

# Frontotemporalinė demencija su parkinsoniniu sindromu: klinikinis atvejis

---

**E. Tarasevičiūtė**

**G. Kaubrys**

**V. Budrys**

*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinika; Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centras*

**Santrauka.** Straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis, kai ligoniui diagnozuota frontotemporalinė demencija su parkinsoniniu sindromu. FTD su parkinsonizmu yra svarbus neurodegeneracinis sindromas, pasireiškiantis kognityvinių funkcijų, elgesio ir motorinių funkcijų sutrikimais. Aptariamas naujausiais imunohistocheminiais ir molekulinės genetikos metodais nustatytas FTD su parkinsonizmu ryšys su baltymų pakitimais (proteinopatijomis), sąlygotais progranulino geno (PGRN) ir tau-baltymo geno (MAPT) 17-toje chromosomoje mutacijų.

**Raktažodžiai:** frontotemporalinės skilties degeneracija, frontotemporalinė demencija, parkinsoninis sindromas, progranulino geno (PGRN) mutacija, tau-baltymo geno (MAPT) mutacija.

Neurologijos seminarai 2011; 15(48): 128–132

---

**Santrumpos:** FTSD – frontotemporalinės skilties degeneracija; FTD – frontotemporalinė demencija; FTD-P – frontotemporalinė demencija su parkinsonizmu; MAPT – su mikrotubulėmis susijusio tau-baltymo (*microtubule-associated protein tau*) genas; PGRN – genas, koduojantis progranuliną.

## ĮVADAS

Frontotemporalinės skilties degeneracija – progresuojanti neurodegeneracinė liga, pažeidžianti kaktines ir priekines smilkinines skiltis, pasireiškianti elgsenos, kalbos ir kitų pažintinių funkcijų sutrikimu. Pradinėse ligos stadijose atminties sutrikimas nėra vyraujantis klinikinis požymis. Liga dažniausiai pasireiškia jaunesniems nei 70 metų pacientams, tačiau 1/4 atvejų gali prasidėti vėliau [1–4].

Frontotemporalinės skilties degeneracija sudaro 5–6 % visų demencijų. 40 % FTSD atvejų yra paveldimi autosominiu dominantiniu būdu. Pagrindinis patologinis frontotemporalinės skilties degeneracijos požymis yra frontotemporalinės žievės atrofija, išsivystanti dėl neuronų žūties, paviršinių žievės sluoksnių gliozės ir spongiozės. Re-

miantis imunohistocheminiais tyrimais, FTSD patologiniai pakitimai skirstomi į susijusius su tau-baltymo patologija, ubikvitino patologija ir atvejus, kai pakitimų, tiriant histologiškai, nenustatoma. Nors koreliacija tarp neuropatologinių pakitimų ir klinikinių sindromų nėra visiškai aiški [10].

1998 m. konsensuso sutarimu FTSD buvo suskirstyta į tris klinikinius sindromus: frontotemporalinę demenciją, semantinę demenciją ir pirminę progresuojančią afaziją. Jos skiriasi paplitimu, ligonių amžiumi, pasiskirstymu tarp lyčių, genetiniu imlumu, asociacijomis su kitomis degeneracinėmis būklėmis ir neuropatologiniais požymiais [1].

## 1. Frontotemporalinė demencija (FTD) – elgsenos variantas

Frontotemporalinė demencija (FTD) pirmiausia pasireiškia elgesio sutrikimais: asmeninės ir socialinės savimonės sutrikimais, dėmesio nekreipimu į higienos ir išsiauklėjimo normas, disinhibicija (seksualiai provokuojantis elgesys, netinkami juokai), impulsyvumu, nedėmesingumu, nesaikingu valgymu, rūkymu, alkoholio vartojimu, socialinių kontaktų nutraukimu, stereotipine ir perseveruota elgsena (klajojimas, dainavimas), apatija, emociniu šaltumu ir įžvalgos, intuicijos praradimu, socialinio etiketo pasikeitimu. Dėl dramatiškų elgesio ir asmenybės pasikeitimų pacientai neretai pirmiausia patenka į psichiatrijos kliniką. Apatija sunkiai atskiriama nuo depresijos, o pernelyg aktyvus elgesys neretai sutapatinamas su manija ar hipomanija.

---

### Adresas:

*Eglė Tarasevičiūtė  
VUL SK Neurologijos centras  
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius  
Tel. (8 5) 236 52 20, el. paštas e.taraseviciute@gmail.com*

FTD elgsenos variantas pasireiškia 56 % visų FTSD atvejų, ja dažniau serga vyrai (vyrų ir moterų santykis – 2 : 1), prasideda anksčiausiai (t. y. apie 58 gyvenimo metus), greičiausiai progresuoja (vidutiniškai 3,4 metų nuo diagnozės nustatymo iki mirties), iki 20 % atvejų nustatomas autosominis dominantinis paveldimumas, patomorfoliginis tyrimas dažniausiai rodo tau-baltymo patologiją. FTD metu neretai pirmiausia pažeidžiama dešinioji kaktinė skiltis. Nedideliame pacientų skaičiuje FTD metu išsivysto motoneurono ligos simptomai, susiję su periferinių bulbarinių motorinių neuronų ir nugaros smegenų priekinių ragų motorinių neuronų pažeidimu. Nustatoma frontotemporalinės žievės, hipokampo, dryžuotojo kūno (*striatum*), kamieno branduolių ir nugaros smegenų neuronų degeneracija [10–12].

## 2. Semantinė demencija

Tai progresuojantis žodžių supratimo ir vizualinio veidų ir objektų atpažinimo sutrikimas. Kalba būna sklaidi. Ankstyvose stadijose gali būti elgsio sutrikimų, tačiau jie būna lengvesni nei tipinės FTD atveju. Semantinės demencijos metu asimetriškai pažeidžiama dominuojančio pusrutulio smilkininė skiltis. Pacientams, sergantiems semantine demencija su dominuojančio kairiojo pusrutulio smilkinine degeneracija, sunku rasti reikiamus žodžius, dažniau daiktavardžius nei veiksmažodžius. Vėliau pasireiškia sunki anomija, susijusi su progresuojančiu abstraktaus žodžių pažinimo sutrikimu. Pacientams, sergantiems semantine demencija su dešiniojo pusrutulio smilkinine degeneracija, liga pasireiškia empatijos išnykimu, kitų žmonių emocijų supratimo sutrikimu. Galiausiai išsivysto prozopagnozija ir multimodalinė agnozija. Neurovizualiniuose tyrimuose dažniausiai nustatoma asimetrinė bitemporalinė atrofija. Semantinė demencija pasireiškia mažiau kaip 20 % visų FTSD atvejų, ligos pasireiškimo amžius toks pat kaip FTD, progresuoja lėčiau (vidutiniškai 5,2 metų nuo diagnozės nustatymo iki mirties), retesnis autosominis-dominantinis paveldėjimas [10–12].

## 3. Pirminė progresuojanti afazija

Pirminė progresuojanti afazija – kalbos sutrikimas, apibūdinamas kaip sunkumas rasti tinkamus žodžius kalbant, anomija, nenormali kalbos struktūra ir (ar) blogas tarimas. Pirmus dvejus metus nenustatoma jokių elgsio pakitimų ar kitų kognityvinių sutrikimų. Tai izoliuota progresuojanti kalbos disfunkcija, vėliau pasireiškianti ir kitais kognityviniais sutrikimais. Pirminei progresuojančiai afazijai būdinga selektyvi kairės pusės kaktinės skilties ir salos degeneracija, pasireiškianti ekspresinės kalbos sutrikimais, progresuojančiu kalbos nykimu iki mutizmo, kalbos stereotipija (keletas kartojamų frazių), echolalija, agrmatizmu, nesklaidžia kalba ir kalbos apraksija. Kai kuriais atvejais po kelerių metų gali išsivystyti kortikobazalinė degeneracija, progresuojantis supranuklearinis paralyžius.

Pirminė progresuojanti afazija sudaro 25 % visų FTSD, progresavimas (vidutiniškai 4,3 metų nuo diagnozės iki mirties) vidutinio greičio [10–12].

## 4. FTD su parkinsonizmu

Atskirai išskiriamas frontotemporalinės demencijos porūšis – FTD su parkinsonizmu. Dauguma atvejų yra sporadiniai, nors kai kurie gali būti šeiminiai. Geriausiai žinomos genetinės mutacijos, lemiančios FTD su parkinsonizmu, siejamos su progranulino genu (PGRN) ir tau-baltymą koduojančiu genu (MAPT) 17-toje chromosomoje. Šie du genai, esantys greta toje pačioje chromosomoje, lemia panašaus fenotipo FTD-P, veikiant akivaizdžiai skirtingiems mechanizms [1].

Ligos pradžia ankstyva, ligonių amžius varijuoja tarp 25 ir 65 metų. Simptomų trukmė nuo ligos pradžios iki mirties yra 3–10 metų. Dažniausiai pažeidžiamos aukštosios kontrolinės (*executive*) funkcijos, pasikeičia asmenybės bruožai, elgsena, kartu būna afazija ir parkinsonizmas. Atminties sutrikimas pradinėse ligos stadijose yra gana retas reiškinys [1, 3].

Imunohistochemijos ir molekulinės genetikos pažanga labai praplėtė mūsų žinias apie degeneracines CNS ligas (ir su jomis susijusių baltymų pakitimus), kurios gali pasireikšti demencija su ar be parkinsonizmu. Kol kas nėra jokio šių ligų, kliniškai pasireiškiančių kaip FTD-P, specifinio veikiančio gydymo. Siekiant rasti tinkamą gydymą, reikia tikslesnių žinių apie šių sutrikimų patohistologiją, patogenezę ir etiologiją. Nustačius genus, atsakingus už ligos išsivystymą, galima daugiau sužinoti apie patofiziologinius procesus neurodegeneracijos metu. Kelios grupės tyrėjų ištyrė šeiminius mutacijų, lemiančių FTD-P, atvejus [7–9].

1996 m. Konsensuse buvo pabrėžtas FTD-P ryšys su 17-ąja chromosoma. Nuo tada rasta bent 30 skirtingų tau-baltymo patogeninių mutacijų šeimose, sergančiose frontotemporalinės skilties degeneracija, susijusia su 17-ąja chromosoma (FTSD-17). Vėliau 1998 m. buvo rastos mutacijos MAPT.

PGRN ir MAPT mutacijų dažnis yra panašus. Paveldima autosominiu-dominantiniu būdu, tačiau tik 90 % nešiotojų pasireiškia simptomai iki 70-ies metų. Daugumai PGRN mutacijos nešiotojų simptomai nepasireiškia. MAPT mutacijų nešiotojų klinikinės apraiškos yra įvairinės, pasireiškia ne tik elgsio ir kognityviniais sutrikimais, bet ir atminties pablogėjimu, galūnių apraksija, erdvinio suvokimo sutrikimu, parkinsonizmu, neretai diagnozuojamas lengvas kognityvinis sutrikimas, Alzheimerio liga, Parkinsono liga, Parkinsono liga su demencija, Lewy kūnelių demencija [1, 6, 7].

Daugumai PGRN mutacijų atvejų, skirtingai nuo MAPT, stebimi ryškūs MRT pokyčiai. Neurovizualiniai tyrimai rodo frontalinę ir (ar) temporalinę skilčių atrofiją, kuri gali būti simetrinė ar asimetrinė. Panašūs pakitimai randami ir SPECT bei PET tyrimuose, dažnai kartu su pamato branduolių ir (ar) gumburo hipoperfuzija ar hipometabolizmu [10].

Lentelė. Neurodegeneracinių ligų, susijusių su MAPT ir PGRN genų mutacijomis, charakteristikų palyginimas

Broožai	MAPT	PGRN
FTD dažnis, %	6	5
Paveldimumas	AD	AD
Lytis	V = M	V = M
Ligos pradžios amžius, m.	25-65	45-85
Ligos trukmė, m.	3-10	1-15
<b>Klinikinis pasireiškimas:</b>		
Elgesio / Asmenybės pokyčiai	++++	++++
Vykdomųjų ( <i>executive</i> ) funkcijų sutrikimas	++++	++++
Kalbos sutrikimas	++++	++++
Atminties sutrikimas	++	++
Erdvinio suvokimo sutrikimas	+	++
Galūnių apraksija	+	++
Parkinsonizmas	++	+++
Motorinio neurono liga	+	0
<b>Klinikiniai sindromai:</b>		
FTD su ar be parkinsonizmo	++++	++++
Pirminė progresuojanti afazija	++	+++
Semantinė demencija	+	+
Amnestinis lengvas kognityvinis sutrikimas	+	+
Galima Alzheimerio liga	+	++
Parkinsono liga	0	+
Parkinsono liga su demencija	0	+
Lewy kūnelių demencija	0	+
Šoninė amiotrofinė sklerozė	++	0
<b>MRT radiniai:</b>		
Frontalinė atrofija	++++	++++
Temporalinė atrofija	+++	+++
Parietalinė atrofija	+	++
Okcipitalinė atrofija	0	0
<b>Histopatologiniai radiniai:</b>		
Tau-baltymo depozitai	++++	0
Ubikvitino turintys depozitai	+	++++
Neurodegeneracijos mechanizmai	Padidėjęs tau-baltymo kiekis (konformaciniai pakitimai)	Sumažėjęs progranulino kiekis

## Diagnostika

Galvos smegenų KT ir MRT dažniausiai matyti lokali (skiltinė) smegenų atrofija. Daugumai pacientų būna ryški abipusė kaktinių ir priekinių smilkininių skilčių atrofija [2, 3, 10].

Funkciniai neurovizualiniai tyrimai SPECT ir PET rodo sumažėjusį skiltinį metabolizmą ir perfuziją kaktinėse, kartais ir smilkininėse skiltyse [2, 10]. Informatyviausias išlieka neuropsichologinis ištyrimas, kurio metu nustatomas specifinis kognityvinių (ypač kalbos) sutrikimų pobūdis [2, 3, 10]. EEG dažniausiai būna normali, nors kartais registruojamas foninio aktyvumo sulėtėjimas, ypač temporalinių pažeidimų atvejais [2, 3, 10]. Lumbalinė punkcija atliekama tik siekiant ekskliuduoti infekcinius susirgimus, nes FTD metu likvoro pakitimų nenustatoma [2, 3, 10]. Išskirtiniais atvejais rekomenduojama smegenų biopsija [2, 3, 10].

## Gydymas

Specifinio FTSD gydymo vaistais nėra. Simptomis gydymas remiasi elgesio sutrikimų gydymu vaistais, modifi-

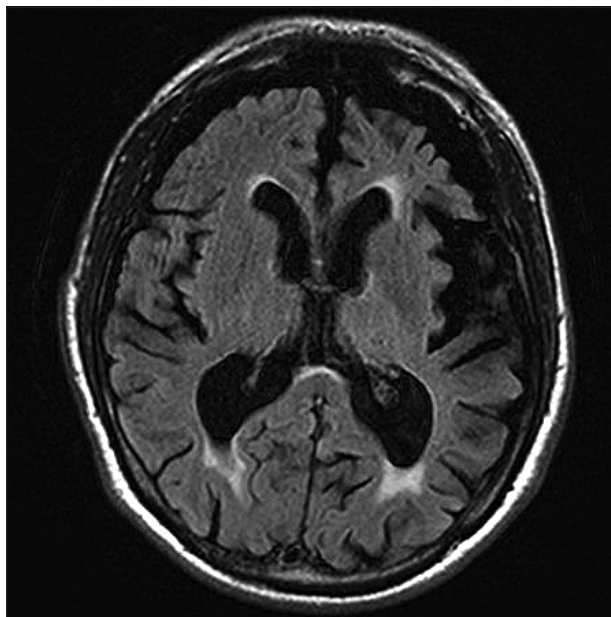
kuojančiais serotoninerinę sistemą, dažniausiai taikomi SSRI. Kartais taikomos mažos atipinių neuroleptikų dozės (pvz., kvetiapienas), siekiant kontroliuoti agresyvių elgesį, tačiau neuroleptikai gali pasunkinti parkinsoninį sindromą ir kiek padidinti vyresnių demencija sergančių pacientų mirtinumą. Priešepilepsiniai vaistai – karbamazepinas, valproatai, mažina ažitaciją, agresiją (benzodiazepinai nerekomenduojami dėl galimo sąmonės sumišimo). Labai svarbus yra artimųjų mokymas, ligonio aplinkos modifikavimas [10–12].

## KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

84 metų amžiaus vyras, 2009 m. spalio mėnesį gydytas VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre, Nervų ligų skyriuje. Pacientas pats jokių nusiskundimų neišsakė dėl kalbos sutrikimo. Anamnezė surinkta iš žmonos. Anot jos, ligonis prieš 2 metus sirgo galvos smegenų infarktu, kurio metu buvo pasilpusios dešinėsios galūnės, buvo sutrikusi atmintis, kiek pablogėjusi kalba. Gydymo eigoje ligonio



1 pav. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, T1 režimas, sagitalinis pjūvis



2 pav. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, T2 FLAIR režimas, aksialinis pjūvis



3 pav. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, T2 režimas, koronalinis pjūvis



4 pav. Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas, T2 režimas, koronalinis pjūvis

būklė pagerėjo, kalbėjo suprantamai, vairavo automobilį. Tačiau pastaruosius metus ryškiai blogėja kalba, ligonis beveik nieko negali pasakyti, išnyko pomėgiai, tapo reikalinga priežiūra kasdienėje veikloje. Šeiminės demencijų anamnezės nenustatyta. Pacientas hospitalizuotas į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centrą diagnozei patikslinti ir gydyti.

Objektyvios neurologinės apžiūros metu stebima sensorimotorinė afazija (vyraujant ekspresiniam-motoriniam komponentui), pasako ir pakartoja tik pavienius žodžius, atsako tik į itin paprastus klausimus, bet nesudėtingus paliepiumus atlieka. Galvinių nervų patologijos nenustatyta.

Sausgysliniai refleksai simetriški. Yra patologiniai griebimo refleksai. Parezių nėra. Padidėjęs ekstrapiramidinio tipo tonusas galūnėse ir ašiniuose raumenyse, išreikšta bradikinezija. MMSE patikimai įvertinti neįmanoma, nes pacientas nesupranta dalies paliepiimų, atsako tik kartodamas pavienius žodžius.

Atlikti bendri ir biocheminiai kraujo tyrimai – be esminių pakitimų. Ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė sonografija (EKSS): nedideli aterosklerotiniai pakitimai miego arterijose.

Galvos smegenų magnetinio rezonanso tyrimas: aplink šoninius skilvelius baltojoje medžiagoje matomas difuziš-

kai pakitęs MR signalas – leukoencefalopatijos požymiai. Šoniniai skilveliai simetriški, praplėsti. Huckmano indeksas – 7,9 cm. III skilvelis – 1,3 cm, IV skilvelis – normos ribose. Vidurinių struktūrų dislokacijos nėra. Subarachnoidiniai tarpai konveksitaliai ryškiai praplėsti, labiau frontalinėse ir priekinėse temporalinėse dalyse. Paryškintos smegenėlių vagos. Išvada: vidinė ir išorinė hidrocefalija. Frontalinė ir priekinė temporalinė atrofija, ryškesnė kairėje pusėje. Leukoencefalopatija.

Įvertinus skundus, ligos anamnezę, objektyvaus tyrimo duomenis ir atliktus instrumentinius tyrimus, suformuluota diagnozė: Frontotemporalinė demencija, parkinsoninis sindromas. Skirtas gydymas nootropais, priešparkinsoniniu vaistu – levodopos ir karbidopos deriniu. Rekomenduota genetiko konsultacija VUL Santariškių klinikų konsultacinėje poliklinikoje ir neurologo kontrolė VUL Santariškių klinikų Atminties sutrikimų kabinete.

## APTARIMAS

Straipsnyje aprašomas klinikinis atvejis įdomus tuo, jog ligoniui, remiantis klinikinių, laboratorinių ir instrumentinių tyrimų duomenimis, suformuluota klinikinė frontotemporalinės demencijos su parkinsoniniu sindromu diagnozė. Esant demencijai su parkinsoniniu sindromu paprastai pirmiausia galvojama apie Lewy kūnelių demenciją arba idiopatinę Parkinsono ligą su demencija. Tačiau aprašyto paciento klinikiniai ir kognityviniai simptomai (vyraujantis ir progresuojantis ekspresinės kalbos ir elgsenos sutrikimas) bei radiologiniai radiniai (asimetrinė smegenų atrofija, vyraujanti frontalinėse skiltyse ir temporalinių skilčių poliuse bei ryškiau pažeidžianti žievę nei požievį) verčia galvoti apie FTD su parkinsonizmu diagnozę. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad FTD ne tik pasireiškia keliais skirtingais klinikiniais sindromais (FTD-elgsenos variantas, semantinė demencija, pirminė progresuojanti afazija), bet neretai yra lydima nekognityvinės simptomatikos – parkinsonizmo ar motorinio neuroono ligos reiškinių. Dar sudėtingesnę situaciją rodo patomorfologiniai tyrimai – įvairūs FTD variantai gali būti susiję net su kelių rūšių proteinopatijomis. Kai kurios, dažniau lemiančios FTD su parkinsoniniu sindromu, nagrinėjamos šiame straipsnyje. Genetiniai tyrimai dar išplečia patologijos spektrą – kai kurios proteinopatijos gali būti susijusios su skirtingomis to paties geno mutacijomis. Deja, kol kas nėra bendros FTD klasifikacijos, kuri susietų į vieną nuoseklią visumą klinikinius, patomorfologinius ir genetinius FTD aspektus.

## IŠVADOS

Nustačius pacientui demencijos ir parkinsoninio sindromo derinį, diferencinė diagnostika neapsiriboja dažniau pasitaikančia Lewy kūnelių demencija, taip pat reikėtų pagalvoti apie frontotemporalinę demenciją su parkinsonizmu,

idiopatinę Parkinsono ligą su demencija, kortikobazalinę degeneraciją ir kitus retesnius susirgimus.

Gauta:  
2011 01 24

Primta spaudai:  
2011 04 03

## Literatūra

1. Boeve BF, Hutton M. Refining FTDP-17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). *Arch Neurol* 2008; 65(4): 460–4.
2. Froelich-Fabre S, Skoglund L, Ostojic J, et al. Clinical and molecular aspects of frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis* 2004; 1(4–5): 218–24.
3. Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Frontotemporal lobar degeneration: current concepts in the light of recent advances. *Brain Pathol* 2007; 17(1): 104–14.
4. Mackenzie IR. The neuropathology and clinical phenotype of FTD with progranulin mutations. *Acta Neuropathol* 2007; 114(1): 49–54.
5. Society for Neuroscience: [www.sfn.org](http://www.sfn.org)
6. Ghetti B, Spina S, Murrell JR, et al. In vivo and postmortem clinicoanatomical correlations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Neurodegener Dis* 2008; 5(3–4): 215–7.
7. Pittman AM, Fung HC, de Silva R. Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Hum Mol Genet* 2006; 15(Spec No 2): R188–95.
8. Wider C, Wszolek ZK. Etiology and pathophysiology of frontotemporal dementia, Parkinson disease and Alzheimer disease: lessons from genetic studies. *Neurodegener Dis* 2008; 5(3–4): 122–5.
9. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009; 16(3): 297–309.
10. Viskontas I, Miller B. Frontotemporal dementia. *Continuum* 2007; 13(2): 87–108.
11. Dementias. In: Duyckaerts C, Litvan I, eds. *Handbook of clinical neurology*, Vol. 89. 3<sup>rd</sup> series. 2008; 331–403.
12. Adams and Victor's *Principles of Neurology*. 9<sup>th</sup> ed. Ropper AH, Samuels MA. Section 5, Derangements of Intellect, Behavior, and Language Caused by Diffuse and Focal Cerebral Disease; Chapters 21, 22.

E. Tarasevičiūtė, G. Kaubrys, V. Budrys

## FRONTOTEMPORAL DEMENTIA WITH PARKINSONIAN SYNDROME: A CASE STUDY

### Summary

The article describes a case of a frontotemporal dementia with parkinsonism (FTD-P). A spectrum of these neurodegenerative disorders can present as sporadic or familial FTD-P. Mutations in the gene encoding the microtubule-associated protein tau (MAPT) on chromosome 17 have been found in many kindreds with familial FTD-P. Several other kindreds with FTD-P had been linked to chromosome 17, but they had ubiquitin-positive inclusions rather than tauopathy and were associated with mutations in the gene encoding progranulin (PGRN).

**Keywords:** frontotemporal lobe degeneration, frontotemporal dementia, parkinsonism, microtubule-associated protein tau mutation (MAPT), progranulin mutation (PGRN).