

# **GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN DEMENȚE**

Acest ghid a fost redactat de către un colectiv de specialiști\* din Societatea de Neurologie din România și din Societatea Alzheimer, a fost aprobat în adunarea generală a Societății de Neurologie din România în data de 12 mai 2007 și a fost agreat de către Asociația Psihiatrică Română și Societatea de Medicină Legală din România.

\* Colectivul de redactare a ghidului:

Ovidiu Băjenaru<sup>1</sup>, Bogdan O. Popescu<sup>1</sup>, Cătălina Tudose<sup>2</sup>

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

2 - Catedra de Psihiatrie, Facultatea de Medicina, U.M.F. “ Carol Davila “

# Criteriile McKeith pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy au fost modificate față de varianta publicată inițial a ghidului, în acord cu o variantă revizuită mai recentă a acestor criterii.

## GHID DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN DEMENTE

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 asociază o gama largă de simptome psihice, psihologice și comportamentale. Funcțiile cognitive afectate în mod obișnuit în demențe sunt: memoria, capacitatea de învățare, atenția, orientarea, calculul, limbajul, gândirea și judecata. Aceste tulburări ale funcțiilor cognitive sunt uneori precedate și aproape întotdeauna însoțite de tulburări ale controlului emoțional, modificări ale personalității, sau simptome psihiatrice (apatie, depresie, tulburări psihotice) și tulburări comportamentale.

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 formele de departe cele mai întâlnite sunt (1): demența de tip Alzheimer, demența vasculară, demența din  $\alpha$ -sinucleinopatii (demențele cu corpi Lewy și demența asociată bolii Parkinson) și formele mixte (de exemplu boala Alzheimer asociată cu boală cerebro-vasculară sau boală Alzheimer asociată cu demență cu corpi Lewy). 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, sau cele care maschează afecțiuni psihiatrice, cum ar fi tulburări depresive majore, sindroame de dependență față de substanțe) sunt reversibile cu un tratament adecvat, ca și alte afecțiuni neurologice grave care prezintă un tablou clinic de demență (de exemplu tumori maligne, hidrocefalie internă normotensivă, hematoame cronice intracraniene sau SIDA) care implică tratamente curative sau paliative specifice.

Tabelul 1 prezintă cele mai importante afecțiuni care se manifestă clinic prin demență.

**Tabelul 1.** Tipuri de demență (clasificare etiologică și evolutivă).

<b>Demențe permanente și progresive</b>	<b>Demențe permanente de obicei neprogresive</b>	<b>Demențe parțial sau complet reversibile</b>
Boala Alzheimer	Demența post-traumatică	Demențele toxice și medicamentoase (alcoolul, monoxid de carbon, plumb, mercur, mangan, pesticide, trihexifenidil, barbiturice, antidepresive triciclice, litiu, digitala, , 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-Korsakov, pelagra,

		carența de vitamină B12 și folat)
Complexul SIDA-demență		Sindroame paraneoplazice (encefalita limbică)
Neurosifilisul (Paralizia generalizată progresivă)		
Boala Creutzfeldt-Jakob		

\* Cea mai frecventă formă mixtă este boala Alzheimer asociată cu boală cerebrovasculară, urmată de asocierea boală Alzheimer cu demența cu corpi Lewy

Pentru practica medicală curentă considerăm utilă și clasificarea de mai jos care se referă la orientarea diagnosticului, 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-Korsakov, 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 ( *rara 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
2. Scleroza multipla, boala Schilder, adreno-leucodistrofia si alte boli inrudite care afecteaza mielina SNC
3. Lipidozele
4. Epilepsia mioclonica
5. B. Creutzfeldt-Jacob ( clasica si noua varianta ), boala Gerstmann-Strausler-Scheinker ( dementele mioclonice, prionice )
6. Degenerescenta cerebro-cerebeloasa
7. Degenerescentele cortico-bazale
8. Dementa cu paraplegie spastica
9. Paralizia supranucleara progresiva ( PSP )
10. Boala Parkinson
11. Scleroza laterala amiotrofica si complexul Parkinson-SLA-dementa
12. Alte boli metabolice ereditare rar

B. Adesea asociate cu alte semne neurologice:

1. Infarcte cerebrale multiple ( trombotice si/ sau embolice ) si b. Binswanger
2. Tumorile ( primare/ secundare ) sau abcesele cerebrale
3. Leziuni dupa traumatisme cranio-cerebrale ( de regula tipuri de leziuni insotite de diferite forme de sangerare cerebrala )
4. Boala difuza cu corpi Lewy
5. Hidrocefaliile comunicante normotensive sau hidrocefaliile obstructive
6. Leucoencefalita multifocala progresiva ( LEMP )
7. Boala Marchiafava – Bignami
8. Granulomatozele si vasculitele cerebrale
9. Encefalitele virale

**III. Boli in care de obicei dementa este singura manifestare evidenta a unei afectiuni neurologice sau medicale:**

- A. Boala Alzheimer
- B. Unele cazuri de SIDA

C. Dementele fronto-temporale si cele „ de lob frontal

D. 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 agreat de către ghidurile european și american, 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 DEMENTEI ȘI DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL DEMENTELOR**

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

1. Dezvoltarea mai multor deficite cognitive, dintre care obligatoriu:

- a. Afectarea memoriei (scăderea capacității de a învăța informații noi sau de a evoca informații învățate anterior)

**și**

- b. Cel puțin una dintre următoarele:
  - i. Afazie (tulburare de limbaj)
  - ii. Apraxie (afectarea abilității de a executa activități motorii într-o anumite secvență și care servesc unui scop, în lipsa afectării funcției motorii)
  - iii. Agnozie (incapacitatea de a recunoaște sau identifica obiecte în lipsa afectării funcțiilor senzoriale)
  - iv. Perturbarea funcționării executive (planificare, organizare, secvențializare, abstractizare).

- 2. Deficitele cognitive menționate mai sus reprezintă un declin față de nivelul anterior de funcționare și cauzează, fiecare, afectarea semnificativă a funcționării sociale sau ocupaționale
- 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 orice alt tip de tulburare confuzională trebuie exclusă prin diagnostic diferențial.

\* Atragem atenția asupra faptului că delirium-ul și demența sunt două entități clinice complet diferite, care nu trebuie confundate, dar care pot fi adesea și asociate.

Întrucât este important să se facă diagnosticul diferențial al demenței și de 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:

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

Diagnosticul diferențial al demențelor se bazează pe examenul clinic și pe investigații suplimentare.

Ar fi de dorit să se poată realiza abordarea multidisciplinară a oricărui pacient cu tulburări cognitive la nivelul unor servicii specializate - centre ale memoriei, în cadrul cărora o echipă multidisciplinară să realizeze o evaluare complexă în vederea stabilirii corecte a diagnosticului.

Stabilirea diagnosticului pozitiv și inițierea tratamentului trebuie să fie făcută de către un medic specialist cu capacitate de expertiză în diagnostic (medici neurologi, psihiatri, psihogeratri).

**Funcție de taloul clinic dominant, de faza evolutiva si de specialitatea medicului curant examinările se pot face într-o ordine diferită, dar în final evaluarea diagnostică a unui pacient cu sindrom demențial trebuie să cuprindă:**

1. **Istoricul și anamneza** – cu insistență asupra modalității de debut, antecedente, evidentierea factorilor de risc; obligatoriu trebuie să includă, pe lângă interviul cu pacientul respectiv, discuția cu familia acestuia, eventual cu alte persoane care pot furniza date comparative despre nivelul premorbid de funcționare cognitivă ca și evoluția în timp a simptomelor acestuia (grad de recomandare de nivel A).
2. **Examinarea cognitivă clinică și a stării de sănătate mintală** care trebuie să cuprindă examinarea atenției și a capacității de concentrare, evaluarea capacității

- de orientare, a memoriei de scurtă și lungă durată, a praxiei, limbajului și funcțiilor de execuție. Principalele entități clinice de care sindromul demential ar trebui diferențiat sunt depresia, delirium-ul, sindromul de dependență față de substanțe. Apoi se va stabili cadrul nosologic mai larg, respectiv tipul de demență, încercându-se stabilirea etiologiei sindromului.
3. **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, hipotiroidism, anemie severă, etc.).
  4. **Examenul neurologic** este obligatoriu, poate decela semne neurologice specifice care să orienteze diagnosticul către boli neurologice primare care se asociază cu demență (de exemplu boala Wilson, boala Creutzfeldt-Jacob). De asemenea, examenul neurologic este foarte important pentru a deosebi o demență de tip Alzheimer de o demență vasculară.
  5. **Examenul psihiatric poate** depista tulburări non cognitive: simptome psihiatrice și de comportament adeseori prezente din primele stadii evolutive, incluzând depresia și fenomene psihotice, stări confuzionale, episoade obsesive, anxietate, iritabilitate, dezinhibiție, agitație, în scopul asigurării unui management optim al bolii.
  6. **Examenul neuropsihologic**, trebuie să facă parte din examinare în mod obligatoriu în cazurile de demență ușoară sau probabilă, cu aplicarea de teste pentru aprecierea deficitului cognitiv ca și scale specifice pentru evaluarea depresiei (uneori depresia poate mima o demență sau se poate asocia unei demențe). Dintre aceste teste, este recomandabil să se efectueze MMSE (Mini Mental State Examination) ca și testul de desenare a ceasului de către medicul care stabilește diagnosticul. Alte teste sunt facultative, urmând să fie efectuate în funcție de specificul situației în centre specializate cum ar trebui să fie Centrele Memoriei. De asemenea investigații neuropsihologice speciale trebuie aplicate la persoanele cu dificultăți de învățare instalate anterior îmbolnăvirii de demență. Pentru tulburările psihiatrice (de dipozitie, perceptuale și de gândire) și de 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 zilnice prin chestionare specifice (de exemplu chestionarul activităților zilnice 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 clinic complet și 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.

7. **Analize de laborator**, și anume obligatoriu cele uzuale, cum sunt hemoleucogramă, uree, creatinină, VSH, glicemie, transaminaze; se recomandă de asemenea , efectuarea ionogramei și 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.
8. **Examenul lichidului cefalorahidian** (biochimic și al celularității) este indicat în cazuri selecționate de diagnostic diferențial. În boala Alzheimer peptidul A $\beta$ 42 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.

9. **Investigațiile neuroimagistice ar trebui să facă parte dintr-un diagnostic complet fiind util în special pentru excluderea altor patologii cerebrale și pentru a ajuta la stabilirea diagnosticului de demență. Ar fi de dorit efectuarea cel puțin a unei tomografii computerizate cerebrale 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 în principal rolul de a exclude alte patologii cerebrale pentru a ajuta la stabilirea tipului de tulburare (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.). Sunt însă și situații în care simptomatologia este clinic evidentă pentru boala Alzheimer dar CT-ul nu este modificat pentru vârsta pacientului. Deasemenea investigațiile neuroimagistice nu sunt absolut necesare pentru diagnosticul bolii Alzheimer efectuat într-un stadiu deja avansat al bolii, cu manifestări clinice severe.**
10. **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.**

11. **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-TR 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 conștiință 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 deficitul cognitiv.
- II. Diagnosticul de boală Alzheimer probabilă este susținut de:

- a. Deterioarea 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:
    - i. Examen LCR normal
    - ii. Traseu EEG normal sau cu modificări nespecifice (procent crescut de unde lente)
    - iii. 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 imagistica 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 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; deficitul trebuie să fie suficient de sever încât să interfereze cu activitățile zilnice dincolo de deficitul neurologic major determinat de accidentele vasculare cerebrale (de exemplu deficitul motor);  
Criterii de *excludere* de diagnostic: alterarea stării de conștiență, 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 deficitul cognitiv.
  - 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, parteabazală 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 printr-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:
- a. Apariția precoce a unei tulburări de mers (mers cu pași mici, magnetic, apraxic-ataxic sau de tip parkinsonian);
  - b. Istoric de afectare a stabilității și posturii, cu apariția căderilor frecvente, neprovocate;
  - c. Tulburări micționale, cu necesitatea imperioasă de a urina, polakiurie și alte simptome neexplicate de o afecțiune urologică;
  - d. Sindrom pseudobulbar;
  - e. Modificări ale structurii de personalitate și ale afectului, abulie, depresie, incontinență emoțională și alte deficite de tip subcortical, inclusiv retard psihomotor și sindrom disexecutiv.
- III. Caracteristici care fac *dubitabil* diagnosticul de demență vasculară probabilă:
- a. 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 imaginerie cerebrală;
  - b. Absența semnelor focale neurologice, cu excepția afectării în ariile cognitive;



- c. Absența leziunilor cerebrovasculare caracteristice la examenele imagistice cerebrale (CT sau IRM).

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

- I. Criteriul esențial necesar pentru diagnosticul demenței cu corpi Lewy posibile sau probabile:
  - a. Demența definită ca un declin cognitiv progresiv suficient de important pentru a interfera cu activitatea socială sau cu ocupația obișnuită.
  - b. Afectarea proeminentă sau persistentă a memoriei poate să nu apară neapărat în fazele inițiale ale bolii dar devine evidentă odată cu progresia acesteia.
  - c. Deficite de atenție, de funcție executivă, de integrare vizual-spațială pot fi proeminente.
- II. Manifestări clinice esențiale (două dintre următoarele manifestări clinice sunt obligatorii pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă, unul pentru diagnosticul de demență cu corpi Lewy posibilă):
  - a. Tulburare cognitivă fluctuantă cu variații pronunțate ale atenției și ale nivelului stării de conștiență;
  - b. Halucinații vizuale recurente bine formate și detaliate;
  - c. Semne clinice spontane de parkinsonism.
- III. Manifestări clinice sugestive (Dacă una sau mai multe dintre acestea sunt prezente împreună cu una sau mai multe manifestări clinice esențiale, diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă poate fi stabilit. Diagnosticul de demență cu corpi Lewy probabilă nu poate fi stabilit numai pe baza manifestărilor clinice sugestive) :
  - a. Tulburare de comportament a somnului REM (RBD);
  - b. Sensibilitate severă la neuroleptice;
  - c. Semnal redus al transportorului de dopamină la nivelul ganglionilor bazali evidențiat prin SPECT sau PET.
- IV. Manifestări clinice care sprijină diagnosticul de demență cu corpi Lewy (de obicei prezente dar care nu au specificitate diagnostică):

- a. Căderi repetate și sincope;
  - b. Pierderi ale stării de conștiență tranzitorii, neexplicate
  - c. Disfuncție autonomă severă, de ex. hipotensiune ortostatică, incontinență urinară
  - d. Halucinații de alte tipuri decât vizuale
  - e. Delir sistematizat
  - f. Depresie
  - g. Relativă preservare a structurilor de la nivelul lobului temporal medial (examen IRM sau CT)
  - h. Scăderea generalizată a captării SPECT/PET de perfuzie, cu activitate occipitală redusă
  - i. Scintigrafie miocardică cu captare anormală (redușă) de MIBG
  - j. Unde lente proeminente pe EEG cu unde ascuțite tranzitorii temporale.
- V. Diagnosticul de demență cu corpi Lewy este mai puțin probabilă
- A. În prezența bolii cerebrovasculare atestate prin semne clinice focale sau prin imaginerie cerebrală
  - B. În prezența oricărei alte afecțiuni sistemice sau cerebrale care ar putea să fie răspunzătoare în parte sau în totalitate pentru tabloul clinic
  - c. Dacă parkinsonismul apare de abia în stadiul de demență severă.
- VI. Secvența temporală a simptomelor
- Demența cu corpi Lewy* trebuie diagnosticată atunci când demența apare înaintea parkinsonismului sau simultan cu acesta (dacă parkinsonismul este prezent). Termenul de *demență asociată bolii Parkinson* trebuie folosit pentru a descrie demența care apare în contextul unei boli Parkinson cunoscute. În activitatea practică trebuie folosit termenul care este cel mai potrivit situației clinice și termeni generici cum ar fi cel de *boală cu corpi Lewy* pot fi adesea utili. În activitatea de cercetare, când trebuie făcută distincția între demența cu corpi Lewy și demența asociată bolii Parkinson, se continuă recomandarea regulii de maxim 1 an între debutul parkinsonismului și debutul demenței (în cazul demenței cu corpi Lewy). În studiile clinico-patologice sau clinice, ambele fenotipuri clinice pot fi

considerate împreună în categorii cum sunt *boala cu corpi Lewy* sau *α-sinucleinopatii*.

### **Criteriile grupurilor din Lund și Machester pentru diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă (12):**

I. Manifestări clinice esențiale pentru diagnosticul de demență fronto-temporală probabilă:

#### *Tulburarea de comportament*

- debut insidios și progresie lentă;
- 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 neinhibate, 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, tezurizare 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 repertoriu 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;
- imagerie 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 pațială 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 imageria 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.).

## **TRATAMENTUL DEMENȚELOR**

### **1. Terapia medicamentoasă a simptomelor cognitive**

#### **Boala Alzheimer**

Numai specialiștii cu expertiză diagnostică pot iniția tratamentul medicamentos – psihiatri, neurologi, psihogeratri. Tratamentul specific al bolii Alzheimer trebuie inițiat odată cu diagnosticarea cazului. Acesta se va stabili în funcție de stadiul evolutiv al bolii:

a) Boala Alzheimer – forme ușoare (scor MMSE 20-26):

- **Inhibitorii de colinesteraze** reprezintă medicația de primă alegere – unul dintre următorii:
  - i. **Donepezil** – doză zilnică 5-10 mg
  - ii. **Rivastigmină** – doză zilnică 6-12 mg
  - iii. **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).

În stadiile incipiente în care inhibitorul de colinesterază nu este tolerat poate fi recomandată memantina.

b) Boala Alzheimer – forme moderate (scor MMSE 11-19) – sunt indicați inhibitorii de colinesteraze, asociați sau nu cu memantină (vezi mai jos) sau, ca alternativă, memantină în monoterapie.

- Pentru pacienții care evoluează de la forma ușoară la cea moderată (scor MMSE 14-20) se poate adăuga memantina (doză zilnică 10-20 mg) la tratamentul cu inhibitori de acetil colinesterază, mai ales atunci când boala are o evoluție rapid progresivă. Memantina poate fi folosită în această situație și în monoterapie, ca alternativă la terapia de combinație.
- Formele moderate de boală Alzheimer (scor MMSE 10–14) ar trebui tratate cu o combinație de inhibitor de acetilcolinesterază și memantina (doză zilnică 10-20 mg).

Tratamentul cu memantină și respectiv cu memantină și inhibitor de colinesteraze beneficiază de un grad de recomandare de nivel A pentru formele moderate de boală Alzheimer (2).

c) Boala Alzheimer – forme grave (scor MMSE 3-10):

- **Memantina** reprezintă medicația de primă alegere (doză zilnică 10-20 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).
- Inhibitorii de colinesteraze se utilizează ca terapie pe termen lung. Se recomandă continuarea tratamentului în stadiile severe de demență doar dacă medicul specialist, în colaborare cu medicul de familie și cu familia, observă menținerea unui beneficiu. Când pacienții în stadii terminale de demnță și-au pierdut funcționalitatea aproape total și nu mai prezintă nici o îmbunptțire funcțională sau cognitivă în urma tratamentului, medicul specialist poate decide oprirea tratamentului.
- Trebuie evitate întreruperile terapiei; tratamentul pentru demență trebuie continuat în timpul unor boli acute sau în timpul unor spitalizări. Dacă este absolut necesară întreruperea tratamentului se recomandă reînceperea lui în cel mai scurt timp. Deși medicamentele pentru demență sunt în general bine tolerate de pacienții cu comorbiditate somatică, se vor face modificările necesare la pacienții cu boli hepatice sau renale.
- 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 10, tratamentul cu inhibitor de colinesterază nu trebuie întrerupt.

d) Boala Alzheimer – alte medicamente antidemențiale 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 Egb761** (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 Egb761 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 apariția 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.).
- Pacienții diagnosticați recent trebuie evaluați după 2 luni pentru a se determina tolerabilitatea și apoi monitorizați la cel puțin 6 luni. Evaluările ulterioare sunt necesare pentru a monitoriza efectele cognitive, funcționale și comportamentale (incluzând stabilizarea sau încetinirea evoluției), eventualele efecte adverse sau comorbidități soamnice, psihice, neurologice.

## **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** (10-20 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** Egb761 (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 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 eficace 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 și-au dovedit eficiența** 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 non-cognitive**

Evaluarea simptomatologiei non-cognitive, respectiv a simptomelor psihiatrice și comportamentale (BPSD- Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) din demențe ca și monitorizarea tratamentelor cu medicație psihotropă ar trebui să se facă de către personal specializat în domeniul psihiatriei sau psiho-geriatriei.

Tratamentul medicamentos al tulburărilor non-cognitive se recomandă numai în situațiile în care abordările non-farmacologice nu sunt posibile sau nu au fost eficiente.

Pentru persoanele cu demență Alzheimer în orice etapă evolutivă: ușoară, moderată sau severă care prezintă simptomatologie non-cognitivă și comportamentală intensă sau cu un potențial de pericolozitate crescut o recomandare importantă este aceea de administrare a unui inhibitor de acetilcolinesterază, mai ales dacă abordările non-farmacologice nu au fost posibile sau au fost ineficiente.

Alegerea medicației psihotrope, mai ales a celei antipsihotice trebuie făcută în urma unei analize individuale, cu consultarea familiei sau a îngrijitorilor privind posibilele beneficii sau riscuri ale tratamentului.

Tratamentul trebuie să fie limitat, revizuit regulat, îndreptat asupra unor simptome țintă care trebuie identificate, determinate sub raport cantitativ, iar schimbările acestora trebuie evaluate la intervale regulate.

- a) Pentru **agitația** pacienților cu demență, se recomandă ca medicație de primă alegere **trazodona** (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). Ele pot fi folosite ca monoterapie sau în asociație cu un antipsihotic atipic. **Benzodiazepinele** recomandate sunt **lorazepam** sau **oxazepam**. De evitat **Diazepamul**, mai ales dacă este folosit în mod cronic, putând produce dezinhibiție sau stări confuzionale, cu accentuarea stării de agitație. El se poate totuși folosi în stările de agitație acută. **Buspirona** este un agent anxiolitic nebenzodiazepinic care poate fi eficient mai ales în stările de agitație cu anxietate. Propranololul poate fi util la unii pacienți cu comportament agresiv. Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei pot de asemenea ameliora agitația.
- b) 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. Sunt recomandate antipsihoticele atipice, și numai ocazional cele convenționale:

- **Risperidona** (doză zilnică 0,5-2 mg) este medicația de primă alegere (24).

- **Quetiapină, ziprasidon, zyprexa și clozapină** pot fi recomandate ca medicație de a doua alegere (25), în anumite cazuri, luându-se în considerare posibilele efecte adverse specifice fiecărui preparat.

- **Haloperidolul** poate fi recomandat ca medicație de a doua alegere (25), în cazul în care neurolepticele atipice nu au fost eficiente sau nu sunt disponibile. În acest caz se vor monitoriza posibilele complicații ale tratamentului (cardiovasculare, sindroame parkinsoniene, etc.). Ocazional fenomenele psihotice pot fi ameliorate de inhibitori aselectivi ai recaptării serotoninei (SSRI)

Comportamentul violent ar trebui controlat fără prescrierea unor doze mari sau a unor combinații de medicamente. Se recomandă utilizarea celei mai mici doze care se dovedește eficientă.

- În cazul simptomelor psihotice asociate  $\alpha$ -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). Nu sunt recomandate neurolepticele clasice deoarece ele pot provoca reacții adverse speciale, cu accentuarea intensității fenomenelor halucinatorii și agravarea tulburărilor de tip extrapiramidal.

Antipsihoticele, chiar și cele atipice, trebuie administrate cu grijă, întrucât pot determina efecte adverse semnificative (nivel de evidență A).

Pentru Pacienții cu demență cu corpi Lewy care prezintă simptomatologie non-cognitivă importantă, cu tulburări comportamentale severe, se recomandă un inhibitor de acetilcolinesterază.

De asemenea pacienții cu demență vasculară, în orice etapă evolutivă, care prezintă tulburări psihiatrice și comportamentale beneficiază de tratament cu un inhibitor de acetilcolinesterază.

- c) Pacienții cu demență care asociază și **depresie** se recomandă să fie tratați cu **inhibitori selectivi de recaptare a serotoninei**. Ca medicație de a doua alegere pot fi folosite antidepresive cu caracter dual (**venlafaxina**, **mirtazapina** sau **trazodona**). Sunt de evitat antidepresivele triciclice datorită efectelor anticolinergice. Existența hiperintensităților subcorticale sau a imaginilor lacunare se corelează cu un răspuns terapeutic slab la antidepresive ca și posibilitatea apariției confuziei.
- d) **Apatia**, de tratat numai atunci când este deosebit de severă. Problematică de tratat cu psihostimulante. Unele antidepresive tip SSRI (fluoxetină) pot avea efecte activatoare; de asemenea inhibitorii de acetilcolinesterază pot ameliora apatia.
- e) **Insomnia** pacienților cu demență poate fi rezolvată cu medicație antidepresivă sedativă, și în primul rând trazodonă, ca și cu hipnotice sedative non-benzodiazepinice **zolpidem** (29) sau **zoplon**(30). Acestea trebuie asociate măsurilor de igienă a somnului cu scopul reducerii dozelor și a folosirii pe timp limitat a medicației.
- f) **Comportament sexual agresiv**, de obicei la bărbați se pot recomanda agenți estrogenici (medroxiprogesteron)

### 3. Terapia nemedicamentoasă

În combinație cu terapia medicamentoasă specifică, persoanele suferinde de demență ar trebui să beneficieze de servicii medicale integrate, care să le asigure: îngrijirea primară, îngrijirea la domiciliu, servicii speciale de zi, îngrijire specializată în cămin spital, îngrijire intermediară și de recuperare, îngrijire în cadrul spitalelor generale, servicii specializate de sănătate mintală, incluzând echipe comunitare de evaluare a sănătății mintale, servicii de evaluare a memoriei, terapii psihologice și de îngrijire la domiciliu.

Persoanelor cu demență - forme ușoară și medie, li se recomandă programe structurate de stimulare cognitivă, asigurate de personal medical și social cu pregătire și calificare corespunzătoare.

Persoanele cu demență care prezintă simptomatologie psihiatrică și comportamentală, ar trebui să fie evaluate, printr-o analiză comportamentală și funcțională condusă de profesioniști cu abilități specifice, pentru a se identifica factorii care ar fi putut genera, agrava sau ameliora tulburările de comportament. Dintre aceștia de reținut ar fi evaluarea unei dureri, care adesea determină schimbări neașteptate comportamentale

Pacienților care prezintă și agitație, indiferent de tipul sau severitatea dementei ar trebui să li se ofere accesul la intervenții specifice în concordanță cu preferințele, abilitățile și deprinderile personale, cu istoria lor de viață. Aceste abordări includ: terapia memoriei (amintiri), exerciții psihomotorii, stimularea multisenzorială, alte forme de terapie socială, ocupațională, prin muzică, dans.

Pentru persoanele cu demență care au depresie și/sau anxietate, terapia cognitiv-comportamentală cu implicarea activă a îngrijitorilor poate fi eficientă.

În formele medii și grave, pacienții cu demență au nevoie de supraveghere și îngrijire permanentă din partea familiei sau a unui îngrijitor specializat (drept la însoțitor).

În fazele evolutive severe, pacienții cu demență se recomandă a fi spitalizați în instituții medicale specializate pentru îngrijirea terminală a pacienților cu demență, pe durată nelimitată, din cauza totalei dependențe fizice și psihice și a multiplelor complicații medicale care survin în această etapă finală a bolii.

## **Bibliografie**

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 A.H., Brown R.H., Adams and Victor's principles of neurology "(8-th edition), McGraw-Hill, 2005t
3. European Handbook of Neurological Management, edited by R. Hughes, M. Brainin and N.E. 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 R.C., Smith G.E., Waring S.C., Ivnik R.J., Tangalos E.G., 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 E.M. 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* 34, 939-944, 1984.
10. Roman G.C., Tatemichi T.K., Erkinjuntti T., Cummings J.L., Masdeu J.C., Garcia J.H., Amaducci L., Orgogozo J.M., 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, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda JE, Lippa C, Perry EK, Aarsland D, Arai H, Ballard CG, Boeve B, Burn DJ, Costa D, Del Ser T, Dubois B, Galasko D, Gauthier S, Goetz CG, Gomez-Tortosa E, Halliday G, Hansen LA, Hardy J, Iwatsubo T, Kalaria RN, Kaufer D, Kenny RA, Korczyn A, Kosaka K, Lee VM, Lees A, Litvan I, Londos E, Lopez OL, Minoshima S, Mizuno Y, Molina JA, Mukaetova-Ladinska EB, Pasquier F, Perry RH, Schulz JB, Trojanowski JQ, Yamada M; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 65, 1863-1872, 2005.

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 X.A., Cacabelos R., Laredo M., Couceiro V., Sampedro C., Varela M., Corzo L., Fernandez-Novoa L., Vargas M., Aleixandre 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 D.F., 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 P.J., 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 C.V. 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 H.J., 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 J.M., Rigaud A.S., Stoffler A., Mobius H.J., 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 W.M., 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 J.R., Miller B.L., Lesser I.M., Darby A.L. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 58:212-216, 1997.
24. Burns A., De Deyn P.P. Risperidone for the treatment of neuropsychiatric features in dementia. *Drugs Aging* 23 :887-896, 2006.
25. Lacasse H., Perreault M.M., Williamson D.R. 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 S.E., 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 J.T., Fox L.S., Pawluczyk S., Taggart N.A., Schneider L.S. 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 P.S., Hocking L.B. 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.