

Frontotemporalinė demencija: klinikinių variantų ypatumai

B. Klimbytė
A. Vaitkus

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika

Santrauka. Frontotemporalinė demencija (FTD) – tai grupė neurodegeneracinių ligų, sukeliančių kaktinių ir priekinių smilkininių galvos smegenų skilčių žievės atrofiją. Dažniausi FTD klinikiniai variantai yra elgsenos sutrikimas, pasireiškiantis disinhibicija, apatija, empatijos sumažėjimu, kompulsyviu elgesiu bei hiperoralumu, ir pirminė progresuojanti afazija, kuri gali būti semantinė arba nesklandžios kalbos. Semantinė pasireiškia anomija, paviršine disleksija ir sutrikusiu pavienių žodžių suvokimu. Nesklandžios kalbos variantui būdinga kalbos apraksija ir agramatiška kalba. FTD būdingas heterogeniškas klinikinis pasireiškimas kelia diagnostinių iššūkių kasdienėje klinikinėje praktikoje. Įprasti rutininiai neuropsichologiniai testai, taikomi Alzheimerio ligos diagnostikoje, yra nepakankamai jautrūs kaktinių skilčių kognityviniams sutrikimams įvertinti, sergant FTD. Šioje literatūros apžvalgoje aptariami dažniausi FTD klinikiniai variantai, jų diferencinė diagnostika tarpusavyje, diagnostikos metodai ir gydymo galimybės.

Raktažodžiai: frontotemporalinė demencija, ankstyvoji demencija.

ĮVADAS

Frontotemporalinė demencija (FTD) – tai grupė neurodegeneracinių ligų, sukeliančių kaktinių bei priekinių smilkininių galvos smegenų skilčių žievės atrofiją ir pasireiškiančių progresuojančiais, neišnykstančiais elgsenos pokyčiais, kalbos, o vėliau – ir kitų pažinimo funkcijų sutrikimais [1]. Anksčiau buvo manyta, kad FTD yra retai pasitaikanti demencijos priežastis, tačiau, remiantis naujomis epidemiologinėmis studijomis ir patobulintais klinikiniais kriterijais, nustatyta, kad FTD yra trečia pagal dažnį tarp visų neurodegeneracinių demencijos priežasčių ir viena pagrindinių ankstyvosios demencijos, prasidėjusios iki 65 m., priežasčių [2]. Šiuo metu FTD terminas apima heterogeniškų ligų spektrą, tarpusavyje besiskiriančių savo genetiniu ir patomorfologiniu pagrindu bei klinikiniu pasireiškimu [3]. Pagrindinės FTD klinikinės išraiškos yra elgsenos sutrikimo FTD variantas (angl. *behavioural variant FTD*, bvFTD) ir kalbos sutrikimo FTD variantas – pirminė progresuojanti afazija (angl. *primary progressive aphasia*,

PPA) [1]. Amžius, kai pasireiškia liga, dažniausiai yra 50–60 metų [4]. FTD nulemiančių neurodegeneracinių procesų ir smegenų struktūrų pokyčių priežastis nėra aiški, daugeliu atvejų tai yra sporadinė liga, tačiau net iki 40 % sergančiųjų FTD turi šeiminių neurodegeneracinių ligų anamnezę [5]. Nustatyta, kad autosominiu dominantiniu būdu paveldima maždaug 10 % FTD atvejų [6].

Šiame straipsnyje aptariama FTD epidemiologija, etiologija ir patomorfologija, apžvelgiami skirtingi FTD klinikiniai variantai, jų diferencinė diagnostika tarpusavyje, diagnostikos metodai ir gydymo galimybės.

EPIDEMIOLOGIJA

FTD būdingas ligotumas 15–22/100 000 gyv. ir sergamumas 2,7–4,1/100 000 gyv. [7]. FTD sudaro 2,7 % visų demencijos, nustatytos vyresniems nei 65 m. amžiaus asmenims, ir 10,2 % demencijos, nustatytos iki 65 m. amžiaus, atvejų [8]. Duomenų apie diagnozuojamų FTD atvejų skaičių Lietuvoje trūksta, tačiau tai yra antroji pagal dažnį neurodegeneracinė ankstyvosios demencijos priežastis pasaulyje. Vyrai ir moterys FTD serga vienodai dažnai [9]. FTD progresuoja greičiau nei Alzheimerio liga (AL), ypač vyraujant elgsenos sutrikimo varianto simptomams [10].

Adresas:

Brigita Klimbytė
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
A. Mickevičiaus g. 9, LT-44307 Kaunas
El. paštas brigita.klimbyte@stud.lsmu.lt

© Neurologijos seminarai, 2021. Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License CC-BY 4.0 (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

ETIOLOGIJA IR PATOMORFOLOGIJA

FTD nulemiančių neurodegeneracinių procesų ir smegenų struktūrų pokyčių priežastis nėra aiški, daugeliu atvejų tai yra sporadinė liga, tačiau net iki 40 % sergančiųjų FTD turi šeiminių neurodegeneracinių ligų anamnezę [1, 4, 5, 11]. Nustatyta, kad autosominiu dominantiniu būdu paveldima maždaug 10 % FTD atvejų [5]. Daugumos šeiminių FTD atvejų metu nustatytos mutacijos: *C9orf72* (angl. *chromosome 9 open reading frame 72*), progranulino (angl. *progranulin*, GRN), Tau baltymą koduojančio ir, rečiau, kitų genų [12]. Sergant FTD, nustatoma neuronų ir sinapsių degeneracija, astrocitinė gliozė ir baltymo depozitai smegenų parenchimoje, būdingi frontotemporalinių skilčių degeneracijai (angl. *frontotemporal lobar degeneration*, FTL D). FTL D apima spektrą ligų, įskaitant FTD, progresuojantį supranuklearinį paralyžių ir kortikobazalinę degeneraciją, kurių kiekviena yra susijusi su baltymo depozitais smegenyse. Vyraujantis pakitęs baltymas FTL D metu gali būti su mikrovamzdeliais susijęs baltymas Tau (angl. *microtubule-associated protein tau*, MAPT; FTL D-TAU), tai dar kitaip vadinamos taupatijos, TDP-43 (angl. *transactive response DNA-binding protein-43*, FTL D-TDP-43) ir rečiau FUS (angl. *tumour-associated protein fused in sarcoma*, FTL D-FUS). Taupatijos gali būti aptinkamos sporadinės bvFTD metu, taip pat sergant nesklaidžios kalbos pirmine progresuojančia afazija (nfvPPA), kortikobazaline degeneracija, progresuojančiu supranukleariniu paralyžiumi bei esant MAPT geno mutacijai genetinės FTD atveju. TDP-43 baltymo pokyčiai aptinkami semantinės pirminės progresuojančios afazijos (svPPA) pacientams, daugumos Tau-neigiamų bvFTD metu, taip pat yra susiję su *C9orf72*, GRN bei, rečiau, kitų genų mutacijomis. FUS baltymo depozitai dažniausiai aptinkami tik sporadiniais FTD atvejais, yra susiję su ankstyva ligos pradžia ir greitesniu progresavimu [12, 13].

KLINIKINIAI FTD VARIANTAI

Sergant FTD, labiausiai pažeidžiamos kaktinės ir priekinės smilkininės smegenų skiltys, todėl liga kliniškai manifestuoja kaip ryškus elgesio, kalbos, frontalinės vykdomosios funkcijos sutrikimas. Atminties, vaizdų ir erdvės suvokimo sutrikimai išryškėja ligai progresuojant, tačiau, sergant FTD, elgesio, socialiniai, sprendimų priėmimo, emocijų ir kalbos sutrikimai yra neproporcingai dideli, lyginant su atminties deficitu [14–21]. Išskiriamos šios dažniausios klinikinės frontotemporalinės demencijos išraiškos: elgsenos sutrikimo FTD variantas (angl. *behavioural variant FTD*, bvFTD) ir kalbos sutrikimo FTD variantas – pirminė progresuojanti afazija (angl. *primary progressive aphasia*, PPA). Su FTD taip pat siejama ir motorinio neurono liga, progresuojantis supranuklearinis paralyžius bei kortikobazalinis sindromas [14, 18, 19].

Elgsenos sutrikimo FTD variantas

Elgsenos sutrikimo FTD variantas (bvFTD) yra labiausiai paplitęs klinikinis tipas, skirtingų autorių duomenimis, apimantis maždaug pusę visų FTD atvejų. Skiriamasis šio klinikinio tipo bruožas yra progresuojantis asmenybės ir elgesio pasikeitimas jau ankstyvojoje ligos stadijoje. Remiantis jautresniais, atnaujintais bvFTD diagnostikos kriterijais, pateiktais 1 lentelėje, elgsenos pasikeitimai apima disinhibiciją, apatiją, empatijos stoką, kompulsyvų elgesį, hiperoralumą bei vykdomosios funkcijos sutrikimą [16].

Disinhibicija, kurios pavyzdžiai gali būti nepažįstamų žmonių lietimasis, seksualiai provokuojantis elgesys, netinkamas humoras, nesirūpinimas asmens higiena, įžeidžiančios pastabos, nepaisymas kitų asmeninės erdvės, impulsyvūs ir neatsakingi veiksmai, yra pagrindinis bvFTD simptomas [14, 16, 18]. 37–54 % pacientų stebimas naujai atsiradęs kriminalinio pobūdžio elgesys. Disinhibicija yra siejama su dešinėsios orbitofrontalinės žievės degeneracija [14].

Apatija yra vienas pirmųjų simptomų ir gali pasireikšti įvairiai. Afektinė apatija pasireiškia kaip abejingumas, motorinė apatija – kaip fizinės veiklos sumažėjimas bei adinamija, kognityvinė apatija – kaip noro užsiimti tikslo siekiančia, prasminga veikla sumažėjimas, susidomėjimo anksčiau dominusia veikla praradimas, abulija. Ryškėja charakterio rigidiškumas, dėl to nyksta socialiniai tarpasmeniniai santykiai, sumažėja nuovokumas, impulsyvumas. Apatija, kuri dažnai klaidingai diagnozuojama kaip depresijos išraiška, yra siejama su atrofija medialinėje prefrontalinėje žievėje ir priekinėje juostinio vingio dalyje [14–19].

Empatijos ir užuojautos stoka bvFTD metu gali pasireikšti kaip emocijų blankumas, nejautrumas ir nesidomėjimas kitais, žiaurių pastabų išsakymas, asmeninės savimonės sutrikimas, netinkamas emocijų, dažniau neigiamų, vertinimas. Empatijos stoka koreliuoja su atrofija parahipokampo vingyje, dešiniajame migdoliniame kūne, o netinkamas emocijų vertinimas – su pakitimais orbitofrontalinėje žievėje, saloje, smilkininėse skiltyse, migdoliniuose kūnuose [14, 18].

Sergant bvFTD, gali atsirasti kompulsyvus elgesys, kai pacientai perdėtai susidomi naujomis veiklomis, dažnai religinio ar azartinio pobūdžio, taip pat stereotipinė elgsena, kai žmogus ima kartoti tam tikras frazes, atlikti pasikartojančius judesius ar sudėtingesnius ritualinius veiksmus. Kompulsyvus ir stereotipinis elgesys siejamas su keliomis smegenų sritimis. Kompulsyvus elgesys siejamas su atrofija juostiniame vingyje dešinėje ir premotorinėje žievėje kairėje, o pasikartojantis stereotipinis elgesys – su atrofija dryžuotajame kūne. Sudėtingas kompulsyvus ir stereotipinis elgesys stebimas esant nesimetriškai smilkininių smegenų skilčių atrofijai. Obsesinis kompulsinis sutrikimas, sergant bvFTD, koreliuoja su pilkosios medžiagos atrofija abipusiai blyškiajame kamuolyje, kairiajame kiaušte ir smilkininių skilčių poliuose [22].

Kitas dažnai pasireiškiantis simptomas yra hiperoralinė elgsena ir pasikeitę mitybos įpročiai. Atsiranda didesnis angliavandenių potraukis, ypač saldumynų. Gali pasi-

1 lentelė. bvFTD diagnostiniai kriterijai. Adaptuota pagal Rascovsky ir kt. [16]

I. Neurodegeneracinė liga	Privaloma, norint diagnozuoti bvFTD
A. Progresuojantis elgsenos sutrikimų ir (ar) kognityvinių funkcijų blogėjimas, nustatytas remiantis ilgalaikiu stebėjimu ar anamnezės duomenimis.	
II. Galima bvFTD diagnozė	3 nuolatiniai ar besikartojantys elgesio / kognityviniai simptomai iš pateiktų A-F
A. Ankstyva ¹ disinhibicija (vienas iš pateiktų a-c): a) socialiai netinkamas elgesys, b) etiketo praradimas, c) impulsyvus, neatsakingas elgesys.	
B. Ankstyva apatija ar inertiškumas (vienas iš pateiktų a ir b): a) apatija, b) inertiškumas.	
C. Ankstyvas empatijos ar užuojautos praradimas (vienas iš pateiktų a ir b): a) sumažėjęs atsakas į kitų poreikius, jausmus, b) sumažėjęs socialinis susidomėjimas, tarpasmeniniai santykiai.	
D. Ankstyvas kompulsyvus, stereotipinis elgesys (vienas iš pateiktų a-c): a) paprasti pasikartojantys judesiai, b) kompleksiškas, kompulsyvus ar sudėtingesnis ritualinis elgesys, c) kalbos stereotipija.	
E. Hiperoralumas ir mitybos pokyčiai (vienas iš pateiktų a-c): a) pasikeitusi mityba, b) besaikis valgymas, padidėjęs alkoholio ar tabako vartojimas, c) nevalgomų daiktų dėjimas į burną, valgymas.	
F. Neuropsichologinis profilis (privalomi visi simptomai, pateikti a-c): a) frontaliųjų vykdomųjų funkcijų sutrikimas, b) reliatyviai išlikusi atmintis, c) reliatyviai išlikęs orientavimasis erdvėje.	
III. Tikėtina bvFTD diagnozė	Būtinai visi A-C kriterijai
A. Atitinka galimos bvFTD kriterijus.	
B. Reikšmingas kasdienės veiklos pablogėjimas (pagal prižiūrincio asmens atskaitą arba tai patvirtina Klinikinė demencijos vertinimo skalė (angl. <i>Clinical Dementia Rating Scale</i>) ar Funkcinės veiklos klausimynas (angl. <i>Functional Activities Questionnaire scores</i>)).	
C. Vaizdiniai tyrimai, kuriuose matomi pakitimai, būdingi bvFTD (vienas iš pateiktų a ir b): a) MRT ar KT matoma kaktinės ir (ar) priekinės smilkininės skilties atrofija, b) pozitronų emisijos tomografijoje (PET) ar vieno fotono emisijos kompiuterinėje tomografijoje (SPECT) matoma kaktinės ir (ar) priekinės smilkininės skilties hipometabolizmas ir hipoperfuzija.	
IV. Užtikrinta bvFTD diagnozė	Privalomas A kriterijus ir bent vienas iš B ir C
A. Atitinka galimos ir tikėtinos bvFTD diagnostinius kriterijus.	
B. Histologiniai pakitimai, būdingi FTD, rasti biopsijos ar pomirtinio tyrimo metu.	
C. Žinoma genetinė mutacija, būdinga FTD.	
V. bvFTD ekskliuduojantys kriterijai	Siekiant patvirtinti FTD diagnozę, pacientas turi neatitikti A ir B kriterijų. Pacientas gali atitikti C kriterijų tikėtinos bvFTD metu, tačiau privalo neatitikti esant galimai bvFTD.
A. Atsiradę funkcionalumo sutrikimai yra paaiškinami kita, nedegeneracine, nervų sistemos patologija.	
B. Elgesio pakitimai yra paaiškinami kita psichikos liga ar sutrikimu.	
C. Nustatyti Alzheimerio ar kitai neurodegeneracinei ligai būdingi biožymenys.	

reikšti besaikis valgymas, padidėti alkoholio ar tabako vartojimas [18, 19]. Ligai progresuojant, pacientai gali imti kitų žmonių maistą, bandyti valgyti nevalgomus daiktus. Šie pakitimai susiję su atrofija orbitofrontalinėje žievėje, saloje, dryžuotajame kūne ir pogumburyje [14].

Taip pat literatūroje aprašomi į diagnostikos kriterijus neįtraukti, retesni, tačiau būdingi, sergant bvFTD, psichikos simptomai: psichozė su haliucinacijomis, kludiesiais,

paranoja, vėlyvos pradžios manija, depresija su kognityviniais sutrikimais. Šie simptomai yra dažnesni ligos pradžioje, esant *C9orf72* mutacijai [18].

Vėlesnėse elgsenos sutrikimo FTD varianto stadijose disinhibicija ir kompulsyvus elgesys dažnai išnyksta dėl ryškėjančios apatijos. Tai atspindi tolesnę kaktinės smegenų skilties degeneraciją, kurią lydi primityvių kaktinių refleksų ir kalbos sutrikimų atsiradimas. Dažniausi kalbos

¹ Šiuose kriterijuose kaip bendroji gairė „ankstyva“ reiškia simptomų pasireiškimą per pirmuosius 3 metus.

sutrikimai yra stereotipinė kalba, echolalija, perseveracijos, mutizmas [19].

Neuropsichologinių testų vaidmuo, diagnozuojant bvFTD, yra ribotas, nes ankstyvosiose ligos stadijose rezultatai gali būti normalūs. Testai, nagrinėjantys vykdymų funkcijų sutrikimus, dažniau tiria funkcijas, lemiamas dorsolateralinės galvos smegenų srities, kuri pažeidžiama tik ligai progresuojant ir neatspindi orbitofrontalinės srities pažeidimo [14, 15]. Vis dėlto pastebėta, kad, lyginant su AL, bvFTD sergantiesiems pacientams nustatoma žymesnių vykdymų funkcijų pakitimų, abstraktaus mąstymo sunkumų ir ne taip išreikštų atminties bei erdvės suvokimo sutrikimų [18]. Trumpasis protinės būklės testas (MMSE), siekiant diagnozuoti bvFTD, nėra pakankamai jautrus. Diagnostikai jautresni yra Adenbruko kognityvinis testas (angl. *Addenbrooke's Cognitive Examination*), INECO frontalinis skrinimo testas (angl. *INECO Frontal Screening test*), Neuropsichiatrijos klausimynas (angl. *Neuropsychiatric Inventory*, NPI), Frontalinės funkcijos vertinimo baterija (angl. *Frontal Assessment Battery*, FAB) [15, 18, 19, 23].

KT ir MRT tyrimų metu bvFTD būdinga progresuojanti atrofija kaktinėse skiltyse (poliuose, orbitofrontalinėje ir, vėliau, dorsolateralinėje srityse), priekinėje juostinio vingio dalyje, priekinėje salos dalyje, hipokampe, dryžuotajame kūne [22, 24]. Vėlesnėse stadijose atrofija gali apimti ir smilkinines skiltis, užpakalinę salos dalį, priekinę momeninių skilčių dalį. Funkciniuose neurovizualiniuose PET, SPECT tyrimuose stebimas hipometabolizmas ir hipoperfuzija kaktinėse ir (ar) priekinėse smilkininėse dalyse [18, 24]. Šie tyrimai yra jautriausi, diagnozuojant FTD, ir ypač naudingi, kai MRT tyrimo metu dar nestebimi ryškūs atrofijiniai pakitimai ir diferencijuojant nuo AL, kuriai būdingas hipometabolizmas, išreikštas daugiausia smilkininėse momeninėse skiltyse bei užpakalinėje juostinio vingio dalyje. Diagnostikai taip pat galima pasitelkti ramybės būsenos funkcinio MRT (angl. *Resting-state fMRI*) tyrimą. Jo metu stebimi smegenų tinklo, sudaryto iš priekinės juostinio vingio dalies ir kaktinės skilties salos žievių srities (angl. *Saliency Network*), bei kaktinio momeninio tinklo (angl. *Frontoparietal network*) aktyvumo pokyčiai [19, 25]. Traktogramose pastebimi pakitimai baltojoje smegenų medžiagoje: abipusiai viršutiniame išilginiame pluoštelyje, priekinėje juostos dalyje, didžiosios smegenų jungties alkūnėje, kabliniame ir apatiniame išilginiame pluošteliuose [22].

Pirminė progresuojanti afazija

Pirminė progresuojanti afazija (PPA) – tai klinikinis sindromas, apibūdinamas kaip progresuojantis izoliuotas kalbos sutrikimas, pasireiškiantis palaipsniui ekspresinės kalbos nykimu ankstyvosiose ligos stadijose, kalbos stereotipija, echolalija, perseveracija ir, galiausiai, mutizmu [14, 15, 17–21]. Neurodegeneracijai progresuojant, vėlesniuose PPA etapuose gali sumažėti ir kitos pažintinės funkcijos, tačiau kalba išlieka labiausiai paveikta kognityvine sritimi [20].

Atsižvelgiant į kalbos sutrikimą, išskiriami PPA variantai: semantinis (angl. *semantic variant PPA*, svPPA) ir nesklandžios kalbos (angl. *nonfluent variant PPA*, nfvPPA). Semantinis variantas anksčiau buvo vadintas „smilkininiu FTD variantu“ ir „semantine demencija“, o nesklandžios kalbos – „agramatine PPA“. Literatūroje aprašomas ir trečiasis, logopeninis, PPA variantas, kuris paprastai siejamas su AL [15, 17, 20]. 2 lentelėje pateikiami tarptautinio konsensuso nustatyti PPA diagnostiniai kriterijai [20].

I. Semantinis PPA variantas

Skirtingų autorių duomenimis, semantinis PPA variantas sudaro 20–25 % visų FTD atvejų [19]. svPPA pagrindiniai klinikiniai bruožai yra susilpnėjęs objektų įvardijimas, išliekant gebėjimui pakartoti žodžius. Sunkumas parinkti žodžius (angl. *word-finding difficulty*), ypač rečiau vartojamiems objektams apibūdinti, yra pirmasis semantinės PPA požymis. Taip pat stebima paviršinė disleksija ir disgrafija. Ligai progresuojant, ligonis negeba suprasti pavienių žodžių, galiausiai – sakinių. Iš neverbalinių simptomų semantiniam FTD variantui būdinga prosopagnozija ir vizualinė agnozija, ligos metu atsiranda disinhibicija, nuotaikos sutrikimai, charakterio rigidiškumas, obsesinis kompulsinis elgesio sutrikimas, apatija, semantinės atminties sutrikimai, tačiau trumpalaikė atmintis reliatyviai išlieka nesutrikusi [19]. Dažniau pažeidžiamas kairysis smegenų pusrutulius, tačiau, nepriklausomai nuo to, kuris pusrutulius yra pažeidžiamas pirmiausia, ligai progresuojant, atrofija apima abiejų pusrutulių smilkinines skiltis. Esant kairiojo pusrutulio pažeidimui, pradiniai simptomai yra anomija, sunkumas parinkti tinkamus žodžius, pavienių žodžių suvokimo, skaitymo sutrikimas [14]. Dešiniojo pusrutulio pažeidimui būdingi anksti prasidedantys elgesio sutrikimai ir prosopagnozija su mažiau išreikštais verbaliniais simptomais [19].

Jautriausias neuropsichologinis testas svPPA diagnostikai yra Kembridžo semantinės atminties testas (angl. *Cambridge semantic memory battery*), kuris atspindi anomijos sunkumo laipsnį, ir Adenbruko kognityvinis testas. Semantinei ir kalbos sklandumo funkcijai tirti rekomenduojamas Bostono įvardijimo testas (angl. *Boston's naming test*). Paviršinei disleksijai ir disgrafijai įvertinti naudojamas Psicholingvistinis kalbos apdoravimo vertinimas afazijos atveju (angl. *Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia*, PALPA) [21]. Koronarinių MRT pjūvių metu matoma atrofija, labiausiai išreikšta priekinėse smilkininių skilčių dalyse, apimanti polių, priekinę parahipokampo vingio dalį, šoninį pakaušinių smilkinio vingį, area perirhinalis [19, 24]. Paprastai atrofija ir hipometabolizmas yra abipusiai, tačiau nesimetriškai, dažniau labiau išreikšti kairėje pusėje, tuomet vyrauja kalbos sutrikimai. Vyraujant elgesio sutrikimams, stebima ryškesnė atrofija dešinėje. Ligai progresuojant, atrofija apima ir užpakalines smilkininių skilčių dalis, užpakalines kaktinių skilčių dalis, orbitofrontalinę sritį, salą ir priekinę juostinio vingio dalį [22, 24]. Kai vyrauja kairiojo pusrutulio pažeidimas, traktogramose stebimi pakitimai pirmiausia kabliniame ir apatiniame išilginiame pluošteliuose,

2 lentelė. PPA diagnostiniai kriterijai. Adaptuota pagal Gorno-Tempini ir kt. [20]

PPA klinikiniai diagnostiniai kriterijai	
I. Įtraukimo kriterijai: A. Ryškiausias klinikinis simptomas yra kalbos sutrikimas. B. Afazija yra vienas pirmųjų simptomų ir išlieka vyraujantis ligos pradinėse fazėse. C. Kalbos sutrikimas yra pagrindinė kasdienės veiklos sutrikdymo priežastis. II. Atmetimo kriterijai: A. Kalbos sutrikimų pobūdį paaiškina kita, nedegeneracinė, nervų sistemos patologija. B. Kognityvinius pakitimus paaiškina psichiatrinė patologija. C. Ankstyvi ryškūs trumpalaikės atminties ir erdvinio bei vizualinio suvokimo sutrikimai. D. Ankstyvi ryškūs elgesio sutrikimai.	
Klinikinė diagnozė	
Semantinis PPA variantas	Nesklandžios kalbos PPA variantas
I. Pagrindiniai simptomai (būtinai abu, pateikti a ir b): a. sutrikęs konfrontacijos įvardijimas, b. sutrikęs pavienių žodžių suvokimas. II. Papildomi simptomai (bent trys iš pateiktų a–d): a. sutrikęs objektų atpažinimas, ypač rečiau vartojamų ar mažiau žinomų, b. paviršinė disleksija ir (ar) disgrafija, c. nesutrikęs žodžių pakartojimas, d. nesutrikęs kalbos sklandumas.	I. Pagrindiniai simptomai (bent vienas iš pateiktų a ir b): a. agramatiška kalba, b. kalbos apraksija. II. Papildomi simptomai (bent du iš pateiktų a–c): a. sutrikęs sintaksiškai sudėtingų sakinių suvokimas, b. nesutrikęs pavienių žodžių suvokimas, c. nesutrikęs objektų atpažinimas.
Vaizdiniais tyrimais patvirtinta diagnozė (būtinai abu (I ir II) kriterijai)	
I. Klinikinė svPPA diagnozė II. Vaizdinių tyrimų radiniai (bent vienas iš pateiktų a ir b): a. MRT vyrauja salos priekinės dalies atrofija, b. PET ar SPECT matomas hipometabolizmas salos priekinėje dalyje.	I. Klinikinė nfvPPA diagnozė II. Vaizdinių tyrimų radiniai (bent vienas iš pateiktų a ir b): a. MRT vyrauja priekinės smilkininės skilties dalies atrofija, b. PET ar SPECT matomas hipometabolizmas priekinėje smilkininės skilties dalyje.
Užtikrinta PPA diagnozė (privalomas I kriterijus ir bent vienas iš II ir III)	
I. Klinikinė PPA diagnozė II. Histopatologiniai įrodymai III. Žinoma genetinė mutacija, būdinga FTD	

stipriau išreikšti kairėje. Degeneracija taip pat stebima didžiosios smegenų jungties alkūnėje ir lankiniame pluoštelėje. Apatinio pluoštelio pažeidimas, išliekant nepakenktam viršutiniam išilginiam pluošteliumi, gali padėti diferencijuoti svPPA nuo bvFTD ir nfvPPA [22].

II. Nesklandžios kalbos PPA variantas

Nesklandžios kalbos PPA varianto (nfvPPA) pagrindinis klinikinis simptomas yra motorinės kalbos sutrikimas. Manifestuoja kaip kalbos apraksija, nesugebėjimas sąvokų paversti žodžiais, dizartrija. Dizartrija paprastai yra mišri, turinti tiek hipokinetinių, tiek spastinių bruožų. Tokių ligonių kalba būna su nenuosekliomis pertraukomis, tarimo ir gramatikos klaidomis, sutrikusiu gebėjimu pakartoti pirmiausia ilgus sakinius, vėliau paprastus žodžius [17]. Sutrinka sintaksiškai sudėtingų sakinių suvokimas, išliekant pavienių žodžių suvokimui ir objektų atpažinimui. Ligai progresuojant, kalba pasidaro skurdi, nyksta sudėtingesnės kalbos struktūros, gali progresuoti iki mutizmo, išsivystyti disgrafija, diskalkulija. Iš neverbalinių simptomų būdingi vykdomųjų funkcijų sutrikimai, atminties deficitas, ligai progresuojant – disinhibicija, apatija, motoriniai sutrikimai, tokie kaip parkinsonizmas, distonija, galūnių apraksija, nuotaikos sutrikimai [20, 21].

Neuropsichologiniam nfvPPA testavimui pasaulyje naudojami testai yra *The Western Aphasia Battery*, tiriantis spontanišią kalbą, įvardijimą, skaitymą, rašymą, gebėjimą suprasti pavienių žodžius ir sakinius, *An Aphasia Quotient*, įvertinantis afazijos sunkumo laipsnį dinamikoje, *The Northwestern Anagram Test*, vertinantis gebėjimą gramatiškai teisingai formuluoti sakinius [21]. MMSE testas dėl kalbos sutrikimų gali duoti klaidingus rezultatus, todėl jie turėtų būti vertinami kritiškai. Vaizdiniuose radiologiniuose tyrimuose nfvPPA metu labiausiai pažeidžiamos galvos smegenų sritys yra apatinio kaktinio vingio gaubtelio dalis ir premotorinė žievė, tačiau atrofija gali apimti ir šalimais esančias struktūras, tokias kaip priekinė salos dalis, asociacinė ir pirminė motorinė žievė, pamato mazgai bei antkraštinis ir viršutinis smilkininiai vingiai [20, 22, 24, 25]. Traktogramose stebima kairiojo viršutinio išilginio pluoštelio degeneracija ir dalinė lankinio pluoštelio pažeida [22]. Ramybės būsenos fMRT tyrimo metu matomi pakitimai kalbos produkcijos tinkle (angl. *Speech production network*, SPN), tuo tarpu aktyvios fazės metu stebimi pakitimai kaktiniame smilkininiame sintaksės tinkle (angl. *Frontotemporal syntax network*) [22, 24, 25].

Kraujo tyrimai, siekiant diagnozuoti FTD, turėtų apimti išsamų medžiagų apykaitos, kepenų, inkstų, skydliaukės

funkcijos rodiklių ištyrimą, vitamino B12 kiekio nustatymą, siekiant atmesti kitas priežastis, galinčias sukelti elgesio sutrikimo simptomus. Smegenų skysčio tyrimas padeda diferencijuoti FTD nuo uždegiminių, infekcinių ligų, taip pat nuo AL [26]. Tačiau svarbiausi FTD diagnostikoje išlieka detalus neuropsichologinis ištyrimas ir išsamūs radiologiniai instrumentiniai tyrimai, kuriuos pasitelkus galima gana tiksliai diferencijuoti FTD potipį. Abejojant dėl diagnozės tikslumo, galima pasitelkti genetinius tyrimus. Dažniausi genetinės FTD fenotipai yra bvFTD ir nfvPPA, o svPPA beveik visada yra sporadinė liga [18]. *GRN* mutacija dažniausiai siejama su bvFTD ir nfvPPA, *MAPT* mutacija aptinkama bvFTD metu, retai svPPA bei su FTD siejamų sindromų atvejais. *C9orf72* mutacija beveik visada yra siejama su bvFTD [19].

FTD GYDYMAS

Šiuo metu vis dar nėra ligos eigą modifikuojančių vaistų, todėl FTD gydymas yra sutelktas į elgesio simptomų valdymą, skiriant vaistus ne pagal gamintojo nurodymus (angl. *off-label prescribing*).

Selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI) gali pagerinti FTD elgesio ir psichikos simptomus. Nustatyta, kad, gydant citalopramu, reikšmingai sumažėja disinhibicija, dirglumas, depresijos simptomai [27]. Anksčiau atliktų studijų, vertinančių paroksetino ir trazodono efektyvumą FTD simptomams gydyti, metu nustatyta, kad paroksetinas ir trazodonas sumažina elgesio sutrikimo simptomus ir yra gerai toleruojami [23]. Visgi nė vienas tyrimas neparodė pažinimo ar vykdomųjų funkcijų pagerėjimo, vartojant SSRI, pacientams, sergantiems FTD.

Glutamatinų N-metil-D-aspartato (NMDA) receptorių antagonistas memantinas yra neefektyvus gydant FTD pažinimo ir elgesio simptomus, be to, atliktų tyrimų metu memantino grupės pacientams dažniau pasireiškė sumišimas, atminties ir kalbos sutrikimas, lyginant su placebo grupe [28, 29].

Studijų, kuriose buvo vertintas intranazalinio oksitocino veiksmingumas, gydant FTD simptomus, metu buvo nustatyta, kad intranazalinis oksitocinas gali būti veiksmingas gydant FTD elgesio simptomus, apatiją ir empatijos stoką, pagerinti emocijų atpažinimą [30, 31]. Šie rezultatai rodo, kad oksitocinas yra potencialiai perspektyvus simptominio gydymo kandidatas, todėl yra tikslingas tolimesnis šio neuropeptido ilgalaikio gydymo tyrimas.

Elgesio sutrikimai gali būti koreguojami vartojant mažas atipinių anitipsichotikų dozes, tačiau juos reikėtų skirti atsargiai, dėl šalutinių poveikių ekstrapiramidinei sistemai ir kardiovaskulinių komplikacijų rizikos [14, 15]. Vertinant stimuliantų poveikį FTD simptomų gydymui, pastebėta, kad metilfenidatas ir dekstroamfetaminas sumažina elgesio sutrikimo simptomus, yra gerai toleruojami, tačiau neturi įtakos kognityvinėms ir vykdomosioms funkcijoms [23]. Acetilcholinesterazės inhibitoriai gali sunkinti FTD simptomus [14, 18].

FTD gydyme svarbią vietą užima nefarmakologiniai gydymo metodai. Paciento artimųjų ir slaugytojų mokymas apie ligą, aplinkos pritaikymas ir elgesio bei bendravimo metodai, siekiant išvengti nepageidaujamo paciento elgesio, gali labai padėti bendraujant su pacientu. Aktyvi fizinė veikla ir pratimai teigiamai veikia pažintines funkcijas, todėl jie turėtų būti rekomenduojami visiems pacientams, galintiems saugiai toleruoti fizinį krūvį [19]. Pacientams, sergantiems PPA ir turintiems kalbos sutrikimų, rekomenduojama kalbos (angl. *language*) ir kalbėjimo funkcijos (angl. *speech*) reabilitacija bei terapija, teigiamą poveikį gali turėti kartu atliekama transkranijinė elektrinė stimuliacija (angl. *transcranial direct current stimulation*, tDCS) [20].

Nors iki šiol nėra vaistų, užkertančių kelią FTD, išgydančių ar lėtinančių ligos progresavimą, gerėjant supratimui apie molekulinį ir genetinį ligos pagrindą, identifikuotos potencialiai veiksmingos farmakologinės medžiagos, kurios tapo klinikinių tyrimų objektu: medžiagos, stabdančios Tau, TDP-43 baltymo modifikaciją ir agregaciją bei didinančios programulino kiekį [15, 18].

IŠVADOS

1. Dažniausi FTD klinikiniai variantai yra elgsenos sutrikimas, pasireiškiantis disinhibicija, apatija, empatijos sumažėjimu, kompulsyviu elgesiu bei hiperoralumu, ir pirminė progresuojanti afazija, kuri gali būti semantinė arba nesklandžios kalbos. Semantinė pasireiškia anomija, paviršine disleksija ir sutrikusiu pavienių žodžių suvokimu, o nesklandžios kalbos variantui būdinga kalbos apraksija ir agramatiška kalba.
2. FTD diagnostikai svarbiausi yra ankstyvas išplėstinis neuropsichologinis vertinimas ir detalus neuroradiologinis ištyrimas. Jautriausias tyrimas ankstyvai ligos diagnostikai yra PET.
3. Šios demencijos patogenetinio ir ligos eigą modifikuojančio veiksmingo gydymo nėra. Taikomas gydymas yra simptominis, daugiausia sutelktas į elgesio simptomų valdymą, kuriam tinkami naudoti selektyvūs serotonino reabsorbcijos inhibitoriai, mažos atipinių anti-psichozinių vaistų dozės. Reikia vengti acetilcholinesterazės inhibitorių, nes jie gali sunkinti FTD simptomus.

Literatūra

1. Bang J, Spina S, Miller BL. Non-Alzheimer's dementia: frontotemporal dementia. *Lancet* 2018; 386: 1672–82. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00461-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00461-4)
2. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013; 9: 88–95. <https://doi.org/10.2174/1745017901309010088>
3. Landqvist Waldö M. The frontotemporal dementias. *Psychiatr Clin N Am* 2015; 38(2): 193–209. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2015.02.001>

4. Kelley RE, El-Khoury R. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2016; 34: 171–81. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.08.007>
5. Rosso SM, Donker Katt L, Baks T, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patients characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003; 9: 2016–22. <https://doi.org/10.1093/brain/awg204>
6. Rohrer J, Guerreiro R, Vandrovicova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009; 73: 1451–6. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181bf997a>
7. Nieto JCR. Frontotemporal dementia: clinical, neuropsychological, and neuroimaging description. *Colomb Med* 2014; 45: 122–6. <https://doi.org/10.25100/cm.v45i3.1562>
8. Hogan DB, Jetté N, Fiest KM, et al. The prevalence and incidence of frontotemporal dementia: a systematic review. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(S1): S96–109. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.25>
9. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 130–7. <https://doi.org/10.3109/09540261.2013.776523>
10. Laforce R Jr. Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: a review of key symptoms. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115(12): 2405–10. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.09.031>
11. Ghoshal N, Cairns NJ. Unravelling the mysteries of frontotemporal dementias. *Missouri Medicine* 2013; 110: 411–6.
12. Greaves CJ, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol* 2019; 266: 2075–86. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09363-4>
13. Ljubenkov PA, Miller BL. A clinical guide to frontotemporal dementias. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2016; 14(4): 448–64. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20160018>
14. Onley NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017; 35: 339–74. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>
15. Bott NT, Radke A, Stephens ML, et al. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag* 2014; 6: 439–54. <https://doi.org/10.2217/nmt.14.34>
16. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134(9): 2456–77. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
17. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol* 2012; 11: 545–55. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70099-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70099-6)
18. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Continuum* 2016; 22: 464–89. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000300>
19. Ghosh S, Lippa CF. Clinical subtypes of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2015; 30: 653–61. <https://doi.org/10.1177/1533317513494442>
20. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 255–65. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000673>
21. Mesulam M. Primary progressive aphasia: a dementia of the language network. *Dement Neuropsychol* 2013; 7: 2–9. <https://doi.org/10.1590/S1980-57642013DN70100002>
22. Whitwell J, Josephs K. Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 715–23. <https://doi.org/10.1007/s11910-012-0317-0>
23. Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29: 123–32. <https://doi.org/10.1177/1533317513507375>
24. Rohrer J. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 325–32. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.07.014>
25. Whitwell J. Neuroimaging across the FTD spectrum. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2019; 165: 187–223. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2019.05.009>
26. Budrys V, et al. Klinikinė neurologija. Vilnius: Vaistų žinios, 2009; 534.
27. Herrmann N, Black SE, Chow T, et al. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20(9): 789–97. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31823033f3>
28. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimer's Dis* 2011; 23(4): 749–59. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-101632>
29. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, et al. Memantine in frontotemporal lobar degeneration: a multicenter, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 149–56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70320-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70320-4)
30. Jesso S, Morlog D, Ross S, et al. The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2493–501. <https://doi.org/10.1093/brain/awr171>
31. Finger EC, MacKinley J, Blair M, et al. Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability. *Neurology* 2015; 84: 174–81. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001133>

B. Klimbyté, A. Vaitkus

FRONTOTEMPORAL DEMENTIA: PECULIARITIES OF CLINICAL VARIANTS

Summary

Frontotemporal dementia (FTD) is a group of neurodegenerative diseases that cause atrophy of the frontal and temporal lobes of the brain. The most common clinical variants of FTD are a behavioural variant characterized by disinhibition, apathy, lack of empathy, stereotyped or compulsive behaviour and hyperorality, and primary progressive aphasia which may be semantic or non-fluent. Semantic variant presents with anomia, surface dyslexia, and single-word comprehension deficits, while non-fluent variant is characterized by apraxia of speech and agrammatism in language production. The heterogeneous clinical manifestations of FTD lead to diagnostic challenges in day-to-day clinical practice. Conventional neuropsychological tests used in the diagnosis of Alzheimer's disease are not sensitive enough to assess cognitive impairment in the frontal lobes. The most frequent clinical variants, differential diagnosis, diagnostic methods, and treatment options of FTD are discussed in this literature review.

Keywords: frontotemporal dementia, early-onset dementia.

Gauta:
2021 11 06

Priimta spaudai:
2021 11 23