

Raskt progredierende demens En kasuistikk

GerIT 07.03.17

Ingrid Wiig

Konst. Overlege Avdeling for geriatri

Kasuistikk

- Bakgrunn: «Jorun» 68 år gammel. Gift, 3 voksne barn. Uførepensjonert pga muskel/skjelettplager, tidligere koldjomfru på stort hotell. Til sammen 10 års skolegang
- Tidligere sykdommer: Diabetes type II. Hypertensjon. Muskel/skjelettplager. Nylig innlagt med pneumoni og akutt forvirring, utskrevet fra lungeavdelingen for en uke siden

Hereditet

- Joruns mor fikk sannsynlig demens da hun var i 70-årene
- Broren hennes har fått Alzheimers sykdom i 70-årene

Poliklinisk konsultasjon 1 uke etter utskriving fra lungeavd.

- Henvist fra fastlege for 2 måneder siden
- Problemstilling: nedsatt hukommelse. Stort funksjonstap siste 6 måneder
- MMS hos fastlege 16/30, Klokketest 3/5 (klarte ikke plassere visere)
- MR caput poliklinisk beskrevet som aldersnormal

Medikamenter:

- Insulatard 8E morgen, 12 E kveld
- Humalog før måltid
- Valsartan 160 mg x1
- Lipitor 60 mg x 1
- Aclasta 5 mg/100 ml /1 x året
- Sarotex 10 mg vesp
- Calcigran forte 1000/800 E x1

Pårørendeopplysninger

- Debut for ca 1 år siden (døtre), evt 6 mnd (ektefelle)
- Snikende debut av redusert korttidshukommelse
- Svært velfungerende inntil for 2 måneder siden, senere stort funksjonsfall
- Siden utskrivelse fra lungeavd. hatt vedvarende vrangforestillinger/forvirringstilstand

Status nå

- Svingende humør, fra euforisk til mistenksom og amper
- Snakker usammenhengende setninger, har tydelig ordletingsvansker. Erstatter ord med fraser som "den derre der der" o.l.
- Plukker mye på klær, ting som ligger på bordet m.m.
- Upassende latter/fnising
- Ikke orientert for egne data, kjenner fødselsdato, men ikke alder. Kjenner ikke eget yrke, har problemer med å beskrive skolegang. Angir feil antall barn og barnebarn

Kognitive tester.

- Blir veldig sint underveis nekter å fortsette
- MMSE-NR3: 11/30
- Klokketest: 1/5
- Har tydelig afasi, lar seg ikke teste

Første vurdering

- Pre-eksisterende kognitiv svikt forut for pneumoni for 3 uker siden. Fremstår nå som vedvarende delirisk. Greier ikke å holde oppmerksomhet under samtale, snakker usammenhengende, sier ting helt uten mening
- Innlegges for videre utredning av årsak til forvirringstilstand
- Uholdbar hjemmesituasjon, omsorgsnivå må avklares

Plan for utredning

- Medisinsk avklaring i forhold til delirium vs rask progredierende kognitiv svikt

Medisinsk avklaring

- Delirium?
 - Fyller kriterier?
 - Utløsende årsaker?
 - Underliggende kognitiv svikt med delirium på toppen?
 - Har hun APSD?

Somatisk undersøkelse

- BT liggende: 119/59 (p 68). Umiddelbart stående: 95/70 (p76). Tilbake til utgangsverdi etter 3 minutt
- Smerter i lumbalcolumna siste par dager
- Cor: liten holosystolisk bilyd p.m. apex
- Nevrologisk us ua, ingen tremor, rigiditet eller spastisitet
- SPPB 11/12
- Ganghastighet: 0,87 m/s. Gripestyrke: 14 kg.

Supplerende undersøkelser

- Blodprøver: Normal innkomstscreening
- Urin-stix: Negativ
- EKG: normalt

Raskt progredierende demens (RPD).

- Subakutt sykehistorie, akselerert funksjonssvikt over kortere tid enn 2 år

De Soto 2008

Table 2. Frequency of Rapidly Progressive Alzheimer Disease (rpAD) in Longitudinal, Cross-sectional, and Retrospective Clinical Studies

Source	MMSE Score Point Decrease Defining rpAD	Patients With rpAD, No. (%)
Carcaillon et al, ⁴² 2007	>3.0/y	83/254 (33.9)
Cortes et al, ⁴⁸ 2008	>4.5/y	74/686 (10.8)
Ballard et al, ⁵⁰ 2001	>4.0/y ^a	61/101 (60.4)
Wallin et al, ⁴⁹ 2010	>4.9/y ^d	12/151 (8.3)
Ballard et al, ⁵⁰ 2001	>7.0/y ^a	32/101 (31.7)
Dumont et al, ⁴³ 2005	40/6 mo	79/312 (24.8)
Soto et al, ⁴⁷ 2008	Multiple definitions, consensus proposal: >3.0/6 mo	(9.5-54.0)
Soto et al,⁵¹ 2008	>4.0/6 mo	77/565 (13.6)

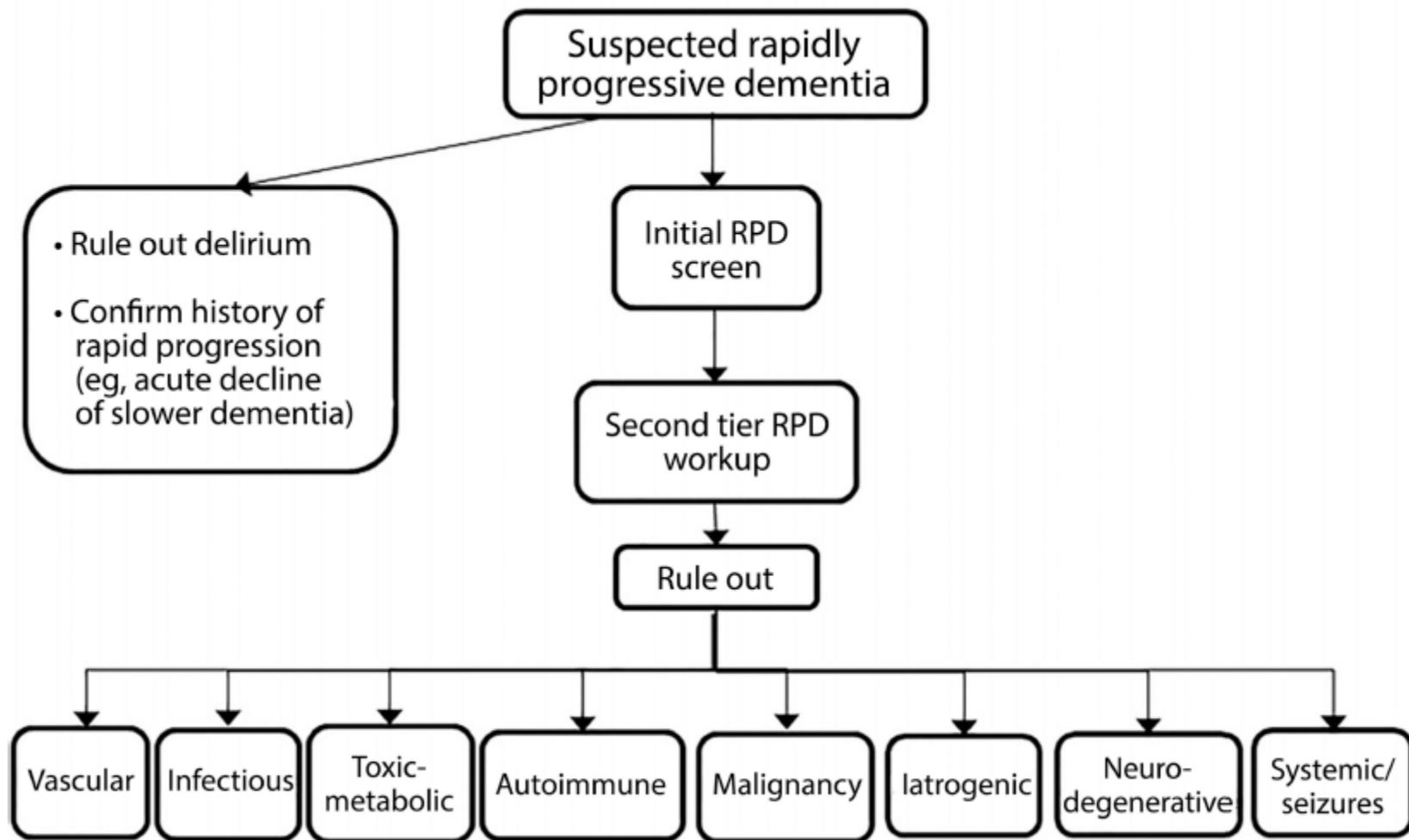
Abbreviation: MMSE, Mini-Mental State Examination.

^a Not explicitly defined. The values are observations.

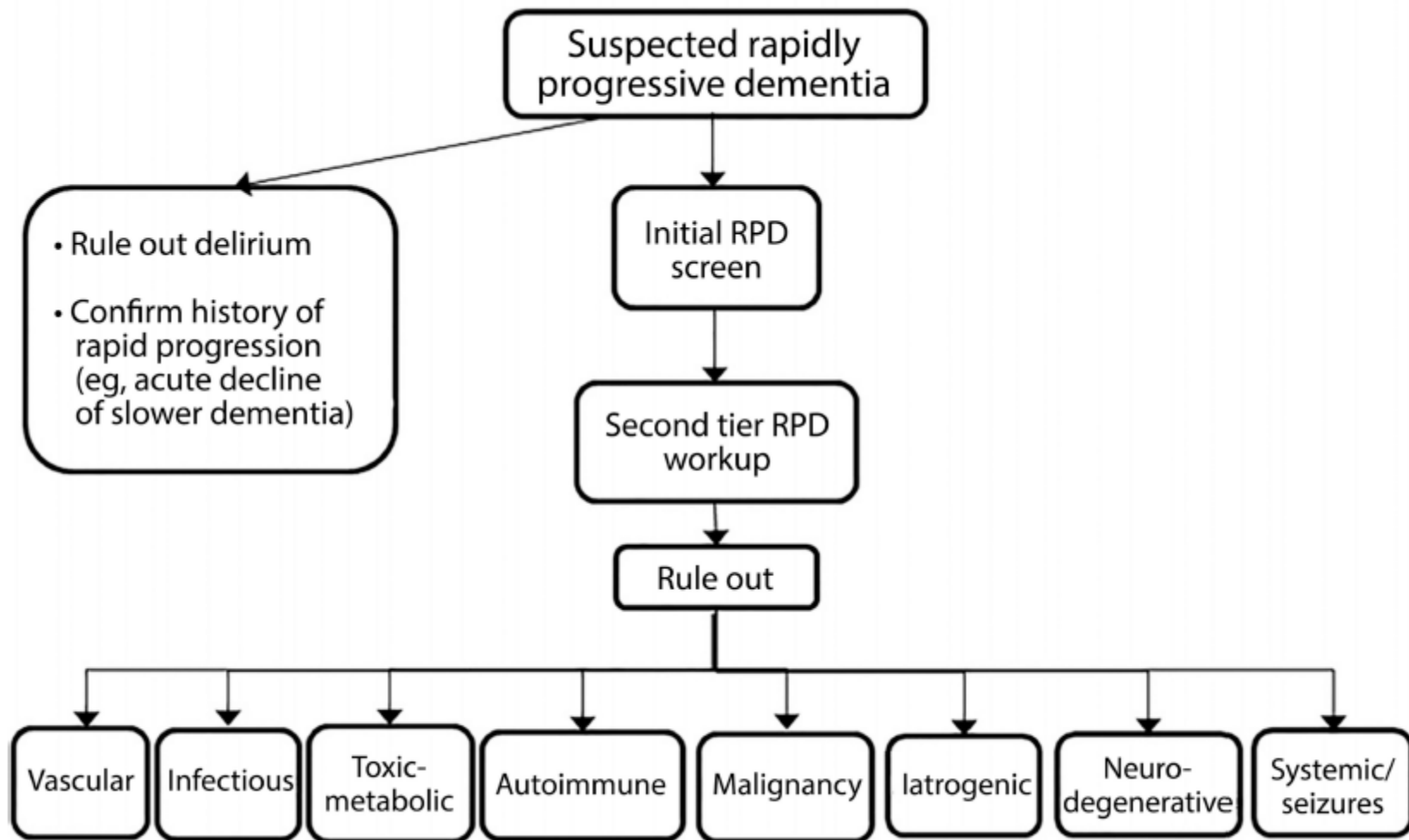
^d Special cluster of cerebrospinal fluid markers.

Creutzfeldt Jakobs Sykdom.

- Progressiv neuropsykiatrisk sykdom/ demens > 6 måneders varighet
- Kliniske manifestasjoner
 - Myoklonus
 - Syns- og cerebellare forstyrrelser
 - Pyramidal eller ekstrapyramidal dysfunksjon
 - Akinetisk mutisme
- Karakteristiske EEG - forandringer
- Spinalvæskefunn; total-tau sterkt forhøyet, protein 14-3-3
- Cerebrale MR-funn
- Endelig og sikker diagnose ved hjernebiopsi/obduksjon



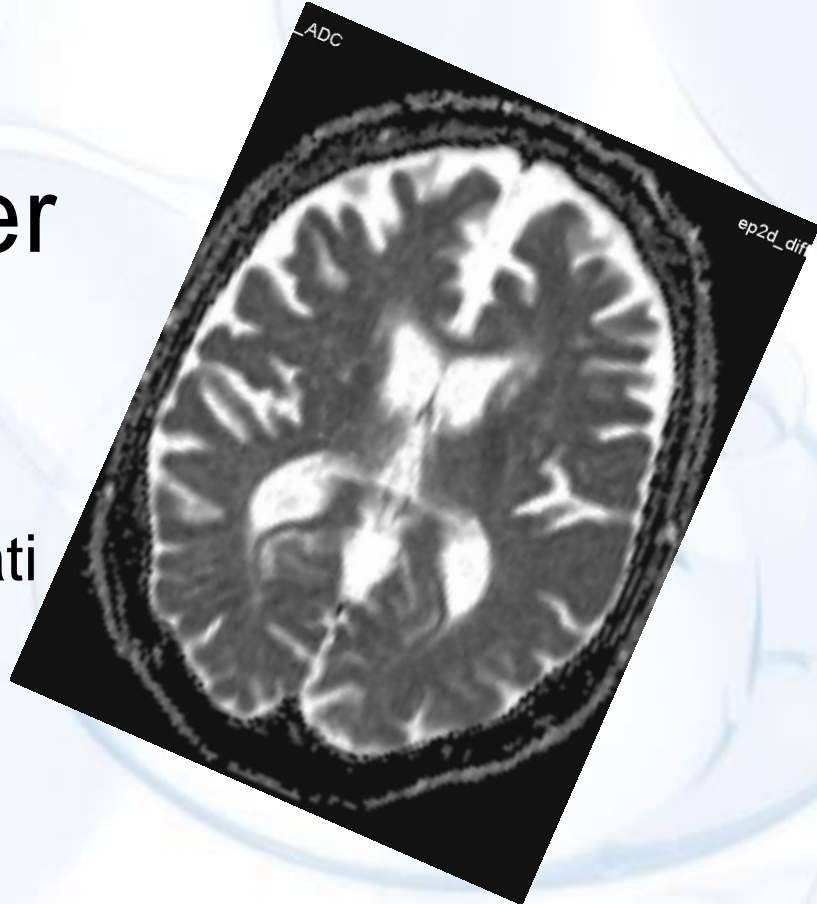
University of California, San Francisco (UCSF), Cohort N = 104 (21) ^b	%	German Cohort ⁷ N = 124 (37) ^b	%	National Prion Disease Pathology Surveillance Center (NPDPS) Cohort ⁸ N = 304 (304) ^b	%
Autoimmune/antibody-mediated ^c	13	Alzheimer disease	27	Alzheimer disease	51
Unclassified dementia	13	Unclassified dementia	16	Vascular disease	12
Psychiatric	12	Cerebrovascular (vascular dementia, cerebrovascular accident)	9	Immune mediated	9
Dementia with Lewy bodies	8	Encephalitis, unknown	8	Neoplasia	8
Encephalitis, not otherwise specified	8	Parkinson disease	5	Infections	5
Neoplasm	8	Psychiatric	5	Unspecified degenerative disease	3
Frontotemporal dementia with or without motor neuron disease	7	Motor neuron disease	2	Frontal lobe degeneration	3
Corticobasal syndrome or corticobasal degeneration	6	Multiple sclerosis	2	Metabolic	2
Alzheimer disease ^d	5	Paraneoplastic	2	Hippocampal sclerosis	2
Central nervous system vasculitis	3	Toxicity	2	Dementia with Lewy bodies	1
Encephalopathy, not otherwise specified	3	Alcohol induced	2	Tauopathy, not otherwise specified	1
Leukoencephalopathy	3	Brain tumor	2	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids	1
Progressive supranuclear palsy	3	Chronic epilepsy	2	Progressive supranuclear palsy	1
Vascular dementia	2	Corticostriatonigral degeneration	2	Other ^e	2
Other ^e	8	Familial spastic paraplegia	2	Total	100
Total	100	Hashimoto encephalopathy	2		
		Hereditary ataxia	2		
		Huntington disease	2		
		Metabolic disorder	2		
		Primary central nervous system lymphoma	2		
		Other ^e	4		



Vaskulær

- Slag/infarkt
- Cerebral amyloid angiopati
- Durale A-v fistler (DAVF)
- Sinusvenetrombose
- Hypertensiv encefalopati

- «Jorun»: MR TIA-protokoll uten aktuelle forandringer. Ingen nevrologiske funn



Infeksjoner

De fleste gir vanligvis feber, meningisme, akutt debut

CNS infeksjoner

- Viral encefalitt; krever av og til flere CSF til PCR for å avdekkes
- HIV-assosiert demens, CNS-toxoplasmose og lignende
- Sopp-, amøbe- og spirochete-infeksjoner
- Lyme borreliose
- Whipples (sjeldent rask)

Systemiske infeksjoner

- Delirium
- Økt kognitiv svikt hos eldre med/uten tidligere kognitiv svikt

Infeksjon «Jorun»



- Utvidet lab: SR 38, negativ CRP og normale leukocytter. Borrelia serologi negativ
- Spinalvæske: Glukose 4,4. Leukocytter 1. Proteiner 0,31
- Dyrkning urin, halssekret negative. Nylige blodkulturer negative.
- CSF: Negativ Borrelia og virus-PCR (varicella zoster, enterovirus, herpes simplex virus 1 og 2), Negativ virus dyrkning

Toksisk-metabolsk

- Elektrolyttforstyrrelser, endokrine avvik, vitaminmangel (B12, B1, B3, folat), uremi, leverencefalopati, hypoksi/hyperkapni, hyper/hypoglykemi, porfyr.
- Tungmetallforgiftning: Bismuth, lithium, bly, kvikksølv, magnesium mm.
 - Tungmetalltesting i 24-timers urinsamling ved mistanke
- «Jorun»: ingen folat, kobalamin eller d-vitaminmangel. Elektrolytter OK. Ikke tatt B3 eller tiamin-status. Ingen mistanke om tungmetallforgiftning

Autoimmune

- Antibody-mediert demens/encefalopati
- Nevro-lupus
- Akutt disseminert encefalomyelitt
- Hashimoto encefalopati
- CNS-vaskulitter
- «Jorun»: negativ ANA/ANCA-screening. SR 38 initialt (postinfeksiøst etter pneumoni?)

Malignitet

- Paraneoplastisk sykdom – limbisk encefalopati
 - Metastaser
 - Primært CNS lymfom
 - Intravaskulært lymfom
 - Lymfomatose cerebri
 - Metastaseencefalopati
 - Leptomeningeal infiltrasjon
-
- «Jorun»: MR caput for 2 måneder siden og MR med TIA-protkoll nå uten funn som tyder på malignitet
 - Proteinelektroforese i serum og urin negativ
 - Spinalvæske gav heller ingen mistanke om malignitet; Glukose 4,4. Leukocytter 1. Proteiner 0,31. Paraneoplastiske antistoffer negative

Supplerende undersøkelser

- Rtg L-S columna: Normal
- CT thorax/abdomen/bekken: Fortetning venstre underlapp med utseende som er forenlig med restfortetning etter pneumoni. Ikke tegn til malignitet i abdomen/bekken

Iatrogene

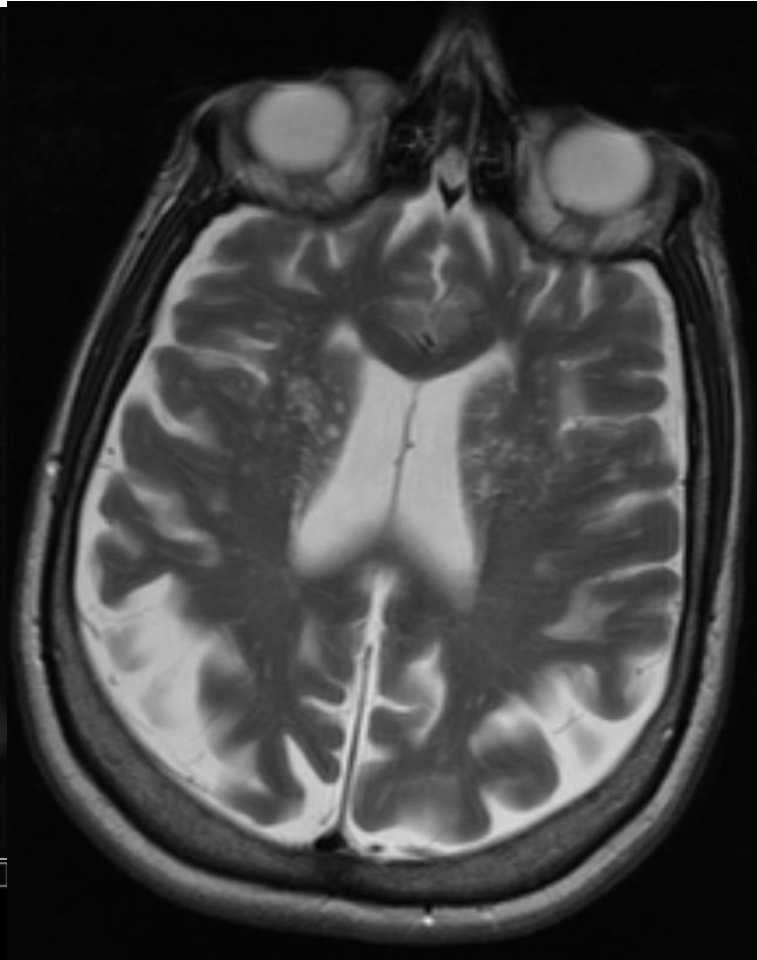
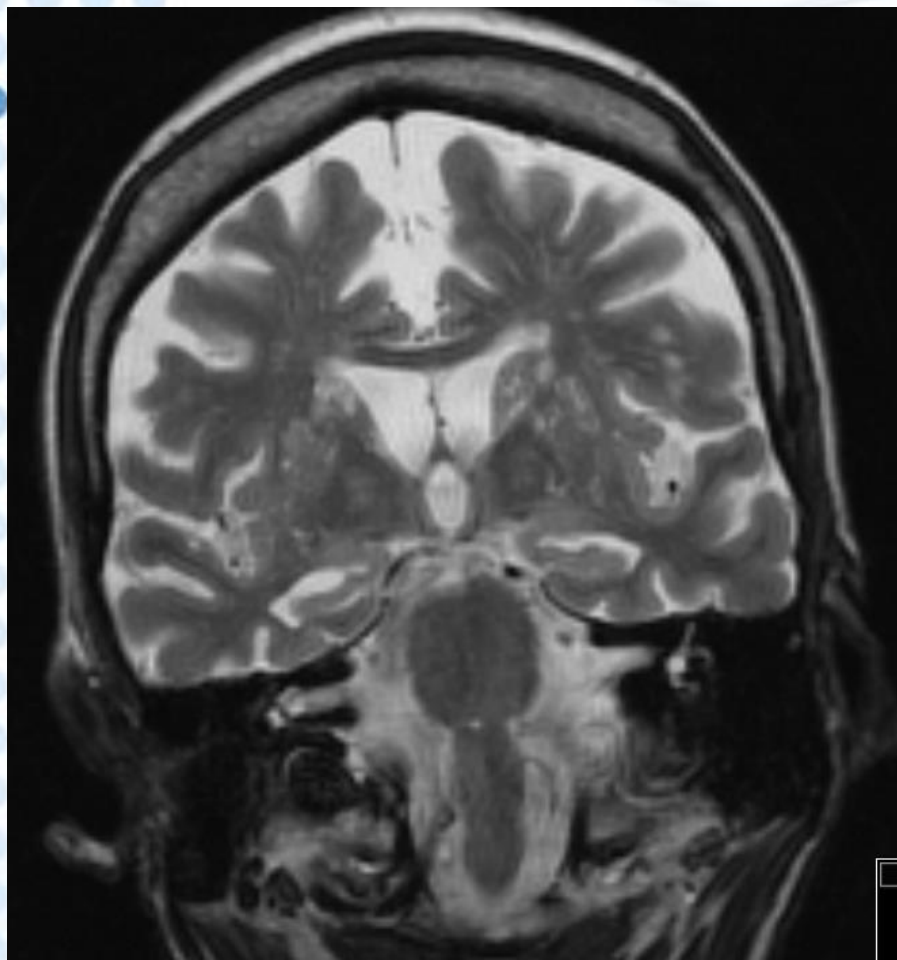
- Medikamenter
 - Lithium, metotrexat, kjemoterapi
- Ulovlig substansbruk
- «Jorun»: Ingen medikamenter som skulle utløse RPD, og ingen informasjon eller mistanke om bruk av ulovlige substanser

Systemiske/kramper

- Sarkoidose
- Epilepsi
- Subduralt hematom
- Nonkonvulsiv status epileptikus
- Mitokondriesykdom
- «Jorun»: EEG: innenfor normalområdet. Ingen holdepunkter for encefalopati. Ingen epileptiform aktivitet

Nevrodegenerative

- Prionsykdom
- Alzheimers sykdom
- Lewylegemedemens
- Frontotemporal demens
- Corticobasal degenerasjon
- Progressiv supranukleær parese
- (Progressiv subkortikal gliose)



ST. OLAVS HOSPITAL
UNIVERSITETSSYKEHUSET I TRONDHEIM

RPD- prognose

- Avhenger av underliggende årsak og hvorvidt denne kan behandles
- Viktig med bred utredning

Ved utskrivelse:

- ikke endelig konkludert ift bakenforliggende etiologi, mistanke om raskt progredierende AD
- Sarotex er seponert ila oppholdet, Insulatard og lipitor doser er reduserte
- Venter på biomarkører fra spinalvæske

Table 5. Comparison of Classic Alzheimer Disease (AD) and Rapidly Progressive AD

Variable	Rapidly Progressive AD	Classic AD
Survival	Few (2-3 y)	8-10 y
Age at onset	Unclear, approximately age 73 y in the study by Schmidt et al ⁸	Approximately age 65 y (<65 y is early onset, ≥65 y is late onset)
Rate of cognitive decline	>6 MMSE points per year (ie, fast)	Approximately 3-6 MMSE points per year (ie, slow)
Focal neurologic signs	Occurring in early stages, multiple (especially extrapyramidal signs)	Occurring in late stages
CSF biomarkers	Very high total tau and ptau levels, very low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein sometimes present (exact values unclear)	High total tau and ptau levels, low Aβ1-42 level, 14-3-3 protein usually absent
APOE ε4 genotype	Controversial: see Table 4 for its influence on decline; sometimes absent in rapid cases ⁹	Established as a risk factor

Abbreviations: Aβ1-42, β-amyloid 1-42; CSF, cerebrospinal fluid; MMSE, Mini-Mental State Examination; ptau, phosphorylated tau.

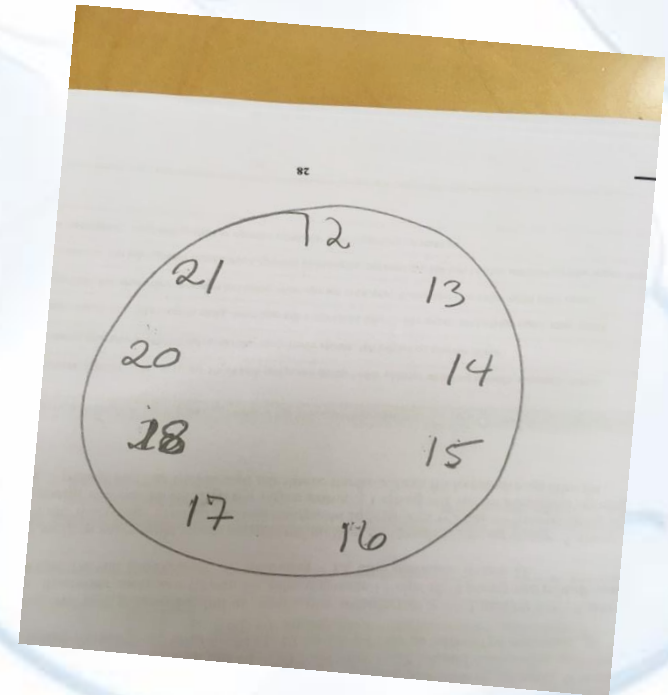
Etter utskrivelse

- Svar på demensmarkører:
 - Beta-amyloid 480 (550-1200),
 - Total-tau 1150 (0-450)
 - Fosfo-tau 130 (<80)

Støtter mistanken om Alzheimers sykdom.

Kontrolltime

- Opplever bedring i funksjon
- Korttidshukommelsen uendret
- Lab: SR 7
- MMSE-NR3: 17/30
- Klokketest: 1/5
- Pasienten fremstår samlet, ingen klar afasi
- Boston naming test 6/15



Konklusjon?

- rpAD?
- «vanlig» AD, forverring i forbindelse med pneumoni ?
- Acetylcholinesterasehemmer?

Kilder

- RAPID COGNITIVE DECLINE IN ALZHEIMER'S DISEASE. CONSENSUS PAPER. Soto, M E;Andrieu, S;Arbus, C;Ceccaldi, M;Couratier, P;Dantoine, T;Dartigues, J-F;Gillette-Guyone...The Journal of Nutrition, Health & Aging; Dec 2008; 12, 10;
- The Evaluation of Rapidly Progressive Dementia. Michael Henry Rosenbloom, MD1,* and Alireza Atri, MD, PhD1,2 1)Bedford VA Hospital, Geriatric Research and Education Clinical Center (GRECC), Bedford, MA 2)Department of Neurology, Mass General Hospital, Boston, MA. Neurologist. 2011 March ; 17(2): 67–74. doi:10.1097/NRL.0b013e31820ba5e3
- Rapidly Progressive Dementia. Michael D. Geschwind, MD, PhD. 2016 April ; 22(2 DEMENTIA): 510–537.
- Rapidly Progressive Alzheimer Disease. Christian Schmidt, MD; Martin Wolff, MD; Michael Weitz, MD; Thomas Bartlau, MD; Carsten Korth, MD, PhD; Inga Zerr, MD, PhD. ARCH NEUROL/VOL 68 (NO. 9), SEP 2011