

## **Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego z dominującymi zaburzeniami chodu w obrazie klinicznym – opis przypadku**

### **Behavioural variant frontotemporal dementia with dominant gait disturbances – case report**

Wojciech Guenter<sup>1,2</sup>, Ewa Betscher<sup>1</sup>, Paweł Bochniak<sup>1</sup>, Robert Bonek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurologiczny Regionalnego Szpitala Specjalistycznego  
im. dr. Władysława Biegańskiego w Grudziądzu

<sup>2</sup>Katedra Neuropsychologii Klinicznej CM UMK w Bydgoszczy

#### **Summary**

**Introduction.** Behavioural variant frontotemporal dementia is a clinically and pathologically heterogeneous neurodegenerative disorder, characterised by progressive behavioural changes and executive function impairment. It is the second most common neurodegenerative cause of dementia after Alzheimer's type dementia. Atypical course of the disease, including cases with other symptoms relevantly interfering with the clinical picture, provides a challenge in the diagnostic process.

**Aim and material.** The aim of this paper is to present a case of patient with BvFTD and gait disturbance as a main reported symptom masking behavioural changes and cognitive function impairment. Gait disturbance commonly occurs at the late stage of dementia disorders. It results from gait apraxia, extrapyramidal syndrome or motor neuron dysfunction. However, it is not a predominant symptom of behavioural variant frontotemporal dementia excluding terminal stage of the disease.

**Conclusions.** Presented case emphasises the significance of accurately gathered anamnesis with patient and his family. Behavioural variant frontotemporal dementia should be considered in cases of unexplained gait abnormalities.

**Słowa kluczowe:** otępienie czołowo-skroniowe, zaburzenia chodu, przypadek kliniczny

**Key words:** frontotemporal dementia, gait disorder, case report

## Wstęp

Otępienia czołowo-skroniowe (frontotemporal degeneration – FTD) to heterogenna pod względem objawów klinicznych i podłoża neuropatologicznego grupa zespołów otępiennych. Podłoże stanowi proces neurozwyrodnieniowy zlokalizowany w płatach czołowych i skroniowych mózgu (frontotemporal lobar degeneration – FTLD) [1]. Wyróżnia się trzy warianty FTD: wariant behawioralny FTD (bvFTD), otępienie semantyczne (SD) oraz postępującą afazję bez płynności mowy (PNA) [1]. Proces zwyrodnieniowy leżący u podłoża FTD jest niejednorodny. Aktualnie wyróżnia się trzy zasadnicze typy zmian neuropatologicznych, dla których specyficzne są białka budujące wtręty komórkowe: białko tau (FTLD-tau), TDP-43 (FTLD-TDP), FUS (FTLD-FUS) [2]. Częstość występowania FTD wynosi 3–15/100 000 i stanowi drugą, po otępieniu typu alzheimerowskiego (AD), przyczynę demencji o podłożu neurozwyrodnieniowym [1, 3]. Często, bo aż w 40–50% przypadków, zespół otępienny występuje w wywiadzie rodzinnym [1]. Początek choroby przypada typowo pomiędzy 45. a 65. rokiem życia, czyli wcześniej niż w przypadku otępienia typu alzheimerowskiego [1].

Najczęstszą postacią FTD jest bvFTD z dominującymi zaburzeniami zachowania obejmującymi odhamowanie, apatię, zaburzenia motywacji, sztywność myślenia, niecierpliwość, utratę empatii, persewacje, stereotypie, zachowania kompulsywne, hiperoralność oraz hiperseksualność [1, 4, 5]. W przebiegu bvFTD występują zaburzenia funkcji wykonawczych typowe dla dysfunkcji przedczołowej [1, 4, 5]. Kryteria diagnostyczne obejmują również atrofię płatów czołowych i przednich części płatów skroniowych w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI), hipoperfuzję w obszarach czołowo-skroniowych w tomografii emisyjnej pojedynczych fotonów (SPECT) oraz zmniejszony metabolizm w tych rejonach w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) [4]. Diagnostyka różnicowa zespołów otępiennych uwzględniająca FTD, zwłaszcza podtypy kliniczne i neuropatologiczne, często nie jest jednoznaczna. Szereg innych symptomów neurologicznych, w tym objawy pozapiramidowe, piramidowe, zaburzenia ruchomości gałek ocznych, zaburzenia chodu i odruchów postawnych, stanowią dodatkowe wskazówki istotne dla diagnostyki różnicowej [1, 2].

Zaburzenia chodu wpisują się w spektrum objawów FTD oraz innych chorób neurozwyrodnieniowych [6]. Wśród przyczyn należy wymienić apraksję chodu, zespół pozapiramidowy oraz osłabienie siły mięśniowej w przebiegu uszkodzenia neuronu ruchowego. Ograniczona sprawność motoryczna może wynikać z przyczyn pozaneurologicznych, np. osłabionej ostrości wzroku oraz zaburzeń kostno-stawowych. Zaburzenia chodu występują również u osób starszych bez zespołu otępiennego. Co więcej, korelują ze sprawnością funkcji wykonawczych u tych osób [6]. Znaczące zaburzenia chodu często pojawiają się na późnym etapie chorób przebiegających z zespołem otępiennym. Nie stanowią jednak zasadniczego objawu w przebiegu bvFTD z wyjątkiem terminalnego stadium.

## Cel

Celem pracy jest przedstawienie przypadku pacjentki z bvFTD, u której zaburzenia chodu stanowiły zasadniczą dolegliwość, maskując zaburzenia zachowania i funkcji poznawczych.

## Opis przypadku

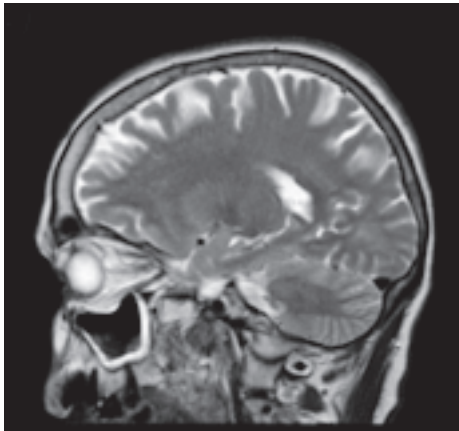
64-letnia pacjentka zgłosiła się w celu diagnostyki z powodu zaburzeń chodu postępujących od dwóch lat. Zgłaszała sztywność kończyn dolnych, zaburzenia równowagi, bez towarzyszących upadków. Pacjentka poruszała się z pomocą balkoniku lub drugiej osoby. Była zdolna do przejścia kilku kroków bez pomocy. Z uwagi na obustronne objawy piramidowe w kończynach dolnych, tj. wzmożone napięcie mięśniowe typu spastycznego, wygórowane odruchy głębokie oraz obustronnie obecny objaw Babińskiego, wykonano wcześniej w warunkach ambulatoryjnych badania MRI odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa, w których nie stwierdzono istotnych odchyień. Rodzina zgłaszała, że pacjentka prezentuje zwiększoną drażliwość oraz brak elastyczności w stosunkach interpersonalnych, odkąd pojawiły się zaburzenia motoryczne. Ta zmiana osobowości była uzasadniana progresją niesprawności motorycznej.

Pacjentka była obciążona gruczolakorakiem trzonu macicy, 10 lat przed wystąpieniem objawów neurologicznych była poddana histerektomii oraz radioterapii, dotąd bez cech wznowy, w scyntygrafii układu kostnego wykonanej rok po wystąpieniu objawów neurologicznych nie stwierdzono cech rozsiewu nowotworu do kości. Poza tym nie chorowała przewlekłe. Pozaneurologiczne przyczyny zaburzeń chodu, takie jak zaburzenia widzenia czy choroby kostno-stawowe, zostały wykluczone. Wywiad rodzinny nie był obciążony chorobami neurologicznymi ani zespołami otępiennymi. Pacjentka przyjmowała baklofen w dawce dobowej 30 mg z powodu wzmożonego napięcia mięśni.

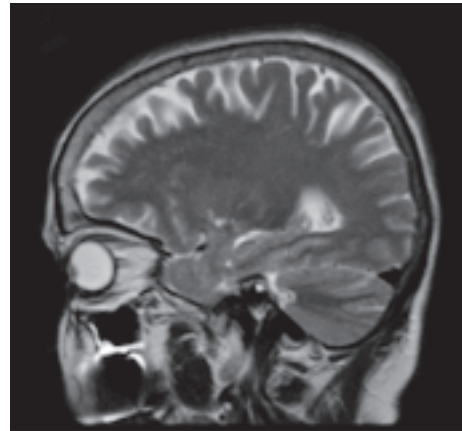
W badaniu neurologicznym stwierdzono: obecność objawów deliberacyjnych, łagodnie wzmożone napięcie mięśniowe o charakterze spastycznym w kończynach dolnych, łagodne osłabienie siły mięśniowej kończyn dolnych (4+ w skali Lovetta), wygórowane odruchy głębokie z kończyn dolnych, obustronnie obecny objaw Babińskiego oraz niewielką, symetryczną hipodiadochokinezę. Ruchomość gałek ocznych była prawidłowa, nie występowało drżenie, próby mózdkowe pacjentka wykonywała prawidłowo, w próbie Romberga była stabilna. Czucie powierzchniowe i głębokie było prawidłowe. Odruchy postawne były nieznacznie zaburzone. Pacjentka prezentowała zaburzenia chodu nieadekwatne do stopnia niedowładu i spastyki. Chód był umiarkowanie spastyczny ze skróconą długością kroku, ograniczonym unoszeniem stóp (chód magnetyczny), miernie poszerzoną podstawą. Zaobserwowano trudności w inicjacji ruchu. Balans kończyn górnych był zachowany. Sylwetka była wyprostowana.

W związku z podejrzeniem choroby neurozwyrodnieniowej przeprowadzono badanie psychologiczne, w którym wykazano obecność zaburzeń zachowania: apatię, drażliwość, obniżoną motywację, obniżony poziom empatii, niestosowanie się do ogólnie przyjętych norm społecznych oraz zaburzony krytycyzm. W przeprowadzonym z rodziną badaniu za pomocą Kwestionariusza Zachowań Osób z Zespołem Czoło-

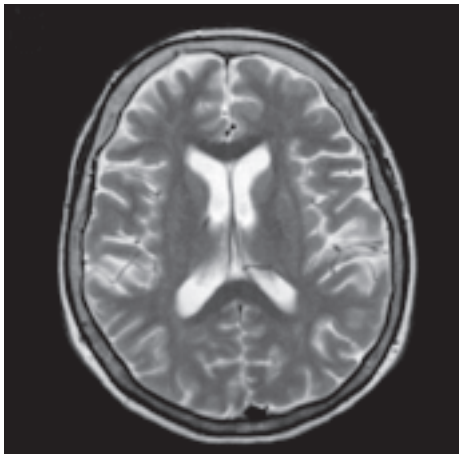
wym (Frontal Behavioral Inventory – FBI) uzyskano 32/70 pkt. Wykazano łagodnie obniżony nastrój – 13 pkt w Skali Depresji Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale – MADRS). Wykazano zaburzenia funkcji wykonawczych przy stosunkowo niewielkim ograniczeniu funkcji pamięci. Wyniki przeprowadzonych testów neuropsychologicznych przedstawiały się następująco: Mini Mental State Examination – 27/30, Alzheimer’s Disease Assessment Scale – cognitive subscale – 14/70, Frontal Assessment Battery – 14/18, The Executive Interview (EXIT 25) – 12/50, Rey Auditory Verbal Learning Test: A1 – sześć słów, A5 – 11 słów, przypomnienie



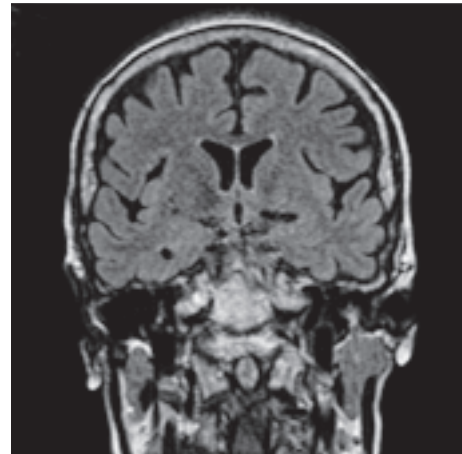
A



B

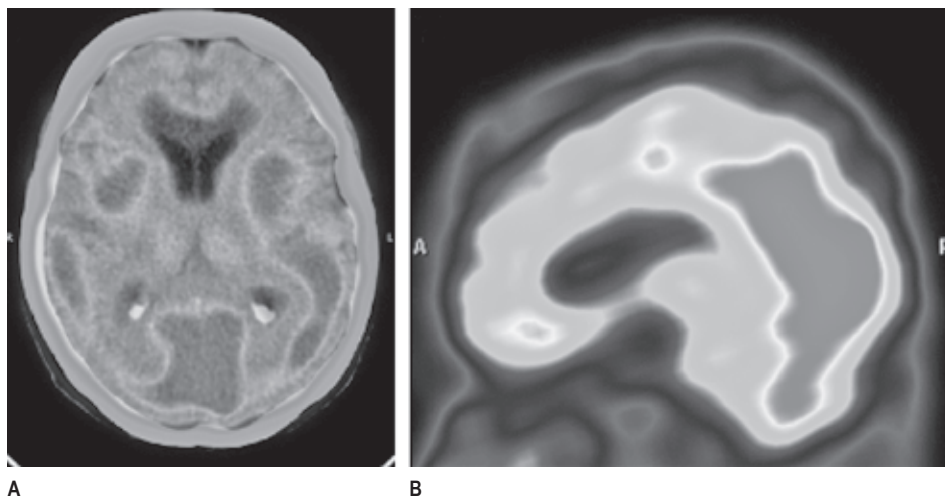


C



D

Zdjęcie 1. MRI mózgowia: A – przekrój strzałkowy lewej półkuli mózgu w obrazie T2-zależnym, B – przekrój strzałkowy prawej półkuli mózgu w obrazie T2-zależnym, C – przekrój poprzeczny w obrazie T2-zależnym, D – przekrój czołowy w sekwencji FLAIR`



Zdjęcie 2. SPECT mózgowia: A – fuzja obrazów SPECT i CT w płaszczyźnie poprzecznej, B – obraz SPECT w płaszczyźnie strzałkowej

odroczone – 10 słów, rozpoznawanie – 12 słów, Digit Span: wprost – 6 pkt, wstak – 2 pkt, Stroop Test I – 26 sek., Stroop Test II – 101 sek. (dziewięć błędów), Trail Making Test: część A – 78 sek., część B – 345 sek. (ze wskazówkami badającego).

Z powodu gruczolakoraka trzonu macicy w wywiadzie wykonano badanie w kierunku obecności przeciwciał onkoneuronalnych. Wykazano przeciwciała skierowane przeciwko titinie (na jeden +). Pacjentka nie prezentowała objawów miastonii. Dodatkowo przeprowadzono elektrostymulacyjną próbę męczliwości, w której nie stwierdzono odchyżeń. W pozostałych badaniach laboratoryjnych nie wykazano nieprawidłowości. Wykonano badanie MRI mózgowia, w którym uwidoczniono umiarkowane uogólnione zaniki korowo-podkorowe nadnamiotowo, z przewagą atrofii płatów czołowych (zdj. 1). W wykonanym EEG stwierdzono obecność nielicznych grup fal theta w odprowadzeniach czołowych. W badaniu SPECT/CT przy użyciu Tc-99m-HMPAO wykazano względną hipoperfuzję w płatach czołowych i przednich częściach płatów skroniowych (zdj. 2). W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono prawidłowy poziom białka tau, nie wykazano obniżonego poziomu  $\beta$ -amyloidu 1-42, stosunek  $\beta$ -amyloidu 1-42 do  $\beta$ -amyloidu 1-40 był prawidłowy.

Na podstawie uzyskanych danych klinicznych i wyników badań dodatkowych rozpoznano prawdopodobne bvFTD zgodnie z kryteriami [4]. Zalecono wenlafaksynę w początkowej dawce dobowej 75 mg, regularną opiekę psychogeriatryczną, rehabilitację motoryczną oraz rehabilitację funkcji poznawczych.

## Dyskusja

W przypadku opisanej pacjentki zasadniczą skargą były zaburzenia chodu. Obustronny zespół piramidowy sugerował chorobę rdzenia kręgowego i w tym kierunku

przeprowadzona była początkowa diagnostyka. Brak zaburzeń czucia o charakterze rdzeniowym oraz zaburzeń funkcji pęcherza moczowego i jelita grubego zmniejsza prawdopodobieństwo choroby rdzenia kręgowego, chociaż jej nie wykluczał. Pozostające na drugim planie zaburzenia zachowania uzasadniane były progresją niesprawności motorycznej. Uwzględnienie procesu neurozwyrodnieniowego w diagnostyce różnicowej, a w konsekwencji przeprowadzenie badań psychologicznego i neuropsychologicznego umożliwiło wykazanie obecności istotnych zaburzeń zachowania oraz zaburzeń funkcji wykonawczych typowych dla bvFTD.

Obraz kliniczny omawianego schorzenia nie jest jednorodny. W przebiegu FTD, zwłaszcza we wczesnym stadium, nieprawidłowości w badaniu neurologicznym nie są typowe [1]. Z czasem trwania choroby mogą pojawić się objawy deliberacyjne, nietrzymanie moczu oraz zespół parkinsonowski [1, 5]. Mogą także wystąpić objawy uszkodzenia neuronu ruchowego [1, 2]. Istotne zaburzenia chodu oraz odruchów postawnych występują w późnym stadium większości zespołów otępiennych o podłożu neurozwyrodnieniowym [6, 7], jednak nie są opisywane we wczesnym stadium. Zaobserwowano związek pomiędzy funkcjami przedczołowymi a sprawnością chodu u pacjentów z zespołami otępiennymi oraz u zdrowych osób starszych [7]. W przebiegu zespołu dysfunkcji przedczołowej, niezależnie od etiologii, jednym z objawów, poza zaburzeniami zachowania i funkcji poznawczych, może być apraksja chodu. Wobec tego uzasadnione jest twierdzenie, że chód nie jest automatyczną czynnością motoryczną niezależną od funkcji poznawczych. W związku z zaangażowaniem dysfunkcji przedczołowej w obrazie klinicznym bvFTD podłoże ewentualnych zaburzeń chodu wydaje się jasne. Pacjenci z bvFTD cechują się mniejszą sprawnością chodu, biorąc pod uwagę prędkość oraz stabilność chodu w porównaniu z osobami zdrowymi oraz osobami z otępieniem typu alzheimerskiego (AD) [6]. Zaburzenia chodu w przebiegu bvFTD stanowią jednak objaw drugoplanowy, nieuwzględniany w kryteriach rozpoznania. Nie są dostępne opisy przypadków pacjentów prezentujących zaburzenia chodu jako dominujący objaw bvFTD.

Inną przyczyną zaburzeń chodu w przebiegu bvFTD może być choroba neuronu ruchowego (MND), która występuje u części pacjentów z bvFTD [8]. Ostatnio podkreślany jest fakt wspólnego podłoża neuropatologicznego oraz genetycznego FTD i MND. Pojęcie spektrum FTD-MND nabrało szczególnego znaczenia po odkryciu mutacji C9orf72 odpowiedzialnej za 40% rodzinnych i 10% sporadycznych przypadków ALS, 5% sporadycznych postaci FTD oraz aż 80% rodzinnych przypadków FTD-MND [8]. U opisanej pacjentki występowały objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego. Nie było natomiast cech uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego, które jest typowe dla FTD [1]. Prezentowane przez pacjentkę zaburzenia chodu były nieproporcjonalnie nasilone w stosunku do stopnia niedowładu kończyn dolnych, co sugeruje mieszaną etiologię zaburzeń chodu – apraksję chodu (w większej mierze) oraz patologię górnego neuronu ruchowego.

Kolejnym potencjalnym czynnikiem wpływającym na sprawność chodu w przebiegu bvFTD jest zespół parkinsonowski, który może wystąpić w późniejszym stadium choroby [1, 5] lub wcześniej w przypadku otępienia czołowo-skroniowego z parkinsonizmem sprzężonego z chromosomem 17 (FTDP-17) [1]. U omawianej pacjentki nie występowały jednak wyraźne cechy zespołu pozapiramidowego, a chód nie miał



charakteru parkinsonowskiego, zatem parkinsonizm stanowił mało prawdopodobną przyczynę zaburzeń chodu.

MRI mózgowia wykazało umiarkowane uogólnione zaniki korowo-podkorowe z dominacją w płatach czołowych. Taki charakter atrofii stanowi jeden z czterech wzorców wyróżnianych w bvFTD – dwa z dominacją atrofii płatów czołowych i dwa z dominacją atrofii płatów skroniowych [9]. Dostępne dane dotyczące związku lokalizacji atrofii z obrazem klinicznym i przebiegiem choroby są niejednoznaczne. Niektórzy badacze sugerują szybszą progresję objawów u pacjentów z dominującym zanikiem płatów czołowych [1, 9]. Brak jest danych określających ewentualny związek pomiędzy nasilonymi zaburzeniami chodu a wzorcem atrofii w bvFTD. Jak już wspomniano, kora przedczołowa jest zaangażowana w funkcje chodu, a zatem domniemany może być związek pomiędzy zanikiem płatów czołowych a sprawnością chodu w przebiegu bvFTD. Zagadnienie to wymaga dalszej oceny.

Przeprowadzono szereg innych badań diagnostycznych w celu dalszej oceny i potwierdzenia diagnozy. W badaniu EEG u opisanej pacjentki poza nielicznymi falami theta w odprowadzeniach czołowych nie wykazano odchyień. Brak fal wolnych w zapisie EEG był uznawany w przeszłości za istotną cechę różnicującą FTD od AD [10], jednak przeprowadzone kolejne badania nie potwierdziły tej korelacji [11]. Aktualnie badanie EEG nie ma istotnego znaczenia dla rozpoznania bvFTD, jakkolwiek występowanie fal wolnych w opisywanym przypadku mogło wskazywać na potencjalny proces neurozwyrodnieniowy niezależnie od jego charakteru. W kryteriach rozpoznania bvFTD uwzględnia się hipoperfuzję w obszarach czołowych i przednich skroniowych w badaniu SPECT oraz obniżony metabolizm tych rejonów w badaniu PET [4]. U omawianej pacjentki wykazano względną hipoperfuzję w obszarach czołowych i przednich skroniowych, co stanowi dodatkowy czynnik zwiększający prawdopodobieństwo rozpoznania bvFTD. Aktualnie brak jest dowodów na istnienie biomarkera istotnego dla diagnostyki FTD. Poziom białka tau oraz  $\beta$ -amyloidu 1-42 w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi narzędzie różnicujące AD od innych zespołów otępiennych, w tym FTD [12]. W przeprowadzonych badaniach zanotowano prawidłowy poziom białka tau i  $\beta$ -amyloidu 1-42 w FTD, chociaż zaobserwowano korelację pomiędzy poziomem białka tau a cięższym przebiegiem FTD oraz bardziej nasiloną atrofią lewego płata skroniowego [13]. W przypadku omawianej pacjentki poziom  $\beta$ -amyloidu 1-42 nie był obniżony, a poziom białka tau był prawidłowy.

Mimo dominujących zaburzeń chodu i zespołu piramidowego w obrazie klinicznym, odpowiednio zebrany wywiad oraz badanie neuropsychologiczne wykazało, że pacjentka spełniała kryteria kliniczne rozpoznania możliwego bvFTD. Wykonane badania dodatkowe zwiększyły prawdopodobieństwo rozpoznania tego schorzenia.

## Wnioski

Zaburzenia zachowania i funkcji wykonawczych, pomimo znacznej różnorodności, stanowią zasadnicze objawy bvFTD. Nietypowe objawy, takie jak zaburzenia chodu, mogą nakładać się na obraz kliniczny, powodując dodatkowe trudności w rozpoznaniu choroby, która faktycznie jest nierozpoznawalna. Odpowiednio zebrany wywiad

z pacjentem i jego rodziną oraz dalsza ocena psychologiczna i neuropsychologiczna są kluczowe dla trafnej diagnozy. BvFTD powinno być uwzględniane w diagnostyce różnicowej przypadków zaburzeń chodu o niejasnej etiologii.

### Piśmiennictwo

1. Neary D, Snowden J, Mann D. *Frontotemporal dementia*. Lancet Neurol. 2005; 4(11): 771–780.
2. Rohrer JD. *Behavioural variant frontotemporal dementia – defining genetic and pathological subtypes*. J. Mol. Neurosci. 2011; 45(3): 583–588.
3. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. *The prevalence of frontotemporal dementia*. Neurology 2002; 58(11): 1615–1621.
4. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia*. Brain 2012; 134(9): 2456–2477.
5. Wysokiński A, Gruszczyński W. *Współczesne koncepcje diagnostyczne, kliniczne i terapeutyczne otępienia czołowo-skroniowego*. Psychiatr. Pol. 2008; 42(3): 365–376.
6. Allali G, Dubois B, Assal F, Lallart E, de Souza LC, Bertoux M. *Frontotemporal dementia: pathology of gait? Mov. Disord.* 2010; 25(6): 731–737.
7. Beauchet O, Allali G, Berrut G, Hommet C, Dubost V, Assal F. *Gait analysis in demented subjects: interests and perspectives*. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2008; 4: 155–160.
8. Verma A. *Tale of two diseases: amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia*. Neurol. India 2014; 62(4): 347–351.
9. Whitwell JL, Josephs KA. *Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia*. Curr. Neurol. Neurosci. Rep. 2012; 12: 715–723.
10. Lindau M, Jelic V, Johansson SE, Andersen C, Wahlund LO, Almkvist O. *Quantitative EEG abnormalities and cognitive dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2003; 15: 106–114.
11. Chan D, Walters RJ, Sampson EL, Schott JM, Rossor MN. *EEG abnormalities in frontotemporal lobar degeneration*. Neurology 2004; 62: 1628–1630.
12. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J. i wsp. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria*. Lancet Neurol. 2007; 6: 734–746.
13. Borroni B, Cerini C, Archetti S, Premi E, Cosseddu M, Ferrari M. i wsp. *Cerebrospinal fluid tau in frontotemporal lobar degeneration: clinical, neuroimaging and prognostic correlates*. J. Alzheimers Dis. 2011; 23(3): 505–512.

Adres: Wojciech Guenter  
Oddział Neurologiczny  
Regionalny Szpital Specjalistyczny im. dr. Władysława Biegańskiego  
86-300 Grudziądz, ul. Rydygiera 15/17

Otrzymano: 3.07.2015

Zrecenzowano: 27.07.2015

Przyjęto do druku: 27.07.2015