
Frontotemporalinė demencija ir psichoze

V. Regelskytė
E. Audronytė
G. Kaubrys

Vilniaus universiteto Klinikinės
medicinos instituto Neurologijos
ir neurochirurgijos klinika,
Neurologijos centras

Santrauka. Pradinis ar vyraujantis frontotemporalinės demencijos (FTD) pasireiškimas gali būti psichoze. Pastaraisiais metais psichoziniai simptomai tampa vis svarbesni FTD diagnostikai, nes atrastos genetinės mutacijos, siejamos su didesniu jų dažniu. Apžvelgiamų studijų duomenimis, FTD psichoziniai simptomai daug dažnesni, esant nustatyti progranulino (*GRN*) ar 9 chromosomos atviro nuskaitymo rėmelio (*C9orf72*) mutacijai ir neretai pasireiškia dar prieš diagnozuojant demenciją. Kadangi FTD ir pirminių psichikos ligų simptomai persidengia, esant vėlyvos pradžios naujai atsiradusiems psichoziniams simptomams, reikalinga įvertinti, ar nėra palaiptinio kognityvinių funkcijų blogėjimo, būdingo FTD, nes šiems pacientams gali būti klaidingai diagnozuojama pirminė psichikos liga.

Raktažodžiai: frontotemporalinė demencija, psichoze, psichoziniai simptomai, progranulino mutacija, *GRN*, 9 chromosomos atviro nuskaitymo rėmelio mutacija, *C9orf72*.

Neurologijos seminarai 2017; 21(74): 208–213

IVADAS

Pacientams, sergantiems neurodegeneracinėmis ligomis, gali būti diagnozuojamas psichiatrinis susirgimas dėl šių pagrindinių priežasčių: neurodegeneracinė liga turi prodrominį periodą, atitinkantį psichikos ligos simptomus, arba jau esamos neurodegeneracinės ligos psichiniai simptomai yra klaidingai palaikomi pirmine psichikos liga [1]. Pavyzdžiui, Alzheimerio ligos ir depresijos ryšys yra plačiai tiriamas ir galimi abu minėti variantai, tačiau pacientams, sergantiems frontotemporaline demencija, neretai klaidingai diagnozuojama pirminė psichikos liga [1–2].

Frontotemporalinės demencijos (FTD) – tai grupė kliniškai ir neuropatologiškai heterogeninių lėtai progresuojančių neurodegeneracinių ligų, kurios pasireiškia vyraujančiais elgesio, vykdomųjų funkcijų ir (ar) kalbos sutrikimais, lydimais frontaliųjų ir (ar) temporalinių skilčių degeneracijos. FTD yra viena dažniausių ankstyvos pradžios demencijos priežasčių (< 65 metų amžiaus) ir trečia pagal dažnį iš visų neurodegeneracinių ligų, po Alzheimerio ligos ir Lewy kūnelių demencijos [3–4]. 1892 m. psichiatras čekas Arnoldas Pikas (Arnold Pick) pirmą kartą aprašė FTD klinikinį sindromą pacientui, kuriam pasireiškė progresuojanti afazija, skiltinė frontotemporalinė atrofija ir demencija. 1911 m. Aloyzas Alzheimeris (Alois Alzheimer) susiejo šį klinikinį pasireiškimą su Piko kūneliais – sferiniais, sidabru nusidažančiais specifiniais intarpais, ir pavadino šį klinikinį pataloginį vienetą Piko liga, dėl kurio ilgą laiką frontotemporalinė demencija buvo vadinama Piko liga [3–4]. Tolesnės klinikinės pataloginės studijos pa-

rodė, kad daugumai pacientų, kliniškai atitinkančių Piko ligos diagnozę, autopsijos metu Piko kūnelių nerandama. Todėl dabar Piko liga yra pataloginė diagnozė, o ne klinikinis sindromas ir priklauso platesnei FTD grupei [3]. 1982 m. JAV kognityvinės neurologijos profesorius Marek-Marsel Mesulam aprašė kitą FTD klinikinį variantą: 6 lėtai progresuojančios afazijos be generalizuotos demencijos atvejus, kurie vėliau buvo pavadinti pirmine progresuojančia afazija [5]. Nors diagnostikos galimybės vis gerėja – 2011 m. pateikti nauji specifiskesni ir jautresni FTD diagnostiniai kriterijai, yra galimybė atlikti sudėtingus vaizdinius (pozitronų emisijos tomografijos (PET), vieno fotono emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT)), genetinius tyrimus, tačiau FTD neretai nediagnozuojama dėl žinių trūkumo ir diagnostinių klaidų [6].

KLINIKINIAI SIMPTOMAI

FTD skirstoma į tris klinikinius variantus: elgesinį FTD variantą (EV FTD), susijusį su ankstyvu elgesio ir vykdomųjų funkcijų sutrikimu, ir du pirminės progresuojančios afazijos (PPA) variantus: nesklandžią progresuojančią afaziją (NPA) (progresuojantis kalbėjimo, gramatikos ir žodžių tarimo sutrikimas) ir semantinį variantą (SV) (dar vadinamas semantine demencija, progresuojantis semantinių žinių ir įvardijimo sutrikimas) [3].

Dažniausiai yra diagnozuojamas elgesinis FTD variantas, kuris JAV ir Europoje sudaro 50–70 % visų FTD atvejų. Azijoje semantinis ir elgesinis variantai diagnozuojami beveik vienodu dažnumu [4].

EV FTD kliniškai apibūdinamas kaip elgesio pokyčiai ir progresuojantis asmenybės pasikeitimas. Ryškiausi ankstyvieji simptomai yra asmenybės pasikeitimas, disinhibicija ir apatija [4]. Disinhibicija pasireiškia netaktišku, socialiai nederamu elgesiu (pvz., negerbiamos nepažįsta-

Adresas:

Vaiva Regelskytė
Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
El. paštas v.regelskyte@gmail.com

mų žmonių fizinės ar socialinės ribos), būdingas impulsyvumas ir neapgalvotas elgesys (pvz., išlaidavimas), naujas kriminalinis elgesys (pvz., vagystės, šlapinimasis viešumoje, pabėgimas iš avarijos vietos), įžeidžiantys komentarai. Inhibicijos trūkumas susijęs su finansiniais sunkumais, nes išleidžiamos didelės pinigų sumos. Nors ir yra būdingi nederami komentarai seksualine tema, libido būna sumažėjęs. Apatija pasireiškia sumažėjusiu domėjimusi darbu, pomėgiais, socialiniais santykiais, higiena ir gali būti klaidingai laikoma depresijos simptomu. Prarandama empatija ir užuojauta savo draugams ir artimiesiems, mažėja socialinis susidomėjimas ir neatsižvelgiama į kitų žmonių emocijas. Būdingas stereotipinis elgesys, pvz., paprasti pasikartojantys judesiai arba kompulsyvus ritualistinis elgesys, kalbos stereotipijos. Dažniausi hiperoralumo požymiai, sergant elgesiniu FTD variantu, yra persivalgymas, suvalgoma daug saldumynų, suvartojama alkoholio, auga svoris [4, 7–8]. Apetito praradimas nėra būdingas, šis simptomas pasireiškia esant depresijai [9]. Tiriant kognityvines funkcijas, būdingas vykdomųjų funkcijų sutrikimas, tačiau epizodinė atmintis ir vizualiniai erdviniai gebėjimai išlieka santykinai nepakitę [7]. Svarbus klinikinis FTD bruožas yra išvalgos nebuvimas, pacientai patys nurodo daugumos savo elgesio ar asmenybės pasikeitimų, todėl būtina pasikalbėti su pacientu besirūpinančiu artimuoju ar globėju [4, 9]. Nurodoma, kad išvalga dažniausiai išlieka sergant psichikos ligomis, todėl gali būti vienas iš simptomų, padedančių diferencijuoti psichikos ligas su FTD [9]. Diferencinei diagnostikai svarbu tai, kad minėti simptomai – elgesio pasikeitimas (pvz., disinhibicija, persivalgymas, impulsyvumas) ir kognityvinių funkcijų sutrikimas – mažai paveikia atmintį. Elgesinis FTD variantas dažniausiai prasideda elgesio pokyčiais, empatijos praradimu, išvalgos sutrikimu, kurie yra ankstyvi ir pastovūs. Taip pat darosi sunku atpažinti emocijas, prastėja socialiniai įgūdžiai, kitų žmonių emocinės būsenos ir savo būklės suvokimas [10]. Daugėja publikacijų, kad psichozė gali būti pirmasis elgesinio FTD varianto simptomas. Su psichoziniais simptomais siejamos kelios specifinės mutacijos: 2011 m. nustatyta *C9orf72* geno mutacija ir 2006 m. nustatyta progranulino *GRN* geno mutacija [10–11]. Į dabartinius FTD klininius kriterijus, elgesio vertinimo skalės psichoziniai simptomai kol kas neįtraukiami [10].

Motoriniai simptomai, sergant FTD, dažniausiai būdingi elgesiniam FTD variantui. 12,5 % pacientų išsivysto motorinio neurono liga (pažeidžiamas viršutinis ir (ar) apatinis motorinis neuronai, pasireiškia disfagija, dizatrija, pseudobulbarinis afektas). Ankstyvi parkinsonizmo simptomai išsivysto apie 20 % pacientų, dažniausiai taip pat sergančių elgesiniu FTD variantu [4].

Kai kuriais atvejais, pacientas atitinka elgesinio FTD varianto kriterijus, tačiau ligos eiga yra labai lėta (trunka dešimtmečiais), tik nedaug progresuoja kognityvinių funkcijų sutrikimas ir nėra pakitimų galvos MRT ar PET tyrimuose [3, 7]. Šiems pacientams dažnai nustatomi nuotaikos sutrikimai, priklausomybės sindromas, obsesinio kompulsinio sutrikimo, Aspergerio sindromo bruožai ar tokią būklę lemia sukrečiantys asmeninio gyvenimo įvy-

kiai, todėl, prieš nustatant diagnozę, visada reikia atsižvelgti į paciento asmenybę, gyvenimo įvykius ir susijusius faktorius [7].

Vidutinis FTD pasireiškimo amžius yra 58 m., bet amžiaus ribos plačiai varijuoja: retais atvejais – nuo 30 iki 90 m. [7]. Ankstesnis ligos pasireiškimas dažnai gali nulemti klaidingą diagnozę, kai gali būti diagnozuojama psichikos liga (pvz., šizofrenija ar bipolinis sutrikimas) [10].

Išgyvenamumas priklauso nuo klinikinio varianto ir vidutiniškai siekia apie 8 m. Blogiausias išgyvenamumas FTD variantui su motorinio neurono liga, – apie 2 metus, geriausias – semantinio FTD varianto ir siekia apie 12 metų. Dažniausia mirties priežastis yra plaučių uždegimas ar kita infekcija, nes pacientams darosi sunku judėti, kalbėti ir ryti [3, 8].

FTD IR PSICHOZĖ

Psichoziniai simptomai, apimantys haliucinacijas ir kliesdesius, yra vieni pagrindinių šizofrenijos simptomų, tačiau gali vyrauti ir kai kurių neurodegeneracinių ligų atveju: Alzheimerio ligos ir demencijos su Lewy kūneliais. Nors psichoziniai simptomai, sergant FTD, aprašomi jau daug metų, jie nėra įtraukiami į klininius FTD diagnostinius kriterijus [10, 12]. Vienu pirmųjų psichozės, sergant FTD, aprašymu laikomas Waddington ir bendraautorių 1995 m. aprašytas klininis atvejis, kai „tipine“ šizofrenija sergančiam pacientui pasireiškė progresuojantys afekciniai ir kognityviniai sutrikimai, o biopsijoje buvo rasta Piko ligai būdingų pokyčių [13]. Ankstesnėse studijose nurodomas psichozės dažnis, sergant FTD, buvo gana mažas ir nurodomas tarp vėlyvųjų simptomų, pavyzdžiui, Mendez ir bendraautorių 2008 m. atliktame tyrime iš 86 pacientų, kuriems diagnozuota FTD ir kurie buvo stebimi 2 metus, tik 2,3 % pasireiškė kliesdesiai ir nė vienam nepasireiškė haliucinacijų [14]. Tačiau vėlesnėse didesnės apimties studijose nurodoma didesnė pacientų dalis, kuriai pasireiškė psichoziniai simptomai. Shinigawa 2014 m. studijoje, kurioje apžvelgiamos 122 publikacijos, nustatė, kad vidutinis psichozinių simptomų dažnis, sergant FTD, siekia apie 10 % [6]. Vis daugiau duomenų rodo, kad didesnis psichozinių simptomų dažnis susijęs su specifiniais molekuliniais ir genetiniais FTD pogrupiais [6].

GENETINĖS MUTACIJOS, SUSIJUSIOS SU PSICHOZINIAIS SIMPTOMAIS

Teigiama šeiminė anamnezė nurodoma 40 % visų FTD atvejų ir yra dažnesnė nei analizuojant kitas neurodegeneracines ligas. Būdingas autosominis dominantinis paveldėjimas, todėl ligos pasireiškimui itin svarbūs genetiniai veiksniai [15]. Šiuo metu nustatytos 8 genų mutacijos, kurios sudaro 50 % visų šeiminių FTD atvejų. Progranulino *GRN*, 9 chromosomos atviro nuskaitymo rėmelio *C9orf72* (angl. *chromosome 9 open reading frame 72*) ir mikrotu-

bulių asocijuoto tau proteino *MAPT* (angl. *Microtubule-associated protein tau*) mutacijos nustatomos didžiajai daliai genetiškai patvirtintų FTD [7, 16, 18]. Nurodomas psichozinių simptomų dažnis, esant šioms mutacijoms, varijuoja: Le Ber su bendraautorais 2008 m. studijoje nurodė 25 % psichozinių simptomų dažnį tarp progranulino mutacijos nešiotojų, Snowden su bendraautorais 2012 m. – 50 % ir didesnę tarp *C9orf72* genetinės mutacijos nešiotojų [20–21]. Shinigawa 2014 m. apžvalgoje pateikiama, kad psichoziniai FTD simptomai buvo daug dažnesni, esant nustatyti *GRN* ar *C9orf72* mutacijai, ir neretai pasireiškė dar prieš diagnozuojant demenciją [6]. Aprašyti pavieniai atvejai, kai psichoziniai simptomai buvo susiję su *MAPT* mutacija, tačiau manoma, kad tai labai retas pasireiškimas [22].

C9orf72 genetinė mutacija

Tai genetinė mutacija, esanti 9 chromosomoje (9q21–22), 2011 m. identifikuota ir susieta su elgesiniu FTD variantu bei motorinio neurono liga. Ši mutacija – tai heksanukleotido (GGGGCC) pasikartojimų pirmajame *C9orf72* geno introne padaugėjimas. Ji susijusi su motorinio neurono liga (MNL) ar FTD/MNL fenotipu [19]. Nemutavę aleliai turi 23–30 heksanukleotido pasikartojimų, o mutavę aleliai – 100–1000 pasikartojimų [10]. Kliniškai pacientams, sergantiems FTD ir turintiems šitą mutaciją, ligos pradžioje dažnai pasireiškia psichozė ir simptomai, panašūs į obsesinį kompulsinį sutrikimą [21]. Tai įrodyta keliuose studijose. Snowden su bendraautorais 2012 m. atliktoje studijoje, kurioje tirti 32 pacientai, turintys patvirtintą *C9orf72* geno mutaciją, rastas stiprus ryšys tarp šios mutacijos ir psichozinių simptomų: kliesių, haliucinacijų, paranoidinių idėjų ir mąstymo sutrikimų. Daugiau nei trečdaliui tirtų pacientų psichiatrai diagnozavo psichikos ligas: kliesinę psichozę, somatoforminę psichozę ar paranoidinę šizofreniją, ir tik vėliau buvo nustatyta FTD diagnozė. Šios studijos išvadose teigiama, kad psichozės simptomai 15 kartų padidino tikimybę, kad bus nustatyta *C9orf72* geno mutacija. Taip pat studijoje pabrėžiama, kad, jei psichozė pasireiškė FTD pacientams be *C9orf72* geno mutacijos, tai, prieš diagnozuojant FTD, buvo ilgas prodrominis depresijos periodas ar prieš daug metų diagnozuota psichikos liga [21]. Galimberti ir bendraautorų 2013 m. publikuotoje studijoje buvo ištirtas 651 FTD pacientas, nustatytas turinčių *C9orf72* geno mutaciją ir jos neturinčių pacientų heksanukleotidų pasikartojimų skaičius ir FTD klinikinis pasireiškimas. Patogeninis pasikartojimų skaičius buvo nustatytas 39 pacientams (6 % visų FTD pacientų), o dažniausias klinikinis pasireiškimas buvo elgesinis FTD variantas (29/39). Išvadose pabrėžiama, kad patikimai dažniau mutacijos nešiotojams liga pasireiškė vėlyvos pradžios psichoze (didybės ar mistiniu kliesėmis, regos haliucinacijomis) [22]. Ekspertų nuomone, tikslinga svarstyti galimybę tirti visus FTD sergančius pacientus su psichoziniais simptomais dėl *C9orf72* geno mutacijos, ypač jei yra šeiminė psichikos ligų anamnezė [7].

GRN genetinė mutacija

Pirmoji progranulino *GRN* geno mutacija buvo identifikuota 2006 m. Nuo tada jau yra aprašyta daugiau nei 70 skirtingų progranulino mutacijų [23]. *GRN* genas koduoja augimo reguliavimo faktorių, vadinamą progranulynu. Jis priklauso baltymų grupei, susijusiai su ląstelių vystymusi, pažeidimo tvarkymu ir uždegimo reguliavimu, tumorogeneze [24]. Atradus, kad heterozigotinės *GRN* geno mutacijos susijusios su FTD, o homozigotinės mutacijos – su lizosominėmis kaupimo ligomis, vis daugiau įrodymų, kad progranulinas reguliuoja lizosomų funkcijas ir kartu ląstelių homeostazę. Progranulinas galimai turi įtakos neuroninių tinklų vystymuisi ir brendimui, atsakui į stresą, mikroglijos aktyvacijos reguliacijai, tačiau reikalingi tolimesni tyrimai, kad būtų galima paaiškinti mutacijos sukeltus neurodegeneracinius procesus [25]. Kliniškai *GRN* geno mutacijos yra susijusios su labai įvairiais fenotipais: klasikiniu FTD pasireiškimu (EV FTD, NPA ir SV), kortikobazalinės degeneracijos sindromu, Alzheimerio liga, lengvu kognityviniu sutrikimu, Lewy kūnelių demencija [10]. Psichinių simptomų dažnis, esant šiai mutacijai, nėra didelis, tačiau, kaip minėta, Le Ber studijoje 2008 m. nurodė 25 % psichozinių simptomų dažnį tarp progranulino mutacijos nešiotojų [20].

PATOLOGINIAI RADINIAI IR PSICHOZĖ

Pagal pagrindinius patologinius baltymus, randamus neuronuose ar glijoje, FTD yra skirstoma į 3 pogrupius, kai patologinius intarpus sudaro: 1) tau baltymas; 2) TDP-43 (angl. *transactive response DNA binding protein 43 kDa*) baltymas arba 3) FUS (angl. *fused in sarcoma*) baltymas. 90 % atvejų pagrindiniai patologiniai baltymai yra tau ir TDP-43. Kitas pateikiamas skirstymas į pogrupius: tau-teigiami (randamas tau baltymas) ir tau-neigiami (tau baltymo nerandama). Nedidelei daliai pacientų nėra randama jokio specifinio baltymo [18].

Patologiškai patvirtintos FTD ir psichozinių simptomų pasireiškimo studijų nėra daug, dauguma jų – prieštaringi atvejų aprašymai ir duomenys: dalyje studijų nurodomas didelis psichozinių simptomų dažnis tau-neigiamiems pacientams, kitose – vienodas dažnis ir tau-teigiamiems, ir tau-neigiamiems pacientams, netiriami baltymų potipiai [6, 17]. Paskutinių studijų duomenimis, *C9orf72* ir *GRN* genų mutacijos siejamos su TDP-43 patologija (specifiniais šio baltymo potipiais) ir, kaip minėta, turintiems šias mutacijas pacientams dažniau pasireiškia ankstyvi psichoziniai simptomai [19, 26]. Urwin ir bendraautorų 2010 m. publikuotoje studijoje pateikiama, kad psichoziniai simptomai yra vienas iš pagrindinių simptomų gana didelei daliai (36 %) pacientų, kuriems aptinkamas FUS baltymas, panašius rezultatus gavo ir Landqvist Waldö su bendraautorais 2015 m. [17, 27].

SU PSICHOZINIAIS SIMPTOMAIS SUSIJUSIOS SMEGENŲ SRITYS

Patikimas ryšys tarp psichozinių simptomų ir anatominės smegenų struktūros, kurią pažeidus atsiranda šie simptomai, kol kas nenustatytas. Atskirose studijose pateikiama, kad galimos susijusios sritys yra smegenėlės ir gumburas. Studijose nurodoma, kad šios smegenų sritys pacientams su FTD pažeidžiamos labiau, esant *C9orf72* genetinei mutacijai. Su tuo būtų galima sieti didesnę psichozinių simptomų dažnį [28]. 2014 m. Lee ir bendraautorijų publikuotame smegenų konektomo tyrime, lyginant FTD pacientus, *C9orf72* mutacijos nešiotojams buvo būdinga vieno iš gumburo branduolių (kairiojo medialinio pagalvio) atrofiacija ir sumažėjęs ryšių skaičius su svarbiais neuronų tinklo regionais [29]. Chan su bendraautoriais 2009 m. nustatė didesnę regos haliucinacijų dažnį (10 %), esant dešinės smilkininės skilties pažeidimui, sergant FTD, negu esant pakitimų kairiojoje smilkininėje skiltyje (semantinės demencijos atveju – 0 %) [30]. Omar ir bendraautoriai 2009 m. studijoje nurodė ryšį tarp neurodegeneracinių procesų dešiniojoje frontalinėje skiltyje ir psichozinių simptomų [31].

VĖLYVOS PRADŽIOS PSICHOZINIŲ SIMPTOMŲ DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA: FTD AR PSICHIKOS LIGA?

Kaip jau minėta, neurodegeneracinių ligų, ypač elgesinio varianto FTD, ir psichiatrinų ligų diferencinė diagnostika yra sudėtinga. Neteisingai nustatyta diagnozė sukelia komplikacijų pacientui ir jo artimiesiems: skiriamas neefektyvus ar net žalingas gydymas, artimieji patiria stresą dėl specializuotos pagalbos trūkumo, blogėjančios būklės, nežino ligos prognozės ir negali planuoti paciento priežiūros, būklei blogėjant. Taip pat vyksta ligos eigą modifikuojančių vaistų klinikiniai tyrimai, todėl tiksli frontotemporalinės demencijos diagnostika bus svarbi gydymui ateityje [1, 10]. Neurodegeneracinių ligų ir pirminių psichikos ligų simptomai persidengia: retais atvejais elgesio pokyčiai dėl FTD gali prasidėti jau trečią gyvenimo dešimtmetį arba vyresniame amžiuje naujai prasidėję psichiniai simptomai gali būti neurodegeneracinės ligos prodromas [1, 7, 10]. Todėl labai svarbu surinkti detalią anamnezę, įvertinti, ar nėra kognityvinių funkcijų blogėjimo. Wolley su bendraautoriais 2011 m. apžvalgoje pateikia rekomendaciją, kad, pasireiškus naujam elgesio, emocijų ar kognityvinių funkcijų sutrikimui, pacientą, kuriam per 40 metų, tikslinga siųsti specialistui ištyrimui dėl neurodegeneracinių ligų [1].

Elgesinio FTD varianto simptomai, aptarti anksčiau, gali priminti, imituoti ar būti klaidingai palaikyti psichozinio spektro ar kitomis psichikos ligomis: depresija, bipoliniu sutrikimu, obsesiniu kompulsiniu sutrikimu ir impulsų kontrolės sutrikimais. Simptomų persidengimą lemia tai, kad FTD simptomai neapsiriboja vykdomųjų ir socialinių

kognityvinių funkcijų sutrikimu, bet paveikia elgesį: pasireiškia anhedonija, apatija, disinhibicija, stereotipinis ir perseveruojantis elgesys, nuotaikos pasikeitimas, emocinis blankumas, miego ir apetito pokyčiai ir psichoziniai simptomai [10]. Žinoma, kad pirminės psichikos ligos (ypač šizofrenija, bipolinis sutrikimas, obsesinis kompulsinis sutrikimas) dažniausiai manifestuoja vėlyvoje paauglystėje ar jauno suaugusiojo amžiuje, o „vėlyvos pradžios“ (40–50 metų amžiaus) psichinių simptomų pirmasis pasireiškimas galimai yra dėl neurodegeneracinių ligų, pvz., FTD [1, 7, 10, 32]. Esant jau diagnozuotai psichikos ligai jaunystėje, galimas komorbidiškumas su FTD vyresniame amžiuje. Tuomet gydančiam psichiatrui svarbu įvertinti būklės pasikeitimą, atpažinti diagnostines „raudonas vėliavėles“ ir svarstyti, ar tai gali būti gydymo nesėkmė, ar neurodegeneracinės ligos pradžia. Tam reikalingas psichiatrų ir neurologų bendradarbiavimas, pacientų stebėjimas ir tikslingas ištyrimas (kognityvinių funkcijų, vaizdinimo, genetiniai tyrimai). Galimberti ir bendraautorijų 2015 m. apžvalgoje pateikiamas vėlyvos pradžios psichinių simptomų ir FTD persidengimo apibendrinimas, kai reikėtų platesnio neurologinio ir psichiatrinio ištyrimo (lentelė) [10].

Lentelė. FTD ir psichikos ligų simptomų persidengimo apibendrinimas, kai reikėtų platesnio neurologinio ir psichiatrinio ištyrimo [10]

• Vėlyvos pradžios ir (ar) ilgai trunkantis depresinis sutrikimas / bipolinis sutrikimas su progresuojančia (ne epizodine eiga), vyraujančiu kognityvinių funkcijų sutrikimu ir blogu atsaku į gydymą antidepressantais / nuotaikos stabilizatoriais.
• Vėlyvos pradžios psichozinio spektro susirgimas (pvz., kliesinis sutrikimas, trumpas psichozės epizodas, parafreninis sindromas) su vyraujančiu kognityviniu sutrikimu ir prastu atsaku į gydymą antipsichotikais.
• Vėlyvos pradžios obsesinis kompulsinis ir impulsyvus elgesys su kognityvinių funkcijų sutrikimu ir blogu atsaku į gydymą.
• Ankstyvos pradžios sporadinė FTD su vyraujančiais elgesio pokyčiais, kurie atitinka kitų psichikos ligų simptomus.
• Pacientui tuo pačiu metu ar viena po kitos diagnozuojamos dvi ligos (pvz., pacientui, kuriam buvo nustatytas bipolinis sutrikimas, vėliau diagnozuojama FTD).

FTD ryšys su psichikos ligomis yra diskusijų objektas. Schoder su bendraautoriais 2010 m. publikacijoje palygino šizofrenijos dažnį tarp FTD sergančių pacientų giminaičių ir Alzheimerio liga sergančių pacientų giminaičių. Nustatyta, kad patikimai dažniau FTD nei Alzheimerio liga sergančių pacientų giminaičiams buvo diagnozuota šizofrenija. Apibendrinami savo tyrimo rezultatus, autoriai siūlo hipotezę, kad galimai šizofrenija ir FTD yra tų pačių genetinių pokyčių fenotipinės variacijos [33]. Kaip jau minėta, didelis vėlyvos pradžios psichozės dažnis, sergant FTD, yra dažniausiai susijęs su *C9orf72* geno mutacija [3, 10]. 2017 m. Amerikos neuropsichiatrijos asociacijos tyrimų komitetas (angl. *American Neuropsychiatric Associa-*

tion Committee on Research) apibendrinio ir pateikė duomenis, kad dažniausias *C9orf72* geno mutacijos psichinis pasireiškimas yra psichozė (21–56 %) su kliesiais ir halucinacijomis, kiti dažni psichiniai pasireiškimai: vėlyvos pradžios manija ir depresija su kognityviniu sutrikimu ar katatonija. Studijoje nurodoma, kad *C9orf72* geno mutacija yra retai nustatoma sergant tipine šizofrenija ar bipoliniu sutrikimu (< 0,1 % atvejų) [34]. Manoma, kad galbūt FTD ir šizofrenijai būdingas didesnis tam tikrų smegenų struktūrų ir ryšių, pavyzdžiui, gumburo ir frontalinių požievinų ryšių, pažeidžiamumas, dėl to didėja psichozinių simptomų tikimybė [6]. Tačiau atliktose studijose pabrėžiama, kad šių ligų ryšys nėra aiškus, reikalingi tolimesni tyrimai.

Taigi, klinikinių psichinių ir neurologinių simptomų persidengimo tyrimai, atnaujinami diagnostiniai kriterijai, naujos genetinių, vaizdinių tyrimų galimybės, pataloginių pokyčių audiniuose tyrimai lemia geresnę persidengiančių neurologinių ir psichikos ligų diagnostiką.

Literatūra

1. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2012; 72: 126–33.
2. Jorm AF. History of depression as a risk factor for dementia: an updated review. *Aust N Z J Psychiatry* 2001; 35: 776–81.
3. Lee SE, Miller BL. Frontotemporal dementia: clinical features and diagnosis. DeKosky ST, Eichler AF, eds. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. www.uptodate.com (Žiūrėta 2017.09.02.).
4. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015; 386: 1672–82.
5. Mesulam M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11(6): 592–8.
6. Shinigawa S, Nakajima S, Plitman E, Graff-Guerrero A, Mimura M, Nakayama K, et al. Psychosis in frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2014; 42(2): 485–99.
7. Finger EC. Frontotemporal dementias. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22(2): 464–89.
8. Miller BL, Boeve BF. *The behavioral neurology of dementia*. Cambridge University Press, 2009.
9. Dickerson BC. Dysfunction of social cognition and behavior. *Continuum (Minneapolis)* 2015; 21(3): 660–77.
10. Galimberti D, Dell’Osso B, Altamura AC, Scarpini E. Psychiatric symptoms in frontotemporal dementia: epidemiology, phenotypes, and differential diagnosis. *Biol Psychiatry* 2015; 78(10): 684–92.
11. Gabryelewicz T, Masellis M, Berdynski M, Bilbao JM, Rogaeva E, St George-Hyslop P. Intra-familial clinical heterogeneity due to FTL-DU with TDP-43 proteinopathy caused by a novel deletion in progranulin gene (PGRN). *J Alzheimers Dis* 2010; 22(4): 1123–33.
12. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134(9): 2456–77.
13. Waddington JL, Youssef HA, Farrell MA, Toland J. Initial ‘schizophrenia-like’ psychosis in Pick’s disease: case study with neuroimaging and neuropathology, and implications for frontotemporal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 18: 79–82.
14. Mendez M, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, Saul RE. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2008; 25: 206–11.
15. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, Uphill, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009; 73(18): 1451–6.
16. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev Neurol* 2013; 169(10): 811–9.
17. Landqvist Waldö M, Gustafson L, Passant U, Englund E. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: a diagnostic dilemma? *International Psychogeriatrics* 2015; 27(4): 531–9.
18. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IRA. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009; 132(11): 2922–31.
19. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245–56.
20. Le Ber I, van der Zee J, Hannequin D, Gijselinck I, Campion D, Puel M, et al. Progranulin null mutations in both sporadic and familial frontotemporal dementia. *Hum Mutat* 2007; 28: 846–55.
21. Snowden J, Rollinson S, Thompson JC, Harris JM, Stopford CL, Richardson AM, et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* 2012; 135: 693–708.
22. Galimberti D, Fenoglio C, Serpente M, Villa C, Bonsi R, Arighi A, et al. Autosomal dominant frontotemporal lobar degeneration due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: late-onset psychotic clinical presentation. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 384–91.
23. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006; 442: 916–9.
24. Cenik B, Sephton CF, Kutluk Cenik B, Herz J, Yu G. Progranulin: a proteolytically processed protein at the crossroads of inflammation and neurodegeneration. *J Biol Chem* 2012; 287: 32298–306.
25. Kao AW, McKay A, Singh PP, Brunet A, Huang EJ. Progranulin, lysosomal regulation and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(6): 325–33.
26. Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16(7–8): 497–505.
27. Urwin HH, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 33–41.
28. Mahoney CJ, Downey LE, Ridgway GR, Beck J, Clegg S, Blair M, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 41.

29. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, Guo CC, Yokoyama JS, Sha SJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain* 2014; 137(11): 3047–60.
30. Chan D, Anderson V, Pijnenburg Y, Whitwell J, Barnes J, Scahill R, et al. The clinical profile of right temporal lobe atrophy. *Brain* 2009; 132: 1287–98.
31. Omar R, Sampson EL, Loy CT, Mummery CJ, Fox NC, Rossor MN, et al. Delusions in frontotemporal lobar degeneration. *Journal of Neurology* 2009; 256: 600–7.
32. Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R, Pantelis C, McLean C. Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 298–305.
33. Schoder D, Hannequin D, Martinaud O, Opolczynski G, Guyant-Maréchal L, Le Ber I, et al. Morbid risk for schizophrenia in first-degree relatives of people with frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2010; 197(1): 28–35.
34. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: what are the diagnostic implications for clinicians. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29(3): 195–205.

V. Regelskytė, E. Audronytė, G. Kaubrys

FRONTOTEMPORAL DEMENTIA AND PSYCHOSIS

Summary

The first or prominent manifestation of frontotemporal dementia (FTD) can be psychosis. In recent years, new genetic mutations have been discovered which are associated with higher prevalence of psychotic symptoms and are useful for the diagnosis of FTD. According to recent studies, psychotic symptoms of FTD are significantly more frequent when progranulin (*GRN*) or chromosome 9 open reading frame 72 (*C9orf72*) mutations are detected and often occur before the diagnosis of dementia. Since the symptoms of FTD and primary psychiatric diseases overlap, in the event of a late onset of newly emerging psychotic symptoms, it is necessary to assess the gradual decline of cognitive function associated with FTD, as these patients may be misdiagnosed for primary psychiatric illness.

Keywords: frontotemporal dementia, psychosis, psychotic symptoms, progranulin mutation, *GRN*, chromosome 9 open reading frame 72 mutation, *C9orf72*.

Gauta:
2017 10 07

Priimta spaudai:
2017 10 30