

# Frontotemporální lobární degenerace

---

MUDr. Kateřina Sheardová

1. NK FN u sv. Anny v Brně

# Epidemiologie

---

- **Demencí** trpí asi 5 milionů lidí v Evropě
- v ČR v současnosti asi 100 000 osob trpících demencí
  - 4. nejčastější příčina všech úmrtí
  - 2-5% ve věku 65 let
  - 25% ve věku 80 let
  - 60-70% je AN
- Až 20 % **Frontotemporální demence**
  - 4. nejčastější forma demence po 65. roku  
(po AN, DLB, VAD)
  - 2. nejčastější před 65 rokem

# Frontotemporální demence

---

- FTD je fokální forma demence
- Klinicky i histopatologicky odlišná od jiných druhů demence
- Hůře rozeznatelná
- Pro prioritní behaviorální příznaky často končí na psychiatrii nedignostikovaná
- Demence mladšího věku (mezi 45-65 rokem, ale i ve 30 letech)
- Trvání průměrně 8 let (2-20)
- RA pozitivní asi v polovině případů

# Historie FTLD – Pickova nemoc

---

- Arnold Pick**, profesor psychiatrie na lékařské fakultě v Praze – popsal v roce 1892, klinické syndromy spojené s degenerací frontálního a temporálního laloku
- V mozkové tkáni těchto pacientů našel specifická proteinová klubka
  - V roce 1911, **Alois Alzheimer** potvrdil tento nález v mozku těchto pacientů **Pickova tělíska** (obsahující tau protein) **a navíc Pickovi buňky**, nebyly nalezeny změny charakteristické pro Alzheimerovu nemoc (senilní plaky a neurofibrilární klubka)
  - 80 let – nebylo k tomuto přihlíženo a typicky byli pac. řazeni pod dg. AN nebo jen demence

# Současnost

---

- Teprve v roce 1994 byla definována klinická a neuropatologická kritéria této jednotky dosud nazývané jako Pickova nemoc (Anonymous, 1994), revidovaná později do současné podoby (Neary et al., 1998)
- Ukázalo se, že jen minimum pacientů s klinickým syndromem FTD vykazuje histologické změny Pickova typu
- **Pickova nemoc je jen subjednotkou celé heterogenní skupiny FTLD**

# Co je tedy histologickým korelátem FTD?

---

- Ubiquitin pozitivní, tau a alfa synuclein negativní histologie – asi 60 % případů, mohou být i příznaky MND
- Tau protein pozitivní - (Pickova nemoc, CBD, PSP, FTDP-17)
  - Častější je 3R isoforma tauproteinu, 4R isoforma spíše u CBD a PSP
- Část bez specifického histologického obrazu
- Ve vzácných případech jsou u pac. s klinickými případy FTD nalezeny změny konsistentní s AN
- Větší procento FTD nemocných má jistou dědičnou zátěž (častěji než u AN)
- Zatím jsou známy pouze 2 genetické mutace, obě na 17 chromosomu, každá zodpovědná asi za 5-10% případů FTD
  - Tau pozitivní FTD (FTDP-17)
  - Ubiquitin – pozitivní (FTLD-U)

# Charakteristické rysy

---

- **Změna osobnosti** a ztráta společenského chování
  - apatie a pasivita nebo naopak hyperaktivita
  - Ztráta taktu, nevhodné chování, až hrubost
- **Emoční oploštění**
  - Neschopnost se radovat, být smutný nebo se bát
  - Ztráta sociálních emocí: stud, soucit, empatie
- Ztráta náhledu
- Časté přejídání, preference sladkého
- **Perseverativní a stereotypní chování**
  - Mnutí rukou, vyluzování zvuků, utilizační chování
  - Echolalie, verbální stereotypy, mutismus
- Porucha pozornosti a exekutivních funkcí, abstrakce
- Chudý neurol. nález – prefrontal. reflexy, později expy
- **Při tom v kontrastu rel. zachovalá paměť, praxie a prostorové orientace**
- Relativně zachovalá soběstačnost

# Frontotemporální lobární degenerace

---

## □ Frontální varianta

- Převaha behaviorálních změn,
- Deliberace či naopak pasivita, emoční oploštělost
- Ztráta hygienických návyků
- MRI a SPECT převaha změn frontálně

## □ Temporální varianta

- dominuje postižení řečových funkcí,
- **Semantická demence** 15-20%
- **Progresivní non-fluentní afázie**
- atrofie max. v T oblastech, na SPECT často rozsáhlé postižení FTP bilat.



# Semantická demence

- Ztráta semantické paměti ve verbální i nonverbální sféře
  - Porucha porozumění, obtíže s pojmenováním předmětů, pochopení významu slov
  - řeč je plynulá, ale obsahově prázdná, zachovaná gramatická stavba věty
  - sémantické parafázie – pes-kůň, rajče-okurka, ale slova nejsou komolena
  - Prosopagnosie, ztráta poznání významu a použití předmětů
- Rel. zachované opakování a čtení či psaní slov, reprodukce obrázků
- Patol. změny s maximem v přední části T laloku, akc. vlevo, rel. ušetření hippokampů
- Rel. ušetření recentní episodické paměti, horší vybavení starších vzpomínek.

# Progresivní non-fluentní afázie

---

- řeč těžkopádná s gramatickými chybami, anomie, agramatizmy,
- fonemické parafázie **slunce-sumce**
- porozumění relativně zachováno,
- apraxie mluvidel
- Problémy se čtením a psaním
- zachovaná reprodukce obrázku, použití předmětů a pochopení jejich významu
- Změny s maximem v T laloku, ale nejsou tak fokálně spec.

# Diagnostika

---

- Problematická
- **Klinický obraz**
- Psychologické vyšetření a vyšetření řeči
- Testy na jazykové a exekutivní funkce
- Bostonský test, VFT, trail making test
- Testy na psychiatrické příznaky (NPI)
- Ze zobrazovacích metod MRI a SPECTmozku
  
- Definit. Dg. histopatologická

# Adenbrookův kognitivní test

---

- ❑ Velice vhodný pro klinickou praxi na dif. dg. AN x FTD
- ❑ Screeningovým neuropsychologickým testem
- ❑ Mapuje kognitivní schopnosti (pozornost a orientaci; paměť a to nejen recall ale i rekognice)
- ❑ Verbální fluenci
- ❑ Řečové schopnosti – nejen pojmenování ale i význam slov, čtení, psaní, opakování
- ❑ Zrakově-prostorové schopnosti , daleko lépe – tudíž senzitivnější pro AN
- ❑ Je schopen rozlišit dle charakteru deteriorace mezi demencí při AN a FTD (VFT+Jazyk/paměť+ orientace)
- ❑ Jeho součástí je MMSE – tudíž dva v jednom

# Kazuistika

---

- 65 letý pacient
- Od února 2003 začal **špatně mluvit**
  - Řeč je pomalá a monotónní, změna výšky hlasu
  - Říká špatně koncovky
  - Přestal najednou umět zpívat, melodii i slova
- Narůstá **agresivita**, iritabilita, obzvláště je-li mu zakázáno něco co chce dělat
- Při prvním vyš. v poradně 10/07
- Je **perfektně orientován časem a místem**
  - může jen napsat, verbálně již nesrozumitelné
- **počítá dobře**, čísla umí.

# Zobrazovací metody

---

- CT mozku s k.l. (MRI nelze kov v těle)
  - celková mozko – mozečková atrofie. Lehčí leukodystrofické změny periventrikulárně
- SPECT 10/07
  - se snížením kumulace RF v celém F, T i P kortexu bilat. Zachovalá normální aktivita RF pouze v okcipitálním laloku bilat.

# Objektivně

---

- St.p. 4x koronární bypass, jinak zcela zdrav
- afázie, dysfonie, monotónní řeč (aprosodie)
- Hypomimie
- Klidový a akční tremor HKK asi 3 roky bez další expy sympt.
- Jinak normální nález

## Vyšetření

### □ Doma vše zvládá vč. úklidu

- uvaří si kávu, přepere si oblečení, víno ve sklepe ošetřuje, natáhne, udělá si brambory, vše správně, osolí, uvaří.

### □ Luští křížovky, různě si pomáhá triky, rozumí co čte, především podstatná jména,

- např. položka světadíl - **Ameriac**, pletivo z rákosí - **ronaže**, více vážne porozumění sloves.

### □ Má vlastní jazyk kterému sám rozumí

- nahrazuje slova zkomoleninami, svůj jazyk napr. kačena - **kachlíř na zpěvnáha**, cibule - **cim**, jahoda – **jahovka**, Strážnice - **Stráživa**

### □ Diktát, nelze vůbec nerozumí

### □ Opis zvládne s chybami

- namaluj opíše nameluj, strom opíše strum.

### □ Spontánní psaní

- napíše jméno dcery Jana **janáková** (je Jelínková, roz Hanáková)

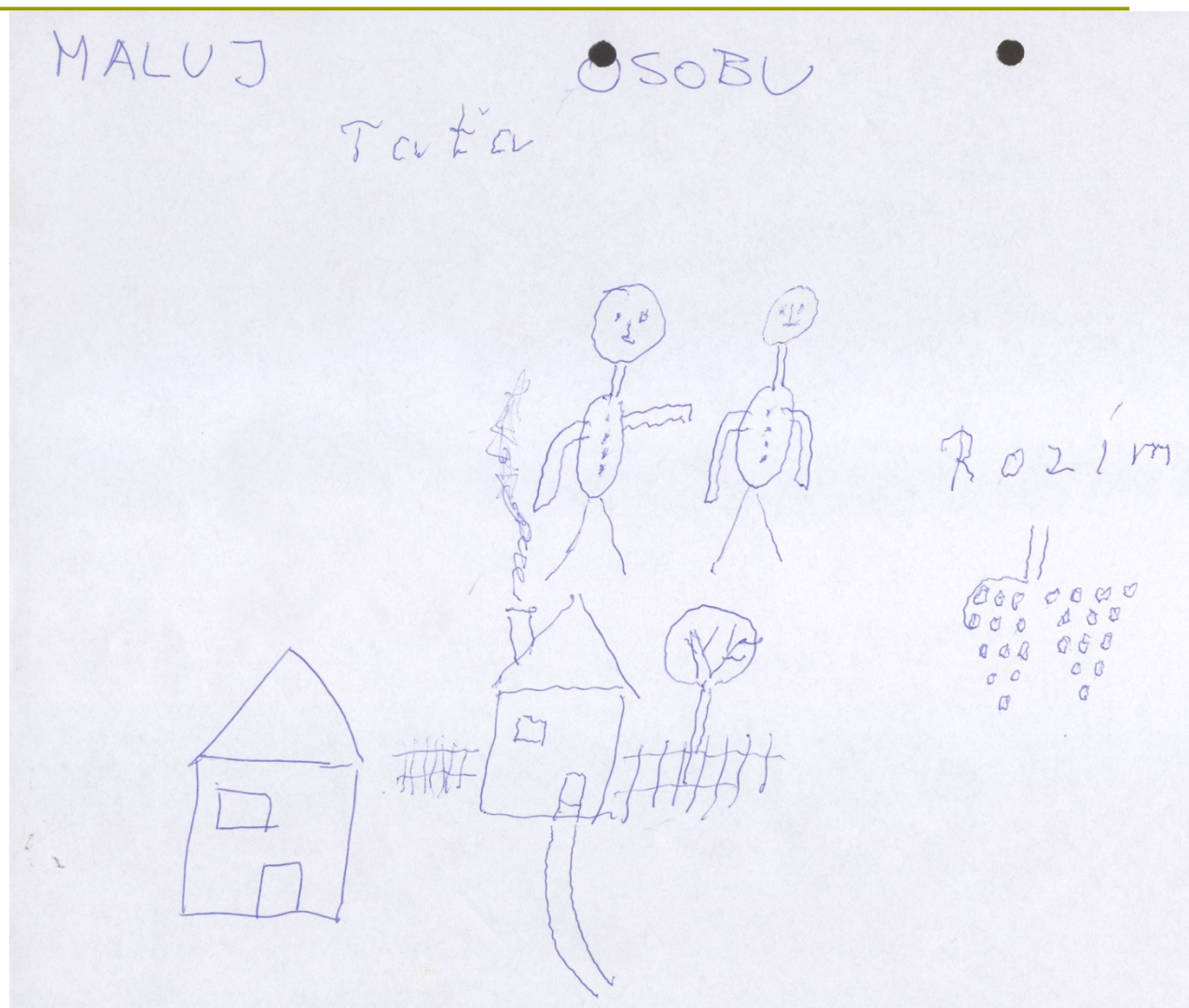


# Kresba

- Kresba s instrukcí

- Spontánní kresba

- Obkreslení



# Psychologie

---

- Mnesticke schopnosti
  - zachovaná krátkodobá i dlouhodobá paměť, občas mírně desorientován časem
- Behaviorální změny, zvýšená iritabilita
- Snížení konstrukčně-praktických schopností
  - rel. zachována kresba (kvalitněji překreslení)
- Exekutivní funkce
  - oslabena flexibilita, koncentrace pozornosti.

# Neuropatologie

---

- Vzácnější forma neurodegenerativního postižení mozku
- fronto-temporální lobární degenerace s tau protein pozitivními inkluzemi s převahou 4R isoformy tau proteinu – bývá přítomna spíše u PSP a CBD

62 letý muž

Od 10/2004 subj. poruchy paměti a  
dysartrie, normál. neurol. nález

---

Od 4/2005 progresse onemocnění – bulbární  
syndrom, incip. známky MND

Deprese, spont. vysazení léků, agresivita,  
suicidální tendence

Hosp. na psychiatrii za asistence policie,  
napadá manželku

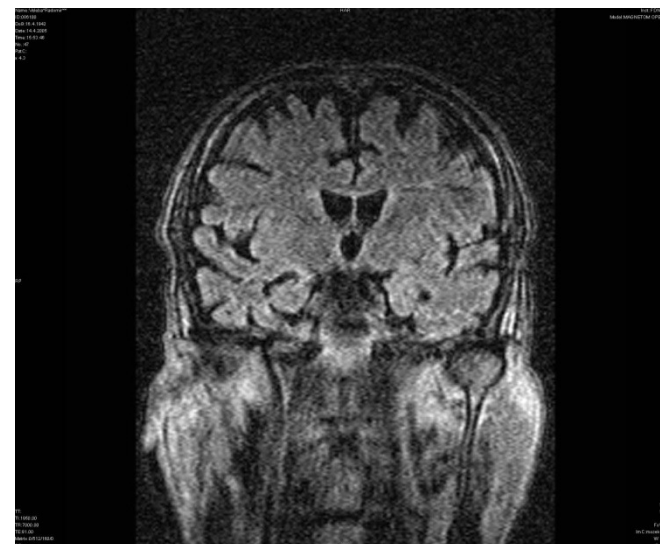
**MRI mozku** – pokročilá atrofie kortikální  
především v med. porci T laloků

**SPECT mozku** – dif. lož. změny v obl. T-P  
laloku sin

6/05 Hospitalizace u nás

Jasně známky ALS + těžká demence

8/2005 úmrtí na sepsi



# Pitevní nález

---

- Plně rozvinutá forma Alzheimerovy demence v neokortikálním stadiu (v hipokampu a neokortik. partiích senilní plaky a neuronální klubka, průkaz beta-amyloidu i tau proteinu)
- Bulbární forma ALS (numer. atrofie v mesencefalu, v jádrech PSS, kde i ubiquitin pozitivní cytoplasmatické inkluse, v míše jen nevelký nález)

# ALS a kognitivní deficit

---

- Studie na 279 pacientech se sporadickou ALS
- 50% pacientů s ALS má exekutivní dysfunkci a lehkou paměťovou poruchu
- asi 15 % pacientů splňovalo kritéria pro FTD.
- jen 2 pacienti měli paměťový deficit typický pro AD

G.M.Ringholz et al., Neurology 2005

# Diagnostická kritéria (Neary, 1998)

---

## □ **Hlavní příznaky**

- Pozvolný počátek a postupná progrese
- **Změna chování**
- Časná **degradace společenského vystupování**
- Časná **emoční oploštění**
- Časná **ztráta náhledu**

## □ **Podpůrné příznaky**

### □ **Behaviorální změny**

- (horšení osobní hygieny, mentální rigidita, poruchy pozornosti, stravovací návyky, perseverace a stereotypie, utilizační chování)

### □ **Řečové poruchy**

- (ztráta spontaneity, stereotypy, echolalie, mutismus, ev. typické změny pro PNFA a SD)

### □ **Neurologické příznaky**

- (primitivní reflexy, akineze, rigidita, tremor, kolísavý krevní tlak)

### □ **Další vyšetření**

- Neuropsychologie: signifikantní horšení v testech na frontální lalok a rel absence těžších mnestických poruch a visuospatialních dovedností
- Electroencephalography: normální
- Brain imaging (strukturální a funkční): predominantní frontální a/nebo temporální abnormality

# Terapie

---

- EFNS guidelines pro diagnostiku a management AN a dalších nemocí (Waldemar, 2007) zahrnují FTD pod další onemocnění s demencí spolu s CJD, CBD, HCH, PSP
- česká guidelines - Doporučené postupy pro léčbu Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí totéž (Sheardová a kol.)
- Terapie ?



# Terapie

---

- ❑ V malých studiích měly inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) u FTD sporné pozitivní výsledky
  - ❑ Moretti et al. 2003- Otevřená placebem kontrolovaná studie s paroxetinem, prokázán efekt na behaviorální symptomy,
  - ❑ Deakin et al. 2004 – double-blind, placebem kontrolovaná studie, bez efektu a navíc spíše horšení kognitivních fcí.
- ❑ Chybí větší randomizované, kontrolované studie pro iAChE i memantin.
- ❑ Zatím spíše léčba symptomatická

# Terapie - budoucnost.

---

- Nutno testovat další hypotézy dvojitě slepými kontrolovanými studiemi
- Látky ovlivňující serotoninový systém, potenciaci glutamatergní neurotransmise, inhibitory monoamine oxidasy.
- Další možností je ovlivňování přímo tvorby abnormálních tau (hyperfosforylace).