

IMPORTANȚA DIAGNOSTICULUI PRECOCE ÎN BOALA ALZHEIMER – NOI CRITERII, NOI DIFICULTĂȚI

Importance of early diagnosis of Alzheimer's – new criteria, new challenges

Prof. Dr. Cătălina Tudose¹, Prof. Dr. Florin Tudose²

¹Catedra de Psihiatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“

²Departamentul Psihologie, Universitatea „Spiru Haret“, București

REZUMAT

Boala Alzheimer rămâne una dintre marile provocări ale epidemiologiei contemporane, conturându-se ca o problemă de cea mai mare importanță pentru sănătatea publică și având o pondere din ce în ce mai mare în activitatea medicului de familie. Cel mai important factor de risc al bolii Alzheimer este avansarea în vârstă. Provocarea majoră a deceniului în boala Alzheimer este cu siguranță diagnosticul cât mai precoce, iar aceasta înseamnă crearea de instrumente diagnostice mai eficiente și punerea acestora în situație operațională prin instruirea unui număr cât mai mare de medici care să fie capabili să le utilizeze în orice situație favorabilă depistării bolii.

Cuvinte cheie: Alzheimer, diagnostic precoce

ABSTRACT

Alzheimer's disease remains one of the great challenges of contemporary epidemiology, outlined as a matter of utmost importance for public health and with a weight increasingly higher in GP activity. The most important risk factor for Alzheimer's is age. The major challenge of the decade in Alzheimer's disease is definitely to be diagnosed as early as possible, and this means the creation of more effective diagnostic tools and making them operational by training a large number of physicians who will be able to use in any situation favoring detection of disease.

Key words: Alzheimer, early diagnosis

Boala Alzheimer rămâne una dintre marile provocări ale epidemiologiei contemporane, conturându-se ca o problemă de cea mai mare importanță pentru sănătatea publică și având o pondere din ce în ce mai mare în activitatea medicului de familie. Cel mai important factor de risc al bolii Alzheimer este avansarea în vârstă sau, altfel spus, dacă nu apar noi metode de prevenire a bolii Alzheimer, numărul persoanelor cu această maladie va crește proporțional cu dimensiunea populației vârstnice. (Ghețu V., 2013).

Același autor arată că îmbătrânirea demografică este bine instalată în populația României și viteza procesului se accentuează pe fondul menținerii natalității la o valoare scăzută pentru o perioadă de 20

de ani (1994-2013). Creșterea speranței de viață la vârstele avansate consolidează evoluția.

De altfel, așa cum arată barometrul EUROSTAT, România se încadrează într-o tendință europeană de creștere permanentă a procentului de persoane aflate la risc. (Fig. 2)

Această situație va conduce fără îndoială la apariția unor dezechilibre sociale tot mai mari, prin raportul de dependență a vârstnicilor și implicațiile sale economice, sociale și medicale în perspectiva creșterii numărului de persoane având boala Alzheimer.

Trebuie subliniat, de asemenea, că departe de a fi o situație particulară pentru România, această supramorbiditate a bolii Alzheimer va produce efecte

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Cătălina Tudose, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, B-dul Eroilor Sanitari nr. 8, București

e-mail: cftudose@gmail.com

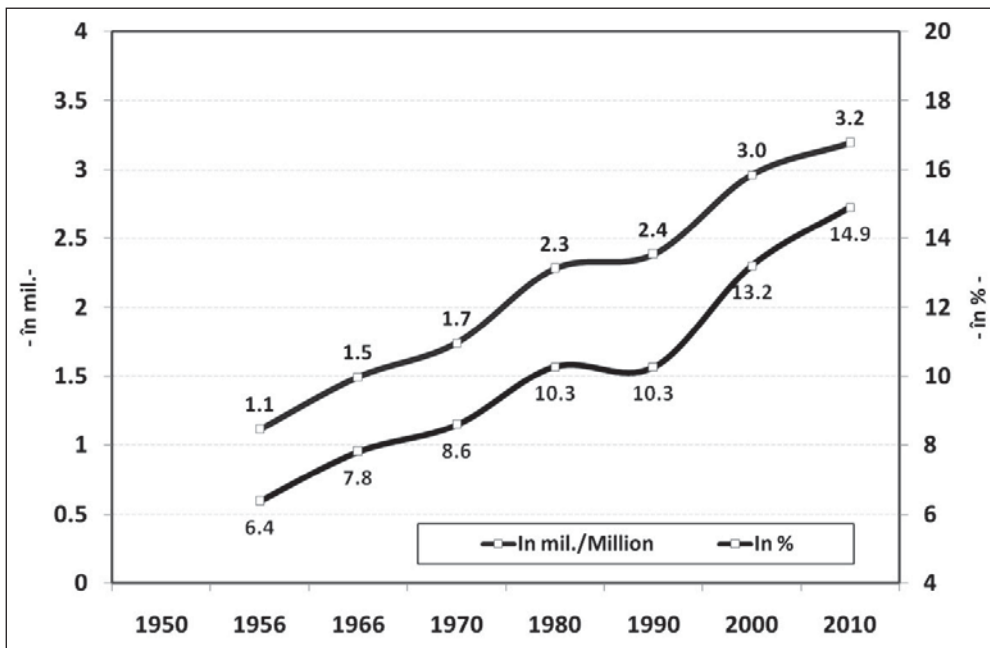


FIGURA 1. România – populația de 65 de ani și peste, 1956-2010

mult mai grave în țara noastră în condițiile unui sistem medical nereformat, inefficient și dezorganizat. Pe plan mondial, prima și cea mai importantă măsură spre care se tinde este diagnosticarea cât mai precoce, care permite, pe de o parte, utilizarea eficientă a actualelor terapii și scăderea semnificativă a costurilor bolii, de altfel printre cele mai ridicate din întreaga patologie.

O serie largă de articole din presa internațională subliniază această recomandare de îmbunătățire a diagnosticului precoce al bolii Alzheimer, așa cum rezultă și din „The World Alzheimer Report“ 2011, care afirmă că „dacă acest lucru nu s-ar face, ar

reprezenta o gravă neglijență și o oportunitate tragic ratată de a asigura rezultate mai bune pentru persoanele cu demență, familiile lor și societate.“ (Anderson P., 2011)

Aceeași opinie este împărtășită și de alți autori – diagnosticul precoce va fi în beneficiul pacientului, familiei și societății. (Rowe Ch., 2012)

De altfel, în recent apăruta ediție a cincea a Manualului de Diagnostic și Tratament al Asociației Americane, capitolul privind tulburările de tip demențial a fost profund restructurat, apărând așa-numitele tulburări neurocognitive, unde există criterii diagnostice în care intră și potențiala utilitate a

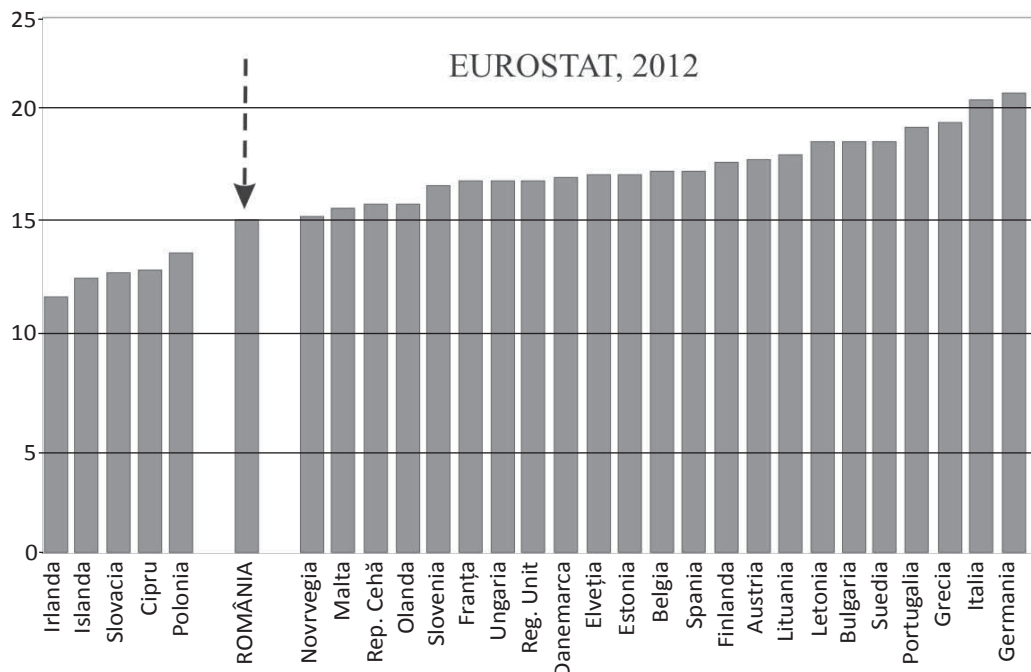


FIGURA 2. Ponderea populației de 65 de ani și peste în țări europene în anul 2012 - în %

biomarkerilor. Tulburarea cognitivă ușoară (Mild Cognitive Impairment – MCI) și-a căpătat un loc clar definit ca preambul al tulburărilor neurocognitive specificate etiologic majore sau ușoare, prin aceasta subliniindu-se faptul că intervenția terapeutică trebuie să se facă de îndată ce se bănuiește apariția unor modificări care indică posibilitatea unui diagnostic de boală Alzheimer.

	Tulburare neurocognitivă majoră (demența)	Tulburare neurocognitivă ușoară (MCI)
A.	Evidențierea unui declin cognitiv semnificativ de la nivelul anterior de performanță în una sau mai multe domenii cognitive (atenție complexă, funcții executive, învățare și memorie, limbaj, cogniție perceptual-motorie sau socială) fundamentate pe: 1. Date privind individul, cunoscute de la un aparținător sau de clinician, care arată un declin semnificativ al funcției cognitive. 2. O deteriorare substanțială a performanțelor cognitive, de preferință documentată de testări neuropsihologice standardizate sau, în absența acestora, de o altă abordare clinică cuantificată.	Evidențierea unui declin cognitiv moderat de la nivelul anterior de performanță în una sau mai multe domenii cognitive (atenție complexă, funcții executive, învățare și memorie, limbaj, cogniție perceptual-motorie sau socială) fundamentate pe: 1. Date privind individul, cunoscute de la un aparținător sau de clinician, care arată un declin moderat al funcției cognitive. 2. O deteriorare moderată a performanțelor cognitive, de preferință documentată de testări neuropsihologice standardizate sau în absența acestora de o altă abordare clinică cuantificată.
B.	Deficitul cognitiv interferă cu independența activităților zilnice (exemplu minimal: nevoia de asistență în activitățile instrumentale complexe diurne ca plata facturilor sau administrarea medicamentelor).	Deficitul cognitiv interferă cu independența activităților zilnice (exemplu minimal: nevoia de asistență în activitățile instrumentale complexe diurne ca plata facturilor sau administrarea medicamentelor).
C.	Deficitele cognitive nu apar exclusiv în contextul unui delir.	
D.	Deficitele cognitive nu sunt atribuite mai probabil altor tulburări mintale (tulburare depresivă majoră, schizofrenie).	

În noua versiune a DSM-V, tulburarea neurocognitivă majoră sau ușoară datorată bolii Alzheimer este împărțită în două categorii: **probabilă** și **posibilă** la care se adaugă variantele tulburărilor comportamentale.

Criteria de diagnostic

A. Criteriile sunt întâlnite pentru tulburarea majoră sau ușoară.

B. Este un debut insidios și o progresie graduală a deteriorării în unul sau mai multe domenii cognitive (pentru tulburarea neurocognitivă majoră, deteriorarea trebuie să se refere la cel puțin două domenii cognitive).

C. Criteriile sunt întâlnite deopotrivă pentru boli Alzheimer probabile sau posibile, după cum urmează:

Pentru tulburarea neurocognitivă majoră:

Boala Alzheimer probabilă este diagnosticată dacă unul sau altul din următoarele sunt prezente; dacă nu, atunci este diagnosticată **boala Alzheimer posibilă**.

1. Evidența în istoricul familiei a unei mutații genetice cauzatoare de boală Alzheimer sau o mutație evidențiată prin testare genetică.

2. Toate următoarele trei condiții:

a. Evidențierea clară a declinului în memorie și învățare și în cel puțin încă un domeniu cognitiv (bazat pe un istoric detaliat sau pe testări neuropsihologice succesive).

b. Progresie constantă a unui declin cognitiv gradual, fără momente de evoluție în platou.

c. Nici o evidență a unei etiologii mixte (de ex. absența unei alte boli neurodegenerative sau cerebrovasculare, sau altă boală neurologică, mintală sau sistemică, ori o situație asemănătoare care să contribuie la declin cognitiv).

Pentru tulburarea neurocognitivă ușoară:

Boala Alzheimer probabilă este diagnosticată dacă se evidențiază o mutație genetică ce ar putea cauza boala Alzheimer provenind fie din testare genetică, fie din istoricul familiei.

Boala Alzheimer posibilă este diagnosticată dacă nu se evidențiază o mutație genetică ce ar putea cauza boala Alzheimer provenind fie din testare genetică, fie din istoricul familiei, și toate cele ce urmează sunt prezente:

1. Evidențierea clară a declinului în memorie și învățare

2. Progresie constantă a unui declin cognitiv gradual, fără momente de evoluție în platou

3. Nici o evidență a unei etiologii mixte (de ex. absența unei alte boli neurodegenerative sau cerebrovasculare, sau altă boală neurologică, mintală sau sistemică, ori o situație asemănătoare care să contribuie la declin cognitiv).

D. Tulburarea nu este explicată mai bine prin boală cerebrovasculară, o altă boală neurodegenerativă, efectelor unei substanțe, sau altă boală mintală, neurologică sau sistemică.

Opțiuni în diagnosticul precoce al bolii Alzheimer

Tomografia computerizată și imagistica obținută prin rezonanță magnetică sunt folosite pentru a compara dimensiunile lineare și volumetrice ale creierului la pacienții cu boala Alzheimer în comparație cu imaginile normale. Tehnicile de imagistică funcționale precum tomografia computerizată

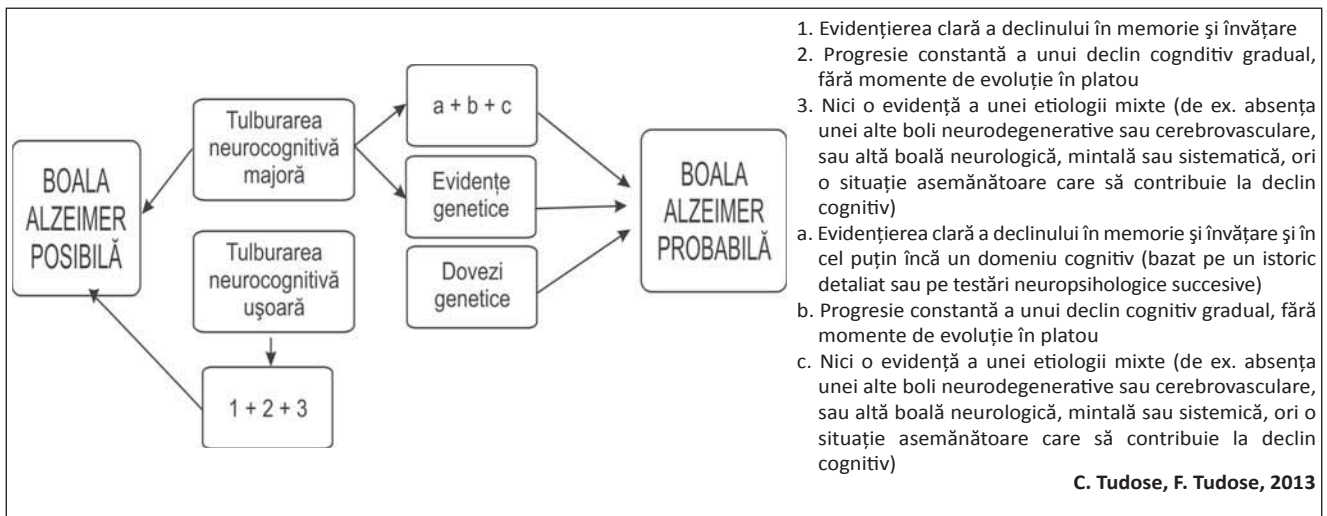
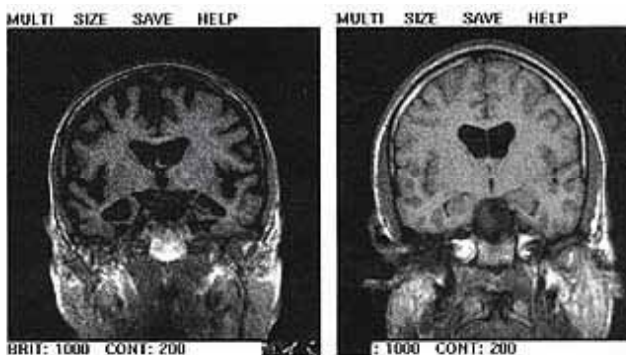


FIGURA 3. Diagnosticul bolii Alzheimer conform DSM-V

folosind emisia de fotoni și tomografia folosind emisia de pozitroni sunt utilizate pentru a identifica posibilele schimbări legate de boală în fluxul sanguin regional, metabolismul glucozei și activitățile de receptor.

MIJLOACE DE EXPLORARE NEUROIMAGISTICĂ FUNCȚIONALĂ
• PET
• SPECT
• Rezonanță magnetică funcțională
• Spectroscopie cu rezonanță magnetică
• Angiografie cu rezonanță magnetică
• Ultrasonogramă Doppler



Boala Alzheimer

Normal, conform vârstei

În ultimii ani mai multe lucrări au căutat să pună în evidență acei markeri biochimici care să fie eficienți într-un diagnostic precoce sigur. Amiloidul beta și proteina tau în lichidul cefalorahidian par să fie de departe cei mai buni predictorii. (Meha Fatima Aftab, Waraich Rizwana S., 2012)

Se consideră că mutații în genele care codifică proteinele: APP (pe cromozomul 21), PSEN1 – presenilina 1 (pe cromozomul 14), PSEN2 – presenilina 2 (pe cromozomul 1) determină, fără echivoc, boala Alzheimer.

Importanța diagnosticului precoce este legată de identificarea și tratarea cauzelor medicale reversibile, care uneori pot conduce la ameliorare cognitivă.

Realizarea diagnosticului corect de boală Alzheimer poate ajuta la explicarea unor comportamente neobișnuite, supărătoare, pentru membrii familiei, care vor înțelege astfel cauza acestor manifestări. Cu toate acestea, diagnosticul precoce reprezintă o mare încercare – simptomele sunt discrete, evoluează insidios, iar pacienții, îngrijitorii și medicii adesea nu le observă, le ignoră sau le neagă.

În stadiile incipiente demența nu este o boală ușor sesizabilă. În fiecare zi, medicii consultă în spitale foarte mulți pacienți, fără să bănuiască deloc faptul că ei au demență. Conversațiile obișnuite pot fi nerelevante; zâmbetul prietenos și amabilitatea unei persoane vârstnice poate masca cu ușurință deficitul cognitiv, în special dacă persoana are un nivel superior de educație.

În contrast, persoana „cu demență” este în mod stereotip imaginată ca o persoană vârstnică, extrem de fragilă, chiar confuză sau agitată. Mai mult, imaginea demenței este distorsionată și de folosirea termenului de „dement” în limbajul cotidian însemnând „nebun”, „descreierat” și chiar pervers. Această viziune limitată și stereotipă conduce la ignorarea simptomelor de boală.

În mod alarmant, cea mai mare parte dintre pacienții în stadiu incipient al demenței nu sunt evaluați și tratați la timp, adică în stadiu precoce.

Debutul adesea lent, insidios, le permite membrilor de familie și bolnavilor să ignore, să nege, să ascundă și/sau să supracompenseze deficitul precoce.

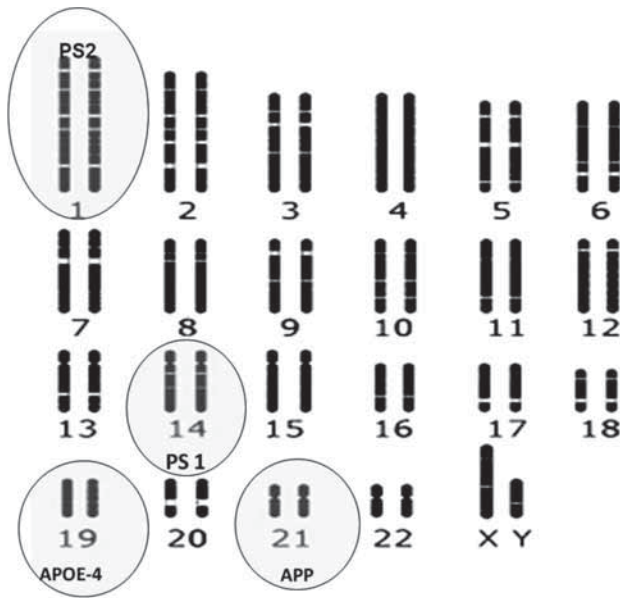


FIGURA 4. Perechile cromozomiale implicate în riscul genetic și determinismul bolii Alzheimer: **21** Proteina precursoră a β-amiloidului (APP); **14** Presenilina 1; **1** Presenilina 2; **19** Apolipoproteina E-e4 (APOE-4)

Teama de îmbolnăvire de boala Alzheimer accentuează tendința la negare chiar în prezența unor simptome evidente. Atunci când suferința avansează, critica față de deficitele cognitive poate fi scăzută, determinată de pierderea capacității de a le recunoaște și de a discuta despre ele cu rudele apropiate.

În aceste cazuri interviul ar trebui să stabilească o bună relație cu pacientul și cu îngrijitorul său și să identifice modificările față de nivelul premorbid de funcționare cognitivă.

Pe de altă parte, stabilirea diagnosticului precoce de boală Alzheimer probabilă permite individului să ia hotărârile corecte atâta timp cât mai are capacitate de decizie (incluzând planuri financiare, de viață, testamente etc.)

Identificarea și tratarea altor tulburări psihiatrice, mai ales a depresiei, agitației și tulburărilor psihotice, previne spitalizările și diminuează suferințele suplimentare ale pacienților și familiilor care ar putea să fie generate de instituționalizarea precoce.

De asemenea, se asigură un maximum de siguranță, ceea ce permite evitarea unor situații catastrofale prin limitarea unor activități, cum ar fi conducerea autoturismului, participarea la vânătoare, mânuirea armelor, utilaje industriale, activități de control a traficului aerian etc., ca și îngrijirea copiilor mici.

Mai trebuie menționat că evaluarea se face de cele mai multe ori în situații de criză, când o sufe-

rință somatică sau un eveniment psihotraumatizant – decesul partenerului de viață, pensionare) permite accentuarea deficiențelor cognitive.

Familia este de obicei alarmată, fiind surprinsă de apariția „neașteptată” a bolii. Cel mai adesea nu este vorba de un debut brusc; mai degrabă solicitările fizice, psihologice sau sociale depășesc capacitatea persoanei de a-și mai ascunde deficitele cognitive.

În stadiile incipiente, majoritatea persoanelor au senzația vagă a faptului că uitările din fiecare zi prevestesc o boală ca demența. Afirmația „cred că am boală Alzheimer” este cel mai adesea semn al anxietății și nu are valoare predictivă clară.

Pe măsură ce boala evoluează, persoana în cauză începe să observe modificările – această capacitate variază în funcție de exigențele personale față de performanțele intelectuale, de nivelul conștiinței de sine, ca și de tipul simptomelor. De exemplu, un contabil va observa că are dificultăți de calcul mai ușor decât o persoană care nu are ocazia să facă prea des calcule.

Modificările personalității nu sunt de obicei observate de persoana în cauză.

În faze mai avansate, pe măsură ce boala progresează, capacitatea persoanei de a observa și a-și înțelege deficitul cognitiv scade, persoana neagă faptul că ar avea probleme cu memoria și scurtele perioade de critică sunt repede uitate. Primele fraze discutate cu asemenea pacienți clarifică rapid orice medic.

Provocarea majoră a deceniului în boala Alzheimer este cu siguranță diagnosticul cât mai precoce, iar aceasta înseamnă crearea de instrumente diagnostice mai eficiente și punerea acestora în situație operațională prin instruirea unui număr cât mai mare de medici care să fie capabili să le utilizeze în orice situație favorabilă depistării bolii.

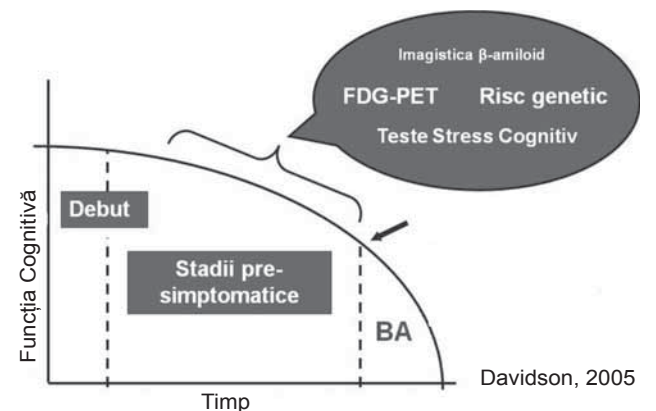


FIGURA 5. Abordare clinică actuală conform criteriilor de diagnostic existente (DMS IV-TR, NINDSARIEN)

BIBLIOGRAFIE

1. **Aftab M.F., Waraich R.S.** A review of biochemical markers for early diagnosis of Alzheimer's disease. *American Journal of Neuroscience*, 2012, 3 (2)
2. **American Psychiatric Association**, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) Fifth Edition, American Psychiatric Publishing, 2013
3. **American Psychiatric Association**, Highlights of Changes from DSM-IV-TR to DSM-5, <http://www.dsm5.org/Documents/changes%20from%20dsm-iv-tr%20to%20dsm-5.pdf>
4. **Anderson P.** World Alzheimer Report 2011 Encourages Earlier Diagnosis, *Medscape*. Sep 20, 2011
5. **Birks J.** Cochrane Database Syst. Rev. 2006; (1): CD005593
6. **Bond J. et al.** Inequalities in Dementia Care Across Europe: Key Findings of the Facing Dementia Survey, *Int J Clin Pract*, Blackwell Publishing. 2005; 59(Suppl. 146): 8-14.
7. **Caro J. et al.** *BMC Neurol*. 2002; 2:6.
8. **Farlow M.R. et al.** *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25: 408-422.
9. **Gauthier S. et al.** *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2251-2265
10. **Geldmacher D.S. et al.** *J Nutr Health Aging*. 2006; 10: 417-429.
11. **Ghețău, V.** Cadrul demografic al maladiei Alzheimer în România, a III-a Conferință Națională Alzheimer, 2013
12. **Ghețău, V.** Previzibile efecte ale demograficului asupra incidenței maladiei Alzheimer în România, 2010-2050, Conferința Națională Alzheimer 2012, 23-25 februarie 2012
13. **Holt, G.R.**, Timely Diagnosis and Disclosure of Alzheimer Disease Gives Patients Opportunities to Make Choices, *South Med J*. 2011;104(12):779-780.
14. **Johannsen P. et al.** *CNS Drugs*. 2006; 20: 311-325.
15. **Lowry F.** Early Diagnosis of Alzheimer's Disease. Jun 21, 2012. SNM 2012 Annual Meeting; Scientific paper 148. Presented June 11, 2012.
16. **Rabinowitz J., Davidson M., De Deyn P.P., Katz I., et al.** (2005). Factor analysis of the Cohen-Mansfield Agitation Inventory in three large samples of nursing home patients with dementia and behavioral disturbance. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 13(11):991-8.
17. **Raskind M. et al.** *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000; 2:134-138.
18. **Riepe M.W.** *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23: 301-306
19. **Riepe M.W. et al.** *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006; 8: 258-263.
20. **Short M.N.**, Medical Applications of Remote Sensing, 2010
21. **Siberski J.**, Dementia and DSM-5: Changes, Cost, and Confusion, *Aging Well*, Vol. 5 No. 6 P. 12
22. **Tariot P.N. et al.** *JAMA*. 2004; 291: 317-324.
23. **Tudose C.** Aging and Neurodegenerative Disorders in the 21st Century, *Symposium Aging in the 21st Century*, WPA Regional Meeting Bucharest, 10-13 April 2013
24. **Waldemar G. et al.** In: Hughes R. et al, eds. European Guidelines: Acute Stroke, Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease, Sleep Disorders. Copenhagen, Denmark: LundbeckInstitute; 2007:123-172.
25. **Wilkinson D. et al.** *Int J Clin Pract Suppl*. 2005; (Suppl. 146): 3-7.
26. **Wilkinson D., DeasK.** *Touch Briefings*. 2007: 37-39
27. www.thescipub.com/ajn.toc