Spektrum frontotemporálních lobárních degenerací

– nové trendy

Robert Rusina
Neurologická klinika
Radoslav Matěj
Oddělení patologie molekulární medicíny
Fakultní Thomayerova nemocnice a IPVZ, Praha

Fronto-temporální lobární degenerace (FTLD)

- Pohled neuropatologický:
  - Tauopatie
  - Ubiquitin a/nebo TDP-43

- Pohled klinický:
  - Frontotemporální demence
  - Progresivní afázie
    - Primární nonfluentní afázie (PNFA)
    - Sémantická demence (SD)

TDP–43

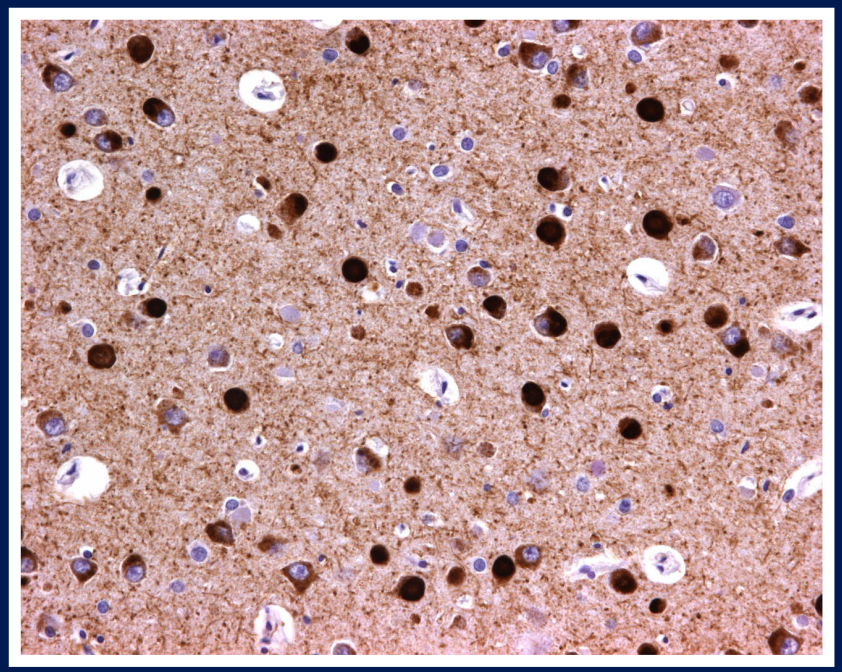
Transactive response (TAR) DNA-binding protein 43

***TARDBP* gen na chromozómu1** - mutace u ALS i FTLD

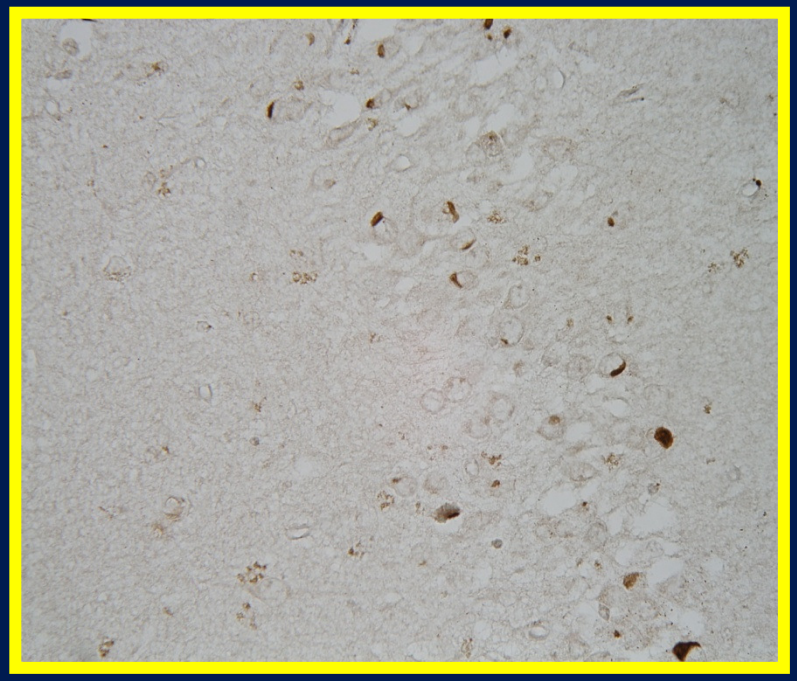
mutace v genu ***progranulinu*** **(*PGRN*)** jsou charakterizovány TDP-43 inklusemi – složité interakce

Tau a ubiquitin

Tau



Ubiquitin



Tau a ubiquitin

Tau

chromozom 17q21.1

gen **MAPT** - stabilita mikrotubulů a axonální transport

Ubiquitin/TDP-43

chromozom 17q21.32

gen **PRGN** (progranulin) – buněčná proliferace a opravné mechanismy

Tau a ubiquitin

Tau	Ubiquitin/TDP-43
Frontotemporální demence (50%), Primární nonfluentní afázie	Frontotemporální demence (50%), Sémantická demence
Progresivní supranukleární obrna	ALS s demencí
Kortikobazální degenerace	
Demence s argyrofilními zrny	

Frontotemporální demence

Těžké poruchy chování kontrastují s dobrými výsledky neuropsychologických testů

Časné změny osobnosti a poruchy chování

Kertesz, 2000; Förstl,2002

Frontotemporální demence

Možná: 3 z následujících 6 projevů

- časné poruchy chování s desinhibicí
- časná apatie, nezájem
- perseverace, stereotypie, kompulzivita
- „sběratelství"
- hyperoralita
- neuropsychologický fronto-temporální profil

Miller 2007

Frontotemporální demence

Možná: 3 z následujících 6 projevů

- časné poruchy chování s desinhibicí
- časná apatie, nezájem
- perseverace, stereotypie, kompulzivita
- „sběratelství"
- hyperoralita
- neuropsychologický fronto-temporální profil

Pravděpodobná: možná + fokální atrofie a/nebo genetika

- frontální/temporální laloky
- přední inzula, přední cingulum

Miller 2007

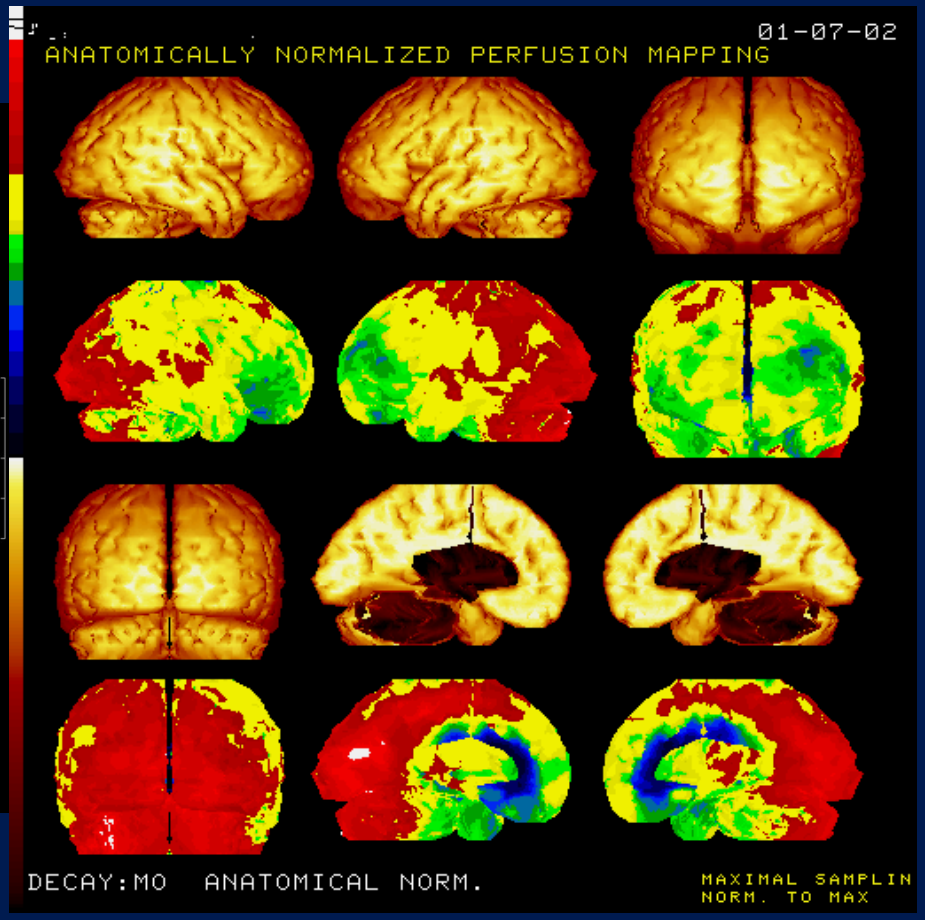
Klíčem je asymetrie

Převaha frontální a temporální atrofie

Převaha stranové atrofie

- vlevo – progresivní afázie
- vpravo – apatie, perseverační chování (FTD)

Frontotemporální demence



Progresivní afázie

Izolovaná afázie bez strukturálního podkladu

Po 2 letech zvolna progrese do frontální demence

Primární nonfluentní afázie (PNFA)
Sémantická demence (SD)

Primární nonfluentní afázie

Expresivní afázie

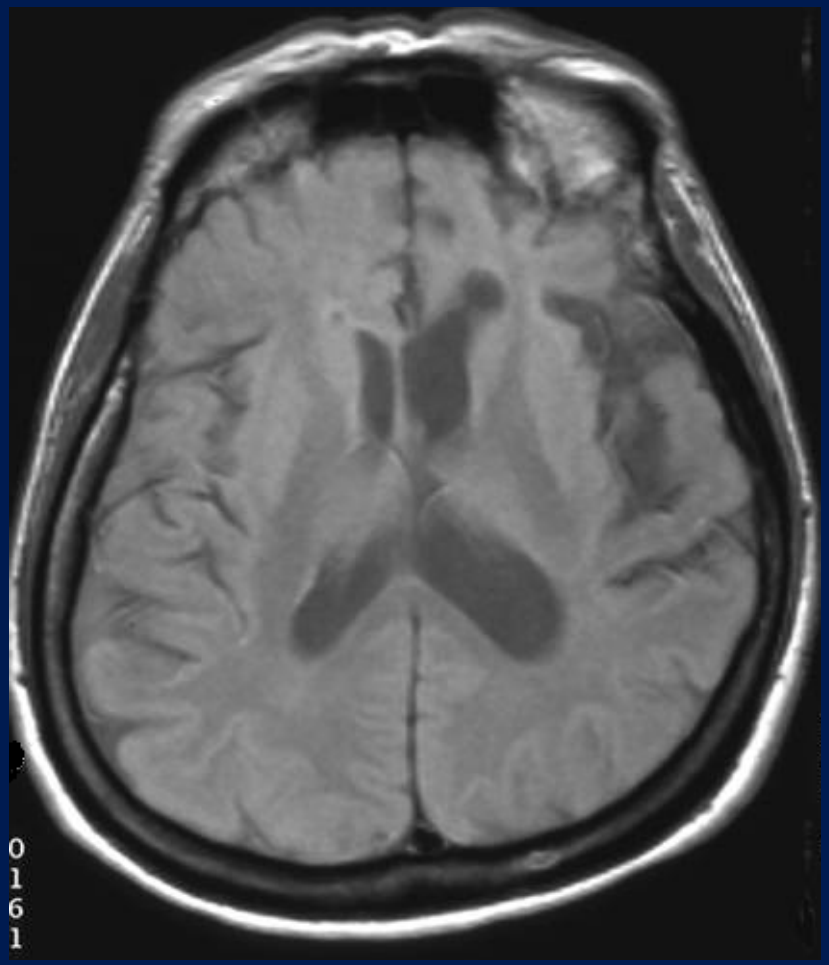
- nízká verbální fluence
- obtížné vybavování slov
- apraxie řeči
- dysartrie

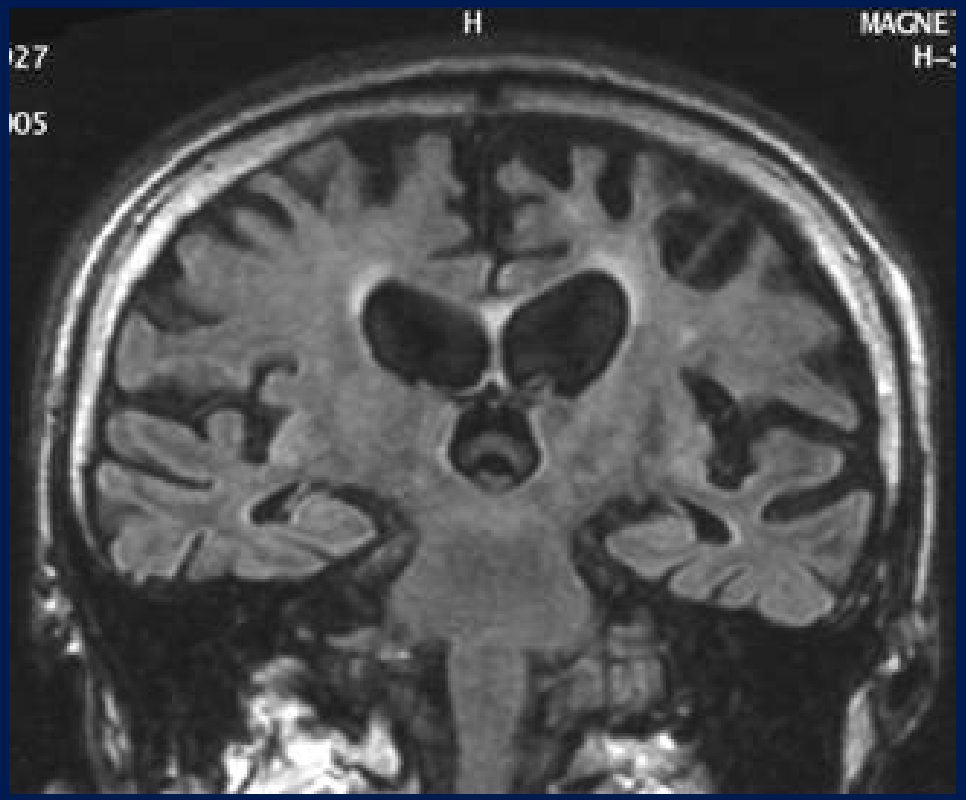
Porozumění je relativně dobře zachováno

Tauopatie **BA 44/45**

Mesulam, 1996; Neary, 1998

Primární nonfluentní afázie





Sémantická demence

Těžká porucha porozumění s anomií

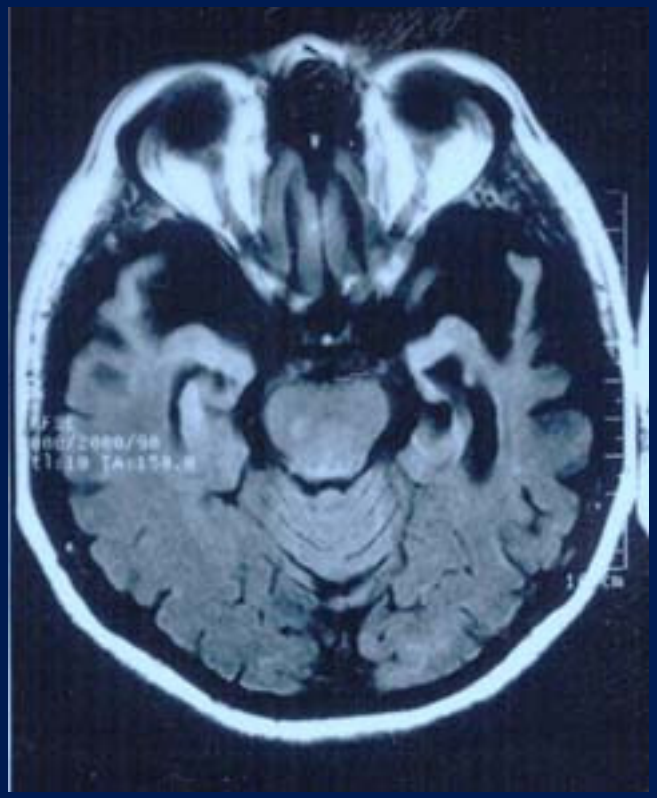
Řeč je plynulá a snadná,

Ztráta obsahu verbálních i nonverbálních konceptů (sémantika)

Ubiquitin/TDP-43

Hodges, 1998; Neary, 1998

Sémantická demence



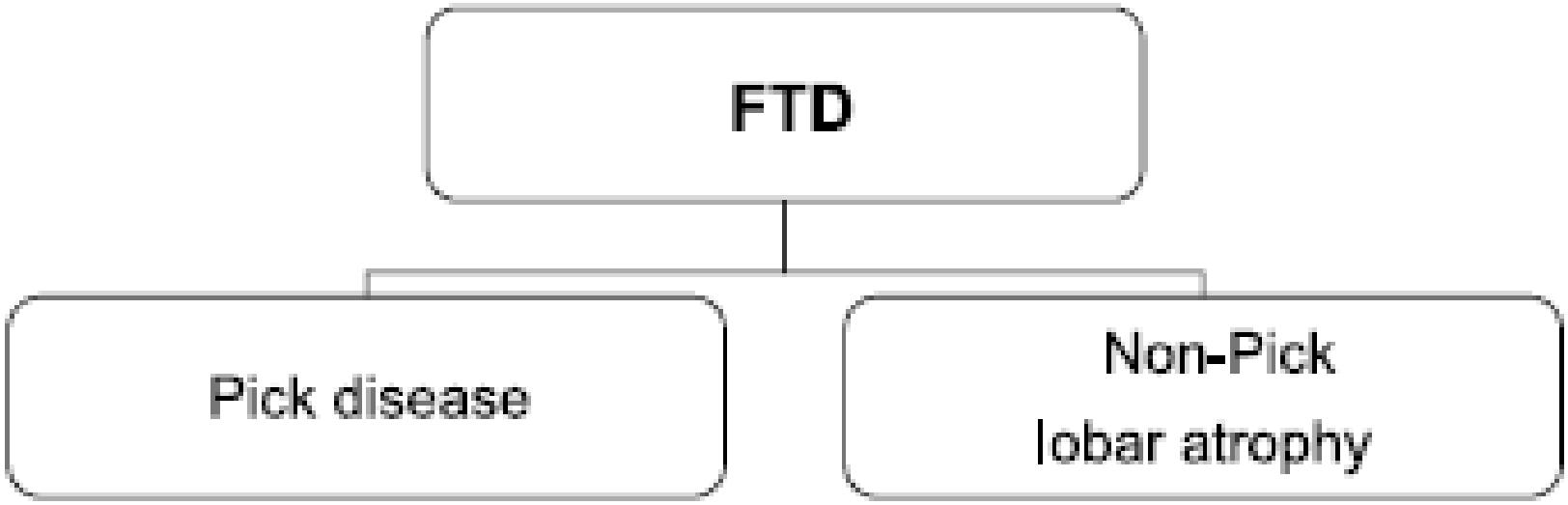


FIGURE 1. Frontotemporal dementia (FTD) pathologic subtypes, 1987.

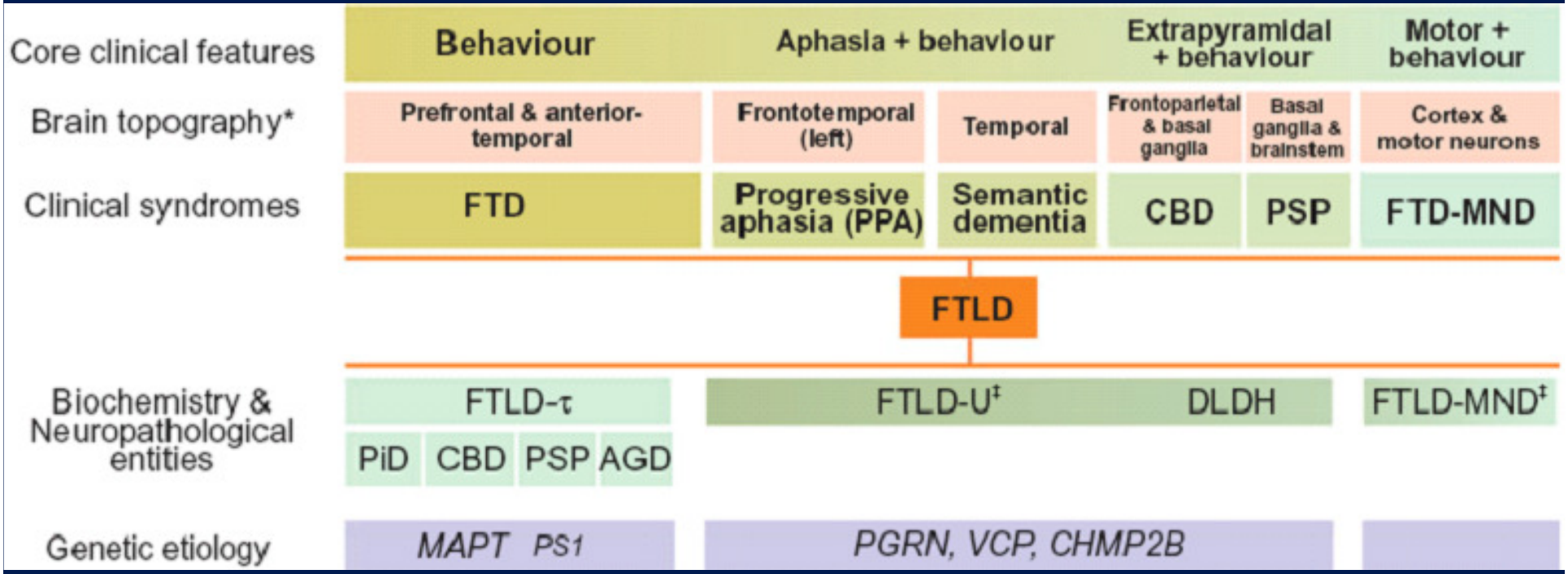
Bigio, J Neuropath Exp Neurol 2008; 67, 635-648

TABLE 3. Frontotemporal Lobar Degeneration: Pathologic Subtypes, 2008

Tauopathies	Ubiquitinopathies
Pick disease	FTLD-U/TDP-43 proteinopathy
Corticobasal degeneration	FTLD-MND
Progressive supranuclear palsy	FTDP-17 with *PGRN* mutations
FTDP-17 with *MAPT* mutations	FTLD-U with *VCP* mutations
Sporadic MSTD	FTLD-U with *CHMP2B* mutations
Tauopathies, unclassifiable	FTLD-MND linked to chromosome 9p
	Atypical FTLD-U (TDP-43 negative)

CHMP2B, charged multivesicular body protein 2B; FTDP, familial tauopathy with dementia linked to chromosome 17; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; FTLD-U, FTLD with ubiquitinated inclusions; MND, motor neuron disease; MSTD, multiple system tauopathy with presenile dementia; *PGRN*, progranulin; TDP-43, TAR-DNA binding protein-43; *VCP*, valosin-containing protein.

Bigio, J Neuropath Exp Neurol 2008; 67, 635-648



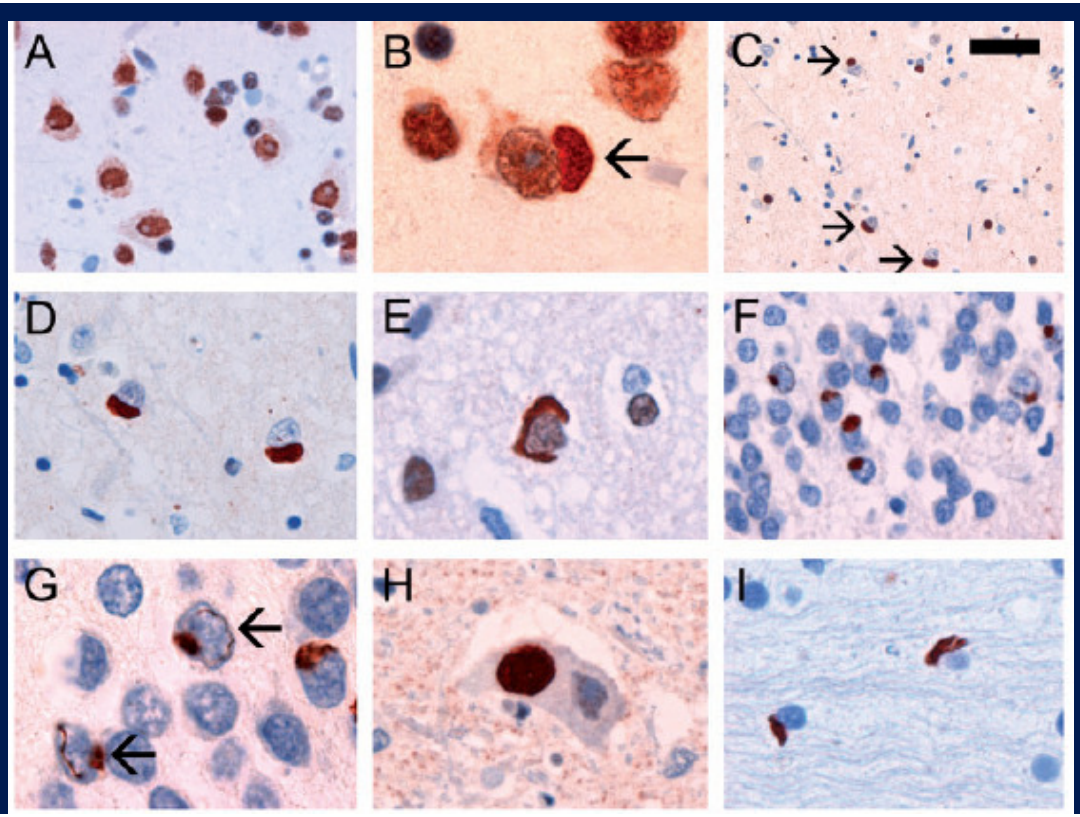
Kumar-Singh and Van Broeckhoven *Brain Pathol 2007;17:104–113.*

Brain Advance Access published August 11, 2009
doi:10.1093/brain/awp214

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology

Manuela Neumann,[1] Rosa Rademakers,[2] Sigrun Roeber,[3] Matt Baker,[2]
Hans A. Kretzschmar[3] and Ian R. A. Mackenzie[4]



Terapeutické aspekty

levodopa

SSRI/trazodon

memantin (výsledky větší studie 2010)

pozor na neuroleptika a IAChe inhibitory

Pasquier, 2004; Poewe, 2003; Miller 2008