

Demence medicīnas skatījumā

<https://doi.org/10.22364/lmava.duc.24.01>

Frontotemporaalsagara degenerātsioonis

Katrin Gross-Paju

Tallinn Tervisetehnoloģiate instituu

Frontotemporaalsagara degenerātsioon (*frontotemporal degeneration* – FTD) on kliiniliselt, geneētiselt ja neuropatoloģiselt heteroģenne sūndroom. FTD kliinilised sūndroomid on progresseeruv afaasia, eeskātt tāidesaatvate funktsioonis progresseeruv kahjustus ning kāitumismuutused. Viimasel ajal on kirjeldatud ka uusi fenotūūpe, nagu progresseeruv supranukleaarne halvatus (*progressive supranuclear palsy* – PSP) ja kortikobasaalne sūndroom (*corticobasal syndrome* – CBS), sageli erinevates kombinātsioonis. Inklusioonkehakeste mūopaatia vūib samuti harva olla osa FTD fenotūūbist. FTD on kūūge tavalisem noore ea algusega (< 65 aasta) dementsus, mis moodustab 3–26% kūūikidest dementsustest erinevate teadusuuringute andmete. Oluline on teada, et ehkki FTD-d peetakse noore ea algusega dementsuseks, siis kūūge sagedamini diagnoositakse FTD-d 70 ja 84 eluaasta vahel, kūūrgeim haigestumus on 71-aastastel, mis viitab vajadusele mūūelda FTD ka teistes vanusegruppides kui kliiniline pilt viitav FTD-le. Perekonna anamnees on kirjeldatud 25–50% FTD patsientidest. Reeglina esineb autosoom-dominantne pārilikkuse tūūp. Seega FTD kahtluse korral on nāidustatud geneētiseld uuringud.

Vūtmesūnād: frontotemporaalsagara degenerātsioon, dementsus, afaasia, kāitumismuutused

Epidemioloģia

Frontotemporaalsagara degenerātsioon (*frontotemporal degeneration* – FTD) on kliiniliselt, geneētiselt ja neuropatoloģiselt heteroģenne sūndroom [1]. FTD kliinilised sūndroomid on progresseeruv afaasia, eeskātt tāidesaatvate funktsioonis progresseeruv kahjustus ning kāitumismuutused [2, 3]. Viimasel ajal on kirjeldatud ka uusi fenotūūpe, nagu progresseeruv supranukleaarne halvatus (*progressive supranuclear palsy* – PSP) ja kortikobasaalne sūndroom (*corticobasal syndrome* – CBS),

sageli erinevates kombinatsioonides [3–5]. Inklusioonkehakeste müopaatia võib samuti harva olla osa FTD fenotüübist [4].

Esimest afaasia ning presensiilse dementsusega patsienti kirjeldas psühhiaater Arnold Pick 1892. aastal. Kirjeldatud patsiendil oli progresseeruv afaasia, peaaegu sagarate atroofia ja preseniilne dementsus. Psühhiaater ja neuroloog Alois Alzheimer näitas, et patoanatomiline muutus oli seotud nn Picki kehakestega ja kaua aega diagnoositi FTD-d Picki haigusena [3]. 1986. aastaks oli Picki haigus jäänud tagaplaanile ning arvati, et see haigus suurt tähtsust ei oma. Suurt osa dementsustest seostati Alzheimeri haigusega ning vaskulaarse kahjustusega. Alates 1986. aastast on FTD teadusuuringute osakaal oluliselt suurenenud [6].

FTD on kõige tavalisem noore ea algusega (< 65 aasta) dementsus, mis moodustab 3–26% kõikidest dementsustest erinevate teadusuuringute andmetel [2]. FTD haigestumus on kõige madalam Hollandis 0,44 [7], 1,61 Ühendkuningriigis, [8] kõige kõrgem Soomes 8,14 (kõik andmed on 100 000 inimaasta kohta) [7]. FTD levimus on 10,8/100 000 Ühendkuningriigis ja Euroopas [5]. Oluline on teada, et ehkki FTD-d peetakse noore ea algusega dementsuseks, siis kõige sagedamini diagnoositakse FTD-d 70 ja 84 eluaasta vahel, kõrgeim haigestumus on 71-aastastel [5, 7].

FTD prognoos on tõsine. Üldine elulemus on 4,7 aastat. Elulemus sõltub domineerivast sündroomist. Kõige lühem elulemus – 2,9 aastat – on PSP sündroomiga patsientidel ja kõige pikem – 5–9 aastat – progresseeruva afaasia korral [5].

1. FTD kliiniline pilt

Klassikaliselt on FTD-l kaks tüüpilist fenotüüpi: käitumisvariant ja afaasiatega kulgev variant.

FTD käitumisvariant (*Behavioral variant FTD* – bvFTD) on kõige tüüpilisem ja esineb umbes 40% juhtudest [7]. BvFTD-le on tüüpilised varajased isiksuse muutused, pidurdamatus või apaatia ning varajane empaatia kadumine. Vastavalt diagnoosikriteeriumitele peab olema tegemist süvenevate käitumis- või kognitiivsete häiretega. Ka peab esinema vähemalt kolm järgnevatest kliinilistest sündroomidest, et FTD diagnoosida: varajane (esimese kolme aasta jooksul) tekkinud käitumise pidurdamatus, apaatsus või inertsus, sümpaatia ja empaatia kaotus, korduvad stereotüüpsed ja kompulsiivsed ritualistlikud käitumismustrid, hüperoraalsus, ja söögitavade muutused, kahjustus täidesaatvates funktsioonides; samas suhteliselt säilinud mälu ning nägemisruumilised võimed. FTD diagnoositakse, kui kolm eeltoodud kriteeriumit on täidetud [9]. Uued, täiendatud kriteeriumid [9] on hea tundlikkuse 95% ja spetsiifilisusega võimaliku bvFTD diagnoosimiseks [9, 10].

Käitumise pidurdamatus tähendab sobimatut käitumist erinevates sotsiaalsetes situatsioonides, samuti ka impulsiivset raha kulutamist ja raha laenamist võõrastele, mis võib tekitada olulisi rahanduslikke probleeme [3]. Apaatia tähendab vähenenud huvi sotsiaalse suhtlemise ja igapäeva elu tegevuste vastu, samuti

isiklikust hügieenist mitte hoolimist. Kliiniliselt on apaatia sarnane depressioonile, mistõttu on neid varajases staadiumis raske eristada. Empaatia- ja sümpaatiavõime kadumine tähendab lähedaste inimeste emotsioonide ja tunnete mõistmise võime kadu [3]. Praktikast on erinevaid situatsioone, kus patsient näitab täielikku ükskõiksust pereliikmete probleemide osas. Stereotüüpsed ja ritualistlikud käitumismustrid on tavalised. Vahel võivad tekkida joomasööstud või buliimia [3]. Näiteks muutus üks meie patsientidest krooniliseks alkohoolikuks 60-aastasena ja lähedased pidasid tema käitumismuutuste põhjuseks suurenenud alkoholi tarvitamist. Mõnedel patsientidel tekib valutundlikkuse alanemine, mis võib põhjustada põletuste teket. Samal ajal võib olla ebanormaalselt äge reaktsioon kergele puudutusele või suurenenud tundlikkus temperatuuri muutustele [6]. Teine klassikaline fenotüüp on afaasia. Primaarsete afaasiade diagnoosikriteeriumid avaldati 2011. aastal [11]. Kõnega seotud fenotüübid esinevad 29% juhtudest [7]. Peamiselt kirjeldatakse kahte tüüpi afaasiat. Mittevoolav primaarne progresseeruv afaasia esineb 12,36% juhtudest [7] ja 8,61% esineb primaarse afaasia semantiline variant (svPPA) [3, 7, 12]. Motoorse e. inglise keelses tõlkes „mittevoolava“ (*non-fluent variant of Primary Progressive Aphasia – nfPPA*) afaasia korral on kõne häiritud, aeglane ja lühikeste lausetega. Agrammatism ja kõneapraksiad võivad, aga ei pruugi esineda [6, 13]. Kõne mõistmine on säilinud [6, 12].

Lisaks võib esineda ka isoleeritud primaarne progresseeruv kõne apraksia. Primaarse kõne apraksia korral on patsiendil ainult motoorne kõnehäire ilma keeleprobleemideta. Mittevoolava afaasia ja puhta kõne apraksia eristamine on keeruline ja sageli esinevad nad koos [12]. Kui patsiendil on sensoorne e. semantiline afaasia variant (*semantic variant Primary Progressive Aphasia – svPPA*), siis on kõne vaba, kuid ilma tähenduseta. Kahjustatud on sõnade, objektide ja teiste sensoorsete tajude mõistmine [3, 12].

Aeglaselt progresseeruvast, kõne vähenemisega seotud motoorsest afaasiast on alguses lähedastel raske aru [12]. Ka aeg sümptomite tekkest kuni diagnoosini on pikk – 3,5 aastat [8]. Progresseeruv mõistetamatu kõne, mis on iseloomulik sensoorsele afaasiale (svPPA) on ka lähedastele ilmsem ja diagnoositakse 1,4 aastat pärast sümptomite teket [5].

Kliinilises praktikast pole kirjeldatud sündroomid nii selged, ja sageli näeme sündroomide kattumist ning koosinemist [12]. Primaarset progresseeruvat afaasiat diagnoositakse sel juhul, kui afaasia on esimese kahe aasta jooksul domineerivaim probleem [3] ja ei esine varajasi käitumismuutusi [14]; need tekivad haiguse käigus [12]. Samas on kirjeldatud ka patsiente, kellel on progresseeruva afaasia ja käitumismuutuste teke samaaegne [15]. Hiljuti kirjeldati vanemas eas tekkivat eeskätt amnestilist sündroomi, mille patoloogilised muutused on FTD-le tüüpilised. Täna veel ei ole selge, kas ka see alatüüp on osa FTD spektrist või ei [12, 16].

2. Kognitiivne düsfunktsioon

Neuropsühholoogiline hindamine on määrava tähtsusega diagnostilises protsessis. Testimisel peab hindama tähelepanu, keelt, nägemisruumilisi, täidesaatvaid ja sotsiaalseid kognitiivseid võimeid [12].

Peamiselt on kahjustatud täidesaatvad funktsioonid. Igapäevases elus tähendab see probleeme planeerimise ja otsustamisega. Formaalse neuropsühholoogilise testimise käigus ilmnevad suured probleemid väga erinevate täidesaatvate funktsioonide osas nagu tähelepanu, abstraherimine, planeerimine ja ülesannete järjestamine. Reeglina on kahjustatud verbaalne voolavus ja propositsiooniline kõne. Näiteks patsiendid ei algata vestlust ning vastavad lühilausestega. Kõnes võib esineda perseveratsioone. Samuti on häiritud emotsioonide ja sotsiaalse konteksti tajumine [6].

Käitumisvariandi (bvFTD) korral on kõige tundlikumad verbaalse voolavuse, pidurduse ja otsustamisega seotud ülesanded. Ka sotsiaalse konteksti mõistmisega seotud funktsioonid on väga kahjustatud, kuid episoodiline mälu võib olla säilunud. Tüüpiliselt on hästi säilunud ka ruumiline mälu, joonistamine, ruumis orienteerumine [12].

Kliinilises praktikas kasutatakse vaimse seisundi miniuuringut (VSMU) ja Montreal Cognitive Assessment (MoCA) teste sõelumisuuringuna, kuid sageli on vajalikud põhjalikud neuropsühholoogilised testid diagnoosi kinnitamiseks [17].

3. Motoorsed sümptomid

Parkinsonistlik sündroom esineb enam kui 26–50% juhtudest [5, 7]. Kõige tavalisem sündroom on progresseeruv supranukleaarne halvatus (PSP) ja kortikobasaalne sündroom (CBS), mis esineb 10% juhtudest [7]. CBS-le on iseloomulik asümmeetriline parkinsonism “võõra jäseme” sündroomi, düstoonia ja kortikaalsete sündroomidega. PSP-le on iseloomulik vertikaalne vaatehalvatus, aeglased vertikaalsed sakaadid, varajane (esimese aasta jooksul) väljendunud posturaalne ebastabiilsus kukkumistega [18]. Samuti on tavaline väljendunud apaatia, impulsiivsus ja käitumismuutused [3].

Võimalikule seosele FTD ja motoneuroni haiguse (*motor neurone disease* – MND) vahel viidati juba 1980. aastal [19] ja tänaseks on seda seost kinnitanud mitmed uuringud [3, 20–22]. MND haigus koos FTD-ga on klassikalise kliinilise pildiga – esinevad nii ülemise kui alumise motoneuroni kahjustuse sümptomid. Sümptomid võivad olla väga erineva raskusega. Kirjeldatakse nii väga kerge kui väga raske kuluga fenotüüpe [3, 22]. Kerged lihassümptomid esinesid 30% ja kliiniliselt kindel motoneuroni sündroom esineb 6–12,5% [7, 22].

Psühhiaatrilised sümptomid on FTD korral suhteliselt ebatavalised. Siiski esinevad teatud genotüüpide korral väljendunud psühhiaatrilised sümptomid.

Nende genotüüpide korral on paljudel patsientidel alguses luululise psühhoosi, somatoformse psühhoosi või paranoilise skisofreenia diagnoos [23]. Võib esineda ka amnestiline alatüüp sarnaselt Alzheimeri haigusele 3–8% juhtudest sõltuvalt genotüübist [24]. Kliinilises praktikas kirjeldatud sündroomid võivad koos esineda ja muutuda haiguse käigus [5, 15].

4. Valgud ja geenid

Kõige tavalisemad proteinopaatiad FTD korral on tau-valguga seotud (taupaatiad) ja nn (TAR)-DNA seonduv valk 43 (TDP-43). Tau patoloogia oli esimene, mida seostati FTD-ga [19] ja umbes 40% kõikidest FTD juhtudest ongi taupaatiad [25].

TDP-43 valgu patoloogia seos FTD-ga avastati 2006 [26, 27]. Praegu enam kui 50% kõikidest FTD juhtudest on TDP-43 positiivsed nii geneetiliste kui sporaadiliste vormide korral [1]. TDP-43 proteinopaatia esineb nii FTD kui MND fenotüüpide korral, mis kinnitab, et näiliselt kaks väga erinevat haigust on mõlemad TDP-43 proteinopaatiad [27].

Patoanatomilised muutused kinnitasid varasemat kliinilist tähelepanekut nende kahe haiguse seostest [19]. Tänapäeval on kindlaks tehtud, et TDP-43-l on neli erinevat alatüüpi, mis on iseloomulikud erinevatele genotüüpidele, kuid on kirjeldatud ka erinevate alatüüpide koosinemist [6, 28, 29].

Viimasel ajal avastati FET valkude perekonna agregatsioon, mis selgitab patoanatomiat 5–10% FTD juhtudel. Kokkuvõtteks arvatakse, et sisuliselt kõik proteinopaatiad on tänaseks avastatud [1].

Ehkki erinevate proteinopaatiate fenotüübid on erinevad, on siiski erinevate proteinopaatiate koosinemist ja seetõttu pole võimalik kliiniliste andmete põhjal ennustada, millise proteinopaatiaga on tegemist ja see pole ka vajalik [12].

5. Geneetilised faktorid

Positiivne perekondlik anamnees esineb 25–50% juhtudest. Eeskätt on tegemist autosoom-dominantse pärilikkuse tüübiga [1].

Esimene geen, mida seostati FTD-ga, oli mikrotoobulitega seotud tau valgu (MAPT) geen 17. kromosoomil. See geen kodeerib tau valku ja avastati 1998. aastal [30]. Haigestumus FTD-sse, mis on seotud MAPT geeniga, on erinevates populatsioonides väga erinev. Reeglina esineb ta 1,5% sporaadilistel ja 6,3% perekondlikel juhtudel [4]. Rootsisis [31] ja Soomes [32] on MAPT geen harvaesinev, kuid Hollandis 43% perekondlikest FTD patsientidest kannavad MAPT geeni mutatsioone [33].

MAPT geeni mutatsioonid on reeglina täieliku penetrantsusega [34].

MAPT geen selgitas ainult 5–20% perekondlikest FTD juhtudest [1]. Arvestades perekondlike juhtude suurt osakaalu FTD hulgas oli selge, et on muud olulised geenid, mis on FTD-ga seotud.

Progranuliin geeni (GRN) mutatsioonid 17. kromosoomil avastati 2006. aastal ja tulemused avaldati kahes erineva artiklis sama aasta juulis [35] ja augustis [36]. GRN geen on seotud TDP-43 patoloogiaga [1]. GRN geen on väga lähedal MAPT geeni piirkonnale 17. kromosoomil ja seetõttu oli seda raske identifitseerida [4, 36]. GRN geeni mutatsioonid tekitavad 5–10% kõikidest FTD juhtudest [4]. GRN mutatsioonidest tingitud FTD on autosoom-dominantse pärandumisvormiga ja 95% patsientidest on vähemalt üks haige pereliige [4, 37]. GRN mutatsioonidel on vanusest sõltuv penetrantsus ja paljudel patsientidel tekivad sümptomid 80.–90. eluaastatel [34, 38].

Heksanukleotiidide korduste ekspansioonid *C9orf72* geeni 9. kromosoomil avastati 2011. aastal ja avaldati korrakahe erineva teadusgrupi poolt [21, 39]. Haigestunud indiviididel on korduste arv sageli >1000. Kuid juba enam kui 30 kordust põhjustavad FTD [39–42].

C9orf72 põhjustab 4–29% kõikidest FTD juhtudest ja pärilik anamnees on olemas 24–29% juhtudest [39, 42, 43].

C9orf72 ekspansioonid on seotud TDP-43 valgu patoloogiaga [1]. Samuti on tõestatud, et *C9orf72* mutatsioonid põhjustavad TDP-43 patoloogiat nii FTD kui MND fenotüüpidel [20].

Geeni mutatsioonid, mis kodeerivad valosiini sisaldavat valku (*valosin-containing protein* – VCP) 9. kromosoomil, avastati 2004. aastal [44]. VCP geen on seotud 1,6% FTD juhtudega ja põhjustab TDP-43 proteinopaatiat [37, 45].

On olemas ka muid gene, mis põhjustavad TDP-43 patoloogiat (sh TAR DNA *Binding Protein* – TARDBP), kuid need geenid esinevad väga harva [1].

Sarkoomiga sulandunud (*fused in sarcoma* – FUS) geeni mutatsioone on kirjeldatud FET proteinopaatiate korral [28].

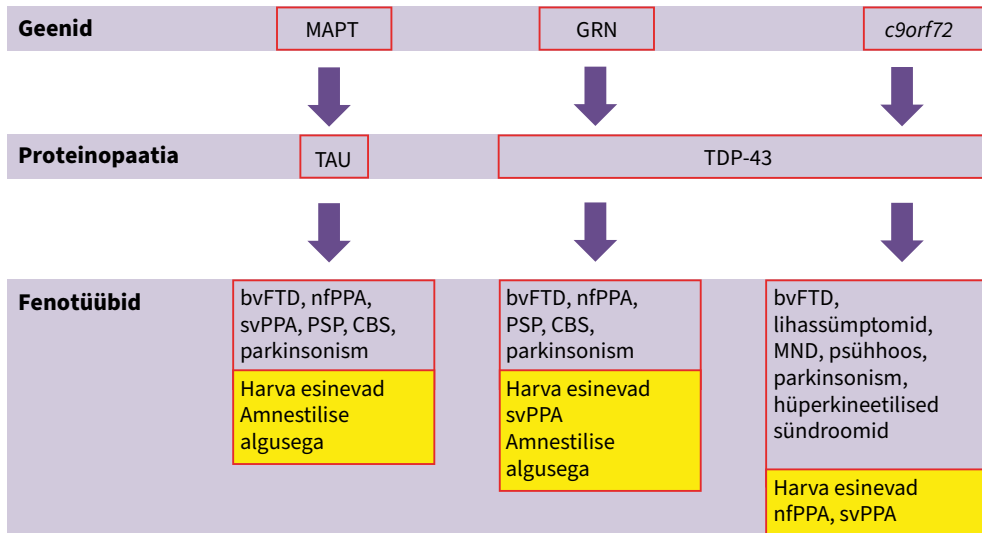
6. Genotüüp-fenotüüp korrelatsioonid kõige sagedasemate genotüüpide korral

6.1 MAPT geeni fenotüübid (joonis)

MAPT geeni mutatsioonidel on väga erinevad fenotüübid, kaugelt kõige tavalisem on siiski käitumismuutustega bvFTD [4, 46]. MAPT geeni haruldasemad mutatsioonid põhjustavad CBS [46–48], PSP [46, 48], mittevoolavat afaasiat (nfPPA) [49, 50] ja semantilise afaasia (svPPA) fenotüüpe [51].

Primaarselt progresseeruv afaasia on tavaliselt kombineerud käitumismuutustega, kuid harvaesinevad mutatsioonid võivad põhjustada ka isoleeritud progresseeruvat afaasiat [4]. Parkinsonism võib olla olemas kohe bvFTD sümptomite tekke alguses või tekkida haiguse käigus [48].

Joonis. Geenid, proteinopaatiad ja kliiniline sündroom enam levinud frontotemporaalsagara degeneratsioonide korral



MAPT = mikrotuubulitega seostatav tau valk, GRN = progranuliin, TDP-43 = TAR DNA-seonduv valk 43, bvFTD = frontotemporaalsagara degeneratsioonide käitumisvariant, nfPPA = primaarselt progresseeruv motoorne afaasia, svPPA = primaarselt progresseeruv sensoorne e. semantiline afaasia, PSP = progresseeruv supranukleaarne halvatus, CBS = kortikonbasaalne sündroom, MND = motoneuroni haigus

Harva võib haigus alata peamiselt amnestilise sündroomina, mis võib viia eksliku Alzheimeri haiguse diagnoosini [4].

Fenotüüpide heterogeensus ja mittetäielik penetratsioon võib esineda ka ühes perekonnas sama mutatsiooniga, mis teeb kliinilise hinnangu keeruliseks [52].

6.2 GRN geeni fenotüübid

GRN geeni fenotüübid on üldiselt sarnased MAPT geeni fenotüüpidega ja kõige sagedasemaks sündroomiks on bvFTD [4, 53]. Progresseeruv afaasia on üsna tavaline ja esineb 20–25% juhtudest, neist mittevoolav afaasia on kõige levinum alati tüüp [4, 14, 53, 54].

Valdavalt amnestiline sündroom haigestumise alguses on ebatavaline. Reeglina tekivad parkinsonism ja käitumisuutused haiguse jooksul. Ka aitab diferentsiaaldiagnostiliselt amüloidi puudumine parakliinilistel uuringutel [12].

Ka samad GRN mutatsioonid põhjustavad ühe perekonna raames erinevaid fenotüüpe, näiteks bvFTD ja mitte voolavat afaasiat on kirjeldatud sama mutatsiooniga erinevatel pereliikmetel [54]. Parkinsonism näiteks, CBS ja PSP on vähem levinud [4, 53].

6.3 *C9orf72* ekspansiooni fenotüübid

Kõige tüüpilisem *C9orf72* ekspansioonide fenotüübid on FTD kas koos MND või ilma [55]. Patsientidel võivad esineda erinevad kombinatsioonid. FTD diagnoosiga patsientidest 30–40% võib esineda kas MND või kerged lihaste sümptomid, näiteks kerge lihasatroofia, harva esinevad fastsikulatsioonid või lihasnõrkus, mis võib viidata patoloogiale [22].

FTD kõige tüüpilisem variant on käitumismuutustega variant [9, 54].

C9orf72 geenimutatsioonidega patsientidest 38% haigestusid psühhoosiga ja 28% paranoidsete luulude ja irratsionaalse mõtlemisega nii sel juhul, kui kaasuvana oli MND sündroom või ilma selleta [23].

Parkinsonism võib esineda sümmeetrilise rigiidsusega, treemoriga ja autonoomsete häiretega või ilma [56]. Afaasia on *c9orf72* ekspansioonide korral ebatavaline [4].

C9orf72 ekspansioonid võivad põhjustada ka hüperkineetilisi sündroome sarnaselt Huntingtoni haigusele [57].

Fenotüübi penetrantsus ja kliiniliste sümptomite avaldumine sõltub *C9orf72* ekspansiooni korduste arvust. Kui korduste arv on suur, siis sümptomid vallanduvad varem (keskmine vanus 53 aastat); kui korduste arv on madal, siis hiljem (keskmiselt 62 aasta vanuses) [58]. Esineb ka antitsipatsioon (haiguse avaldumine varem noorematel põlvkondadel) [58–60].

6.4 VCP geeni fenotüübid

VCP geeni fenotüübis esineb lisaks FTD kliinilistele viidetele ka inklusioonkehakeste müosiit ja Paget haigus [37, 44, 45, 60]. 90% VCP geeni kandjatest on inklusioonkehakeste müosiit ja 30% FTD. FTD fenotüübile on tavaline käitumismuutustega variant, kuid on kirjeldatud ka psühhiaatrilisi muutusi, keeleprobleeme ja harva parkinsonismi [4]. Kuna kõige tavalisem on inklusioonkehakeste müosiit, siis vahel on raske seda fenotüüpi FTD-ga siduda.

FTD kliiniline pilt on väga heterogeenne ja ajas muutuv. Seetõttu väga täpne juhtiva sündroomi täpsustamine pole alati võimalik, kuna sündroomid kattuvad ja esinevad koos [5, 15]. Tüüpiliselt tekivad käitumismuutused 95% patsientidest primaarse afaasiaga [5]. Teisalt, ka üks mutatsioon võib põhjustada erinevaid fenotüüpe, mis muudab genotüübi ennustamise kliiniliste andmete alusel ebatäpseks

Kokkuvõtteks

FTD on kõige tavalisem dementsus, mis algab enne 65. eluaastat, kuid on siiski kõige enam diagnoositud 70 ja 84 eluaasta vahel [5]. Oluline on varakult ära tunda käitumismuutusi, mis viitavad FTD võimalusele. Kahjuks esieneb paljudel FTD

patsientidel muid sümptome, mis pole FTD-le nii tüüpilised. Ka primaarselt progresseeruv afaasia on sageli sporaadiline [49], see on sageli ka FTD sümptomiks. Ka parkinsonism, eriti PSP või CBS dementsusega või ilma, võib viidata FTD võimalusele. Ka MND on üsna tavaline FTD kliinilise pildi osa. Oluline on ka märgata kergemaid lihassümptome, tagasihoidlikku lihasatroofiat, nõrkust, harva esinevaid tagasihoidlikke fastsikulatsioone.

Neuroloogilises praktikas ei esine psühhiaatrilisi sümptomeid väga sageli, kuid on hästi teada, et psühhootilised probleemid on üsna tavalised FTD korral. Ka juhtvalt amnestilist laadi kaebused ei välista täielikult FTD-d, kuna harva võib avalduda FTD ka Alzheimeri haiguse kliinilise pildiga.

Põhjalik pärilik anamnees on kriitilise tähtsusega. Päriliku anamneesi hindamisel tuleks silmas pidada, et fenotüübid ja penetrantsus võivad olla erinevad ka ühes perekonnas. Seega on oluline analüüsida ja arvesse võtta väga erinevaid haigusi sugulastel – sh erinevaid neuroloogilisi, lihas- ja luuhaigusi. On kirjeldatud palju patsiente, kellel on diagnoositud Alzheimeri haigust, Parkinsoni haigust, psühhiaatrilisi haigusi, sh skisofreeniat. Kõik nimetatud haigused võivad olla FTD alatüübid.

Ka haigestumine nooremas eas järeltuleval põlvkonnal on oluline, mistõttu tuleks koguda väga täpne anamnees ka noorema põlvkonna kohta.

Kahjuks ei ennusta ka kõige põhjalikum anamnees või neuroloogiline läbivaatus haigust põhjustavat geenimutatsiooni. Seega uue põlvkonna eksoomi või genoomi sekveneerimine on kohane täpse diagnoosi püstitamiseks. Oluline on ka meeles pidada, et *C9orf72* on korduste arvudega kulgev patoloogia, mis eksoomi sekveneermisel ei jälja ei tule.

Kui haruldased on kirjeldatud haigused? Alates 2016. aastast oleme Lääne-Tallinna Keskhaiglas diagnoosnud 4 patsiendil *C9orf72* geeni muutust, 4 patsiendil GRN geeni mutatsiooni; 2 patsiendil TARDB ning 2 patsiendil MAPT ning VCP geeni muutust.

Valmisolek geneetiliseks testimiseks FTD kahtluse korral aitab jõuda täpse diagnoosini, mis on oluline nii patsientidel kui ka nende predele.

KASUTATUD KIRJANDUS

- [1] Neumann M., Mackenzie I. R. A. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2019, Feb; 45 (1): 19–40. DOI: 10.1111/nan.12526
- [2] Vieira R. T., Caixeta L., Machado S., Cardoso Silva A., Nardi A. E., Arias-Carrión O., et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clinical Practice & Epidemiology in Mental Health*. 2013, Jun; 45 (1): 88–95. DOI: 10.2174/1745017901309010088
- [3] Bang J., Spina S., Miller B. L. Frontotemporal Dementia. *The Lancet*. 2015, Oct 24; 386 (10004): 1672–1682. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4

- [4] Zecca C., Tortelli R., Carrera P., Dell'Abate M. T., Logroscino G., Ferrari M. Genotype-phenotype correlation in the spectrum of frontotemporal dementia-parkinsonian syndromes and advanced diagnostic approaches. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2023, May; 60 (3): 171–188. DOI 10.1080/10408363.2022.2150833
- [5] Coyle-Gilchrist I. T. S., Dick K. M., Patterson K., Rodríguez P. V., Wehmann E., Wilcox A., et al. Prevalence, Characteristics, and Survival of Frontotemporal Lobar Degeneration Syndromes. *Neurology*. 2016, May 3; 86 (18): 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002638
- [6] Snowden J. S. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *Journal of Neuropsychology*. 2023, Jun; 17 (2): 211–234. DOI: 10.1111/jnp.12297
- [7] Logroscino G., Piccininni M., Graff C., Hardiman O., Ludolph A. C., Moreno F., et al. Incidence of Syndromes Associated With Frontotemporal Lobar Degeneration in 9 European Countries. *JAMA Neurology*. 2023, 13 Mar; 80 (3): 279–286.
- [8] Coyle-Gilchrist I. T. S., Dick K. M., Patterson K., Vázquez Rodríguez P., Wehmann E., Wilcox A., Lansdall C. J., Dawson K. E., Wiggins J., Mead S., Brayne C., Rowe J. B. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016; 86 (18): 1736–1743. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002638
- [9] Rascovsky K., Hodges J. R., Knopman D., Mendez M. F., Kramer J. H., Neuhaus J., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011; 134 (9): 2456–2477.
- [10] Harris J. M., Gall C., Thompson J. C., Richardson A. M., Neary D., Du Plessis D., et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013, May 14; 80 (20): 1881–1887. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318292a342
- [11] Gorno-Tempini M. L., Hillis A. E., Weintraub S., Kertesz A., Mendez M., Cappa S. F., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011, Mar 15; 76 (11): 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6
- [12] Rohrer J. D., Boeve B. F., Boxer A. L., Kumfor F., Pijnenburg Y., Rohrer J. D. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurology*. 2022, Mar; 21 (3): 258–272. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00341-0
- [13] Graham N. L., Leonard C., Tang-Wai D. F., Black S., Chow T. W., Scott C. J. M., et al. Lack of Frank Agrammatism in the Nonfluent Agrammatic Variant of Primary Progressive Aphasia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 2016, Sep 9; 6 (3): 407–423. DOI: 10.1159/000448944
- [14] Mesulam M. M., Coventry C. A., Bigio E. H., Sridhar J., Gill N., Fought A. J., et al. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain*. 2022, Jun 1; 145 (6): 2133–2148. DOI: 10.1093/brain/awab410
- [15] Murley A. G., Coyle-Gilchrist I., Rouse M. A., Jones P. S., Li W., Wiggins J., et al. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*. 2020, May; 143 (5): 1555–1571. DOI: 10.1093/brain/awaa097
- [16] Nelson P. T., Dickson D. W., Trojanowski J. Q., Jack C. R., Boyle P. A., Arfanakis K., et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain*. 2019, Jun 1; 142 (6): 1503–1527. DOI: 10.1093/brain/awz099

- [17] Maito M. A., Santamaría-García H., Moguilner S., Possin K. L., Godoy M. E., Avila-Funes J. A., et al. Classification of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using routine clinical and cognitive measures across multicentric underrepresented samples: A cross sectional observational study. *Lancet Regional Health – Americas*. 2023, Jan 1; 17 (2). DOI: 10.1016/j.lana.2022.100387
- [18] Litvan I., Agid Y., Calne D., Campbell G., Dubois B., Duvoisin R. C., et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): Report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996; 47 (1): 1–9. DOI: 10.1212/wnl.47.1.1
- [19] McKhann G. M., Albert M. S., Grossman M., Miller B., Dickson D., Trojanowski J. Q. Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Archives of Neurology*. 2001, Nov; 58 (11): 1803–1809. DOI: 10.1001/archneur.58.11.1803
- [20] Hsiung G. Y. R., DeJesus-Hernandez M., Feldman H. H., Sengdy P., Bouchard-Kerr P., Dwosh E., et al. Clinical and pathological features of familial frontotemporal dementia caused by C9ORF72 mutation on chromosome 9p. *Brain*. 2012; 135 (3): 709–722. DOI: 10.1093/brain/awr354
- [21] DeJesus-Hernandez M., Mackenzie I. R., Boeve B. F., Boxer A. L., Baker M., Rutherford N. J., et al. Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011, Oct 20; 72 (2): 245–256. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.011
- [22] Burrell J. R., Kiernan M. C., Vucic S., Hodges J. R. Motor Neuron dysfunction in frontotemporal dementia. *Brain*. 2011, Sep; 34 (9): 2582–2594. DOI: 10.1093/brain/awr195
- [23] Snowden J. S., Rollinson S., Thompson J. C., Harris J. M., Stopford C. L., Richardson A. M. T., et al. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain*. 2012, Mar; 135 (3): 693–708. DOI: 10.1093/brain/awr355
- [24] Moore K. M., Nicholas J., Grossman M., McMillan C. T., Irwin D. J., Massimo L., et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurology*. 2020, Feb 1; 19 (2): 145–156. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30394-1
- [25] Mackenzie I. R. A., Rademakers R. The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: Recent developments. *Neurogenetics*. 2007, Nov; 8 (4): 237–248. DOI: 10.1007/s10048-007-0102-4
- [26] Arai T., Hasegawa M., Akiyama H., Ikeda K., Nonaka T., Mori H., et al. TDP-43 is a component of ubiquitin-positive tau-negative inclusions in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2006, Dec 22; 351 (3): 602–611.
- [27] Neumann M., Sampathu D. M., Kwong L. K., Truax A. C., Micsenyi M. C., Chou T. T., et al. Ubiquitinated TDP-43 in Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Science*. 2006; 314 (5796): 130–133. DOI: 10.1126/science.1134108
- [28] Mackenzie I. R., Neumann M. Reappraisal of TDP-43 pathology in FTL-D subtypes. *Acta Neuropathologica*. 2017, July 1; 134 (1): 79–96.

- [29] Sieben A., Van Langenhove T., Engelborghs S., Martin J. J., Boon P., Cras P., et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2012; 124 (3): 353–372. DOI: 10.1007/s00401-012-1029-x
- [30] Hutton M., Lendon C. L., Rizzu P., Baker M., Froelich S., Houlden H., et al. Association of missense and 5-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998, Jun 18; 393 (6686): 702–705. DOI: 10.1038/31508
- [31] Ingelsson M., Fabre S. F., Lilius L., Andersen C., Viitanen M., Almkvist O., et al. Increased risk for frontotemporal dementia through interaction between tau polymorphisms and apolipoprotein E epsilon4. *Neuroreport*. 2001, Apr 17; 12 (5): 905–909. DOI: 10.1097/00001756-200104170-00008
- [32] Kaivorinne A. L., Krüger J., Kuivaniemi K., Tuominen H., Moilanen V., Majamaa K., et al. Role of MAPT mutations and haplotype in frontotemporal lobar degeneration in Northern Finland. *BMC Neurology*. 2008, Dec 17; 8: 48. DOI: 10.1186/1471-2377-8-48
- [33] Rizzu P., Van Swieten J. C., Joosse M., Hasegawa M., Stevens M., Tibben A., et al. High Prevalence of Mutations in the Microtubule-Associated Protein Tau in a Population Study of Frontotemporal Dementia in the Netherlands. *The American Journal of Human Genetics*. 1999, Feb; 64 (2): 414–421. DOI: 10.1086/302256
- [34] Greaves C. V., Rohrer J. D. An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*. 2019, Aug; 266 (8): 2075–2086. DOI: 10.1007/s00415-019-09363-4
- [35] Baker M., Mackenzie I. R., Pickering-Brown S. M., Gass J., Rademakers R., Lindholm C., et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006, Aug 24; 442 (7105): 916–919. DOI: 10.1038/nature05016
- [36] Cruts M., Gijselinck I., Van Der Zee J., Engelborghs S., Wils H., Pirici D., et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006, Aug 24; 442 (7105): 920–924. DOI: 10.1038/nature05017
- [37] Van Der Zee J., Pirici D., Van Langenhove T., Engelborghs S., Vandenberghe R., Hoffmann M., et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p.Arg159His. 2009, Aug 25; 73 (8): 626–632. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181b389d9
- [38] Gass J., Cannon A., Mackenzie I. R., Boeve B., Baker M., Adamson J., et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Human Molecular Genetics*. 2006, Oct 15; 15 (20): 2988–3001. DOI: 10.1093/hmg/ddl241
- [39] Renton A. E., Majounie E., Waite A., Simón-Sánchez J., Rollinson S., Gibbs J. R., et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011, Oct 20 Oct, 72 (2): 257–268. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.09.010
- [40] Van Mossevelde S., Engelborghs S., Van Der Zee J., Van Broeckhoven C. Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nature Reviews Neurology*. 2018, Jun; 14 (6): 363–378. DOI: 10.1038/s41582-018-0009-8
- [41] Van Der Ende E. L., Jackson J. L., White A., Seelaar H., Van Blitterswijk M., Van Swieten J. C. Unravelling the clinical spectrum and the role of repeat length in C9ORF72 repeat expansions. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2021, May; 92 (5): 502–509. DOI: 10.1136/jnnp-2020-325377
- [42] Marogianni C., Rikos D., Provas A., Dadouli K., Ntellas P., Tsitsi P., et al. The role of C9orf72 in neurodegenerative disorders: a systematic review, an updated meta-analysis, and the creation of an online database. *Neurobiology of Aging*. 2019, Dec 1; 84: 238.e25–238.e34. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.04.012

- [43] Majounie E., Renton A. E., Mok K., Dopper E. G. P., Waite A., Rollinson S., et al. Frequency of the *C9orf72* hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurology*. 2012, Apr; 11 (4): 323–330. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1
- [44] Watts G. D. J., Wymer J., Kovach M. J., Mehta S. G., Mumm S., Darvish D., et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nature Genetics*. 2004, Apr; 36 (4): 377–381. DOI: 10.1038/ng1332
- [45] Kimonis V. E., Fulchiero E., Vesa J., Watts G. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: Review of a unique disorder. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2008, Dec; 1782 (12): 744–748. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.09.003
- [46] Baba Y., Baker M. C., Le Ber I., Brice A., Maeck L., Kohlhase J., et al. Clinical and genetic features of families with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 with a P301S tau mutation. *Journal of Neural Transmission*. 2007, July; 114 (7): 947–950. DOI: 10.1007/s00702-007-0632-9
- [47] Kouri N., Carlomagno Y., Baker M., Liesinger A. M., Caselli R. J., Wszolek Z. K., et al. Novel mutation in MAPT exon 13 (p.N410H) causes corticobasal degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2014, Feb; 127 (2): 271–282. DOI: 10.1007/s00401-013-1193-7
- [48] Rohrer J. D., Guerreiro M. R., Vandrovцова J., Uphill J., Reiman B. D., Beck J., et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009, Nov 3; 73 (18): 1451–1456. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a
- [49] Munoz D. G., Ros R., Fatas M., Bermejo F., de Yébenes J. G. Progressive nonfluent aphasia associated with a new mutation V363I in tau gene. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. Weston Medical Publishing; 2007, Aug–Sep; 22 (4): 294–299. DOI: 10.1177/1533317507302320
- [50] Villa C., Ghezzi L., Pietroboni A. M., Fenoglio C., Cortini F., Serpente M., et al. A Novel MAPT Mutation Associated with the Clinical Phenotype of Progressive Nonfluent Aphasia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011, Jan 1; 26 (1): 19–26. DOI: 10.3233/JAD-2011-102124
- [51] Bessi V., Bagnoli S., Nacmias B., Tedde A., Sorbi S., Bracco L. Semantic dementia associated with mutation V363I in the tau gene. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010, Sep 15; 296 (1–2): 112–114. DOI: 10.1016/j.jns.2010.06.007
- [52] Van Herpen E., Rosso S. M., Serverijnen L. A., Yoshida H., Breedveld G., Van De Graaf R., et al. Variable Phenotypic Expression and Extensive Tau Pathology in Two Families with the Novel tau Mutation L315R. *Annals of Neurology*. 2003, Nov; 54 (5): 573–581. DOI: 10.1002/1531-8249(199910)46:4<617::aid-ana10>3.0.co;2-i
- [53] Rademakers R., Baker M., Gass J., Adamson J., Huey E. D., Momeni P., et al. Articles Phenotypic variability associated with progranulin haploinsufficiency in patients with the common 1477C>T (Arg493X) mutation: an international initiative. *Lancet Neurology*. 2007, Oct; 6 (10): 857–868. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70221-1
- [54] Snowden J. S., Pickering-Brown S. M., Mackenzie I. R., Richardson A. M. T, Varma A., Neary D., et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain*. 2006; 129 (11): 3091–3102. DOI: 10.1093/brain/awl267

- [55] Rohrer J. D., Isaacs A. M., Mizlienska S., Mead S., Lashley T., Wray S., et al. *C9orf72* expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015, Mar; 14 (3): 291–301. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70233-9
- [56] Baizabal-Carvallo J. F., Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nature Reviews Neurology*. 2016, Mar; 12 (3): 175–185. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.14
- [57] Ida C. M., Butz M. L., Lundquist P. A., Dawson D. B. *C9orf72* Repeat Expansion Frequency among Patients with Huntington Disease Genetic Testing. *Neurodegenerative Diseases*. 2018; 18 (5–6): 239–253. DOI: 10.1159/000492499
- [58] Gijssels I., Van Mossevelde S., Van Der Zee J., Sieben A., Engelborghs S., de Bleeker J., et al. The *C9orf72* repeat size correlates with onset age of disease, DNA methylation and transcriptional downregulation of the promoter. *Molecular Psychiatry*. 2016, Aug 1; 21 (8): 1112–1124. DOI: 10.1038/mp.2015.159
- [59] Van Mossevelde S., Van Der Zee J., Gijssels I., Sleegers K., De Bleeker J., Sieben A., et al. Clinical evidence of disease anticipation in families segregating a *C9orf72* repeat expansion. *JAMA Neurology*. 2017, Apr 1; 74 (4): 445–452. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.4847
- [60] Van Mossevelde S., Engelborghs S., Van Der Zee J., Van Broeckhoven C. Genotype–phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nature Reviews Neurology*. 2018, Jun; 14 (6): 363–378. DOI: 10.1038/s41582-018-0009-8