

Otępienie czołowo-skroniowe Problemy diagnostyczne i terapeutyczne

Frontotemporal dementia Diagnostic and therapeutic problems

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Otępienie czołowo-skroniowe (FTD - frontotemporal dementia) prawdopodobnie jest trzecią po chorobie Alzheimera i procesach naczyniowych przyczyną demencji. Pomimo szacowanego ich występowania na 12-16% wszystkich postaci demencji stosunkowo rzadko są uwzględniane w postępowaniu diagnostycznym.

FTD obejmuje niejednorodną grupę zaburzeń, którą cechą wspólną jest postępujące uszkodzenie płatów czołowych i przednich części płatów skroniowych. Do wiodących objawów w przebiegu FTD należą zaburzenia mowy oraz objawy neuropsychiatryczne, w tym różne formy zaburzeń zachowania. Rozpoznanie FTD jest zadaniem trudnym wymagającym często interdyscyplinarnego podejścia.

Jak dotąd nie udowodniono skuteczności stosowania żadnego środka farmakologicznego w hamowaniu procesu zwyrodnieniowego w FTD, leczenie sprowadza się do łagodzenia objawów neuropsychiatrycznych. Największą uwagę poświęca się lekom p. depresyjnym o serotonergicznym kierunku działania, z uwagi na stwierdzone dysfunkcje tego układu w FTD. *Geriatría 2012; 6: 41-45.*

Słowa kluczowe: otępienie czołowo-skroniowe, diagnoza, terapia

Abstract

Frontotemporal dementia (FTD) is probably the third most significant cause of dementia, after the Alzheimer's disease and vascular processes. Although FTD is estimated to cause 12-16% of all forms of dementia, it is relatively rarely included in the diagnostic procedure.

FTD includes a heterogeneous group of disorders, whose common feature is a progressive damage of the frontal lobes and the front parts of the temporal lobes. The main symptoms of FTD are speech disorders and neuropsychiatric symptoms, including various forms of behavioural disorders. The diagnosis of FTD is often a difficult task, requiring a multidisciplinary approach.

So far, no pharmacological agent has been proved to inhibit the degenerative process in FTD efficiently. The treatment is limited to relieving the neuropsychiatric symptoms. The greatest attention is paid to serotonergic antidepressants, due to the proven dysfunction of this system in FTD. *Geriatría 2012; 6: 41-45.*

Keywords: frontotemporal dementia, diagnosis, therapy

Choroba Alzheimera, której w ostatnich latach poświęca się tak wiele miejsca nie jest bynajmniej jedyną przyczyną otępień. Obok niej i niejednorodnej grupy demencji powodowanej patologią naczyniową istnieje jeszcze przynajmniej kilka schorzeń prowadzą-

cych do upośledzenia funkcji poznawczych.

Jedną z częstszych są otępienia czołowo-skroniowe. Pomimo szacowanego ich występowania na 12-16% wszystkich postaci demencji stosunkowo rzadko są one uwzględniane w postępowaniu diagno-

stycznym [1]. Pewnym wy tłumaczeniem tego jest fakt, że również systemy diagnostyczne (w tym obowiązujący w codziennej praktyce ICD – 10) w zasadzie nie uwzględniają tej kategorii otępienia. Tymczasem pomijanie w rozważaniach diagnostyczno-terapeutycznych tej kategorii zaburzeń powoduje istotne implikacje kliniczne.

Otępienie czołowo-skroniowe (FTD - frontotemporal dementia) obejmuje niejednorodną grupę zaburzeń, którą cechą wspólną jest postępujące uszkodzenie płatów czołowych i przednich części płatów skroniowych, obszarów mózgowia odpowiedzialnych za szereg najbardziej immanentnych człowiekowi funkcji.

Do wiodących objawów w przebiegu FTD należą zaburzenia mowy oraz objawy neuropsychiatryczne, w tym różne formy zaburzeń zachowania. Trzeba zwrócić uwagę, że pomimo stosowania terminu „otępienie” zaburzenia funkcji poznawczych nie zawsze są dominującym objawem szczególnie w początkowych okresach choroby. Niekiedy przez stosunkowo długi okres czasu dostrzega się jedynie pogorszenie komunikacji werbalnej lub przewlekające się okresy zaburzeń nastroju albo szczególnie destruktywne dla otoczenia zachowania agresywne.

Choroba najczęściej rozpoczyna się około pięćdziesiątego roku życia. Obserwuje się szybkie nasilenie się objawów powodowane procesem zwyrodnieniowym mózgowia. Zwykle w ciągu dziesięciu lat poczynając od klinicznego początku procesu dochodzi do śmierci.

Rozpoznanie FTD z uwagi na zróżnicowany i dość często mało typowy obraz kliniczny, szczególnie w początkowych okresach procesu, jest trudne. Proces diagnostyczny powinien być oparty na wszechstronnej ocenie stanu pacjenta, szczegółowej analizie jego dokumentacji medycznej, ale również pozyskania informacji od jego otoczenia dotyczącej funkcjonowania, a w szczególności zmian w zachowaniu w ciągu ostatnich okresów. Istotne, chociaż niekonieczne rozstrzygające znaczenie mają wyniki badań dodatkowych, z których najważniejsze jest neuroobrazowanie. Badanie neuroobrazowe rozstrzyga, które obszary mózgu oraz w jakim nasileniu ulegają uszkodzeniu. Jednak należy zawsze mieć świadomość, że badanie neuroobrazowe, podobnie jak i inne badania jest badaniem pomocniczym i nie powinno być traktowane jako ostateczny argument diagnostyczny. Dostępne w praktyce badania neuroobrazowe nie zawsze wskazują na wyraźną korelację zmian radiologicznych z obrazem klinicznym.

Trudno przesądzać, które z badań neuroobrazo-

wych jest najbardziej użyteczne przy rozpoznaniu FTD. Podobnie jak i inne badania diagnostyczne podejmowane w procesie rozpoznania FTD mają wartość zawsze względną. Podejmuje się je nie tyle celem ostatecznego rozpoznania FTD, ale raczej dla wykluczenia innych stanów chorobowych, które mogą powodować podobne objawy jak FLD. Nie zidentyfikowano jak dotąd radiologicznych cech patognomonicznych dla FTD.

Tomografia komputerowa jest pomocna w diagnostyce różnicowej poprzez wykluczenie przede wszystkim procesów rozrostowych mózgowia lub zmian pourazowych. Jądrowy rezonans magnetyczny jest metodą bardziej czułą i precyzyjną w porównaniu z TK i pozwala uwidocznic struktury często niedostępne ocenie w badaniu TK. Oprócz możliwości wykluczenia szeregu stanów chorobowych stwierdzenie zaników zlokalizowanych w płatach czołowych i szczególnie w przednich częściach okolic skroniowych jest elementem potwierdzającym rozpoznanie. Chociaż należy pamiętać, że obecność zmian również w innych obszarach mózgowia nie wyklucza rozpoznania FTD. Pozytronowa tomografia emisyjna jest metodą bardzo cenną z uwagi na jej czułość w ocenie dysfunkcji mózgowych, zarówno strukturalnych jak i czynnościowych. Pomimo istotnych korzyści płynących z tego badania możliwość jego wykonania jest bardzo ograniczona z uwagi na małą dostępność odpowiednich pracowni i wysoki jego koszt. Tomografia emisyjna pojedynczych fotonów (SPECT) ocenia przede wszystkim funkcje mózgowia w oparciu w przepływ krwi w poszczególnych obszarach. O wiele tańsze i bardziej dostępne w porównaniu z PET może być użytecznym pomocniczym narzędziem diagnostycznym. Rutynowe badania hematologiczne i biochemiczne mają ograniczone znaczenie w diagnostyce FTD. FTD nie ma specyficznych markerów biochemicznych (przynajmniej takich jak dotąd nie zidentyfikowano), stąd badania hematologiczne oraz biochemiczne nie mogą potwierdzić rozpoznania. Ich wykonanie jest natomiast konieczne celem wykluczenia szeregu schorzeń mogących powodować uszkodzenie struktur czołowo-skroniowych zarówno utrwalonej (zmiany strukturalne) jak i czynnościowych. Mowa tutaj o schorzeniach gruczołu tarczowego, istotnym obniżeniu (u ludzi w wieku podeszłym pewne obniżenie jest typowe) witaminy B12, chorobach infekcyjnych, w tym HIV, zaburzeniach elektrolitowych i wielu innych.

Badanie elektroencefalograficzne samodzielnie

nie dostarczy informacji decydujących o rozpoznaniu FTD. Natomiast będzie pomocne przy diagnostyce różnicowej np. ze stanami napadowymi, w następstwie których mogą wystąpić niekiedy długotrwałe zaburzenia świadomości zbliżone obrazem klinicznym do FTD. Natomiast związek ze zmianami zwyrodnieniowymi będzie miało wykazanie zwolnienia rytmu i pojawienia się wolnych fal theta, a zwłaszcza delta nad zajętych procesem patologicznym obszarami. Przy współistnieniu objawów neurologicznych będzie uzasadnione wykonanie elektromiografii. Szczególnie metoda ta warta jest rozważenia przy zgłaszaniu nadmiernej męczliwości mięśniowej i klonicznych skurczów mięśniowych. Badanie płynu łędzwiowego ma o tyle znaczenie, że objawy kliniczne przypominające FTD mogą być spowodowane chorobami neuroinfekcyjnymi lub nowotworowymi układu nerwowego.

Ocena neurologiczna w przypadku FTD jest równie istotna jak badanie psychiatryczne oraz neuropsychologiczne. Do kluczowych kryteriów rozpoznania schorzenia należy szereg objawów neurologicznych. Jednak ich nasilenie jest niejednokrotnie niewielkie, bądź są one nietypowe. Stąd ich właściwa ocena może być dokonana jedynie przez doświadczonego specjalistę. Niejednokrotnie objawy neurologiczne, przynajmniej w początkowym etapie schorzenia należą do najistotniejszych w obrazie klinicznym.

Doniosłe znaczenie ma badanie neuropsychologiczne polegające między innymi na ocenie funkcji mowy, pamięci, funkcji wykonawczych oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych. Trzeba bowiem zdawać sprawę, że wiele z objawów już toczącego się procesu może przez długi okres czasu być nieuchwytna klinicznie, a jedyną szansą na ich wykazanie będzie ocena neuropsychologiczna.

Pomimo znaczenia badań dodatkowych, jak dotąd, rozpoznanie FTD opiera się na badaniu klinicznym. Jednak, co znacznie utrudnia proces diagnostyczny, objawy kliniczne wykazują znaczne zróżnicowanie, związane tak z okresem schorzenia jak i jego postacią. Pamiętać bowiem należy, o czym już wspomiano, że pojęcie FTD jest pojęciem zbiorczym, obejmującym prawdopodobnie wiele odmiennych procesów patologicznych.

Psychopatologia spotykana w przebiegu FTD obejmuje kilka obszarów, w tym szczególnie zaburzenia zachowania, zaburzenia mowy i języka, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia emocjonalne, niekiedy objawy psychotyczne. Do najczęstszych

zaburzeń zachowania można zaliczyć hyperoralność, stereotypie i persewacje ruchowe, zaniedbywanie czynności higienicznych lub ich zupełne zaniechania, hyperaktywność, nadmierna aktywność seksualna przejawiana najczęściej jako nieustanne poruszanie tematów związanych z życiem seksualnym, zachowania impulsywne, które mogą przybierać bardzo różną postać – niepohamowanej potrzeby dokonywania niepotrzebnych zakupów, zabieranie rzeczy innych osób, w tym pożeranie ich żywności.

Niezwykle doniosłe znaczenie, aczkolwiek zbyt często pomijane w rozważaniach diagnostycznych mają zaburzenia mowy i języka. W FTD zaburzenia te występują pod postacią afazji, dysartrii, agramatyzmu, pogorszenia zdolności do rozpoznawania znaczenia słów, echolalii, persewacji, a w bardziej nasilonych postaciach schorzenia również mutyzmu.

Wreszcie zaburzenia funkcji poznawczych najbardziej wydawałoby się oczywista grupa zaburzeń w otępieniu, w wypadku FTD może ujawnić się stosunkowo późno, a przez długi okres najpewniejszą metodą ich właściwej oceny będzie badanie neuropsychologiczne. Do dość charakterystycznych objawów tej kategorii zaburzeń należy wysoka podatność na czynniki zakłócające oraz brak wytrwałości w realizowaniu zadań. Ponadto do istotnych diagnostycznie cech będą należały „sztywność umysłowa” - niechęć do modyfikacji poglądów, również opór wobec uczenia się nowych treści, trudności w dostosowaniu się do zmian w otoczeniu, pojawią się trudności w realizowaniu bardziej złożonych funkcji np. transakcji finansowych, osoby chore będą miały trudności w prawidłowym zaplanowaniu i przeprowadzeniu działania. W dalszej kolejności dołączają się zaburzenia pamięci. Dość typowe są zmiany nastroju, które w połączeniu z brakiem wglądu i stopniem emocjonalnym mogą być źródłem istotnych problemów w funkcjonowaniu społecznym. Nierzadka jest apatia, bardzo trudno podatna na terapię.

Objawy neurologiczne są bardzo ważnym elementem obrazu klinicznego. Niejednokrotnie należą do pierwszych ujawnianych w przebiegu schorzenia i często przez dość długi okres czasu mogą być jedynymi objawami obecnymi w obrazie klinicznym. Można do nich zaliczyć objawy parkinsonoidalne - maskowatość twarzy, spowolnienie ruchowe, sztywność, brak stabilności postawy oraz osłabienie siły mięśniowej, zanik mięśni, mioklonie. Występowanie i nasilenie objawów neurologicznych, podobnie jak i wszystkich innych

będzie uzależnione od postaci FTD.

W zależności od umiejscowienia zmian patologicznych choroba przybiera zróżnicowany obraz kliniczny, co znalazło odbicie w postulowanych kryteriach diagnostycznych. Nie ma obecnie pełnego konsensusu w odniesieniu do kryteriów rozpoznania FTD. Istnieje kilka systemów diagnostycznych, które stosują niekiedy dość odmienne podziały kliniczne. W chwili obecnej najbardziej powszechne uznanie mają kryteria zaproponowane przez tzw. Grupę Roboczą Otępienia Czołowo-Skroniowego i Choroby Picka [2]. Istotne jest to, że kryteria te doczekały się weryfikacji w oparciu o badania neuropatologiczne. Przyżyciowa diagnoza oparta na powyższych kryteriach uzyskała znaczącą czułość (85%) i specyficzność (99%) [3].

Wyróżnia się dwa warianty fenotypowe FTD.

Wariant behawioralny FTD (behavioral variant of Frontotemporal Degeneration – bvFTD), w którym zmiany patologiczne dominują w obszarach przedczołowych, co powoduje przede wszystkim objawy obejmowane ogólnym terminem zaburzenia zachowania. Do podstawowych objawów należą zmiany afektywne pod postacią chwiejności emocjonalnej, utrata zainteresowań i wglądu, narastający bezkrytycyzm. Chory w coraz mniejszym stopniu jest w stanie hamować swoje reakcje emocjonalne. Zaczyna przeklinać, staje się wybuchowy w odpowiedzi na sytuacje frustrujące. Przestaje przestrzegać norm społecznych. W stosunku do innych ludzi nie kieruje się współczuciem, zdaje się nie rozumieć reakcji emocjonalnych i oczekiwań innych osób. Pojawia się często stereotypowe zachowanie z powtarzaniem prostych lub bardziej złożonych czynności albo pewnych gestów lub zwrotów językowych. Zmieniają się nawyki dietetyczne. Może pojawić się obżarstwo, często związane z pewnymi produktami, np. słodyczami. Występują zaburzenia funkcji pamięci, jednak nie osiągają one głębokiego nasilenia w początkowym okresie choroby. Wprawdzie w badaniach neuropsychologicznych pacjent ujawnia deficyty, ale zwykle pamięta wydarzenia z sąsiednich dni i jest prawidłowo zorientowany.

Wariant językowy (language variant of Frontotemporal Degeneration – lvFTD), występuje wówczas, kiedy zaburzenia funkcji językowych występują już w początkowych etapach choroby i w dalszym jej przebiegu ulegają systematycznemu nasileniu. Wyraznym zaburzeniem języka nie towarzyszy porównywalne zaburzenie innych funkcji poznawczych. Przykładowo funkcje pamięci mogą przez dłuższy

okres czasu nie wykazywać głębokich zaburzeń. Jednocześnie osoby chore podczas wypowiedzi przejawiają uderzające niekiedy trudności w znajdowaniu właściwych słów, w tym w nazywaniu przedmiotów lub osób. Pojawiają się trudności w czytaniu i pisaniu, ale jednocześnie zachowane jest właściwe rozumienie mowy. W trakcie przebiegu choroby zaburzenia językowe pogłębiają się, prowadząc w końcowym stadium do mutyzmu u chorego. Tego rodzaju kierunek zaburzeń funkcji językowych nie jest jedyny.

Wyróżnia się podgrupę w ramach wariantu językowego, u której na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia rozumienia znaczenia słów. Uważa się, że progresja zaburzeń w tej postaci następuje szybciej. Aczkolwiek zaburzenia afatyczne zaliczają się do najistotniejszych i najwcześniej ujawnianych objawów wariantu językowego, to szczególnie w późniejszym przebiegu choroby pojawiają się i tutaj zaburzenia w zachowaniu opisane w wariacie behawioralnym.

Brak dokładnego opisu obrazu klinicznego oraz niejednoznaczne jego powiązanie z podłożem anatomicznym powoduje znaczne trudności diagnostyczne. Najczęściej nieprawidłowo stawianymi rozpoznaniem u pacjentów z FTD jest schizofrenia, zwłaszcza wówczas, kiedy proces rozpoczyna się w młodszym wieku, oraz u starszych pacjentów choroba Alzheimera. Proces diagnostyczny jest dodatkowo utrudniony przez występowanie szeregu stanów chorobowych, które wprawdzie zalicza się do kręgu FTD (przynajmniej w niektórych klasyfikacjach), ale nie spełniają one ściśle kryteriów diagnostycznych. Z pośród takich stanów wymienić można: otępienie towarzyszące chorobie neuronu ruchowego (FTD/MND - FTD with Motor Neuron Disease), zespół korowo-podstawny lub zwyrodnienie korowo-podstawne (Corticobasal Degeneration), otępienie czołowo-skroniowe z zespołem parkinsonowskim sprzężone z chromosomem 17 (FTDP-17), postępujące porażenie nadjądrowe (Progressive Supranuclear Palsy)

Panuje, zapewne uzasadnione przekonanie, że terapia FTD jest zadaniem trudnym, zarówno z powodu niedostatecznej efektywności jak i gorszej tolerancji stosowanych środków. Obecnie nie ma powszechnie akceptowanych metod postępowania farmakologicznego w FTD. Zagadnieniom skuteczności i bezpieczeństwa prowadzonych terapii w FTD poświęcono jedynie nieliczne badania. Dodatkowym czynnikiem umniejszającym wartość uzyskiwanych wyników jest przeprowadzanie badań na niewielkich

grupach pacjentów. Publikowane wyniki są często sprzeczne, co przynajmniej częściowo można tłumaczyć znaczną heterogennością w omawianiem grupie zaburzeń.

Współczesna koncepcja terapii FTD podobnie jak i w innych procesów otepiennych opierają się głównie na próbach usprawnienia funkcjonowania układów neuroprzekaźnikowych mózgu. Najwięcej uwagi poświęca się lekom p. depresyjnym z tego powodu, że w FTD obserwuje się zaburzenia głównie w układzie serotonergicznym mózgu [4]. Dochodzi również prawdopodobnie do redukcji aktywności niektórych innych układów, w tym układu dopaminergicznego [5,6]. Stan układu serotonergicznego uzasadnia stosowanie leków p. depresyjnych, chociaż ewentualna ich skuteczność terapeutyczna będzie ograniczona do objawów neuropsychiatrycznych. Również leki przeciwpsychotyczne stosowane są w przebiegu FTD z uwagi na konieczność opanowania szeregu istotnych objawów neuropsychiatrycznych. Jednak zastosowanie tej klasy leków powinno być ograniczone do sytuacji absolutnie niezbędnych z uwagi na częste objawy wynikające z niewłaściwej tolerancji tej grupy leków.

Ważną natomiast cechą różnicującą FTD od choroby Alzheimera jest to, że układ cholinergiczny wydaje się być, przynajmniej w początkowych okresach procesu, względnie nienaruszony. Cecha ta różnicująca FTD od choroby Alzheimera ma istotne implikacje

terapeutyczne. Przede wszystkim wątpliwa wydaje się być skuteczność inhibitorów acetylocholinesterazy u pacjentów z FTD, przynajmniej w odniesieniu do hamowania postępu zaburzeń funkcji poznawczych. Raczej nie będzie miało większego uzasadnienia podawanie tej klasy leków w monoterapii. Być może bardziej efektywne może okazać się ich łączenie z memantyną [7].

Faktem jednak jest, że jak dotąd nie udowodniono skuteczności stosowania żadnego środka farmakologicznego w hamowaniu procesu zwyrodnieniowego w FTD, nawet w takim zakresie jak ma to miejsce w chorobie Alzheimera. Jest prawdopodobne, że za część nieskutecznych terapii w chorobie Alzheimera odpowiedzialne jest niedostateczne różnicowanie jej z FTD.

Adres do korespondencji:

Leszek Bidzan
Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń
Psychotycznych i Wieku Podeszłego
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Srebrniki 1, 80-282 Gdańsk
☎ (+48 58) 344 60 85
✉ leszekbidzan@gumed.edu.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo

1. Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type II: clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:209-23.
2. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803-9.
3. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005;57:480-8.
4. Weder ND, Aziz R, Wilkins K. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:15.
5. Rinne JO, Laine M, Kaasinen V, Norvasuo-Heila MK, Nagren K, Helenius H. Striatal dopamine transporter and extrapyramidal symptoms in frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1489-93.
6. Nagaoka S, Arai H, Iwamoto N. A juvenile case of frontotemporal dementia: neurochemical and neuropathological investigations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1995;19:1251-61.
7. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.