

PRIMÁRNA PROGRESÍVNÁ AFÁZIA – ZRIEDKAVÁ ALEBO PODDIAGNOSTIKOVANÁ

MUDr. Stanislav Šutovský, Mgr. Martin Malík, prof. MUDr. Pavel Traubner, PhD., prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.

I. neurologická klinika FN a LF UK Bratislava

Primárna progresívna afázia (PPA) je neurodegeneratívne ochorenie, ktoré je klinicky charakterizované progresívnym vývojom poruchy reči, spočiatku charakteru eferentnej motorickej afázie, pričom s progresiou ochorenia sa pridružuje aj porucha senzorickej zložky. Ochorenie končí mutizmom, ťažkým dementným syndrómom a akinézou. Priemerné prežívanie pacientov od začiatku prvých príznakov ochorenia je 5 rokov. Didakticky je primárna progresívna afázia spolu s frontotemporálnou demenciou a sémantickou demenciou, ktoré však majú rozdielny klinický obraz aj patologicko-anatomickú topografiu včlenenú do súboru nazývaného Frontotemporálna lobárna degenerácia (FTLD) alebo Pickov komplex. Patologicko-anatomicky (topograficky) je PPA charakterizovaná asymetrickou atrofiou mozgu s výraznou prevahou v dominantnej hemisfére (najčastejšie ľavej). Prinášame kazuistiky troch pacientov s progresívnou poruchou reči a s pridruženým vývojom demencie, uzavretými ako primárna progresívna afázia.

Kľúčové slová: primárna progresívna afázia, Pickov komplex, frontotemporálna lobárna degenerácia, tau proteín.

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 180–183

Zoznam skratiek

PPA – Primárna progresívna afázia

FTLD – Frontotemporálna lobárna degenerácia

CBD – Kortikobazálna demencia

ApoE4 – Apolipoproteín E4

Inhibítory AchE – Inhibítory Acetylcholinesterázy

Úvod

Porucha reči je vedúcim príznakom PPA. V priebehu ochorenia sa však môžu pridružiť ďalšie príznaky postihnutia frontálneho laloka. Spravidla sú to známky prefrontálneho syndrómu, najčastejšie iritabilita, agitovanosť, ktorá môže byť striedaná apatiou, v emocionálnej rovine sa môže vyskytnúť eufória, častejšie však býva prítomná depresia (13, 10). Pre nozologickú diagnózu je rozhodujúci vedúci príznak – v prípade PPA je to progredujúca porucha reči (5). Prvými prejavmi ochorenia sú spravidla diskkrétne poruchy reči v zmysle afatickej zajakavosti, nedokončenia výpovedí, prítomné sú aj poruchy v nominatívnej funkcii reči. S progresiou ochorenia sa stáva porucha reči viac nápadnou. Progreduje porucha pomenovania, redukuje sa slovná zásoba, začínajú sa vyskytovať neologizmy, rečový prejav sa stáva chudobný. Súbežne sa vyvíjajú poruchy lexie, grafie a kalkúlie. V pokročilých štádiách ochorenia sú prítomné ťažké poruchy fatických funkcií, rečový prejav je často obmedzený na jednoslovné odpovede charakteru „áno – nie, dobre – zle“. Histopatológia Pickovho komplexu je neustále prepracovávaná a dopĺňaná v súčinnosti s narastajúcim množstvom poznatkov. Vzhľadom na vysokú heterogenitu histologických prejavov a významné prekrývanie sa histologických obrazov medzi jednotlivými podskupinami, sú najnovšie histologické klasifikácie veľmi podrobné. Ani najnovšie poznatky však neprinesli očakávanú prehľadnosť do tejto klasifikácie. Pre názornosť uvádzame klasifikáciu podľa Nearyho a Manna, ktorá sa opiera hlavne o morfológiu postihnutých neurónov a glie (12):

1. *Pick type*: charakterizovaný gliózou bielej aj šedej hmoty s prítomnosťou achromatických edematózných neurónov (balónovité neuróny) s inklúziami vykazujúcimi Tau-proteínou imuno- pozitivitu – Pickove telieska.
2. *CBD (Cortico-basal dementia) type*: charakterizovaný prítomnosťou balónových neurónov bez Pickových teliesok.
3. *Frontal lobe degeneration type*: charakterizovaný rozsiahlym zánikom pyramídálnych buniek vo fronto-temporálnom izokortexe s mikrovakuolizáciou (spongiózou) a ľahkou gliózou.
4. *Frontal lobe degeneration type U (FTLD-U)* pri ktorom sú okrem FTLD histopatológie prítomné ubikvitínové telieska.

Pre histologický obraz, ktorý nemá dostatočné rozlišujúce znaky sa rezervuje pojem *Dementia lacking distinctive histopathology*. Najnovšie klasifikácie sú založené hlavne na type proteínov nachádzajúcich sa v intraneuronálnych inklúziách (11). Podľa týchto klasifikácií rozoznávame tauopatie s inklúziami tau proteínu, ubikvitinopatie s inklúziami ubikvitínu a synukleínopatie s inklúziami synukleínu. V súčasnosti prevláda názor, že klinický obraz je určovaný makroskopickou distribúciou patológie, bez ohľadu na histopatologický typ (5). U určitého percenta pacientov trpiacich na PPA sa zistila bodová mutácia tau proteínového génu lokalizovaného na 17. chromozóme v pozícii zodpovedajúcej poradí aminokyselín Ser305Asn (1, 2, 4, 6, 7, 14). Mutácie progranulínového génu sa javia byť asociované s ubikvitín pozitívnou FTLD (3). V diagnostike sa opierame hlavne o typický prejav – postupnú progredujúcu poruchu reči. Logopedické vyšetrenie je nevyhnutnou súčasťou diagnostiky. Rečový prejav je narušený vo všetkých základných zložkách – spontánna reč, porozumenie, pomenovanie a reprodukcia. Zobrazovacie metódy, hlavne CT

a MRI nám slúžia na vylúčenie iných ložiskových zmien, ktoré by mohli korelovať s poruchou reči (ložisková ischemia mozgu, tumor, demyelinizácia). Pri PPA spravidla zisťujeme asymetrickú atrofiu mozgu s prevahou v dominantnej hemisfére (najčastejšie ľavej) (9). Fakultatívne môžu byť prítomné hyperintenzitné lézie v T2 a FLAIR vážení MR typické pre starnúci mozog – hyperintenzitný lem pozdĺž mozgových komôr, diskkrétne hyperintenzitné lézie v BH ako prejav vaskulárnej leukoencefalopatie. Súčasťou diagnostiky by malo byť genetické vyšetrenie. Najväčší význam má vyšetrenie tau proteínového génu, ktorého bodové mutácie sú asociované s familiárnym výskytom Pickovho komplexu a PPA. V prípade PPA býva najčastejšou zámena serínu za asparagín v pozícii 305 polypeptidového reťazca tau proteínu. Vyšetrenie Apolipoproteínu E má len doplnkový význam, keďže PPA nie je asociovaná s vyššou frekvenciou izoformy ApoE 4.

Pacienti a metódy

Troja pacienti v ambulantom sledovaní našej kliniky. Logopedické vyšetrenie obsahovalo Western Aphasia Battery test a Token test. MR vyšetrenie mozgu bolo realizované na MR prístroji Siemens Harmony 1 Tesla a Siemens 0,5 Tesla (kazuistika 1). Stanovenie Apolipoproteínu E realizované podľa Siesta (15). Skrining mutácií tau proteínu realizovaný podľa Sobrida (16).

Výsledky

Kazuistika 1

Klinický priebeh

- Pacientka, 68-ročná
- 64-ročná – prvé príznaky rečovej poruchy charakteru anomie, parafázií; pamäť, porozumenie, celková orientácia neboli postihnuté

- 66-ročná – prehĺbenie rečovej poruchy, reč bola skomolená, prehĺbila sa parafázia, anomia, objavili sa prvé príznaky postihnutia pamäte
- 68-ročná – ťažká eferentná motorická afázia s postihnutím všetkých zložiek rečového prejavu (spontánna reč, pomenovanie, opakovanie, porozumenie), poruchy pamäte a priestorovej orientácie, artikulácia stále zachovaná

Logopedické vyšetrenie

- Spontánný rečový prejav pacientky výrazne narušený, pri opise obrázka má pacientka problémy s hľadaním adekvátnych výrazov pomáha si pri tom deskripciou predmetu alebo jeho funkcie, prítomné anomické pauzy, fonemické parafázie. Prítomný je telegrafný štýl, slovný šalát, perseverácie už na úrovni slov.
- Porozumenie – prítomná je nerovnomernosť vo výkone v oblasti porozumenia jednoduchých inštrukcií (prstom ukáže na červenú farbu, zelenú a modrú nie je schopná ukázať, na výzvu zavrie oči, ukáže na nos, na výzvu o uchopenie pera uchopí ceruzku); impresia zložitých logicko-gramatických úloh je výrazne narušená
- Pomenovanie – výrazne narušená nominatívna funkcia reči, slovo pozná ale nevie ho povedať, predmet pozná ale nevie ho pomenovať, prítomná neschopnosť prechodu z jedného prvku na iný – patologická inertnosť
- Reprodukcia – pri pokuse o reprodukciu sú slová skomolené, prítomné sú neologizmy, fonemické aj sémantické parafázie,

Zobrazovacie metódy

- MR vyšetrenie mozgu preukázalo asymetrickú atrofiu mozgu s prevahou v ľavej hemisfére. (obrázok 1)

Genetické vyšetrenie

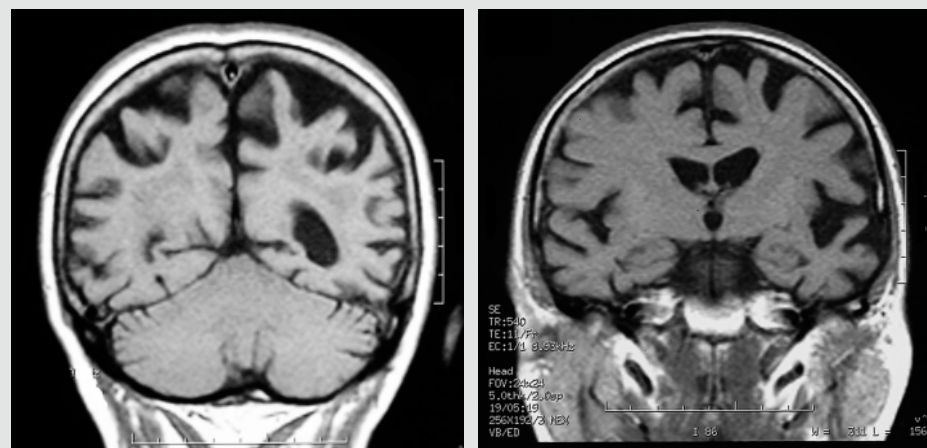
- Tau proteínový gén – exón 9 a 10 bez prítomnosti mutácie, resp. polymorfizmu
- Apolipoproteín E – izoforma 3/3

Kazuistika 2

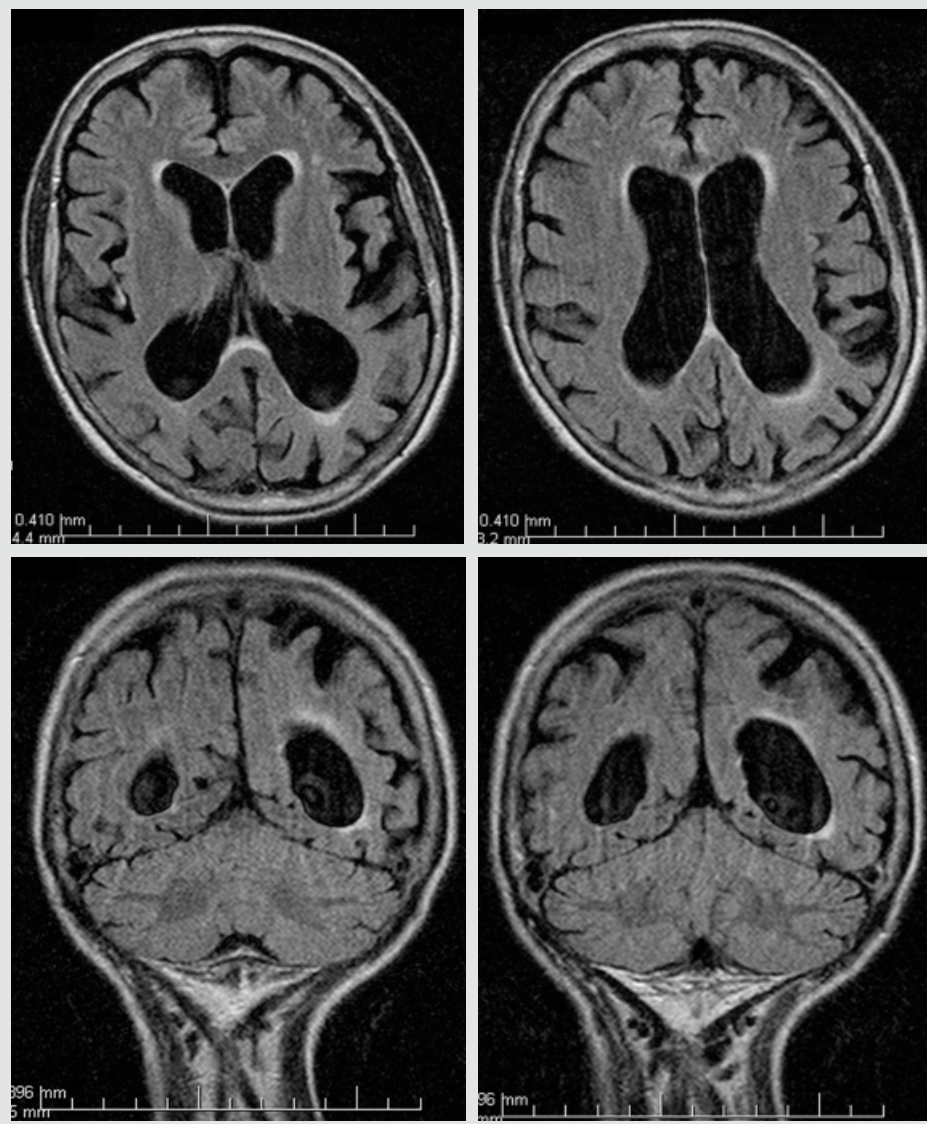
Klinický priebeh

- 55-ročná – postupný rozvoj príznakov poruchy reči charakteru anomie, parafázií, v úvode ochorenia bola pamäť a priestorová orientácia zachovaná
- 58-ročná – rýchla progresia rečovej poruchy, rečový prejav ťažko narušený, obmedzený na niekoľko artikulovaných slov inak slovná produkcia nezrozumiteľná, neartikulovaná
- 59-ročná – pridruženie sa motorickej symptomatológie s kvadruparézou a poruchou chôdze

Obrázok 1. Kazuistika 1: T1 váženie MR, asymetrická atrofia mozgu s prevahou v ľavej hemisfére



Obrázok 2. Kazuistika 2: FLAIR váženie MR (transverzálna a koronárna rezy) diskretný hyperintenzívny lem periventrikulárne, bez iných ložiskových zmien, asymetrická atrofia mozgu s prevahou v ľavej hemisfére

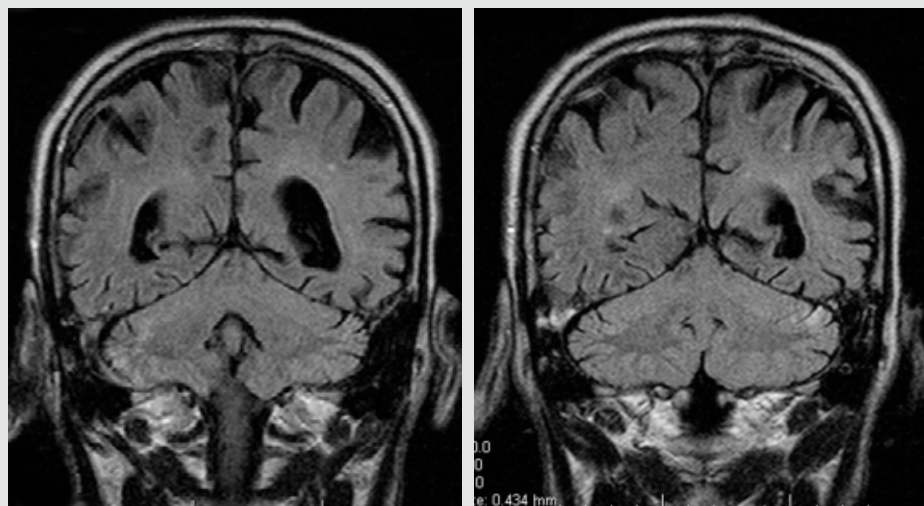


Logopedické vyšetrenie

- Realizované v pokročilom štádiu ochorenia
- Spontánná verbálna produkcia takmer neprítomná, obmedzená na jednoslovné výpovede,

prítomné rečové automatizmy, pri porozumení parciálne zachovaná impresia jednoduchých inštrukcií, absentujúca impresia zložitejších logicko-gramatických štruktúr.

Obrázok 3. Kazuistika 3: FLAIR vázenie MR (koronárne rezy) asymetrická atrofia mozgu s prevahou v ľavej hemisfére



- Pri pomenovaní pacientka produkuje neologizmy, časté sú fonemické parafázie; pri reprodukcii pacientka zlyháva

Zobrazovacie metódy

- FLAIR vázenie MR (transverzálne a koronárne rezy) – diskretný hyperintenzitný lem periventrikulárne, bez iných ložiskových zmien, asymetrická atrofia mozgu s prevahou v ľavej hemisfére (obrázok 2)

Genetické vyšetrenie

- Tau proteínový gén – exón 9 a 10 bez prítomnosti mutácie, resp. polymorfizmu
- Apolipoproteín E – izoforma 3/3

Kazuistika 3

Klinický priebeh

- 66-ročný pacient
- 63-ročný – postupný rozvoj diskretných porúch reči charakteru afatickej zajakavosti a diskretnéj anomie, pacient stále pracovne aktívny v pôvodnom zamestnaní – projektant
- V priebehu troch rokov postupné prehľbovanie poruchy reči, v zmysle afatickej zajakavosti, redukcie výpovedí, objavujú sa neologizmy, pridružujú sa poruchy pamäte

Logopedické vyšetrenie

- spontánna reč je výrazne redukovaná, vo verbálnom prejave prítomná afatická zajakavosť, početné cirkumlokúcie, sporadické fonemické parafázie,
- výkon v oblasti porozumenia jednoduchých inštrukcií minimálne narušený, porozumenie zložitejších logicko-gramatických úloh výrazne narušené,

- pri pomenovaní prítomné početné fonemické parafázie, narušené konfrontačné pomenovanie,
- pri opakovaní na úrovni slov prítomné početné fonemické parafázie, pri pokuse o opakovanie fráz a slovných spojení zlyháva

Genetické vyšetrenie

- Tau proteínový gén – exón 9 a 10 bez prítomnosti mutácie, resp. polymorfizmu
- Apolipoproteín E – izoforma 3/3

Zobrazovacie metódy

- FLAIR vázenie MR (koronárne rezy) – asymetrická atrofia mozgu s prevahou v ľavej hemisfére (obrázok 3)

Záver

- Porucha reči charakteru postupne progredujúcej expresívnej afázie je prvý a hlavný klinický prejav ochorenia, jej progresia v čase sa však môže líšiť u jednotlivých pacientov
- Ochorenie môže byť nesprávne diagnostikované ako Alzheimerova choroba, u ktorej je prvým a hlavným symptómom porucha pamäte, porucha reči sa vyskytuje až v neskorších štádiách a má iný charakter
- Terapia PPA nie je v súčasnosti známa, inhibítory AchE nemajú efekt, podporný význam majú serotonínerné liečivá, nootropiká a vitamín E.

Diskusia

Primárna progresívna afázia je neurodegeneratívne ochorenie, pri ktorom je prvým a hlavným príznakom postupná progredujúca porucha reči. Porucha reči začína ako expresívna afázia, pričom prvými príznakmi sú problémy s nachádzaním slov, poruchy pomenovania a plynulosti slovnej

výpovede. S progresiou ochorenia sa pridružuje porucha reprodukcie a porozumenia a takisto porucha pamäti, ktorá však nedosahuje intenzitu ako pri Alzheimerovej chorobe. Pri Alzheimerovej chorobe, na rozdiel od PPA, je prvým a dlhodobým hlavným príznakom porucha krátkodobej pamäti, porucha reči sa vyskytuje až v neskorých štádiách ochorenia v kontexte s prehľbujúcim sa dementným syndrómom. Naším príspevkom poukazujeme na PPA ako na samostatnú nozologickú jednotku v rámci neurodegeneratívnych ochorení, ktorá má charakteristický klinický prejav ako aj CT a MR nález. Tento fakt nespochybňuje ani príbuznosť s ostatnými nozologickými jednotkami v rámci Pickovho komplexu (Frontotemporálnou demenciou a Sémantickou demenciou), ktoré majú podobnú makroskopickú a mikroskopickú patológiu avšak rozdielnu klinickú prezentáciu. Familiárne formy PPA bývajú asociované s mutáciami tau proteínového génu, najčastejšie so zámenou Ser305Asn, takisto sa však môžu vyskytnúť aj iné typy mutácií tau proteínového génu (1, 8, 14). U žiadneho z našich pacientov sa v rodine nevyskytli progredujúce poruchy reči, je však potrebné uviesť, že fenotypový prejav nositeľov mutácií tau proteínu môže variovať v širokom rozpätí (parkinsonizmus, ochorenia z okruhu „parkinsonizmus plus“ syndrómov, frontotemporálna demencia, primárna progresívna afázia (7, 14). Vzhľadom na tento fakt sme u všetkých troch pacientov realizovali genetické vyšetrenie zamerané na detekciu mutácie Ser305Asn, ktorá je najčastejšie asociovaná s PPA. Ani u jedného z našich pacientov sme nenašli túto mutáciu. Pokiaľ sa jedná o asociáciu Apolipoproteínu E a PPA, nepotvrdila sa korelácia vyššieho výskytu PPA u nosičov ApoE 4 alely. Všetci traja naši pacienti mali ApoE izoformu 3/3. Obligátnym nálekom pri zobrazovacích metódach je asymetrická atrofia mozgu s predilekciou dominantnej hemisféry, čo potvrdzujú aj nálezy u našich pacientov. Odpoveď na otázku či sa jedná o zriedkavú alebo poddiagnostikovanú chorobu nie je jednoduchá. Na našej klinike sme v priebehu štyroch rokov túto diagnózu stanovili u siedmich pacientov. Diagnózu Alzheimerovej choroby sme stanovili za to isté obdobie u viac ako päťdesiatich pacientov. Každopádne je potrebné myslieť na túto diagnózu u pacienta s postupným progresívnym vývojom poruchy reči a fatických funkcií, keď vylúčime iné, hlavne cieвне príčiny rečovej poruchy.

MUDr. Stanislav Šutovský

I. neurologická klinika FN a LF UK
Mickiewiczova 13, 813 47 Bratislava
e-mail: nilusuto@gmail.com

Literatura

1. Baba Y, Tsuboi Y, Baker MC, Uitti RJ, Hutton ML, Dickson DW, Farrer M, et al. The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 Jun; 11 (4): 205–208.
2. Boeve BF, Tremont-Lukats IW, Waclawik AJ, Murrell JR, Hermann B, Jack CR Jr, Shiung MM, Smith GE, Nair AR, Lindor N, Koppikar V, Ghetti B. Longitudinal characterization of two siblings with frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 associated with the S305N tau mutation. *Brain* 128: 752–772. 2005.
3. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, Crook R, Melquist S, Kuntz K, Petersen R, Josephs K, Pickering-Brown SM, Graff-Radford N, Uitti R, Dickson D, Wszolek Z, Gonzalez J, Beach TG, Bigio E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam M, White CL 3rd, Woodruff B, Caselli R, Hsiung GY, Feldman H, Knopman D, Hutton M, Rademakers R. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006 Oct 15; 15 (20): 2988–3001.
4. Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, Schellenberg GD, Trojanowski JQ, Lee VM, Schmidt ML, Takahashi K, Nabika T, Matsumoto T, Yamashita Y, Yoshioka S, Ishino H. A distinct familial presenile dementia with a novel missense mutation in the tau gene. *Neuroreport.* 1999 Feb 25; 10 (3): 497–501.
5. Kertesz A, Hillis A, Munoz DG. Frontotemporal degeneration, Pick's disease, Pick complex, and Ravel. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 5): S1–S2.
6. Kobayashi K, Hayashi M, Kidani T, Nakano H, Miyazu K, Ujike H, Kuroda S, Koshino Y. Pick's disease in 2 brothers with S305N mutation: note in supplement to an earlier communication. *Clinical Neuropathology* 21: 191–193, 2002.
7. Kobayashi K, Hayashi M, Kidani T, Ujike H, Iijima M, Ishihara T, Nakano H, Sugimori K, Shimazaki M, Kuroda S, Koshino Y. Pick's disease pathology of a missense mutation of S305N of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: another phenotype of S305N. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17: 293–297, 2004.
8. Kobayashi K, Kidani T, Ujike H, Hayashi M, Ishihara T, Miyazu K, Kuroda S, Koshino Y. Another phenotype of frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome-17 (FTDP-17) with a missense mutation of S305N closely resembling Pick's disease. *Journal of Neurology* 250: 990–992, 2003.
9. Mesulam MM, Grossmann M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 5): S11–S14.
10. Miller BL, Diehl J, Freedman M, Kertesz A, Mendez M, Rascoy K. International approaches to frontotemporal dementia diagnosis: From social cognition to neuropsychology. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 5): S7–S10.
11. Munoz D, Dickson DW, Bergeon C, Mackenzie IRA, Delacourte A, Zhukareva V. The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 5): S24–S28.
12. Neary D. Frontotemporal Degeneration, Pick Disease and Corticobasal Degeneration. *Arch. Neurol* 1997; 54: 1425–1427.
13. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2005 Nov; 4 (11): 771–780. Review.
14. Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sadovnick A, Nochlin D, Tabira T, Trojanowski JQ, Borson S, Galasko D, Reich S, Quinn B, Schellenberg G, Bird TD. Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Archives of Neurology* 58: 383–387, 2001.
15. Siest G, Pillot T, Régis-Bailly A, Leninger-Muller B, Steinmetz J, Galteau MM, Visvikis S. Apolipoprotein E: An important gene and protein to follow in laboratory medicine. *Clin Chem.* 1995 41: 1068–1086.
16. Sobrido MJ. Novel tau Polymorphisms, Tau haplotypes and splicing in familial and sporadic frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 698–702.