

Kontroverze – frontotemporální demence a onemocnění motoneuronu – jedno klinické spektrum nebo koincidence?

Koincidence

doc. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD.

Neurologická klinika LF UK, Bratislava

V poslednej dekáde sme v oblasti neurodegeneratívnych ochorení svedkami pozoruhodných až neočakávaných objavov. Jedným z takýchto objavov je aj patogenetická súvislosť medzi amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS) a frontotemporálnou lobárnou degeneráciou (FTLD). Do prvej dekády 21. storočia bola ALS definovaná ako ochorenie centrálného a periférneho motoneuronu s ich postupnou dysfunkciou a zánikom. Ako patogenetické mechanizmy boli postulované genetické faktory, excitotoxicita, autoimunita a ďalšie. Tieto predpokladané mechanizmy ani zďaleka neobjasňovali podstatu a vývoj ochorenia. Prelom nastal až v roku 2006 kedy bola objavená funkcia TDP-43 proteínu a jeho potenciálne zapojenie do patogenézy ALS aj FTLD. Ďalším významným míľnikom bolo objavenie expanzie tripletov v rámci génu C9ORF72 u pacientov s ALS ako aj s FTLD. Postupné odkrývanie vzájomných patomechanizmov týchto dvoch entít ponúkalo vysvetlenie, že sa jedná o príbuzné ochorenia či dokonca jeden komplex. Napriek viacerým spoločným patomechanizmom sa však klinicky jedná o dve samostatné ochorenia, ktoré majú u väčšiny pacientov len minimálne prieniky a spoločné znaky. V mojej klinickej praxi som sa zatiaľ nestretol aby sa u pacientov s ALS rozvinuli príznaky z okruhu FTLD. Rovnako u pacientov s rôznymi syndrómami FTLD som spravidla nepozoroval typické príznaky ALS v zmysle zmiešanej obrny. V pokročilých štádiách FTLD sa často rozvíja obraz prevažne spastickej kvadruparézy, EMG však nikdy neodhalila typický vzorec pre ALS. Takisto regióny CNS predliekne

postihnuté pri ALS a FTLD sú celkom rozdielne. Na základe týchto zistení sa skôr prikláňam k názoru, že sa jedná o dve samostatné klinické jednotky s podobnými patomechanizmami a zúčastnenými proteínmi avšak s rozdielnymi klinickými obrazmi.

ALS bola prvý raz popísaná Charlesom Bellom v roku 1824, termín ALS prvý raz použil Jean-Martin Charcot v roku 1874. Historický názov je odvodený od dvoch hlavných znakov – amyotrofie (dôsledok lézie dolného motoneuronu) a laterálnej sklerózy (zániku neurónov a axónov pyramídovej dráhy). V rámci klasickej definície bola ALS klinicky charakterizovaná zmiešanou parézou, kognitívny deficit nebýval uvádzaný v diagnostických kritériách. FTLD bola prvý raz popísaná Arnoldom Pickom v roku 1906. Následne ochorenie dostalo názov Pickova choroba a dnes vieme, že Pickov opis sa vzťahoval hlavne na behaviorálny variant FTD. V roku 1994 boli prvý raz publikované Lund-Manchesterské kritériá pre FTLD a v roku 1998 boli aktualizované. Na základe nich boli rozoznávané tri klinické syndrómy v rámci FTLD: behaviorálny variant FTD (bvFTD), primárna progresívna afázia (PPA) a sémantická demencia (SD); (Neary et al., 1994). Súbežne boli popísané štyri typy histopatológie: Pickov typ, Typ s prevahou balónovitých neurónov, CBD typ a FTLD *lacking distinctive histopathology* (Neary et al., 1998). Ani tieto koncepty stále neponúkali ani nepredpokladali vzájomný prienik týchto dvoch entít. S rozvojom molekulárno-biologických techník po roku 2000 došlo ku objaveniu viacerých nových génov zapojených do patogenézy ALS (ALS2, VABP, SETX), (Al-Chalabi et

al., 2012) a FTD (pregranulín, CHMP2B), (Baker et al., 2006; Al-Chalabi et al., 2012). Skutočným míľnikom vo výskume bolo objavenie zapojenia proteínu TDP-43 (*transactive response DNA binding protein 43*) a FUS proteínu (*fused in sarcoma*) do patogenézy oboch ochorení. Tento objav rekonceptualizoval klinický ale hlavne histopatologický pohľad na obe entity (Mackenzie et al., 2010). Z hľadiska histopatológie bola kompletne zrušená entita FTLD *lacking distinctive histopathology*, lebo hlavne za ňou sa skrývali histologické TDP-43 prípady. Podobne tomu bolo pri ALS kde TDP-43 pozitivita bola nachádzaná vo viac ako 95 % vzoriek ALS. Ďalším významným míľnikom bolo objavenie expanzie trinukleotidov C9ORF72 v roku 2011 u oboch entít (DeJesus-Hernandez et al., 2011). Tento objav len potvrdil vyvíjajúci sa nový koncept ALS-FTD. Od tohto obdobia sa datuje hľadanie klinických prepojení týchto dvoch ochorení. Niektorí autori reportovali výskyt príznakov FTD u pacientov s ALS ale hlavne výskyt ochorenia motoneuronu u pacientov s FTD. Tým sa začal vytvárať klinicko-patologický koncept ALS-FTD. Z hľadiska patogenézy je hlavným spoločným menovateľom oboch entít TDP-43 proteín. TDP-43 pozitivitu nachádzame v 50 % FTD prípadov, 30 % prípadov pripadá na Pickov typ patológie, 15 % na alzheimerovskú patológiu a zvyšných 5 % na zriedkavejšie druhy patológie, hlavne FUS (Ling et al., 2012; Irwin et al., 2013). V prípade ALS TDP-43 pozitivita pripadá na 95 % prípadov, FUS pozitivita na 2–3 % a rovnako SOD pozitivita (Ling et al., 2012). TDP 43 prípady ALS a FTD môžu mať určité prekryvanie klinických



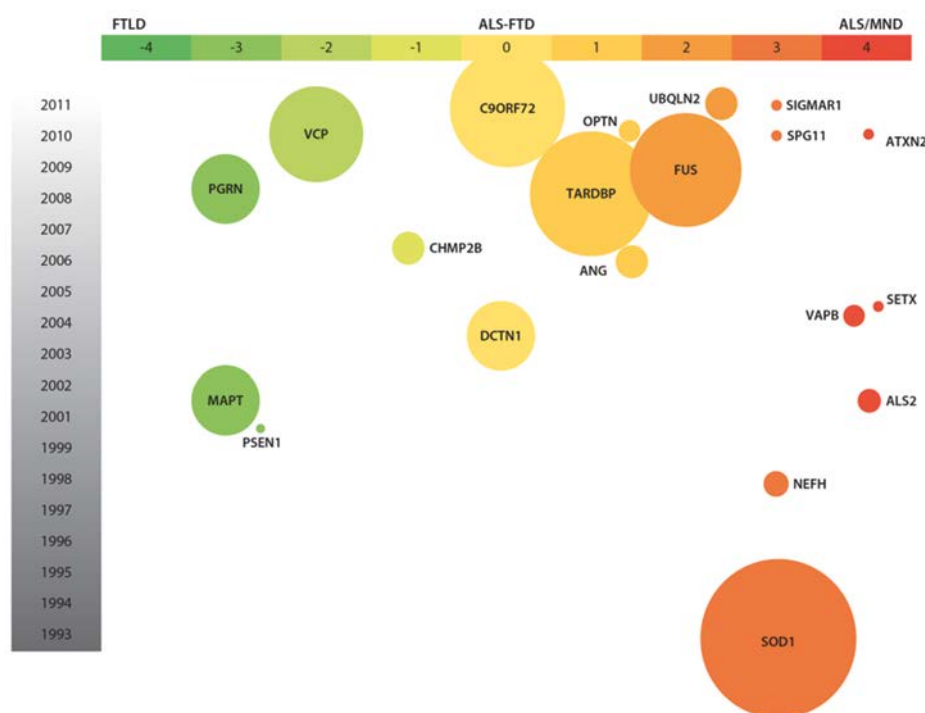
KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Stanislav Šutovský, PhD., nilusuto@gmail.com

I. neurologická klinika LF UK a UNB, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Cit. zkr: Neurol. praxi 2019; 20(4): 73–74

Obr. 1. Schematické znázornenie vývoja poznatkov o génoch zapojených do patogenézy ALS a FTD (podľa Al-Chalabi et al., 2012)



príznakov. Non TDP-43 prípady spravidla nemajú žiadne prekryvanie ani klinických príznakov ani histopatologického obrazu, teda sú čistá ALS alebo čistá FTD (obr. 1). Z tohto pohľadu môžeme diskutovať o miere prekryvania sa klinických príznakov hlavne alebo výlučne len v prípadoch TDP-43 pozitivitu. Podľa rôznych autorov je aj u týchto prípadov miera prekryvania vysoko individuálna a varíruje v širokom rozmedzí v závislosti od typu štúdie, geografickej lokality a podobne. Výraznejšie prekryvanie klinických symptómov je prítomné len u maximálne jednej tretiny TDP-43 prípadov. Toto číslo varíruje od 5 % až po 30 % podľa rôznych autorov (Ringholz et al., 2005; Ling et al., 2012).

V mojej dvadsaťročnej praxi som sa zatiaľ nestretol s ALS prípadom, ktorý by vykazoval typické známky niektorého zo syndrómov FTLD. Stretol som sa z viacerými prípadmi ALS pacientov, u ktorých sa v pokročilých štádiách rozvíjali skôr

miernejšie poruchy pamäte, prípadne exekutívnych funkcií. Pripisoval som ich celkovému stavu pacientov, ktorí si uvedomovali svoju nepriaznivú prognózu, čo sa odrážalo na ich psychike a celkovom fungovaní vrátane kognície. U žiadneho z nich však neboli prítomné poruchy kognitívnych vzorcov typické pre FTD alebo Alzheimerovu chorobu. Na druhej strane pacienti s FTD v priebehu ochorenia nadobúdajú príznaky ochorenia motoneurónu. Spravidla sa prejavovali zhoršenou chôdzou a obratnosťou končatín. Viacerým sme realizovali EMG, avšak vzhľadom na nespokojnosť pacientov hlavne s bvFTD neboli výsledky dostatočne reprezentatívne. U niektorých pacientov s bvFTD sme v pokročilých štádiách ochorenia pozorovali EMG známky nukleárnej lézie (obrovské potenciály s rásťepmi hrotov) a títo pacienti pri histopatologickom rozbere post mortem vykazovali výraznú TDP 43 patológiu v motorickom kortexe.

Ak si predstavíme kinetiku TDP-43 patológie v mozgu pri FTD, tak si musíme uvedomiť, že začína vo von Economo neurónoch a vidličkových neurónoch (fork cells) v prefrontálnom kortexe (Ling et al., 2012). Následne postupuje do temporálneho kortexu a nakoniec postihuje motorický kortex. Túto kinetiku vykazuje najlepšie TDP-43 patológia ale v princípe ju majú s menšími rozdielmi všetky patológie podmieňujúce FTD (teda aj tau patológie akéhokoľvek druhu – Pickov typ, alzheimerovský typ aj CBD typ, a takisto FUS patológia (Mackenzie et al. 2010). Takže je logické, že v pokročilých štádiách akéhokoľvek syndrómu z FTD komplexu je podmieňujúca patológia aj motorickom kortexe a môžeme očakávať príznaky pyramídovej lézie.

Vychádzajúc z poznatku že ALS aj FTD majú spravidla rozdielny klinický obraz, rozdielny histopatologický vzorec TDP-43 distribúcie v mozgu a mieche (pri ALS sú postihnuté hlavne motorické neuróny mozgu a miechy, pri FTD sú postihnuté von Economo neuróny a vidličkové neuróny (fork cells) v prefrontálnom kortexe sa prikláňam k názoru, že sa jedná o dve rôzne entity, ktoré majú spoločné patomechanizmy. Z iného pohľadu by sme mohli hovoriť o klinicko-patologickom spektre, kde na jednom konci je FTD, na druhom ALS ako čisté entity a medzi nimi je kontinuum pričom v jeho strede sú histologicky aj klinicky sa prekryvajúce TDP-43 prípady. Záverom by som povedal že nový koncept ALS-FTD ako klinicko-patologické kontinuum je stále vo vývoji. Stále sú objavované nové unikátne patomechanizmy a dopĺňa sa mozaika patogenézy týchto dvoch ochorení. Jedno je však isté, ALS aj FTD-TDP43 sú ochoreniami, pri ktorých dochádza k poruche RNA procesingu a dysfunkcia TDP-43 a FUS proteínov zohráva v oboch prípadoch kľúčovú úlohu. V budúcnosti sa pravdepodobne stretneme s novými unikátnymi objavmi, ktoré dajú lepšie odpovede aj na našu otázku, alebo možno v ich svetle bude táto otázka už neaktuálna.

LITERATÚRA

1. Al-Chalabi A, Jones A, Troakes C, King A, Al-Sarraj S, van den Berg LH. The genetics and neuropathology of amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol.* 2012; 124: 339–352.
2. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006; 442: 916–919.
3. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, Nicholson AM, Finch NA, Flynn H, Adamson J, Kouri N, Wojtas A, Sengdy P, Hsiung GY, Karydas A, Seeley WW, Josephs KA, Coppola G, Geschwind DH, Wszolek ZK, Feldman H, Knopman DS, Petersen RC, Miller BL, Dickson DW, Boy-

- lan KB, Graff-Radford NR, Rademakers R. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron.* 2011; 72: 245–256.
4. Irwin DJ, Trojanowski JQ, Grossman M. Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2013; 5: 1–11.
5. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD: disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron.* 2013; 79: 416–38.
6. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an up-

date. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 1–4.

7. Neary D, Snowden JS, Mann D, Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(4): 416–418.
8. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6): 1546–1554. Review.
9. Ringholz, GM, Appel, SH, Bradshaw, M, Cooke, NA, Mosnik, DM, and Schulz, PE. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. *Neurology* 2005; 65: 586–590.