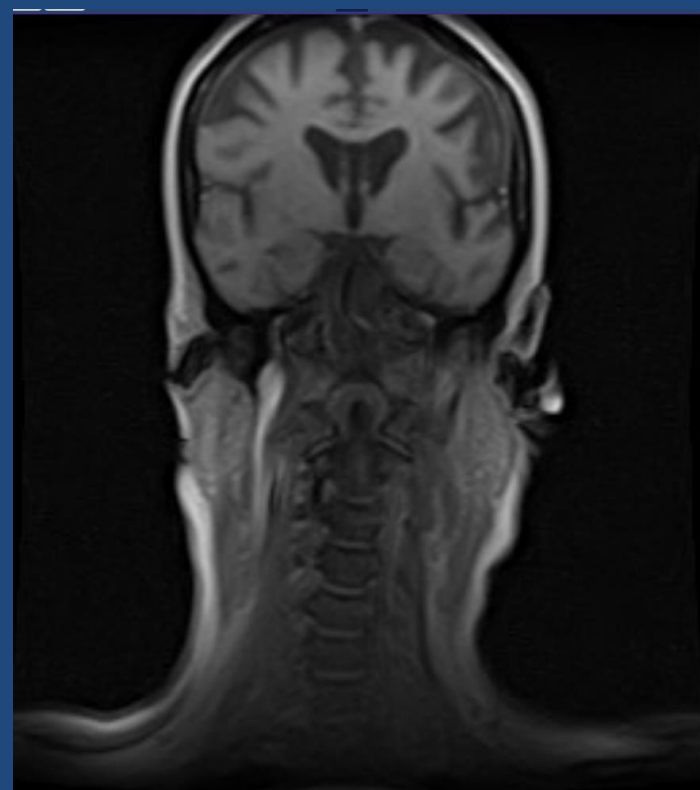
# Wariant apraktyczny (AD+CBS)

- 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)

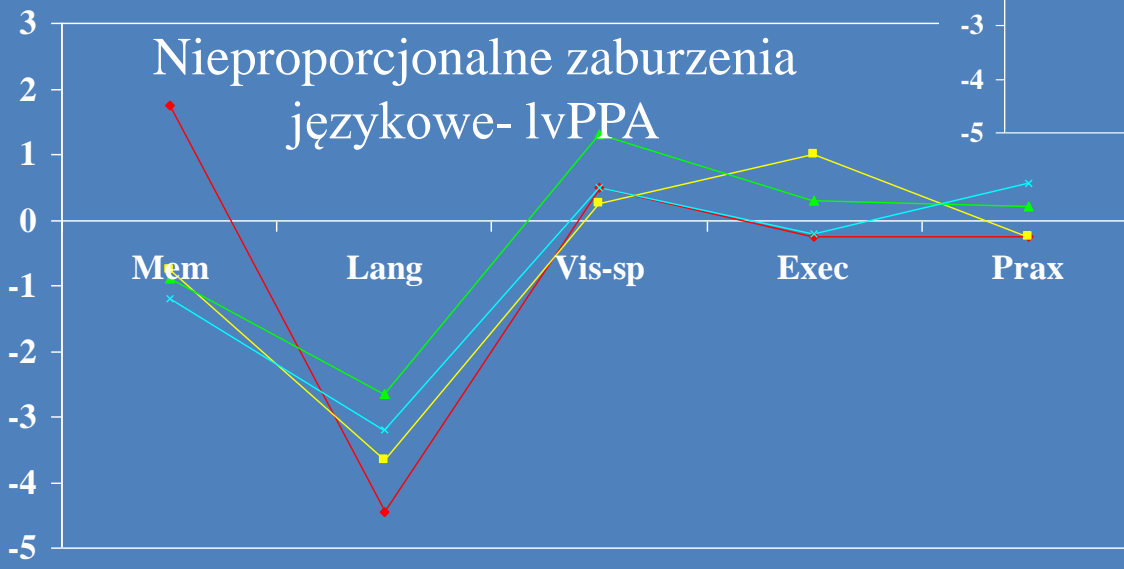
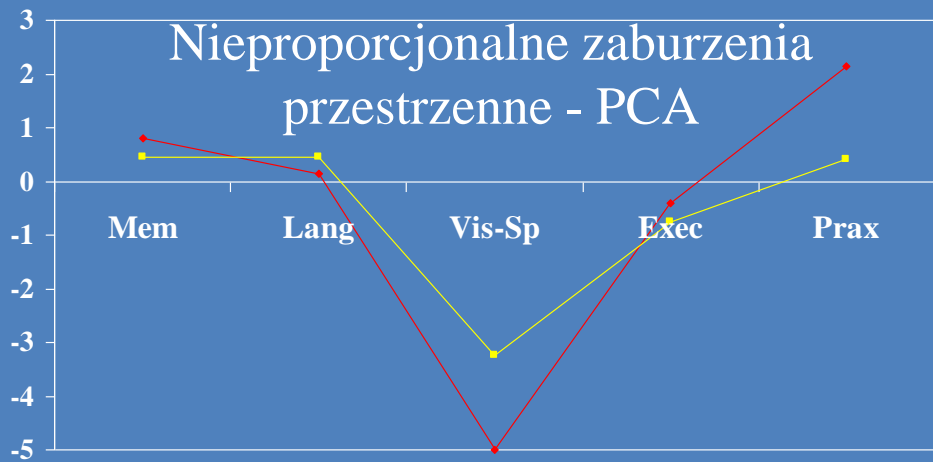
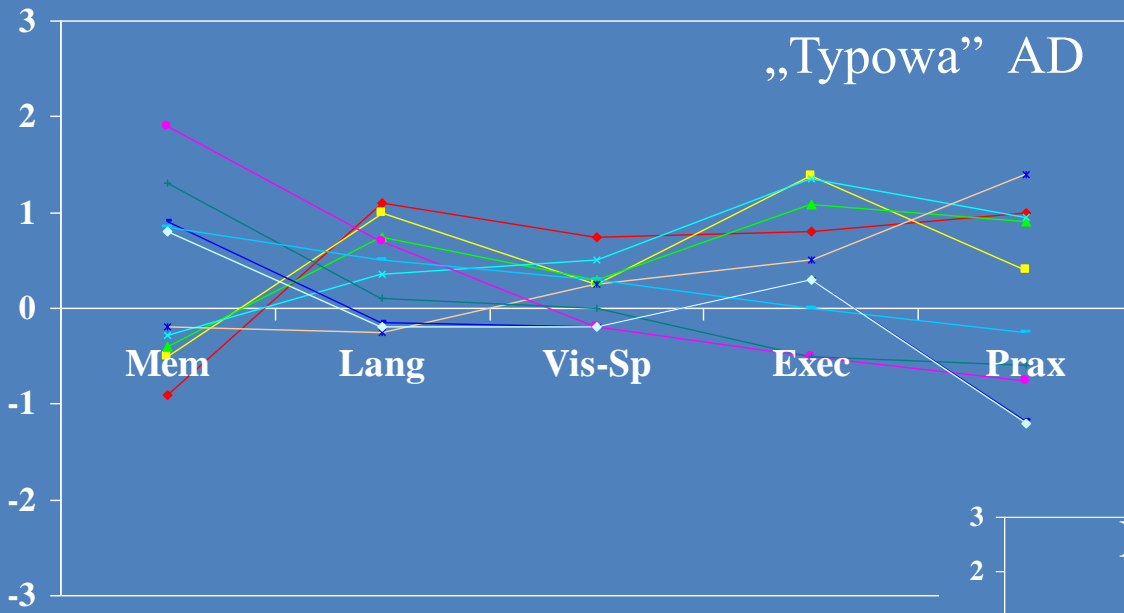
- apraksja lewej ręki
- mioklonie, dystonie
- głębokie zaburzenia wzrokowo-przestrzenne
- zespół obcej ręki przypominający klasyczne CBS
- badania neuropatologiczne wskazują na jednostronną zwiększoną depozycję beta amyloidu i splątków neurofibrylarnych odpowiadających fazie V stadiów AD wg Braaków

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



Zofia Wołyta  
Mama  
Panier  
SILo

	<b>Wariant choroby Alzheimera</b>				
	<b>Amnestyczny</b>	<b>Wzrokowy</b>	<b>Językowy</b>	<b>Czołowy</b>	<b>Apraktyczny</b>
<b>Dominujący deficyt na początku</b>	pamięć epizodyczna	funkcje wzrokowo-przestrzenne	funkcje językowe, powtarzanie, nazywanie	zachowanie, funkcje wykonawcze, pamięć	apraksja, funkcje przestrzenne
<b>Samodzielność funkcjonowania</b>	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
<b>Rozpowszechnienie</b>	bardzo częsty	rzadki	rzadki	rzadki	bardzo rzadki
<b>Wiek zachorowania</b>	późny	wczesny	wczesny	późny	wczesny
<b>Objawy psycho - patologicznych</b>	w później fazie	możliwe omamy wzrokowe	w później fazie	wczesne zaburzenia zachowania	w później fazie
<b>Obecność objawów neurologicznych</b>	w później fazie	agnozja wzrokowa, ataksja wzrokowa, apraksja, zespół Gerstmann'a, zespół Balinta	afazja	w później fazie	wczesne objawy pozapiramidowe, apraksja, zespół obcej kończyny
<b>Dynamika zmian</b>	powolna	szybka	relatywnie szybka	powolna	szybka
<b>Zmiany neuroobrazowe</b>	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



# **Atypowy przebieg choroby Alzheimera = trudności w postawieniu szybkiego rozpoznania = późniejsze włączenie leczenia**

- EOAD nie stanowią typowego obrazu klinicznego choroby Alzheimera, i z tego powodu są często mylnie diagnozowane, przebieg jest dużo szybszy, często z obecnością zaburzeń zachowania.
- Zaburzenia językowe (LvPPA) wpływające na znacząco gorsze wyniki w metodach diagnostycznych
- Zaburzenia przestrzenne (PCA i AD+CBS) znacząco gorsze funkcjonowanie socjalne w stosunku do uzyskiwanych wyników w ocenie poznawczej
- Wariant czołowy (FvAD) często nierozpoznany z powodu dominujących zaburzeń zachowania i funkcji wykonawczych

[neuropsychologia.net.pl](http://neuropsychologia.net.pl)

Dziękuję!

