

Άνδρας 67 ετών με ταχέως εξελισσόμενη άνοια

Θ. Τσέλιου, Β. Σκαρλάτου, Β. Κίντος, Σ. Ξυλογιαννοπούλου, Σ. Κατσουλάκου, Δ. Ράλλης

Νευρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

Θ. Τσέλιου, Β. Σκαρλάτου, Β. Κίντος, Σ. Ξυλογιαννοπούλου, Σ. Κατσουλάκου, Δ. Ράλλης. Επίλυση κλινικού προβλήματος: Άνδρας 67 ετών με ταχέως εξελισσόμενη άνοια. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(3):316-326.

Άνδρας 67 ετών προσκομίζεται από τους οικείους του στο *Τακτικό Εξωτερικό Νευρολογικό Ιατρείο* λόγω προοδευτικής επιδείνωσης των νοητικών του λειτουργιών κατά τη διάρκεια των τελευταίων μηνών. Συγκεκριμένα, ο ασθενής, μέχρι πρότινος εργαζόμενος ως πωλητής οπωροκηπευτικών στη λαϊκή αγορά, εμφανίζει από διμήνου ταχέως επιδεινούμενη απώλεια μνήμης, με συνοδό διαταραχή του προσανατολισμού στο χώρο και το χρόνο και δυσχέρεια λεκτικής επικοινωνίας. Εν τέλει, από εικοσαήμερο, δε δύναται πλέον να εργαστεί και να επιτελέσει τις συνήθεις καθημερινές του δραστηριότητες. Επιπλέον, περιγράφεται από εξαμήνου περίπου έναρξη συμπτωμάτων συναισθηματικής διαταραχής, αρχικά με εκδήλωση ευερεθιστότητας και στη συνέχεια με απόσυρση, απάθεια και καταθλιπτική διάθεση.

Στο *ατομικό του αναμνηστικό* περιλαμβάνονται αγγειοπλαστική στεφανιαίων προ δετίας, αρτηριακή υπέρταση και δυσλιπιδαιμία. Ο ασθενής είναι πρώην καπνιστής και έχει ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ. Η παρούσα φαρμακευτική του αγωγή συνίσταται σε κλοπιδογρέλη, σιμβαστατίνη, συνδυασμός βαλοσαρτάνης με υδροχλωροθειαζίδη, αμλοδιπίνη και μετοπρολόλη.

Κατά την *αντικειμενική εξέταση* ο ασθενής εμφανίζει εκσεσημασμένη λογοπενία με έκδηλη αδυναμία παραγωγής και κατανόησης του λόγου, γεγονός που καθιστά ιδιαίτερος δυσχερή την αξιολόγηση των νοητικών του λειτουργιών με τις κλίμακες MMSE και ACE-R. Διαπιστώνεται σαφής έκπτωση στο σύνολο των γνωσιακών λειτουργιών (προσανατολισμός, μνήμη, καταγραφή, ανάκληση, λεκτική ροή, οπτικοχωρικές και αντιληπτικές ικανότητες). Επίσης, από την κλινική εξέταση παρατηρούνται στοιχεία απραξίας και ήπια δυσμετρία άκρων, χωρίς άλλη νευρολογική σημειολογία.

Προσκομίζονται *πρόσφατες εργαστηριακές εξετάσεις*- γενική αίματος και πλήρης βιοχημικός έλεγχος- χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Τέλος, σε προ ημερών διενεργηθείσα *μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου* διαπιστώνεται ατροφία κυρίως μετωπιαία και κροταφικά. Σημειώνεται ότι η ανωτέρω εξέταση έχει πραγματοποιηθεί χωρίς τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας και χωρίς να συμπεριλαμβάνεται η ακολουθία Diffusion Weighted Imaging (DWI).

***Ποια είναι η διαφορική διάγνωση της έκπτωσης των γνωσιακών λειτουργιών που παρουσιάζει ο ασθενής;**

Από το ιστορικό του ασθενούς ιδιαίτερη εντύπωση προκαλεί η βαρύτητα της διαταραχής των γνωσιακών λειτουργιών, η οποία εγκαταστάθηκε εντός ολίγων μηνών. Συμπεραίνουμε, επομένως, ότι πρόκειται για ταχέως εξελισσόμενη άνοια, που διαχωρίζεται από τις συνήθεις ανοϊκές συνδρομές λόγω της ραγδαίως προϊούσας εκδήλωσής της μέσα σε διάστημα που διαρκεί από λίγες ημέρες ή εβδομάδες έως και 12 μήνες [1].

Τα αίτια της ταχέως εξελισσόμενης άνοιας μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως: αγγειακά, λοιμώδη, τοξικά-μεταβολικά, αυτοάνοσα, μεταστατικά-νεοπλασματικά, ιατρογενή-ιδιοπαθή, νευροεκφυλιστικά και συστηματικά (μνημονικό αρκτικόλεξο VITAMINS, πίνακας) [2]. Η διαφορική διάγνωση αποτελεί σημαντική πρόκληση, καθώς πολλά από τα αίτια επιδέχονται θεραπευτικής παρέμβασης.

- ❖ Τα αγγειακά αίτια περιλαμβάνουν την πολυεμφρακτική αγγειακή άνοια, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τη φλεγμονώδη εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια και παθήσεις που δύναται να προκαλέσουν διαταραχή της άρδευσης του εγκεφάλου, όπως το σύνδρομο υπεργλοιοτότητας, η μηνιγγική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία και η θρόμβωση φλεβωδών κόλπων. Οι νευροαπεικονιστικές είναι ιδιαίτερα σημαντικές στη διάγνωση των ανωτέρω παθήσεων.
- ❖ Στις λοιμώξεις τα συμπτώματα συνήθως έχουν οξεία έναρξη, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις ακολουθούν περισσότερο υποξεία πορεία. Η παρουσία πυρετικής κίνησης, η λευκοκυττάρωση και τα λοιπά ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου κατευθύνουν τη διαγνωστική διερεύνηση. Χαρακτηριστικά αναφέρονται η λοίμωξη από HIV, ιογενείς εγκεφαλίτιδες, η σύφιλη, η υποξεία σκληρυντική πανεγκεφαλίτιδα και οι νόσοι Whipple και Lyme [3].
- ❖ Σε υποψία άνοιας οφειλόμενης σε τοξικούς και μεταβολικούς παράγοντες απαιτείται έλεγχος ηλεκτρολυτών, Ca, Mg, P, B₁₂, νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας. Η έλλειψη νιασίνης και η ανεπάρκεια θειαμίνης (βιταμίνη B₁) συνήθως αφορούν ασθενείς με γνωστό ιστορικό αλκοολισμού. Η δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα καθώς και κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού (π.χ. νόσος Wilson) προκαλούν σύνθετες κλινικές εικόνες στις οποίες περιλαμβάνεται η έκπτωση των γνωσιακών λειτουργιών.
- ❖ Στις αυτοάνοσες αιτίες προεξάρχει η μεταιχμιακή εγκεφαλίτιδα (Limbic encephalitis, LE), η οποία αποτελεί το πιο κοινό παρανεοπλασματικό σύνδρομο και προκαλεί υποξεία άνοια, διαταραχές συμπεριφοράς και επιληπτικές κρίσεις. Η ύπαρξη ειδικών αντισωρών αντισωμάτων μπορεί να κατευθύνει τη διάγνωση προς συγκεκριμένη υποκείμενη κακοήθεια. Ωστόσο, λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι τα εν λόγω αντισώματα δεν ανιχνεύονται σε σημαντικό αριθμό ασθενών με LE [4]. Ο προσδιορισμός των anti-Hu και των anti-CV2 αντισωμάτων συνδέεται με το μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η εύρεση anti-Ma2 με τον καρκίνο των όρχεων, ενώ τα anti-Υο με νεοπλασίες μαστού και ωοθηκών.
- ❖ Τα τελευταία έτη σημαντική εξέλιξη αποτέλεσε η ανακάλυψη αυτοάνοσων εγκεφαλοπαθειών στις οποίες τα αυτοαντισώματα δεν στρέφονται έναντι ενδοκυττάρων αντιγόνων, αλλά στοχεύουν πρωτεΐνες που συνδέονται με διαύλους της κυτταρικής μεμβράνης. Τα νοσήματα αυτά δύναται να εμφανισθούν ακόμη και στην παιδική ηλικία, ενώ συνδέονται με υποκείμενη νεοπλασία στην μειοψηφία των περιπτώσεων. Η έγκαιρη διάγνωση και η χορήγηση θεραπείας με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες παίζει αποφασιστικό ρόλο στη μετέπειτα πορεία της νόσου. Χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αποτελεί η εγκεφαλίτιδα από αντισώματα έναντι των

υποδοχέων NMDAR, η οποία εμφανίζεται σε νέες γυναίκες και συσχετίζεται σε σημαντικό ποσοστό με τερατώματα ωοθηκών. Η εν λόγω πάθηση εμφανίζει χαρακτηριστική κλινική εξέλιξη αρχικά με εικόνα άτυπης λοίμωξης, η οποία εντός εβδομάδων δίνει τη θέση της σε βαρείες εκδηλώσεις ψυχωσικού τύπου και τελικώς οι πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζει διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, εκδηλώσεις εκ του αυτόνομου νευρικού συστήματος και αναπνευστική ανεπάρκεια ώστε να είναι απαραίτητη η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Σε μεγαλύτερες ηλικίες αρκετά συχνή είναι και η εγκεφαλίτιδα από αντισώματα έναντι διαύλων καλίου (anti-VGKC), η οποία αν και έχει συσχετιστεί με διαφορετικούς τύπους καρκίνου, όπως το θύμωμα, στη κλινική πράξη συνήθως δεν ανευρίσκεται υποκείμενη νεοπλασία [5].

- ❖ Η εγκεφαλοπάθεια Hashimoto (Hashimoto encephalopathy, HE) αποτελεί σπάνιο νευροψυχιατρικό σύνδρομο που απαντάται πιο συχνά στις γυναίκες και σχετίζεται με παρουσία αντιθυρεοειδικών αντισωμάτων στον ορό. Συνήθως οι ασθενείς είναι ευθυρεοειδικοί κατά την εισβολή των συμπτωμάτων. Σχετίζεται με τα αντισώματα έναντι της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης (anti-TPO) σε ποσοστό 86% και με τα αντισώματα έναντι θυρεοσφαιρίνης σε ποσοστό 48%. Η σχέση μεταξύ της εγκεφαλοπάθειας Hashimoto και της θυρεοειδίτιδας Hashimoto παραμένει αβέβαιη καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι τα θυρεοειδικά αυτοαντισώματα προκαλούν τη νόσο, ενώ τα επίπεδα των εν λόγω αντισωμάτων δε σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου ή την ανταπόκριση στη θεραπεία. Διαγιγνώσκεται εφόσον άλλα αίτια εγκεφαλοπάθειας έχουν αποκλεισθεί. Λόγω της συχνά εντυπωσιακής ανταπόκρισης στα κορτικοστεροειδή έχει προταθεί η ονομασία «Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT)». Στο HEΓ ενίοτε παρατηρούνται τριφασικά ή περιοδικά αιχμηρά κύματα, όπως στη νόσο Creutzfeldt-Jakob [6].
- ❖ Άλλες παθήσεις ανοσολογικής αρχής οι οποίες έχουν συσχετισθεί με ταχέως εξελισσόμενη άνοια είναι ο συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος, η σαρκοειδωση και η κοιλιοκάκη. Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του ΚΝΣ είναι σπάνια πάθηση, η οποία χαρακτηρίζεται από εκλεκτική φλεγμονώδη προσβολή του αγγειακού δικτύου του εγκεφάλου ή σπανιότερα και του νωτιαίου μυελού. Χαρακτηρίζεται από πληθώρα κλινικών εκδηλώσεων μεταξύ των οποίων συνηθέστερες είναι η εμφάνιση κεφαλαλγίας, επιδεινούμενη εγκεφαλοπάθειας, ημιπάρεσης, αφασίας, αταξίας και επιληπτικών κρίσεων.
- ❖ Διάφοροι τύποι πρωτοπαθών νεοπλασμάτων του ΚΝΣ είναι δυνατό να εκδηλωθούν με υποξεία διαταραχή των νοητικών λειτουργιών λόγω της προοδευτικής χωρακατακτητικής δράσης τους. Ορισμένες από τις νεοπλασίες που έχουν ανευρεθεί σε τέτοιες καταστάσεις και σε κάθε περίπτωση συνοδεύονται από αντίστοιχα απεικονιστικά ευρήματα είναι το πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ, η εγκεφαλική γλοιωμάτωση, το ενδαγγειακό λέμφωμα και τα μηνιγγιώματα.
- ❖ Στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα ανήκει η πιο συχνή μορφή άνοιας, η νόσος Alzheimer, η οποία τυπικά παρουσιάζει αργή πρόοδο αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις δύναται να εξελιχθεί ταχέως [7]. Άλλες παθήσεις όπως η άνοια με σωμάτια Lewy, η μετωποκροταφική άνοια και η φλοιοβασική εκφύλιση είναι πιο πιθανό να εμφανίσουν ταχέως εξελισσόμενη πορεία [8]. Οι νόσοι οφειλόμενες σε prions περιλαμβάνουν τη νόσο Creutzfeldt-Jakob (CJD), η οποία έχει εξέχουσα θέση στη διαφοροδιαγνωστική σκέψη της ταχέως εξελισσόμενης άνοιας, το σύνδρομο Gerstmann-Straussler-Scheinker, την οικογενή θανατηφόρο αϋπνία (Fatal Familial Insomnia, FFI) και τη νόσο Kuru.
- ❖ Άλλες αιτίες ταχέως προϊούσας άνοιας αφορούν ιατρογενείς παρεμβάσεις όπως χορήγηση φαρμάκων (πχ. αντιεπιληπτικά, κατασταλτικά του ΚΝΣ) αλλά και ψυχικά νοσήματα όπως η κατάθλιψη, η ψύχωση και η μετατροπή.

V	Αγγειακά (Vascular)	<ul style="list-style-type: none"> • Ισχαιμικό ΑΕΕ, αγγειακή άνοια • CADASIL • Θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα • Σύνδρομα υπεργλιόττητας/ παραπρωτεΐναιμίες • Υποξική- ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια
I	Λοιμώδη (Infectious)	<ul style="list-style-type: none"> • Νόσος Whipple • Σύφιλη • Νόσος Lyme • SSPE • Άνοια νόσου HIV • PML
T	Τοξικά- Μεταβολικά (Toxic/metabolic)	<ul style="list-style-type: none"> • Έλλειψη B₁₂, θειαμίνης, νιασίνης ή φυλλικού • Ουραμική εγκεφαλοπάθεια • Νόσος Wilson • Ηπατική εγκεφαλοπάθεια • Πορφυρία • Βαρέα μέταλλα: βισμούθιο, λίθιο, υδράργυρος, αρσενικό, μόλυβδος • Δηλητηρίαση από αλκοόλ • Ηλεκτρολυτικές διαταραχές • Νόσος Kuf • Methylmalonic academia
A	Αυτοάνοσα (Autoimmune)	<ul style="list-style-type: none"> • Παρανεοπλασματική μεταχιακή εγκεφαλοπάθεια • Anti-VGKC-E • Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto • ΣΕΛ • Σαρκοείδωση • Αγγειίτιδα του ΚΝΣ • Κοιλιοκάκη
M	Μεταστάσεις/κακοήθειες (Metastases/neoplastic)	<ul style="list-style-type: none"> • Μεταστάσεις στο ΚΝΣ • Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ • Ενδαγγειακό λέμφωμα • Εγκεφαλική γλοιωμάτωση
I	Ιατρογενείς/ιδιοπαθείς (Iatrogenic/idiopathic)	<ul style="list-style-type: none"> • Κεντρική γεφυρική μυελινόλυση • Υπογλυκαιμία από χορήγηση ινσουλίνης • Υδροκέφαλος φυσιολογικής πίεσης • Φάρμακα
N	Εκφυλιστικές νόσοι του ΚΝΣ (Neurodegenerative)	<ul style="list-style-type: none"> • Νόσος Alzheimer • CJD • Μετωποκροταφικό φάσμα (bvFTD, SD, PNFA,FTD-MND) • Φάσμα της Parkinson (DBL, CBD, PSP, PDD,HD)
S	Συστηματικά (Systemic)	<ul style="list-style-type: none"> • Αγγειίτιδα • Υπνική άπνοια

Πίνακας: Διαφορική διάγνωση ταχέως εξελισσόμενης άνοιας
(μνημονικό αρκτικόλεξο: VITAMINS)

***Πριν προχωρήσουμε σε περαιτέρω διερεύνηση, ποιά είναι η πρώτη πιθανή διάγνωση για τον ασθενή μας;**

Λαμβάνοντας υπόψιν τα αρχικά συμπτώματα από τη ψυχική σφαίρα (απόσυρση, καταθλιπτικό συναισθημα και απάθεια) και την προεξάρχουσα διαταραχή του λόγου σε συνδυασμό με την κροταφική και μετωπιαία ατροφία στην MRI εγκεφάλου, ως πρώτη πιθανή διάγνωση θεωρήθηκε η **μετωποκροταφική άνοια (Frontotemporal Dementia FTD)**.

Η FTD περιγράφηκε αρχικά το 1892 από τον Arnold Pick ως άνοια με αλλαγές στο λόγο και την προσωπικότητα και συνοδό ατροφία στον μετωπιαίο και κροταφικό λοβό. Είναι πιο σπάνια από τη νόσο Alzheimer (AD), ωστόσο είναι υπεύθυνη για σημαντικό ποσοστό περιπτώσεων άνοιας με έναρξη στο ηλικιακό φάσμα των 50-65 ετών. Ο επιπολασμός της είναι 15/100.000 (12-16% των ασθενών με άνοια), ενώ δεν υπάρχει επικράτηση μεταξύ των φύλων. Σύμφωνα με τις τελευταίες θεωρίες που αφορούν την παθογένεση της νόσου, η FTD διακρίνεται σε τρεις τύπους ανάλογως αν ιστοπαθολογικά προεξάρχουν έγκλειστα της πρωτεΐνης tau, της πρωτεΐνης TDP-43 ή της πρωτεΐνης FUS(Fused in Sarcoma) αντίστοιχα. Στο 30-50% των περιπτώσεων υπάρχει κληρονομικό ιστορικό, ενώ στο 20% παρατηρείται κληρονομικότητα με αυτοσωματικό επικρατητικό τύπο [8].

Με βάση την κλινική εικόνα ξεχωρίζουν τρία κλινικά σύνδρομα:

1. **Η συμπεριφορική FTD:** Χαρακτηρίζεται από αλλαγές στην προσωπικότητα και την συμπεριφορά κατά την έναρξη, με σχετική διατήρηση των οπτικοχωρικών ικανοτήτων και της μνήμης. Οι διαταραχές του λόγου είναι σπάνιες και συνήθως εμφανίζονται ως ηχολαλία. Οι κοινωνικές δεξιότητες, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η libido και η προσωπική υγιεινή διαταράσσονται, ενώ εμφανίζεται παρορμητικότητα, απάθεια και άρση των αναστολών. Αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες με αυξημένη κατανάλωση κυρίως γλυκών, εμμονές, στερεότυπες, ψυχαναγκαστικές συμπεριφορές τύπου ιεροτελεστίας εμφανίζονται κατά την εξέλιξη.

2. **Προοδευτική μη ρέουσα αφασία:** Κατά τα πρώτα δύο χρόνια εξέλιξης της νόσου, η μόνη διαταραχή είναι αυτή του λόγου. Οι ασθενείς εμφανίζουν έντονη δυσχέρεια στην κατονομασία, βαθμιαία επιδεινούμενη, η οποία οδηγεί σε απλούστευση του λόγου, αντικατάσταση των λέξεων με περιγραφικές έννοιες, παραφασίες, κενό λόγο ή λογοπενία. Αρκετοί εμφανίζουν αγραμματισμό (λανθασμένη σειρά των λέξεων και κακή χρήση μικρών λέξεων). Στα τελικά στάδια οι ασθενείς εμφανίζουν πλήρη αλαλία.

3. **Σημασιολογική άνοια:** Αποτελεί προοδευτική απώλεια της σημασιολογικής μνήμης, δηλαδή της γενικής δεξαμενής γνώσεων που δε θυμόμαστε πότε αποκτήσαμε, όπως το λεξιλόγιο, την ικανότητα διάκρισης χαρακτηριστικών οσμών, γεύσεων και ήχων από το περιβάλλον, ως και την αναγνώριση οικείων προσώπων. Αρχικά εκδηλώνεται με αδυναμία αναγνώρισης μεμονωμένων λέξεων κατά την ανάγνωση πχ εφημερίδας ή καταλόγου εστιατορίου. Στην πορεία εγκαθίσταται ρέουσα αφασία πρόσληψης με απώλεια της σημασιολογικής γνώσης για το σύνολο των αισθητηριακών πεδίων.

Κατά την απεικόνιση παρατηρείται μετωπιαία και κροταφική περιγεγραμμένη ατροφία στην MRI εγκεφάλου και υπομεταβολισμός-υποαιμάτωση στις αντίστοιχες περιοχές σε δοκιμασίες PET και SPECT αντίστοιχα. Η θεραπεία της νόσου είναι συμπτωματική και η πρόγνωση για το μέσο όρο επιβίωσης είναι 8-9 έτη [9, 10].

***Ποιος είναι ο προτεινόμενος παρακλινικός έλεγχος για τη συνέχεια;**

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος για τη διερεύνηση των ανοϊκών συνδρομών περιλαμβάνει τη γενική αίματος, τη μέτρηση των βιοχημικών παραμέτρων, τον προσδιορισμό της βιταμίνης B12 και τον έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας.

Στην περίπτωση του ασθενούς μας, λόγω της βαρύτητας της κλινικής εικόνας, εστάλη ευρύτερος έλεγχος ο οποίος περιελάμβανε ΤΚΕ, ανοσολογικό έλεγχο, ιολογικό έλεγχο (δείκτες ηπατίτιδας, HCV, HIV), VDRL, καρκινικούς δείκτες και PSA. Επιπλέον, ζητήθηκε προσδιορισμός ογκονευρικών αντισωμάτων (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ma2, anti-CV2, anti-amphiphysin) και των αντισωμάτων που σχετίζονται με αυτοάνοσες εγκεφαλίτιδες (anti-NMDAR, anti-LGI1). Ο ανωτέρω έλεγχος στο σύνολο του απέβη αρνητικός.

Σε κάθε περίπτωση συνιστάται απεικονιστικός έλεγχος εγκεφάλου με **αξονική ή μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου** στοχεύοντας στον αποκλεισμό ορισμένων αιτίων δευτεροπαθούς άνοιας όπως ο υδροκέφαλος, οι χωροκατακτητικές εξεργασίες και τα υποσκληρίδια αιματώματα. Επίσης, αναζητείται η παρουσία ορισμένων χαρακτηριστικών απεικονιστικών ευρημάτων τα οποία ανευρίσκονται σε εκφυλιστικές άνοιες όπως η ατροφία των υποκάμπων στη νόσο Alzheimer, η μετωπιαία και κροταφική ατροφία στη μετωποκροταφική άνοια, η παρουσία πλαγιωμένης ατροφίας με βρεγματική εντόπιση στη φλοιοβασική εκφύλιση και οι εκτεταμένες ισχαιμικές αλλοιώσεις στην αγγειακή άνοια.

Συστήνεται **νέα MRI εγκεφάλου** για τη μελέτη όλων των ακολουθιών και με τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας, η οποία ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε λόγω έντονης ψυχοκινητικής ανησυχίας του ασθενούς.

Ο ασθενής εισήχθη στο νοσοκομείο μας λίγες ημέρες αργότερα για περαιτέρω έλεγχο. Κατά την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε επιδείνωση των γνωσιακών λειτουργιών με προεξάρχουσα τη δηλητηρίαση δια λόγου, ενώ επιπλέον παρατηρήθηκε ιδεοκινητική απραξία, ήπια κορμική αταξία, δυσμετρία και αύξηση των τενοντίων αντανάκλασεων. Αξιοσημείωτο νέο εύρημα αποτελεί η παρουσία συχνών μυοκλονιών ιδιαίτερα στο δεξιό άνω άκρο.

Διενεργήθηκε **ηλεκτροεγκεφαλογράφημα**, στο οποίο διαπιστώθηκαν στερεότυπες εκφορτίσεις από τριφασικά κύματα και αιχμηρά στοιχεία με συχνότητα περίπου 1-2/sec με γενικευμένη κατανομή.



Εικόνα: Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα απεικονίζονται περιοδικά συμπλέγματα αιχμηρών κυμάτων με συχνότητα περίπου 1-2/sec.

Αξιολογείται η αναγκαιότητα διενέργειας **οσφρονωτιαίας παρακέντησης (ΟΝΠ)**. Η ΟΝΠ περιλαμβάνεται στο διαγνωστικό έλεγχο των ανοϊκών συνδρομών στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 55 ετών
- Σε ταχέως εξελισσόμενη άνοια
- Σε υποψία λοίμωξης του ΚΝΣ
- Σε ιστορικό νεοπλασίας, ανοσοκαταστολής
- Σε πιθανή πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αγγειίτιδα ΚΝΣ

Από την εξέταση του ΕΝΥ ανευρέθησαν φυσιολογικός αριθμός κυττάρων, μετρίως αυξημένο λεύκωμα, φυσιολογικό σάκχαρο και αυξημένη τιμή IgG με υποψία ύπαρξης ολιγοκλωνικών ζωνών. Τα αποτελέσματα της καλλιέργειας, της κυτταρολογικής εξέτασης, του προσδιορισμού του αντιγόνου έναντι του κρυπτοκόκκου, των αντισωμάτων anti-VGKC καθώς και της μέτρησης της ολικής tau πρωτεΐνης είναι όλα αρνητικά. Η πρωτεΐνη 14-3-3 ανιχνεύθηκε θετική.

*** Με βάση το σύνολο των ανωτέρω ευρημάτων σε συνδυασμό με την εξέλιξη της κλινικής εικόνας του ασθενούς, ποια είναι η τελική διάγνωση που τίθεται;**

Τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα είναι χαρακτηριστικά της σποραδικής νόσου **Creutzfeldt-Jacob**. Συναντώνται σπάνια στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου συνήθως διαπιστώνεται μία μη ειδική επιβράδυνση του βασικού ρυθμού, ενώ μεταγενέστερα το ένα τρίτο περίπου των ασθενών δεν εμφανίζει ποτέ αυτή την τυπική εικόνα [11]. Η σαφής επιδείνωση της κλινικής εικόνας του ασθενούς και η εμφάνιση μυοκλονιών και παρεγκεφαλιδικής σημειολογίας ισχυροποιούν την υποψία της sCJD (με βάση και τα διαγνωστικά κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας). Επιπροσθέτως, ισχυρό διαγνωστικό στοιχείο αποτελεί η αυξημένη τιμή της πρωτεΐνης 14-3-3 στο ΕΝΥ.

Σε διάστημα λίγων εβδομάδων από την αρχική του επίσκεψη, ο ασθενής μας παρουσιάζοντας ραγδαίως επιδεινούμενη πορεία μεταπίπτει σε κατάσταση ακινητικής αλαλίας. Τελικά απεβίωσε περίπου 6 μήνες από την εισβολή των συμπτωμάτων.

Νόσος Creutzfeldt-Jakob (CJD)

Το 1920 οι Hans Gerhard Creutzfeldt και Alfons Jakob περιέγραψαν για πρώτη φορά σε ασθενείς άνω των 50 ετών μια ταχέως εξελισσόμενη θανατηφόρο εκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ, που χαρακτηριζόταν κλινικά κυρίως από άνοια και ιστολογικά από σπογγώδη εκφύλιση του εγκεφαλικού ιστού. Αποτελεί την πιο συχνή από τις νόσους που οφείλονται σε prions και ταξινομείται στην σποραδική (sCJD), την οικογενή (fCJD) και την παραλλαγή (variant) της νόσου Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

Η σποραδική μορφή πιθανότατα είναι αποτέλεσμα προ-μεταγραφικών αλλαγών στη δομή των πρωτεϊνών, αν και δεν αποκλείεται να συμβαίνουν αυτόματες μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη prion (PRNP) στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 20 [12]. Αποτελεί το 85% όλων των περιπτώσεων της νόσου Creutzfeld-Jakob και έχει επίπτωση περίπου 1-2 περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος παγκόσμια. Οι περισσότεροι ασθενείς που εμφανίζουν τη νόσο βρίσκονται μεταξύ των ηλικιών 50 έως 70 ετών. Τα πρώιμα συμπτώματα ενίοτε είναι ασαφή και μη ειδικά (αϋπνία, ανορεξία, καταβολή) ή ανήκουν στην ψυχική σφαίρα (κατάθλιψη, αγχώδεις εκδηλώσεις, συναισθηματική αστάθεια). Σύντομα ακολουθούν διαταραχές της γνωσιακής λειτουργίας (μνήμη, συγκέντρωση, εκφοράς λόγου, αντίληψη), εστιακά νευρολογικά ελλείμματα (ημιανοψία, αταξία, ημιπάρεση) και ψυχιατρικές εκδηλώσεις (παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις). Μυοκλονίες είναι παρούσες στο 80% των ασθενών και είναι ιδιαίτερα έκδηλες όταν ο ασθενής ξαφνιάζεται. Η νευρολογική εικόνα επιδεινώνεται ταχέως οδηγώντας σε ακινητική αλαλία (akinetetic mutism) και τελικά στο θάνατο [13].

Η πρόγνωση της sCJD είναι εκ των δυσμενέστερων ανάμεσα στις νευρολογικές νόσους. Η μέση επιβίωση των ασθενών είναι περίπου 5 μήνες, με το 85% των ασθενών να πεθαίνουν εντός ενός έτους από την έναρξη της νόσου [6]. Δεν υπάρχουν σαφείς τροποποιήσιμοι ή περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου και δεν υπάρχει προδιάθεση ως προς το φύλο. Ο μόνος γνωστός γενετικός παράγοντας κινδύνου είναι η ομοζυγωτία στη μεθειονίνη στη θέση 129 του PRNP γονιδίου [13].

Η οικογενής μορφή της νόσου κληρονομείται με αυτοσωματικό επικρατητικό χαρακτήρα και αποτελεί απόρροια μίας εκ των είκοσι γνωστών σημειακών μεταλλάξεων ή ενθέσεων στο γονίδιο PRNP. Η πιο συχνή σημειακή μετάλλαξη αφορά το E220K ενώ η ένθεση ins24bp στο γονίδιο PRNP οδηγεί σε εισαγωγή επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών, ο αριθμός και το μέγεθος των οποίων έχουν άμεση κλινική συσχέτιση με τον φαινότυπο και τη σοβαρότητα της νόσου, φαινόμενο ανάλογο με της νόσου του Huntington [6]. Η fCJD συνιστά περίπου το 10% των περιπτώσεων της νόσου Creutzfeld-Jakob. Ο φαινότυπος της νόσου είναι παρόμοιος με αυτόν της σποραδικής μορφής, αλλά η έναρξή της εστιάζεται σε πιο πρώιμη ηλικία, μεταξύ 30 και 50 ετών και η πορεία της νόσου δύνανται να παραταθεί έως τα 10 έτη [13].

Η vCJD πρωτοπεριγράφηκε το 1996 στη Μεγάλη Βρετανία όταν ταυτοποιήθηκαν 10 περιπτώσεις νόσου CJD σε νέους ασθενείς στις οποίες προεξήρχαν ψυχιατρικές εκδηλώσεις. Αναγνωρίστηκε συσχέτιση της νόσου με επιδημία σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών προκαλώντας έντονη ανησυχία στην επιστημονική κοινότητα, καθώς ήταν η πρώτη φορά που περιγράφηκε μετάδοση σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας από τα ζώα στον άνθρωπο. Πάνω από 200 περιπτώσεις παγκοσμίως έχουν αναφερθεί με την πλειοψηφία εξ' αυτών να προέρχονται από το Ηνωμένο Βασίλειο.

Η vCJD προσβάλλει κυρίως νεαρούς ενήλικες με μέσο όρο ηλικίας τα 29 έτη και εύρος από 12-74 ετών [6]. Συχνά παρουσιάζεται με εκδηλώσεις από τη ψυχική σφαίρα, όπως κατάθλιψη, ψύχωση και σύγχυση, διάρκειας περισσότερο των 6 μηνών. Λόγω αυτού σε πολλές περιπτώσεις οι ασθενείς αυτοί λανθασμένα διαγιγνώσκονται με ψυχιατρική νόσο. Στην έναρξη της νόσου είναι συχνή η εμφάνιση παραισθησιών με έντονο άλγος, πιθανώς λόγω θαλαμικής συμμετοχής. Εντός μηνών η νευρολογική εικόνα επιδεινώνεται και η γνωσιακή έκπτωση καθίσταται έκδηλη. Παρατηρούνται κινητικές διαταραχές (χορεία, δυστονία, μυοκλονίες) καθώς και παρεγκεφαλιδική αταξία. Ο

θάνατος επέρχεται κατά μέσο όρο 14 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων, χωρίς να αποκλείεται και η κατάληξη χρόνια μετά.

Σε υπόνοια νόσου CJD θα πρέπει να διενεργηθεί εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY), ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου.

Στην ανάλυση του ENY ο αριθμός των κυττάρων και τα επίπεδα της γλυκόζης βρίσκονται συνήθως εντός φυσιολογικών ορίων, ενώ συχνά παρατηρείται ήπια αύξηση του λευκώματος. Η αύξηση των επιπέδων της πρωτεΐνης 14-3-3 και της ολικής πρωτεΐνης tau στο ENY αποτελούν διαγνωστικούς δείκτες υπέρ της νόσου CJD, όπως επίσης και η ειδική των νευρώνων ενολάση (neuron specific enolase-NSE), αν και η αύξησή τους δύναται να είναι αποτέλεσμα ταχείας νευρικής εκφύλισης, η οποία παρατηρείται σε διάφορες καταστάσεις. Οι προαναφερόμενοι δείκτες του ENY θεωρείται ότι έχουν μικρότερη ευαισθησία (50%) στις άλλες μορφές της νόσου πλην της σποραδικής, όπως τη fCJD και τη vCJD [13].

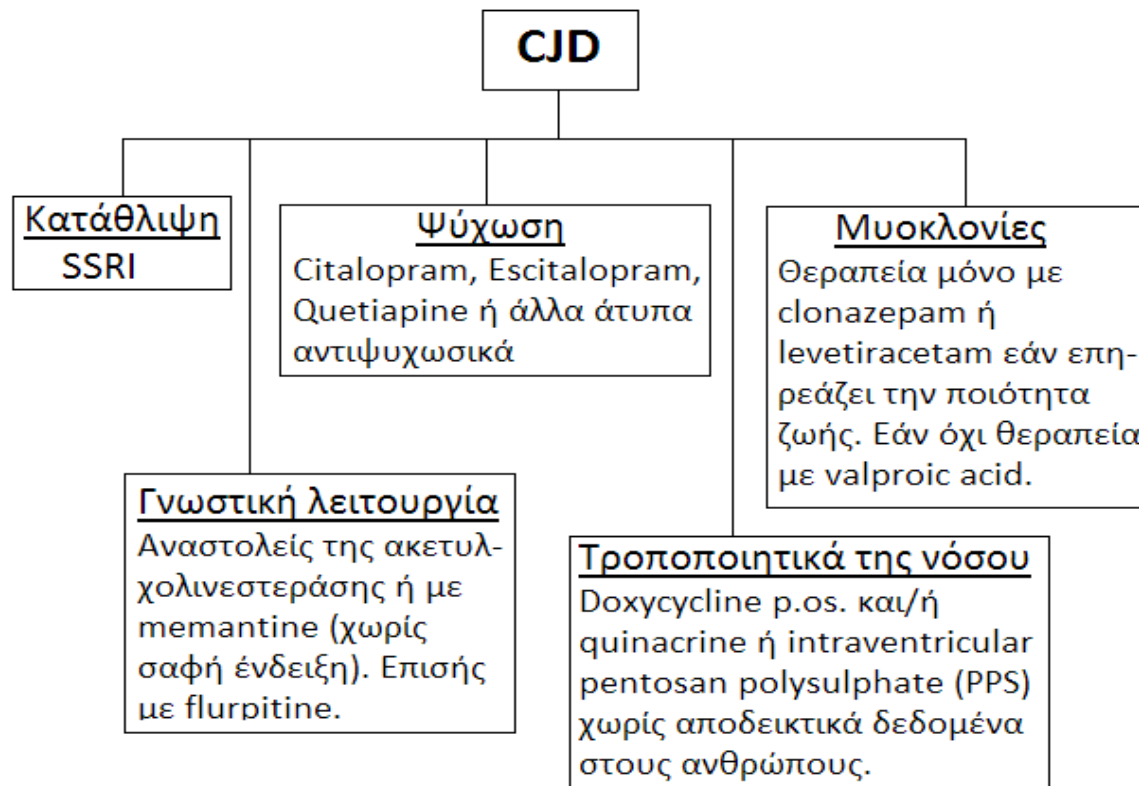
Τα ευρήματα από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα καθίστανται εμφανή σε μετέπειτα στάδια της νόσου. Στην sCJD στα πρώιμα στάδια παρατηρείται μια μη ειδική επιβράδυνση του διαγράμματος, ενώ αργότερα παρατηρούνται τα χαρακτηριστικά περιοδικά αιχμηρά κύματα 1-2 Hz, με ρυθμικά διφασικά ή κυρίως τριφασικά συμπλέγματα αιχμής-κύματος επί ενός πολύ βραδέως ρυθμού σε ~70% των ασθενών. Η παρουσία περιοδικών συμπλεγμάτων αιχμής -κύματος σε συσχέτιση με την κλινική εικόνα θέτει ισχυρά την υποψία της sCJD, ενώ δεν είναι συχνό εύρημα στην fCJD και στη vCJD.

Από την νευροαπεικόνιση, η μαγνητική τομογραφία (MRI) αποτελεί την πιο ευαίσθητη μη επεμβατική μέθοδο που ενισχύει τη διάγνωση της sCJD. Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν η παρουσία περιοχών με αυξημένη ένταση σήματος στις ακολουθίες διάχυσης (diffusion weighted imaging-DWI) και FLAIR με εντόπιση στο φλοιό (cortical ribbon), στο κέλυφος και τον κερκοφόρο πυρήνα, οι οποίες πιθανότατα αντιστοιχούν σε κενотоπιώδη εκφύλιση. Στη variant CJD παρατηρείται αυξημένη ένταση σήματος στο προσκέφαλο του θαλάμου (pulvinar sign).

Η βιοψία εγκεφάλου θέτει την οριστική διάγνωση. Η ιστοπαθολογική εξέταση αποκαλύπτει σπογγιόμορφες αλλαγές, δηλαδή διάχυτη εμφάνιση ενδοκυττάρων κενотоπιών με προεξάρχουσα αστροκυτταρική γλοιώση και απώλεια νευρώνων. Πλάκες αμυλοειδούς αποτελούμενες από πρωτεΐνη prion ανευρίσκονται σε σπάνιες περιπτώσεις.

Στις κληρονομικές μορφές της νόσου η ανάλυση του DNA από λευκοκύτταρα ή ιστούς εξετάζει την παρουσία μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών στο γονίδιο PRNP. Σε ασθενείς με γνωστό οικογενειακό ιστορικό CJD, η παρουσία μιας γνωστής παθολογικής μετάλλαξης σε συμπτωματικό ασθενή είναι διαγνωστική.

Παρά τις ενεργείς προσπάθειες για την ανάπτυξη φαρμάκων και τις κλινικές δοκιμές, επί του παρόντος δεν υπάρχει αντιμετώπιση που να θεραπεύει ή να τροποποιεί τη νόσο. Μερικές συμπτωματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνονται στον ακόλουθο πίνακα.



Συμπερασματικά, η ταχέως εξελισσόμενη άνοια αποτελεί σημαντικό κλινικό πρόβλημα, στη διαφορική διάγνωση της οποίας η νόσος Creutzfeldt-Jakob καταλαμβάνει εξέχουσα θέση. Σε κάθε περίπτωση απαιτείται ευρύς εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος προκειμένου να αποκλειστούν δυνητικά ιάσιμες παθήσεις. Στο μέλλον αναμένονται τα αποτελέσματα τρεχουσών κλινικών ερευνών, οι οποίες έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση αυτής της ως τώρα ανίατης νευρολογικής νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Moore A. et al., Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia: recommendations for family physicians, *Can Fam Physician*. May 2014; 60(5): 433-438.
2. Paterson R.W., Takada L.D., Geschwind M.D., Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias, *Neurol Clin Pract*. Sep 2012; 2(3): 187-200.
3. Geschwind M.D, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin*. 2007 ;25:783-807.

4. Rosenbloom M., Smith S., Akdal G., Geschwind M.D, Immunologically Mediated Dementias, *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2009 September ; 9(5): 359–367.
5. Geschwind M.D et al.; Rapidly progressive dementia, *Ann. Neurol.* 2008 July;64(1):97-108
6. Rosenbloom M. H., Atri A. ; The evaluation of rapidly progressive dementia, *Neurologist* 2011 March;17(2):67-74
7. Schmidt C. et al., Rapidly Progressive Alzheimer Disease, *Arch Neurol.* 2011; 68(9) :1124-1130
8. Heinemann U., Gawinecka J., Schmidt C. and Zerr I., Differential Diagnosis of Rapid Progressive Dementia, *European Neurological Review*, 2010;5(2):21–8
9. Rabinovici G.D. and Miller B.L., Frontotemporal Lobar Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management, *CNS Drugs.* 2010 May 1; 24(5): 375–398.
10. Warren J.D., Rohren J.D., Rossor M.N., Frontotemporal dementia, *BMJ* 2013; 347 :f4827 doi: 10.1136/bmj.f4827 (Published 6 August 2013)
11. Steinhoff B.J. et al., Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt–Jakob disease, *Ann Neurol* 2004;56:702–708
12. Ropper A. and Samuels M., *Adams and Victor's Principles of Neurology*, Ninth Edition, chapter 33
13. Brust J.C.M.; *Current diagnosis and treatment Neurology*, second edition, 2012, chapter 29