

Ghid de diagnostic și tratament în demențe – proiect

Prof. Dr. O. BĂJENARU¹, Asist. Univ. Dr. B.O. POPESCU¹, Dr. CĂTĂLINA TUDOSE²

¹Catedra de Neurologie S.U.U.B, Facultatea de Medicină, U.M.F. „Carol Davila“

²Catedra de Psihiatrie, Facultatea de Medicină, U.M.F. „Carol Davila“

Marea majoritate a demențelor constituie o clasă de afecțiuni neurodegenerative caracterizate prin alterarea persistentă și progresivă a funcțiilor cognitive, cu evoluție către invaliditate și moarte prematură. Din punct de vedere semiologic însă demența reprezintă un sindrom clinic caracterizat printr-o deteriorare cognitivă globală, care implică un declin față de nivelul anterior de funcționare și care în multe cazuri asociază tulburări de comportament și simptome psihiatrice. Funcțiile cognitive afectate în mod obișnuit în demențe sunt: memoria, gândirea, orientarea, înțelegerea, calculul, capacitatea de învățare, limbajul și judecata. Aceste tulburări ale funcțiilor cognitive sunt uneori precedate și adesea însoțite de deteriorarea controlului emoțional, a comportamentului social și a motivației.

Demențele sunt afecțiuni frecvente, incidența celor degenerative crescând cu vârsta, astfel încât peste 65 de ani circa 10% din populație este afectată.

Din punct de vedere al etiologiei, demențele reprezintă un grup heterogen de afecțiuni neurologice sau sistemice cu afectare a sistemului nervos central, însă trebuie precizat că, de departe, formele cele mai întâlnite sunt (1): demența de tip Alzheimer, demența vasculară, demența din asinucleinopatii (demențele cu corpi Lewy și demența asociată bolii Parkinson) și formele mixte (de exemplu boala Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară). Celelalte forme de demență (alte boli neurodegenerative care asociază demență, boli inflamatorii/infecțioase, boli metabolice, boli neoplazice) sunt rare, reprezentând sub 10% din numărul cazurilor de demență. Cu toate acestea, respectarea protocolului de diagnostic și identificarea etiologiei sunt esențiale, întrucât anumite forme de demență (de exemplu din hipotiroidism sau deficitul de tiamină) sunt reversibile cu un tratament adecvat, iar alte forme pot demasca, în urma unor investigații adecvate, alte

afecțiuni neurologice grave care se însoțesc de tablou clinic de demență (de exemplu tumori maligne, hidrocefalie internă normotensivă, hematoame cronice intracraniene sau SIDA) și care implică tratamente curative sau paleative specifice. Tabelul 1 prezintă cele mai importante afecțiuni care se manifestă clinic prin demență.

Pentru practica medicală curentă considerăm utilă și clasificarea de mai jos care se referă la orientarea diagnosticului, în funcție de datele clinice și explorările uzuale obținute la examenul clinic curent la patul bolnavului sau în cabinetul de consultații (modificat după 2):

- I. Boli în care demența este asociată cu semne clinice și de laborator ale altor afecțiuni medicale:
 - A. Infecția HIV/SIDA
 - B. Afecțiuni endocrine: hipotiroidism, sd. Cushing, hipopituitarism
 - C. Carențe nutriționale: sd. Wernicke-Korsakoff, degenerescența combinată subacută (carența de vit. B12), pelagra
 - D. Meningoencefalite cronice: paralizia generală progresivă, sifilisul meningo-vascular, criptococcoza
 - E. Degenerescența hepato-lenticulară familială (b. Wilson) și dobândită
 - F. Intoxicații cronice (inclusiv statusul după intoxicație cu CO)
 - G. Hipoglicemia sau hipoxia prelungită
 - H. Encefalita limbică paraneoplazică
 - I. Expunerea la metale grele: As, Bi, Au, Mn, Hg
 - J. Demența dialitică (rară în prezent, datorită evoluției tehnologiilor de dializă)
- II. Boli în care demența este asociată cu alte semne neurologice, dar fără alte afecțiuni medicale evidente:
 - A. Invariabil asociate cu alte semne neurologice:
 1. Boala Huntington

Tabelul 1 – Tipuri de demență (clasificare etiologică și evolutivă)

| Demențe permanente și progresive | Demențe permanente de obicei neprogresive | Demențe parțial sau complet reversibile |
|--|---|--|
| Boala Alzheimer | Demența post-traumatică | Demențele toxice și medicamentoase (monoxid de carbon, plumb, mercur, mangan, pesticide, trihexifenidil, barbiturice, antidepressive triciclice, litiu, digitala, alcoolul, cocaina, etc.) |
| Demența vasculară (multiinfarct, infarct strategic, boala Binswanger, CADASIL, etc.) | Demența post-anoxică | Demențele cauzate de infecții (meningite, encefalite, tuberculoză, parazitoze, neuroborelioza) |
| Demența asociată bolii Parkinson | | Hidrocefalia internă normotensivă |
| Demența cu corpi Lewy | | Hematomul subdural |
| Forme mixte* | | Tumorile cerebrale |
| Boala Huntington | | Boala Wilson |
| Demența fronto-temporală | | Afecțiunile metabolice (insuficiență renală cronică, demența de dializă, insuficiență hepatică, hipoglicemia cronică) |
| Boala Hallervorden-Spatz | | Afecțiunile endocrine (hipotiroidia, sindromul Cushing) |
| Paralizia supranucleară progresivă | | Afecțiunile autoimune (LES cu vasculită asociată) |
| Scleroza multiplă | | Afecțiuni carentiale (sindromul Wernicke-Korsakoff, pelagra, carența de vitamină B12 și folat) |
| Complexul SIDA-demență | | Sindroame paraneoplazice (encefalita limbică) |
| Neurosifilisul (Pareza generalizată) | | |
| Boala Creutzfeldt-Jakob | | |

* Cea mai frecventă formă mixtă este boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară.

2. Scleroza multiplă, boala Schilder, adreno-leucodistrofia și alte boli înrudite care afectează mielina SNC
 3. Lipidozele
 4. Epilepsia mioclonică
 5. B. Creutzfeldt-Jacob (clasică și noua variantă), boala Gerstmann-Strausler-Scheinker (demențele mioclonice, prionice)
 6. Degenerescenta cerebro-cerebeloasă
 7. Degenerescentele cortico-bazale
 8. Demența cu paraplegie spastică
 9. Paralizia supranucleară progresivă (PSP)
 10. Boala Parkinson
 11. Scleroza laterală amiotrofică și complexul Parkinson-SLA-demența
 12. Alte boli metabolice ereditare rare
- B. Adesea asociate cu alte semne neurologice:
1. Infarcte cerebrale multiple (trombotice și/sau embolice) și b. Binswanger
 2. Tumorile (primare/secundare) sau abcese cerebrale
 3. Leziuni după traumatisme cranio-cerebrale (de regulă tipuri de leziuni însoțite de diferite forme de sângerare cerebrală)
 4. Boala difuză cu corpi Lewy
 5. Hidrocefaliile comunicante normotensive sau hidrocefaliile obstructive
 6. Leucoencefalita multifocală progresivă (LEMP)
 7. Boala Marchifava-Bignami
 8. Granulomatozele și vasculitele cerebrale
 9. Encefalitele virale

III. Boli în care de obicei demența este singura manifestare evidentă a unei afecțiuni neurologice sau medicale:

- A. Boala Alzheimer
- B. Boala Pick
- C. Unele cazuri de SIDA
- D. Sindroamele afazice progresive
- E. Demențele fronto-temporale și cele „de lob frontal“
- F. Boli degenerative nespecificate

Ghidul de față își propune ca obiectiv să standardizeze în România diagnosticul și tratamentul celor mai întâlnite forme de demență (boala Alzheimer, demența vasculară și mixtă, demența asociată bolii Parkinson, demența cu corpi Lewy, demența fronto-temporală) și se bazează pe studii clinice care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi cât și pe ghidurile Federației Europene a Societăților de Neurologie (EFNS) și Academiei Americane de Neurologie (3-5).

Gradele de recomandare a metodelor diagnostice și terapeutice folosite în acest ghid sunt:

- de nivel A (folositor/eficace sau nefolositor/ineficace) – necesită cel puțin un studiu de clasă I sau două studii de clasă II);
- de nivel B (probabil folositor/eficace sau probabil nefolositor/ineficace) – necesită cel puțin un studiu de clasă II sau multe studii convingătoare de clasă III;
- de nivel C (posibil folositor/eficace sau posibil nefolositor/ineficace) necesită cel puțin două studii de clasă III.

Din punct de vedere metodologic, atunci când foarte multe studii au stabilit un grad de recomandare agreeat de către ghidurile europene și americane, nu au mai fost citate studiile inițiale, ci numai aceste ghiduri. În schimb, dacă recomandarea din ghidul de față se bazează pe studii clinice recente care respectă principiile medicinei bazate pe dovezi, au fost citate studiile în cauză. □

DIAGNOSTICUL DEMENȚEI ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMEMȚELOR

Potrivit consensului internațional curent, criteriile diagnosticului de demență (6), indiferent de cauza care o produce, sunt (DSM IV):

1. Dezvoltarea mai multor deficite cognitive, dintre care obligatoriu:
 - a. Afectarea memoriei de scurtă și lungă durată (inclusiv a procesului de învățare) și
 - b. Cel puțin una dintre următoarele:
 - Afazie (tulburare de limbaj)
 - Apraxie (imposibilitatea de a executa acte motorii într-o anumită secvență și care servesc unui scop, în lipsa afectării funcției motorii)
 - Agnozie (incapacitatea de a recunoaște obiecte în lipsa afectării funcțiilor senzoriale)
 - Afectarea funcției executive (planificarea și organizarea noilor activități, gândirea abstractă, luarea deciziilor).
2. Deficitele cognitive menționate mai sus apar ca un declin față de un nivel anterior de funcționare și produc o afectare semnificativă a activității sociale sau profesionale.
3. Deficitele cognitive menționate mai sus nu apar exclusiv în cursul unui episod de delirium.
4. Criterii de diagnostic specifice se adaugă pentru stabilirea diferitelor etiologii ale demenței.
5. Afectarea memoriei trebuie obligatoriu să fie prezentă însă uneori poate să nu fie simptomul predominant.
6. Pentru a se putea stabili diagnosticul de demență, deliriumul* și sindromul confuzional acut trebuie excluse prin diagnostic diferențial.

Întrucât este important a face diagnosticul diferențial al demenței și a încadra tulburările cognitive în categoriile diagnostice corespunzătoare, deși nu este obiectivul principal al ghidului de față, se recomandă folosirea diagnosticului de tulburare cognitivă ușoară conform criteriilor Petersen (7), și anume:

- Acuze ale bolnavului legate de alterarea memoriei.
- Activități zilnice normale, fără afectarea activității sociale sau profesionale.
- Funcție cognitivă în general normală.
- Scăderea obiectivă a performanțelor mnestice caracteristice vârstei bolnavului (evidențiată prin teste neuropsihologice).
- Absența demenței.

Diagnosticul diferențial al demențelor se bazează pe examenul clinic și pe investigații suplimentare. În protocolul de diagnostic trebuie respectați următorii pași:

1. Anamneza – obligatoriu aceasta trebuie să includă pe lângă discuția cu pacientul respectiv, discuția cu familia acestuia, eventual cu alte persoane care pot furniza date comparative despre evoluția în timp a simptomelor acestuia (grad de recomandare de nivel A).

2. Examenul clinic general este obligatoriu, poate pune în evidență semne care să orienteze către diagnosticul unei afecțiuni generale care se însoțește de demență (de exemplu o tumoră malignă, o afecțiune metabolică, SIDA etc.).

3. Examenul neurologic minuțios este obligatoriu, care poate decela sau nu alte semne neurologice, orientând diagnosticul uneori către boli neurologice primare care asociază demență (de exemplu boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jacob). De asemenea, examenul neurologic este foarte important în a deosebi o demență de tip Alzheimer de o demență vasculară.

4. Examenul psihiatric are rolul inventarierii simptomelor psihiatrice, care se pot asocia demențelor, dar și rolul excluderii delirium-ului. Recomandarea acestui examen ține de medicul care stabilește diagnosticul de demență, în funcție de specificul situației.

5. Examenul neuropsihologic, cu aplicarea de teste pentru aprecierea deficitului cognitiv și scale pentru depresie (uneori depresia poate mima o demență). Dintre aceste teste, este obligatorie efectuarea măcar a unui test MMSE (Mini Mental State Examination) și a unui test de desenare a ceasului de către medicul care stabilește diagnosticul. Alte teste sunt facultative, urmând să fie efectuate în funcție de specificul situației. Pentru tulburările de afect și comportament cel mai utilizat este inventarul neuropsihiatric (neuropsychiatric inventory, NPI). Evaluarea funcției cognitive prin teste neuropsihologice este extrem de importantă pentru diagnostic, având un grad de recomandare de nivel A. Evaluarea activităților

* Atragem atenția asupra faptului că delirium-ul și delirul sunt două entități clinice complet diferite, care nu trebuie confundate. Deliriumul presupune alterarea stării de conștiință, cu afectarea percepției, afectului și comportamentului. Demența presupune o stare de conștiință nealterată, cu deficite în cel puțin două arii cognitive.

zilnice prin chestionare specifice (de exemplu chestionarul activităților funcționale sau echivalente) este esențială pentru diagnostic, având de asemenea un grad de recomandare de nivel A.

Prin chestionarele neuropsihologice (dar în egală măsură și printr-o anamneză minuțioasă și un examen neurologic atent) se poate diferenția demența de tip cortical, în care predomină tulburarea de memorie, afectarea limbajului și praxiei, de demența de tip subcortical, caracterizată prin bradifrenie și tulburări de comportament, cu modificarea structurii de personalitate. Boala Alzheimer se manifestă întotdeauna clinic ca o demență de tip cortical, demența vasculară se poate manifesta atât cortical cât și subcortical, în timp ce demențele din afecțiunile metabolice, endocrine și infecțioase sunt de tip subcortical.

6. Analize de laborator, și anume obligatoriu cele uzuale, cum sunt hemogramă, ionogramă, uree, creatinină, VSH, glicemie, transaminaze, investigarea funcției tiroidiene (TSH). Acestea au în principal rolul de a identifica afecțiunile metabolice. În cazuri selecționate de anamneză și examen clinic, pot fi necesare analize specifice, cum ar fi teste serologice pentru boli infecțioase (de exemplu SIDA, sifilis, borelioză, encefalita herpetică, etc.), teste imunologice (de exemplu pentru diagnosticul vasculitelor, a lupusului sistemic, etc.), probe toxicologice (pentru identificarea intoxicațiilor cu metale grele), teste genetice (pentru identificarea bolii Alzheimer precoce familiale, a demenței fronto-temporale, a CADASIL, care au la origine mutații genetice), alte dozări (de exemplu nivelul seric de vitamină B12 sau homocisteină) sau alte teste specifice.

7. Examenul lichidului cefalorahidian (biochimic și al celularității) este indicat în cazuri selecționate de diagnostic diferențial. În boala Alzheimer peptidul Aβ42 are un nivel scăzut, iar proteina tau un nivel crescut în LCR comparativ cu subiecții non-demenți de aceeași vârstă (8). Dozarea acestor markeri în LCR are un grad de recomandare de nivel B, însă are un preț crescut și nu este încă o metodă disponibilă în țara noastră. În cazul suspiciunii de boală Creutzfeldt-Jakob (demență rapid progresivă asociată cu mioclonii), dozarea în LCR a proteinei 14-3-3 este importantă pentru diagnostic, având un grad de recomandare de nivel B.

8. O investigație imagistică cerebrală este obligatorie, în mod obișnuit tomografia computerizată cerebrală fără contrast (grad de recomandare de nivel A). În cazuri selecționate poate fi necesară rezonanța magnetică cerebrală (grad de recomandare de nivel A), sau examinări

imagistice cu contrast. În cazuri selecționate poate fi necesară pentru diagnosticul etiologic al demenței și SPECT cerebral (diagnostic diferențial între demență de tip Alzheimer și demență vasculară), însă SPECT cerebral nu trebuie utilizată niciodată ca unică investigație imagistică, având un grad de recomandare de nivel B în acest sens (pentru probabil nefolositor în comparație cu CT sau RMN). Investigația imagistică are rolul atât de a identifica afecțiuni care se însoțesc de demență (spre exemplu tumorile cerebrale, complexul SIDA-demență, etc.) cât și de a sprijini diagnosticul tipului de demență neurodegenerativă (de exemplu în boala Alzheimer, atrofia cerebrală predominantă la nivelul hipocampului și a lobului temporal, în demența fronto-temporală atrofia cerebrală predominantă la nivelul lobilor frontali și temporali, în demența vasculară evidențierea leziunilor vasculare și a tipului acestora etc.).

9. Examenul electroencefalografic (EEG) poate fi necesar uneori, în cazuri selecționate, aducând informații necesare diagnosticului etiologic al demenței (spre exemplu în suspiciunea de boală Creutzfeldt-Jakob sau de encefalite). Examenul EEG are un grad de recomandare de nivel B.

10. Biopsia cerebrală poate fi necesară numai în cazuri rare, selecționate cu mare grijă, în care diagnosticul etiologic nu poate fi stabilit prin alte proceduri. Aceasta trebuie să se efectueze în centre de neurochirurgie cu experiență, numai la recomandarea neurologului sau psihiatrului curant și cu acordul scris al familiei sau reprezentantului legal al bolnavului.

Pentru diagnosticul bolii Alzheimer (4, 5) trebuie folosite fie criteriile DSM-IV fie criteriile NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurologic, Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and related Disorders Association). Pentru diagnosticul demenței vasculare (4, 5) trebuie folosite scala ischemică Hachinski sau criteriile NINDS-AIRENS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences).

Pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy se recomandă folosirea criteriilor McKeith. Pentru diagnosticul demenței fronto-temporale se recomandă folosirea criteriilor grupurilor din Lund și Manchester. Toate criteriile de diagnostic se referă la demențe „probabile” întrucât diagnosticul de certitudine pentru demențe rămâne neuropatologic.

Criteriile NINCDS-ADRDA pentru diagnosticul de boală Alzheimer probabilă (9)

- I. Criterii pentru diagnosticul clinic de boală Alzheimer probabilă:
 - a. Demență diagnosticată prin examen clinic și documentată prin testul MMSE, scala de demență Blessed sau alt test similar și confirmată prin examen neuropsihologic;
 - b. Deficite în două sau mai multe arii cognitive;
 - c. Caracter progresiv al afectării memoriei și altor funcții cognitive;
 - d. Stare de conștientă nealterată;
 - e. Debut între 40 și 90 de ani, de obicei după vârsta de 65 de ani;
 - f. Absența bolilor sistemice sau altor boli neuropsihiatrice care să fie responsabile pentru deficitele cognitive.
- II. Diagnosticul de boală Alzheimer probabilă este susținut de:
 - a. Deteriorarea progresivă a funcțiilor cognitive, și anume a limbajului (afazie), a executării secvențiale a actelor motorii (apraxie), a percepțiilor și interpretării acestora (agnozie);
 - b. Afectarea activităților zilnice și apariția tulburărilor de comportament;
 - c. Istoric familial de demență, mai ales confirmat neuropatologic;
 - d. Teste de laborator după cum urmează:
 - Examen LCR normal
 - Traseu EEG normal sau cu modificări nespecifice (procent crescut de unde lente)
 - Atrofie cerebrală progresivă observată prin examinări de imaginerie cerebrală repetate.
- III. Alte caracteristici care susțin diagnosticul de boală Alzheimer probabilă numai dacă celelalte cauze de demență au fost excluse:
 - a. Platouri în cursul progresiei bolii;
 - b. Prezența de simptome asociate cum sunt: depresia, insomnia, incontinența, idei delirante, halucinații, agitație cu paroxisme verbale, emoționale sau motorii, tulburări sexuale și pierdere ponderală;
 - c. Prezența altor semne și simptome neurologice la unii pacienți, mai ales în fazele avansate de boală, inclusiv semne motorii ca hipertonia, mioclonusul sau tulburarea de mers;
 - d. CT cerebral normal pentru vârsta respectivă.
- IV. Caracteristici care fac dubitabil diagnosticul de boală Alzheimer probabilă:
 - a. Debut brusc al simptomatologiei;

b. Semne neurologice focale cum sunt hemipareza, tulburarea de sensibilitate obiectivă, afectarea câmpului vizual, tulburarea de coordonare, apărute precoce în cursul evoluției bolii;

c. Crizele epileptice sau tulburarea de mers apărute precoce în cursul evoluției bolii.

Având în vedere o multitudine de studii recente, atât clinice cât și de laborator, prin care s-a demonstrat că boala Alzheimer se asociază frecvent cu factori de risc vasculari, în ultima vreme este folosit din ce în ce mai autoritar diagnosticul de boală Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, care tinde să înlocuiască treptat formula diagnostică anterioară de demență mixtă (degenerativă și vasculară). Ghidul de față propune acceptarea ambelor formule diagnostice, cu același sens. Întrucât nu au fost clar acceptate criteriile de diagnostic pentru boala Alzheimer asociată boală cerebrovasculară, ghidul de față recomandă folosirea acestui diagnostic în condițiile în care se respectă criteriile de diagnostic de boală Alzheimer, iar imagineria cerebrală structurală identifică leziuni vasculare cerebrale sau în condițiile în care un pacient cu boală Alzheimer diagnosticată suferă un accident vascular cerebral.

Criteriile NINDS-AIRENS pentru diagnosticul de demență vasculară probabilă (10)

- I. Criterii pentru diagnosticul clinic de demență vasculară probabilă:
 - a. Demență definită printr-un declin cognitiv față de un nivel anterior și se manifestă prin afectarea memoriei și a minim două alte arii cognitive (orientare, atenție, limbaj, integrare vizual-spațială, funcție executivă, control motor, praxie), evidențiată prin examen clinic și documentată prin teste neuropsihologice; deficitele trebuie să fie suficient de severe încât să interfere cu activitățile zilnice dincolo de deficitele neurologice majore determinate de accidentele vasculare cerebrale (de exemplu deficitul motor).
- Criterii de excludere de diagnostic: alterarea stării de conștientă, delirium, psihoză, afazie severă, deficit senzorial și motor major, care să împiedice testarea neuropsihologică. De asemenea, sunt excluse cazurile cu afecțiuni sistemice sau alte afecțiuni neurologice cu demență (de exemplu boală Alzheimer) care pot fi responsabile pentru deficitele cognitive.
 - b. Boală cerebrovasculară, definită prin prezența semnelor neurologice focale evidențiate prin examenul clinic neurologic, cum sunt hemipareza, pareza facială centrală, semnul Babinski, tulburarea de sensibilitate,

- hemianopsia, dizartria, prezente sub forma semiologică de sindrom neurovascular (cu sau fără istoric clinic de accident vascular cerebral) și dovadă imagistică de boală cerebrovasculară (CT sau IRM cerebral), sub forma infarctelor cerebrale multiple în teritoriul vaselor mari, a unui singur infarct situat strategic (girus angular, talamus, partea bazală a emisferului cerebral, teritoriul arterei cerebrale posterioare sau teritoriul arterei cerebrale anterioare), a lacunelor multiple la nivelul ganglionilor bazali sau substanței albe, a leziunilor extensive la nivelul substanței albe periventriculare sau a oricăror combinații de asemenea leziuni.
- c. O relație de cauză-efect între demență și boala cerebrovasculară, manifestată prin una dintre următoarele variante: 1. debutul demenței în interval de 3 luni de la un accident vascular cerebral; 2. deteriorare abruptă sau fluctuantă a funcțiilor cognitive sau progresie „în trepte” a deficitelor cognitive.
- II. Caracteristici care susțin diagnosticul de demență vasculară probabilă:
- Apariția precoce a unei tulburări de mers (mers cu pași mici, magnetic, apraxic-ataxic sau de tip parkinsonian);
 - Istoric de afectare a stabilității și posturii, cu apariția căderilor frecvente, neprovocate;
 - Tulburări micționale, cu necesitatea imperioasă de a urina, polakiurie și alte simptome neexplicate de o afecțiune urologică;
 - Sindrom pseudobulbar;
 - Modificări ale structurii de personalitate și ale afectului, abulie, depresie, incontinență emoțională și alte deficite de tip subcortical, inclusiv retard psihomotor și sindrom dis-executiv.
- III. Caracteristici care fac dubitabil diagnosticul de demență vasculară probabilă:
- Debut precoce al tulburării mnestice și agravare progresivă a acesteia și a altor tulburări cognitive (afazie, agnozie, apraxie) în lipsa unor leziuni corespunzătoare evidențiate prin imagerie cerebrală;
 - Absența semnelor focale neurologice, cu excepția afectării în ariile cognitive;
 - Absența leziunilor cerebrovasculare caracteristice la examenele imagistice cerebrale (CT sau IRM).
- progresiv suficient de important pentru a interfera cu activitatea socială sau cu ocupația obișnuită (criteriu obligatoriu pentru diagnosticul de demență). Afectarea proeminentă sau persistentă a memoriei poate să nu apară neapărat în fazele inițiale ale bolii, dar devine evidentă odată cu progresia acesteia. La teste neuropsihologice este importantă evidențierea deficitelor de atenție, a sindromului de lob frontal, a deficitelor de tip subcortical și a deficitelor de integrare vizual-spațială.
- II. Două dintre următoarele manifestări clinice sunt obligatorii pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă:
- Tulburare cognitivă fluctuantă cu variații pronunțate ale atenției și ale nivelului stării de conștiență;
 - Halucinații vizuale recurente bine formate și detaliate;
 - Semne clinice de parkinsonism.
- III. Caracteristici care susțin diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă:
- Căderi repetate;
 - Sincope;
 - Pierderi tranzitorii ale stării de conștiență;
 - Sensibilitate la neuroleptice (neurolepticele agravează sindromul parkinsonian și au fost raportate și cazuri de demență cu corpi Lewy cu moarte subită după administrare de neuroleptice);
 - Delir sistematizat;
 - Halucinații de alt tip decât vizuale.
- IV. Caracteristici care fac dubitabil diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă:
- Boală cerebrovasculară, cu semne neurologice focale la examenul clinic neurologic sau leziuni vasculare evidențiate prin imagerie cerebrală;
 - Altă afecțiune, sistemică sau neuropsihiatrică, posibil responsabilă pentru tabloul clinic.

Privitor la diagnosticul diferențial între demența asociată bolii Parkinson și demența cu corpi Lewy, dincolo de criteriile sus-menționate, experții în domeniu consideră că un interval (convențional ales) de minim 2 ani dintre diagnosticul bolii Parkinson și diagnosticul demenței impune diagnosticul de demență asociată bolii Parkinson.

Criteriile grupurilor din Lund și Manchester pentru diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă (12)

- Manifestări clinice esențiale pentru diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă:
 - Tulburarea de comportament*
 - debut insidios și progresie lentă;

Criteriile McKeith pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă (11)

- Criteriul esențial necesar pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy este declinul cognitiv

- pierdere precoce în evoluție a respectului de sine (neglijarea igienei personale, etc.);
- pierdere precoce în evoluție a comportamentului normal în societate (pierderea tactului social, infracțiuni, cum ar fi furtul din magazine etc.);
- semne precoce de dezinhibiție (impulsuri sexuale neînhibate, comportament violent, glume nepotrivite etc.);
- rigiditate mentală, inflexibilitate;
- hiperoralitate (modificări de dietă, consum excesiv de alimente, manii alimentare, fumat sau consum de alcool excesive, explorare orală a obiectelor etc.);
- comportament stereotip și perseverent (plimbare excesivă, gesturi manieriste repetate ca bătăi din palme, cântat, dansat, preocupare excesivă și rituală pentru îmbrăcat, teaurizare a diferitelor obiecte, folosire a toaletei etc.);
- comportament de utilizare (explorare excesivă și continuă a obiectelor din mediul înconjurător);
- tulburare de atenție, impulsivitate;
- lipsa criticii acțiunilor proprii, lipsa conștientizării bolii.

Tulburarea afectivă

- depresie, anxietate, sentimentalism exagerat, idei fixe și suicidare, delir (precoce și trecătoare);
- ipohondrie, preocupări somatice bizare (precoce și trecătoare);
- indiferență emoțională, apatie, lipsa empatiei și simpatiei;
- amimie (lipsă de spontaneitate, inerție).

Tulburarea de limbaj

- reducere progresivă a limbajului spontan și a vocabularului („economie” în exprimare, lipsă de spontaneitate);
- stereotipii verbale (repetarea unui reperoriu modest de cuvinte, fraze sau locuțiuni);
- ecolalie cu perseverare;
- mutism (în stadiul tardiv).

Orientarea spațială și praxia sunt conservate.

Semne clinice la examenul neurologic

- reflexe primitive (precoce);
- incontinență (precoce);
- akinezie, rigiditate, tremor (tardiv);
- hipotensiune arterială cu valori oscilante.

Investigații paraclinice și neuropsihologice

- traseu electroencefalografic normal;
- imaginerie cerebrală (structurală și funcțională) – modificări predominant la nivelul lobilor frontali și temporali (anterior);
- alterarea testelor neuropsihologice „de lob frontal”, în lipsa amneziei, afaziei severe sau tulburării de percepție spațială.

II. Caracteristici care susțin diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă:

- Debut înainte de 65 de ani;
- Istoric familial pentru o afecțiune similară la o rudă de gradul I;
- Pareze de nervi bulbari, deficit motor, amiotrofii, fasciculații (boală de neuron motor).

III. Elemente de excludere a diagnosticului de demență fronto-temporală probabilă:

- Debut abrupt al simptomatologiei, de tip ictal;
- Traumatism cranio-cerebral premergător debutului simptomatologiei;
- Amnezie severă precoce;
- Dezorientare parțială precoce, cu rătăcirea pacientului în medii familiare, localizare deficitară a obiectelor;
- Apraxie severă precoce;
- Limbaj logoclonic cu pierderea șirului gândirii;
- Mioclonii;
- Deficite cortico-bulbare și spinale;
- Ataxie cerebeloasă;
- Coreo-atetoză;
- Modificări patologice precoce și severe ale traseului electroencefalografic;
- Modificări la imagineria cerebrală (leziuni multiple evidențiate prin CT sau IRM sau modificări structurale sau funcționale la nivelul girusului postcentral);
- Teste paraclinice sau de laborator care să pledeze pentru diagnosticul altei afecțiuni neurologice sau inflamatorii (scleroză multiplă, sifilis, SIDA, encefalită herpetică etc.).

IV. Elemente de excludere relativă a diagnosticului de demență fronto-temporală probabilă:

- Istoric tipic de alcoolism cronic;
- Hipertensiune arterială cu valori susținut crescute;
- Istoric de boală vasculară (angină pectorală, claudicație etc.). □

T RATAMENTUL DEMENȚELOR

1. Terapia medicamentoasă a simptomelor cognitive

Boala Alzheimer

a. Boala Alzheimer – forme ușoare sau medii (scor MMSE 11-26):

- Inhibitorii de colinesteraze reprezintă medicația de primă alegere – unul dintre următorii:
 - Donepezil – doză zilnică 5-10 mg
 - Rivastigmină – doză zilnică 6-12 mg
 - Galantamină – doză zilnică 16-24 mg

Luând în considerare beneficiile terapeutice și profilurile de siguranță, toți cei trei inhibitori de colinesteraze enumerați beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru tratamentul bolii Alzheimer recent diagnosticate (2, 4).

- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung.
 - Trebuie evitate întreruperile terapiei.
 - În caz de apariție a efectelor adverse sau de lipsă de răspuns la terapie se poate opta pentru înlocuirea unui preparat cu altul din aceeași clasă.
 - În cazul scăderii scorului MMSE sub 11, tratamentul cu inhibitor de colinesterază nu trebuie întrerupt.
 - Pentru formele medii de boală Alzheimer (scor MMSE 11-14), memantina (doză zilnică 10-40 mg) reprezintă medicația de a doua alegere, în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la inhibitorii de colinesteraze.
 - Pentru formele medii de boală Alzheimer (scor MMSE 11-14), terapia combinată cu inhibitor de colinesteraze și memantină este recomandată în cazul în care răspunsul clinic la inhibitorul de colinesteraze nu este satisfăcător. Tratamentul cu memantină și respectiv cu memantină și inhibitor de colinesteraze beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele medii de boală Alzheimer (2).
- b. Boala Alzheimer – forme grave (scor MMSE 3-10):
- Memantina reprezintă medicația de primă alegere (doză zilnică 10-40 mg).
 - Donepezilul reprezintă medicația de a doua alegere, în caz de intoleranță sau lipsă de răspuns la memantină.
 - Pentru formele grave de boală Alzheimer (scor MMSE 5-10), terapia combinată cu memantină și inhibitor de colinesteraze este recomandată în cazul în care răspunsul clinic la memantină nu este satisfăcător. Atât memantina cât și asocierea de memantină cu donepezil beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele grave de boală Alzheimer (2).
- c. Boala Alzheimer – alte medicamente anti-demențiale care se pot administra:
- Cerebrolysin – poate fi utilizat în forme ușoare sau medii de boală, în monoterapie dacă medicația de primă și a doua alegere nu poate fi utilizată din cauza efectelor adverse sau în asociere dacă nu se obține un răspuns clinic satisfăcător cu medicația de primă sau a doua alegere. Mai multe studii randomizate, dublu-orb, placebo-

controlate au demonstrat eficiența Cerebrolysinului în boala Alzheimer ușoară și moderată prin ameliorarea tulburării cognitive și impresiei clinice globale, după 6 luni de administrare în doză de 10 ml/zi (12-14).

- Extractul standardizat de Ginkgo biloba (și nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conțin și componente chimice ce pot determina uneori reacții adverse semnificative sau interacțiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulantele) – poate fi utilizat în formele ușoare de boală, dacă s-au încercat diferiți inhibitori de colinesterază fără răspuns clinic satisfăcător, ca medicație de a doua alegere și în formele medii de boală, ca medicație de a treia alegere. Studii clinice randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au arătat că extractul standardizat de Ginkgo biloba este eficient în ameliorarea simptomelor cognitive în boala Alzheimer ușoară și moderată (16, 17). În plus, există un studiu clinic de amploare în desfășurare care urmărește eficacitatea acestui tratament în prevenția apariției demenței la persoane cu tulburări de memorie (18).
- Tratamentul factorilor de risc – se recomandă tratamentul factorilor de risc vasculari la pacienții cu boală Alzheimer sau cu boală Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară (antiagregant, antihipertensive, statine etc.).

Demențele vasculare

- a. Se recomandă tratamentul de prevenție secundară a accidentelor vasculare cerebrale de toate tipurile, pentru a limita deteriorarea cognitivă în continuare a acestor pacienți (antiagregante, statine, antihipertensive etc.).
- b. Inhibitorii de colinesteraze. Pentru pacienții cu demențe vasculare pot fi folosiți donepezilul (5-10 mg doză zilnică), rivastigmina (6-12 mg doză zilnică) sau galantamina (16-24 mg doză zilnică). Aceștia vor fi asociați tratamentului de prevenție secundară. Donepezilul beneficiază de cele mai multe studii, cu un grad de recomandare de nivel B pentru demența vasculară ușoară sau moderată (3).
- c. Pentru boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară se recomandă folosirea galantaminei (16-24 mg doză zilnică), conform unui studiu randomizat, dublu-orb, placebo-controlat (19). Va fi asociată tratamentului de prevenție secundară.
- d. Memantina (10-40 mg doză zilnică) se recomandă ca medicație de a doua alegere în

- demențele vasculare, asociată tratamentului de prevenție secundară. Două studii randomizate, dublu-orb, placebo-controlate au demonstrat că memantina ameliorează tulburarea cognitivă și tulburarea de comportament a pacienților cu demență vasculară (20, 21).
- e. Extractul standardizat de Ginkgo biloba (și nu suplimentele alimentare cu Ginkgo biloba, care conțin și componente chimice ce pot determina uneori reacții adverse semnificative sau interacțiuni medicamentoase importante, în special cu anticoagulatele) poate fi recomandat în asociere cu terapia de prevenție secundară, ca medicație de a treia alegere, atunci când inhibitorii de colinesteraze și memantina nu au fost eficiente sau au generat efecte adverse (22).

Alfa-sinucleinopatiile (demența cu corpi Lewy și demența asociată bolii Parkinson)

- a. Rivastigmina (doză zilnică de 6-12 mg) este medicația de primă alegere. Rivastigmina beneficiază de grad de recomandare de nivel A pentru demența din alfa-sinucleinopatii (3).
- b. Donepezilul (doză zilnică de 5-10 mg) poate fi recomandat ca medicație de a doua alegere, atunci când rivastigmina nu este eficientă sau produce efecte adverse. Donepezilul beneficiază de un grad de recomandare de nivel B pentru demența asociată bolii Parkinson (5).

Demența fronto-temporală

- a. Inhibitorii de colinesteraze nu sunt recomandați în demența fronto-temporală (grad de recomandare de nivel C pentru ineficacitate).
- b. Antidepresivele, în special inhibitorii de recaptare a serotoninei, pot fi recomandați în demența fronto-temporală, deși nu sunt suficiente studii care să stabilească un grad de recomandare (23).

Demențe de alte etiologii

În funcție de etiologie, se recomandă terapie specifică (spre exemplu compensarea funcției tiroidiene în hipotiroidii, administrarea de vitamină B12 în deficitul de vitamină B12, tratament chelator de cupru în boala Wilson, tratament antibiotic în sifilis etc.).

2. Terapia medicamentoasă a simptomelor necognitive

Se recomandă ca pentru cazurile de demență care se însoțesc de simptomatologie psihiatrică să se facă obligatoriu și consult psihiatric.

- a. în cazul simptomelor psihotice (de exemplu halucinații, idei delirante, etc.) se recomandă

administrarea de antipsihotice, începând cu doză mică, care se crește treptat la nevoie:

- Risperidona (doză zilnică 0,5-2 mg) este medicația de primă alegere (24).
- Haloperidolul și thioridazinul pot fi recomandate ca medicație de a doua alegere (25), în cazul în care risperidona nu este eficientă sau produce reacții adverse. În acest caz se vor monitoriza posibilele complicații ale tratamentului (cardiovasculare, sindroame parkinsoniene etc.)
- Quetiapină, ziprasidon și clozapină pot fi recomandate ca medicație de a treia alegere (25), în anumite cazuri, luându-se în considerare posibilele efecte adverse specifice fiecărui preparat.
- În cazul simptomelor psihotice asociate a-sinucleinopatiilor se pot recomanda clozapină sau quetiapină, luându-se în considerare posibilele efecte adverse specifice fiecărui preparat. Clozapina beneficiază de un grad de recomandare de nivel B pentru această situație, iar quetiapina de nivel C (5).

Cu toate acestea, antipsihoticele, atât cele convenționale cât și cele atipice, trebuie administrate cu grijă, întrucât pot determina efecte adverse semnificative (nivel de evidență A).

- b. Pacienții cu demență care asociază și depresie se recomandă să fie tratați cu inhibitori de recaptare a serotoninei sau moclobemid (26), dar nu în asociere cu cele două, ca medicație de primă alegere. Ca medicație de a doua alegere pot fi folosiți mirtazapina sau trazodona.

c. Pentru agitația pacienților cu demență, se recomandă ca medicație de primă alegere trazodona sau inhibitorii de recaptare a serotoninei (26). Ca medicație de a doua alegere pentru agitație, în cazul în care cea de primă alegere nu e eficientă sau generează reacții adverse, se pot folosi antiepilepticele ca valproatul (27) sau carbamazepina (28) și benzodiazepinele.

- d. Insomnia pacienților cu demență se recomandă a fi tratată cu zolpidem (29) sau trazodonă (30).

3. Terapia nemedicamentoasă

În combinație cu terapia medicamentoasă, în formele ușoară și medie de demență se recomandă programe de antrenament cognitiv, exerciții psihomotorii, alte forme de terapie (socială, ocupațională, prin muzică, etc.). De asemenea, în formele medii și grave, pacienții cu demență au nevoie de un însoțitor permanent. În formele grave, terminale, pacienții cu demență se recomandă a fi spitalizați în instituții medicale destinate bolnavilor cronici, pe durată nelimitată, din cauza lipsei de independență și a multiplelor complicații medicale pe care le pot suferi. □

REFERENCES

1. Lobo A, Lanner LJ, Fratigioni L – Prevalence of dementia and major subtypes in Europe a collaborative study of population based cohorts, neurologic disease in the elderly research group. *Neurology*, 54, S4-S9, 2000.
2. Ropper AH, Brown RH – Adams and Victor's principles of neurology (8-th edition), McGraw-Hill, 2005.
3. European Handbook of Neurological Management, edited by R Hughes, M. Brainin and NE Gilhus (European Federation of Neurological Societies), Blackwell Publishing, 2006.
4. American Academy of Neurology (AAN) – Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 56: 1143-1153, 2001.
5. American Academy of Neurology – National Guideline Clearinghouse (NGC). Guideline synthesis: Alzheimer's disease and related dementias. Rockville (MD), 2006.
6. American Psychiatric Association – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4, Washington DC American Psychiatric Association, 2000.
7. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E – Mild cognitive impairment: clinical characterisation and outcome. *Archives of Neurology*, 56, 303-308, 1999.
8. Blennow K, Hampel A – Cerebrospinal fluid markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet, Neurol* 2, 605-613, 2003.
9. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM – Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *x*, 34, 939-944, 1984.
10. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A – Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250-260, 1993.
11. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry E.K, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos R.A, Wilcock GK, Jellinger KA, and Perry RH – Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124, 1996.
12. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of Neurology. Neurosurgery, and Psychiatry*, 57, 416-418, 1994.
13. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Alexandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H – A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 13, 43-54, 2006.
14. Muresanu DF, Rainer M, Moessler H – Improved global function and activities of daily living in patients with AD: a placebo-controlled clinical study with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *J Neural Transm, Suppl* 62, 277-85, 2002.
15. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt R, Taneri Z, Winterer W, Koper D, Kasper S, Rainer M, Moessler H – A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*, 16, 253-63, 2001.
16. Kanowski S, Hoerr R – Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia: intent-to-treat analyses of a 24-week, multi-center, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Pharmacopsychiatry*, 36, 297-303, 2003.
17. Mazza M, Capuano A, Bria P, Mazza S – Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur J Neurol*, 13, 981-985, 2006
18. Vellas B, Andrieu S, Ousset PJ, Ouzid M, Mathiex-Fortunet H – The GuidAge study: Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761(R) for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology*, 67, S6-S11, 2006.
19. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV – Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*, 359, 1283-1290, 2002.
20. Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A – A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*, 17, 297-305, 2002.
21. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F – Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM300). *Stroke*, 33, 1834-1839, 2002.
22. Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R – Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry*, 29, 47-56, 1996.
23. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL – Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 58, 212-216, 1997.
24. Burns A, De Deyn PP – Risperidone for the treatment of neuropsychiatric features in dementia. *Drugs Aging*, 23, 887-896, 2006.
25. Lacasse H, Perreault MM, Williamson DR – Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients. *Ann Pharmacother*, 40, 1966-1973, 2006.
26. Starkstein SE, Mizrahi R – Depression in Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother*, 6, 887-895, 2006.
27. Lonergan E.T, Luxenberg J – Valproate preparations for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2. Art. No.: CD003945. DOI:10.1002/14651858.CD003945.pub2.
28. Olin JT, Fox LS, Pawluczyk S, Taggart NA, Schneider LS – A pilot randomized trial of carbamazepine for behavioural symptoms in treatment-resistant outpatients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 9,400-405, 2001.
29. Shelton PS, Hocking LB – Zolpidem for dementia-related insomnia and nighttime wandering. *Ann Pharmacother*, 31, 319-322, 1997.
30. Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, Berisford MA, Mahler ME – A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, 5, 60-69, 1997.