Časná diagnostika Alzheimerovy nemoci ve světle nových diagnostických kritérií

MUDr. Martin Vyhnálek[1, 2], MUDr. Jan Laczó, Ph.D.[1, 2], Mgr. Tomáš Nikolai[1, 2], MUDr. Kateřina Sheardová[2], doc. MUDr. Jakub Hort, Ph.D.[1, 2]

[1]Kognitivní centrum, Neurologická klinika, Univerzita Karlova v Praze, 2. LF a FN v Motole, Praha

[2]Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

V roce 2011 byla po téměř 30 letech publikována nová diagnostická kritéria Alzheimerovy nemoci (AN) kladoucí důraz na časnou diagnostiku s využitím nejnovějších metod. Kromě demence při AN byla nově definována i diagnostická kritéria časných stadií (preklinické AN a mírné kognitivní poruchy při AN). V článku shrnujeme principy diagnostiky dle nových kritérií a jejich praktický význam. Na závěr připojujeme doporučení pro diagnostiku AN v běžné klinické praxi.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, mírná kognitivní porucha, biomarkery, diagnostická kritéria.

Early diagnosis of Alzheimer's disease in the light of new diagnostic criteria

New Alzheimer´s disease (AD) criteria emphasizing early diagnosis with the use of biomarkers have been published in 2011. Besides the revised criteria for dementia due to AD, the new concept of preclinical AD and of Mild cognitive impairment due to AD has been defined. This paper summarizes the principles of diagnosis according to the new criteria and their practical significance. We propose a diagnostic procedure of AD useful in routine clinical practice.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, mild cognitive impairment, biomarkers, diagnostic criteria.

Neurol. prax 2012; 13(6): 334–337

Seznam zkratek

AN – Alzheimerova nemoc
MCI – mírná kognitivní porucha
LBD – demence s Lewyho tělísky
FTLD – frontotemporální lobární degenerace
FDG-PET – vyšetření pozitronovou emisní tomografií se značenou glukózou

Úvod

V souvislosti se stárnutím populace se začíná mluvit o novodobé epidemii demence. Alzheimerova nemoc (AN) je její nejčastější příčinou. Od vydání diagnostických kritérií NINCDS-ADRDA v roce 1984 (McKhann, 1984) výrazně pokročila míra znalostí o patofyziologii a klinické manifestaci této choroby a došlo též k rozvoji nových diagnostických metod. Současně byly lépe definovány další klinické jednotky způsobující jiné degenerativní demence (demence s Lewyho tělísky – LBD, frontotemporální lobární degenerace – FTLD). Byly charakterizovány biochemické, morfologické a klinické biomarkery AN umožňující časnou diagnostiku.

Nejnovější poznatky byly reflektovány i v terapii. Nově vyvíjené léky přímo zasahují do patofyziologie rozvoje AN a dle posledních informací se zdá, že jejich efekt je zejména v časných stadiích onemocnění.

Z výše zmíněných důvodů byla v roce 2011 publikována nová diagnostická kritéria AN a to nejen pro demenci při AN (McKhann, 2011), ale i pro časná stadia AN a to pro použití v klinické praxi i ve výzkumu. V následujícím textu Vás seznámíme s jejich základními principy a přínosem pro každodenní praxi.

Stadia Alzheimerovy nemoci: (viz tabulka 1)

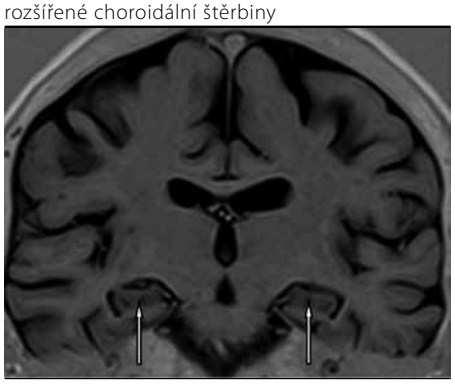
V současnosti je známo, že patofyziologické a patologické změny u AN začínají již několik desítek let před vznikem demence. Rozlišují se 3 stadia Alzheimerovy choroby:

- ***Preklinické stadium AN:*** v tomto stadiu má pacient v mozku již přítomné patologické známky AN, avšak nemá ještě žádné subjektivní ani objektivní příznaky kromě malých odchylek, které lze objektivizovat zejména komplexními kognitivními úlohami popřípadě pomalým zhoršováním v čase při opakovaných neuropsychologických vyšetřeních. Diagnóza AN v tomto stadiu nemá aktuálně bezprostřední terapeutické implikace a je důležitá zejména z hlediska výzkumu. Vzhledem k velmi diskrétní klinické manifestaci je v diagnostice klíčové využití biochemických a funkčních zobrazovacích biomarkerů (Sperling, 2011). Podrobnější informace přesahují rozsah tohoto článku.
- Ve stadiu ***mírné kognitivní poruchy*** (***MCI*** – z anglického mild cognitive impairment) je pacient ještě plně soběstačný, ale stěžuje si na nově vzniklou poruchu kognice (popřípadě je tato porucha udávána jeho okolím).

Tabulka 1. Stadia Alzheimerovy nemoci

Stadia AN	Definice	Možnosti diagnostiky AN
Preklinické stadium	Klinicky asymptomatický pacient se známkami ukládání beta amyloidu popř. (fosfo) tau proteinu v mozku	Biomarkery (t. č. výzkumný koncept, bez bezprostředního klinického využití)
Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově nemoci	Pacient s detekovatelným nově vzniklým kognitivním deficitem způsobeným AN patologií, dosud však zcela soběstačný	Podrobné neuropsychologické vyšetření v kombinaci se zobrazovacími metodami (zejména MR) a biomarkery
Demence při AN	Pacient s nově vzniklým déletrvajícím kognitivním deficitem vyvolaným Alzheimerovskými změnami a způsobujícím alteraci denních aktivit	Anamnéza, orientační neuropsychologické vyšetření, zobrazovací metody mozku; možné potvrzení pomocí dalších biomarkerů

Obrázek 1. Oboustranná hipokampální atrofie u pacienta s MCI při AN – povšimněte si zejména rozšířené choroidální štěrbiny



Tento deficit je objektivizovatelný neuropsychologickým vyšetřením, na kterém pacient skóruje patologicky ve srovnání s věkově vázanými kontrolami.

Pacienti s MCI jsou heterogenní skupina a pouze u části z nich je MCI projevem patologie AN. Dalšími příčinami jsou ostatní degenerativní onemocnění (LBD, FTLD), cévní onemocnění mozku či další interní onemocnění (např. diabetes mellitus, jaterní či renální selhání). Cca 15 % pacientů s MCI konvertuje každoročně do demence, určitá část zůstává dlouhodobě stabilní a malá část pacientů se může opět normalizovat. V současné době je hlavní snahou vybrat mezi skupinou MCI pacientů ty, u nichž je porucha kognice projevem AN a kteří tedy mají výrazné riziko budoucího rozvoje demence při AN. Z tohoto důvodu byla nově definována diagnostická jednotka „MCI při AN" (v angličtině MCI due to AD), kterou popisujeme níže.

- Ve stadiu ***demence*** je pacient s AN v důsledku postižení mozku již alterován v některých aktivitách denního života. Aktuálně je demence považována za vyvrcholení patologických procesů u AN a zdá se, že výraznější terapeutické ovlivnění průběhu onemocnění je v tomto stadiu již obtížné.

Stručná patofyziologie Alzheimerovy nemoci

Jednou z prvních detekovatelných změn v mozku pacientů s AN je ukládání beta amyloidu a tvorba senilních (neuritických) plak, které začíná v preklinickém stadiu již cca 15 let před začátkem demence. Tento proces lze zobrazit in vivo pomocí speciálních PET ligandů (např. florbetapir) a později se odráží také ve složení mozkomíšního moku.

Ukládání beta amyloidu je následováno intraneuronální akumulací tau proteinu a jeho hyperfosforylované formy – fosfo tau proteinu, což je také detekovatelné v mozkomíšním moku. Zatímco zvýšení tau proteinu je považováno za nespecifický marker neuronálního postižení, elevace fosfo tau je relativně specifickou známkou AN. Kombinace zvýšeného fosfo tau a sníženého beta amyloidu v mozkomíšním moku má cca 90 % senzitivitu a specificitu pro diagnózu AN ve fázi počínající demence (Hort, 2007). I přesto, že část pacientů s frontotemporální lobární degenerací může mít elevaci tau a fosfotau, je senzitivita a specificita těchto 2 biomarkerů pro odlišení obou demencí kolem 80 %, řádově zvýšený tau protein je specifický pro prionová onemocnění (van Harten, 2011).

Hromadění fosfo tau proteinu vede k buněčné dysfunkci a následné apoptóze. Tento úbytek buněk je detekovatelný ve formě hypometabolizmu na funkčním vyšetření FDG-PET a ve formě snížené perfuze na perfuzním SPECT. Následně je viditelný i ve formě lokalizované a později i generalizované atrofie na vyšetření MR (a částečně i CT) mozku.

U většiny pacientů s AN je maximum neuropatologických změn v časných stadiích lokalizováno v meziotemporálních oblastech – proto jsou téměř konstatně prvními známkami na zobrazovacích vyšetřeních hypometabolizmus v těchto oblastech či atrofie hipokampu korelující s poruchou paměti. V běžné klinické praxi můžeme pro zhodnocení hipokampální atrofie (viz obrázek 1) použít jednoduchou Scheltensovu vizuální škálu (podrobněji viz http://www.radiologyassistant.nl/en/43dbf6d-16f98d#a445b14a5e5f55).

Principy nových diagnostických kritérií demence při Alzheimerově nemoci (McKhann, 2011)

Nová diagnostická kritéria demence při AN vycházejí z původních kritérií NINCDS-ADRDA, tato kritéria aktualizují, rozvíjejí dle nových poznatků a do diagnostického procesu zapojují biomarkery (měřitelný a kvantifikovatelný biologický parametr).

Dle nových kritérií je diagnóza AN čtyř stupňový proces:

- ***Stanovení přítomnosti demence:*** víceméně odpovídá původní definici – déletrvající nově vzniklé zhoršení kognice alespoň ve 2 kognitivních doménách (popř. v 1 kognitivní doméně spojené s poruchou chování či osobnosti) vedoucí k poruše soběstačnosti. Oproti minulé verzi diagnostických kritérií již není striktně vyžadována přítomnost poruchy paměti a rovněž poruchy osobnosti či chování jsou v tomto konceptu stavěny na úroveň kognitivní domény.
- ***Určení AN jako příčiny demence běžnými klinickými metodami –*** v rámci tohoto kroku je definována diagnóza:
  - ***„pravděpodobné demence při AN"*** jako:
    - přítomnost demence dle bodu 1,
    - anamnéza postupného vzniku a zhoršování,
  - ***dominující porucha paměti***, nově z hlediska klinického připouští nová klasifikace i ***neamnestické formy*** (dominující anomie, vizuospaciální deficit či exekutivní dysfunkce),
  - ***nepřítomnost*** výraznějších vaskulárních změn, nepřítomnost známek svědčících pro LBD, FTLD či jinou etiologii, nepřítomnost dalšího onemocnění či farmakoterapie, které by mohly významněji ovlivnit kognici;
  - a diagnóza ***„možná demence při AN"*** pro pacienty s typickým klinickým profilem, ale atypickým (rychlý začátek) či neznámým průběhem choroby popř. pro pacienty se smíšenou etiologií obtíží (se známkami cerebrovaskulárního postižení, známkami LBD či jiným onemocněním CNS ovlivňujícím kognici).
- ***Určení eventuální zvýšené pravděpodobnosti přítomnosti AN –*** nově definovaná diagnostická kategorie ***„pravděpodobná demence při AN se zvýšenou mírou diagnostické jistoty"*** platí pro pacienty:
  - s klinicky dokumentovaným zhoršování v čase na opakovaných kontrolách,
  - nebo s prokázanou autozomálně dominantní mutací způsobující AN.
- ***Určení pravděpodobnosti přítomnosti AN patologie v mozku na základě zhodnocení biomarkerů***

Tabulka 2. Aktuálně používané biomarkery přítomnosti AN změn v mozku

Markery ukládání amyloidu β (Aβ) v mozkové tkáni
■ snížení Aβ42 v mozkomíšním moku ■ pozitivní vyšetření PET s Aβ vážícími ligandy (t.č. v ČR nedostupné)
Markery neuronálního poškození a neurodegenerace
■ zvýšení tau a fosfo tau v mozkomíšním moku ■ hypometabolizmus v temporálním a parietálním kortexu na FDG-PET ■ temporální a parietální atrofie na MRI mozku

Tabulka 3. Návrh vyšetření pro diagnostiku AN v běžné praxi v ČR

	Vyšetření	Typický výsledek u pacientů s AN ve stadiu MCI či demence	Význam vyšetření, komentář
Vyšetření doporučená v rutinní praxi	Anamnéza	Postupný začátek a zhoršování kognitivního deficitu, dominující porucha paměti	
	Neurologické vyšetření	Ve stadiu MCI a časné demence bez topického nálezu	Pozitivní topický nález poukazuje na pravděpodobný podíl jiné patologie (např. parkinsonský sy. u LBD, lateralizace u vaskulární složky, axiální jevy u FTLD)
	Kognitivní vyšetření	Dominující porucha paměti, dále přítomnost postižení dalších domén. Možnost atypických forem (anomická, vizuospaciální)	Podrobné neuropsychologické vyšetření vhodné ve stadiu MCI, u pacientů s demencí často postačující vyšetření screeningové kognitivním neurologem či psychiatrem
	Zobrazovací metoda mozku	Atrofie s převahou mediotemporálně a parietálně, nepřítomnost jiných změn	MR doporučeno u MCI, u demence vhodné mininimálně CT mozku; v běžné klinické praxi možnost zhodnocení atrofie vizuálními škálami
	Základní laboratorní vyšetření včetně hormonů šž, v indikovaných případech hladina B12, sérologie infekcí (lues, lyme)	Normální u AN ve stadiu MCI i demence	Vyloučení jiné příčiny kognitivního deficitu, záchyt komorbidity zhoršující klinický obraz
Vyšetření indikovaná ve specifických případech	Vyšetření mozkomíšního moku včetně stanovení biomarkerů neurodegenerace (beta amyloid, tau a fosfo tau)	Normální cytologický nález. Snížení beta amyloidu a zvýšení tau a fosfo tau je pro AN charakteristické	Vyloučení zánětu CNS, potvrzení AN
	Funkční zobrazovací metody (FDG-PET, perfuzní SPECT)	Regionální hypoperfuze či hypometabolizmus mediotemporálně a parietálně	Potvrzuje lokalizovanou dysfunkci před vznikem atrofie, indikace např. v dif. dg. s FTLD či depresí

Tabulka 4. Nově zaváděné diagnostické termíny a návrh jejich překladu do českého jazyka

Originální anglický název	Navrhovaný český ekvivalent
MCI due to AD	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově chorobě
MCI due to AD – core clinical criteria	Mírná kognitivní porucha při Alzheimerově chorobě splňující základní klinická kritéria
Probable AD dementia with increased level of certainty	Pravděpodobná demence při Alzheimerově chorobě se zvýšenou mírou diagnostické jistoty
Possible AD dementia with evidence of the AD pathophysiological process	Možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN
Pathophysiologically proved AD dementia	Patofyziologicky potvrzená demence při AN
Dementia unlikely to be due to AD	Demence pravděpodobně nezpůsobená AN

Pro účely diagnostiky AN ve stadiu demence i MCI byly biomarkery rozděleny do 2 skupin – markery ***ukládání beta amyloidu a markery neuronálního poškození*** (tabulka 2). Výsledky biomarkerů mohou u pacientů s pravděpodobnou demencí při AN buď zcela ***jasně podporovat diagnózu*** AN (v případě pozitivity markerů ukládání beta amyloidu i neuronálního poškození), mohou diagnózu ***podporovat částečně*** (při pozitivitě jedné ze skupin biomarkerů) nebo mohou naopak diagnózu AN činit ***velmi málo pravděpodobnou*** (při jasné negativitě obou skupin biomarkerů).

Zajímavá je nově zavedená diagnostická kategorie ***„možná demence při AN s průkazem patofyziologického procesu AN“*** určená pro pacienty ***klinicky*** splňující kritéria ***nealzheimerovské demence***, u nichž jsou nicméně buď pozitivní biomarkery AN či jsou prokázány neuropatologické změny AN v mozku při pitvě či biopsii.

Použití biomarkerů v diagnostice demence při AN je nadále nepovinné a doporučené spíše pro výzkumné účely či u atypických případů.

Další diagnostické skupiny

Jako ***„patofyziologicky potvrzená demence při AN“*** bývá označována demence splňující klinická kritéria a navíc potvrzená patologicky.

Jako ***„demence pravděpodobně nezpůsobená AN“*** je označována demence, která:

- buď nesplňuje klinická kritéria AN,
- nebo je zcela vysvětlitelná jinou příčinou, která má minimální překryvy s AN (např. Huntingtonova chorea či demence při HIV),
- nebo demence, u které jsou ***negativní obě skupiny biomarkerů AN*** a to bez ohledu na to, zda splňuje či nesplňuje klinická kritéria demence při AN.

Principy nových diagnostických kritérií „MCI při AN“ (MCI due to AD) (Albert, 2011)

Jako ***MCI při AN*** bývá označována časná symptomatická fáze AN, kdy má pacient kognitivní deficit, který je důsledkem AN patologie, ale je ještě zcela soběstačný. Koncept ***MCI při AN*** se snaží mezi heterogenní skupinou pacientů s MCI selektovat jedince s přítomností AN patologie.

Principem diagnostického procesu této entity je:

- ***potvrzení obecné diagnózy MCI*** dle definice uvedené v části II; v diagnostice ***MCI při AN*** je dále cenný průkaz dominující poruchy paměti; pro interpretaci neuropsychologického vyšetření nejsou stanovena striktní cut-off kritéria ani jednotný protokol vyšetření a je ponecháno místo pro klinický úsudek,
- ***vyloučení jiné etiologie*** MCI než AN (zejména za pomocí klinického vyšetření, zobrazovacích a laboratorních metod) – např. vaskulární etiologie, LBD, FTLD,
- ***potvrzení longitudinálního zhoršování v čase.***

Při splnění kritérií 1–3 mluvíme o tzv. ***„MCI při AN splňující základní klinická kritéria“***.

- ***Zvýšení pravděpodobnosti přítomnosti AN patologie za pomocí biomarkerů.*** Pro účely diagnostiky ***MCI při AN*** se používají stejné biomarkery jako pro demenci na podkladě AN (tabulka 2), rovněž principy jejich interpretace jsou stejné jako pro demenci při AN – nejvyšší pravděpodobnost AN etiologie je u pacientů s pozitivitou obou skupin biomarkerů, nižší při pozitivitě pouze jedné skupiny, naopak negativita obou skupin biomarkerů činí diagnózu MCI při AN nepravděpodobnou. Rutinní použití biomarkerů není v tuto chvíli pro běžnou klinickou praxi doporučováno.

Pravděpodobnost AN patologie u pacientů s MCI zvyšuje též nález autozomálně dominantní mutace způsobující AN.[1]

Závěr a doporučení pro současnou klinickou praxi

Nová diagnostická kritéria posunují možnosti diagnostiky AN do časných stadií, reagují na nejnovější koncept kontinua preklinického stadia, mírné kognitivní poruchy a demence při AN a zapojují nejnovější diagnostické metody včetně biomarkerů. Jejich použití bude nabývat na významu v souvislosti s vývojem nových léků zasahujících do patofyziologických dějů AN.

Na základě nových diagnostických kritérií a po zohlednění aktuálních evropských doporučení (Hort, 2010) navrhujeme pro klinickou praxi tato vyšetření (tabulka 3).

Vyšetřování likvoru navrhujeme v rutinní klinické praxi nadále provádět k vyloučení zánětlivé či paraneoplastické etiologie. Měření tripletu je v tuto chvíli k dispozici pouze ve specializovaných centrech a není rutinně hrazeno ze zdravotního pojištění. Jeho indikaci doporučujeme v současnosti u mladých pacientů a atypických případů. Měření tau proteinu je též velmi přínosné v kombinaci s proteinem 14–3-3 v diagnostice prionových onemocnění.

Finančně podpořeno z projektu FNUSA-ICRC (no. CZ.1.05/1.1.00/02.0123) z Evropského fondu regionálního rozvoje a z grantu IGA NT 11225–4.

1. Genotyp Apo E 4 je v nových diagnostických kritériích považován za málo specifický a není zahrnut do diagnostického algoritmu ve fázi MCI ani ve fázi demence.

Literatura

1. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 270–279.
2. Braak H, Braak E. Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes. Neurobiol Aging. 1995; 16(3): 271–278;
3. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I, Sorbi S, Scheltens P. EFNS Scientist Panel on Dementia. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2010; 17(10): 1236–1248.
4. Hort J, Glosová L, Vyhnálek M, Bojar M, Škoda D, Hladíková M. Tau protein a beta amyloid v likvoru u Alzheimerovy choroby Cesk Slov Neurol N 70, 2007, 1: 30–36.
5. 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. Neurology. 1984; 34(7): 939–944.
6. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 263–269.
7. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. 2011; 7(3): 280–292.
8. van Harten AC, Kester MI, Visser PJ, Blankenstein MA, Pijnenburg YA, van der Flier WM, Scheltens P. Tau and p-tau as CSF biomarkers in dementia: a meta-analysis. Clin Chem Lab Med. 2011; 49(3): 353–366.

Článek doručen redakci: 1. 8. 2012
Článek přijat k publikaci: 22. 10. 2012

MUDr. Martin Vyhnálek
Neurologická klinika FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
martin.vyhnalek@fnmotol.cz

Časopis ***Neurológia*** **PRE PRAX** a spoločnosť SOLEN vyhlasujú súťaž

CENA ARNOLDA PICKA

za najlepšiu informáciu z praxe publikovanú v roku 2012 v časopise

Neurológia PRE PRAX

Redakčná rada časopisu Neurológia pre prax vyhlásila súťaž o najlepšiu prakticky orientovanú prácu či príspevok z praxe (kazuistiku, videokazuistiku) publikovanú v roku 2012 v časopise Neurológia pre prax.

Všetky práce od slovenských autorov publikované v roku 2012 v časopise Neurológia pre prax v príslušnej rubrike budú do súťaže zaradené automaticky. Práce vyhodnotí redakčná rada, ktorá tajným hlasovaním rozhodne o víťaznej publikácii.

Víťazná práca bude vyhlásená na Sympóziu praktickej neurológie – Neurológia pre prax v roku 2013.

SOLEN
MEDICAL EDUCATION