

Marta Kuklińska¹, Emilia J. Sitek^{2,3}, Bogna Brockhuis⁴,
Anna Barczak^{5,6}, Beata Hintze⁷, Ewa Narożańska⁸

Received: 19.08.2020
Accepted: 25.09.2020
Published: 30.10.2020

Wariant behawioralny otępienia czołowo-skroniowego – wybrane problemy diagnostyczne w neuropsychiatrii

Behavioural variant frontotemporal dementia – selected diagnostic dilemmas in neuropsychiatry

¹ Oddział Psychogeriatryczny, Szpital dla Nerwowo i Psychicznie Chorych w Starogardzie Gdańskim, Starogard Gdański, Polska

² Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

³ Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy, Gdańsk, Polska

⁴ Zakład Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk o Zdrowiu z IMMiT, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska

⁵ Zakład Badawczo-Leczniczy Chorób Zwyrodnieniowych CUN, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa, Polska

⁶ Oddział Alzheimerowski, Klinika Neurologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa, Polska

⁷ Zakład Psychologii Klinicznej Człowieka Dorosłego, Akademia Pedagogiki Specjalnej im. Marii Grzegorzewskiej, Warszawa, Polska

⁸ Poradnia Zaburzeń Pamięci, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Copernicus Podmiot Leczniczy, Gdańsk, Polska

Adres do korespondencji: Emilia Sitek, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha, Oddział Neurologii, al. Jana Pawła II 50, 80-462 Gdańsk, tel.: +48 58 768 46 61, faks: +48 58 340 92 90, e-mail: emilia.sitek@gumed.edu.pl

Streszczenie

Wprowadzenie: Diagnoza różnicowa wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego stanowi wyzwanie dla neurologów i psychiatrów. Niektóre zaburzenia zachowania, przykładowo apatia, występują bowiem zarówno w tej chorobie, jak i w schorzeniach psychicznych, a więc nie są swoiste. **Cel:** Praca ma na celu przedstawienie diagnostyki różnicowej otępienia czołowo-skroniowego i zaburzeń psychicznych. **Omówienie:** Zaburzenia zachowania obecne w wariantcie behawioralnym otępienia czołowo-skroniowego pojawiają się też w schorzeniach psychiatrycznych. Objawy psychotyczne, apatia i nieadekwatne zachowania są typowe dla schizofrenii, a zaburzenia uwagi oraz impulsywność – dla rozpoznania zaburzeń uwagi z nadpobudliwością. Zachowania powtarzane występują w spektrum zaburzeń obsesyjno-kompulsywnych. Rozhamowanie obserwuje się w manii w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej. Wszystkie wymienione rozpoznania psychiatryczne muszą zostać uwzględnione w diagnostyce różnicowej wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego. W schorzeniu tym stwierdza się zaburzenia językowe i większe nasilenie trudności w zakresie funkcji wykonawczych i poznania społecznego. Obecność objawów neurologicznych – w postaci zaburzeń gałkoruchowych, objawów dysfunkcji górnego/dolnego neuronu ruchowego czy bradykinezy – może znacząco ułatwić diagnozę. W badaniach kontrolnych odnotowuje się spadek sprawności funkcjonalnej. **Wnioski:** Diagnostyka różnicowa wymaga integracji danych behawioralnych i oceny neuropsychologicznej z wynikami badania neurologicznego i badań neuroobrazowych. W przypadkach wątpliwych, przy negatywnych wynikach badania genetycznego, tylko długoterminowa obserwacja może pozwolić na potwierdzenie rozpoznania wariantu behawioralnego otępienia czołowo-skroniowego lub zespołu fenokopii otępienia czołowo-skroniowego.

Słowa kluczowe: otępienie czołowo-skroniowe, schizofrenia, funkcje wykonawcze, zachowanie, choroba afektywna dwubiegunowa

Abstract

Introduction: Differential diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia remains a challenge for neurologists and psychiatrists as some behavioural symptoms of this illness and psychiatric disorders, such as apathy, are not specific. **Aim:** The paper aims at presenting the differential diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia and primary psychiatric disorders. **Discussion:** Behavioural symptoms of behavioural variant frontotemporal dementia overlap with symptoms typical for primary psychiatric disorders. Psychotic symptoms, apathy and inappropriate behaviour are prominent in schizophrenia. Repetitive behaviours are typical for obsessive-compulsive disorders. Inattention and impulsivity are common in attention deficit and hyperactivity disorder. Disinhibition is typical of mania in the context of bipolar disorder.

Thus, all these psychiatric diagnoses need to be considered in the differential diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia. This condition is associated with language deficits and more widespread executive and social cognition deficits. Also, the presence of neurological symptoms, such as oculomotor dysfunction, upper/lower motor neuron dysfunction or bradykinesia, may facilitate the diagnosis. Functional decline is observed during follow-up in behavioural variant frontotemporal dementia, but not in phenocopy syndrome. **Conclusions:** Differential diagnosis requires integration of behavioural and neuropsychological data with the results of neurological assessment and neuroimaging work-up. In ambiguous cases, if genetic testing is negative, only longitudinal observation can confirm the diagnosis of behavioural variant frontotemporal dementia or phenocopy syndrome.

Keywords: frontotemporal dementia, schizophrenia, executive functions, behavior, bipolar disorder

WPROWADZENIE

Zwyrodnienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal lobar degeneration*, FTLD) to bardzo rzadko występująca, heterogenna pod względem klinicznym, patologiczną i genetycznym grupą zaburzeń, w których proces chorobowy obejmuje w różnym stopniu płaty czołowe i/lub skroniowe mózgu. Ołpienie czołowo-skroniowe (*frontotemporal dementia*, FTD), będąca częścią spektrum FTLD, jest drugą po chorobie Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) przyczyną ołpienia o wczesnym początku, czyli ujawniającego się przed 65. rokiem życia (Piguet *et al.*, 2011). Występowanie FTLD szacuje się na 1,6–4,1/100 tysięcy osób, z czego 50–70% stanowi bvFTD (Barczak, 2018). W zależności od dominującego profilu objawów klinicznych w ramach FTLD wyodrębnia się dwa warianty językowe oraz wariant behawioralny – z dominującymi zaburzeniami zachowania (*behavioural variant frontotemporal dementia*, bvFTD). Do spektrum klinicznego FTLD można zaliczyć również zespoły z dominującymi objawami ruchowymi: zespół korowo-podstawny (*corticobasal syndrome*, CBS), postępujące porażenie ponadjądrowe (*progressive supranuclear palsy*, PSP) czy chorobę neuronu ruchowego ze współistniejącymi objawami FTD (*frontotemporal dementia with motor neuron disease*, FTD-MND; *amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder*, ALS-FTSD) (Strong *et al.*, 2017).

Celem pracy jest prezentacja obrazu klinicznego bvFTD oraz problemów diagnostyki różnicowej bvFTD w obrębie schorzeń psychiatrycznych, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki zaburzeń zachowania, profilu neuropsychologicznego i zmian w badaniach neuroobrazowych. Z uwagi na możliwość występowania w bvFTD izolowanych zaburzeń zachowania, początkowo bez zaburzeń poznawczych czy ruchowych, pacjenci nierzadko pozostają przez długi czas niezdiagnozowani. Mimo że w bvFTD często już od początku choroby zaburzeniom zachowania towarzyszy deficyt wykonawczy, jest to zarazem jedyny zespół ołpienny, który może zostać rozpoznany u osoby z wybiórczymi zaburzeniami zachowania i zmianami osobowościowymi bez pogorszenia funkcji poznawczych (Rascovsky *et al.*, 2011).

W niniejszej pracy pominięto całościową charakterystykę zaburzeń zachowania w wariantach językowych FTLD,

gdyż pojawiają się one zazwyczaj później w toku choroby i mają łagodniejszy przebieg. Wyłącznie w przypadku chorych z mutacją *MAPT* mogą być jednym z głównych objawów i współwystępować z deficytem semantycznym (Snowden *et al.*, 2015).

OBRAZ KLINICZNY bvFTD

Pacjenci z bvFTD rzadko sami zgłaszają się do lekarza, nie mają bowiem wglądu w swoje zaburzenia. Początkowo objawy poznawcze nie są dominujące, a zmiany w zachowaniu często stają się powodem wizyty u psychiatry, psychoterapeuty lub seksuologa, zazwyczaj inicjowanej przez rodzinę chorego. Łamanie prawa, nieprzestrzeganie zasad bezpieczeństwa, naruszanie przepisów ruchu drogowego i inne działania stanowiące zagrożenie dla otoczenia również są częste. Poza problemami społecznymi pacjenci z bvFTD mają znaczne trudności z planowaniem, myśleniem i kontrolą zachowania. Nieradzenie sobie ze złożonymi czynnościami przeważnie przypisywane jest przez otoczenie ołpieniu alzheimerowskiemu lub stresowi (Woollacott i Rohrer, 2016). U pacjentów z bvFTD częste są także odhamowanie, niestosowne komentarze i zachowania, infantylne poczucie humoru i żarty. Niektórzy stają się apatyczni, abuliczni, aspontaniczni w wypowiedziach, inercyjni. Uciążliwe dla otoczenia są zaniedbanie higieniczne, zbieractwo czy skąpstwo (Barczak, 2018).

Obraz kliniczny w dużym stopniu zależy od lokalizacji zmian w mózgu. Dominujące zaburzenia planowania i myślenia są charakterystyczne dla dysfunkcji części grzbietowo-bocznych okolic przedczołowych, zmiany osobowości, zaburzenia zachowania, rozhamowanie (*disinhibited syndrome*) – dla dysfunkcji części przypodstawnych i nadoczodołowych płatów czołowych i płata skroniowego, a wycofanie i apatia (*apathetic syndrome*) – dla uszkodzenia struktur przyśrodkowych okolic przedczołowych mózgu. Wraz z postępem choroby nasilają się i uogólniają wszystkie deficyty, co utrudnia diagnozę różnicową (Harciarek *et al.*, 2017).

Przedkliniczne stadium bvFTD, z powodu braku ewidentnych cech ołpienia, zazwyczaj objawia się zmianami w zachowaniu, które często przypisywane są innym czynnikiem, zwykle reaktywnym lub psychicznym. Pacjenci trafiają do specjalisty, kiedy powyższe trudności stają się

bardzo niepokojące lub uciążliwe dla otoczenia albo zagrażają bezpieczeństwu chorego i całej rodziny. W poszukiwaniu najwcześniejszych objawów bvFTD należy zwracać uwagę na zmiany osobowości dostrzegane przez badanego, jego otoczenie czy klinicystę, które pojawiły się przed 50. rokiem życia i trwają co najmniej 6 miesięcy. Mogą się one manifestować w postaci obniżenia motywacji, zaburzeń afektu i kontroli impulsów, nieadekwatnych zachowań w sytuacjach społecznych, nieprawidłowości spostrzegania i myślenia (urojenia, omamy). Powyższe objawy powinny powodować zakłócenia w interakcjach personalnych lub w życiu zawodowym, ale pacjent powinien zachować samodzielność w codziennym funkcjonowaniu. Konieczne jest oczywiście wykluczenie innych przyczyn zmiany zachowania (Barczak, 2018).

KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE bvFTD

Aktualne kryteria diagnostyczne bvFTD zostały opracowane przez zespół ekspertów Frontotemporal Dementia Consortium (FTDC) w roku 2011 (Rascovsky *et al.*, 2011) (zob. tab. 1). Wyróżniono trzy poziomy rozpoznania: możliwe, prawdopodobne i pewne. Pięć spośród sześciu cech klinicznych bvFTD dotyczy specyfiki zaburzeń zachowania, a tylko jedna – niekonieczna do rozpoznania – profilu neuropsychologicznego. Zgodnie z DSM-5 (Gałecki *et al.*, 2018), w przeciwieństwie do powyższych kryteriów, rozpoznanie możliwego, mniej lub bardziej nasilonego, zaburzenia neuropoznawczego w przebiegu bvFTD wymaga obecności zaburzeń poznania społecznego (*social cognition*; rozumienie swoich i czyichś stanów emocjonalnych) i/lub specyficznego profilu neuropsychologicznego, definiowanego analogicznie jak w kryteriach FTDC. Dodatkowo, aby spełnić kryteria rozpoznania możliwego bvFTD według DSM-5, niezbędna jest obecność co najmniej trzech typowych dla FTD zaburzeń zachowania. Kryteria DSM-5 w porównaniu z kryteriami FTDC kładą większy nacisk na ocenę neuropsychologiczną i uznają obecność mutacji patogenicznej typowej dla FTD za potwierdzenie rozpoznania prawdopodobnego, podczas gdy zgodnie z kryteriami FTDC mutacja potwierdza pewne rozpoznanie choroby. Z uwagi na fakt, iż początkowo w bvFTD deficyt poznawczy nie musi towarzyszyć zaburzeniom poznawczym, kryteria DSM-5 nie będą najprawdopodobniej sprzyjać częstszemu uwzględnianiu bvFTD w diagnostyce różnicowej u pacjentów z izolowanymi zaburzeniami zachowania (Lanata i Miller, 2016).

Weryfikacja aktualnych kryteriów rozpoznawania bvFTD potwierdziła ich wysoką czułość (95%) i swoistość (82%). Fałszywie pozytywne rozpoznania są rzadkie, ale mogą dotyczyć pacjentów z AD o wczesnym początku (Harris *et al.*, 2013). Wykazano również dość wysoką zbieżność ocen klinicystów odnośnie do obecności poszczególnych objawów, przy czym najniższą (umiarkowaną) zgodność stwierdzono w przypadku apatii i profilu neuropsychologicznego (Lamarre *et al.*, 2013).

Inne typowe dla bvFTD objawy, nieujęte w aktualnych kryteriach rozpoznawania, to: brak wglądu (krytycyzmu względem objawów), zaburzone poznanie społeczne (problem w adekwatnym odbiorze bodźców o znaczeniu społecznym i emocjonalnym, błędne rozpoznawanie emocji, brak rozumienia wpływu własnego zachowania na inne osoby), zmieniona wrażliwość na bodźce bólowe (nadmierne odczuwanie słabych bodźców lub brak odczuwania silnych, hipochondria, skupianie się na drobnych dolegliwościach fizycznych), zmieniona tolerancja na temperaturę (zakładanie ciepłej odzieży w temperaturze pokojowej, okrywanie się kocem), występowanie objawów psychotycznych – urojeń (somatycznych lub paranoidalnych) i omamów (wzrokowych i dotykowych) (Woollacott i Rohrer, 2016).

ZRÓŻNICOWANIE OBRAZU KLINICZNEGO bvFTD W ZALEŻNOŚCI OD TYPU MUTACJI GENETYCZNEJ

Ponad połowa przypadków FTD ma charakter sporadyczny, ale do 40% pacjentów ma pozytywny wywiad rodzinny w kierunku występowania otępienia, chorób psychicznych czy zaburzeń ruchowych. U 10% chorych występuje autosomalny dominujący wzorec dziedziczenia (Olney *et al.*, 2017). Zidentyfikowano wiele genów, których mutacje są związane z wystąpieniem FTD (np. *MAPT*, *PGRN*, *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*, *C9orf72*). Do najczęstszych, wyjaśniających około 80% zachorowań wśród rodzinnych przypadków FTD, należą geny *MAPT*, *PGRN* i *C9orf72*. Porównanie obrazu klinicznego FTD u osób z trzema najczęstszymi mutacjami genetycznymi przedstawiono w tab. 2. U pacjentów obciążonych mutacją genetyczną bardzo często zaburzeniom zachowania towarzyszą zaburzenia językowe (*MAPT*, *GRN*), psychotyczne (*C9orf72*) lub ruchowe (*C9orf72*, *GRN*, *MAPT*) (Lanata i Miller, 2016; Snowden *et al.*, 2015). Stąd też dane prezentowane w tabeli dotyczą nie tylko typowej prezentacji bvFTD z izolowanymi zaburzeniami zachowania, ale również chorych ze spektrum afazji pierwotnej postępującej i ALS-FTSD.

Bez względu na wskazanie do wykonania badania genetycznego u pacjenta z bvFTD jest stwierdzenie w wywiadzie rodzinnym dwóch lub więcej przypadków otępień o wczesnym początku w dwóch różnych pokoleniach. Warto jednak rozważyć badanie również wtedy, kiedy otępienie o wczesnym początku, chorobę neuronu ruchowego albo zaburzenia psychotyczne stwierdzono u jednego krewnego pierwszego stopnia (Ducharme *et al.*, 2020).

bvFTD W BADANIACH NEUROOBRAZOWYCH

Badania neuroobrazowe znalazły swoje miejsce w kryteriach diagnostycznych bvFTD. Zaniki w okolicach czołowych lub przednich okolicach skroniowych w badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI)

<p>I. Choroba neurowyrodnieniowa Aby zostały spełnione kryteria bvFTD, muszą wystąpić następujące objawy: A. postępujące pogorszenie zachowania i/lub funkcji poznawczych – stwierdzone na podstawie obserwacji lub wywiadu od informatora</p>
<p>II. Możliwe bvFTD Kryteria są spełnione pod warunkiem obecności trzech spośród poniższych objawów behawioralnych/poznawczych (A–F). Objawy muszą mieć charakter trwały i nawracający, nie mogą pojawiać się incydentalnie. A. Wczesne* rozhamowanie w zakresie zachowania; konieczna jest obecność przynajmniej jednego z poniższych (A.1–A.3): A.1. niewłaściwe zachowanie w sytuacjach społecznych A.2. utrata dobrych manier lub zachowanie niestosowne A.3. impulsywne, pochopne lub bezmyślne zachowania B. Wczesna apatia lub inercja; konieczne jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych (B.1–B.2): B.1. apatia B.2. inercja C. Wczesna utrata współczucia lub empatii; konieczne jest wystąpienie przynajmniej jednego z poniższych (C.1–C.2): C.1. osłabiona reakcja na potrzeby i uczucia innych ludzi C.2. zmniejszone zainteresowanie otoczeniem społecznym, powiązaniami (relacjami) lub mniejsza serdeczność w kontaktach z ludźmi D. Wczesne zachowania perseweracyjne, stereotypowe lub kompulsywne/rytualne; konieczna jest obecność przynajmniej jednego z poniższych (D.1–D.3): D.1. powtarzające się proste ruchy D.2. zachowania złożone, kompulsywne lub rytualistyczne D.3. stereotypie w mowie E. Hiperoralność lub zmiany nawyków żywieniowych; konieczna jest obecność przynajmniej jednego z poniższych (E.1–E.3): E.1. zmienione upodobania żywieniowe E.2. napady żarłoczności, zwiększone spożycie alkoholu lub papierosów E.3. wkładanie do ust lub jedzenie rzeczy niejadalnych F. Profil neuropsychologiczny – deficyty funkcji wykonawczych przy stosunkowo dobrze zachowanych funkcjach wzrokowo-przestrzennych i pamięci; konieczne jest wystąpienie wszystkich poniższych (F.1–F.3): F.1. deficyty w zadaniach oceniających funkcje wykonawcze F.2. względnie dobrze zachowana pamięć epizodyczna F.3. względnie dobrze zachowane funkcje wzrokowo-przestrzenne</p>
<p>III. Prawdopodobne bvFTD Wszystkie kryteria (A–C) muszą zostać spełnione: A. spełnione kryteria możliwego bvFTD B. znaczące pogorszenie funkcjonowania – potwierdzone przez opiekuna lub wynikiem skali klinicznej, lub wynikami Clinical Dementia Rating (CDR) albo Functional Activities Questionnaire (FAQ) C. Wyniki neuroobrazowania zgodne z bvFTD [jedno z poniższych (C1–C2) jest konieczne]: C.1. zanik płatów czołowych i/lub przedniej części płatów skroniowych w MRI lub CT C.2. profil hipoperfuzji w SPECT lub hipometabolizmu w PET wskazujący na dominujące zmiany w płatach czołowych i/lub przedniej części płatów skroniowych</p>
<p>IV. Wariant behawioralny FTD z potwierdzoną patologią FTLD Aby spełnione zostały kryteria rozpoznania, muszą wystąpić kryterium A i kryteria B lub C: A. spełnione kryteria rozpoznania możliwego lub prawdopodobnego bvFTD B. wynik badania histopatologicznego (biopsja lub badanie <i>post mortem</i>) potwierdzający obecność patologii FTLD C. stwierdzenie znanej patogennej mutacji</p>
<p>V. Kryteria wykluczające bvFTD Aby zdiagnozować bvFTD, kryteria A i B muszą być ujemne. Kryterium C może być dodatnie przy rozpoznaniu możliwego bvFTD, ale musi być ujemne dla prawdopodobnego bvFTD: A. występujące zaburzenia lepiej tłumaczy inny proces neurowyrodnieniowy B. zaburzenia zachowania lepiej wyjaśnia diagnoza psychiatryczna C. stwierdzono obecność biomarkerów wskazujących na AD lub inny proces neurodegeneracyjny</p>
<p>* Jako wczesne opisuje się objawy, które wystąpiły w trzech pierwszych latach trwania choroby.</p>

Tab. 1. Kryteria rozpoznania bvFTD (Rascovsky et al., 2011)

albo tomografii komputerowej (*computed tomography*, CT) czy hipoperfuzja płatów czołowych lub skroniowych w tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu i pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography – single-photon emission computed tomography*, PET/SPECT) zmieniają stopień pewności co do rozpoznania choroby – z możliwego na prawdopodobne bvFTD (Rascovsky et al., 2011).

W ocenie neuroobrazowej zaleca się przede wszystkim MRI w sekwencjach T1 i FLAIR, ze szczególnym uwzględnieniem analizy przekrojów wieńcowych (*coronal*). CT można wykorzystać tylko w przypadku

przeciwskazań do wykonania MRI lub niedostępności MRI. Badanie PET z zastosowaniem ¹⁸FDG (*fludeoxyglucose*) (FDG-PET) jest zalecane w przypadkach wątpliwych, gdy w badaniu strukturalnym nie stwierdza się jednoznacznych zaników. Badanie SPECT rekomenduje się jedynie w razie niedostępności PET. Obniżenie perfuzji może wyprzedzać zaniki korowe istoty szarej widoczne w badaniach morfologicznych.

U 66% pacjentów z pewnym rozpoznaniem bvFTD (potwierdzonym w badaniu genetycznym) nie stwierdza się charakterystycznego wzorca zaników czołowo-skroniowych w MRI, z kolei fałszywie pozytywne wyniki FDG-PET często

	MAPT	GRN	C9orf72
Wiek zachorowania [lata]	48 ± 10	61 ± 9	58 ± 8
Średni czas trwania choroby [lata]	9 ± 6	7 ± 3	Bardzo zróżnicowany
Objawy psychiatryczne	Nie	Rzadko	Stosunkowo często: • urojenia • omamy wzrokowe/słuchowe • dziwaczne zachowania
Obecność objawów ALS	Nie	Nie	Możliwa (u 1/3 chorych)
Dominujące zaburzenia zachowania	Rozhamowanie, rytuały, stereotypie	Apatia	Apatia
Rozhamowanie > apatia	Bardzo często	Rzadko	Bardzo rzadko
Apatia > rozhamowanie	Nigdy	Często	Bardzo często
Zachowania perseweracyjne, obsesyjno-kompulsywne	Zawsze obecne	Często	Często
	Głównie złożone rytuały, perseweraże w mowie		
Zmiana nawyków żywieniowych	Zawsze	Bardzo często	Stosunkowo rzadko
Brak serdeczności w kontakcie z klinicystą	Często	Często	Rzadko
Echolalia	Rzadko	Często	Rzadko
Anomia	Zawsze	Często	Często
Zaburzenia semantyczne	Zawsze	Rzadko	Często
Zaburzenia odroczonego odtwarzania	Często	Rzadko	Rzadko
Apraksja	Rzadko	Często	Rzadko
Błędy wykonawcze w próbach rysunkowych	Rzadko	Bardzo często	Często
Progresja zaburzeń poznawczych	Szybkie pogorszenie nazywania konfrontacyjnego	Progresja zaburzeń uwagi i pamięci	Powolna progresja zaburzeń poznawczych
Wzorzec w badaniu MRI	Symetryczny zanik przednio-środkowej części płata skroniowego; zanik skroniowy > czołowy	Asymetryczny zanik płata czołowego, dolnej części płata skroniowego i płata ciemieniowego; zanik czołowy > skroniowy	Symetryczny zanik płata czołowego; często również: łagodniejszy zanik przedniej części płata skroniowego i płata ciemieniowego; rzadko: łagodny zanik mózdzku i wzgórza
Najczęstsze podłoże neuropatologiczne	FTLD-tau	TDP-43 typu A lub B	Znaczące zróżnicowanie: głównie TDP-43 typu A lub B, MND

Tab. 2 Profile kliniczne charakterystyczne dla trzech najczęstszych mutacji genetycznych w FTLN (na podstawie: Lanata i Miller, 2016; Snowden et al., 2015)

występują u chorych z diagnozą psychiatryczną (Vijverberg et al., 2016). Kiedy jedynym odchyleniem w badaniach neuroobrazowych jest hipometabolizm w FDG-PET, zaleca się rozważenie etiologii psychiatrycznej (Meeter et al., 2017) i dalszą obserwację, gdyż zmiany w obrazowaniu molekularnym mogą poprzedzać zanik mózgowia świadczący o etiologii neurozwyrodnieniowej.

W badaniu strukturalnym MRI u osób z bvFTD często można zaobserwować zaniki w płatach czołowych mózgu, przeważnie symetryczne, niekiedy z asymetrią na niekorzyść prawej strony. Zaniki stwierdza się także w strukturach układu limbicznego, w płatach skroniowych w hipokampie i zakręcie przyhipokampowym. U pacjentów z dominującą apatią (*apathetic syndrome*) obserwuje się zanik powierzchni grzbietowo-bocznej i przyśrodkowej płata czołowego, a u chorych z dominującym

rozhamowaniem (*disinhibited syndrome*) – zanik okolicy nadoczodołowej i płata skroniowego.

Bardzo obiecującym biomarkerem we wczesnej diagnostyce bvFTD jest wzorzec uszkodzenia istoty białej w obrazowaniu tensora dyfuzji (*diffusion tensor imaging*, DTI), podobny u wszystkich pacjentów z FTD. Wzorzec ten obejmuje przednią część spoidła wielkiego, zakręt obręczy obustronnie i jego część zstępującą oraz drogi pęczka haczykowatego. U chorych z FTD zaburzenia integralności istoty białej obrazowane za pomocą DTI są wcześniejsze od zaników istoty szarej. Mogą więc okazać się przydatne w wykrywaniu zmian jeszcze przed wystąpieniem objawów, a także w późniejszym monitorowaniu efektów farmakoterapii.

U nosicieli mutacji genu *C9orf72* w większości badań neuroobrazowych obserwuje się zanik zarówno okolic czołowych, skroniowych i wyspy, jak i okolic ciemieniowych,

potylicy i okolic podkorowych, a nawet mózdzku (Yokoyama i Rosen, 2012). Ten rozszany wzorec zaników, znacznie rzadziej spotykany w innych postaciach genetycznych czy postaci sporadycznej FTD, może być cechą charakterystyczną ekspansji *C9orf72*. Istnieją również doniesienia, zgodnie z którymi u pacjentów z tą mutacją nie odnotowuje się żadnych nieprawidłowości w badaniach obrazowych (Boeve i Graff-Radford, 2012).

U chorych z zespołem fenokopii bvFTD (*bvFTD phenocopy syndrome*) badanie obrazowe również nie daje jednoznacznych wyników. Do niedawna uważano, że brak zaników w badaniach strukturalnych mózgu u osób z objawami bvFTD przemawia za rozpoznaniem zespołu fenokopii bvFTD (Kipps *et al.*, 2009). Steketee i wsp. (2016) w badaniu funkcjonalnym MRI-ASL (*arterial spin labeling*), ściśle sprzężonym z metabolizmem w mózgu, stwierdzili zwiększoną perfuzję, najwyższą w lewym płacie przedczołowym w porównaniu z chorymi z bvFTD. Autorzy spekulują, że może to być cecha wyróżniająca zespół fenokopii. W niektórych badaniach strukturalnych u pacjentów z zespołem fenokopii bvFTD stwierdza się też zaniki w prawej okolicy czołowej (Steketee *et al.*, 2016). Warto wspomnieć, że progresja zaników w okolicy czołowo-skroniowej potwierdzona w badaniu kontrolnym wyklucza rozpoznanie zespołu fenokopii bvFTD.

INNE BIOMARKERY bvFTD

Badanie markerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) wykonuje się głównie w celu zweryfikowania obecności procesu neurodegeneracyjnego, co pozwala na różnicowanie otępienia i chorób psychiatrycznych. Wyniki sugerujące nieprawidłowe poziomy stężenie białek tau nie są wystarczające do rozpoznania bvFTD. Duże nadzieje wiąże się z oznaczaniem łańcuchów lekkich neurofilamentu (*neurofilament light chain*, NFL) w PMR i surowicy krwi. Jako marker neurodegeneracji mogą one służyć do różnicowania chorób neurodegeneracyjnych m.in. od chorób psychicznych (Al Shweiki *et al.*, 2019).

OCENA PROFILU POZNAWCZEGO W bvFTD

Wyniki uzyskane za pomocą powszechnie znanych metod przesiewowych mogą nie sugerować otępienia, ponieważ pacjenci z bvFTD nie mają problemów z orientacją i pamięcią epizodyczną. W trakcie oceny z wykorzystaniem skali Mini-Mental State Examination (MMSE) (Folstein *et al.*, 1975) mogą występować zaburzenia pamięci operacyjnej w postaci trudności w seryjnym odejmowaniu, problemy z wykonaniem polecenia spowodowane nadmierną impulsywnością lub błędy perseweracyjne. Wartość diagnostyczną mogą też mieć: brak zaangażowania w badanie, dodatkowe komentarze pacjenta czy niestosowna treść napisanego zdania. W stadiach początkowych bvFTD (wynik MMSE powyżej 24 punktów) zaleca się weryfikację obecności zaburzeń wykonawczych za pomocą

skali Frontal Assessment Battery (FAB) (Dubois *et al.*, 2000). W przypadku zaawansowanego procesu pomocna może być ocena z użyciem testu CLOX (Royall *et al.*, 1998): pacjenci z bvFTD zazwyczaj nie są w stanie samodzielnie narysować prawidłowej tarczy zegara, ale bez trudu poprawnie ją kopiują (Barczak, 2018).

Przy podejrzeniu bvFTD zawsze należy – o ile pozwalają na to stan zaawansowania choroby i współpraca ze strony pacjenta – przeprowadzić badanie neuropsychologiczne. Najczęściej obserwuje się nasilone deficyty wykonawcze, które manifestują się nie tylko obniżeniem wyników testów przeznaczonych do pomiaru dysfunkcji wykonawczych, ale również wtórnym obniżeniem wyników innych prób (zaburzenia planowania i błędy perseweracyjne w rysunkach czy impulsywnie udzielane błędne odpowiedzi w zadaniach wymagających obliczeń). Na bardzo wczesnym etapie choroby możliwy jest brak deficytów w badaniu neuropsychologicznym, poza zaburzeniami poznania społecznego, które w warunkach polskich nie mogą zostać ocenione w modelu psychometrycznym. Wreszcie na zaawansowanym etapie bvFTD ilościowa analiza wyników może nie ukazywać przewagi deficytów wykonawczych. Z powodu słabej współpracy, nasilonych zaburzeń inicjowania czynności, planowania lub hamowania działań złożonych pacjent może błędnie wykonać wiele zadań, także tych oceniających dość dobrze zachowane funkcje poznawcze. Przykładowo w zadaniu liczenia kropek w skali Addenbrooke's Cognitive Examination-III (ACE-III) badany może podać odpowiedź „10”, nie podejmując wysiłku liczenia. Na każdym etapie choroby bezcenna okazuje się natomiast jakościowa ocena wykonania, która może jednoznacznie wskazywać na trudności wykonawcze.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA bvFTD

Z uwagi na dominację zaburzeń zachowania i zmian osobowościowych w obrazie klinicznym bvFTD różnicuje się przede wszystkim z AD o wczesnym początku (Sitek *et al.*, 2015) i chorobami psychicznymi. Warto podkreślić, że pomimo nazwy „otępienie czołowo-skroniowe” pacjenci nie mają cech zespołu otępiennego obserwowanych w AD (Barczak, 2018). Poniżej omówiono szerzej problematykę różnicowania bvFTD i zaburzeń psychicznych.

W diagnostyce różnicowej bvFTD kluczowe znaczenie mają: wiarygodny wywiad zebrany od osoby znającej pacjenta (najlepiej od co najmniej kilkunastu lat), badania neuropsychologiczne, neuroobrazowe i genetyczne, a przede wszystkim długoterminowa obserwacja kliniczna. Wczesne pojawienie się objawów neurologicznych, takich jak zespół parkinsonowski (często w przypadku mutacji *MAPT*), czy objawów uszkodzenia neuronu ruchowego (często w przypadku mutacji *C9orf72*) (Snowden *et al.*, 2015) znacząco ułatwia diagnozę.

Zdecydowanie najtrudniejsze w praktyce klinicznej jest różnicowanie bvFTD od zespołu fenokopii bvFTD – nierzadko weryfikację rozpoznania umożliwiają dopiero

długoterminowa obserwacja. W dalszej kolejności obraz kliniczny bvFTD może przypominać schizofrenię lub zaburzenia afektywne. Stosunkowo najrzadziej w diagnostyce różnicowej rozważa się zaburzenia osobowości i neurorozwojowe zespoły zaburzeń. W niniejszej pracy postanowiono omówić również najrzadsze dylematy diagnostyczne, ponieważ w razie braku wiarygodnego informatora, który zna osobę diagnozowaną od co najmniej kilkunastu lat, trudno niekiedy jednoznacznie ocenić, czy u pacjenta doszło do osłabienia zdolności poznania społecznego, czy też deficyt ma charakter utrwalony.

Różnicowanie bvFTD od zespołu fenokopii bvFTD

W ostatnich latach wyodrębniono grupę pacjentów z niepostępującym zespołem objawów klinicznych typowych dla bvFTD, opisywanym jako zespół fenokopii bvFTD, w którym obserwuje się, zgodnie z kryteriami możliwego bvFTD, zmiany w zakresie osobowości i zachowania. Przyczyna objawów jest nieznaną, a pacjenci z zespołem fenokopii znacznie lepiej wpisują się w obraz kliniczny bvFTD niż jakiegokolwiek innej jednostki chorobowej. Długoterminowa obserwacja nie wykazuje jednak narastania objawów i postępującej niesprawności, charakterystycznych dla procesu neurodegeneracyjnego. W typowym bvFTD stwierdza się zazwyczaj pogorszenie funkcjonowania poznawczego (Kipps *et al.*, 2008) i w zakresie wykonywania podstawowych czynności życia codziennego (*activities of daily living*, ADL) (Mioshi i Hodges, 2009).

Chorzy z bvFTD w porównaniu z osobami z zespołem fenokopii bvFTD znacznie częściej już w pierwszym badaniu ujawniają:

- zanik w strukturalnym badaniu MRI mózgu – w płatach czołowych i/lub przedniej części płatów skroniowych (Kipps *et al.*, 2009);
- hipometabolizm w badaniu PET – obejmujący korę nadoczołową, przyśrodkową powierzchnię kory przedczołowej i bieguny płatów skroniowych (Kipps *et al.*, 2009);
- niższą sprawność w ADL i w przesiewowej ocenie funkcji poznawczych z użyciem skali ACE (Hornberger *et al.*, 2009);
- w badaniu neuropsychologicznym: większe deficyty w zakresie fluencji słownej, hamowania (test Hayling, wymagający hamowania dominującej reakcji werbalnej – badany musi dokończyć zdanie w sposób bezsensowny, co wymaga powstrzymania narzucającej się logicznej kontynuacji frazy) i Powtarzania cyfr wspak oraz w Teście Łączenia Punktów (Hornberger *et al.*, 2008).

Zespół fenokopii bvFTD jest częściej rozpoznawany u mężczyzn niż u kobiet (Gossink *et al.*, 2016).

Kolejnym czynnikiem przemawiającym za zespołem fenokopii bvFTD jest obniżenie nastroju, nietypowe dla klasycznego bvFTD (Kipps *et al.*, 2010).

W badaniach z wykorzystaniem kryteriów diagnostycznych Rascovsky i wsp. (2011) stwierdzili, iż u osób z zespołem fenokopii bvFTD znacząco częściej niż w prawdopodobnym bvFTD w wywiadzie występowały problemy psychiatryczne i psychologiczne (odpowiednio 85% i 47% pacjentów) (Gossink *et al.*, 2016). Najczęściej były to możliwe reakcje na sytuacje obciążające emocjonalnie (takie jak śmierć bliskiej osoby czy utrata pracy) oraz cechy zaburzeń osobowości z wiązki C – cechy osobowości zależnej lub obsesyjno-kompulsywnej, zgodnie z klasyfikacją DSM-IV. U osób z zespołem fenokopii bvFTD bardzo często występowało kilka czynników psychologicznych/psychiatrycznych, przykładowo zaburzenia nastroju wraz z cechami zaburzeń osobowości wiązki C (Gossink *et al.*, 2016).

Różnicowanie bvFTD od zaburzeń psychicznych

W przeciwieństwie do powszechnie występujących zaburzeń psychicznych bvFTD jest niezwykle rzadkie, co może być przyczyną błędnych rozpoznań. Poszczególne objawy bvFTD są zbieżne z objawami różnych jednostek nozologicznych w psychiatrii (Ducharme *et al.*, 2020, 2019). Objawy psychiatryczne, w szczególności zaś objawy psychotyczne czy epizody maniakalne, mogą też poprzedzać wystąpienie pełnoobjawowego bvFTD (Velakoulis *et al.*, 2009), najczęściej jednak stwierdza się jednobiegunowe zaburzenia nastroju.

Zobojętnienie emocjonalne (96% pacjentów) i formalne zaburzenia myślenia (82%) są częste w bvFTD, w odróżnieniu od objawów psychotycznych (22%). W bvFTD wyraźniej zaznaczają się zaburzenia myślenia abstrakcyjnego i myślenie stereotypowe, natomiast u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi obserwuje się wyższy poziom lęku, napięcia i poczucia winy (Vijverberg *et al.*, 2017).

Bardzo przydatne w różnicowaniu bvFTD i chorób psychicznych mogą być skale do oceny depresji i zaburzeń zachowania (Frontal Behavioural Inventory, FBI) (Dols *et al.*, 2016). W zaburzeniach psychicznych stwierdza się większe nasilenie objawów afektywnych, a w bvFTD – zaburzeń zachowania.

Jako pomoc w diagnostyce różnicowej warto zastosować algorytm zaproponowany przez Ducharme'a i wsp. (2015) oraz wskazówki opublikowane przez grupę ekspertów, również pod kierownictwem Ducharme'a, w 2020 roku. Różnicowanie bvFTD od zaburzeń psychicznych wymaga oceny zaburzeń zachowania według kryteriów Rascovsky i wsp. (2011) z wykorzystaniem wywiadu i obserwacji, równoległej oceny profilu zaburzeń psychicznych zgodnie z kryteriami DSM-5 i wykonania badania neurologicznego. Do oceny nasilenia zaburzeń zachowania typowych dla bvFTD zaleca się zaprojektowaną do tego celu skalę – jako przykład może tu posłużyć FBI (Kertesz *et al.*, 2000; Pąchalska, 2007). Rekomenduje się ponadto sformalizowaną ocenę nasilenia stereotypii (Stereotypy Rating Inventory, SRI) i nastroju (np. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, MADRS).

Badanie neurologiczne powinno być ukierunkowane na wykrycie objawów występujących w różnych zespołach klinicznych z kręgu FTD:

- zespołu parkinsonowskiego (bradykinezji, zaburzeń postawy/chodu, sztywności);
- objawów uszkodzenia górnego lub/i dolnego neuronu ruchowego;
- objawów deliberacyjnych i odruchu chwytnego;
- zaburzeń gałkoruchowych, głównie w płaszczyźnie pionowej;
- specyficznych objawów w postaci jednostronnej dystonii, mioklonii, zaburzeń czucia korowego, apraksji ideomotorycznej czy objawu obcej kończyny.

Ocena funkcji poznawczych powinna obejmować ogólne i bardziej rozbudowane badanie przesiewowe (np. z użyciem skali ACE-III), a w razie braku odchyłeń – uzupełniające badanie funkcji wykonawczych i ocenę poznania społecznego na podstawie wywiadu od informatora. W przypadku wątpliwości zaleca się dodatkowo pełne badanie neuropsychologiczne, oceniające:

- uwagę (np. Powtarzanie cyfr wprost, Test Łączenia Punktów – Trail Making Test, TMT, część A);

- pamięć operacyjną (Powtarzanie cyfr wspak);
- funkcje językowe (zarówno w zakresie ekspresji, jak i rozumienia, ze szczególną oceną kompetencji semantycznej);
- funkcje wzrokowo-przestrzenne (np. Visual Object and Space Perception Battery, VOSP);
- pamięć (werbalną, niewerbalną);
- funkcje wykonawcze (np. ocena fluencji słownej, próby sortowania, testy planowania, test Stroopa, TMT – część B, test Hayling);
- poznanie społeczne.

Autorzy rekomendacji podkreślają, że w interpretacji wyników badania neuropsychologicznego niezbędna jest integracja danych ilościowych z jakościowymi.

W diagnostyce różnicowej bvFTD i zaburzeń psychicznych o późnym początku można również wykorzystać zestaw pytań diagnostycznych opracowany przez Ducharme'a i wsp. (2019) (zob. tab. 3). Potwierdzeniem rozpoznania zespołu fenokopii FTD jest brak pogorszenia funkcji poznawczych i sprawności w czynnościach życia codziennego w kilkuletniej obserwacji (Power i Lawlor, 2020).

	TAK	NIE
Część A		
1. Czy pacjent zgłosił się sam?		
2. Czy w wywiadzie są wcześniejsze zaburzenia nastroju, zaburzenia lękowe lub psychotyczne albo zaburzenia osobowości?		
3. Czy pacjent odczuwa dyskomfort emocjonalny w związku z aktualną sytuacją (dysforia, niepokój)?		
4. Czy pacjent ma tendencję do obwiniania się, nadmierne poczucie winy, myśli samobójcze?		
5. Czy głównym problemem zgłaszanym przez bliskich pacjenta jest złość/drażliwość?		
6. Czy pacjent zdaje sobie sprawę ze zmian poznawczych lub zmian zachowania i przejmuje się nimi?		
7. Czy objawy poznawcze lub zmiany zachowania wykazują znaczącą zmienność?		
8. Czy pacjent chciałby dowiedzieć się więcej o FTD?		
9. Czy pacjent rozumie, czym jest FTD?		
10. Czy pacjent zgłasza większą niesprawność, niż można by oczekiwać na podstawie badania klinicznego i oceny funkcji poznawczych?		
11. Czy pacjent jest uwikłany w jakieś postępowanie karne lub odszkodowawcze?		
12. Czy pacjent i/lub krewni są smartwieni albo wyrażają wątpliwości (zamiast odczuwać ulgę, cieszyć się), kiedy powie się im, że pacjent może nie mieć FTD?		
Część B		
13. Czy wśród krewnych pierwszego stopnia jest osoba z rozpoznaniem FTD lub stwardnienia zanikowego bocznego?		
14. Czy wśród problemów pacjenta są trudności językowe?		
15. Czy pacjent ujawnia stereotypie lub proste powtarzane zachowania?		
16. Czy doszło do zmiany nawyków żywieniowych?		
17. Czy są jakieś nieprawidłowości w podstawowym badaniu neurologicznym (w tym zaburzenia gałkoruchowe, objawy zespołu parkinsonowskiego)?		

Tab. 3. Zestaw pytań przydatny w diagnostyce różnicowej bvFTD i zaburzeń zachowania w chorobach psychicznych. Wynik ogólny otrzymuje się, sumując wszystkie odpowiedzi NIE w części A i odpowiedzi TAK w części B. Wyniki ≥ 11 sugerują bvFTD, a wyniki ≤ 8 – zaburzenia psychiczne. Wyniki 9–10 pozwalają na wyciągnięcie wniosków diagnostycznych (za: Barczak, 2018)

Zaburzenia afektywne a bvFTD

Część objawów bvFTD, np. rozhamowanie, przypomina epizod maniakalny w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej (ChAD). W przypadku manii lub hipomanii obserwuje się jednak narastanie charakterystycznych objawów w ciągu kilku/kilkunastu dni. Są to: nastrój podwyższony, euforyczny lub drażliwy, wzrost energii i aktywności, która w miarę narastania objawów jest coraz bardziej dezorganizowana, pojawianie się coraz większej liczby pomysłów i planów do realizacji, znacznie zmniejszone zapotrzebowanie na sen. Często widoczna jest także postawa wielkościowa, która może się rozwinąć do poziomu urojeń wielkościowych (poczucie bycia kimś ważnym, wpływowym), co nie występuje w bvFTD.

W przebiegu epizodu depresyjnego/subdepresyjnego objawy narastają w ciągu kilkunastu tygodni, apatia zaś współistnieje z utrwalonym i znaczącym obniżeniem nastrojem. Rozpoznanie kliniczne epizodu depresyjnego wymaga obecności co najmniej pięciu objawów (DSM-5) spośród następujących: obniżenie nastroju, anhedonia, znaczna zmiana masy ciała, zaburzenia snu, zmiany napędu psychoruchowego, utrata energii, obniżona samoocena, spadek koncentracji, nawracające myśli o śmierci. Niektóre z wymienionych objawów w ogóle nie występują w bvFTD (np. obniżona samoocena), natomiast inne nie są obserwowane w istotnym nasileniu. W przeciwieństwie do ChAD objawy bvFTD mają charakter stały i uporczywy, bez okresów remisji (Ducharme *et al.*, 2015). W przypadku apatii i obniżenia nastroju pomocne w różnicowaniu może być badanie neuropsychologiczne, gdyż profil dysfunkcji wykonawczych w depresji jest jakościowo inny od obserwowanego w bvFTD, w którym często zdecydowanie dominuje deficyt hamowania.

Zaburzenia obsesyjno-kompulsyjne a bvFTD

W zaburzeniach obsesyjno-kompulsyjnych pacjenci są w większości krytyczni wobec swoich objawów, mają poczucie ich odmienności, nieadekwatności czy nierealności. Próbuje je ukrywać, odczuwają wstyd. Wykonywane przez chorych rytuały, często rozbudowane, mają obniżać poziom lęku, co skutkuje wielokrotnym powtarzaniem. Za sprawą psychoterapii kompulsje i/lub myśli natrętne tracą na sile lub mogą całkowicie ustąpić. Podobnych prawidłowości nie obserwuje się u osób z bvFTD, które nie mają wglądu w zachowania perseweratywne i rytualistyczne – są one zgłaszane jako problem jedynie przez opiekunów (Ducharme *et al.*, 2015) i ze względu na inną specyfikę zaburzenia nie są podatne na oddziaływania terapeutyczne.

Zaburzenia neurorozwojowe a bvFTD

Obraz kliniczny bvFTD wykazuje też cechy wspólne z zaburzeniami ze spektrum autyzmu (*autism spectrum disorder*, ASD; m.in. deficyty poznania społecznego, zachowania kompulsywne i rytualne – stereotypie) oraz z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) z dominacją impulsywności

(Ducharme *et al.*, 2015). W obu przypadkach obraz kliniczny może się zmienić w wieku dorosłym, szczególnie pod wpływem oddziaływań terapeutycznych i edukacji, a funkcjonowanie pacjenta może się poprawić, ale także ulec dekompensacji w związku ze zmianą sytuacji życiowej. Jednak zaburzenia neurorozwojowe stwierdza się już w okresie wczesnodziecięcym i mają one swoją specyfikę, która wyraźnie utrudnia funkcjonowanie psychospołeczne. Sporadycznie zaburzenia neurorozwojowe mogą nie zostać prawidłowo rozpoznane na wczesnych etapach rozwoju (Pose *et al.*, 2013), dlatego w diagnostyce różnicowej bvFTD najbardziej pożądane jest zebranie wywiadu od osoby znającej pacjenta od dzieciństwa (Ducharme *et al.*, 2015) albo od wielu lat.

Zaburzenia osobowości a bvFTD

W różnicowaniu zaburzeń osobowości od pierwszych objawów bvFTD kluczowy jest wywiad kliniczny dotyczący typów zachowań i reakcji emocjonalnych, które są obserwowane już w dzieciństwie albo w okresie adolescencji, a utrwalają się w wieku dorosłym, tworząc konkretne zaburzenie osobowości. Zachowania te nie są wtórne do innych zaburzeń, mają charakter rozwojowy (ICD-10). W bvFTD natomiast obserwuje się bardzo szeroki zakres patologicznych zachowań, które ujawniają się w różnych sytuacjach i stanowią bardzo wyraźną zmianę w porównaniu z przedchorobowym stylem funkcjonowania danej osoby (Ducharme *et al.*, 2015). Zmiana dotychczasowego funkcjonowania psychospołecznego w bvFTD jest najważniejszą cechą różnicującą oba zaburzenia.

Schizofrenia a bvFTD

W obrazie klinicznym omówionych wyżej zaburzeń psychicznych można stwierdzić nakładanie się objawów innych jednostek nozologicznych. Najwięcej wspólnych objawów cechuje jednak bvFTD i schizofrenię (tab. 4). Są to zarówno objawy negatywne (np. apatia), jak i objawy wytwórcze, występujące w bvFTD u nosicieli mutacji *C9orf72* (Snowden *et al.*, 2015). W przeciwieństwie do schizofrenii w bvFTD obserwuje się progresję objawów bez okresów remisji. Specyfika schizofrenii jest odmienna od bvFTD. Objawy wytwórcze łączą się ze sobą (nie występują samodzielnie), przykładowo omamom słuchowym towarzyszą urojenia prześladowcze czy omamy z innych analizatorów: smaku, węchu, dotyku. Powodują one znaczną dezorganizację zachowania, mowy i emocji oraz zaburzą kontakt z rzeczywistością. Leki przeciwpsychotyczne istotnie redukują objawy wytwórcze, co skutkuje pełną lub częściową remisją objawową i uzyskaniem wglądu w chorobę (u różnych pacjentów w różnym czasie pojawia się krytycyzm wobec objawów psychozy, często dzięki zastosowaniu metod terapeutycznych i psychoedukacji).

Wywiad dotyczący zaburzeń zachowania typowych dla bvFTD warto uzupełnić o skale ustrukturyzowanego wywiadu ukierunkowane na zaburzenia zachowania, takie jak FBI i SRI, oraz na ocenę zaburzeń nastroju

	Apatia	Rozhamowanie	Drażliwość	Żarliwość	Impulsywność	Zachowania kompulsywne/rytualistyczne	Zaburzenia funkcji wykonawczych	Obniżenie/brak wglądu w objawy choroby	Spadek empatii	Zaburzenia poznania społecznego
bvFTD	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Epizod depresyjny	+						+/-			
Epizod maniakalny	+	+	+	+	+			+	+	
Schizofrenia	+/-						+	+		+
Zaburzenia obsesyjno-kompulsywne (obsessive-compulsive disorder, OCD)						+	+/-			
Zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD)			+		+		+	+		
Zaburzenia ze spektrum autyzmu (ASD)							+/-	+	+	+
Osobowość typu borderline		+	+	+/-	+					
Osobowość narcystyczna								+	+	+
Osobowość antyspołeczna		+/-					+	+	+	

Tab. 4. Cechy charakterystyczne bvFTD a objawy zaburzeń osobowości i chorób psychicznych

(Vijverberg *et al.*, 2017). Kwestionariuszowe skale nastroju oparte na samoopisie są w bvFTD niediagnostyczne w przypadku osłabienia wglądu lub/i obecności nasilonych tendencji perseweracyjnych.

W badaniu neuropsychologicznym pacjentów z bvFTD, u których nie obserwuje się uogólnionego obniżenia wyników w teście przesiewowym ACE-III, mogą się ujawnić deficyty w zadaniach oceniających poznanie społeczne (np. rozpoznawanie emocjonalnego wyrazu twarzy) czy wybrane aspekty funkcji wykonawczych, w szczególności zaś hamowanie i radzenie sobie z organizacją jednoczesnego wykonania wielu zadań (Piguet *et al.*, 2011).

Profil neuropsychologiczny osób z wczesnym bvFTD może być trudny do odróżnienia od profilu typowego dla schizofrenii, gdyż w obu chorobach występują zaburzenia w zakresie poznania społecznego, teorii umysłu i funkcji wykonawczych (Pose *et al.*, 2013). W nielicznych badaniach stwierdzano subtelne różnice między obiema grupami klinicznymi. Pacjenci z bvFTD uzyskują zazwyczaj niższe od pacjentów ze schizofrenią wyniki w testach nazywania i kompetencji semantycznej (Overbeek *et al.*, 2020). W bvFTD pamięć epizodyczna jest najczęściej zachowana nawet do późnych etapów otępienia, z kolei w schizofrenii ujawniają się znaczące problemy w zakresie nabywania i wydobywania nowych informacji. U chorych ze schizofrenią deficyty te mogą się pogłębiać w trakcie nawrotów psychozy, ale także stabilizować w okresach remisji objawowej; za sprawą leczenia może też nastąpić znaczna poprawa – do poziomu osób zdrowych (Hintze, 2017). W bvFTD zaburzenia poznawcze

mają charakter progresywny i nieodwracalny, nie są podatne na oddziaływania farmakologiczne i pozafarmakologiczne.

WNIOSKI

Diagnostyka różnicowa bvFTD wymaga współpracy psychiatry z neuropsychologiem i neurologiem. Najbardziej użyteczne w różnicowaniu są: szczegółowy wywiad dotyczący specyfiki i dynamiki zaburzeń zachowania, badania neuropsychologiczne, neuroobrazowe i genetyczne. Wariant behawioralny FTD występuje bardzo rzadko, w przeciwieństwie do powszechnie obserwowanych schorzeń psychicznych. Z powodu atypowego dla chorób neurodegeneracyjnych obrazu klinicznego (zachowana pamięć, zaburzenia behawioralne, młody wiek) podejrzenie otępienia nie jest nawet brane pod uwagę. Często dopiero brak odpowiedzi na leczenie farmakologiczne albo pojawienie się powikłań skłania do poszukiwania przyczyny innej niż psychiatryczna. W przypadkach potwierdzonej (klinicznie lub radiologicznie) diagnozy bvFTD również zaleca się wnikliwą obserwację, ponieważ obecność objawów psychotycznych u pacjenta z postępującymi zaburzeniami zachowania o profilu typowym dla bvFTD sugeruje zasadność badania genetycznego w kierunku mutacji *C9orf72*.

Konflikt interesów

Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P et al.: Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res* 2019; 113: 137–140.
- Barczak A: Otępienie czołowo-skroniowe. In: Gabryelewicz T, Barczak A, Barcikowska M: Otępienie w praktyce. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2018: 141–177.
- Boeve BF, Graff-Radford NR: Cognitive and behavioral features of c9FTD/ALS. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 29.
- Dols A, van Liempt S, Gossink F et al.: Identifying specific clinical symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia versus differential psychiatric disorders in patients presenting with a late-onset frontal lobe syndrome. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 1391–1395.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I et al.: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 2000; 55: 1621–1626.
- Ducharme S, Dols A, Laforce R et al.: Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020; 143: 1632–1650.
- Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F et al.: The frontotemporal dementia versus primary psychiatric disorder (FTD versus PPD) checklist: a bedside clinical tool to identify behavioral variant FTD in patients with late-onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2019; 67: 113–124.
- Ducharme S, Price BH, Larvie M et al.: Clinical approach to the differential diagnosis between behavioral variant frontotemporal dementia and primary psychiatric disorders. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 827–837.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–198.
- Galecki P, Pilecki M, Rymaszewska J et al. (eds.): Kryteria diagnostyczne zaburzeń psychicznych. DSM-5. Edra Urban & Partner, Wrocław 2018.
- Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ et al.: Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 64–68.
- Harciaiek M, Sitek EJ, Barczak A: Dementias and the frontal lobes. In: Goldberg E (ed.) *Executive Functions in Health and Disease*. Academic Press, Elsevier, London 2017: 445–486.
- Harris JM, Gall C, Thompson JC et al.: Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013; 80: 1881–1887.
- Hintze B: Funkcjonowanie poznawcze w schizofrenii w okresie adolescencji. Czynniki ryzyka i ochrony. Wydawnictwo Akademii Pedagogiki Specjalnej, Warszawa 2017.
- Hornberger M, Piguet O, Kipps C et al.: Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2008; 71: 1481–1488.
- Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM et al.: Can progressive and nonprogressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 591–593.
- Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W et al.: The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 460–468.
- Kipps CM, Hodges JR, Fryer TD et al.: Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain* 2009; 132: 2566–2578.
- Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M: Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the ‘bvFTD phenocopy syndrome’. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 628–632.
- Kipps CM, Nestor PJ, Dawson CE et al.: Measuring progression in frontotemporal dementia: implications for therapeutic interventions. *Neurology* 2008; 70: 2046–2052.
- Lamarre AK, Rascovsky K, Bostrom A et al.: Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013; 80: 1973–1977.
- Lanata SC, Miller BL: The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 501–511.
- Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD et al.: Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 406–419.
- Mioshi E, Hodges JR: Rate of change of functional abilities in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 419–426.
- Olney NT, Spina S, Miller BL: Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2017; 35: 339–374.
- Overbeek JM, Korten N, Gossink F et al.: The value of neuropsychological assessment in the differentiation between behavioral variant frontotemporal dementia and late-onset psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry* 2020; 81: 19m12811.
- Pąchalska M: *Neuropsychologia kliniczna. Urazy mózgu*. Vol. 2, PWN, Warszawa 2007.
- Piguet O, Hornberger M, Mioshi E et al.: Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10: 162–172.
- Pose M, Cetkovich M, Gleichgerrcht E et al.: The overlap of symptomatic dimensions between frontotemporal dementia and several psychiatric disorders that appear in late adulthood [published correction appears in *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 646]. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 159–167.
- Power C, Lawlor BA: The behavioral variant frontotemporal dementia phenocopy syndrome: a review. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2020; 891988720924708.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D et al.: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456–2477.
- Royall DR, Cordes JA, Polk M: CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 588–594.
- Sitek EJ, Barczak A, Harciaiek M: Neuropsychological assessment and differential diagnosis in young-onset dementias. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 265–279.
- Snowden JS, Adams J, Harris J et al.: Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 497–505.
- Steketee RME, Meijboom R, Bron EE et al.: Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *Neuroimage Clin* 2016; 11: 595–605.
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH et al.: Amyotrophic lateral sclerosis – frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2017; 18: 153–174.
- Velakoulis D, Walterfang M, Mocellin R et al.: Frontotemporal dementia presenting as schizophrenia-like psychosis in young people: clinicopathological series and review of cases. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 298–305.
- Vijverberg EGB, Gossink F, Krudop W et al.: The diagnostic challenge of the late-onset frontal lobe syndrome: clinical predictors for primary psychiatric disorders versus behavioral variant frontotemporal dementia. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: e1197–e1203.
- Vijverberg EGB, Wattjes MP, Dols A et al.: Diagnostic accuracy of MRI and additional [¹⁸F]FDG-PET for behavioral variant frontotemporal dementia in patients with late onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2016; 53: 1287–1297.
- Woollacott IO, Rohrer JD: The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016; 138 Suppl 1: 6–31.
- Yokoyama JS, Rosen HJ: Neuroimaging features of C9ORF72 expansion. *Alzheimers Res Ther* 2012; 4: 45.