

Zespół fenokopii otępienia czołowo-skroniowego

Frontotemporal dementia phenocopy syndrome

Adam Bednorz

Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II w Katowicach

Instytut Psychologii, Wyższa Szkoła Humanitas, Sosnowiec

Streszczenie

W odniesieniu do otępienia czołowo-skroniowego w literaturze funkcjonuje pojęcie zespołu fenokopii. Pacjenci z otępieniem czołowo-skroniowym bez lub z powolną progresją w ciągu co najmniej 3 lat po wystąpieniu objawów byli określani jako fenokopie bvFTD (ang. phenocopy frontotemporal dementia – phFTD). Fenokopia FTD to zespół z objawami neuropsychiatrycznymi imitującymi bvFTD, ale bez atrofii / hipometabolizmu czołowo-skroniowego w neuroobrazowaniu i bez konwersji do otępienia. Ta grupa pacjentów charakteryzuje się względnie zachowaną sprawnością poznawczą (oceniającą przy pomocy testów przesiewowych) i funkcjonalną w zakresie realizacji codziennych aktywności. Pacjenci z zespołem phFTD uzyskiwali prawidłowe wyniki w testach oceniających pamięć epizodyczną, osiągnęli również lepsze wyniki niż pacjenci z bvFTD w testach oceniających funkcje wykonawcze. W diagnostyce różnicowej przydatna okazała się również ocena codziennych czynności (obserwowalne pogorszenie w bvFTD). (Gerontol Pol 2023; 31; 111-115) doi: 10.53139/GP.20233112

Słowa kluczowe: otępienie czołowo-skroniowe, zaburzenia poznawcze, zespół fenokopii

Abstract

The term phenocopy syndrome has been used in the literature with regard to frontotemporal dementia. Patients with frontotemporal dementia without or with slow progression for at least 3 years after the onset of symptoms were referred to as phenocopy bvFTD (phFTD) frontotemporal dementia. Phenocopy FTD is a syndrome with neuropsychiatric symptoms mimicking bvFTD, but without frontotemporal atrophy/hypometabolism on neuroimaging and without conversion to dementia. This group of patients is characterized by relatively preserved cognitive performance (assessed by screening tests) and functional performance in carrying out daily activities. Patients with phFTD syndrome scored normal on tests assessing episodic memory, and they also performed better than patients with bvFTD on tests assessing executive function. Assessment of daily activities (observable deterioration in bvFTD) also proved useful in the differential diagnosis. (Gerontol Pol 2023; 31; 111-115) doi: 10.53139/GP.20233112

Keywords: frontotemporal dementia, cognitive impairment, phenocopy syndrome

Wstęp

Otępienie czołowo-skroniowe (ang. frontotemporal dementia – FTD) jest zaburzeniem neurodegeneracyjnym charakteryzującym się postępującym pogorszeniem zachowania i/lub języka związanym z wyraźną atrofią płatów czołowych i/lub skroniowych [1]. FTD stanowi drugą najczęstszą przyczynę otępienia o wczesnym początku (tj. przed 65 r.ż.) i obejmuje trzy różne fenotypy kliniczne: wariant behawioralny i wariant językowy (pierwotna postępująca afazja z wariantem semantycznym i niepłynnym/agramatycznym). Wariant behawioralny FTD (ang. behavioral frontotemporal dementia – bvFTD) jest najczęstszym podtypem [1]. Pacjenci z bvFTD wykazują postępujące zmiany w osobowości

i zachowaniu społecznym. Zgodnie z uzgodnionymi kryteriami diagnostycznymi dla bvFTD, rozpoznanie możliwej bvFTD wymaga występowania co najmniej trzech z sześciu cech: rozhamowania, apatii/bezwładności, utraty empatii i/lub współczucia, perseweracji/kompulsywnych zachowań, hiperoralności; ponadto występują dysfunkcje wykonawcze ze względnie prawidłowym stanem pamięci epizodycznej oraz funkcji wzrokowo-przestrzennych [2,3]. Rozpoznanie prawdopodobnego bvFTD wymaga dodatkowo upośledzenia czynnościowego oraz wyraźnych objawów atrofii w obszarach czołowo-skroniowych w strukturalnych lub czynnościowych badaniach neuroobrazowych [2].

Adres do korespondencji / Correspondence address: ✉ Adam Bednorz; Szpital Geriatryczny im. Jana Pawła II, ul. Morawa 31, 40-353 Katowice
☎ (+48 32) 256 81 49 ✉ adam.bednorz@emc-sa.pl

Szacowany średni czas przeżycia pacjentów z bvFTD wynosi od 6 do 8 lat od wystąpienia objawów. W ciągu ostatnich kilku lat niektóre badania zidentyfikowały grupę pacjentów klinicznie nie do odróżnienia od typowego FTD, u których nie doszło jednak do progresji do otępienia w trakcie prowadzonej obserwacji. Pacjenci ci spełniali kryteria możliwego bvFTD, ale badania neuroobrazowe z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging* – MRI) nie wykazały zaniku kory przedczołowej; również badania z wykorzystaniem fluorodeoksyglukozowo-pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *fluorodeoxyglucose-positron emission tomography* – FDG-PET) nie wykazały hipometabolizmu w obszarze płata czołowego. Ponieważ stan pacjentów pozostawał stabilny przez wiele lat, grupę tę nazwano „fenokopią” FTD (ang. *phenocopy frontotemporal dementia* – phFTD), „syndromem fenokopii” FTD, „niepostępującym” FTD, „łagodnym” FTD lub „wolno postępującym” FTD [4-6]. Warto podkreślić, że pacjenci z phFTD nie spełniają kryteriów diagnostycznych prawdopodobnego bvFTD, ponieważ wyniki ich badań neuroobrazowych pozostają względnie prawidłowe.

Pomimo wysiłków mających na celu scharakteryzowanie phFTD, wyniki badań są niespójne. Niektóre badania wykazały zachowanie ogólnej sprawności poznawczej w phFTD [7-9], inne opisywały, że pacjenci z phFTD osiągają gorsze wyniki niż grupa kontrolna w ogólnych pomiarach funkcji poznawczych [10-11]. Z neuropatologicznego punktu widzenia kwestia również pozostaje niejasna, ponieważ istnieje tylko kilka badań histopatologicznych tej grupy pacjentów. Ponieważ u niektórych pacjentów z wolno postępującym bvFTD zdiagnozowano mutację *otwartej ramki odczytu 72 chromosomu 9 (C9orf72)* [10-11], zasugerowano, że phFTD może należeć do spektrum zwyrodnień czołowo-skroniowych FTLD (ang. *frontotemporal lobar degeneration* – FTLD). Hipoteza ta nasuwa pytanie, czy phFTD reprezentuje powolny proces neurodegeneracyjny. Inne hipotezy proponowały traktowanie phFTD jako późnych form zaburzeń psychicznych (w tym zaburzeń afektywnych dwubiegunowych o późnym początku i zaburzeń osobowości) [12-13]. W praktyce phFTD uznano za jednostkę kliniczną podobną do bvFTD, ale ze stosunkowo zachowaną sprawnością poznawczą i funkcjonalną, w badaniach neuroobrazowych bez cech wskazujących na bvFTD i bez progresji klinicznej w ciągu trzech lub więcej lat obserwacji [4]. Kilka pytań nadal jednak wymaga odpowiedzi. Jak można wyjaśnić behawioralne nakładanie się phFTD i typowego bvFTD przy braku strukturalnych lub funkcjonalnych nieprawidłowości mózgu w tym pierwszym? Czy są jakieś inne cechy kliniczne i poznawcze odróżniające phFTD od bvFTD? Identyfi-

kacja phFTD jest bardzo istotna dla zapewnienia pacjentom dobrej opieki oraz wsparcia rodziny. Celem artykułu jest przegląd piśmiennictwa na temat phFTD.

Charakterystyka zespołu fenokopii otępienia czołowo-skroniowego

Sprawność poznawcza

Niektóre badania wykazały, że pacjenci z phFTD byli młodszy (45–65 lat) niż osoby z bvFTD (50–75 lat) [14,15], ale nie zaobserwowano tego w innych badaniach [5,10,16]. Niepostępujący FTD zwykle nie wykazuje objawów neurologicznych (np. odruchów pierwotnych) w badaniu fizykalnym, a wywiad rodzinny w kierunku otępienia zazwyczaj nie występuje [7].

Większość badań nie wykazała różnic między pacjentami z phFTD a osobami w grupach kontrolnych w pomiarach globalnej sprawności poznawczej z wykorzystaniem testów przesiewowych, takich jak *Mini-Mental State Examination* (MMSE) i *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised* (ACE-R) [17,18]. Część badań wskazywała jednak, że pacjenci z phFTD mieli znacznie niższe wyniki MMSE niż grupa kontrolna [10,11]. Większość badań wykazała, że pacjenci z phFTD mieli lepsze ogólne zdolności poznawcze niż bvFTD, mierzone za pomocą MMSE i ACE-R [10,11,14]. Należy zaznaczyć, że być może testy przesiewowe nie były adekwatnym narzędziem do identyfikacji zaburzeń poznawczych w tej grupie pacjentów i należałoby przeprowadzić pełne badanie neuropsychologiczne. Istnieją dowody wskazujące, że wydajność pamięci epizodycznej może odróżniać pacjentów z postępującą postacią od nieprogresywnej. Pacjenci z zespołem phFTD mieli prawidłowe wyniki w testach pamięci epizodycznej, osiągając wyniki lepsze niż typowi pacjenci z bvFTD [10,17,18]. Pacjenci z phFTD lepiej radzili sobie w testach oceniających funkcje wykonawcze niż pacjenci z bvFTD (wykorzystano takie testy jak Powtarzanie Cyfr, fluencja fonetyczna, Test Łączenia Punktów). Warto zauważyć, że część badań nie wykazała różnic między pacjentami phFTD i bvFTD w testach oceniających funkcje wykonawcze [14].

W jednym badaniu longitudinalnym zbadano rozpoznawanie emocji i wykrywanie sarkazmu u pacjentów z bvFTD sugerując, że zadania związane z poznaniem społecznym mogą być użytecznym narzędziem do odróżnienia progresywnego od nieprogresywnego bvFTD [19]. Jednak w tym badaniu pacjenci z bvFTD wykazywali pogorszenie funkcjonalne na początku badania, a okres obserwacji był krótszy niż 3 lata, co uniemożliwiło ich zaklasyfikowanie jako phFTD.

Sprawność funkcjonalna i profil neuropsychiatryczny

W jednym z badań oceniono tempo zmian funkcjonalnych z wykorzystaniem skali ADL (ang. *Activities of Daily Living* – ADL) w grupie pacjentów z phFTD i bvFTD. Chociaż obie grupy miały podobny poziom umiejętności funkcjonalnych na początku badania, pacjenci z bvFTD pogorszyli się w ADL w ciągu 12 miesięcy, podczas gdy u pacjentów z phFTD tego nie zaobserwowano [20]. Podsumowując, dane te potwierdzają, że nie ma dowodów na upośledzenie funkcjonalne w phFTD, co sugeruje, że ocena codziennych czynności może być przydatna do odróżnienia phFTD od bvFTD.

W niektórych badaniach analizowano cechy behawioralne bvFTD i phFTD. W jednym badaniu porównano pacjentów z progresją i bez progresji w odniesieniu do ich profilu w *Cambridge Behavioural Inventory* (CBI) podczas badania wstępnego. Nie odnotowano różnic w podstawowych cechach diagnostycznych bvFTD między osobami z progresją i bez progresji. Jednak rozproszenie uwagi i stereotypowa mowa były częstsze u osób z postępowaniem choroby, podczas gdy depresja występowała częściej u osób bez postępu choroby [10]. Stereotypowe i kompulsywne zachowania były również związane z klinicznym i funkcjonalnym pogorszeniem w dużej grupie pacjentów obserwowanych przez okres do 5 lat. Konfabulację odnotowano u jednego pacjenta z phFTD [21]. Inne badania wykazały, że bvFTD i phFTD były nie do odróżnienia na podstawie cech behawioralnych podczas badania [10,20].

W jednym badaniu retrospektywnym zbadano cechy psychiatryczne i psychologiczne u pacjentów z phFTD, wykazując większą częstotliwość problemów w związkach interpersonalnych i cech osobowości typu C w tej grupie w porównaniu z pacjentami z bvFTD. Choroba afektywna dwubiegunowa wydawała się być częstsza u pacjentów z phFTD niż w grupie bvFTD, a jeden pacjent z phFTD został uznany za cierpiącego na zaburzenie ze spektrum autyzmu [15]. W innym badaniu opisano pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u których powoli rozwijał się zespół kliniczny charakteryzujący się apatią, odhamowaniem, utratą empatii, stereotypowymi zachowaniami i kompulsywnością, zbliżony do bvFTD [12]. Pacjenci mieli niewielkie upośledzenie funkcji poznawczych i nie odnotowano u nich progresji zaburzeń poznawczych w ciągu 7-letniej obserwacji. W badaniach neuroobrazowych nie było odchyleń od normy, a badanie przesiewowe *C9orf72* było negatywne we wszystkich przypadkach. Autorzy ci postawili hipotezę, że schyłkowa choroba afektywna dwubiegunowa może być podstawową przyczyną zespołu fenokopii u tych pacjentów [12]. Istnieją pewne

dowody sugerujące kliniczne nakładanie się phFTD i choroby afektywnej dwubiegunowej u osób starszych.

Neuroobrazowanie

Pacjenci z phFTD nie wykazują widocznej atrofii czołowo-skroniowej w MRI mózgu ani ogniskowego hipometabolizmu/hipoperfuzji w funkcjonalnych metodach neuroobrazowania. Warto podkreślić, że ogniskowy zanik czołowo-skroniowy jest markerem pogorszenia stanu klinicznego i czynnościowego w okresie obserwacji, który wyklucza phFTD [22,23].

Badania neuroobrazowe wskazują na zmiany w funkcjonalnej łączności oraz nieprawidłowości strukturalne istoty białej w phFTD; pacjenci z bvFTD mieli podobny wzorec zmian topograficznych, ale bardziej nasilony, co może sugerować, że phFTD należy do spektrum FTD i część autorów zasugerowało, że może stanowić fazę prodromalną FTD [9]. Istniały istotne różnice w objętości istoty szarej między grupami (grupa kontrolna, phFTD, bvFTD), głównie w okolicy czołowej i skroniowej. Pacjenci z phFTD mieli mniejszą nadnamiotową objętość istoty szarej niż osoby z grupy kontrolnej (różnica była najbardziej widoczna w prawym tylnym płacie skroniowym). Z kolei u pacjentów z bvFTD wykazano rozległe obustronne ubytki objętości czołowo-skroniowej istoty szarej w porównaniu z grupą kontrolną [przegląd badań w: 6]. Wykryto hiperperfuzję lewego płata czołowego u osób z phFTD w porównaniu z pacjentami z bvFTD oraz w mniejszym stopniu w stosunku do grupy kontrolnej, co może odzwierciedlać funkcjonalną kompensację początkowej patologii (nie stwierdzono hiperperfuzji w bvFTD, ale tylko u pacjentów z phFTD, co prowadzi do spekulacji, że taka hiperperfuzja może być unikalna dla patofizjologii phFTD). Regionalny zanik w prawej półkuli był nie tylko obserwowany w phFTD, ale także obecny w bvFTD, co sugeruje podobną patofizjologię leżącą u podstaw. Atrofia prawych rejonów skroniowych została powiązana z upośledzeniem rozpoznawania emocji i empatii w bvFTD [24].

Typowy wzorec hipometabolizmu czołowo-skroniowego jest zwykle związany z pogorszeniem czynnościowym na przestrzeni lat, ale pacjenci z klinicznymi cechami behawioralnymi bvFTD i nieprawidłowym metabolizmem w badaniu FDG-PET również mogą pozostać przez kilka lat stabilni [4,23]. Ponieważ FDG-PET jest czułym markerem neurodegeneracji, wyniki wykazujące brak typowego hipometabolizmu czołowo-skroniowego u większości pacjentów z phFTD potwierdzają brak leżącego u podstaw tego zespołu procesu neurodegeneracyjnego.

Tabela I. Porównanie wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego i zespołu fenokopii FTD. Opracowanie własne na podstawie piśmiennictwa [6]

Table I. Comparison of behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) and phenocopy syndrom (phFTD). Own elaboration based on the literature [6]

	bvFTD	phFTD
Płeć	Bez różnic	Przewaga mężczyzn
Wywiad rodzinny w kierunku otępienia	Obecny	Nieobecny
Objawy behawioralne	„Czołowe” objawy behawioralne	„Czołowe” objawy behawioralne
Globalne funkcjonowanie poznawcze	Od łagodnych do ciężkich zaburzeń	Prawidłowe
Funkcje wykonawcze	Od łagodnych do ciężkich zaburzeń	Od prawidłowych do łagodnych zaburzeń
Pamięć epizodyczna	Od umiarkowanych do ciężkich zaburzeń	Prawidłowa
Czynności dnia codziennego (aspekt funkcjonalny)	Od umiarkowanych do ciężkich zaburzeń	Brak zaburzeń
MRI	Atrofia czołowo-skroniowa	Brak zmian lub niewielkie zmiany
FDG-PET	Hipometabolizm obszarów czołowo-skroniowych	Zazwyczaj w normie

Skróty: MRI – *magnetic resonance imaging*, FDG-PET – *fluorodeoxyglucose positron emission tomography*

Podsumowując, podczas gdy dane uzyskane metodami ilościowymi sugerują, że pacjenci z phFTD dzielą pewne nieprawidłowości strukturalne i funkcjonalne z bvFTD [24], to wyniki innych badań tego nie potwierdzają i nie wiążą z postępującą neurodegeneracją [4]. Podsumowanie wszystkich zaprezentowanych zagadnień prezentuje tabela I.

Wnioski

PhFTD reprezentuje stan kliniczny z tymi samymi cechami behawioralnymi, co typowe bvFTD, ale bez nieprawidłowego wyniku w badaniach neuroobrazowych i bez pogorszenia funkcjonalnego. Kolejne postępy w zakresie biomarkerów i neuroobrazowania molekularnego mogą dostarczyć cennych narzędzi do diagnozowania i obserwacji tych pacjentów, a także wyjaśnić ścieżki patofizjologiczne leżące u podstaw phFTD i bvFTD.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Piśmiennictwo/ References

1. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82.
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
3. Snowden JS. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *J Neuropsychol*. 2022.
4. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the ‘bvFTD phenocopy syndrome’ *Curr Opin Neurol*. 2010;23(6):628-32.
5. Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012 Apr;83(4):358-64.
6. Valente ES, Caramelli P, Gambogi LB, et al. Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: a systematic review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):30.
7. Devenney E, Swinn T, Mioshi E, et al. The behavioural variant frontotemporal dementia phenocopy syndrome is a distinct entity – evidence from a longitudinal study. *BMC Neurol*. 2018;18(1):56.

8. Hodges JR, Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):261-8.
9. Meijboom R, Steketee RME, de Koning I, et al. Functional connectivity and microstructural white matter changes in phenocopy frontotemporal dementia. *Eur Radiol.* 2017;27(4):1352-60.
10. Hornberger M, Piguet O, Kipps C, et al. Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2008;71(19):1481-8.
11. Steketee RME, Meijboom R, Bron EE, et al. Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *Neuroimage Clin.* 2016;11:595-605.
12. Dols A, Krudop W, Möller C, et al. Late life bipolar disorder evolving into frontotemporal dementia mimic. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2207-12.
13. Gambogi LB, Guimaraes HC, de Souza LC, et al. Long-Term Severe Mental Disorders Preceding Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Frequency and Clinical Correlates in an Outpatient Sample. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(4):1577-85.
14. Garcin B, Lillo P, Hornberger M, et al. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2009;73(20):1656-61.
15. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(1):64-8.
16. Irish M, Graham A, Graham KS, et al. Differential impairment of source memory in progressive versus non-progressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2012;27(3):338-47.
17. Pennington C, Hodges JR, Hornberger M. Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):261-8.
18. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry.* 2014;75(7):582-8.
19. Kumfor F, Irish M, Leyton C, et al. Tracking the progression of social cognition in neurodegenerative disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014;85(10):1076-83.
20. Mioshi E, Hodges JR. Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(5):419-26.
21. Poletti M, Borelli P, Bonuccelli U. The neuropsychological correlates of pathological lying: evidence from behavioral variant frontotemporal dementia. *J Neurol.* 2011;258(11):2009-13.
22. Davies RR, Kipps CM, Mitchell J, et al. Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging. *Arch Neurol.* 2006;63(11):1627-31.
23. Kerklaan BJ, van Berckel BN, Herholz K, et al. The added value of 18-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in the diagnosis of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014;29(7):607-13.
24. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain.* 2014;137(Pt 11):3047-60.