



Kinga Jochim

Specjalista psychologii klinicznej w dziedzinie neuropsychologii. Pracuje w Centrum Psychoneurologii Domu Sue Ryder w Bydgoszczy. Ma 18-letnie doświadczenie kliniczne. Zajmuje się diagnostyką i rehabilitacją funkcji poznawczych, współtworzy projekty naukowe i kliniczne w dziedzinie chorób neurozwyrodnieniowych i ich wczesnego wykrywania. Zainteresowania: w wolnym czasie gry planszowe, teatr, muzyka. Czas spędza na wsi, gdzie mieszka.

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego spowodowanego mutacją genową – analiza przypadku

Behavioral variant frontotemporal dementia caused by gene mutation – case reports analysis

Kinga Jochim¹, Marcin Woźniak¹, Robert Kucharski¹, Katarzyna Łachut¹, Monika Mandecka³, Mariusz Berdyński³, Maria Barcikowska^{2,3}

¹ Centrum Psychoneurologii Wieku Podeszłego, PALLMED, Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

² Klinika Neurologii CSK MSW w Warszawie

³ Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego PAN

STRESZCZENIE

Niniejsza praca zawiera opis przypadku wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego (bvFTD, *behavioral variant frontotemporal dementia*) spowodowanego mutacją genu *MAPT*. Studium przypadku zostało podzielone na następujące części: medyczny opis przypadku, badanie neuropsychologiczne, ocenę biomarkerów neuroobrazowych i płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badanie neurogenetyczne. Przedstawiono przypadek 50-letniej pacjentki z postępującym zubożeniem osobowości i uczuciowości wyższej oraz narastającymi zaburzeniami zachowania i krytycyzmu, u której na podstawie obrazu klinicznego, pogłębionej diagnostyki neuropsychologicznej oraz wyników badań neuroobrazowych rozpoznano bvFTD. Diagnostyka została pogłębiona o oznaczenie biomarkerów płynu mózgowo-rdzeniowego. W związku z rodzinnym występowaniem podobnych zaburzeń u krewnych wstępnych pacjentki wykonano u niej badanie neurogenetyczne, po czym stwierdzono mutację w genie *MAPT*.

Słowa kluczowe: wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego, neuropsychologia, zwyrodnienie płątowe czołowo-skroniowe, biomarkery płynu mózgowo-rdzeniowego, neurogenetyka

NAJWAŻNIEJSZE

Otępienie czołowo-skroniowe jest odpowiedzialne za wiele przypadków otępienia o wczesnym początku.

HIGHLIGHTS

Frontotemporal dementia accounts for many early-onset dementia cases.

ABSTRACT

This article presents a case study analysis of behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). Study has been divided into chapters: medical overview, neuropsychological assessment, analysis of neuroimaging and cerebrospinal fluid protein biomarkers and neurogenetic examination. Case of 50-year-old female has been presented. Patient experienced progress of personality deterioration and early loss of empathy, then behavioral disturbances and criticism deficit. Patient was diagnosed used clinical picture analysis, neuropsychological examination and neuroimaging as a bvFTD case. The diagnostic process has been extended to cerebrospinal proteins biomarkers and neurogenetics.

Key words: behavioral variant of frontotemporal dementia, neuropsychology, frontotemporal lobar degeneration, cerebrospinal fluid biomarkers, neurogenetics

WSTĘP

Chociaż obecnie zwyrodnienia płatów czołowych i skroniowych (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*) są uważane za trzecią co do częstości przyczynę otępień pierwotnie zwyrodnieniowych (po chorobie Alzheimera [AD, *Alzheimer's disease*] i otępieniu z ciałami Lewy'ego), wciąż stanowią duże wyzwanie diagnostyczne i często są niewłaściwie rozpoznawane [1].

Szacowane na 15–22% wszystkich postaci demencji FTLD stanowi niejednorodną grupę schorzeń. Jest najczęstszą postacią otępień o wczesnym początku, w większości przypadków diagnozowaną między 45. a 65. r.ż. [2]. Klinicznie reprezentują ją trzy zasadnicze podtypy: wariant behawioralny (bvFTD, *behavioral variant frontotemporal dementia*), otępienie semantyczne i pierwotnie postępująca afazja. W dwóch ostatnich podstawową reprezentacją kliniczną są zaburzenia językowe; w otępieniu semantycznym występują anomia i morfologicznie asymetryczny zanik przedniej skroni, a w pierwotnie postępującej afazji występują zaburzenia mowy o typie ruchowym z morfologicznym zanikiem lewej okolicy zakrętu Sylwiusza. W wariantie behawioralnym na pierwszym planie występują zaburzenia zachowania, funkcji wykonawczych z dominacją morfologiczną zaniku w części przedczołowej mózgowia. Spektrum FTLD obejmuje także przypadki z chorobą neuronu ruchowego i parkinsonizmem. Przykładami schorzeń ze spektrum FTLD z parkinsonizmem są postępujące porażenie nadjądrowe i zwyrodnienie korowo-podstawne oraz forma związana z aberracją chromosomu 17 – FTDP-17.

Około 30–50% pacjentów z otępieniem czołowo-skroniowym (FTD, *frontotemporal dementia*) to osoby z jego rodzinną postacią, natomiast u od 10% do 40% obserwuje się autosomalny dominujący typ dziedziczenia [3], za który odpowiedzialne są mutacje w pojedynczym genie. Dotychczas zidentyfikowano siedem genów (*MAPT*, *PGRN*, *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *C9ORF72*), których mutacje są związane z chorobą. Mutacje trzech spośród nich (*MAPT*, *PGRN* i *C9ORF72*)

mogą być przyczyną ponad 80% zachorowań wśród rodzinnych przypadków FTD [4].

Mutacje w genie *MAPT* identyfikowane są – w zależności od populacji – u 2–10% pacjentów ze sporadyczną i u 10–23% z rodzinną postacią choroby [5]. W genie *PGRN*, kodującym progranulinę – sekrecyjną glikoproteinę, należąca do rodziny czynników wzrostu, częstość występowania mutacji wynosi 2–11% w przypadku pacjentów z FTD bez udokumentowanej historii rodzinnej i wzrasta do 6–25% wśród chorych z rodzinną postacią FTD. W różnych populacjach zwiększona liczba heksanukleotydowych powtórzeń ([GGGGCC]_n, G4C2) identyfikowana jest w genie *C9ORF72* u ok. 5–17% pacjentów z FTD i 21–41% z postacią rodzinną. Funkcja białka kodowanego przez *C9ORF72* pozostaje nieznana, chociaż jest ono silnie konserwowane ewolucyjnie i ulega ekspresji w wielu tkankach, m.in. w mózdku, korze mózgu i rdzeniu kręgowym [6]. Mutacje w pozostałych genach opisywane są bardzo rzadko. Białko TDP43 wykrywane jest jako główny składnik złożeń w blisko połowie przypadków FTD i w prawie wszystkich przypadkach FTD-ALS. Kodowane jest przez gen *TARDBP* zlokalizowany w chromosomie 1 (1q36). Mutacje w tym genie zostały zidentyfikowane u pojedynczych pacjentów z FTD. Mutacje genu *FUS* są odpowiedzialne na całym świecie za pojedyncze przypadki FTD, ale także za ok. 4% rodzinnej postaci stwardnienia zanikowego bocznego (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) i w niewielkim stopniu za postać sporadyczną tej choroby [7]. Oba białka (TDP43 i FUS) wiążą się z DNA oraz RNA i uczestniczą w regulacji naprawy DNA, transkrypcji czy obróbce RNA.

MAPT (*microtubule-associated protein tau*) koduje białko tau towarzyszące mikrotubulom, uczestniczące w polimeryzacji i stabilizacji mikrotubul. Stanowi ono miejsce wiązania dla enzymów oraz umożliwia transport komponentów komórkowych wewnątrz komórek. Gen *MAPT* tworzy 16 eksonów, które ulegają alternatywnemu składaniu w czasie dojrzewania pierwotnego transkryptu. W centralnym układzie nerwowym występują izoformy powstające na matrycy 11 eksonów.

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego spowodowanego mutacją genową – analiza przypadku

K. Jochim, M. Woźniak, R. Kucharski, K. Łachut, M. Mandecka, M. Berdyński, M. Barcikowska

W mózgu dorosłego człowieka, na skutek alternatywnego składowania eksonów: 2, 3 i 10, powstaje sześć izoform białka tau. Eksony 9–12 kodują C-kończącą domenę wiązania białka z mikrotubulami. Na skutek alternatywnego składowania eksonu 10 powstaje białko z trzema (3R) lub czterema (4R) motywami wiążącymi, co ma wpływ na stabilizację mikrotubul. Dotychczas, jak podaje *Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database*, zidentyfikowano ponad 40 mutacji genu *MAPT* związanych z FTD [8]. Mutacje genu *MAPT* wpływają na strukturę białka tau lub zmieniają proporcje różnych jego izoform. Prowadzi to do nieprawidłowej polimeryzacji mikrotubul, zaburzeń transportu aksonalnego, co z kolei skutkuje patologiczną agregacją filamentów tau. Mutacje zmiany sensu i delecje w regionach kodujących genu powodują zmniejszenie powinowactwa białka tau do mikrotubul i hamowanie ich polimeryzacji. Natomiast mutacje w sekwencjach uczestniczących w alternatywnym składowaniu prowadzą do zmiany stosunku izoform 4R/3R białka tau.

Ważnym aspektem tej grupy schorzeń jest poszukiwanie przyżyciowych biomarkerów, co w przyszłości przybliżyłoby do pozyskania nowych możliwości terapeutycznych. Zakładane różnice w lokalizacji atrofii w rezonansie magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) wspomniane powyżej w różnych postaciach FTLD nie są wystarczająco czułe. Badania CSF (*cerebrospinal fluid*) pozwalają bardziej na różnicowanie choroby Alzheimera z FTLD (proporcje poziomu białek patologicznych tau i Aβ40–42). Ostatnio obiecującym biomarkerem jest obniżenie poziomu fosfo-tau-181 w stosunku do całkowitego poziomu tau w CSF, co pozwala na wyodrębnienie spośród FTLD tej grupy, w której dominuje patologia tau [9].

Nie ma biomarkerów dla FTLD uzyskiwanych za pomocą badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Najbardziej dostępnym aktualnie badaniem jest pozytonowa tomografia emisyjna (PET) z oznaczaniem białka tau. Przydatne w diagnostyce przedobjawowej w genetycznych postaciach FTLD są badania MRI metodą tensora dyfuzji i rezonans funkcjonalny.

Powyższy obraz wielu postaci FTLD pokazuje, jak zwindnicze są próby znalezienia jednego biomarkera w odróżnieniu od choroby Alzheimera, w której patologia amyloidowa jest czynnikiem *sine qua non*. Ponieważ w FTLD występują, jak opisano powyżej, różne patologie białkowe, diagnostyka tego zespołu jest trudna nie tylko ze względu na obraz kliniczny, ale także w oparciu o markery biologiczne.

OPIS PRZYPADKU

W maju 2014 r. zgłosiła się pacjentka, lat 50, praworęczna, pod opieką męża. Powodem zgłoszenia były zaburzenia

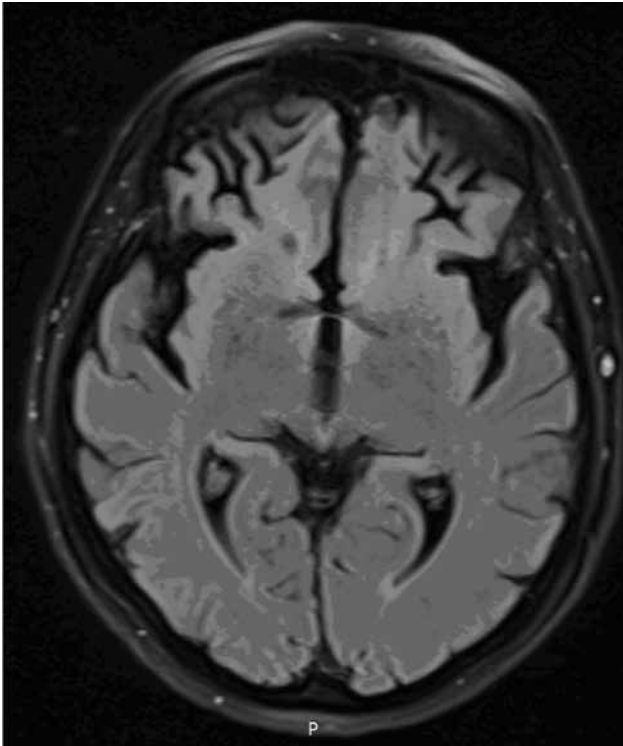
w wykonywaniu czynności złożonych, planowaniu, umiejętności krytycznej oceny sytuacji, podejmowanie ryzykownych decyzji finansowych. Objawy narastały od ok. 2 lat. Ustalono, że przedchorobowo pacjentka nie prezentowała zaburzeń psychicznych. Osobowość pacjentki była zwarta, kobieta wykazywała aktywność, w sposób racjonalny i odpowiedzialny zajmowała się domem oraz prowadziła własną małą działalność gospodarczą. Przed 2 laty, podczas wakacji, po raz pierwszy przejawiała nadmierną aktywność, zaczepiała obce osoby, z bardzo dużym entuzjazmem realizowała zakupy. Od tego czasu równolegle wystąpiła zmiana osobowości. Z osoby ciepłej, oddanej rodzinie stała się obojętna i nie angażowała się w relacje z ludźmi dotąd bliskimi, bardzo zaniedbała prowadzenie domu. Okazało się, że prowadząc działalność gospodarczą, popadła w zadłużenie, ponieważ nie opłacała bieżących należności. Mąż pacjentki skarżył się na jej znaczne fluktuacje uwagi (podczas tej samej rozmowy wykazywała się pamięcią o bardzo szczegółowych faktach oraz treści prowadzonej rozmowy, po czym nie potrafiła odpowiedzieć na proste pytania i przypomnieć sobie oczywistych, ważnych faktów). Pacjentka była obciążona jedynie paleniem papierosów, ale od ok. 4 lat nie pali. W chwili przyjęcia nie leczyła się farmakologicznie. Z wywiadu ustalono, że matka pacjentki oraz jej ojciec (dziadek pacjentki) cierpieli na znaczne zaburzenia pamięci i zachowania oraz zmarli w średnim wieku (ok. 55.–60. r.ż.).

W momencie przyjęcia do leczenia w naszym ośrodku (27.05.2014) opisywano: brak odchyień w badaniu internistycznym, obustronny odruch dłoniowo-bródkowy (Marinesco–Radoviciego), wielomówność, zaburzenia uwagi, skłonność do dygresji, przyspieszenie toku myślenia, podwyższenie napędu, nieadekwatny afekt (wesołkowaty i nieco chwiejny nastrój). Zgodnie z relacją męża zubożeniu uległa dotychczasowa osobowość pacjentki, wystąpiły: upór, znaczne zaburzenia krytycyzmu, drażliwość przy próbach zwrócenia uwagi na problemy i przekonania do racjonalnych zachowań.

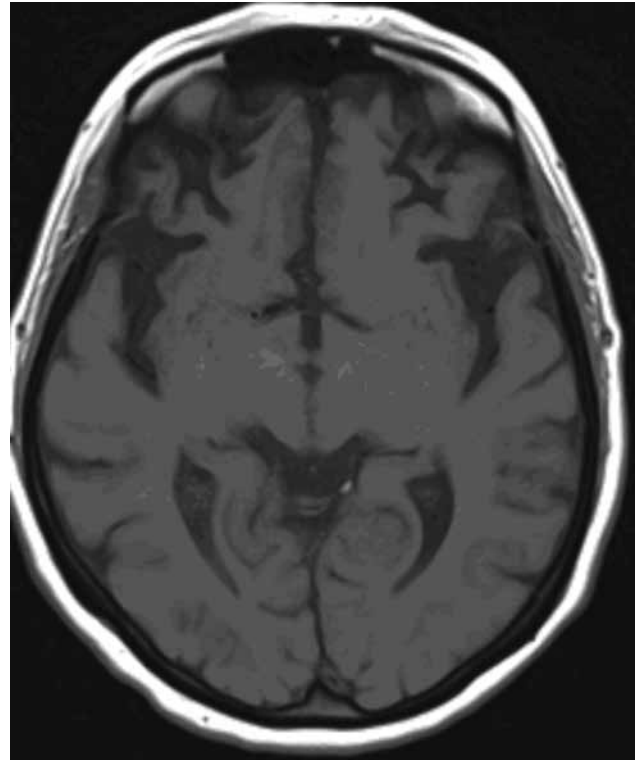
W badaniach krwi jedynym stwierdzonym odchyleniem była hipercholesterolemia miernego stopnia z prawidłowym stężeniem triglicerydów. W marcu 2014 r. pacjentka została poddana badaniu mózgowia metodą MRI bez kontrastu, które ujawniło zaniki korowe z nasileniem w okolicach przednioczołowych, sklepistości płatów czołowych oraz w płatach skroniowych. Nie wykonano projekcji AP z oceną hipokampów, nie stwierdzono zmian ogniskowych.

W czerwcu 2014 r. przeprowadzono ponowne badanie mózgowia metodą MRI, które ujawniło nasilone zaniki korowe wyżej opisywanych okolic z zajęciem płatów ciemieniowych, zaniki podkorowe mózgowia, początkowe zmiany

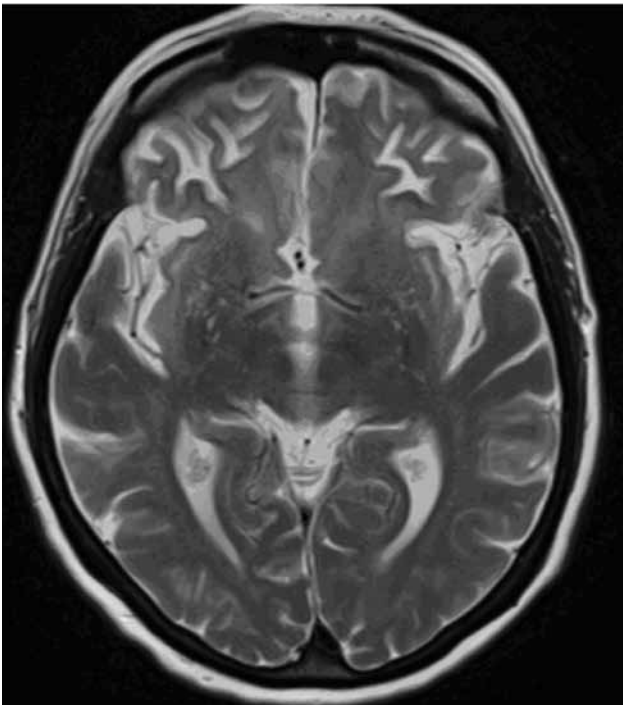
Rycina 1. Badanie MRI mózgowia pacjentki z marca 2014; metoda T2. Wyraźny zanik kory okolic czołowych i skroniowych z predylekcją do okolic przednioczołowych.



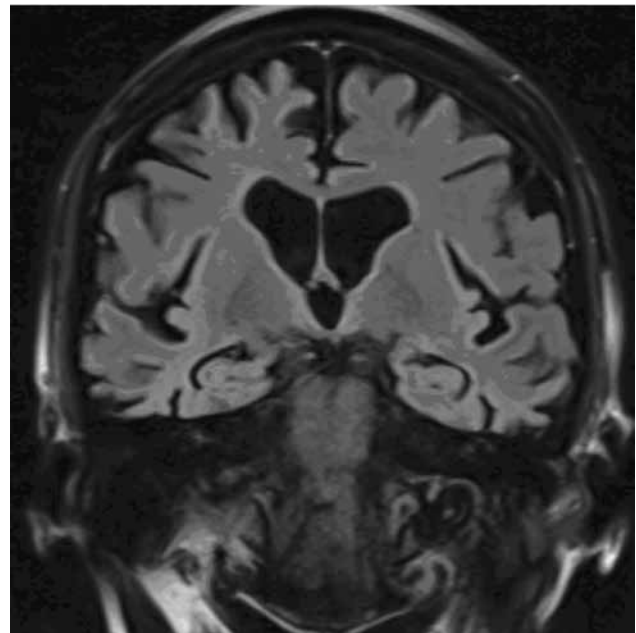
Rycina 3. Badanie MRI mózgowia pacjentki z czerwca 2014 r.; metoda T1. Wyraźnie nasilony zanik korowy okolic czołowych i skroniowych z predylekcją do okolic przednioczołowych.



Rycina 2. Badania MRI mózgowia pacjentki z czerwca 2014 r.; metoda T2. Wyraźny nasilony zanik korowy okolic czołowych i skroniowych.



Rycina 4. Badanie MRI mózgowia pacjentki z czerwca 2014 r.; metoda T2. Zanik uogólniony mózgu, w tym korowy okolic ciemieniowych, podkorowy oraz nieznaczny zanik hipokampów w stopniu 1. według Scheltensa (poszerzenie szczeliny naczyniówkowej rogu skroniowego).



Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego spowodowanego mutacją genową – analiza przypadku

K. Jochim, M. Woźniak, R. Kucharski, K. Łachut, M. Mandecka, M. Berdyński, M. Barcikowska

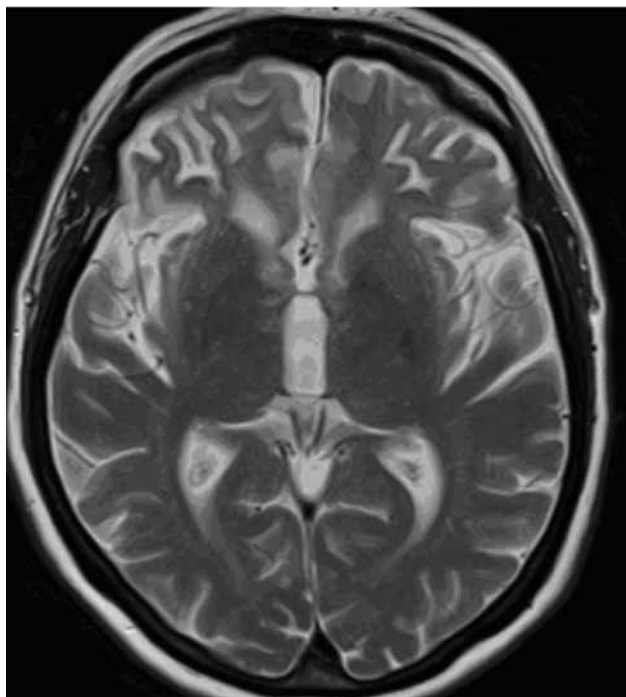
zanikowe hipokampów. Nie zaobserwowano zmian ogniskowych.

Bliskich pacjentki skierowano na edukację psychologiczną. Podjęto też działania farmakologiczne: włączono lek z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (citalopram) oraz z grupy stabilizatorów nastroju (lamotryginę). W trakcie półtorarocznej obserwacji u pacjentki pogłębiły się zaburzenia zachowania o typie drażliwości, a także zaburzenia krytycyzmu z tendencją do urojeniowego interpretowania działań męża i personelu medycznego, co wymagało zwiększenia dawek citalopramu, lamotryginy i włączenia niskiej dawki olanzapiny. Zmiany leczenia przyniosły skutek w postaci redukcji zaburzeń zachowania i możliwości opanowywania ich metodami pozafarmakologicznymi.

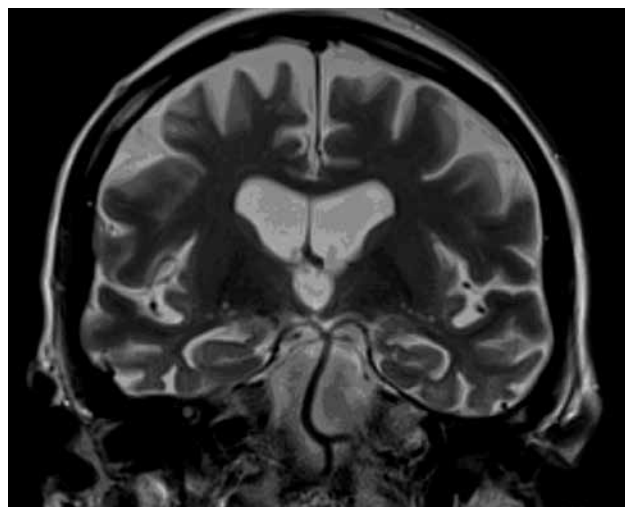
W badaniu neurologicznym we wrześniu 2014 r. stwierdzono mierne objawy parkinsonowskie pod postacią drobno-falistego drżenia spoczynkowego z niewielkim napięciem typu koła zębatego, bez innych cech parkinsonizmu i bez potrzeby włączenia farmakoterapii.

W lipcu 2014 r. pacjentka była hospitalizowana w Klinice Neurologii CSK MSW w Warszawie w celu wykonania badania biomarkerów białkowych płynu mózgowo-rdzeniowego

Rycina 5. Badanie MRI mózgowia pacjentki z września 2014 r.; metoda T2. Nasilony uogólniony zanik korowy okolic czołowych i skroniowych, zauważalny zanik podkorowy.



Rycina 6. Badanie MRI mózgowia pacjentki z września 2014 r.; metoda T2. Wyraźny uogólniony zanik mózgu, w tym zanik korowy okolic ciemieniowych, zanik podkorowy oraz wyraźniejszy zanik hipokampów w stopniu 2/3 według Scheltensa.



oraz badań genetycznych. Badania płynu mózgowo-rdzeniowego ujawniły:

- stężenie β -amyloidu 994 pg/ml (mediana odcięcia dla choroby Alzheimera poniżej 609)
- stężenie H-tau 294 pg/ml (mediana odcięcia dla neurodegeneracji 277)
- stężenie phospho-tau 33,2 pg/ml (mediana odcięcia dla neurodegeneracji 55).

Opisane wyniki zostały zinterpretowane jako nieobecność amyloidozy mózgowej oraz taupatia neurozwyrodnieniowa miernego stopnia. Pacjentce, po wyrażeniu przez nią zgody, pobrano materiał do wykonania badań genetycznych. Stan kobiety nie nasuwał wątpliwości co do zdolności podejmowania świadomych decyzji.

We wrześniu 2014 r. wykonano powtórne badanie mózgu metodą MRI, które ujawniło narosnięcie zaniku korowego okolic czołowych, skroniowych i ciemieniowych, większy zanik podkorowy mózgowia oraz większy zanik hipokampów.

W czerwcu 2015 r. otrzymano wyniki badania genetycznego wykonanego w Pracowni Neurogenetyki Zakładu Badawczo-Rozwojowego Schorzeń Zwyrodnieniowych CUN IM-DiK PAN w Warszawie. Badanie ujawniło mutację heterozygotyczną w genie dla MPT g123790C>T dla białka P301L, związaną przyczynowo z występowaniem otępienia czołowo-skroniowego. Mutacja ta jest najczęściej raportowana w genie kodującym dla tego białka i została wielokrotnie opisana.

W ostatnich 2 miesiącach obserwacji u pacjentki pojawiły się problemy z zachowaniem higieny osobistej, wypełnianie luk pamięciowych konfabulacjami, a także objadanie się, jako wyraz zachowań impulsywnych.

KRYTERIA KLINICZNE

Na podstawie historii i kliniki objawów stwierdzono, że pacjentka spełnia kryteria sformułowane przez Rascovsky'ego dla behawioralnego wariantu FTD (bvFTD) [10].

I. Choroba neurodegeneracyjna

Poniższy objaw jest konieczny do rozpoznania:

A. Według wywiadu z opiekunem chory musi przejawiać oznaki ogólnej deterioracji zachowania lub sprawności poznawczej (historia i obserwacja).

II. Możliwe bvFTD

Muszą być obecne trzy z sześciu poznawczych/behawioralnych objawów (A–F), by spełnić kryteria. Potwierdzenie wymaga, by objawy były stałe lub nawracające w opozycji do pojedynczych lub rzadkich.

A. Wczesne odhamowanie zachowania [jeden z poniższych objawów (A.1–A.3) musi występować]:

- A.1. Zachowania społecznie niewłaściwe.
- A.2. Utrata dobrych manier lub przyzwoitości.
- A.3. Impulsywne, pochopne lub bez troskie działania.

B. Wczesna apatia lub inercja [jeden z poniższych objawów (B.1–B.2) musi występować]:

- B.1. Apatia.
- B.2. Inercja.

C. Wczesna utrata współczucia lub empatii [jeden z poniższych objawów (C.1–C.2) musi występować]:

- C.1. Osłabiona reaktywność na uczucia i potrzeby innych ludzi.
- C.2. Osłabione zainteresowania społeczne, wchodzenie w relacje lub ciepło osobiste.

D. Wczesne powtarzające się, stereotypowe lub kompulsywne/zrytualizowane zachowania [jeden z poniższych objawów (D.1–D.3) musi występować]:

- D.1. Proste, powtarzające się ruchy.
- D.2. Złożone, przymusowe lub zrytualizowane zachowania.
- D.3. Stereotypie mowy.

E. Hiperoralność i zmiany w nawykach żywieniowych [jeden z poniższych objawów (E.1–E.3) musi występować]:

- E.1. Zmiany preferencji żywieniowych.

E.2. Napady obżarstwa, zwiększone używanie alkoholu lub papierosów.

E.3. Oralna eksploracja lub spożywanie nienadających się do tego rzeczy.

F. Profil neuropsychologiczny: deficyty produktywności i funkcji wykonawczych przy względnie dobrze zachowanej pamięci i funkcjach wzrokowo-przestrzennych [muszą występować wszystkie z wymienionych objawów (F.1–F.3)]:

- F.1. Deficyty funkcji wykonawczych.
- F.2. Względnie dobrze zachowana pamięć epizodyczna.
- F.3. Względnie dobrze zachowane funkcje wzrokowo-przestrzenne.

III. Prawdopodobne bvFTD

Wszystkie wymienione objawy (A–C) muszą być obecne, by spełniać kryteria.

A. Spełnia kryteria możliwego bvFTD.

B. Ujawnia znaczące pogorszenie funkcjonowania (w wywiadzie opiekuna lub dowiedzione na podstawie wyników Klinicznej Skali Otępienia [CDR, *Clinical Dementia Rating*] lub skali FAQ).

C. Wyniki obrazowania spójne z uzgodnionymi dla bvFTD [jedno z wymienionych (C.1–C.2) musi występować]:

- C.1. Czołowa i/lub przednia skroniowa atrofia wykazana w badaniu tomografii komputerowej lub rezonansie magnetycznym.
- C.2. Czołowa lub przednia skroniowa hipoperfuzja lub hipometabolizm w badaniu PET lub w tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT, *single-photon emission computed tomography*).

IV. Behawioralny wariant FTD z określoną patologią FTLD
Kryterium A i kryterium B lub C musi występować, by spełnić warunki rozpoznania.

A. Spełnia warunki rozpoznania prawdopodobnego lub możliwego bvFTD.

- B. Histopatologiczny dowód FTLD w biopsji lub *post mortem*.
- C. Obecność znanej mutacji genowej.

V. Kryteria wykluczenia bvFTD

Kryterium A i B musi zostać odrzucone dla jakiegokolwiek diagnozy bvFTD. Kryterium C może być spełnione dla możliwego bvFTD, ale musi być negatywne dla prawdopodobnego bvFTD.

A. Wzór objawów jest lepiej wyjaśniony przez inne nieneurozwyrodnieniowe zaburzenie.

B. Problemy z zachowaniem spełniają kryteria innej diagnozy psychiatrycznej.

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego spowodowanego mutacją genową – analiza przypadku

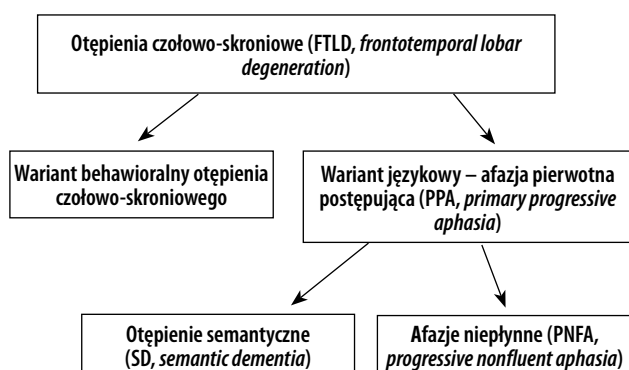
K. Jochim, M. Woźniak, R. Kucharski, K. Łachut, M. Mandecka, M. Berdyński, M. Barcikowska

C. Biomarkery specyficznie lub silnie wskazujące na AD lub inne choroby neurodegeneracyjne.

W zależności od topografii zmian wyróżnia się trzy główne zespoły kliniczne:

- najczęstszy klasyczny wariant czołowy z dominującymi zaburzeniami zachowania, czyli otępienie czołowo-skroniowe
- otępienie semantyczne (SD, *semantic dementia*) z dominującymi zaburzeniami językowymi, zwane również wariantem skroniowym (tvFTD, *temporal variant of frontotemporal dementia*)
- najrzadziej występującą, postępującą afazję bez płynności mowy (PNFA, *progressive nonfluent aphasia*).

Rycina 7. Systematyka otępień czołowo-skroniowych.



Pacjentka spełnia kryteria dla początkowego etapu otępienia czołowo-skroniowego – wariantu behawioralnego.

Do spektrum FTLD zaliczane są również: otępienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego, występujące u ok. 20% chorych z ALS, najczęściej z dominującymi objawami opuszkowymi, zwyrodnienie korowo-podstawne, a także postępujące porażenie nadjądrowe (PSP, *progressive supranuclear palsy*).

Początek – tak jak w opisanym przypadku – jest zwykle podstępny; choroba trwa przeważnie ok. 10 lat. Przebiega powoli, w sposób postępujący. Pierwsze objawy związane są zazwyczaj ze zmianami osobowości, nastroju, napędu i z zaburzeniami zachowania [11]. Zajęcie części oczodołowo-podstawnej kory płata czołowego wiąże się z odhamowaniem, brakiem wglądu, rozpraszalnością uwagi i impulsywnością, natomiast zajęcie przedniej części zakrętu obręczy i części przyśrodkowej kory płata czołowego – z brakiem napędu, prowadzącym w zaawansowanym okresie do mutyzmu akinetycznego. Pacjenci mogą

więc być albo nadmiernie pobudzeni ruchowo i słownie, drażliwi, z niekontrolowanymi wybuchami złości lub nadmierną sentymentalnością, euforyczni, albo też wycofujący się, apatyczni i pasywni. Obydwa wzorce zachowań mogą występować naprzemiennie. Najbardziej charakterystyczne zaburzenia zachowania to zachowania społeczne (nieprzestrzeganie ogólnie przyjętych norm obejmujące także zachowania kryminalne i niewłaściwe zachowania seksualne) [12]. Typowe są zachowania stereotypowe, perseweryacyjne i kompulsyjne. Wczesnym objawem jest brak empatii. W późniejszym okresie choroby w wielu przypadkach FTD występują, związane z zajęciem przednich części obu płatów skroniowych, elementy zespołu Klüvera–Bucy'ego (zmiana upodobań dietetycznych, z reguły na słodczyce, hiperoralność, wzrost lub spadek aktywności seksualnej). Charakterystyczne są również zachowania użytkownika (wykorzystywanie przedmiotów będących w zasięgu wzroku zgodnie z ich przeznaczeniem, niezależnie od tego, czy istnieje taka potrzeba). Zaburzenia mowy polegają na zużyciu słownictwa, aż do anomii, przy zachowanym rozumieniu mowy i powtarzaniu.

CHARAKTERYSTYKA NEUROPSYCHOLOGICZNA FTLD

W wariantach klinicznych FTLD z dominującymi zaburzeniami mowy badanie neuropsychologiczne wykazuje specyficzne dla nich zaburzenia językowe. Natomiast w bvFTD charakterystyczną cechą są zaburzenia pamięci operacyjnej, fluencji słownej, myślenia abstrakcyjnego i funkcji wykonawczych. Deficyty te z reguły są wyraźniejsze u pacjentów inercyjnych niż nadmiernie aktywnych i odhamowanych. Natomiast pamięć, postrzeganie, analiza wzrokowo-przestrzenna i praktyka są prawidłowe lub względnie dobrze zachowane. Ich pogorszenie jest wtórne wobec wyżej wymienionych deficytów pierwotnych i następuje stosunkowo późno [13].

NEUROPSYCHOLOGICZNY OPIS PACJENTKI

Pacjentka, lat 50, zgłosiła się wraz z mężem do Centrum Psychoneurologii Wieku Podeszłego w maju 2014 r.

Pacjentka z wykształceniem średnim, w ostatnim czasie prowadziła własną działalność handlową. Mieszkała z mężem, ojcem i najmłodszym synem, który był wówczas uczniem szkoły średniej.

Negowała zaburzenia nastroju, aktywności i poznawcze. Jako powód zgłoszenia się do ośrodka podawała ból kręgosłupa.

Mąż obserwował od ok. 2 lat proces zmiany wzorca osobowości pacjentki. Najbardziej zaniepokoiły go problemy w prowadzeniu firmy – niewywiązywanie się z zobowiązań finansowych, niepłacenie faktur, zaleganie z czynszem, doprowadzenie do zadłużenia firmy oraz brak świadomości konsekwencji tych problemów i umiejętności ich konstruktywnego rozwiązywania. Mąż przejął robienie zakupów i realizowanie opłat, gdyż pacjentka coraz bardziej lekkomyślnie wydawała pieniądze. Zaczęła też zaniedbywać prowadzenie domu, co wcześniej nie miało miejsca, zarzuciła gotowanie obiadów na rzecz gotowych potraw, coraz rzadziej piekła ciasta. Bardziej widoczna była nieumiejętność zorganizowania planu dnia, rezygnowanie z wykonywania czynności związanych z zainteresowaniami, m.in. z czytania, pielęgnacji ogrodu, spacerów. Trudne do zaakceptowania dla rodziny w zachowaniu pacjentki były zaburzenia krytycyzmu i racjonalizowanie niepowodzeń. Pacjentka reagowała też znacznie częściej drażliwością w rozmowie z domownikami, w sposób odhamowany wypowiadała opinie o innych osobach. Mąż zauważył spadek zaangażowania w sprawy dzieci. Zaburzenia funkcji poznawczych dotyczyły głównie ciągłości uwagi i jej nadmiernej przeczutności.

Pacjentka w rozmowie z neuropsychologiem negowała powyższe problemy. Przyznała jedynie, że 1–2 razy w miesiącu odczuwała niechęć do aktywności domowej, ale przewyciężała ten stan. Przeważnie czuła się spokojna, zadowolona z relacji rodzinnych, o których opowiadała powierzchownie. Prawidłowo zorientowana co do wieku męża i dzieci i jedynego wnuka, poprawnie opisywała swoją, męża i dzieci drogę zawodową.

Mówiła płynnie, z tendencją do wielomówności. Wypowiedzi były zrozumiałe, w płaszczyźnie pytania. Nie zaobserwowano zaburzeń rozumienia pytań czy poleceń w testach psychologicznych.

W rozmowie z badaną stwierdzono obniżenie krytycyzmu i dyssymulowanie problemów w pracy, spadku aktywności domowej. Pacjentka w sposób łagodnie nasilony przejawiała odhamowanie w kontakcie z psychologiem.

Wywiad dotyczący funkcjonowania przedchorobowego: pacjentka była osobą zaradną, aktywną, pogodną, otwartą, preferującą spędzanie czasu w domu, z rodziną.

Kobieta w okresie od maja 2014 do maja 2015 r. była trzykrotnie badana przez neuropsychologa ośrodka. Zestawienie w tabeli 1 wyników badania neuropsychologicznego wyjściowego i ostatniego kontrolnego obrazuje progresję zaburzeń poznawczych.

W lipcu 2014 r. pacjentka była badana przez psychologa w CUN IMDiK PAN w Warszawie.

Treść opinii:

Pacjentka nie zgłasza skarg. Zdaniem pacjentki jest w trakcie badań z powodu kłopotów z kręgosłupem. Brak krytycyzmu. Mąż zauważa u pacjentki zaburzenia zachowania (od około roku), tj. nagłe napady nieadekwatnego śmiechu, spadek zainteresowań, apatie, trudności w prowadzeniu własnej firmy, brak krytycyzmu, wielokrotne powtarzanie się oraz trudności z pamięcią. Pacjentka jest zorientowana w miejscu i w czasie.

W badaniu stwierdzono: zaburzenia w zakresie koncentracji uwagi oraz funkcji wykonawczych, obniżony poziom fluencji słownej, obniżony poziom abstrahowania, deficyty nazywania, deficyty w zakresie pamięci epizodycznej oraz odroczonej pamięci wzrokowo-przestrzennej, deficyty w zakresie praktyki pozornej i przestrzennej. Początkowe stadium procesu otępiennego. Obraz kliniczny charakterystyczny dla otępienia czołowo-skroniowego.

Tabela 1. Zestawienie wyników badania neuropsychologicznego z lat 2014 i 2015.

NAZWA TESTU	WYNIKI – MAJ 2014 R.	WYNIKI – MAJ 2015 R.
MMSE (<i>Mini-Mental State Examination</i>)	27 pkt	26 pkt
PRÓBY WECHSLERA – PODOBIENSTWA – ocena jakościowa	2/6 poprawnych odpowiedzi, persewerowanie, podawanie różnic	1/6 poprawnych odpowiedzi, persewerowanie, omawianie definicji
TEST ŁĄCZENIA PUNKTÓW REITANA, część B	105 s	Liczne błędy bez umiejętności ich korygowania, łączenie na zasadzie bliskości elementów
TEST KOLOROWYCH SŁÓW J. STROOPA	80 s, 3 błędy	68 s, 9 błędów
KRZYWA UCZENIA SIĘ WERBALNEGO ŁURII	Pięć kolejnych prób 4-6-7-7-7, reprodukcja po 20 min: 5	Pięć kolejnych prób 2-2-2-4-5, reprodukcja po 20 min: 4
FLUENCJA FONOLOGICZNA – litera „k”	8 wyrazów (raz perseweracja)	6 wyrazów (raz perseweracja, raz intruzja)
FLUENCJA SEMANTYCZNA – zwierzęta	12 nazw	12 nazw (2 razy perseweracja)

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego spowodowanego mutacją genową – analiza przypadku
K. Jochim, M. Woźniak, R. Kucharski, K. Łachut, M. Mandecka, M. Berdyński, M. Barcikowska

DYSKUSJA

Postawienie diagnozy na etapie manifestacji objawów neuropsychiatrycznych bywa stosunkowo późne. Wczesny wiek zachorowania i psychopatologia z kręgu afektywnego i osobowościowego stworzyły obszar do ustalenia rozpoznania zaburzeń psychicznych. To odroczyło szukanie pomocy wysokospecjalistycznej na początku choroby.

Na wczesnym etapie dysfunkcje kory czołowej uwidoczniły się w badaniu neuropsychologicznym oraz neuroobrazowym już mogłyby wskazywać na rozwój w kierunku choroby neurodegeneracyjnej.

W różnicowaniu należy brać pod uwagę wszystkie jednostki manifestujące się klinicznie dysfunkcją kory czołowej, jak: choroba Picka, zwyrodnienie korowo-podstawne (CBD, *corticobasal degeneration*), postępujące porażenie nadjądrowe (PSP, *progressive supranuclear palsy*); wszystkie inne zespoły przebiegające z parkinsonizmem. W samym otępieniu czołowo-skroniowym w różnicowaniu wariantu językowego i behawioralnego oprócz objawów klinicznych pomaga różnicowanie w badaniu neuropsychologicznym wskazujące na dominację zaburzeń językowych nad innymi zaburzeniami poznawczymi.

W neuropsychologicznym różnicowaniu AD i FTD znaczące są analiza wyników testów i charakterystyka behawioralna chorego. Mechanizm zaburzeń pamięci jest odmienny w tych dwóch jednostkach chorobowych. Chorzy z AD uzyskują gorsze wyniki w kodowaniu informacji i ich odtwarzaniu, pacjenci z FTD mają lepsze wyniki w odtwarzaniu informacji, przypominaniu z podpowiedzią i rozpoznawaniu materiału. Chorzy z FTD ponadto prezentują większy deficyt wykonawczy, mają trudności z dostosowywaniem się do warunków otoczenia, adekwatną odpowiedzią emocjonalną i wglądem w swoje zachowania.

WNIOSKI

Przedstawione kolejne etapy procesu diagnostycznego doprowadziły do ustalenia ostatecznego rozpoznania wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego.

Opisany przypadek wskazuje przede wszystkim na konieczność uważnej klasyfikacji objawów – sugerujących dysfunkcje obszaru kory czołowej – przy pierwszym w życiu epizodzie zaburzeń psychicznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Sobów T. *Praktyczna psychogeriatrya: rozpoznawanie i postępowanie w zaburzeniach psychicznych u chorych w wieku podeszłym*. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2010.
2. Castro-Chavira SA, Fernandez T, Nicolini H et al. *Genetic Markers in Biological Fluids for Aging Related Major Neurocognitive Disorders*. *Curr Alzheimer Res* 2015; 12: 200-209.
3. See TM, LaMarre AK, Lee SE, Miller BL. *Genetic causes of frontotemporal degeneration*. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2010; 23(4): 260-268.
4. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. *Genetics of dementia*. *Lancet* 2014; 383(9919): 828-840.
5. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL et al. *An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration*. *Neurology* 2011; 76(5): 475-483.
6. Renton AE, Majounie E, Waite A et al. *A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD*. *Neuron* 2011; 72: 257-268.
7. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M, Cleveland DW. *TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration*. *Hum Mol Genet* 2010; 19(R1): R46-64.
8. Cruts M, Theuns J, Van Broeckhoven C. *Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases*. *Hum Mutat* 2012; 33(9): 1340-1344.
9. Rohrer JD, Zetterberg H. *Biomarkers in frontotemporal dementia*. *Biomark Med* 2014; 8(4): 519-521.
10. Rascofsky K. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. *Brain* 2011; 134: 2456-2477.
11. Lindau M, Almkvist O, Kushi J et al. *First symptoms – frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease*. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000; 11: 286-293.
12. Miller BL, Darby AL, Swartz JR et al. *Dietary changes, compulsions and sexualbehavior in fronto-temporal degeneration*. *Dementia* 1995; 6: 195-199.
13. Pfeffer A, Barcikowska M, Łuczywek E, Liberski PP. *Otępienie czołowo-skroniowe*. W: Szczudlik A, Liberski PP, Barcikowska A (ed). *Otępienie*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004: 293-295.

Adres do korespondencji:

Kinga Jochim
Centrum Psychoneurologii Wieku Podeszłego,
PALLMED, Dom Sue Ryder
85-796 Bydgoszcz, ul. Roentgena 3
e-mail: k.jochim@domsueryder.org.pl
tel.: 502-657-911