

Sémantická demencia (SD) syn: sémantický variant PNFA

Sémantická demencia je charakterizovaná postupnou stratou porozumenia hovorenej reči a jednotlivých slov. Rečový prejav je v úvode fluentný, prítomná je však anomia (neschopnosť pomenovania predmetu), sémantické parafázie (zámena slov z rovnakej kategórie). Význam slov sa stráca napriek zachovanej schopnosti ich čítať a písať. S progresiou ochorenia je reč stále plynulá a bez námahy, ale obsahovo prázdna. Postupne pacient produkuje slovný šalát, ktorému ani sám nerozumie. Takisto je prítomná zraková asociačná agnózia (neschopnosť pomenovať videné predmety). V pokročilých štádiách ochorenia pacient postupne prestáva rozprávať a takisto sa môžu vyskytnúť príznaky podobné dysexekutívnemu variantu, s apatickými symptómami v popredí. Prvé komplexné diagnostické kritériá pre sémantickú demenciu vypracoval Neary v roku 1998 (Neary et al., 1998). Revidované diagnostické kritériá zahŕňajúce podporu neurozobrazovacích

Tab. 1. Nomenklatúra pre neuropatologické subtypy frontotemporálnej lobárnej degenerácie (Mackenzie et al., 2010)

Histopatologický typ	Histopatologický subtyp	Asociované gény
FTLD-tau	FTLD-tau PiD CBD PSP AGD MSTD NFT-dementia WMT-GGI unclassifiable	<i>MAPT</i>
FTLD-TDP	Typ A, B, C, D unclassifiable	<i>GRN, VCP TARDBP</i>
FTLD-UPS	FTD-3	<i>CHMP2B</i>
FTLD-FUS	aFTLD-U NIFID BIBD FTLD-ni	<i>FUS</i>

aFTLD-U – atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitinated inclusions; AGD – argyrophilic grain disease; BIBD – basophilic inclusion body disease; CBD – corticobasal degeneration; CHMP2B – charged multivesicular body protein 2B; FTD-3 – frontotemporal dementia linked to chromosome 3; FTLD – frontotemporal lobar degeneration; FUS – fused in sarcoma; GRN – progranulin gene; IF – intermediate filaments; MAPT – microtubule associated protein tau; MSTD – multiple system tauopathy with dementia; NFT-dementia – neurofibrillary tangle predominant dementia; ni – no inclusions; NIFID – neuronal intermediate filament inclusion disease; PiD – Pick’s disease; PSP – progressive supranuclear palsy; TARDBP – transactive response DNA binding protein – TDP, TDP-43; UPS – ubiquitin proteasome system; VCP – valosin containing

metód boli zostavené v roku 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011).

Zobrazovacie metódy

Pri neurozobrazovacích metódach u pacientov s FTLD zisťujeme atrofiu (pri vyšetrení magnetickou rezonanciou) alebo hypometabolizmus (pri vyšetrení prostredníctvom SPECT alebo PET) frontálnych a temporálnych lalokov. Pri bv-FTD sú atrofiou a hypometabolizmom spravidla symetricky postihnuté frontálne laloky a predný pól temporálnych lalokov (Rascovsky et al., 2011). Pri progresívnej non-fluentej afázii je atrofia asymetrická s prevahou v dominantnej (najčastejšie ľavej) hemisfére. Pri agramaticko-non-fluentej variante je atrofiou a hypometabolizmom najviac postihnutá fronto-inzulárna oblasť, pri logopenickom ľavá perisylviánska oblasť (Gorno-Tempini et al., 2011). Pri sémantickej demencii zisťujeme atrofiu a hypometabolizmus predného pólu temporálneho laloka s prevahou v dominantnej hemisfére (Gorno-Tempini et al., 2011).

Histopatológia a imunohistochemia

Neuropatologické subtypy frontotemporálnej lobárnej degenerácie a ich bližšia charakteristika je zhrnutá v tabuľke 1.

Klinicko-patologické korelácie

Doteraz bolo publikovaných päť väčších štúdií zaoberajúcich sa klinicko-patologickými koreláciami v rámci syndrémov FTD, CBD a PSP (Hodges et al., 2004; Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Snowden et al., 2007; Grossman et al., 2012). Štúdie zbierali dáta z viac ako desaťročného sledovania a korelovanie klinických syndrémov a im zodpovedajúcich histopatologických subtypov. Súhrne možno povedať, že prípady **behaviorálneho variantu FTD** vykazovali 40 % FTLD-tau, 40 % FTLD-TDP a 20 % FTLD-FUS patológiu. Prípady **PNFA** vykazovali FTLD-tau patológiu až v 70 %. Prípady **sémantickej demencie** boli asociované s FTLD-TDP patológiou až v 83 %. Logopenický variant PNFA vykazuje vo viac ako 60 % prípadov Alzheimerovskú patológiu a tvorí najvýraznejší prienik s logopenickým variantom AD. Až 90 % prípadov **PSP** malo PSP patológiu, obdobne až 90 % prípadov **CBD** malo CBD patológiu. Najvýraznejšiu asociá-

ciu vykazovali prípady **FTD-MND**, kde bola takmer výlučne FTLD-TDP patológia.

Klinicko-patologické a klinicko-genetické korelácie pri familiárnych FTLD

Prevažná väčšina prípadov FTLD je sporadická. Genetické pozadie sa predpokladá v približne 30–50 % prípadov (Sieben et al., 2012). Najdlhšie známou a najlepšie dokumentovanou príčinou familiárnych foriem FTLD sú mutácie v *MAPT* géne, kódujúcom **tau proteín**. Typickým prejavom nositeľov mutácie je bv-FTD so všetkými jadrovými znakmi, skorým začiatkom a často pridruženými príznakmi parkinsonizmu. Najčastejším histologickým prejavom je FTLD-tau patológia, konkrétne FTLD-tau PiD (Pickove telieska) (Josephs et al., 2006; Kertesz et al., 2005; Josephs et al., 2011). Ďalší gén asociovaný s familiárnou FTLD je *GRN* kódujúci **progranulín**. Klinicky sa nositelia mutácie progranulínu môžu manifestovať ako CBD, PNFA alebo bv-FTD v približne ekválnom rozložení (Sieben et al., 2012; Josephs et al., 2011). Mutácie progranulínu sú v prevažnej väčšine prípadov asociované s FTLD-TDP patológiou, konkrétne so subtypom I s intranukleárnymi inklúziami (Sieben et al., 2012; Snowden et al., 2011). Nositelia hexanukleotidovej expanzie G4C2 v *C9orf72* géne sa klinicky manifestujú ako bv-FTD, FTD-MND syndróm alebo ako PNFA. Post mortem nachádzame takmer výlučne FTLD-TDP patológiu (Josephs et al., 2011; Snowden et al., 2011). Ďalšie zriedkavejšie mutácie asociované s FTLD zahŕňajú gény *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP* a *FUS*. Mutácie vo **VCP géne**, ktorý kóduje *valosin containing protein*, sú spojené s autozómne dominantným FTD syndrómom asociovaným s Pagetovou chorobou a myozitídou s inklúznymi telieskami (Sieben et al., 2012). Mutácie v *CHMP2B* géne boli doteraz opísané len v dvoch rodokmeňoch a prejavom bol bv-FTD (Josephs et al., 2011). Histologicky bola prítomná zriedkavá FTLD-UPS patológia. Mutácie v *TARDBP* géne a *FUS* géne sú hlavne asociované s MND, asi v 30 % ich nositelia vyvinú spravidla FTD-MND syndróm, ktorý je takmer výlučne asociovaný s FTLD-TDP patológiou (Josephs et al., 2011; Sieben et al., 2012). Takisto sú opisované prípady bv-FTD bez MND s FUS patológiou (Josephs et al., 2011). Zaujímavosťou je, že histopatolo-