

# MORBUS PICK VE SVĚTLE NOVINEK V OBLASTI FRONTOTEMPORÁLNÍCH DEMENCÍ

souborný článek

**Kateřina Sýkorová**

Psychiatrické oddělení Nemocnice Ostrov

**Kontaktní adresa:**

MUDr. Kateřina Sýkorová  
Psychiatrické oddělení Nemocnice Ostrov  
U Nemocnice 1161  
363 01 Ostrov  
e-mail: sykorova@nemostrov.cz

## SOUHRN

**Sýkorová K. Morbus Pick ve světle novinek v oblasti frontotemporálních demencí**

V diferenciální diagnostice syndromu demence je třeba, mimo jiné, využít znalosti charakteristického klinického obrazu. Při časném vyjádření poruch sociálního chování s frontálními projevy, společně s dalšími klinickými příznaky demence a současném nálezů mozkové atrofie vyjádřené jedno- či oboustranně frontálně a temporálně na zobrazovacích metodách, přistupujeme k podezření na morbus Pick. Jedná se však o nejčastější a nejznámější klinickou manifestaci frontotemporální demence (FTD) ze skupiny frontotemporálních lobárních atrofí (v angličtině označovaných jako frontotemporální lobární degenerace). Klinická úvaha směrem k pravděpodobné Pickově chorobě, resp. k diferenciální diagnostice FTD u pacientů, je opřena o typické behaviorální projevy, doplněna o zobrazovací vyšetření a také o dynamiku rozvoje onemocnění v souladu s diagnostickými kritérii pro klasifikaci behaviorální varianty FTD. Dále je prezentováno pojednání o budoucí klasifikaci FTD v rámci připravované MKN-11.

**Klíčová slova:** frontotemporální demence, Pickova choroba, frontotemporální lobární atrofie.

## SUMMARY

**Sýkorová K. Focused on Pick's disease in frontotemporal dementia update**

Knowledge of characteristic clinical feature is essential in differential diagnosis of dementia. Early social behavioral disinhibition, frontal syndrome among other clinical signs of dementia, together with frontal and temporal uni- or bilateral cerebral atrophy findings lead us to diagnose morbus Pick. Pick's disease is the most frequent and known frontotemporal dementia (FTD) of the group of frontotemporal lobar degenerations. Clinical consideration towards probable Pick's disease is based on typical behavioral features, CT scan finding and dynamics of illness progress according to revised diagnostic criteria for the behavioural variant of FTD. Moreover, there is discussed new classification of frontotemporal dementia in upcoming ICD-11.

**Key words:** syndrome of dementia, neurodegenerative dementia, frontotemporal dementia, Pick's disease.

## ÚVOD

Frontotemporální demence (FTD) je klinicky heterogenní skupina neurokognitivních poruch, které zahrnují progresivní dysfunkci exekutivních funkcí, změny v chování a verbálních schopnostech. Vyskytuje se rovnoměrně mezi muži i ženami. Spolu s Alzheimerovou chorobou (AD), demencí s Lewyho tělísky a vaskulární demencí patří k nejčastějším demencím (celková bodová prevalence 0,01–4,6/1000 a incidence 0,0–0,3/1000 bez rozdílů kategorií věku).<sup>1</sup> Začátek tohoto onemocnění se projevuje velmi často již mezi 45. a 65. rokem. U pacientů trpících demencí do 65 let je četnost zastoupení FTD zhruba 10,2% (2,8–15,7),<sup>1</sup> ačkoliv je často poddiagnostikována.<sup>1,2,3</sup> Proto lze prezentovat dle dostupných dat prevalenci FTD ve věku 45–65 let jako 15–22/100 000 s odhadovanou incidencí 2,7–4,1/100 000.<sup>2,3</sup> Na druhou stranu pestrost syndromů demence a překrývající se nosologické jednotky demence, zejména z etiologického aspektu, činí očistění epidemiologických dat relativně komplikovaným.<sup>1,4</sup> Z těchto důvodů a pro získ relevantnějších dat je však nezbytná standardizace návrhů nových studií, která by pomohla přesněji definovat epidemiologii FTD per se a v zásadě následně i zjednodušit různá členění této skupiny demencí a onemocnění níže popsanych.<sup>1,5</sup> Lze očekávat, že zjednodušení klasifikace bude přeneseno již do následující MKN-11, což je níže také popsáno a zjednodušeně prezentováno v tab. 1. Zpřesnění odhadů incidence a prevalence FTD je ovšem mnohem zásadněji limitováno a odhaleno zřejmě později.<sup>1,5</sup>

## ZÁKLADNÍ KLINICKÁ KLASIFIKACE FTD

Klinicky je FTD souborem syndromů, jež jsou projevem degenerace frontálních a temporálních laloků mozku, jež může být často vyjádřena asymetricky. Z toho důvodu je řazena pod frontotemporální lobární atrofie (či degenerace v anglické literatuře, frontotemporal lobar degeneration FTLD). V současnosti jsou, kromě ostatních, popisovány dvě hlavní podkategorie FTD, podle převládající symptomatologie. Většina případů spadá mezi tzv. *behaviorální*

*kategorie* či *varianty* (behaviorální varianta FTD, bvFTD), jejichž výskyt je asi čtyřikrát čtenější<sup>1</sup> než ostatních, tzv. *jazykových variant* (primární progresivní afázie, PPA).<sup>1,6</sup> Jazykové varianty jsou následně rozčleněny na *nonfluentní* (nfvPPA) a *sémantickou variantu primární progresivní afázie* (svPPA). Jedná se o klinicky odlišné jednotky stran řečového deficitu i porozumění, což je způsobeno jinou lokalizací patologických procesů v mozku.<sup>7</sup> Pro obě tyto jazykové varianty je typické významné postižení řeči, současně se však prezentují různou lokalizací neurologické symptomatologie, tíží příznaků a celkovým průběhem onemocnění. Pro ilustraci, sémantická varianta je spojena s bilaterální atrofií přední části temporálních laloků, nacházíme dysfunkční zpracování emocí, kompulze a progresivní zhoršování řeči. Naopak nonfluentní varianta se projevuje obvykle větší atrofií levé hemisféry a problémy s řečí přicházejí dříve než poruchy chování.<sup>7</sup>

*Pickova choroba* podle jedné z klasifikací níže obsahuje tedy především bvFTD (nicméně někde v literatuře i nfvFTD,<sup>5</sup> zřejmě podle histopatologického korelátu Pickových buněk a tělísek). Pro účely tohoto přehledu považujeme Pickovu chorobu za bvFTD ze skupiny FTD s neuroanatomickým obrazem spadajícím pod FTLD.

Na základě molekulárněbiologických a genetických metod byly vypracovány několikrát klasifikace FTD, které popisujeme níže. Onemocnění ze skupiny FTD nemají definitivně stanovené biologické markery pro zjednodušení diagnostiky, a tak je diagnóza vystavěna v zásadě dle klinických projevů, pro které byl vyvinut velmi citlivý diagnostický standard pro behaviorální variantu FTD (bvFTD) již v roce 2011 a je prezentován v tab. 2.<sup>8</sup> Toto diagnostické vodítko je prezentováno v příloze této práce a slouží jako jedno z klíčových a velmi senzitivních diferencially diagnostických vodítek pro Pickovu chorobu ve smyslu bvFTD. Klinická diagnóza se tak dosud stanovuje na základě klinického obrazu a jeho rozvoje, zejména je kladen důraz na spolehlivé anamnestické údaje či pozorování zdravotníky a nálezu zobrazovacích vyšetřovacích metod, definitivní diagnóza je však vždy určena až histopatologicky.<sup>8</sup>

Gorno-Tempini et al. analogicky vyvinuli klasifikaci PPA s cílem vytvořit konzistentní a standardizovaný přístup k diagnostice a studiím, který je zaměřen opět zejména na klinické známky. Jedná se hlavně o poruchy řeči jako hlavní příznak, který je svou tíží až invalidizující během prakticky všech situací běžného života. Specifické druhy afázie (neschopnost pojmenovat objekty či předměty, neporozumění jednotlivým slovům atd.) jsou v této klasifikaci nosným časným příznakem a současně v nutném doprovodu dalších (neschopnost přečíst slovo jako celek – surface dyslexie, dysgrafie) stanovují kritéria pro svPPA. Diagnóza svPPA nelze užít, odpovídají-li příznaky jinému neurodegenerativnímu či psychiatrickému onemocnění či syndromu.<sup>9</sup> Diagnóza nfvPPA musí naplnit alespoň dva klíčové příznaky, a to agramatismy nebo zadržování či zastavování řeči, ovšem obraz není konzistentní s řečovou apraxií. K tomu je třeba odpozorování dvou z níže jmenovaných doprovodných příznaků: a) neporozumění komplexním větám, b) zachovalá schopnost rozumět jednotlivým slovům a c) zachovalé schopnosti pojmenovat předměty či objekty. Jak pro svPPA, tak pro nfvPPA musí být diagnóza také potvrzena histopatologicky, případně známou patogenní mutací.

Tab. 1. FTD specifikace v MKN-11 beta verzi (zpracováno podle<sup>23</sup>)

- Behaviorální varianta FTD (Pickova choroba)
- Jazyková varianta FTD (Primární progresivní afázie – PPA)
  - Nonfluentní / agramatická varianta PPA
  - Sémantická varianta FTD / sémantická demence / sémantická PPA
  - Logopenická varianta FTD / logopenická PPA
- Onemocnění motorického neuronu s FTD
- FTD s myopatií / Pagetovou kostní chorobou
- FTD s genetickou mutací
  - C9orf72
  - MAPT
  - VCP
  - PGRN
  - CHMP2B
  - UBS
  - FUS
  - TARDBP
- FTD s další nebo novou genetickou mutací

Tab. 2. **Mezinárodní konsenzuální kritéria pro behaviorální variantu FTD (zpracováno podle<sup>8</sup>)**

<b>I. Neurodegenerativní onemocnění</b>
<i>Pro splnění kritéria: progresivní deteriorace chování a/nebo kognitivních funkcí (spolehlivý anamnestický údaj)</i>
<b>II. Možná (possible) bvFTD</b>
<i>Tři z následujících kognitivních / behaviorálních symptomů (A–F) musejí být přítomny a to trvale nebo s vysokou četností výskytu</i>
A. Časná (*) disinhbice v chování (alespoň jeden ze symptomů (A.1–A.3))
A.1. Sociálně nevhodné chování
A.2. Nemravné chování, ztráta dekora
A.3. Impulzivní, zbrklé a nedbalé jednání
B. Časná apatie nebo celková ochablost (alespoň jeden ze symptomů B.1–B.2)
B.1. Apatie
B.2. Celková ochablost
C. Časná ztráta sympatií nebo empatie (alespoň jeden ze symptomů C.1–C.2)
C.1. Nízká reakce na potřeby a pocity jiných lidí
C.2. Snížený sociální zájem, absence vřelosti, nízká míra navazování vztahů
D. Časné perseverace, stereotypy či kompulze v chování (alespoň jeden z D.1–D.3)
D.1. Jednoduché opakující se pohyby
D.2. Komplexní kompulzivní chování nebo rituály
D.3. Stereotypy v řeči
E. „Hyperorality“ a změny v příjmu potravin (alespoň jeden ze symptomů E.1–E.3)
E.1. Změny oblíbených jídel
E.2. Přejídání (binge eating), zvýšená spotřeba alkoholu a cigaret
E.3. Zkoumání dutiny ústní, požívání nestravitelných věcí
F. Neuropsychologický profil: porucha pozornosti, řešení problémů při relativně zachované paměti a visuospatálních funkcí (podmínka přítomnosti všech tří symptomů F.1–F.3)
F.1. Porucha výkonnosti, pozornosti
F.2. Relativně nepostižena epizodická paměť
F.3. Relativně ušetřeny zrakově prostorové dovednosti
<b>III. Pravděpodobná (probable) bvFTD</b>
<i>Všechny následující příznaky musejí být splněny</i>
A. Splněná kritéria pro možnou (possible) bvFTD
B. Projevuje se znatelné zhoršování funkcí (dokumentováno zdravotníky nebo testováním (Clinical Dementia Rating Scale nebo Functional Activities Questionnaire scores)
C. Zobrazovací metody odpovídají bvFTD (C.1 nebo C.2):
C.1. Frontální a/nebo přední temporální atrofie na MRI nebo CT
C.2. Frontální a/nebo přední temporální hypoperfuze nebo hypometabolismus při PET nebo SPECT
<b>IV. Behaviorální varianta FTD s definitivní s patologicky potvrzenou FTLD</b>
<i>Kritérium A a kritérium B nebo C musí být přítomno</i>
A. Splňuje kritéria klinická II nebo III
B. Histopatologické potvrzení FTLD z biopsie nebo pitevní nález
C. Přítomnost známé patogenní mutace
<b>V. Vylučovací kritéria pro bvFTD</b>
<i>Pro jakoukoliv bvFTD musejí být kritéria A a B negativní a kritérium C může být pozitivní při možné (possible) bvFTD, ale musí být negativní při pravděpodobné (probable) bvFTD.</i>
A. Klinický obraz deficitu lépe odpovídá jiným nedegenerativním poruchám nervového systému nebo zdravotním problémům
B. Poruchy chování lépe odpovídají psychiatrické diagnóze
C. Biomarkery silně naznačují Alzheimerovu chorobu nebo jiný neurodegenerativní proces

Pozn.: \*v průběhu prvních 3 let.

Diagnostická kritéria jsou tak analogická bvFTD a jsou snadno vyhledatelná ve volně dostupné literatuře.<sup>5</sup>

Spravedlivě je třeba v tomto výčtu zmínit ještě jednotku logopenické PPA s dominantním postižením řeči, s více

specifickými problémy se skladbou vět a (ne)pojmenováním, nenalezením slov. Řeč bývá doplňována zvuky, pazvuky, pauzami, fonologickými chybami a opakováním chybných vět či spojení.<sup>10</sup> Chybné bývá pojmenovávání věcí. Nicméně porozumění jednotlivým slovům bývá neporušeno. Diagnostika je obdobná a stejně tak i potvrzována jako u jednotek výše popsanych.

## GENETICKÝ PODKLAD FTD

Různorodost klinické symptomatologie souvisí s velkým počtem genových mutací. FTD patří mezi onemocnění s poměrně vysokou mírou dědičnosti (i více než 40%). Tyto familiární formy FTD jsou způsobeny širokou škálou FTD-asociovaných mutací. Často se jedná o autozomálně dominantní dědičnost (až 10%) a nejvyšší penetrance se zdá být u bvFTD.<sup>3,11</sup> Mezi nejčastější mutace patří MAPT (microtubule-associated protein tau), PGRN (progranulin) nebo C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72), ale i další.<sup>5</sup> Časné příznaky FTD jsou relativně homogenní. Ovšem následně, organický korelát díky četné řadě genetických mutací a lokalizaci patologického produktu mutace a ovlivnění fyziologických funkcí v dané mikroanatomické oblasti vede k vcelku heterogenní klinické manifestaci v pozdních fázích. Za zmínku stojí mutace MAPT, která působí onemocnění u mladších jedinců a jejíž incidence je kolem 6–11% všech FTD a vede k dramatictější progresi v průběhu onemocnění. Každá z mutací má však své hlavní koreláty, např. disinhbice, stereotypie a obsese u MAPT. MAPT je stran molekulárněbiologického projevu spojena s největší produkcí hyperfosforylovaných tau proteinových formací v šedé hmotě.<sup>5</sup>

Mutací je celá řada a zasahují nejen do produkce tau proteinu (odtud pojem tauopatie), či jiného (ubikvitin aj.), ale i do regulačních mechanismů na úrovni DNA, imunitních mechanismů a působí i jemné funkční poruchy na intracelulární úrovni, které jsou právě zodpovědné za pestrou paletu klinické symptomatologie FTD. Současně mohou tyto mutace vést k postižení motorického neuronu (až v 15%).<sup>5</sup> Předpokládá se, že téměř polovina frontotemporálních lobárních degenerací (FTLD) s projevem FTD jsou tauopatie.<sup>5,12</sup>

## NEUROBIOLOGICKÝ PODKLAD FTD

FTD jsou z molekulárněbiologického hlediska klasifikovány do několika hlavních subtypů podle výskytu intracelulárních patologických formací, resp. nerozpustných proteinových inkluzí v tělech neuronů. Jmenovitě jsou to FTLD tau subtyp – tauopatie (dle formací tau proteinu jako jednoho z hlavních prerekvizitů neurodegenerativní patologie), přehledně v tab. 3, dále FTLD TDP spojené s produkcí TDP-43 a FTLD-FET subtyp (fused in sarcoma, FUS) proteinopatie a celá další řada proteinopatií (FUS, EWS RNA binding protein1, TATA-box binding protein associated faktor 15). Akumulace tauproteinu u tzv. tauopatií je zodpovědná za asi 40% FTD.<sup>12</sup>

Tauopatie, resp. kumulace hyperfosforylovaného tau proteinu (ale obdobně i ostatní patologické proteinové

Tab. 3. Přehled tauopatií (zpracováno podle<sup>12)</sup>)

Tauopatie	Prezentace	Histopatologie	Tau
Pickova nemoc	bvFTD nebo ev. nvPPA	Pickova tělíška, argyrolinární neuronální cytoplazmatické inkluze	3R
Progresivní supranukleární obrna (*)	rigidita, oftamoplegie, bradykineze	sférické a plamínkově organizovaná neurofibrilární vřetena a trsy astrocytů	4R
Kortikobazální degenerace	rigidita, bradykineze, dystonie, apraxie, fenomén cizí končetiny	degenerace bílé hmoty s prstenčitými astrocytárními plaky	

Pozn.: (\*) Steelův-Richardsonův-Olszewského syndrom.

formace), se organizují ve vnitrobuněčných inkluzích, charakteru nerozpustných filament, které dále negativně ovlivňují regulace axonálního transportu, formování mikrotubulu nebo jejich stabilizaci. To celkově vede ke komplexní dysregulaci buněčného metabolismu, další kumulaci proteinu a komplexní buněčné dysfunkci.<sup>13</sup> Míra fosforylace tau proteinu a množství tau izoform (3R nebo 4R), které jsou nitrobuněčně obsaženy, vede k odlišnostem mezi jednotlivými subtypy FTLD a ovlivňuje nejen klinický obraz, ale i další subklasifikace.<sup>12–13</sup>

Další typy neuronálních inkluzí charakterizují formy FTLD, jsou to zejména proteiny TDP (TDP-43) a FET, které mohou ovlivňovat jak cytoplazmatické buněčné, tak jaderné funkce dle své lokalizace intracelulárně. Úbytky proteinu TDP-43 v oblasti buněčného jádra jsou spojeny s atrofií mozku a snížením počtu motorických neuronů vč. progresivní motorické deteriorace, která je pozorována nejen u FTLD-TDP, ale i u amyotrofické laterální sklerózy. Tyto poznatky propojují a do jisté míry vysvětlují prolínající se (zejména) motorické příznaky těchto onemocnění. Další detailní třídění FTLD-TDP na podtypy A–D obdobně jako FTLD-FET s výskytem FUS a popisem nitrobuněčných deregulací s event. klinickým korelátem jsou již nad rámec této práce a zde je třeba odkázat na studie věnující se tomuto detailu, které jsou shrnuté velmi kvalitně v recentní literatuře, která je volně dostupná.<sup>5</sup>

## KLINICKÝ OBRAZ FTD (BVFTD)

Diagnóza je tedy převážně klinická na základě anamnézy, klinického obrazu a nálezu zobrazovacích metod. Postižení osobnostních rysů a chování jsou časným příznakem bvFTD. Může se objevit apatie s abulií a/nebo projevy disinhibice a ztráta společenského taktu. Někdy je tedy bvFTD označována jako „behaviorální demence“, což můžeme zaznamenat hlavně v zahraniční literatuře.

V iničiálních stádiích nemoci se setkáváme s nesouladem mezi zjevnou alterací chování a často minimálním, až téměř normálním nálezem v psychologickém vyšetření. Jednoduché psychologické testy, jako je např. orientační test kognitivních funkcí MMSE (Mini-Mental State Examination), nemusejí u FTD dlouho zaznamenat žádné vychýlení od normálu. V diagnóze může být výhodnější Addenbrookova kognitivní baterie, kde pacienti s FTD selhávají zejména v subskóre verbální fluence a jazyka, což je i diferenciatně diagnostický znak oproti AD. Existují i speciální psychologické testy pro toto onemocnění, například tzv. Frontotemporal Behavioural Scale (FBS). Tento test se skládá ze čtyř částí mapujících typické příznaky

v chování i emoční oblasti: a) *Ztráta sebekontroly* (extrémní upovídanost, změny v jídelních zvyklostech, nezdravý vztah k alkoholu, ztráta schopnosti kontrolovat své chování i jednání, nedostatek společenského taktu, roztékavost, popudlivost, nepřiměřené emocionální reakce, roztržitost). b) *Zanedbávání péče o sebe* (zanedbávání osobní hygieny, nedbalost v oblékání, ztráta vkusu). c) *Sebestředné chování* (přehlížení ostatních, neschopnost naslouchat, nedostatek empatie, soustředěnost pouze na své potřeby). d) *Emoční poruchy* (smutek anebo naopak extrémní rozjařenost, nepředvídatelné změny emocionality, někdy až agresivita).<sup>14–15</sup> Tento test není součástí běžně užívaných baterií, proto ho většina pracovišť, pokud nejsou specializovaná na neurodegenerativní poruchy, neuzívá.

Paměťové funkce jsou relativně dlouho zachovány. Na rozdíl od AD dochází k postižení výbavnosti při celkem zachované vstípitosti. V klinickém obraze dominuje euforie, emotivní oploštění, stereotypie a perseverace. Bývá narušena pozornost, exekutivní funkce i abstraktní myšlení. Spacio-vizuální funkce zůstávají relativně zachovány až do pokročilých stádií choroby. Terminálně se přidávají poruchy příjmu potravy, pseudobulbární syndrom, úchopové reflexy a akineze.

## ZOBRAZOVACÍ METODY A FTD

Zobrazovací metody (CT, MRI) obvykle prokážou atrofii mozku vyjádřenou unilaterálně či bilaterálně frontálně a temporálně. Při vyšetření SPECT je popsána hypoperfuze, která je nejvíce vyjádřena ve frontálních oblastech. Typická je markantní asymetrie v atrofii. Hlavním rozdílem oproti AD jsou chybějící perfuzní změny v parietálním laloku.<sup>14,15</sup>

V současnosti je kladen důraz na kvantifikaci mozkové atrofie při FTD volumetricky při MR a pozorováním hypometabolismu ve specifických oblastech vyšetřením PET za použití fluorodeoxyglukózy (18F-FD-PET). Některé studie nacházejí koreláty v klinickém obraze podle postižených oblastí mozku, a to zejména v bvFTD podskupinách.<sup>16</sup> Hlavní nálezy v zobrazovacích metodách jsou shrnuty v tab. 4.<sup>17</sup>

## LÉČBA FTD

Jen velmi málo kvalitních studií se zabývá problematikou managementu postižení chování u pacientů s FTD. Jako preferovaná strategie je obecně přijímána nefarmakologická strategie, před nasazením farmakoterapie, zejména protože se jedná o starší osoby a i s ohledem na možné ne-

Tab. 4. Výsledky a koreláty u zobrazovacích metod FTD (zpracováno podle<sup>17)</sup>)

Varianta FTD	MR	DTI	PET
<b>bvFTD</b>	Atrofie prefrontálního kortexu, předních temporálních regionů, předního cingula, striata, thalamu a insuly	Snížená FA ve fasciculus uncinatus, genu corpus callosum a cingula, fasciculus longitudinalis superior a inferior a fasciculus fronto-occipitalis inferior	Hypometabolismus fronto-temporálních oblastí, zejména orbitofrontální, dorsolaterální a mediální prefrontální kůry a přední temporální pól.
<b>nfvPPA</b>	Kortikální atrofie predominantně levé hemisféry, atrofie predominantně v pars opercularis gyrus frontalis inferior rozšiřující se do prefrontálního a temporálního kortexu, a oboustranná atrofie kaudata i putamen	Snížená FA ve fasciculus uncinatus, tractus fasciculus longitudinalis inferior, corpus callosum, cingulum; pozn.: ušetření okcipitální bílé hmoty, mozkového kmene a mozečku	Převládá hypometabolismus temporálního laloku, asymetricky postihuje více levou hemisféru, entorhinální a perirhinální kůru, spodní temporální pól a amygdalu.
<b>svPPA</b>	Kortikální atrofie predominantně levé hemisféry, ztráty šedé hmoty predominantně v gyrus temporalis inferior a gyrus fusiformis, v temporálním pólu, parahipokampálním kortexu, entorhinálním kortexu a tyto ztráty šedé hmoty pokračují až do předního cingula, orbitofrontální, spodní frontální a insulární kůry	Snížená FA v levém fasciculus longitudinalis superior, corpus callosum, levém cingulu, levé orbitofrontální, spodní frontální a přední frontální a spodní parietálních oblastech bílé hmoty	Nejvíce je patrný hypometabolismus spodní části frontálních a horních temporálních oblastí.
<b>logopenická PPA</b>	Atrofie levého temporoparietálního a zadního cingula	Významné ztráty bílé hmoty ve frontoparietálních oblastech včetně fasciculus longitudinalis superior a fasciculus arcuatus	Distribuce postižení je zejména vlevo frontotemporoparietálně, kdy hypometabolismus postihuje zejména laterální frontální a posterolaterální temporální laloky, podél caudata, zadního cingula a oblasti precunea.

Pozn.: DTI – Diffuse tensor imaging, PET – pozitronová emisní tomografie; SPECT – single-foton emisní počítačová tomografie; FA – frakční anizotropie.

Tab. 5. Přehled významných zkoumaných farmakologických intervencí v FTD (zpracováno podle<sup>5</sup>)

Léčivo	Dávka	Účinek	Poznámka
<b>Paroxetin</b>	20 mg/den	Zlepšení behaviorálních symptomů, zlepšení NPI skóre	64–68 let
<b>Paroxetin</b>	až do 40 mg/den	Naopak i zhoršení některých neuropsychických testů	Porovnáním této a předchozí studie je kladen důraz na podávání paroxetinu časné a spíše v nižší dávce
<b>Citalopram</b>	40 mg/den	Zlepšení chování, snížení iritability, ovlivnění deprese, apatie, disinhibice, zlepšení NPI skóre	
<b>Citalopram</b>	30 mg/den	Obdobné kladné výsledky podpořeny zobrazovacími metodami	Včetně pozitivního ovlivnění elektrofyziologických vyšetření subjektů
<b>Sertralin</b>	50–100 mg/den	Stereotypie	FTD ale i AD
<b>Sertralin</b>		Zmírnění sexuálně nežádoucího chování	u ALS-FTD (kazuistika)
<b>Trazodon</b>	300 mg/den (12 týdnů)	Snížení iritability, agrese, problémů s jídlem, dysforie a deprese	Mohou být lékové interakce a nežádoucí účinky, spíše ve formě útlumu, nezávažné
<b>Fluvoxamin</b>	50–150 mg/den (12 týdnů)	Zlepšuje stereotypie, chování, obtíže s jídlem a snižuje toulavost	
<b>Methylfenidat</b>	40 mg/den	Snížení rizikového chování, celkové vylepšení	
<b>Dextroamfetamin</b>		Snížení disinhibice a apatie	Lépe tolerován než níže popsaný quetiapin
<b>Quetiapin</b>		Tlumivé	
<b>Inhibitory cholinesterázy</b>		Neúčinné, kognitivní zhoršení, stejně tak zhoršení chování	
<b>Gabapentin, pregabalin</b>		Zlepšení syndromu neklidných nohou,	
<b>Atypická antipsychotika</b>	risperidon, olanzapin, quetiapin, klozapin	Zvyšují mortalitu u demencí a mohou vést k řadě nežádoucích účinků	Nedoporučovány FDA

žadující účinky, ovlivnění komorbidit nebo lékových interakcí. Cíl nefarmakologické intervence je v zásadě ulevit na tíži doprovázejících symptomů (stresu, agresivity, úzkosti, iritability), které vznikají na základě neschopnosti pacienta reagovat na běžné denní stimuly právě díky zhoršování exekutivních funkcí. Zde se navrhuje zjedno-

dušení sociálních schémat i interakcí, zmenšení velikosti interaktivních, sociálních i terapeutických skupin a vyhýbání se komplikovaným denním aktivitám. Jako podstatná se jeví optimalizace senzomotoriky (brýle, naslouchadla, kompenzační pomůcky). Dále jsou doporučeny hry či koníčky, které pacient dříve provozoval.<sup>5,18,19</sup>

## FARMAKOTERAPIE FTD

Např. v USA (FDA – Food and Drug Administration) dosud není konkrétně schválena žádná farmakoterapie konkrétně pro léčbu FTD. Existují jen sporadické evidence účinnosti antidepressiv, jako jsou selektivní serotoninové reuptake inhibitory (SSRI), pozitivně ovlivňující impulzivitu, iritabilitu, stravovací návyky, disinhibici. K dispozici v recentním souhrnném review<sup>5</sup> je kvalitně zpracována evidence pro farmakoterapii FTD. Tuto limitovanou evidenci a ostatní aspekty léčby je pro skupinu pacientů s FTD tedy třeba přísně individualizovat. Nutno podotknout, že se nejedná o léčbu kauzální, jen symptomatickou. Výsledky studií ze zmiňovaného souhrnného článku<sup>5</sup> jsou velmi stručně shrnuty v tab. 5.

V léčbě FTD nejsou tedy k dispozici oficiální doporučení. Kauzální terapie není dostupná.

Zdá se, že alespoň z počátku není postižen acetylcholinergní přenos, proto léčba inhibitory acetylcholinesterázy není efektivní a může i stav zhoršit. Předpokládá se maximum postižení v oblasti serotoninergního a dopaminergního přenosu. K ovlivnění nálady jsou používána zejména antidepressiva, především SSRI, obvykle s nutností vyššího dávkování. Existuje i studie o efektivitě podávání trazodonu v dávce 300 mg denně.<sup>20</sup> Poruchy chování lze ovlivnit podáním antipsychotik, nejčastěji atypických, např. risperidon, olanzapin, quetiapin, aripiprazol. Byly provedeny malé studie prokazující příznivý vliv thymopropylaktik při poruchách chování, zejména při výskytu naléhavosti, stereotypii a perseveraci.<sup>21</sup> K ovlivnění kognice byl vyzkoušen memantin, oficiální doporučení však není.<sup>22</sup>

Objevují se i zajímavá témata v experimentální léčbě, např. oxytocinem, která přináší určitá zlepšení apatie a empatie u pacientů svPPA, agomelatonin (agonista receptoru pro melatonin) zase zlepšuje apatii. Zkoumána je také aktivní imunizace proti tau proteinu (antiTau protilátky), která, zdá se, v experimentálním prostředí zlepšuje kognitivní deterioraci. A existuje také několik sporadických studií zabývajících genovou léčbou mutací.<sup>5</sup>

## KAZUISTIKY

### Pravděpodobná bvFTD (Pickova nemoc): diagnóza dle klinického obrazu a CT

Na oddělení psychiatrie byl přijat 63letý muž překladem z psychiatrického oddělení v Maďarsku, kde byl hospitalizován pro poruchy chování na organickém podkladě. Dle parere přijel pacient do Maďarska vlakem, následně se dostal do nemocnice pro poruchy chování. Ve zprávě z Maďarska je popisován jako zmatený pacient. Byl vyšetřen, bylo mu provedeno CT mozku s nálezem téměř symetricky mírně rozšířeného komorového systému, atrofie mozku a hypodenzní léze ve frontální oblasti. Jednalo se o nativní snímek. Případ byl uzavřen jako epileptiformní stav, dg. F09 a pro jazykovou bariéru odeslán k nám.

Popsaná i ověřená rodinná anamnéza byla bez zajímavostí. Byla zavedena léčba vysokého tlaku, relativně recentně byla zachycena i fibrilace síní. Muž je obézní a má

pupeční kýlu. Chronická medikace se sestávala z: bisoprolol 5 mg, warfarin 5 mg, karbamazepin 400 mg a tiapridal 100 mg. Abúzus negoval, stejně tak i lékovou či jinou alergii. Pacient byl rozvedený, měl dvě dospělé separované děti a v současné době žil s přítelkyní. Nyní v předčasném starobním důchodu. Dále sdělil, že závodně hrál šachy, kde dosáhl 2. nejvyššího stupně.

Při příjmu nebyl schopen přesně vysvětlit, co v Maďarsku dělal, nejprve sděloval, že jel na výlet, poté, že ho okradli Turci, vzali mu klíče od auta, a aby jim utekl, naskočil do vlaku. Další nesrovnalostí byla sádrová fixace na levém předloktí. Pacient nevěděl, kdy a proč ji dostal, později si postupně vymýšlel různá zařízení, kde mu ji nasadili. Po obvolání chirurgických zařízení v kraji bylo zjištěno nasazení fixace před devíti měsíci a její sejmutí před pěti měsíci. Jak získal sádroviny nyní, bylo tedy nejasné.

V laboratorních výsledcích zachycena jen mírná hypokalemie a GMT mírně nad hranicí normy. Ostatní výsledky byly v normě.

Vzhledem k měnlivému popisu pacientových dobrodružství bylo nutné doplnit objektivní anamnézu. Klientova přítelkyně sdělila, že jsou spolu osm let, je hodný, nikdy u něj neviděla žádné poruchy chování ani agresivní stavy. V systému sdružených nemocnic nalezeno vyšetření z interní ambulance asi 4 dny před hospitalizací, kam byl přivezen záchranou službou.

Pacient si původně volal policii pro obtěžování sousedy, kteří na něj podávají trestní oznámení a „cvičí ho“. Nikdo mu nechce pomoci. V ambulanci byl zjištěn jen vyšší krevní tlak. Lékař jej chtěl odeslat k psychiatrickému vyšetření, ale pacient svévolně opustil ambulanci před příjezdem sanitky. Pak už následoval jen překlad z maďarské psychiatrie, přítelkyně pacienta však toto nepovažovala za pozoruhodné.

Při následné hospitalizaci na oddělení byl vysazen karbamazepin a tiapridal vyměněn za risperidon pro paranoidní ladění vůči sousedům. Po celou dobu pobytu byl klient již klidný, spolupracující. Chce odejít domů v doprovodu přítelkyně. Na vlastní žádost tedy po dvou týdnech propuštěn, bez sádry. Závěrečná diagnóza zněla: F058 jiné delirium.

Pacient se v péči psychiatrického oddělení znovu objevil o 12 dní později, kdy byl avizován chirurgickou ambulancí v Chebu, kam jej opět přivezla záchranka. Ve městě upadl, narazil si ruku. Při somatickém vyšetření nalezeny na hrudníku EKG elektrody, které ale nebyly nalepeny RZP, pacient znovu nedokázal vysvětlit, co se stalo. K nám byl přivezen opět s čerstvým sádrovým obvazem na předloktí LHK. Zkontaktována byla jeho přítelkyně, která neochotně sděluje, že se pohádali a naposledy ho viděla při propuštění z předchozí hospitalizace. Poté ji před týdnem telefonovali z Německa, že je u nich hospitalizovaný. Nic bližšího neví. Pacient si pamatuje, že v Německu byl, ale neví proč. Orientován je hrubě časem, ostatními kvalitami správně.

Na EEG záznamu se místy objevují úseky celkového zpomalení záznamu theta až delta s maximem ve frontálním kortexu.

Pacient byl psychologicky orientačně vyšetřen s důrazem na zmapování kognitivních funkcí. Byly použity následující testové metody: Paměťový test učení AVLT, Rey-Osterriethova figura TKF, Rorschachův test a některé

subtesty z WAIS III. V klinické části vyšetření zaznamenány nápadnosti v chování, tendence k sociální odbržděnosti, perseverace na pacientem navozovaných tématech, obtížně přizpůsobování se instrukcím, tendence k impulzivním reakcím, bez náhledu na chybovost v testech. Při direktivním vedení však usměrnitelný a odklonitelný. Testově se opakovaně ukázalo, že bezprostřední výkon byl výrazně horší (podprůměrný) než výkon po časovém oddálení (jak u verbální paměti a verbálního učení v AVLT, tak u zkoušky exekutivních funkcí a konstrukčních dovedností TKF), což může svědčit pro pomalejší zpracování informací. Grafomotorický projev v TKF nápadný, s rysy organicity, napojování prvků nesystematické, postupuje od detailů k celku, s nedostatečně zvnitřněným sebeřízením (komentuje svou práci nahlas). Aktuální úroveň intelektových schopností se pohybuje v pásmu průměru, verbální schopnosti se zdají intaktní, zachována dobrá slovní zásoba i výbavnost, zpomalené psychomotorické tempo, fluktuace pozornosti. Nebyl prokázán signifikantní kognitivní deficit. Emotivita (hodnocena zejména na základě ROR) se jeví dysforická, snížená schopnost sebereflexe, snížený kontakt s vlastním prožitkovým světem, známky oploštělosti, sociální izolace.

Na oddělení se objevily noční neklidy, celou noc chodil po pokoji, rozsvěcel světlo, rušil ostatní pacienty. Pletl si pokoje. Risperidon byl nahrazen tiapridalem v dávce 200 mg. Po většinu času elevovaná nálada, nadměrně přátelský k pacientům i personálu, porušuje sociální normy. Na lékařku špulí ústa, chce dostat pusu. Malhygienický. Pozorujeme zhoršení sociálního chování ve srovnání s minulým pobytem. Jsou přítomné poruchy paměti, především na okolnosti nedávné minulosti. Občasná dezorientace je vždy jen jedním směrem, buď v časové ose, nebo dezorientován místem – po měsíci pobytu tvrdí, že je na chirurgickém oddělení. Ke konci pobytu se častěji projevuje bezdůvodná agrese vůči spolupacientům. Vzhledem k potřebě dlouhodobé péče byl pacient po 31 dnech hospitalizace přeložen do psychiatrické spádové nemocnice.

S ohledem na klinické pozorování, progresi sociálního úpadku, nepřiměřenost chování jsme u pacienta diagnostikovali suspektní Pickovu chorobu, kterou jsme podpořili nálezem CT i funkčním vyšetřením EEG.

Následný follow up po 2 měsících vede k postupné, fluktuující deterioraci kognitivního výkonu. V diagnostice nebylo pokračováno ani směrem k MR či PET/SPECT.

### **Pravděpodobná bvFTD (Pickova nemoc): diagnóza dle klinického obrazu a SPECT**

Druhý diagnostikovaný případ se týká jen relativně krátké hospitalizace, ale relativně dlouhého a složitého příběhu diagnostiky. K hospitalizaci byla zcela recentně přijata 55letá žena se středoškolským vzděláním. Od začátku roku 2017 pozorovala zhoršování paměti. Byla vyšetřena na neurologické ambulanci, kde zjištěno MMSE 25/30bb. Provedené CT bylo bez výraznější patologie, jen povšehně lehce dilatované subarachnoidální prostory. Dále byla doplněna MR s nálezem difúzní mozkové atrofie. Tento diagnostický postup byl neurologem uzavřen jako organický psychosyndrom a bylo doporučeno psychologické vyšetření. Bohužel se nám nepodařilo získat vyšetřovací

metody, máme k dispozici jen závěr, kde je popsána generalizovaná deteriorace kognitivních funkcí, inteligence odpovídající lehké mentální retardaci a chybějící náhled.

Asi o půl roku později byla tato žena vyšetřena ambulantním psychiatrem pro další výrazné kognitivní zhoršení. Sestra pacientky za ni musela řešit všechny sociální potřeby, včetně financí. Byla nahlášena nezpůsobilost k řízení motorových vozidel a bylo doporučeno zahájit řízení o omezení svéprávnosti. V této fázi bylo vše klinicky uzavřeno jako suspektní Alzheimerova demence a byl jí nasazen donepezil.

V následujícím měsíci byl psychický stav se značnými výkyvy, byla neklidná, odmontovávala registrační značky autům. Donepezil navýšen na 10 mg a přidán tiaprid. Po dalším měsíci rodina s pacientkou navštívila ambulanci kognitivních poruch na vyšším pracovišti, kde kognitivum pro agitovanost muselo být vysazeno. AD se jevila jako málo pravděpodobná. Bylo doporučeno interní vyšetření k vyloučení sekundární příčiny a indikován SPECT.

Nicméně o pár dní později byla nalezena sestrou v bezvědomí, pokálená, pomočená. Promptně byla hospitalizována na interním oddělení, kde bylo odhaleno také akutní renální selhání prerenální etiologie při dehydrataci a močové infekci. Po zvládnutí akutního stavu byla přeložena do LDN k doléčení. Odsud byl proveden plánovaný SPECT s nálezem difúzně omezené perfuze frontálních laloků a nález ložiskového defektu perfuze v levém frontálním laloku. V LDN bylo provedeno konziliární psychiatrické vyšetření pro neklid a tendence k odchodu.

Poté byla doporučena hospitalizace na akutním psychiatrickém oddělení k úpravě medikace a stanovení diagnózy. Prozatím byla vedena jako neurčená demence. Na oddělení byla pacientka již bez agrese, byl ponechán citalopram pro dobrý efekt a tiaprid od ambulantního psychiatra a další úprava farmakoterapie nebyla nutná. Pacientka potřebovala především dohled a dopomoc při běžných činnostech, byla inkontinentní, s výrazným sociálním úpadkem a kognitivním deficitem vyjádřeným v MMSE 19/30bb. Vzhledem ke klinickému obrazu a charakteristickému výsledku SPECT byl případ uzavřen jako Pickova demence.

## **DISKUSE**

Morbus Pick byla popsána již v předminulém století českým, německy hovořícím lékařem Arnoldem Pickem na pražské lékařské fakultě. Toto onemocnění patří mezi FTD, kdy je histopatologicky nacházena přítomnost Pickových buněk s tzv. Pickovými tělísky, přičemž jiné varianty FTD nemají prokazatelná Pickova tělíška. Klinicky, jak je popsáno výše, nelze zřejmě Pickovu chorobu dnes naprosto spolehlivě odlišit v překryvných formách od jiných forem demencí v rámci FTD (taupatie, tau-negativní a další formy). Současná klasifikace MKN-10 však morbus Pick (F 02.0) jednoznačně definuje, včetně kritérií pro stanovení diagnózy. Nicméně t. č. není ještě veřejně známo konečné znění MKN-11, která je na obzoru. Lze očekávat její lokalizaci do češtiny Ústavem pro zdravotnickou informatiku a statistiku někdy od r. 2019. V připravované MKN-11 jsou FTD již detailně rozčleněny podle neurobiologického i genetického podkladu, v zásadě odpovídající

klasifikaci popsané v této práci (beta version ICD 11, 8A24 / 6D83 – frontotemporal lobar degeneration / frontotemporal dementia).<sup>23</sup> Nicméně známé však již je, že tato verze klasifikace bude pravděpodobně zaměřena na vyšší míru detailu v diagnostických skupinách i vzácnějších onemocněních a umožní konkrétní nosologickou jednotku lépe popsat (byť morbus Pick má v MKN-10 relativně štěstí).

Naprosto klíčová tedy stále zůstává klinická charakteristika onemocnění, potvrzená zobrazovacími metodami. Popsané případy v tomto sdělení mají zjevné limitace, dané jak rutinním klinickým provozem, tak dostupností vyšetřovacích metod, a jistě lze i poukázat i na z akademického pohledu možnou nedostatečnou diagnostickou snahu v detailu, nicméně klinická diagnostika byla velice přesná a dostatečná a přijata i např. následujícími vyššími pracovišti.

FTD jsou klinické syndromy charakterizované heterogenními variantami v klinické prezentaci, genetickém podkladu, patologických procesech, proto je velmi podstatné seznámit se s diagnostickými kritérii a diskretní diferenciatní diagnostikou. Podle recentních studií je zjevné, že se jedná o velmi častou, ale poddiagnostikovanou skupinu onemocnění. Přes všechny znalosti ovšem není stanoven jednoznačný a jednoduchý klinický biomarker, stejně tak není jednoznačně doporučena konkrétní léčba. Současné doporučení nyní navrhuje zaměřit se

na nefarmakologickou léčbu, nicméně je to z logického důvodu od jednoduchého ke složitějšímu a z praktického, spolehlivého a méně invazivního důvodu, kdy současné nelze spravedlivě opřít současné navrhované farmakologické intervence o žádné výsledky prospektivních randomizovaných a dostatečně silných a kvalitních studií (kromě limitované evidence pro SSRI).

## ZÁVĚR

Frontotemporální demence, mezi které řadíme i Pickovu chorobu (resp. behaviorální variantu frontotemporální demence), jsou velmi heterogenní skupinou onemocnění, která jsou ovšem charakteristická svými klinickými projevy. Novinkami v této skupině chorob jsou chystané i již uplatněné změny klasifikace, které dobře odrážejí odhalený neurobiologický podklad těchto onemocnění. Nejdůležitějším vodítkem v diagnostické rozvaze zde i nadále zůstává především klinický obraz a spolehlivé anamnestické údaje. Pro diagnostiku frontotemporálních demencí je dále kromě zobrazovacích metod i možnost vyšetření genetických mutací a nikoliv jen potvrzení histopatologickým vyšetřením. Možnosti terapie této skupiny onemocnění jsou však, bohužel, i nadále velmi limitované.

## LITERATURA

- Hogan DB, Jetté N, Fiest KM et al. The Prevalence and Incidence of frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *Can J Neurol Sci*, 2016; 43 (Suppl. 1): S96–S109.
- Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003; 126: 2016–2022.
- Onyike CU and Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 130–137.
- Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 330–335.
- Young JJ, Lavakumar M, Tampi D et al. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8 (1): 33–48.
- Kurz A, Kurz C, Ellis K et al. What is frontotemporal dementia? *Maturitas* 2014; 79: 216–219.
- Bott NT, Radke A, Stephens ML et al. Frontotemporal dementia: diagnosis, deficits and management. *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4: 439–454.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011 Sep; 134 (9): 2456–2477.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006–1014.
- Leyton CE, Hodges JR. Towards a clearer definition of logopenic progressive aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13: 396.
- Capozzo R, Sassi C, Hammer MB et al. Clinical and genetic analyses of familial and sporadic frontotemporal dementia patients in Southern Italy. *Alzheimers Dement* 2017; 13: 858–869.
- Mackenzie IR, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl. 1): 54–70.
- Bodea LG, Eckert A, Ittner LM et al. Tau physiology and pathomechanisms in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurochem*, 2016; 138 (Suppl. 1): 71–94.
- Krombholz R. Nejčastější demence a její léčba. *Neurologie pro praxi* 2011; 12 (3)
- Hort J, Rusina R et al. Paměť a její poruchy. Praha: Jessenius-Maxdorf 2007.
- Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS et al. Distinct subtypes of behavioral variant frontotemporal dementia based on patterns of network degeneration. *JAMA Neurol* 2016; 73: 1078–1088.
- Gordon E, Rohrer JD and Fox NC. Advances in neuroimaging in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016; 138 (Suppl. 1): 193–210.
- Barton C, Ketelle R, Merrilees J et al. Nonpharmacological management of behavioral symptoms in frontotemporal and other dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16: 14.
- Shinagawa S. Neuropsychiatric management of young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 323–331.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroeck C et al. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (4): 355–359.
- Forlenza OV, Diniz BS, Radanovic M et al. Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnesic mild cognitive impairment: randomized controlled trial. *Br J Psychiatry* 2011; 198: 351–356.
- Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015 Nov; 12 (11): 2883–2885.
- MKN-11, webové stránky. ICD-11 beta version; <https://icd.who.int/dev11/l-m/en>.