

ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗ ΕΚΦΥΛΙΣΗ

Από το άρθρο των Görsev G. Yener, Howard J. Rosen, John Papatriantafyllou, Continuum Lifelong Learning Neurol 2010;16(2):191–211.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

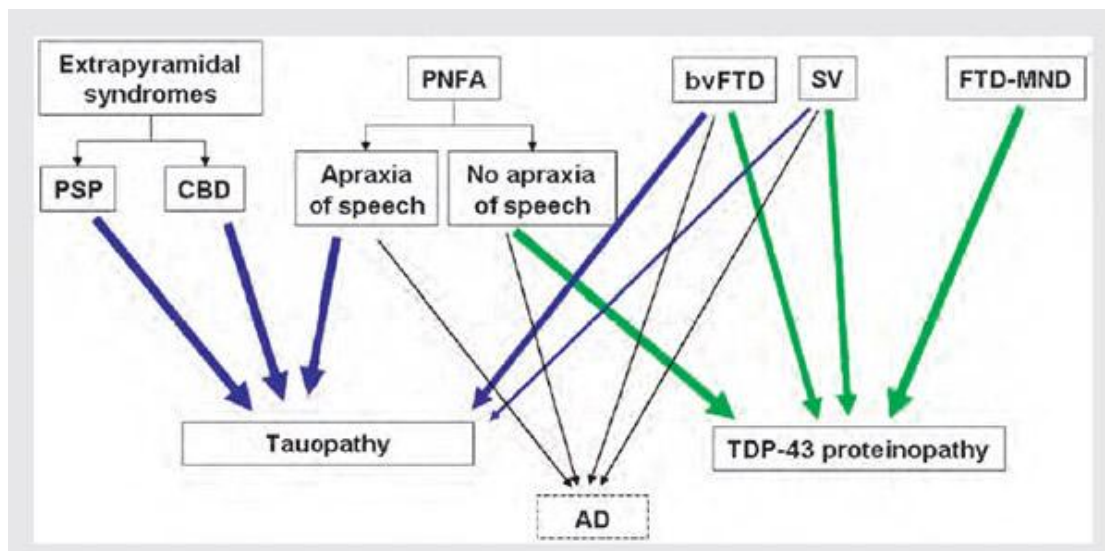
Η μετωποκροταφική εκφύλιση (Frontotemporal Degeneration – FTD) προκαλεί εστιακή εκφύλιση στο μετωπιαίο, τον πρόσθιο κροταφικό λοβό και τη νήσο. Σε μερικούς ασθενείς με FTD, εμπλέκονται επίσης τα βασικά γάγγλια και οι νωτιαίοι κινητικοί νευρώνες. Η FTD συνήθως παρουσιάζεται με συμπεριφορικά συμπτώματα, διαταραχές του λόγου ή και τα δύο. Πολλοί ασθενείς με FTD εμφανίζουν κλινικά ή παθολογικά χαρακτηριστικά τυπικά του παρκινσονικού συνδρόμου άνοιας της φλοιοβασικής εκφύλισης (CBD) ή της προϊούσας υπερπυρηνικής παράλυσης (PSP) ή ενός προοδευτικού συνδρόμου εκφύλισης του κινητικού νευρώνα τυπικού της ALS.

Ιστορικά, οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει ποικίλες ονοματολογίες για να περιγράψουν την FTD, με ονόματα όπως μετωποκροταφική άνοια (προς στιγμήν ο συνηθέστερα χρησιμοποιούμενος όρος), άνοια μετωπιαίου τύπου, άνοια πρόσθιου λοβού μη-Alzheimer τύπου, πρωτοπαθής προοδευτική αφασία και σύνθετη διαταραχή Pick. Αν και η συμπεριφορικοί και γλωσσικοί υποτύποι ονομάζονταν κάποτε νόσος του Pick (από τον Arnold Pick, τον πρώτο που περιέγραψε αυτούς τους υποτύπους), η τρέχουσα ονοματολογία περιορίζει αυτή τη διάγνωση σε ασθενείς με αργυρόφιλα έγκλειστα πρωτεΐνης (σωμάτια Pick). Ο όρος εκφυλισμός του μετωποκροταφικού λοβού (frontotemporal lobar degeneration- FTLD) χρησιμοποιήθηκε στα κλινικά κριτήρια που αναπτύχθηκαν από τον Neary ως πρωταρχικός όρος για τις μεγάλες κλινικές παραλλαγές της FTD, αλλά ο όρος FTLD τώρα χρησιμοποιείται συχνότερα για να υποδηλώσει την παθολογική οντότητα. Στην παρούσα ανασκόπηση έχει επιλεγεί η χρήση του όρου “μετωποκροταφική εκφύλιση” αντί του όρου “μετωποκροταφική άνοια” για δύο κυρίως λόγους: (1) ο όρος *άνοια* δεν είναι πάντοτε κατάλληλος, εν μέρει γιατί κάποιοι ασθενείς με ορισμένες μορφές της FTD δεν είναι ανοϊκοί (διαταραγμένοι λειτουργικώς) σε πρώιμα στάδια. (2) Ο όρος *άνοια* έχει αποκτήσει μία ιδιαίτερα αρνητική χροιά, η οποία μπορεί να είναι οδυνηρή στους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Σε αυτό το τεύχος του CONTINUUM ο όρος FTLD θα αναφέρεται στην παθολογική οντότητα.

Αυτή την εποχή, μία διεθνής κοινοπραξία κινείται προς την κατεύθυνση μιας ονοματολογίας με δύο κύριους υπότυπους, μία συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης (bvFTD) και μία ομάδα πρωτοπαθούς προοδευτικής αφασίας (PPA). Η PPA περιλαμβάνει τρεις υποομάδες: (1) την προοδευτική μη ρέουσα αφασία (PNFA), (2) τη σημασιολογική παραλλαγή (SV), η οποία παλαιότερα ονομαζόταν

σημασιολογική άνοια και (3) τη λογοπενική προοδευτική αφασία (LPA), αλλά μόνο η PNFA και η SV είναι πιθανό να προκληθούν από την παθολογία της FTLD. Η LPA είναι περισσότερο πιθανό να προκληθεί από την παθολογία της νόσου Alzheimer. Κάθε κλινικός υποτύπος έχει ένα χαρακτηριστικό μοτίβο εστιακής εγκεφαλικής συμμετοχής: η bvFTD με αμφοτερόπλευρη ατροφία, η SV με ασύμμετρη αμφοτερόπλευρη ατροφία του πρόσθιου κροταφικού λοβού και η PNFA με αριστερή ατροφία περί τη σχισμή του Sylvius (**Σχήμα 1, Πίνακας 1**). Πολλοί ερευνητές εργάζονται για να βελτιώσουν περαιτέρω την ονοματολογία των FTD.

Σχήμα 1





Σχήμα 1: Οι σχέσεις μεταξύ των κλινικών παραλλαγών της μετωποκροταφικής εκφύλισης (FTD), των σχετιζόμενων διαταραχών και συγκεκριμένων πρωτεϊνοπαθειών. Το πάχος των γραμμών αποτυπώνει και την ισχύ της συσχέτισης. Ωστόσο, η bvFTD είναι πιθανό να συσχετίζεται με την ταυοπάθεια περίπου στις μισές περιπτώσεις, με την πρωτεϊνοπάθεια TDP-43 στις άλλες μισές και σπάνια με την παθολογία της AD. Η SV είναι περισσότερο πιθανό να σχετίζεται με την πρωτεϊνοπάθεια TDP-43, λιγότερο συχνά με την ταυοπάθεια, και σπανίως με την AD.

Πίνακας 1

Ονοματολογία των Νευροπαθολογικών Υποτύπων Μετωποκροταφικής Εκφύλισης					
FTD Ιστοπαθολογία	Υποκατηγοριοποιημένος Τύπος		Κυρίαρχα Χαρακτηριστικά	Συνήθεις Κλινικές Οντότητες	Σχετιζόμενα Γονίδια
Ταυοπάθεια	3R	PiD	Έγκλειστα πρωτεΐνης ταυ και κύτταρα Pick.	bvFTD, PNFA	Μεταλλάξεις στο MAPT γονίδιο στο χρωμόσωμα 17
	4R	PSP	Αλλοιώσεις	PSP	

			λόγω πρωτεΐνης ταυ, γλοιώση, νευροϊνιδιακά συμπλέγματα και θυσανώδη αστροκύτταρα σε κρίσιμες περιοχές.		
		CBD	Αλλοιώσεις λόγω πρωτεΐνης ταυ, γλοιώση, αστροκυτταρικές πλάκες και νηματοειδείς αλλοιώσεις σε κρίσιμες περιοχές.	PNFA, CBD	
		AGD	Ταυ θετικά, ατρακτοειδή, αργυροφιλικά κοκκώδη και περιτυλιγμένα σωμάτια περιορισμένα στις μεταιχμιακές περιοχές.	bvFTD, MND	
		MST	Ταυ θετικές, σφαιρικές και νευρωνικές εναποθέσεις και γλοιώση στη λευκή και φαιά ουσία του νεοφλοιού.		
	3R+4R	Άνοια με κυρίαρχο χαρακτηριστικό τα συμπλέγματα με ή χωρίς ασβεστοποίηση.	Ταυ θετικά νευροϊνικά συμπλέγματα, συχνά συμπλέγματα "φαντάσματα" και νημάτια περιορισμένα στις μεταιχμιακές περιοχές και	AD, bvFTD	

			απουσία νευριτικών πλακών.		
		Άνοια στα πλαίσια Πάρκινσον ALS, σύμπλεγμα του Guam	Ταυ θετικά νευροϊνικά συμπλέγματα στο νεοφλοιό, απουσία αραιών γεροντικών πλακών και εκφύλιση της μέλαινας ουσίας.	FTD-ALS	
TDP-43 Πρωτεΐνοπάθεια		Τύπος 1	Απώλεια νευρώνων μετωποκροταφικά και γλοΐωση με δυστροφικούς νευρίτες με λίγα νευρωνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα.	bvFTD, επιτελική δυσλειτουργία.	
		Τύπος 2	Απώλεια νευρώνων μετωποκροταφικά και γλοΐωση, νευρωνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα, με λίγους βραχείς δυστροφικούς νευρίτες.	MND, SD, δυσκολίες στην κατονομασία.	IFT74 μετάλλαξη στο χρωμόσωμα 9.
		Τύπος 3	Απώλεια νευρώνων μετωποκροταφικά, νευρωνικά έγκλειστα, βραχείς δυστροφικοί νευρίτες και ενδοπυρηνικά έγκλειστα.	bvFTD, SD, PNFA	PGRN μετάλλαξεις στο χρωμόσωμα 17.
		Τύπος 4	Απώλεια νευρώνων μετωποκροταφικά και γλοΐωση, με δυστροφικούς	bvFTD μυοπάθεια νόσος των οστών Paget.	VCP μετάλλαξεις στο χρωμόσωμα 9.

			ς νευρίτες και λίγα νευρωνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα.		
FTLD-UPS		FTD3	Απώλεια νευρώνων μετωποκροταφικά και γλοίωση, με ουμπικουϊτίνη/P62 αλλά χωρίς θετικά TDP43 νευρωνικά έγκλειστα και δυστροφικούς νευρίτες.	bvFTD	CHMP2B χρωμόσωμα 3
		A FTLD-UPS	Θετικά στην ουμπικουϊτίνη νευρωνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα και νευρωνικά ενδοκυτταρικά.		
BIBD			Στρογγυλά κυτταροπλασματικά βασεόφιλα έγκλειστα, βασικά γάγγλια, πυρήνες του στελέχους.	FTD-MND	
FTLD-IF			Τα νευρωνικά κυτταροπλασματικά έγκλειστα είναι α -internexin immunoreactive.		
FTLD-ni			Χωρίς ορατά έγκλειστα με ειδικές χρωστικές ή τη σχετική ανοσοϊστοχημεία.	Ποικίλες ομάδες	

Καθώς οι ερευνητές συνεχίζουν να αναθεωρούν την ονοματολογία των FTD, αρχίζουν επίσης να αναπτύσσουν μοριακές βάσεις ταξινόμησης (**Σχήμα 1** και **Πίνακας 1**). Οι περισσότερες περιπτώσεις FTLD σχετίζονται είτε με θετικά tau-πρωτεΐνης ή με θετικά TAR DNA-binding πρωτεΐνης 43 (TDP-43)- εντός των νευρώνων και μάλιστα πολλές φορές στα νευρογλοία. Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις FTD είναι σποραδικές, μεταλλάξεις στο tau γονίδιο μπορούν να προκαλέσουν FTD με έγκλειστα tau πρωτεΐνης και μεταλλάξεις στο γονίδιο progranulin μπορούν να επιφέρουν ως αποτέλεσμα θετικά ubiquitinated, TDP-43- έγκλειστα. Η FTD μπορεί σπανίως να συσχετισθεί με άλλους τύπους πρωτεϊνικών εγκλειστών, κάποια από τα οποία είναι σχετιζόμενα με μεταλλάξεις (**Εικόνα 1** και **Πίνακας 1**).

Υπάρχει μια γενικότερη ομοφωνία ότι η κλινική εμφάνιση της FTD προσφέρει στοιχεία για την υποκείμενη ιστοπαθολογία (**Σχήμα 1**). Η FTD σχετίζεται με τη νόσο του κινητικού νευρώνα (motor neuron disease – MND) μόνο με την TDP-43 πρωτεΐνη, ενώ η PNFA σχετίζεται περισσότερο με την tau, και η SV τις περισσότερες φορές συνδέεται με την TDP-43. Η σκλήρυνση των ιππόκαμπων είναι ένα κοινό παθολογικό εύρημα στην FTD και πολύ περισσότερο στις περιπτώσεις που είναι θετικές στην TDP-43. Η αξιοπιστία των κλινικοπαθολογικών συσχετίσεων ποικίλλει, εντούτοις, ανάλογα με την κλινική εμφάνιση. Για παράδειγμα, η bvFTD μπορεί να σχετισθεί είτε με την TDP-43 ή με την tau παθολογία.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Η FTD είναι συχνή αιτία προγεροντικής άνοιας και είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία εκφυλιστικής άνοιας, ευθυνόμενη για το 3-16% όλων των ανοιών, μετά τη Νόσο Alzheimer (AD) και την άνοια με σωμάτια Lewy. Ενώ η FTD είναι πιο συχνή από την AD σε ασθενείς κάτω των 60 ετών, η επικράτηση της FTD είναι κοντά σε αυτήν της AD σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 60-70 ετών. Η επικράτηση της FTD σε πολύ μεγαλύτερες ηλικίες είναι άγνωστη, αλλά έχει αναφερθεί η FTD και σε ασθενείς μεγαλύτερους των 80 χρόνων και νεότερων των 30.

Ο μέσος χρόνος επιβίωσης, από την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος, είναι μικρότερος στην περίπτωση της FTD από ό,τι στην AD (κυμαινόμενη από 2 – 8 έτη) ενώ η FTD έχει πιο γρήγορη προοδευτική πορεία όταν συνοδεύεται από MND (περίπου 2 έτη). Ο υπότυπος bvFTD έχει τον αμέσως επόμενο μικρότερο χρόνο επιβίωσης από την έναρξη της νόσου (περίπου 6-8 έτη) ενώ η γλωσσικές παραλλαγές έχουν μεγαλύτερη διάρκεια, με την SV να έχει ένα μέσο όρο περίπου 8 με 12 έτη και την PNFA 11 με 12.

Η bvFTD είναι ο πιο συχνός υπότυπος. Η επικράτηση της SV και της PNFA ποικίλει ανάλογα με τις σειρές των διαφόρων κέντρων. Οι διάφοροι υποτύποι διαφέρουν στην ηλικία έναρξης, το φύλο, τα ποσοστά εξέλιξης

και τα υποκείμενα μοριακά συσσωματώματα. Η bvFTD παρουσιάζει μία υπεροχή στο αρσενικό φύλο της τάξης περίπου 2:1 με πιο πρώιμη ηλικία έναρξης (στη δεκαετία των πενήντα) από ότι η SV ή η PNFA. Η PNFA φαίνεται να είναι ελαφρώς πιο συχνή στις γυναίκες. Ο **Πίνακας 2** συνοψίζει τα δημογραφικά στοιχεία της FTD.

Πίνακας 2: Δημογραφικά στοιχεία των Υποτύπων της Μετωποκροταφικής Εκφύλισης

Στοιχεία	
Φύλο (Θ/Α)	bvFTD: A>Θ, PNFA: Θ>A, SV: A>Θ
Ηλικία έναρξης	45 με 65 έτη (κυμαίνεται από 30 έως 80)
Διάρκεια νόσου	5 με 8-και άνω χρόνια (2 χρόνια στην FTD-ALS), SV>PNFA>bvFTD>FTD-ALS
Οικογενειακό ιστορικό	Περίπου το 40% έχει ιστορικό σχετιζόμενων νευροψυχιατρικών διαταραχών, το 10% με ιστορικό ενός νευροεκφυλιστικού συνδρόμου

bvFTD = behavioral variant frontotemporal degeneration; FTD = frontotemporal degeneration; M = male; F = female; PNFA = progressive nonfluent aphasia; SV = semantic variant; ALS = amyotrophic lateral sclerosis

ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Τα συνηθέστερα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την FTD, όπως έχουν διαμορφωθεί από το Neary και τους συνεργάτες του, σκιαγράφησαν λίγες πυρηνικές και πολυάριθμες υποστηρικτικές λειτουργίες (ο **Πίνακας 3** δείχνει αυτά τα κριτήρια για την bvFTD). Πρόσφατες έρευνες κατέδειξαν ότι αυτά τα κριτήρια χρειάζονται βελτίωση. Σε μία έρευνα βρέθηκε ότι ένα υποσύνολο των πέντε μόνο πυρηνικών και υποστηρικτικών χαρακτηριστικών - διαταραχές κοινωνικής συμπεριφοράς, στοματική συμπεριφορά, ακινησία, απουσία αμνησίας και απουσία κάποιας αντιληπτικής διαταραχής - ταξινόμησε ορθώς το 93% των ασθενών με FTD και 97% των ασθενών με AD. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι μόνο το 30% των ατόμων εκδηλώνουν και τα πέντε βασικά χαρακτηριστικά στο χρόνο της κλινικής εμφάνισης και δεν αποτελεί έκπληξη ότι τα βασικά χαρακτηριστικά αναγνώρισαν ορθώς μόνο το 79% της FTD. Καθώς αναπτύσσονται νέα κριτήρια, θα πρέπει να σημειωθεί, ότι μόνο λίγες μελέτες, που δοκιμάζουν κλινικά κριτήρια, έχουν συμπεριλάβει παθολογική επιβεβαίωση. Στην πραγματικότητα, σε κάποιες μελέτες το 15-

30% των ασθενών, που έχουν διαγνωσθεί προθανάτια με FTD, δείχνουν AD στη νεκροψία, αν και η διάγνωση είναι γενικά πολύ καλύτερη σε εξειδικευμένα κέντρα.

Πίνακας 3: Κριτήρια κατά Neary για την bvFTD

► Βασικά Διαγνωστικά κριτήρια

Σταδιακή έναρξη και πρόοδος

Πρώιμη έκπτωση στην κοινωνική διαπροσωπική συμπεριφορά

Πρώιμη έκπτωση της ρύθμισης της διαπροσωπικής συμπεριφοράς

Πρώιμη συναισθηματική επιπέδωση

Πρώιμη απώλεια ενσυναίσθησης

► Υποστηρικτικά Συμπεριφορικά Διαγνωστικά Κριτήρια

Έκπτωση στην προσωπική υγιεινή και φροντίδα

Νοητική ακαμψία και αδιαλλαξία (έλλειψη ευελιξίας)

Αφηρημάδα και ανυπομονησία

Στοματική συμπεριφορά και διατροφικές αλλαγές

Επίμονη και στερεοτυπική συμπεριφορά

Διαταραχές χρηστικής συμπεριφοράς

► Υποστηρικτικά Κριτήρια Λόγου

Πτωχός ή μη αυθόρμητος ή πιεσμένος λόγος

Στερεοτυπία στην ομιλία

Ηχολαλία

Επιμονή

Αλαλία

► Υποστηρικτικά Σωματικά Διαγνωστικά Κριτήρια

Πρωτόγονα αντανακλαστικά

Ακράτεια

Ακινησία, ακαμψία και τρόμος

Χαμηλή ή ασταθής πίεση αίματος

► Διερευνήσεις

Νευροψυχολογία: Έκπτωση στις μετωπιαίες δοκιμασίες με απουσία σοβαρής αμνησίας ή αντιληπτικής διαταραχής

Απεικόνιση εγκεφάλου (δομική ή λειτουργική): κυρίαρχη μετωπιαία ή πρόσθια κροταφική ατροφία

Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ): φυσιολογικό το συμβατικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

* όλα τα βασικά διαγνωστικά κριτήρια πρέπει να είναι παρόντα για τη διάγνωση της μετωποκροταφικής εκφύλισης. Τα υποστηρικτικά κριτήρια είναι μόνο επιβεβαιωτικά.

Νέα Διεθνή Κριτήρια για την Συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης (Behavioral Variant of Frontotemporal Degeneration- bvFTD)

- **Αν 3 από τα παρακάτω ισχύουν = δυνατή bv-FTD**
 - Πρώιμη (2-3 χρόνια) άρση αναστολών
 - Πρώιμη (2-3 χρόνια) απάθεια ή αδράνεια
 - Πρώιμη (2-3 χρόνια) απώλεια ενσυναίσθησης
 - Ψυχαναγκαστική, τελετουργική συμπεριφορά
 - Διαταραχή στις διατροφικές συνθήκες
 - Διαταραχή επιτελικών-μετωπιαίων λειτουργιών σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες με σχετική διατήρηση της μνήμης και της οπτικοχωρικής ικανότητας
- **Αν υπάρχει απεικονιστική επιβεβαίωση= πιθανή bv-FTD**
- **Αν 1 από τα παρακάτω ισχύει= σίγουρη bv-FTD**
 - Ύπαρξη γνωστής μετάλλαξης που προκαλεί τη νόσο
 - Ιστολογική επιβεβαίωση

Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia, Katya Rascovsky et al., Brain. 2011 Sep; 134(9): 2456–2477.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΩΝ ΥΠΟΤΥΠΩΝ

Συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης

Οι ασθενείς με συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης (Behavioral Variant of Frontotemporal Degeneration- bvFTD) συνήθως διαγιγνώσκονται λανθασμένα με ψυχιατρικές διαταραχές ή άλλες νευρολογικές νόσους, καθώς η εμφάνιση της νόσου περιλαμβάνει διαταραχές της συμπεριφοράς ή της προσωπικότητας. Η απάθεια και έλλειψη ενδιαφέροντος, και τα δύο πρώιμα συμπτώματα στην bvFTD, μπορεί να διαγνωσθούν λανθασμένα ως ενδείξεις κατάθλιψης. Η άρση αναστολών στην bvFTD μπορεί να παρερμηνευτεί ως μανιακό επεισόδιο, ψυχαναγκαστική διαταραχή ή διαταραχή προσωπικότητας.

Χαρακτηριστικά στοιχεία είναι η παιδικότητα, οι ακατάλληλες και μερικές φορές σεξουαλικές παρατηρήσεις, η παραβίαση των κανόνων κυκλοφορίας (ΚΟΚ), υπερβολική συσσώρευση αντικειμένων, ακατάλληλη οικειότητα με αγνώστους, έλλειψη ντροπής, περιπλάνηση, αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, επίμονες ρουτίνες με εμμονική ενασχόληση με το χρόνο και την ορθότητα, παραμέληση της προσωπικής υγιεινής, έλλειψη ζεστασιάς, αδιαφορία για την οικογένεια και έλλειψη ενσυναίσθησης και ενδιαφέροντος για τους άλλους. Αυτού του είδους οι συμπεριφορές μπορούν κάποιες φορές να οδηγήσουν σε προβλήματα με το νόμο τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στις οικογένειές τους. Η αυξημένη εμπιστοσύνη σε αγνώστους μπορεί να κάνει τους ασθενείς ευάλωτους σε σεξουαλική ή οικονομική εκμετάλλευση.

Οι στερεοτυπικές συμπεριφορές κυμαίνονται από επαναλαμβανόμενες κινητικές ρουτίνες έως σύνθετες εμμονές. Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επαναλαμβανόμενες κινήσεις, όπως τρίψιμο των χεριών, κίνηση του κορμού προς πίσω και ρουθουνίσματα, καθώς και κινήσεις που ομοιάζουν τη στοματική δυσκινησία. Οι καταναγκασμοί μπορεί να συνεπάγονται υπερβολική ακρίβεια, επαναλαμβανόμενους ελέγχους των κλειδαριών και των ρολογιών, καταμετρήσεις, και συσσώρευση. Οι αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, όπως οι ανάρμοστοι τρόποι στο τραπέζι, υπερβολικό γέμισμα του στόματος με φαγητό, υπερκατανάλωση τροφής, και καταναγκαστική κατανάλωση συγκεκριμένων ειδών τροφής, παρατηρούνται συχνά. Η λαχτάρα για γλυκά, κρέας ή άλλα αμυλούχα ή λιπαρά τρόφιμα ενδέχεται να έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση του βάρους. Η στοματική συμπεριφορά μπορεί να προκαλέσει υπερβολική πρόσληψη αλκοόλ, κάπνισμα ή κατανάλωση τσίχλας. Ενώ μερικοί ασθενείς έχουν ανησυχίες για τη σωματική τους κατάσταση στα πρώιμα στάδια, δεν έχουν καθόλου επίγνωση για τα νοητικά ή τα κοινωνικά τους προβλήματα και είναι συνήθως αδιάφοροι για τις αλλαγές στην προσωπικότητα και τις ικανότητές τους.

Σε αντίθεση με τους ασθενείς με νόσο Alzheimer (AD), οι ασθενείς με bvFTD αποδίδουν καλύτερα στις οπτικοχωρικές δεξιότητες και στην εκμάθηση νέων πληροφοριών, επειδή ο βρεγματικός και ο εσω κροταφικός

λοβός είναι σχετικά ανέπαφοι στην πρώιμη bvFTD. Οι παραισθήσεις είναι λιγότερο συχνές στην bvFTD από ό,τι στην AD ή τις παρκινσονικές άνοιες.

Η ποικιλομορφία των συμπτωμάτων της FTD οφείλεται σε εκφυλισμό διάφορων μετωπιαίων και κροταφικών περιοχών του εγκεφάλου. Η συμπεριφορική παραλλαγή της FTD φαίνεται να ξεκινά στον κογχομετωπιαίο λοβό, στην πρόσθια νήσο και στο πρόσθιο προσαγωγίο και να εξαπλώνεται σε περισσότερο ραχιαίες και πλάγιες μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου. Μία πιθανή απόδειξη για αυτήν την επιλεκτική ευπάθεια προέρχεται από πρόσφατα παθολογικά στοιχεία που καταδεικνύουν ότι οι νευρώνες του νον Ecoromo, ένας φυλογενετικά πρόσφατος τύπος κυττάρου που βρίσκεται στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στις πρόσθιες περιοχές της νήσου, χάνονται επιλεκτικά στα πρώιμα στάδια της bvFTD.

Τα συμπεριφορικά συμπτώματα, όπως η άρση αναστολών, η απάθεια και η αποκλίνουσα κινητική συμπεριφορά, είναι συνδεδεμένα το κάθε ένα από αυτά με την εκφύλιση σε συγκεκριμένες υποπεριοχές του έσω προμετωπιαίου φλοιού. Η Rankin και οι συνεργάτες της έδειξαν ότι ο δεξιός έσω κογχομετωπιαίος φλοιός και η απώλεια του όγκου του δεξιού κροτάφου ήταν στενά συνδεδεμένα με την απώλεια της ενσυναίσθησης. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με την εξασθενημένη ικανότητα ερμηνείας της έκφρασης των συναισθημάτων μέσω του προσώπου ή του λόγου. Μερικά από τα χαρακτηριστικά της FTD ενδέχεται να προκύπτουν από τη μείωση των υποδοχέων της σεροτονίνης στον κογχομετωπιαίο φλοιό, τη νήσο και το προσαγωγίο.

Σε αντίθεση με τις αλλαγές συμπεριφοράς, οι οποίες σχετίζονται με τις κογχομετωπιαίες και κροταφικές περιοχές, η αποτυχία των ασθενών που πάσχουν από bvFTD σε μετωπιαίες/επιτελικές δοκιμασίες, σχετίζεται με την ατροφία στο ραχιαίο και τις πλάγιες μετωπιαίες περιοχές. Καθώς αυτές οι πλάγιες μετωπιαίες περιοχές πλήττονται συχνά στην AD και άλλα νευροεκφυλιστικά σύνδρομα, το δυσεπιτελικό σύνδρομο μπορεί επίσης να παρατηρηθεί και σε άλλες διαταραχές και δεν εμφανίζεται μόνο στη bvFTD. Συνεπώς, η διάγνωση της FTD δε θα πρέπει να βασίζεται αποκλειστικά στα συμπτώματα δυσκολίας στις επιτελικές λειτουργίες.

Πρώιμη Προοδευτική Αφασία

Το 1982, ο Mesulam επινόησε τον όρο πρώιμη προοδευτική αφασία για να περιγράψει ασθενείς με εστιασμένη εκφύλιση στο αριστερό ημισφαίριο, οι οποίοι παρουσίαζαν είτε ρέουσα ή μη ρέουσα αφασία, χωρίς περαιτέρω νοητικά ελλείμματα, τα πρώτα δύο χρόνια έναρξης των συμπτωμάτων. Η PPA περικλείει τρεις υπότυπους: (1) προοδευτική μη ρέουσα αφασία (PNFA), (2) σημασιολογική αφασία (επίσης αποκαλούμενη και ως σημασιολογική άνοια και σημασιολογική παραλλαγή της FTD) και (3) λογοπενική αφασία (LPA). Κάθε ένας από τους τρεις υποτύπους

προκαλείται από εκφύλιση σε περιοχές στο κυρίαρχο ημισφαίριο: η PNFA σχετίζεται με εκφύλιση αριστερά περί τη σχισμή του Sylvius, ειδικά στην περιοχή γύρω από τις περιοχές Brodmann (BA) 44 και 45, η σημασιολογική αφασία σχετίζεται με την εκφύλιση του πρόσθιου κροταφικού λοβού και η LPA με την εκφύλιση γύρω από τη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού. Δύο από τις τρεις αυτές παραλλαγές, η PNFA και η SV, είναι στενά σχετιζόμενες με την FTD. Τα κλινικά τους χαρακτηριστικά συνοψίζονται στον **Πίνακα 4** και συζητούνται με περισσότερη λεπτομέρεια παρακάτω.

Πίνακας 4: Κλινικά Χαρακτηριστικά στην PNFA έναντι της SV

Χαρακτηριστικό	PNFA	SV
Λόγος	Διστακτικός και διαταραγμένος με φωνολογικά και/ή συντακτικά λάθη	Ρέων, με ανομία, με δυσκολία στην εύρεση λέξεων, παύσεις και σημασιολογικές αντικαταστάσεις
Κατονομασία	Διαταραγμένη (συχνά ήπια) με φωνολογικά λάθη	Σοβαρά διαταραγμένη με σημασιολογικά λάθη
Λεκτική Ροή	Διαταραγμένη, γράμματα > κατηγορίες	Σοβαρά διαταραγμένη, κατηγορίες > γράμματα
Επανάληψη	Διαταραγμένη, μη λέξεις > λέξεις	Φυσιολογική, το ίδιο για τις μη λέξεις
Κατανόηση		
Σημασιολογική	Φυσιολογική	Διαταραγμένη
Συντακτική	Συνήθως διαταραγμένη	Φυσιολογική
Μη λεκτικές σημασιολογικές δοκιμασίες	Διατηρημένες	Διαταραγμένες
Ανάγνωση	Σε συμφωνία με το λόγο	Επιφανειακή δυσλεξία
Μνήμη επεισοδίων	Κλινικά φυσιολογική, πτωχή σε λεκτικές δοκιμασίες	Κλινικά φυσιολογική, πτωχή σε λεκτικές δοκιμασίες

Οπτικοχωρικές ικανότητες	Καλά διατηρημένες	Καλά διατηρημένες
Επιτελικές ικανότητες	Συνήθως διαταραγμένες, ειδικά εργασίες διαλογής	Συνήθως φυσιολογικές εάν χρησιμοποιούνται μη λεκτικές δοκιμασίες
Εύρος ψηφίων	Διαταραγμένο	Φυσιολογικό

Προοδευτική μη ρέουσα αφασία (PNFA)

Στην PNFA ο αγραμματισμός, η απραξία του λόγου και οι δυσκολίες στην εύρεση των λέξεων ή η ανομία είναι τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά. Η ομιλία γίνεται με μεγάλη προσπάθεια, είναι αργή και κάποιες φορές τηλεγραφική. Η χρήση των ουσιαστικών είναι σχετικά διατηρημένη, αλλά οι ασθενείς κάνουν λάθη στον χρόνο ή στη χρήση των προθέσεων. Οι φωνολογικές παραφασίες είναι συχνές, όπως η ακατάλληλη ακολουθία των συλλαβών ή η εσφαλμένη χρήση των φωνημάτων. Οι φράσεις είναι σύντομες, γενικά μικρότερες των τεσσάρων λέξεων. Η αλληλουχία και ο χρόνος των συλλαβών μέσα στις λέξεις καθώς και ο συντονισμός των χειριών, της γλώσσας και άλλων φαρυγγικών δομών, όπως και η έναρξη εκφοράς των λέξεων, μπορούν να βλαφθούν. Η δυσκολία με την αλληλουχία των συλλαβών συχνά αναφέρεται ως απραξία λόγου. Οι ασθενείς συχνά είναι ενήμεροι των δυσκολιών της άρθρωσής τους και κάνουν πολλές προσπάθειες για τη σωστή προφορά, καθιστώντας τα λάθη διαφορετικά κάθε φορά. Προσπαθούν, επίσης, να αντισταθμίσουν τις δυσκολίες τους, επιβραδύνοντας το ρυθμό της ομιλίας τους.

Η κατανόηση διατηρείται σχετικά, ακόμη και σε στάδιο, όπου ο ασθενής δεν μπορεί πια να μιλήσει. Οι συμπεριφορικές και νοητικές ικανότητες, όπως οι χωρικές ικανότητες και η μνήμη επεισοδίων είναι σχετικά διατηρημένες στην PNFA. Μερικοί ασθενείς με PNFA εμφανίζουν προμηκική ALS, η οποία εξελίσσεται γρήγορα και καταλήγει σε δυσκολία κατάποσης. Η νευρολογική εξέταση μπορεί να καταδείξει ήπια πάρεση κάθετου βλέμματος ή ασύμμετρη απραξία άκρων, σηματοδοτώντας την εμφάνιση PSP ή συνδρόμου CBD, και εκφράζοντας ότι μπορεί η tau να είναι η υποκείμενη παθολογία. Αν και η απραξία λόγου είναι πολύ συχνή στη PNFA, υπάρχουν περιπτώσεις που προκύπτουν χωρίς αυτό το χαρακτηριστικό, και αυτό μπορεί να προβλέψει διαφορές στις περιφερικές ανωμαλίες του εγκεφάλου και της παθολογίας (**Εικόνα 1**). Η PNFA συνήθως καταδεικνύει tau παθολογία.

Σημσιολογική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης (SV)

Στη σημασιολογική παραλλαγή έχουν δοθεί και άλλοι όροι, συμπεριλαμβανομένης και της σημασιολογικής ή κροταφικής παραλλαγής της FTD, καθώς και σημασιολογική άνοια. Για το υπόλοιπο του παρόντος άρθρου θα χρησιμοποιείται ο όρος *σημασιολογική παραλλαγή*. Περιγραφόμενη πρώτα από το Snowden και τους συνεργάτες του το 1989, η SV χαρακτηρίζεται από ασύμμετρη αλλά αμφοτερόπλευρη πρόσθια κροταφική ατροφία. Οι πρόσθιοι κροταφικοί λοβοί είναι συνειρμικές περιοχές και διαδραματίζουν έναν απαρτιωτικό ρόλο στη συγκέντρωση των οπτικών, λεκτικών, ακουστικών και σωματοαισθητικών πληροφοριών σχετικά με τα αντικείμενα. Στα δεξιά, οι πρόσθιες κροταφικές περιοχές εξειδικεύονται στις οπτικές πληροφορίες ενώ ο αριστερός πρόσθιος κροταφικός λοβός ασχολείται περισσότερο με λεκτικές πληροφορίες. Έτσι, εάν η συμμετοχή είναι μεγαλύτερη στα αριστερά, στην κλινική εικόνα κυριαρχεί ένας τύπος ρέουσας αφασίας, ξεκινώντας με βαθεία ανομία και αργότερα εξελίσσεται σε γενικότερη μειωμένη επίγνωση σχετικά με τα αντικείμενα, συμπεριλαμβανομένου του τι κάνουν, που βρίσκονται, κλπ.

Εάν η εκφύλιση ξεκινά από τη δεξιά πλευρά, μπορεί να προκύψει αδυναμία σωστής αναγνώρισης γνωστών προσώπων, αν και δεν είναι πάντοτε κλινικά εμφανές. Οι περισσότεροι ασθενείς με τη νόσο στη δεξιά πλευρά έχουν κάποια ανομικά συμπτώματα και ήπια απώλεια γνώσης των αντικειμένων εξαιτίας της εξάπλωσης της νόσου στον αριστερό κροταφικό λοβό, αλλά τέτοιου είδους αφασικά συμπτώματα μπορεί να είναι δυσδιάκριτα και να περάσουν απαρατήρητα στα αρχικά στάδια. Όταν η νόσος βλάπτει κυρίως τη δεξιά πλευρά συνήθως συσχετίζεται με απώλεια ενσυναίσθησης και έλλειψη ζεστασιάς καθώς και με άρση αναστολών και άλλα συμπεριφορικά συμπτώματα έτσι ώστε οι ασθενείς με νόσο στο δεξιό πρόσθιο κροταφικό λοβό να έχουν περισσότερες ομοιότητες με εκείνους με bvFTD.

Οι ασθενείς με SV ξεχνούν το νόημα των λέξεων αλλά διατηρούν την ευφράδεια, την άρθρωση, τη φωνολογία και τη σύνταξη. Η επιφανειακή δυσλεξία και η δυσγραφία είναι συχνές. Οι ασθενείς με επιφανειακή δυσλεξία χάνουν την ικανότητά τους να διαβάζουν λέξεις, οι οποίες έχουν ακανόνιστη ορθογραφία, κι έτσι προσπαθούν να διαβάσουν αυτές τις λέξεις μετατρέποντας τα γραφήματα σε φωνήματα. Η κατηγορική ονομασία σταδιακά χειροτερεύει. Αρχικά, οι ασθενείς μπορεί να αποκαλούν ένα "κανίς" ως "σκύλο", αργότερα ως "ζώο" και τέλος ως "ένα πράγμα". Η κατανόηση των λέξεων συχνά δεν είναι καλύτερη από την ικανότητά τους να τις ανακτήσουν, έτσι που οι ασθενείς με SV συχνά θα ζητήσουν το νόημα των λέξεων που ακούν (π.χ. "ψυγείο", τι είναι αυτό;). Σε αντίθεση με τα γλωσσικά τους ελλείμματα, οι ασθενείς με SV αποδίδουν καλύτερα στις επιτελικές και οπτικοχωρικές εργασίες. Συνήθως μπορούν να αντιγράψουν τρισδιάστατα αντικείμενα. Η διατήρηση των οπτικοχωρικών ικανοτήτων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον προσανατολισμό μερικών ασθενών με SV προς τις καλλιτεχνικές δραστηριότητες. Οι ασθενείς με SV

τείνουν να έχουν περισσότερες συμπεριφορικές δυσλειτουργίες από ότι οι άλλες δύο παραλλαγές της PPA.

Η SV φαίνεται να έχει μια πιο αργή εξέλιξη και, με μέση εμφάνιση στα τέλη της δεκαετίας των 50 ή 60, η κλινική της εικόνα εμφανίζεται αργότερα από τη bvFTD ή τη PNFA. Δημογραφικά, η SV, που επηρεάζει τον αριστερό κροταφικό λοβό, είναι περισσότερο συχνή από ό,τι εκείνη που επηρεάζει το δεξιό, αλλά αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει μια προκατάληψη εξαιτίας του γεγονότος ότι οι γλωσσικές διαταραχές αναγνωρίζονται πιο εύκολα ως πιθανή διαταραχή του εγκεφάλου, και οι ασθενείς με τη νόσο του αριστερού λοβού συχνά είναι περισσότερο ενήμεροι των δυσκολιών τους, και έχοντας ως αποτέλεσμα την αναζήτηση εκτίμησης. Η SV τις περισσότερες φορές έχει ως υπόβαθρο πρωτεϊνοπαθολογία της TDP-43, αλλά περίπου το 10% των περιπτώσεων έχει AD.

Λογοπενική Προοδευτική Αφασία (LPA)

Η LPA συχνά σχετίζεται με την παθολογία τύπου Alzheimer, αλλά συζητείται εδώ καθώς είναι συχνό να συγχέεται με άλλους τύπους της PPA, συνήθως την PNFA. Όπως στην PNFA, ο λόγος στην LPA μπορεί να γίνει διστακτικός και αργός, κυρίως εξαιτίας βαθύτερων δυσκολιών στον εντοπισμό των λέξεων. Η άρθρωση των λέξεων είναι συνήθως ανέπαφη, και οι ασθενείς έχουν κανονική ροή του λόγου ανάμεσα σε περιόδους διστακτικότητας, το οποίο δεν είναι τόσο συχνό στην PNFA. Οι μεγάλες δυσκολίες στον εντοπισμό των λέξεων μπορεί να εγείρουν ανησυχίες για SV, αλλά η αναγνώριση των λέξεων στην LPA είναι συνήθως ανέπαφη, και οι ασθενείς με LPA δεν προχωρούν σε γενικευμένη σημασιολογική απώλεια.

ΕΠΙΚΑΛΥΨΕΙΣ

Μετωποκροταφική Εκφύλιση - Νόσος του Κινητικού Νευρώνα ALS

Πρώιμες καταγραφές της FTD, στη σύγχρονη εποχή, έδειξαν εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων με συμπτώματα όμοια της ALS στο 15% των ασθενών με FTD. Μετά από αναφορές σχετικά με τη συνύπαρξη της FTD και ALS, οι οικογένειες οι οποίες περιελάμβαναν άτομα με FTD καθώς και ALS καταγράφηκαν. Αυτά τα ευρήματα, μαζί με την αυξανόμενη γνώση γύρω από την ιστολογία της FTD και της ALS, δείχνουν μία ισχυρή σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο φαινομενικά ξεχωριστών διαταραχών. Πρόσφατες έρευνες καταδεικνύουν ότι περίπου το 50% των ασθενών με ALS έχει ελλείμματα σε δοκιμασίες επιτελικών λειτουργιών, με έναν μικρότερο αριθμό να παρουσιάζει συμπεριφορικές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένης της απάθειας και της άρσης αναστολών ενώ κάποιοι ασθενείς εμφανίζουν άνοια. Η FTD είναι περισσότερο συχνή στην προμηκική έναρξη παρά στην στην έναρξη από τα άκρα της ALS.

Μετωποκροταφική Εκφύλιση με Παρκινσονισμό, Φλοιοβασική Εκφύλιση και Προοδευτική Υπερπυρηνική Παράλυση

Η FTD μπορεί να σχετισθεί με τον παρκινσονισμό, αφού αυτοί οι ασθενείς έχουν περισσότερες παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις και προβλήματα μνήμης, όπως επίσης και βραδυψυχισμό, από αυτούς χωρίς παρκινσονισμό. Επιπροσθέτως, η FTD είναι κλινικά, παθολογικά και γενετικά σχετιζόμενη με δύο άτυπες παρκινσονικές κινητικές διαταραχές, τη CBD και τη PSP (**Εικόνα 1**).

Η PSP τυπικά εμφανίζεται με πρώιμες πτώσεις, με κάθετη υπερπυρηνική παράλυση βλέμματος και αξονική/αυχενική δυσκαμψία, αλλά δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ασθενείς με με αυτόν τον τρόπο. (**Πίνακας 5**). Νοητικές και συμπεριφορικές ανωμαλίες στην PSP είναι συχνές και εμφανίζονται παρόμοια με την FTD. Αυτά τα μη-κινητικά προβλήματα μπορεί κάποιες φορές να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων. Παρότι η ανταπόκριση στη ντοπαμινεργική θεραπεία στην PSP δεν είναι τόσο ισχυρή όπως στη PD, κάποιοι ασθενείς πιθανώς να ωφεληθούν.

Πίνακας 5: Κριτήρια για τη Κλινική Διάγνωση της PSP

► Υποχρεωτικά Κριτήρια Ένταξης

Προοδευτική πορεία της νόσου

Κάθετη υπερπυρηνική παράλυση με διαταραχή της κάθετης βλεμματικής κίνησης

Σοβαρή αστάθεια με ανεξήγητες πτώσεις

► Υποχρεωτικά Κριτήρια Αποκλεισμού

Ιστορικό εγκεφαλίτιδας

Ψευδαισθήσεις

Πρώιμα ή προεξάρχοντα παρεγκεφαλιδικά σημεία

Μη ιατρογενής δυσαυτονομία

Μονόπλευρη δυστονία

Σύνδρομο ξένου χεριού

Πρώιμη φλοιώδης άνοια (αμνησία και/ή αφασία, απραξία ή αγνωσία)

Εστιακή βλάβη σε νευρολογική εξέταση ή σε αξονική τομογραφία

Η κλινική εικόνα της CBD μπορεί να είναι ακόμη πιο μεταβλητή. Η CBD ορίζεται συνήθως ως μία διαταραχή της κίνησης ασύμμετρα, με φλοιώδη

απώλεια των αισθήσεων και το σύνδρομο των ξένων άκρων (**Πίνακας 6**). Δυστυχώς, πολλές από τις μελέτες που περιγράφουν τη CBD δε βασίζονται σε περιπτώσεις αποδεδειγμένης παθολογίας. Σειρά από παθολογικά αποδεδειγμένες περιπτώσεις έχουν δείξει ότι η κλινική εικόνα της CBD μπορεί συχνά να περιλαμβάνει συμπτώματα του μετωπιαίου λοβού όπως η εκφραστική αφασία και συμπεριφορικές διαταραχές, χαρακτηριστικό της FTD. Όπως στη PSP, αυτά μπορεί να προηγούνται των κινητικών προβλημάτων για μερικά χρόνια.

Πίνακας 6: Κλινικά Διαγνωστικά Κριτήρια για τη CBD

► Ιστορικό και Εκδήλωση

Ασυμμετρική εκδήλωση

Σταδιακή έναρξη και σταδιακή εξέλιξη

Μη παρατεταμένη ανταπόκριση σε ντοπαμινεργική θεραπεία

► Κινητικά Συμπτώματα

Σύνδρομο ακινησίας - ακαμψίας

Μυόκλονος

Δυστονία

► Κιναισθητηριακά συμπτώματα

Απραξία

Σύνδρομο ξένων άκρων

Φλοιώδης απώλεια αισθήσεων

► Νοητικά Συμπτώματα

Ενδείξεις μετωπιαίας-επιτελικής δυσλειτουργίας

Οπτικοχωρικά ελλείμματα και ελλείμματα επεξεργασίας αριθμών

Γλωσσική έκπτωση, μη ρέουσα προοδευτική αφασία

Η CBD και η PSP είναι παθολογικά συνδεδεμένες γιατί και οι δύο έχουν συσσώρευση της σχετιζόμενης με τους μικροσωληνίσκους tau πρωτεΐνης (MAPT), όπως περίπου και το 50% των ασθενών με FTD. Αυτό μπορεί να

εξηγεί την κλινική επικάλυψη των διαταραχών αυτών (**Εικόνα 1**). Στην πραγματικότητα, μερικοί ασθενείς με συμπτώματα της PSP τελικά καταδεικνύουν CBD σε νεκροψίες. Η σχέση μεταξύ της κλινικής εικόνας και της παθολογικής αιτιολογίας παραμένει ακόμη να αποσαφηνιστεί. Ενώ οι περισσότεροι ασθενείς με κλινικά συμπτώματα της PSP εν τέλει δείχνουν παθολογία που σχετίζεται με ΜΑΡΤ, ένας σημαντικός αριθμός επίσης εμφανίζει διπλή παθολογία που περιλαμβάνει αλλαγές τύπου ΑΔ. Επίσης, το κλινικό σύνδρομο της CBD μπορεί να προκληθεί από μία από τις υποκείμενες παθολογίες, συμπεριλαμβανομένης της CBD, ΑΔ, FTD και ακόμη και τη νόσο Creutzfeldt-Jakob. Αναγνωρίζοντας τη διαγνωστική αβεβαιότητα σχετικά με τη CBD, κάποιοι ειδικοί έχουν ξεκινήσει να χρησιμοποιούν τον όρο *φλοιοβασικό σύνδρομο* για να αναφερθούν σε αυτό το κλινικό σύνδρομο.

Επειδή η ALS, CBD ή η PSP μπορεί να συνοδεύει όλους τους υπότυπους της FTD, μία νευρολογική εξέταση θα πρέπει να περιλαμβάνει μία λεπτομερή νευρομυϊκή εξέταση καθώς και εξετάσεις για παρκινσονισμό, απραξία και ανωμαλίες του βλέμματος.

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο δεκαετιών, παρουσιάστηκε τεράστια πρόοδος στην κατανόησή μας για την FTD. Οι παθολογικές αλλαγές περιλαμβάνουν ατροφία στους μετωπιαίους και τους κροταφικούς πρόσθιους λοβούς, σε μακροσκοπικό επίπεδο, και γλοιώση, έγκλειστα, διογκωμένους νευρώνες και κενοδοπιώδη εμφάνιση, σε μικροσκοπικό επίπεδο. Στις περισσότερες περιπτώσεις η παθολογία της FTD μπορεί να ταξινομηθεί ως ταυοπάθεια και TDP-43 πρωτεϊνοπάθεια. Ένα μικρό ποσοστό σχετίζεται με άλλες παθολογίες. Τα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, μαζί με τη σύγχρονη μοριακή και γενετική κατανόηση των ποικίλων υποτύπων της FTD, συνοψίζονται στο **Σχήμα 1** και στον **Πίνακα 1**. Καθώς η κατανόηση της μοριακής βάσης της FTD εξελίσσεται, είναι πιθανό να υπάρξει περαιτέρω μοριακή και παθολογική κατηγοριοποίηση.

Ταυοπάθειες

Το κύριο ιστολογικό χαρακτηριστικό αυτής της ομάδας είναι η παρουσία των ταυ εγκλείστων στους νευρώνες και/ή στα νευρογλοιακά κύτταρα. Η ταυ είναι μια σχετιζόμενη με μικροσωληνίσκους πρωτεΐνη (ΜΑΡΤ) που σταθεροποιεί τους μικροσωληνίσκους και προάγει τη συγκρότησή τους συνδέοντάς τους με την τουμπουλίνη. Η ταυ έχει έξι διαφορετικές ισομορφές. Οι τρεις ισομορφές περιέχουν τρεις microtubule-binding επαναλήψεις (3R), και οι άλλοι περιέχουν τέσσερις επαναλήψεις (4R). Περίπου οι μισοί ασθενείς με FTD εμφανίζουν έγκλειστα ταυ στη νεκροψία, που μπορεί αρχικά να αποτελούνται από 3R ταυ, 4R ταυ ή ένα συνδυασμό και των δύο. Η CBD και η PSP είναι πρωταρχικά 4R ταυοπάθειες (**Εικόνα 1** και **Πίνακας 1**).

TAR DNA-Binding Protein 43 Πρωτεϊνοπάθειες

Πολλές περιπτώσεις της FTD εμφανίζουν έγκλειστα με ουμπικουϊτίνη στη νεκροψία και ονομάστηκαν μετωποκροταφική λοβώδης εκφύλιση με ubiquitin proteasome system-immunoreactive changes (FTLD-U). Το 2006, η TDP-43 αναγνωρίστηκε ως μία από τις σημαντικότερες ουμπικιτινιωμένες πρωτεΐνες στην FTLD-U. Ως εκ τούτου, αυτές οι νόσοι έγιναν γνωστοί ως TDP-43 πρωτεϊνοπάθειες. Μελέτες νεκροψίας δείχνουν ότι περίπου οι μισοί ασθενείς με FTD παρουσιάζουν ανοσοαντιδράσεις θετικές στη TDP-43, οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στους νευρώνες της οδοντωτής έλικας του ιππόκαμπου και σε μικρούς νευρώνες του μετωπιαίου και του κροταφικού φλοιού. Η TDP - ανοσοαντιδραστικότητα μπορεί επίσης να παρουσιαστεί στην AD (περίπου σε ποσοστό 25%) και σε άνοια με σωμάτια Lewy. Όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**, οι TDP-43 πρωτεϊνοπάθειες μπορούν να υποδιαιρεθούν ανάλογα με τη μορφολογία και τη θέση των εγκλείστων, και αυτά τα πρότυπα συσχετίζονται με την κλινική εικόνα.

Άλλα έγκλειστα

Σε σπάνιες περιπτώσεις, η FTD μπορεί να συνδέεται με άλλους τύπους εγκλείστων, που περιλαμβάνουν πρωτεΐνες, όπως η συντηγμένη σε σάρκωμα (FUS) πρωτεΐνη, τα νευρωνικά ενδιάμεσα νημάτια, την πρωτεΐνη που περιέχει valosin και charged multivesicular body protein 2B (**Πίνακας 1**).

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Οι περισσότερες περιπτώσεις της FTD φαίνεται να είναι σποραδικές. Περίπου το 10% της FTD προκαλείται από γενετική μετάλλαξη με αυτοσωμικό κυρίαρχο πρότυπο κληρονομικότητας. Ένα μεγαλύτερο ποσοστό (περίπου το 30 με 40%), ωστόσο, έχει οικογενειακό ιστορικό σχετικών προβλημάτων, συμπεριλαμβανομένων της άνοιας, ψυχιατρικών διαταραχών και κατάχρησης ουσιών, χωρίς όμως ένα σαφές πρότυπο κληρονομικότητας. Αυτό υποδηλώνει ότι μπορεί να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες, ιδιαίτερα γονίδια, που επηρεάζουν την εμφάνιση της σποραδικής FTD. Η bvFTD και η FTD-ALS παρουσιάζουν το ισχυρότερο οικογενειακό πρότυπο, με την SV να είναι η λιγότερο οικογενής και την PNFA στο ενδιάμεσο.

Αρκετές γονιδιακές θέσεις έχουν σχετισθεί με την FTD (πιο συχνά στα χρωμοσώματα 17, 9 και 3) και έτσι μεταλλάξεις σε δύο γονίδια, tau και progranulin, όσο και στο χρωμόσωμα 17, αντιπροσωπεύουν τις περισσότερες περιπτώσεις γνωστών μεταλλάξεων. Άλλες λιγότερο διαδεδομένες μεταλλάξεις απαριθμούνται στον **Πίνακα 1**. Εξαιτίας της δυσκολίας στη διάγνωση της FTD, ο κλινικός γενετικός έλεγχος μπορεί να φανεί χρήσιμος και ως εκ τούτου θα πρέπει να προτείνεται, ιδιαίτερα σε

ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό, αλλά βέβαια, θα πρέπει να πάντοτε να γίνεται με την κατάλληλη συμβουλευτική.

Ταυ (MART)

Το 1998, ο Hutton και οι συνεργάτες του αναγνώρισαν μεταλλάξεις στο γονίδιο MART στο χρωμόσωμα 17 ως αιτία της μετωποκροταφικής εκφύλισης με παρκινσονισμό (FTDP-17). Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο MART είναι υπεύθυνες για το 5 έως 10% όλων των περιπτώσεων με οικογενειακό ιστορικό. Οι MART μεταλλάξεις αυξάνουν τη φωσφορυλίωση της ταυ και προάγουν τη συγκρότησή της σε αδιάλυτα ινίδια. Οι ασθενείς με ταυ μεταλλάξεις εμφανίζονται με μετωποκροταφική εκφύλιση/αφασία με ή χωρίς παρκινσονισμό.

Progranulin

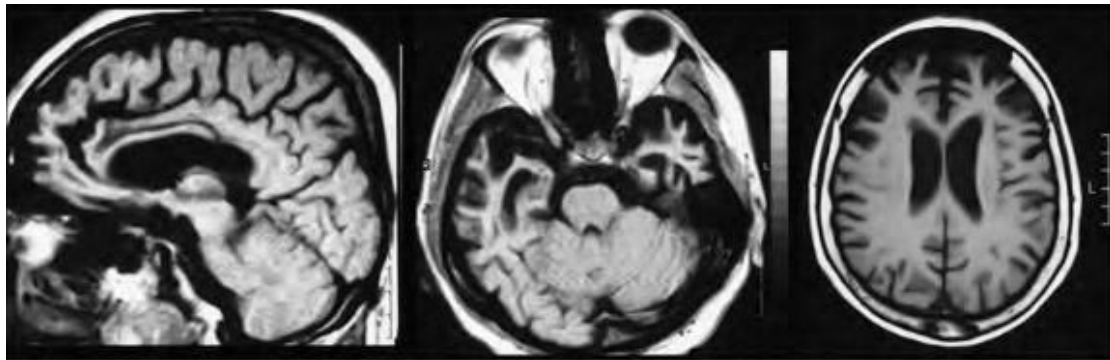
Το δεύτερο και πιο πρόσφατα ανακαλυφθέν γονίδιο που σχετίζεται με την FTD, επίσης κωδικοποιημένο στο χρωμόσωμα 17, είναι γνωστό ως progranulin (PGRN).

Οι μεταλλάξεις στο PGRN προκαλούν το 5 έως 10% όλων των περιστατικών με οικογενειακό ιστορικό. Όλες οι PGRN μεταλλάξεις προκαλούν μετρήσιμα χαμηλά επίπεδα progranulin στο πλάσμα. Αυτό είναι το πρώτο γνωστό παράδειγμα μιας νευροεκφυλιστικής ασθένειας, με έναρξη στην ενήλικη ζωή. Η κλινική εικόνα εμφανίζεται συνήθως στην πέμπτη ή έκτη δεκαετία με bvFTD ή αφασία με ή χωρίς παρκινσονισμό. Ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με μετάλλαξη στο PGRN, λαμβάνουν άλλες κλινικές διαγνώσεις (PPA, AD, CBD ή Άνοια με σωματίδια Lewy).

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ

Η δομική νευροαπεικόνιση (MRI) είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της FTD. Κάθε κλινικό σύνδρομο σχετίζεται με ένα συγκεκριμένο πρότυπο ή ατροφία. Η bvFTD χαρακτηρίζεται από εστιασμένη παθολογία αμφοτερόπλευρα σε μετωπιαίες και πρόσθιες κροταφικές περιοχές, με τις πρώτες αλλαγές να εμφανίζονται στις έσω μετωπιαίες δομές που είναι σχετικά ανέπαφες κατά τη διάρκεια του φυσιολογικού γήρατος (**Εικόνα 2**).

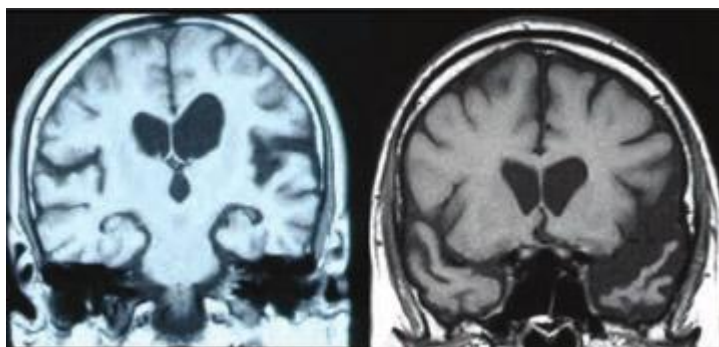
Εικόνα 2



T-1 weighted απεικόνιση μαγνητικής τομογραφίας (εγκάρσια, οβελιαία) οι οποίες καταδεικνύουν ατροφία του μετωπιαίου και κροταφικού λοβού σε μια περίπτωση σοβαρού υπότυπου μετωποκροταφικής εκφύλισης συμπεριφορικής παραλλαγής.

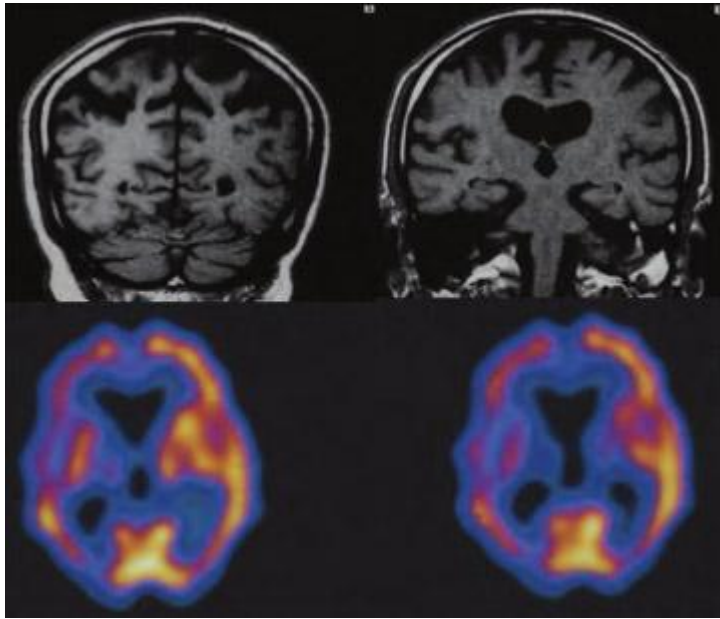
Στην PNFA συνήθως παρουσιάζεται ατροφία στην αριστερή κάτω μετωπιαία, περιοχή της νήσου και στις περιοχές περί τη σχισμή του Sylvius (**Εικόνα 3**, αριστερά). Η SV συσχετίζεται με ατροφία στην αριστερή πρόσθια κροταφική περιοχή (**Εικόνα 3**, δεξιά) και αυτή κατόπιν εξαπλώνεται στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο και τις δεξιές πρόσθιες κροταφικές περιοχές. Η ατροφία του μεσεγκέφαλου είναι χαρακτηριστικό της PSP. Τυπικά, η ασύμμετρη ατροφία στους ραχιαίους μετωπιαίους και βρεγματικούς λοβούς λέγεται ότι συσχετίζεται με τη CBD (**Εικόνα 4**). Ωστόσο, πολλές τέτοιες περιπτώσεις παρουσιάζουν μη-CBT παθολογία στην νεκροψία και έτσι η χρησιμότητα αυτών των ευρημάτων είναι προς στιγμήν υπό διερεύνηση.

Εικόνα 3



Η κατανομή της ατροφίας περιλαμβάνει διαφορετικές περιοχές στη σημασιολογική παραλλαγή και στην προοδευτική μη ρέουσα αφασία. Η αριστερή απεικόνιση δείχνει αριστερή πέριξ της σχισμής του Sylvius ατροφία και σχετικά διατηρημένο τον κροταφικό λοβό σε έναν ασθενή με προοδευτική μη ρέουσα αφασία. Δεξιά, σε στεφανιαία τομή από έναν ασθενή με σημασιολογική παραλλαγή δείχνει σοβαρή ατροφία στις κροταφικές περιοχές κι σχετικά διατηρημένους μετωπιαίους λοβούς.

Εικόνα 4



T-1 MRI εικόνες (στεφανιαίες τομές) και εικόνες υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) σε ασθενή με φλοιοβασική εκφύλιση. Πάνω, η MRI καταδεικνύει αμφοτερόπλευρη μετωπιαία και βρεγματική ατροφία και, κάτω, η SPECT δείχνει μετωποβρεγματική υποαιμάτωση ασύμμετρης αριστεράς όψης και βασικών γαγγλίων.

Η λειτουργική απεικόνιση είναι πολύ χρήσιμη στη διάγνωση της FTD. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες τεχνικές είναι η SPECT, για τη μέτρηση της ροής αίματος και η fluorodeoxyglucose (FDG)-PET, για τη μέτρηση του μεταβολισμού της γλυκόζης. Αυτές οι τεχνικές ουσιαστικά δείχνουν τη μειωμένη ροή αίματος και το μεταβολισμό στην FTD στις ίδιες περιοχές όπου η MRI καταδεικνύει ατροφία. Η συσχετιστική αξία αυτών των λειτουργικών τεχνικών σε σχέση με τη δομική απεικόνιση εξακολουθεί να είναι υπό εξέταση.

Η PET απεικόνιση με το Pittsburgh compound B (PiB) έχει καταστήσει δυνατή την αναγνώριση των αποθεμάτων του Αβ-αμυλοειδούς, χαρακτηριστικό της AD, *in vivo*. Αν και η PiB-PET είναι φυσιολογική στην FTD, μπορεί να βοηθήσει τη διαγνωστική διαδικασία, με τον εντοπισμό των ασθενών με όμοια εικόνα με την FTD, οι οποίοι έχουν Αβ-αμυλοειδές, που υποδηλώνει AD παθολογία.

ΑΛΛΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

Ηλεκτροφυσιολογικές Μέθοδοι

Οι ηλεκτροφυσιολογικές μέθοδοι δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς στην FTD αλλά τα χαρακτηριστικά του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (ΗΕΓ) μπορούν να διαφοροποιήσουν την FTD από την AD με μία ακρίβεια που κυμαίνεται

μεταξύ του 85 και 93% (**Πίνακας 7**). Σε μία μελέτη, μια ομάδα υποκειμένων με παθολογικά αποδεδειγμένη FTD όψιμης έναρξης είχαν φυσιολογικά ΗΕΓ, ενώ σε αυτούς με FTD πρώιμης έναρξης τα ΗΕΓ είχαν μικρές και διαφορετικές ανωμαλίες.

Πίνακας 7: Πιθανοί βιολογικοί δείκτες για μετωποκροταφική λοβώδη εκφύλιση

Μέθοδος	Χαρακτηριστικά
Νευροψυχολογική δοκιμασία	Πτωχή επίδοση σε δοκιμασίες επιτελικών λειτουργιών, κοινωνικής ενσυναίσθησης, προσοχής/συγκέντρωσης και/ή γλωσσικές αλλά σχετικά φυσιολογική επίδοση σε δοκιμασίες μνήμης και οπτικοχωρικής λειτουργίας.
Ανίχνευση πρωτεΐνης από το αίμα	Χαμηλά επίπεδα προγκρανουλίνης ή TDP43 στο αίμα, υποδεικνύοντας την παρουσία TDP πρωτεϊνοπάθειας.
Ανίχνευση πρωτεΐνης από εγκεφαλονωτιαίο υγρό	Μη φυσιολογικά επίπεδα της tau, αμυλοειδούς, προγκρανουλίνης, ή της TDP-43
Ανίχνευση μιας μετάλλαξης ή ενός συνδυασμού γενετικών δεικτών (απλότυπος)	Μετάλλαξη σε γονίδια μικροσωληνίσκων σχετιζόμενων με την πρωτεΐνη tau (MAPT), ή μετάλλαξη στη προγκρανουλίνη (PGRN) ή του tau απλότυπου.
Ογκομετρικές αλλαγές στη μαγνητική τομογραφία (MRI), ή σε νέες τεχνικές που απεικονίζουν τη λευκή ουσία (DTI)	Δεξιά ή αμφοτερόπλευρη μετωπιαία ατροφία σχετική με τη συμπεριφορική παραλλαγή της μετωποκροταφικής εκφύλισης ή αριστερή πρόσθια ατροφία του κροταφικού λοβού σχετική με τη σημασιολογική παραλλαγή, ή αριστερή ατροφία περί τη σχισμή του Sylvius σχετική με προοδευτική μη ρέουσα αφασία

<p>Τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) ή τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) ή amyloid-binding Pittsburgh compound B (PiB) PET</p>	<p>Ένα συγκεκριμένο πρότυπο υπο-μεταβολισμού, εξαρτώμενο από τον υποτύπο της FTD, σε fluorodeoxyglucose (FDG) PET ή υποαϊμάτωση στο SPECT. Η PiB PET επιτρέπει την ανίχνευση της παρουσίας του Αβ αμυλοειδούς στον εγκέφαλο, υποδεικνύοντας τη νόσο Alzheimer.</p>
--	--

Δείκτες του εγκεφαλονωτιαίου υγρού

Οι μετρήσεις της ταυ και του Αβ-αμυλοειδούς στο ENY φαίνονται πολλά υποσχόμενες για τη διαφοροδιάγνωση της FTD από την AD. Η ταυ στο ENY και η αναλογία της ταυ προς την Αβ42 είναι σημαντικά μικρότερη στην FTD από την AD. Η αναλογία ταυ/Αβ42 διαφοροποιεί την FTD από την AD με μία ευαισθησία του 79 έως 90% και ειδικότητα 65 έως 97%.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η διαχείριση της FTD είναι προς το παρόν συμπτωματική. Δεν έχουν εγκριθεί θεραπείες, αλλά οι αναστολείς εκλεκτικής επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορούν να μειώσουν την άρση αναστολών, την υπερφαγία και τις επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές. Μικρές δόσεις τρανζοδόνης ή άτυπα αντιψυχωσικά μπορούν να βοηθήσουν με τα προβλήματα υπερδιέγερσης. Οι αναστολείς χολινεστεράσης δε συνιστώνται για την FTD, καθώς μπορεί να προκαλέσουν διέγερση. Η μεμαντίνη είναι υπό έρευνα για τη χρήση της στην FTD. Μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις, όπως οι ομάδες υποστήριξης για τους φροντιστές και συμπεριφορικές παρεμβάσεις συνιστώνται.

Η αυξημένη γνώση γύρω από τους μοριακούς μηχανισμούς στην FTD έχει αναγνωρίσει νέους στόχους για νέες θεραπείες, όπως είναι η ταυ ή TDP43 πρωτεΐνες.