

Choroba Alzheimera o wczesnym początku – opis przypadku

Early onset Alzheimer's disease – a case study

Beata Łabuz-Roszak¹, Magdalena Torbus-Paluszczak²,
Janusz Becelewski³, Michał Becelewski¹, Paweł Dobrakowski⁴,
Krystyna Pierzchała²

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

² Katedra i Klinika Neurologii, Wydział Nauk Medycznych w Zabrze,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

³ Górnośląskie Centrum Rehabilitacji Repty, Tarnowskie Góry

⁴ Instytut Psychologii, Wyższa Szkoła Humanitas w Sosnowcu

Summary

Dementia syndromes constitute problem not only for the elderly. Early-onset dementia (EOD) starts below the age of 65 years. It accounts for 4–10% of all cases of dementia. EOD has significant psychosocial consequences because it affects people in their most productive years of life, with numerous family, professional and social responsibilities. There are many diseases that have been identified as the cause of the EOD. Among them, the most common are Alzheimer's disease, vascular dementia, fronto-temporal dementia, Lewy body dementia, traumatic brain injury, alcohol related dementia, Huntington's disease, Parkinson's disease, mixed dementia, Creutzfeldt-Jakob disease and Down's syndrome. Most studies have demonstrated Alzheimer's disease as the most common etiology of EOD. The article presents the case of a 33-year-old patient hospitalized in the Department of Neurology in Zabrze, with cognitive dysfunction, speech disorders and features of Parkinson's extrapyramidal syndrome that have been progressing for about 15 months. The MR of the head revealed cortical and subcortical atrophy, especially in parietal and temporal lobes. The cerebrospinal fluid examination showed decreased level of β -amyloid and significantly elevated level of H-tau. The patient was diagnosed with early-onset Alzheimer's disease, which was confirmed by genetic testing – the sequence change was identified in the gene for presenilin 1 in a heterozygous system.

Słowa kluczowe: otępienie, otępienie o wczesnym początku, choroba Alzheimera

Key words: dementia, early-onset dementia, Alzheimer's disease

Wprowadzenie

Zespoły otępienne stanowią istotny problem zdrowotny ludzi starszych, jednak zdarzają się także u młodych dorosłych i osób w średnim wieku. Otępienie o wczesnym początku (*Early-Onset Dementia* – EOD) stanowi 4–10% wszystkich zespołów demencyjnych. EOD jest definiowane jako otępienie rozpoczynające się poniżej 65. roku życia [1] i ma katastrofalne konsekwencje psychospołeczne, dotyka bowiem ludzi w ich najbardziej produktywnych latach życia, mających obowiązki rodzinne i zawodowe. Szacuje się, że na 100 000 osób w wieku 45–64 lat 67–98 choruje na EOD [2]. Liczba osób z EOD stale rośnie, dlatego choroba ta jest obecnie istotnym problemem klinicznym.

Istnieje wiele chorób i zaburzeń, które zidentyfikowano jako przyczynę EOD. Należą do nich: choroba Alzheimera (*Alzheimer's Disease* – AD), otępienie naczyniopochodne (*Vascular Dementia* – VaD), otępienie czołowo-skroniowe (*Frontotemporal Lobe Dementia* – FTLD), demencja z ciałami Lewy'ego (*Dementia with Lewy Bodies* – DLB), urazowe uszkodzenie mózgu (*Traumatic Brain Injury* – TBI), otępienie alkoholowe (*Alcohol-related Dementia* – ARD), choroba Huntingtona (*Huntington's Disease* – HD), choroba Parkinsona (*Parkinson's Disease Dementia* – PDD), otępienie mieszane (*Mixed Dementia* – MD), choroba Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jacob Disease* – CJD) i zespół Downa (*Down Syndrome* – DS). Większość badań wskazuje chorobę Alzheimera jako najczęstszą etiologię EOD (wskaźniki częstości w zakresie od 1 do 66,7%). Na drugim miejscu klasyfikuje się otępienie naczyniopochodne (6,1–44%), FTLD zaś stanowi trzecią przyczynę EOD (3–26,6%) [2]. DLB jest rzadkie wśród osób młodych (1–7%), natomiast urazowe uszkodzenie mózgu jest częstym schorzeniem w tej grupie, a częstość jego występowania jako przyczyny EOD waha się między 1,8 a 24% [2]. Z kolei alkoholowe uszkodzenie mózgu spotyka się u 1–14% przypadków otępień w młodym wieku, HD jest przyczyną EOD u 1–16,6%, a neuropatologiczne przypadki PDD stanowiły 1–4% wszystkich stwierdzonych EOD [2]. Należy również pamiętać o potencjalnie odwracalnych formach otępienia o wczesnym początku, takich jak choroba zapalna (stwardnienie rozsiane, neurosarkoidoza oraz paraneoplastyczne i autoimmunologiczne limbiczne zapalenie mózgu), choroba zakaźna (otępienie w przebiegu zakażenia wirusem HIV, kiła układu nerwowego, choroba Whipple'a i postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia) czy zaburzenia toksyczne (alkohol, narkotyki i zatrucia metalami ciężkimi), oraz o diagnostyce w kierunku chorób metabolicznych, takich jak choroba Wilsona, niedokrwistość związana z niedoborem witaminy B12, choroba Gauchera, choroba Niemann-Picka, zespół Lescha-Nyhana czy leukodystrofia metachromatyczna [3].

Opis przypadku

33-letni chory z postępującymi stopniowo od około 15 miesięcy zaburzeniami pamięci i zachowania został przyjęty w czerwcu 2014 roku na oddział neurologiczny w celach diagnostycznych. Trzy miesiące wcześniej chory zauważył ponadto problemy z pisaniem i czytaniem. W ostatnim miesiącu przed przyjęciem dodatkowo pojawiły się

zaburzenia mowy i zaburzenia ruchowe, głównie drżenie kończyn. Do tej pory chory nie był diagnozowany z tego powodu. Wywiad w kierunku czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, jak również innych chorób przewlekłych był ujemny. Chory palił papierosy (20 sztuk dziennie od 15 lat), negował natomiast nadużywanie alkoholu oraz przyjmowanie jakichkolwiek innych używek. Nie zażywał przewlekle żadnych leków. Pracował jako ochroniarz. Był rozwiedziony, miał syna i córkę. W ostatnich miesiącach mieszkał z matką.

W badaniu neurologicznym przy przyjęciu pacjent był zorientowany autopsychicznie, lecz zdezorientowany allopsychicznie, zachowywał się nieadekwatnie do sytuacji; mowa chorego była niewyraźna, dyzartryczna. Ponadto zaobserwowano wzmożone napięcie mięśni o charakterze pozapiramidowym typu „koła zębatego” w kończynach prawych, asymetrię odruchów ścięgnistych $P > L$, drżenie spoczynkowe i ataksję kończyn dolnych, obustronnie dodatni objaw Rossolimo, Hoffmana, Jacobsona i Babińskiego. Stwierdzono zespół piramidowo-pozapiramidowy z towarzyszącym zespołem mózdkowym. W badaniach laboratoryjnych (morfologia, glukoza, CRP, kreatynina, Na, K, cholesterol, trójglicerydy, TSH, fT3, fT4) oraz USG jamy brzusznej nie wykazano odchyłeń od normy. Poziom miedzi i ceruloplazminy w surowicy był w normie. MR głowy z kontrastem uwidoczniał wyraźnie zaznaczone zaniki korowe i w mniejszym stopniu podkorowe, zwłaszcza w zakresie płatów ciemieniowych i skroniowych. W badaniu nie stwierdzono sygnałów patologicznych po dożylnym podaniu środka kontrastowego. Nie wykazano obszarów patologicznie ograniczonej dyfuzji. Uwidoczniono układ komorowy nadnamiotowy nieprzemieszczony miernie szeroki asymetryczny ($L > P$), a wodociąg i komora IV były prawidłowe. Wykonane nakłucie łądźwiowe wykazało prawidłowy obraz płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) (pleocytoza 4/3, białko 445 mg/dl, glukoza 62 mg/dl, prążki oligoklonalne nieobecne, prawidłowy proteinogram). W PMR nie stwierdzono również obecności białka 14-3-3. W badaniu EEG widoczna była czynność podstawowa złożona z niskonapięciowej czynności szybkiej beta w okolicach skroniowo-potylicznych ze znaczną domieszką czynności wolnej theta 5–6 Hz w okolicach skroniowych z okresową prawostronną lateralizacją.

U chorego wykonano następujące testy oceny funkcji poznawczych: *Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego (Mini-Mental State Examination – MMSE)*, *Krótki Test Stanu Psychicznego (Short Test of Mental Status – STMS)* oraz *Test Rysowania Zegara (TRZ)*. W badaniu MMSE pacjent uzyskał 16 punktów, po korekcji 18 [4]. Oprócz zaburzeń przypominania, zapamiętywania i uwagi istotnie obniżone były funkcje językowe i praktyka konstrukcyjna. Badanie funkcji językowych poszerzono o próbę nazywania ze *Skali Funkcjonowania Poznawczego ACE-R* [5]. Pacjent uzyskał 10/12 pkt, wynik obniżony z powodu parafazji. Posłużono się również uproszczonym testem łączenia punktów (stworzonym na podstawie *Testu Łączenia Punktów TMT B*) z kwestionariusza MoCA [6]. Uwidoczniono nieprawidłowości przełączania uwagi, droga była rysowana bardzo wolno, pacjent popełnił jeden błąd. TRZ wykonano w wersji przedstawionej przez Hausz-Piskorz i Buczkowskiego [7]. W pierwszej próbie stwierdzono długi czas wykonania, druga próba była prawidłowa, w trzeciej pacjent powtórzył układ wskazówek z poprzedniej tarczy. Test STMS, w którym chory uzyskał

19 pkt, ujawnił ponadto zaburzenia pamięci nabytej. Dobrze zachowana były orientacja i myślenie abstrakcyjne. Podczas wykonywania prób zwracało uwagę spowolnienie tempa czytania i pisanie oraz pisanie z błędami literowymi. Konsultujący psycholog obserwował spowolnienie tempa reakcji psychomotorycznych oraz przymusowy płacz. Stwierdził dysfunkcję poznawczą znacznego stopnia (otępienie średniego stopnia) oraz obecność objawów lękowych i depresyjnych w przebiegu choroby.

Istotne dane dotyczące obciążenia rodzinnego uzyskano zbierając wywiad z matką pacjenta. Ojciec pacjenta, a także jego wuj, ciotka, babcia oraz pradziadek od strony ojca – wszyscy zmarli przed 40. r.ż., z obrazem klinicznym głębokiego otępienia. U każdego z nich pierwsze symptomy choroby zaczęły się ujawniać pomiędzy 30. a 34. r.ż., a badania neuroobrazowe wykonane u niektórych z nich wykazywały zanik mózgu znacznego stopnia. Pacjenta skierowano do Kliniki Neurologii Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie w celu dalszej diagnostyki. W pobranym tam płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto znacznie obniżony poziom β -amyloidu (268 pg/ml; punkt odcięcia dla AD < 609 pg/ml) oraz znacznie podwyższony poziom H-tau (1104 pg/ml; punkt odcięcia dla AD > 277) i phospho-tau (139,8 pg/ml; punkt odcięcia dla AD > 55). W celu ostatecznego potwierdzenia AD o wczesnym początku wykonano badanie genetyczne – zidentyfikowano zmianę sekwencji genu preseniliny 1 (PSEN 1) w układzie heterozygotycznym, g.44656A>T (sekwencja referencyjna: AF109907.1), p.I213F, opisaną w bazie danych Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database¹ jako mutacja związana przyczynowo z AD. Badanie genetyczne zostało wykonane w Instytucie Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej Polskiej Akademii Nauk. Chory pozostawał pod opieką przyklinicznej poradni neurologicznej. Obserwowano stopniowo postępujące zaburzenia pamięci, mowy oraz zaburzenia motoryczne. Dodatkowo pojawiły się zaburzenia połykania. W maju 2015 roku przeprowadzono rekonsultację psychologiczną, na kolejne chory nie wyraził zgody. W porównaniu z pierwszym badaniem w MMSE pogorszeniu uległa orientacja w czasie (wynik skorygowany – 17 pkt). Wykonanie STMS ujawniło pogorszenie myślenia abstrakcyjnego (15 pkt); w TRZ – nieprawidłowe wykonanie wszystkich prób, linie zamiast godzin, obecna pojedyncza wskazówka lub ich brak, perseweracja (rys.).

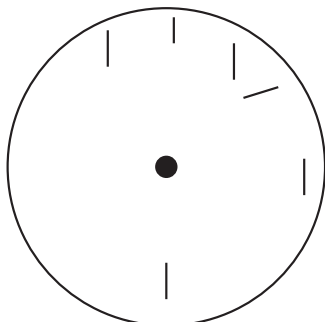
Psycholog obserwował zwiększoną trudność wykonywania prób również przez kłopoty z utrzymaniem przyboru do pisanie. Mimo negowania myśli suicydalnych w trakcie badania pacjent zgłaszał gotowość rozważenia samobójstwa, gdyby się okazało, że obecne u niego objawy odpowiadają chorobie, która dotknęła jego ojca.

W czasie jednej z wizyt w 2016 roku u chorego rozpoznano padaczkę (na podstawie wywiadu zebranego od matki – u chorego wystąpiły dwa napady padaczkowe uogólnione toniczno-kloniczne), do leczenia włączono kwas walproinowy z dobrym efektem. Ostatnia wizyta w Poradni Neurologicznej odbyła się w październiku 2017 roku. Wówczas u chorego stwierdzono całkowitą afazję czuciowo-ruchową oraz tetraparezę spastyczną (KGP-II st., KGL-II st., KDL-I st., KDP-I st. według Lovette'a) z obustronnie dodatnimi (+) objawami patologicznymi w kończynach górnych i dol-

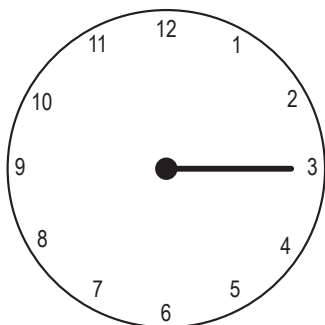
¹ <http://www.molgen.ua.ac.be/ADMutations/>.

Test rysowania zegara

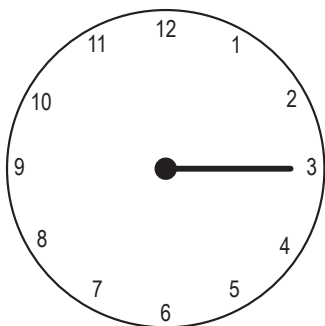
Zadanie I. Proszę wpisać w tarczę zegara cyfry oznaczające kolejne godziny.



Zadanie II. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina trzecia zero zero.



Zadanie III. Proszę wpisać w tarczę zegara wskazówki, tak aby na zegarze była godzina dziesięć po jedenastej.



nych. Kilka miesięcy przed tą wizytą chory przestał chodzić, stał się całkowicie zależny od innych (pozostawał pod opieką matki). Zmarł w grudniu 2017 roku.

Dyskusja

Opisany przypadek 33-letniego chorego z rodzinną postacią choroby Alzheimera o wczesnym początku może być interesujący dla lekarza praktyka ze względu na

rzadkie występowanie tego schorzenia, a ponadto jak do tej pory przeprowadzono niewiele badań dotyczących EOD.

Większość badań epidemiologicznych z zakresu otępień dotyczyło chorych powyżej 60. r.ż. Według Harveya i wsp. [8] częstość występowania otępień w populacji osób w wieku 30–64 lat w Wielkiej Brytanii wynosi 54 przypadki na 100 000 osób. Z kolei Ikejima i wsp. [9] ustalili, że w Japonii współczynnik rozpowszechnienia EOD wynosi 42,3 na 100 000 osób w wieku od 20 do 64 lat. W *World Alzheimer's Report* z 2009 roku podano, że 2–10% wszystkich przypadków otępień rozpoczyna się przed 65. r.ż. [10]. Podobnie jak w wypadku otępienia o późnym początku, również w EOD zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem.

Główną przyczyną otępień o wczesnym początku jest choroba Alzheimera. Cechy neuropatologiczne choroby to występowanie złożeń amyloidu zewnątrzkomórkowego pod postacią blaszek amyloidowych oraz zwyrodnienie neurofibrylarne [11]. Etiologia choroby Alzheimera, pomimo wieloletnich badań, nadal nie została do końca poznana, ale prawdopodobnie stanowi wynik współistnienia zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych. Według wielu autorów w im młodszym wieku u chorych pojawiają się objawy EOD, tym bardziej prawdopodobny jest udział czynników genetycznych, chociaż często współistnienie innych schorzeń może spowodować u osoby narażonej na późne otępienie wystąpienie objawów w młodszym wieku [12]. W rodzinnej wczesnej postaci choroby Alzheimera wykazano występowanie rzadkich mutacji dotyczących białka prekursorowego amyloidu (APP) oraz w obrębie genów preseniliny 1 (PSEN 1) i preseniliny 2 (PSEN 2). Mutacje te charakteryzują się silną penetracją, są z reguły dziedziczone w sposób autosomalny dominujący i wywołują wzrost względnego poziomu peptydu A β 42, a następnie jego agregację i w związku z tym wczesne wystąpienie choroby, która rozpoczyna się już w czwartej czy też w piątej dekadzie życia [11].

Mutacja zidentyfikowana w przywołanego w artykule pacjenta została już wcześniej opisana i umieszczona w bazie danych *Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database* jako mutacja związana z chorobą Alzheimera. Mutację tę uprzednio stwierdzono u jednego pacjenta rasy kaukaskiej – u Polaka w wieku 33 lat [13]. Innych danych dotyczących fenotypu towarzyszącego tej mutacji nie opisano w bazie danych. W 2007 roku zidentyfikowano mutację genu PSEN 1 (L250F) związaną z chorobą Alzheimera o wczesnym początku w dużej rodzinie First Nation żyjącej w rozproszonych społecznościach w Kolumbii Brytyjskiej w Kanadzie. Okazało się, że ta rzadka choroba ma stuprocentową penetrację z typowym wiekiem zachorowania 47–59 lat. Obecnie wiadomo o 100 członkach rodziny zagrożonych chorobą [14].

Otępienie o wczesnym początku cechuje się szybkim postępem w porównaniu z otępieniem wieku starszego [15]. Również chorobę Alzheimera o wczesnym początku cechuje szybki postęp zaburzeń poznawczych. Ponadto bardzo często stwierdza się objawy piramidowe, pozapiramidowe, mioklonie czy napady padaczkowe. Wyraźnie zaznaczone są zaburzenia językowe i wzrokowo-przestrzenne [16]. Natomiast jak podają Kay i wsp. [17], u części chorych sam przebieg choroby nie różni się od otępienia o późnym początku. Przeżycie chorych z wczesną postacią otępienia, z początkiem pomiędzy 45. a 65. r.ż., wynosi zwykle około 6 lat.

Opisany przez nas pacjent żył 5 lat od momentu wystąpienia pierwszych objawów (3,5 roku od postawienia rozpoznania). I w tym przypadku chorobę cechowały szybki przebieg i bogata symptomatologia. U chorego występowały objawy piramidowe, pozapiramidowe i mózdkowe, jak również napady padaczkowe. Jak wynikało z relacji matki, przebieg choroby u ojca pacjenta był podobny.

Podsumowanie

Otępienie o wczesnym początku stanowi istotny problem medyczny i społeczny, gdyż dotyczy osób młodych, w okresie prokreacji, aktywnych zawodowo. Obecnie odnotowuje się coraz większą liczbę rozpoznań EOD, co wynika prawdopodobnie z lepszych możliwości diagnostycznych. Choroba ta wymaga coraz intensywniejszych badań dotyczących nowoczesnej diagnostyki, a przede wszystkim skutecznej terapii.

Piśmiennictwo

1. Levine DA. *Young-onset dementia unanswered questions and unmet needs*. JAMA Intern. Med. 2013; 173(17): 1619–1620.
2. Harvey RJ, Rossor MN, Skelton-Robinson M. *Young onset dementia: Epidemiology. Clinical symptoms, family burden, support and outcome*. London: Dementia Research Group; 1998.
3. Kuruppu DK, Matthews BR. *Young-onset dementia*. Semin. Neurol. 2013; 33(4): 365–385.
4. Mungas D, Marshall SC, Weldon M, Haan M, Reed BR. *Age and education correction of Mini Mental State Examination for English and Spanish speaking elderly*. Neurology 1996; 46(3): 700–706.
5. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. *The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening*. Int. J. Geriatr. Psychiatry 2006; 21(11): 1078–1085.
6. Gierus J, Mosiołek A, Koweszko T, Kozyra O, Wnukiewicz P, Łoza B, Szulc A. *Montrealaska Skala Oceny Funkcji Poznawczych MoCA 7.2 – polska adaptacja metody i badania nad równoważnością*. Psychiatr. Pol. 2015; 49(1): 171–179.
7. Hausz-Piskorz B, Buczkowski K. *Diagnostyka i leczenie choroby Alzheimera w warunkach praktyki lekarza rodzinnego*. For. Med. Rodz. 2013; 7(4): 198–207.
8. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. *The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years*. J. Neurol. Neurosurg. Psych. 2003; 74(9): 1206–1209.
9. 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(8): 2709–2714.
10. Prince M, Jackson J. *World Alzheimer's Report 2009*. London: Alzheimer's Disease International; 2009.
11. Maeyux R, Stern Y. *Epidemiology of Alzheimer's disease*. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 2012; 2(8): a006239.
12. Masellis M, Sherborn K, Neto PR, Sadovnick DA, Hsiung GY, Black SE i wsp. *Early – onset dementias: Diagnostic and etiological considerations*. Alzheimers Res. Ther. 2013; 5 (Supl 1): S7.

13. Zekanowski C, Styczynska M, Peplonska B, Gabryelewicz T, Religa D, Ilkowski J i wsp. *Mutations in presenilin 1, presenilin 2 and amyloid precursor protein genes in patients with early-onset Alzheimer's disease in Poland.* Exp. Neurol. 2003; 184(2): 991–996.
14. Cabrera LY, Beattie BL, Dwosh E, Illes J. *Converging approaches to understanding early onset familial Alzheimer disease: A First Nation study.* SAGE Open Med. 2015; 3: 2050312115621766.
15. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, Carta MG. *Epidemiology of early-onset dementia: A review of the literature.* Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health 2013; 9: 88–95.
16. Miyoshi K. *What is 'early onset dementia'?* Psychogeriatrics 2009; 9(2): 67–72.
17. Kay DW, Forster DP, Newens AJ. *Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England – follow – up after 8–12 years.* Br. J. Psychiatry 2000; 177: 156–162.

Adres: Beata Łabuz-Roszak
Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych
Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
41-902 Bytom, ul. Piekarska 18
e-mail: broszak@sum.edu.pl

Otrzymano: 15.05.2018
Zrecenzowano: 22.07.2018
Otrzymano po poprawie: 7.06.2019
Przyjęto do druku: 10.11.2019