

Dementie op jonge leeftijd

Niet altijd geheugenproblemen op de voorgrond

Samenvatting

De diagnose dementie krijgt veel aandacht. Ook op jongere leeftijd kan men worden getroffen door de gevolgen van een dementie. Dementie op jongere leeftijd (< 65 jaar) kent vaak een andere presentatie en de gevolgen zijn ten dele ook van een andere aard dan bij dementie op oudere leeftijd. Achteruitgang van het geheugen komt veel voor, maar een geheugenstoornis is niet obligaat voor de diagnose. Verschillende ziektebeelden kunnen leiden tot de syndroomdiagnose dementie, waarbij de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie, vasculaire dementie en lewylichaampjesdementie de meestvoorkomende en bekendste zijn. Zo zijn er eerder gedrags- en planningsproblemen dan geheugenproblemen en geeft initieel onderzoek niet altijd duidelijkheid. Daarbij is de verdeling van de oorzaken bij dementie op jonge leeftijd anders dan op oudere leeftijd. In dit artikel beschrijven we twee casussen van dementie op de werkende leeftijd, en beschrijven we het belang van gespecialiseerde diagnostiek voor deze groep jonge patiënten.

INLEIDING

De diagnose dementie krijgt veel aandacht. Vooral omdat de gevolgen van deze aandoening, waarvoor nog geen oorzakelijke behandeling bestaat, zowel voor de patiënt als voor partner of mantelzorger groot zijn. Doorgaans wordt deze diagnose op oudere leeftijd (> 65 jaar) gesteld. Maar ook op jongere leeftijd kan men worden getroffen door de gevolgen van een dementie. De gevolgen zijn dan ten dele ook van een andere aard.

Dementie is een syndroomdiagnose, waarbij er stoornissen in twee of meer cognitieve domeinen bestaan. Dit betreft dan naast gedrag en persoonlijkheid de domeinen van het geheugen, executieve functies, visuo-spatiële functies en taal functies. Achteruitgang van het geheugen komt veel voor, maar een geheugenstoornis is niet obligaat voor de diagnose. Daarbij moet er een duidelijke achteruitgang te zien zijn ten opzichte van het eerdere functioneren, met beperkingen in het dagelijks leven voor bijvoorbeeld de zelfredzaamheid of het werk.

Er zijn verschillende oorzaken voor dementie aan te wijzen. Bij geleidelijk ontstane en langzaam progressieve vormen van dementie is neurodegeneratie de meestvoorkomende verklaring. Terwijl bij de acuut ontstane of snel-progressieve vormen van dementie ook moet worden gedacht aan inflammatie in het kader van auto-immuunencefalitiden, iatrogeen (bijv. benzodiazepinen, tricyclische antidepressiva, lithium) of systemische ontregeling (bijv. hypothyreoïdie, hyponatriëmie).

Verschillende ziektebeelden kunnen leiden tot de syndroomdiagnose dementie, waarbij de ziekte van Alzheimer, frontotemporale dementie

J.J. de Vries, neuroloog, Alzheimer Centrum Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

Dr. J.H. de Graaf, bedrijfsarts, zelfstandig bedrijfsarts en adviseur, Dokterswerk, Makkinga

De auteurs hebben evenredig bijgedragen aan dit artikel

Leerdoelen

Na het lezen van dit artikel:

- weet u welke klachten en beperkingen kunnen wijzen op een dementieel beeld op jonge leeftijd;
- kent u verschillen in klachtenpresentatie tussen dementiële beelden op jonge en op oudere leeftijd;
- hebt u kennis van de epidemiologie van dementie op jonge leeftijd en het ziektebeeld frontotemporale dementie;
- kent u enkele specifieke klinische varianten van de ziekte van Alzheimer, met name de posterieure corticale atrofie.

(FTD), vasculaire dementie en lewylichaampjesdementie de meestvoorkomende en bekendste zijn. De ziekte van Alzheimer komt daarbij verreweg het meest voor. In Nederland zijn naar schatting 250 000 mensen met dementie, waarbij het risico op het ontstaan van dementie oploopt met de leeftijd van 14 tot 22% (lifetime risk) op 65-jarige leeftijd tot 50% op 90-jarige leeftijd.¹

Dementie op jongere leeftijd (< 65 jaar) kent vaak een andere presentatie. Zo zijn er eerder gedrags- en planningsproblemen dan geheugenproblemen en geeft initieel onderzoek niet altijd duidelijkheid. Daarbij is de verdeling van de oorzaken bij dementie op jonge leeftijd anders dan op oudere leeftijd. De ziekte van Alzheimer komt nog steeds het meest voor, maar het aandeel van bijvoorbeeld FTD en andere (deels erfelijk bepaalde) oorzaken van dementie is groter dan op oudere leeftijd.^{2,3} Bij discreet veranderd gedrag en milde cognitieve klachten op jongere leeftijd wordt vaak eerst aan psychische factoren zoals een burn-out of stemmingsklachten gedacht. Soms wordt ook de diagnose mild cognitive impairment (MCI of vergeetachtigheid) gesteld. Uit onderzoek blijkt dat een deel van de mensen met een MCI uiteindelijk de diagnose dementie krijgt, maar lang niet iedereen.⁴ Diagnostiek van dementie op jonge leeftijd kan moeilijk zijn, wat blijkt uit de soms lange tijd tussen het ontstaan van klachten en symptomen en het stellen van de uiteindelijke diagnose, gemiddeld zo'n zes jaar.^{3,5}

Naar schatting hebben in Nederland tussen de 12 000 en 25 000 mensen dementie op jonge leeftijd.⁶ Kennis van deze beelden is ook voor de bedrijfs- en verzekeringsarts van belang, omdat in de praktijk functionele problemen vaak juist op het werk worden gezien. We beschrijven hier twee casussen waarbij de dementie optrad tijdens het werkzame leven, met ook gevolgen voor het werk, maar waarbij geheugenklachten minder op de voorgrond stonden.

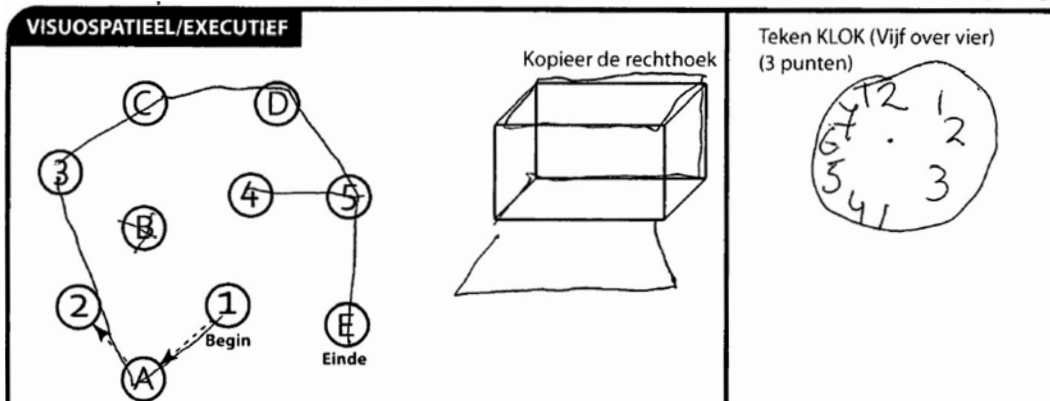
CASUS 1

Een 64-jarige man, werkzaam bij een productiebedrijf, maakt in zijn werk een aantal opvallende fouten waar hij op wordt aangesproken. Hierop reageert de medewerker opvallend laconiek, het lijkt alsof hij zijn fouten niet heel serieus neemt. Toch gaat het om fouten die een flinke impact hebben op het bedrijf. Bij herhaling moet een zending producten worden

teruggehaald. Ook beseft de werkgever dat de werknemer deze fouten eerder niet maakte, integendeel, hij is een gewaardeerd medewerker. De fouten zijn inmiddels zo manifest dat de werkgever heeft gedreigd met een loonstop, maar omdat de werkgever zich ook zorgen maakt over deze toch opvallende verandering in gedrag, volgt er een spreekuur bij de bedrijfsarts.

Inmiddels is de werknemer al verwezen naar de neuroloog, zoals blijkt als hij het spreekuur bezoekt. Hij is ook daar opvallend laconiek, maar lijkt het gesprek niet helemaal te kunnen volgen en de gevolgen van zijn fouten en de dreigende loonstop lijkt hij niet goed in te schatten. Ook valt op dat hij wat stram loopt. Contact met de huisarts leert dat deze denkt aan een dementieel beeld. De bedrijfsarts acht de man arbeidsongeschikt en in contact met de werkgever geeft de bedrijfsarts aan dat een medisch beeld mogelijk wel een rol speelt bij het huidige functioneren. De werkgever laat hierop de sancties voorlopig achterwege. De weken daarop volgen een CT, een MRI en een neuropsychologisch onderzoek. Uit contact met de neuroloog blijkt dat bij beeldvormend onderzoek weefselverlies pariëtaal werd gevonden. Het neuropsychologisch onderzoek toont dat het inschatten van andermans emoties heel laag scoort, met andere woorden een gestoorde sociale cognitie; de andere domeinen zijn wel intact. De FDG-PET-scan die wordt vervaardigd geeft echter nog onvoldoende argumenten voor een FTD. Hoewel die wordt vermoed, kan deze diagnose nog niet definitief worden gesteld. Er staat een vervolgspraak voor over een jaar gepland.

De werknemer heeft inmiddels zijn leidinggevende ingelicht over de mogelijke diagnose, en werknemer, leidinggevende en bedrijfsarts maken afspraken over passend werk zonder grote verantwoordelijkheden en met wat extra controle. Stap voor stap bouwt de werknemer op in passend werk naar het volledig aantal contracturen. Daarbij ontstaat wel bij herhaling enige discussie, omdat de werknemer vindt dat hij zijn eigen werk prima weer kan oppakken. De werkgever houdt hem echter, met afstemming met de bedrijfsarts, in passend werk. In de tussentijd zijn werknemer en werkgever in gesprek over het eerder laten ingaan van zijn pensioen, wat in goed overleg enkele maanden later ingaat. Werknemer is daarmee ook buiten het zicht van de bedrijfsarts geraakt voor follow-up.



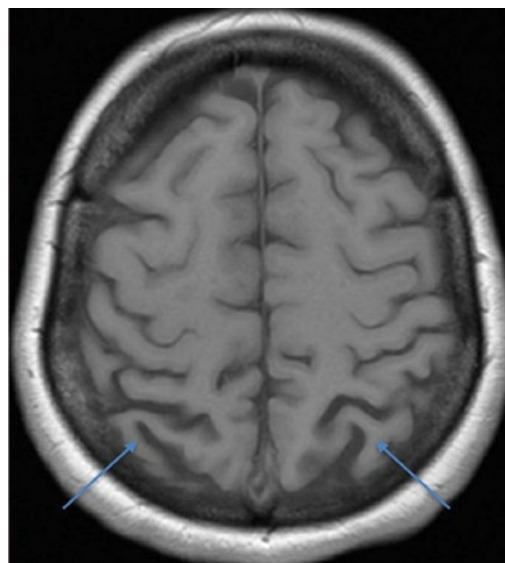
Figuur 1 Opdracht visuospatieële functies.

CASUS 2

Een 51-jarige vrouw, werkzaam in het onderwijs, meldt zich bij de neuroloog in verband met progressieve geheugenklachten. In eerste instantie zijn de klachten door de patiënt geweten aan een drie jaar geleden doorgemaakt hoofdtrauma zonder bewustzijnsverlies, en de overgang. Maar nu het op haar werk opvalt dat zij moeite heeft met schrijven van een overdracht, het voorbereiden van de lessen en het overzicht houden als de klas drukker wordt, maakt zij zich ongeruster. De echtgenoot van de patiënt onderschrijft dit en vult aan dat zij in een gesprek soms moeite heeft met het vinden van woorden. Mogelijk mede doordat zij zelf doorheeft dat zij minder goed functioneert, trekt zij zich terug en voelt zij zich somber. Zij is verder van goede gezondheid en gebruikt geen medicamenten. Screening van de cognitieve functies met de Montreal Cognitive Assessment (MoCA) toont een score van 20/30 (Normaal ≥ 26), waarbij zij met name punten mist op de visuospatieële functies (figuur 1) en uitgestelde herinnering. Er volgt een volledig neuropsychologisch onderzoek en een MRI-scan van de hersenen. Het NPO bevestigt dat er in meerdere domeinen cognitieve stoornissen zijn, naast geheugen en executieve stoornissen met name in de domeinen object- en ruimteperceptie. De MRI-scan toont bipariëtale atrofie en hyperintense wittestofafwijkingen (figuur 2). Bij het uitslaggesprek meldt de patiënt dat het alweer een stuk beter met haar gaat. Vooral door veranderingen in haar werkzaamheden op school, die de schoolleiding heeft doorgevoerd, ervaart zij een verandering in haar functioneren en stemming. Deze verbetering maakt dat de neuroloog niet met zekerheid een progressieve aandoening als dementie kan vaststellen. Een verdenking daarop blijft echter bestaan en er volgt in samenspraak met de patiënt en haar echtgenoot

nader onderzoek in de vorm een FDG-PET-scan en een lumbaalpunctie. De PET-scan toont bipariëtaal hypometabolisme, mogelijk passend bij de ziekte van Alzheimer, en het onderzoek van het hersenvocht laat een verhoogd tauproteïne, normaal gefosforyleerd tauproteïne en normaal bèta-amyloid-42 zien. Het gevonden patroon van aanvullend onderzoek (NPO, beeldvorming en hersenvochtonderzoek) is passend voor neurodegeneratie van het cerebrum, maar niet zeker voor de ziekte van Alzheimer (liquorprofiel is daarbij niet passend). Omdat bij het tweede uitslaggesprek de klachten grotendeels zijn verdwenen en zij ook haar werkzaamheden weer heeft kunnen uitbreiden, wordt een afwachtend beleid afgesproken.

Een jaar later wordt de patiënt ter controle teruggezien door de neuroloog. Zij geeft zelf aan dat de eerder geuite klachten er nog steeds zijn, en de echtgenoot vertelt dat zij meer moeite krijgt met het herkennen van objecten en symbolen. Het neuropsychologisch onder-



Figuur 2 Atrfie van de pariëtaalkwab beiderzijds (blauwe pijlen).

zoek wordt herhaald. Dit toont een progressie van de eerder gevonden cognitieve stoornissen en met name van de visuele perceptie en visuoconstructie. Het patroon van cognitieve stoornissen en de progressie in tijd maakt dat er gedacht wordt aan de diagnose posterieure corticale atrofie. Verder onderzoek ter bevestiging wordt door patiënte afgehouden. Na overleg met haar leidinggevende is zij gestopt met werken en er wordt een IVA-aanvraag gedaan. Met specifieke adviezen van de casemanager hebben de patiënt en haar gezin een redelijke manier gevonden voor het omgaan met haar vooral visuele beperkingen.

DEMENTIE OP JONGE LEEFTIJD

Dementie is een door menigeen gevreesde aandoening, maar wordt zelden op jonge leeftijd verwacht. Wanneer dementie zich op jonge leeftijd openbaart, wordt het vaak niet direct herkend door patiënt, partner, familie, vrienden, collegae, én de dokter. Met een geschat aantal van 12 000 tot 25 000 patiënten in Nederland is men niet snel beducht op de mogelijkheid van een dementie.⁶ Bij dementie verwachten we meer stereotype klachten, zoals vergeetachtigheid of desoriëntatie. De presentatie van een dementie op jonge leeftijd wordt echter vaker gekenmerkt door gedragsproblemen, depressie of psychosen.⁷ Ook komen juist meer planningsproblemen en problemen met het houden van overzicht voor. Mede hierom wordt de diagnose dementie op jonge leeftijd vaak veel later na het debuut van klachten gesteld dan dementie op oudere leeftijd, gemiddeld zo'n zes jaar.^{3,5} Dementie op jonge leeftijd verdient echter een tijdig gestelde juiste diagnose en begeleiding, daar de differentiaaldiagnose vaker behandelbare oorzaken kent, de mortaliteit hoger is en de lasten van de mantelzorger zwaarder zijn.^{8,9} Daarnaast kunnen onbegrepen functioneringsproblemen op het werk natuurlijk leiden tot financiële schade door bijvoorbeeld ontslag, wat het belang van goede diagnostiek verder benadrukt.

De differentiaaldiagnose van dementie op jonge leeftijd is extensief en bevat neurodegeneratieve, metabole en reversibele aandoeningen (zie tabel 1 in de bijlage op www.quintesse-online.nl). Het is van belang dat de diagnostiek van dementie op jonge leeftijd vanwege deze uitgebreide differentiaaldiagnose uitgebreider is dan die op oudere leeftijd. Mede hierom moet elke jonge patiënt met een verdenking op cognitieve stoornissen worden verwezen naar

een polikliniek gespecialiseerd in cognitieve stoornissen en dementie.

FRONTOTEMPORALE DEMENTIE

Frontotemporale dementie wordt gekenmerkt door (aanvankelijk) opvallende veranderingen in het gedrag en/of de persoonlijkheid, of een taalstoornis met een afatisch beeld.

Verschillende neurodegeneratieve beelden kunnen FTD veroorzaken, waarbij degeneratie van de frontale en/of temporale kwabben optreedt. Afhankelijk van de lokalisatie van de neurodegeneratieve processen ontstaan dan de onderscheiden klinische vormen.

Drie klinische varianten worden onderscheiden: de 'gedragsvariant frontotemporale dementie' waarbij gedragsproblemen op de voorgrond staan en die het meest voorkomt. Daarnaast bestaan er twee vormen van FTD die vooral taalproblemen geven, namelijk primaire progressieve afasie (PPA) en de semantische dementie (SD). Macroscopische veranderingen, zichtbaar in de vorm van atrofie bij beeldvorming van het cerebrum, corresponderen doorgaans met het klinisch vignet. Zo wordt bij de niet-vloeiende PPA atrofie van het perisylvisch areaal en bij SD eenzijdige atrofie van de anterieure temporaalkwab gezien.

Neuropathologisch vindt verlies van neuronen plaats, waarbij microscopisch in zowel neuronen als in gliacellen abnormale eiwitinclusies worden gezien. De eiwitinclusies kunnen verschillende samenstellingen hebben, de meestvoorkomende inclusies zijn opgebouwd uit gehyperfosforyleerd tau-eiwit, in het verleden 'Pick bodies' genoemd. Ze zijn echter niet direct gecorreleerd aan een van de genoemde klinische subtypen.

De 'gedragsvariant frontotemporale dementie' komt het meest voor. Opvallend kunnen zijn het optreden van ontremd gedrag, vaak ook apathie, verlies van empathie, veranderingen in eet- of drinkgewoonten (zoals toename van alcoholgebruik, roken en eetbuien). Ook opvallend dwangmatig gedrag in vergelijking tot eerder gedrag van betrokkene kan het gevolg zijn. De prominente cognitieve achteruitgang die wordt gezien bij veel andere dementiële beelden staat vaak minder op de voorgrond bij FTD.¹⁰

Bij de niet-vloeiende variant van primaire progressieve afasie hebben patiënten moeite met het vinden van woorden en met de articulatie. Hierdoor ontstaat een moeizame, haperende spraak met ook fouten in de grammatica. Het begrip van complexere zinnen kan afnemen.

Bij aanvang zijn andere cognitieve functies nog redelijk intact, maar na een aantal jaar ontwikkelt zich doorgaans een meer globale dementie. Bij de semantische variant van primaire progressieve afasie is juist het begrip van woorden en het benoemen van objecten gestoord. De spraak blijft vloeiend en grammaticaal redelijk correct. Patiënten kunnen vaak complexe zinnen redelijk begrijpen, terwijl het begrip van losse woorden, zonder context, gestoord is. Geleidelijk aan krijgen patiënten met FTD een meer globale dementie. Er wordt geschat dat 20-40% van de gevallen van FTD familiair zijn, waarbij ook een aantal genmutaties zijn gevonden. Een afwijkend C9orf72-gen is de meest voorkomende oorzaak van FTD, een mutatie die ook amyotrofische laterale sclerose kan veroorzaken.^{11,12} De leeftijd van presentatie lijkt bij deze mutatie zeer variabel lijkt te zijn. DNA-onderzoek wordt in Nederland aangeraden bij patiënten met de ziekte van Alzheimer onder de leeftijd van 60 jaar, en bij alle patiënten met frontotemporale dementie.¹¹

ZIEKTE VAN ALZHEIMER

De ziekte van Alzheimer (ZvA) is bij zowel artsen als leken de bekendste oorzaak van dementie. ZvA onderscheidt zich in het begin klinisch ten opzichte van andere oorzaken door de duidelijke vergeetachtigheid voor recente gebeurtenissen (episodische amnesie). In de afgelopen twee decennia zijn er echter klinische varianten van ZvA beschreven, zoals de posterieure corticale atrofie (casus II), logopenische en executieve varianten, en het corticobasale syndroom, die een ander presenterend symptoom hebben. Omdat ZvA op jonge leeftijd zich tevens vaker presenteert met een van deze klinische varianten (22-64%), is het goed u hiervan op de hoogte te stellen (zie tabel 2 in de bijlage op www.quintesse-online.nl).¹³⁻¹⁶ Hoewel bij een groot deel van de patiënten met een op jonge leeftijd ontstane ZvA een grote mate van overerfbaarheid wordt gevonden, wordt er weinig frequent een monogenetische oorzaak gevonden.¹⁷⁻¹⁹ Mede door deze genetische bevindingen is de gangbare neuropathologische hypothese dat vroegtijdige accumulatie van het proteïne amyloïd- β leidt tot verandering van het tauproteïne en aanzet tot neurodegeneratie. In de afgelopen jaren zijn verschillende pogingen ondernomen de amyloïd- β synthese of -afbraak te moduleren door actieve/passieve immunisatie of secretase-inhibitoren. Maar tot op heden is geen van deze

technieken succesvol gebleken. In Nederland rest slechts een matig effectief symptomatische behandeling met acetylcholine-esterase-inhibitoren zoals rivastigmine, galantamine of donepezil. Tezamen met het feit dat ZvA op jonge leeftijd een snellere cognitieve achteruitgang en een verhoogd mortaliteitsrisico kent, maakt dit dat vroegtijdig initiëren van begeleiding en ondersteuning van patiënt en mantelzorg door dementiecasemanagement noodzakelijk is.^{20,21} De genoemde karakteristieken maken ook dat casemanagement specifiek gericht op de jonge patiënt moet worden gezocht. Het Kenniscentrum Dementie op Jonge Leeftijd (www.kcdementieopjongeleeftijd.nl) biedt de geïnteresseerde lezer waardevolle informatie.

CONCLUSIE

Ook op jonge leeftijd komt dementie voor. Het niet herkennen van de veelal atypisch klinische verschijnselen zorgt voor onnodige vertraging bij het stellen van de diagnose dementie, onnodig lange behandeling van vermeende klachten van overbelasting, maar ook onnodig uitstel van behandeling van behandelbare oorzaken van dementie. Daarbij kan het niet onderkennen van een dementie op de werkende leeftijd leiden tot functioneringsproblemen in het werk, met mogelijk zelfs verlies van werk als gevolg. Dat kan weer leiden tot financiële problemen, dus bij onbegrepen functioneringsproblemen moet ook aan een dementieel beeld worden gedacht. Een vermoeden op cognitieve stoornissen verdient onderzoek van de cognitieve functies met een Minimal Mental State Examination of Montreal Cognitive Assessment. Bij aangetoonde cognitieve stoornissen of bij blijvende verdenking op cognitieve stoornissen, ondanks normale resultaten op de screeningstesten, moet de patiënt worden verwezen naar een poliklinisch centrum gespecialiseerd in cognitieve stoornissen op jonge leeftijd.

LITERATUUR

- Langa KM, Levine DA. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review. *JAMA* 2014; 312(23): 2551-61.
- Rossor MN, et al. The diagnosis of young-onset dementia. *Lancet neurology* 2010; 9: 793-806.
- Dementie op Jonge Leeftijd - Feiten op een rij. 2019. <https://www.kcdementieopjongeleeftijd.nl/wp-content/uploads/2019/09/FeitenOpEenRij-v2.pdf>.
- Mendez MF. Early-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin* 2017; 35(2): 263-281.
- Crutch SJ, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement* 2017; 13(8): 870-884.

Voor de volledige literatuurlijst wordt verwezen naar www.quintesse-online.nl.