

ΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΜΕΤΩΠΟΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ ΕΚΦΥΛΙΣΗΣ

Αλέξανδρος Γιαννάκης, Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Νευρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων

Περίληψη

Η μετωποκροταφική εκφύλιση αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα παθολογοανατομικών οντοτήτων που σχετίζονται με την παθολογική συσσώρευση πρωτεϊνών στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κλινική έκφραση αυτού του φάσματος αποτελεί τη μετωποκροταφική άνοια, η οποία διακρίνεται στη συμπεριφορική μορφή και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία. Και στις δύο μορφές μπορεί να εμφανιστεί μια πληθώρα κινητικών διαταραχών. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται το ακινητικό-δυσκαπτικό σύνδρομο, το σύνδρομο Richardson, το φλοιο-οβασικό σύνδρομο, η νόσος κινητικού νευρώνα, οι στερεοτυπίες κ.ά. Όπως και στα υπόλοιπα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, έτσι και στη μετωποκροταφική εκφύλιση η σωστή διάγνωση αποτελεί ακόμα πρόκληση, παρά τη διαρκή αύξηση των παρακλινικών διαγνωστικών εργαλείων. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να αναλύσει αυτές τις κινητικές διαταραχές και να τις συσχετίσει με ευρήματα νευροψυχολογικά, απεικονιστικά, γονιδιακά και παθολογοανατομικά που να κατευθύνουν τον νευρολόγο στην πιο πιθανή διάγνωση.

Λέξεις ευρετηρίου: μετωποκροταφική εκφύλιση, μετωποκροταφική άνοια, κινητικές διαταραχές

MOVEMENT DISORDERS IN FRONTOTEMPORAL LOBAR DEGENERATION

Alexandros Giannakis, Spiridon Konitsiotis

Neurology Clinic, University of Ioannina Medical School, University Hospital of Ioannina

Abstract

Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) consists of a wide spectrum of pathological entities related to the pathological aggregation of certain proteins in the central nervous system. The clinical expression of this spectrum is Frontotemporal Dementia (FTD), which has two subtypes, the behavioral variant of FTD (bvFTD) and Primary Progressive Aphasia (PPA). In both, a variety of movement disorders may occur. These include akinetic-rigid syndrome, Richardson's syndrome, Corticobasal Syndrome (CBS), Motor Neuron Disease (MND), stereotypies, etc. As with other neurodegenerative diseases, proper diagnosis of frontotemporal degeneration is still a challenge, despite the continuous increase in the variety of diagnostic tools. The purpose of this article is to analyze these movement disorders and correlate them with neuropsychological, imaging, genetic and pathologic findings that direct the neurologist to the most likely diagnosis.

Key words: frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, movement disorders

Εισαγωγή

Με τον όρο μετωποκροταφική άνοια (FTD) αναφερόμαστε σε ένα κλινικό φάσμα γνωσιακών και συμπεριφορικών διαταραχών που οφείλονται σε μια πλειάδα νευροεκφυλιστικών νοσημάτων. Βασικό τους χαρακτηριστικό είναι η συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών στο κεντρικό νευρικό σύστημα που οδηγεί σε παθολογοανατομικό επίπεδο στη μετωποκροταφική εκφύλιση (FTLD). Η μετωποκροταφική άνοια αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες άνοιας, ειδικά στη μέση ηλικία, με ετήσια επίπτωση 3,5/100000 στις ηλικίες 45-64 [1]. Το φάσμα της μετωποκροταφικής άνοιας δύναται να διακριθεί σε δύο κύριες μορφές: τη συμπεριφορική μορφή (bvFTD) και την πρωτοπαθή προϊούσα αφασία (PPA). Η τελευταία διακρίνεται περαιτέρω στη σημασιοδοτική (svPPA), τη μη ρέουσα (nfvPPA) και τη λογοπενική μορφή (LPA). Η bvFTD έχει ως κύριο γνώρισμά της διαταραχές της συμπεριφοράς, όπως άρση αναστολών, απάθεια, στερεοτυπίες και διαταραχές όρεξης [2]. Η PPA σχετίζεται κυρίως με διαταραχές του λόγου [3], όπως η αντίληψη της σημασίας των λέξεων και των αντικειμένων (svPPA), ο αγραμματισμός και η λεκτική απραξία (nfvPPA) και η διαταραχή της ανάκλησης εν τη ρύμη του λόγου λέξεων και η ορθή επανάληψη λέξεων και φράσεων (LPA). Παρότι δεν περιλαμβάνονται στα διαγνωστικά κριτήρια της FTD [2, 3], κινητικές διαταραχές περιγράφουν συχνά την κλινική της εικόνα [4, 5]. Πέραν των κλασσικών στερεοτυπιών και καταναγκασμών, που συναντώνται κυρίως στη bvFTD, ένα φάσμα εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων μπορεί να εμφανιστεί στη bvFTD και, σπανιότερα, στην PPA. Τέλος, συχνά η FTD μπορεί να αλληλοεπικαλύπτεται με την εικόνα της πλήγιας μυατροφικής σκλήρυνσης (ALS). Η παρουσία τους μπορεί να σχετίζεται με συγκεκριμένα γονίδια [6], απεικονιστικά ευρήματα [7] και νευροεκφυλιστικά νοσήματα με συγκεκριμένο παθολογοανατομικό υπόστρωμα [8], που μπορεί να επηρεάζουν την πορεία και την πρόγνωση της νόσου. Σκοπός του παρόντος άρθρου είναι να παρουσιάσουμε τις κινητικές διαταραχές που εμφανίζονται συχνότερα στο φάσμα της μετωποκροταφικής εκφύλισης και να αναδείξουμε το ανατομικό, παθοφυσιολογικό και γενετικό της υπόστρωμα με σκοπό την καλύτερη κατανόηση, αναγνώριση και διαχείριση αυτών των διαταραχών.

Ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο

Ο παρκινσονισμός, συνήθως ως συμμετρικό ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο, αποτελεί ένα αρκετά συχνό εύρημα στη bvFTD και λιγότερο στην PPA [5]. Σε έρευνα που αφορούσε 31 ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια, [9] ο μέσος όρος της UPDRS III (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) ήταν 14 (εύρος 0 έως 56). Το συχνότερο εύρημα ήταν η βραδυκίνησια (84%), ακολουθούμενο από την παρκινσονική βάδισι (71%), τη δυσκαμψία (35,5%) και σχετικά σπάνια τον

τρόμο θέσης (6,5%). Σημειωτέον, η βαρύτητα του παρκινσονισμού αυξανόταν με την ηλικία. Οι περισσότεροι ασθενείς με FTD και παρκινσονισμό φαίνεται να μην αποκρίνονται στη θεραπεία με λεβοντόπα ή, στην καλύτερη περίπτωση, έχουν μόνο μια παροδική απόκριση [4]. Επίσης, κάποιοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν επιληπτικές κρίσεις, αταξία, ή ακόμα και δυσασυτονομία [4], προσιδιάζοντας στην ατροφία πολλαπλών συστημάτων (MSA).

Συχνά, ο παρκινσονισμός στην FTD έχει οικογενή χαρακτήρα και σχετίζεται με μεταλλάξεις στο χρωμόσωμα 17 (FTDP-17). Οι μεταλλάξεις αυτές αφορούν κυρίως δύο γονίδια, το γονίδιο της πρωτεΐνης MAPT (σχετιζόμενος με μικροσωληνίσκους Ταυ πρωτεΐνη) και το γονίδιο της προγκρανουλίνης (PGRN) [10, 11]. Η μεν MAPT σχετίζεται παθολογοανατομικά με εναποθέσεις Ταυ πρωτεΐνης, η δε PGRN με έγκλειστα ουμπικουτίνης/TDP43 [12, 13]. Αν και οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια αποτελούν ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων οικογενούς ή σποραδικής FTD [14], έχουν το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό ότι ο παρκινσονισμός μπορεί να προηγηθεί των συμπεριφορικών και γνωσιακών συμπτωμάτων κατά αρκετά χρόνια [4]. Ωστόσο, αυτό δεν αποκλείει την εμφάνιση παρκινσονισμού ακόμα και στα όψιμα στάδια της νόσου.

Αξίζει να σημειωθεί ότι μεταλλάξεις του γονιδίου της MAPT και της PGRN έχουν παρατηρηθεί και στον ελληνικό πληθυσμό σε σημαντικό ποσοστό ασθενείς με FTD. [15] Άλλα γονίδια που φαίνεται να σχετίζονται σε διαφορετικό βαθμό με ακίνητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο είναι τα TARDBP, TREM2, CHMB2 και C9orf72 [4].

Σύνδρομο Richardson

Το σύνδρομο Richardson, η κλασσική μορφή της προϊούσας υπερυπνικής παράλυσης (PSP), χαρακτηρίζεται από πάρεση των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων, κορμική δυσκαμψία και αστάθεια, πρώιμες πτώσεις, δυσαρθρία και δυσφαγία [16]. Είτε με αυτή την κλασσική του μορφή είτε με πιο άτυπες μορφές, μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με FTD. Μάλιστα, η αλληλοεπικάλυψη μπορεί να είναι τόσο κλινική όσο και παθολογοανατομική. Ασθενείς με κλινική εικόνα κλασσικού συνδρόμου Richardson μπορεί να έχουν υποκείμενη παθολογία συμβατή με FTLD. Αντίστοιχα, ασθενείς με κλινική εικόνα FTD και κάποια στοιχεία συνδρόμου Richardson μπορεί να έχουν υποκείμενη παθολογία πρωτεΐνης Ταυ συμβατή με PSP ή ακόμα και φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης (CBD) [17]. Ωστόσο, συνήθως η εικόνα δεν είναι αυτή του κλασσικού συνδρόμου Richardson, αλλά προσιδιάζει και πάλι στο ακίνητικό-δυσκαμπτικό-σύνδρομο με κάποια στοιχεία του συνδρόμου Richardson, όπως η πάρεση των κάθετων οφθαλμικών κινήσεων. Σε κάθε περίπτωση, το κύριο γνώρισμα των περισσότερων από αυτούς τους φαινότυπους είναι η πτωχή απόκριση στη λεβοντόπα [4].

Αρκετά γονίδια έχουν συσχετισθεί με το σύνδρομο Richardson στην FTD. Πιο συχνό είναι αυτό της MAPT, όπου οι ασθενείς συνήθως εμφανίζουν και πάλι μόνο κάποια χαρακτηριστικά του συνδρόμου, τα οποία συνοδεύονται από συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές περισσότερο συμβατές με FTD [18]. Λιγότερο συχνά, στοιχεία του συνδρόμου Richardson μπορούν να εμφανιστούν και σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια PGRN, C9orf72, CHMB2 και FUS [4].

Φλοιοβασικό σύνδρομο

Το φλοιοβασικό σύνδρομο (CBS) συνίσταται από δυσκαμψία, σύνδρομο ξένου άκρου (alien limb), απρακτικές διαταραχές, διαταραχές αισθητικότητας φλοιϊκού τύπου, μυοκλονίες και δυστονία. Παρότι όλα αυτά τα σημεία μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα εξωπυραμιδικά σύνδρομα, στο CBS συνήθως προσβάλλουν δυσανάλογα και ασύμμετρα τη μία ή την άλλη ημιερύ [19]. Παρότι η συχνότερη υποκείμενη παθολογία είναι αυτή της φλοιοβασικογαγγλιακής εκφύλισης (CBD) [20], εντούτοις στοιχεία του CBS απαντώνται και στην FTD, λιγότερο συχνά, ωστόσο, σε σχέση με άλλα παρκινσονικά σύνδρομα [4].

Ακόμα, φαίνεται ότι η CBD μπορεί συχνά να εκδηλωθεί με εικόνα μη ρέουσας, αγραμματικής αφασίας, στο πλαίσιο της nfvPPA [19]. Επίσης, μπορεί να προσλάβει τη μορφή ενός μετωπιαίου συνδρόμου με στοιχεία διαταραχής της συμπεριφοράς και της αντίληψης του χώρου, στο φάσμα δηλαδή της bvFTD. Τέλος, σε ένα ποσοστό μεταξύ 30 και 40% ασθενών με CBS ή/και nfvPPA, η υποκείμενη παθολογία είναι συμβατή με νόσο Alzheimer [21]. Μάλιστα, στην ως άνω περίπτωση θα είχε νόημα και μια δοκιμή με αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης για 2 με 3 μήνες [21]. Τα ανωτέρω αναδεικνύουν το μεγάλο βαθμό αλληλοεπικάλυψης κλινικής εικόνας και παθολογικού υποστρώματος που αφορά στη βάση του όλα τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα.

Το γονίδιο το οποίο σχετίζεται περισσότερο συχνά με το CBS στην FTD είναι αυτό της PGRN [4]. Μάλιστα, φαίνεται ότι στην περίπτωση της PGRN αυτό αναδεικνύεται και ιστοπαθολογικά [22], αφού κάποιες μεταλλάξεις σχετίζονται με ασύμμετρη φλοιϊκή ατροφία στο βρεγματικό και τον ινιακό λοβό. Αυτή η ατροφία πιθανότατα οδηγεί στην εμφάνιση απραξίας διαταραχών οπτικοχωρικότητας, άρα στην εμφάνιση CBS. Το γονίδιο της PGRN απαντάται και στον ελληνικό πληθυσμό [15]. Άλλα γονίδια που έχουν συσχετιστεί σε μικρότερο βαθμό με την εμφάνιση φλοιοβασικού συνδρόμου είναι τα MAPT, C9orf72, CSF1R, TARDBP, TREM2 κ.ά. [4, 21].

Νόσος κιντικού νευρώνα

Η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση είναι ένα νευροεκφυλιστικό νόσημα που μπορεί να προσβάλει τον ανώτερο ή/και τον κατώτερο κιντικό νευρώνα,

προκαλώντας σημεία τόσο σπαστικής όσο και χαλαρής παράλυσης [23]. Το ποσοστό της ALS αυξάνεται με την ηλικία, ενώ συνυπάρχει αρκετά συχνά με FTD. Συγκεκριμένα, έως 13% των ασθενών με ALS έχουν και FTD, ενώ το 50% των ασθενών με ALS εμφανίζει έστω κάποια ήπια γνωσιακά ή συμπεριφορικά ελλείμματα. [23] Κατά συνέπεια, το ενδεχόμενο συνύπαρξης μιας νόσου με τη μοιραία κατάληξη της ALS θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψιν από έναν νευρολόγο σε έναν ασθενή με FTD.

Η πιο συχνή αιτία οικογενούς ALS, όπως και συνύπαρξης FTD και ALS είναι μία μετάλλαξη στο γονίδιο C9orf72 [24]. Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη συνήθως αφορά την παθολογική επανάληψη πάνω από 30 φορές ενός εξανουκλειοτιδίου, του GGGGCC [24]. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μεταλλάξεις στο γονίδιο C9orf72, μπορούν εκδηλωθούν και με άλλες κιντικές διαταραχές, όπως είναι το ακινητικο-δυσκαμπτικό σύνδρομο, άτυπο σύνδρομο Richardson, CBS, ακόμα και MSA [4]. Αυτό αναδεικνύεται και από μελέτη με σπινθηρογράφημα με ¹²³I-FP-CIT (¹²³I-N-ω-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)nortropine), όπου σε ασθενείς με μετάλλαξη στο C9orf72 αναδείχθηκε εκφύλιση της μελαινοραβδωτής οδού [25].

Ένα ακόμα γονίδιο που σχετίζεται συχνά με την συνύπαρξη FTD και ALS είναι το γονίδιο TARDBP που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη TDP-43 [26]. Ενίοτε παρατηρούνται και στοιχεία παρκινσονισμού, τα οποία μάλιστα, σε αντίθεση με τις περισσότερες νοσολογικές οντότητες του φάσματος της FTL, μπορεί να έχουν απόκριση στη λεβοντόπα [26]. Σημειώνεται ότι μεταλλάξεις τόσο στο C9orf72 όσο και στο TARDBP περιγράφονται και στον ελληνικό πληθυσμό [15, 27]. Άλλα γονίδια που σχετίζονται με συνύπαρξη ALS και FTD είναι τα VCP, FUS, CHMP2B, κ.ά. [4].

Άλλες εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις

Ο συνδυασμός χορείας, γνωσιακής έκπτωσης και συμπεριφορικών διαταραχών είναι ενδεικτικός της χορείας του Huntington (HD). Ωστόσο, αυτός ο συνδυασμός συμπτωμάτων έχει απαντηθεί και σε ασθενείς με FTD και μετάλλαξη στα TARDBP [28], PGRN [29], και C9orf72 [30]. Ακόμα, ο συνδυασμός βλεφαρόσπασμου και χορείας έχει περιγραφεί σε ασθενείς με bvFTD [4].

Ο μυόκλονος έχει, επίσης, περιγραφεί σε ασθενείς με FTD, ιδίως σε ασθενείς με FTDP-17 [31]. Μάλιστα, στην περίπτωση της TDP-43, έχει αναφερθεί και πιθανό όφελος από τη χορήγηση κλιναζεπάμης [32].

Τέλος, περιπτώσεις δυστονίας έχουν αναφερθεί στην FTD, αλλά συνήθως συνυπάρχει CBS. Αφορούν, κυρίως, τα άνω άκρα [33].

Στερεοτυπίες

Με τον όρο στερεοτυπίες αναφερόμαστε σε ακούσιες, συγχρονισμένες, οργανωμένες, ρυθμικές και επαναλαμβανόμενες κινήσεις, στάσεις, λέξεις ή ήχους που

είναι φαινομενικά σκόπιμα, πρακτικά, όμως άσκοπα και μπορεί να έχουν ακόμα και τελετουργικό χαρακτήρα [34]. Οι κινητικές στερεοτυπίες μπορούν να διακριθούν στις απλές, που αποτελούνται από μία, επαναλαμβανόμενη κίνηση και τις σύνθετες, που αποτελούνται από αλληλουχίες επαναλαμβανόμενων κινήσεων [35].

Οι στερεοτυπίες αποτελούν βασικό χαρακτηριστικό της FTLD και απαντώνται έως και στο 78% των ασθενών [36]. Επίσης, απαντώνται πολύ πιο συχνά στην FTD σε σχέση με άλλες μορφές άνοιας, όπως η άνοια στη νόσο του Πάρκινσον (PDD), η PSP και η νόσος του Alzheimer (AD) [37]. Μάλιστα, η παρουσία ή μη στερεοτυπιών αποτελεί αξιόπιστο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο μεταξύ FTD και AD [38].

Διάγνωση κινητικών διαταραχών στην FTD

Είναι εμφανές ότι λόγω του μεγάλου βαθμού αλληλοεπικάλυψης σε κλινικό, παθολογοανατομικό, ακόμα και γονιδιακό επίπεδο, η ορθή διάγνωση ενός νευροεκφυλιστικού νοσήματος αποτελεί πρόκληση, ακόμα και για έναν έμπειρο και εξειδικευμένο νευρολόγο.

Έτσι, σε ασθενείς με ακινητικό-δυσκαμπτικό σύνδρομο και γνωσιακή έκπτωση, η συνύπαρξη διαταραχών συμπεριφοράς και, ιδίως, οι στερεοτυπίες θέτουν την υπόνοια της bvFTD. Όπως αναλύθηκε παραπάνω, η πιθανότητα συνύπαρξης FTD δεν μπορεί να αποκλειστεί, ακόμα και σε σαφώς περιγεγραμμένα κλασσικά σύνδρομα, όπως το Richardson ή το CBS. Παρόλα αυτά, συνήθως η κλινική εικόνα δεν είναι τόσο τυπική με ορισμένα μόνο στοιχεία του εκάστοτε εξωπυραμιδικού συνδρόμου να περιπλέκονται με συμπεριφορικές και γνωσιακές διαταραχές. Ακόμα και τα προκινητικά συμπτώματα της νόσου του Πάρκινσον και των συνουκλείνοπαθειών γενικότερα, όπως η δυσσαυτονομία, μπορούν να παρατηρηθούν, αν και σπάνια, στην FTD. Ιδιαίτερης προσοχής χρήζουν ασθενείς με σημειολογία σπαστικής ή/και χαλαρής παράλυσης, όπου πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο συνύπαρξης ALS. Αν και αυτό μπορεί να αφορά οποιοδήποτε τύπο FTD, σημειώνεται ότι στην περίπτωση του svPPA, η πιο συχνά ανευρισκόμενη υποκείμενη παθολογία είναι αυτή της TDP-43 [3], που σχετίζεται συχνά και με την ALS [26].

Πολύ συχνά, η κλινική εικόνα δεν είναι σαφής και σε αυτές τις περιπτώσεις ο παρακλινικός έλεγχος μπορεί να βοηθήσει. Υπάρχει μια πληθώρα γνωσιακών και συμπεριφορικών τεστ με ποικίλη ικανότητα διάκρισης μεταξύ των διαφόρων νευροεκφυλιστικών συνδρόμων. Εξ αυτών, ενδεικτικά αναφέρονται ως χρήσιμα για την εκτίμηση της FTD τα Frontal Assessment Battery (FAB), Neuropsychiatric Inventory (NPI), Addenbrooke's cognitive examination III (ACE III) και Trail Making Test B [39-41].

Σε συνέχεια του παρακλινικού ελέγχου, η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία μπορεί να αναδείξει ένα πρότυπο ατροφίας που αφορά τους μετωπιαίους ή και τους κροταφικούς λοβούς, ενώ η λειτουργική απει-

κόνιση με FDG-PET ή/και SPECT μπορεί να αναδείξει στις ίδιες περιοχές χαμηλό μεταβολισμό γλυκόζης ή μειωμένη αιμάτωση [7, 42].

Επιπλέον βοήθεια μπορεί να παράσχει η εξέταση βιοδεικτών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), ειδικά όσον αφορά τη διαφορική διάγνωση από την AD. Στην FTD, ειδικά όταν υποκρύπτεται Ταυ παθολογία, αναμένουμε ως ένα βαθμό αύξηση της Ταυ (Tau) και της φωσφορυλιωμένης Ταυ (pTau), με τα επίπεδα του αμυλοειδούς-β42 (Aβ-42) να είναι φυσιολογικά. Αντίθετα, στην AD αναμένουμε σημαντική αύξηση της Ταυ και της pTau, ενώ το Aβ-42 αναμένεται μειωμένο. [43] Άλλοι υποσχόμενοι δείκτες είναι η μέτρηση νευροϊνιδίων ελαφράς και βαριάς αλυσού (NfL και NfH αντίστοιχα), GFAP (Glial fibrillary acidic protein), TDP-43, PGRN και άλλων πρωτεϊνών στο ENY [43-45].

Τέλος, επί κλινικής αμφιβολίας, υπάρχει η δυνατότητα γενετικού ελέγχου, ο οποίος καλό θα είναι να είναι όσο το δυνατόν προσανατολισμένος βάσει του προτύπου των κινητικών διαταραχών του ασθενούς [4], όπως αναλύθηκε ανωτέρω.

Συμπέρασμα

Η μετωποκροταφική εκφύλιση περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εικόνων και παθολογιών, με μεγάλο βαθμό αλληλοεπικάλυψης, τόσο μεταξύ τους, όσο και με άλλα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Η σωστή προσέγγιση της φαινομενολογίας των κινητικών διαταραχών στη μετωποκροταφική εκφύλιση μπορεί να αποτελέσει μια σημαντική βοήθεια ώστε ο κλινικός νευρολόγος να φτάσει στην πιο πιθανή διάγνωση. Συνέχιση της ερευνητικής προσπάθειας σε επίπεδο κλινικό, απεικονιστικό, βιοχημικό, γενετικό και παθολογοανατομικό είναι απαραίτητη για να ξετυλιχθεί ο μίτος της Αριάδνης σε αυτό το δαιδαλώδες σύνολο νοσολογικών οντοτήτων.

Βιβλιογραφία

1. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 71, 1496-1499 (2008).
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011 Sep; 134(9): 2456-2477.
3. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.
4. Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J. Parkinsonism, movement disorders and genetics in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*. 2016 Mar;12(3):175-85.
5. Fujioka S, Wszolek Z. K. Clinical aspects of familial

- forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism. *J. Mol. Neurosci.* 45, 359-365 (2011).
6. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *Neurol.* 2019 Aug;266(8):2075-2086.
 7. Filippi M, Agosta F. MRI of non-Alzheimer's dementia: current and emerging knowledge. *Curr Opin Neurol.* 2018 Aug;31(4):405-414.
 8. Whitwell JL, Jack CR Jr, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, Drubach DA. Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology.* 2010 Nov 23;75(21):1879-87.
 9. Diehl-Schmid J, Schulte-Overberg J, Hartmann J, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Extrapyramidal signs, primitive reflexes and incontinence in fronto-temporal dementia. *Eur J Neurol.* 2007 Aug;14(8):860-4.
 10. 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* 442, 916-919 (2006).
 11. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):297-309.
 12. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, Mandelkow E, Mandelkow EM, Burn DJ et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol.* 2009 Mar;16(3):297-309.
 13. Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TJ, Leverenz JB, Steinbart E et al. The spectrum of mutations in progranulin: a collaborative study screening 545 cases of neurodegeneration. *Arch Neurol.* 2010 Feb;67(2):161-70.
 14. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcsa J, Uphill J, Reiman D, Beck J et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 2009 Nov 3;73(18):1451-6.
 15. Ramos EM, Koros C, Dokuru DR, Van Berlo V, Kroupis C, Wojta K. Frontotemporal dementia spectrum: first genetic screen in a Greek cohort. *Neurobiol Aging.* 2019 Mar;75:224.e1-224.e8.
 16. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord.* 2017 Jun;32(6):853-864.
 17. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol.* 2010 Aug;23(4):394-400.
 18. Ogaki K, Li Y, Takanashi M, Ishikawa K, Kobayashi T, Nonaka T. Analyses of the MAPT, PGRN, and C9orf72 mutations in Japanese patients with FTLD, PSP, and CBS. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013 Jan;19(1):15-20.
 19. Mathew R, Bak TH, Hodges JR. Diagnostic criteria for corticobasal syndrome: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Apr;83(4):405-10.
 20. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology.* 2013 Jan 29;80(5):496-503.
 21. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum (Minneapolis).* 2016 Apr;22(2 Dementia):464-89.
 22. Josephs KA, Ahmed Z, Katsuse O, Parisi JF, Boeve BF, Knopman DS et al. Neuropathologic features of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions with progranulin gene (PGRN) mutations. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2007 Feb;66(2):142-51.
 23. Al-Chalabi A, Hardiman O, Kiernan MC, Chiò A, Rix-Brooks B, van den Berg LH. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol.* 2016 Oct;15(11):1182-94.
 24. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron.* 2011 Oct 20;72(2):257-68.
 25. O'Dowd S, Curtin D, Waite AJ, Roberts K, Pender N, Reid V. C9ORF72 expansion in amyotrophic lateral sclerosis/frontotemporal dementia also causes parkinsonism. *Mov Disord.* 2012 Jul;27(8):1072-4.
 26. Fujita Y, Ikeda M, Yanagisawa T, Senoo Y, Okamoto K. Different clinical and neuropathologic phenotypes of familial ALS with A315E TARDBP mutation. *Neurology.* 2011 Oct 11;77(15):1427-31.
 27. Mok KY, Koutsis G, Schottlaender LV, Polke J, Panas M, Houlden H. High frequency of the expanded C9ORF72 hexanucleotide repeat in familial and sporadic Greek ALS patients. *Neurobiol Aging.* 2012 Aug;33(8):1851.e1-5.
 28. Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ et al. TARDBP variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord.* 2009 Sep 15;24(12):1843-7.
 29. Wider C, Uitti RJ, Wszolek ZK, Fang JY, Josephs KA, Baker MC et al. Progranulin gene mutation with an unusual clinical and neuropathologic presentation. *Mov Disord.* 2008 Jun 15;23(8):1168-73.

30. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology*. 2014 Jan 28;82(4):292-9.
31. Caviness JN. Myoclonus and neurodegenerative disease - what's in a name? *Parkinsonism Relat Disord*. 2003 Mar;9(4):185-92.
32. Pail M, Matej R, Husarova I, Rektorova I. Generalized myoclonus as a prominent symptom in a patient with FTLD-TDP. *J Neurol*. 2013 Jun;260(6):1681-3.
33. Vanek Z, Jankovic J. Dystonia in corticobasal degeneration. *Mov Disord*. 2001 Mar;16(2):252-7.
34. Edwards MJ, Lang AE, Bhatia KP. Stereotypies: a critical appraisal and suggestion of a clinically useful definition. *Mov Disord*. 2012 Feb;27(2):179-85.
35. The Lund and Manchester groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Apr;57(4):416-8.
36. Ames D, Cummings JL, Wirshing WC, Quinn B, Mahler M. Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994 Spring;6(2):100-13.
37. Prioni S, Fetoni V, Barocco F, Redaelli V, Falcone C, Soliveri P et al. Stereotypic behaviors in degenerative dementias. *J Neurol*. 2012 Nov;259(11):2452-9.
38. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, Levy M, Boone K, Darby A et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*. 1997 Apr;48(4):937-42.
39. Musa G, Slachevsky A, Muñoz-Neira C, Méndez-Orellana C, Villagra R, González-Billault C et al. Alzheimer's Disease or Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? Review of Key Points Toward an Accurate Clinical and Neuropsychological Diagnosis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):833-848.
40. Yiannopoulou KG, Papatriantafyllou JD, Ghika A, Tsinia N, Lykou E, Hatziantoniou E. Defining Neuropsychiatric Inventory scale differences across frontotemporal dementia syndromes. *Psychogeriatrics*. 2019 Jan;19(1):32-37.
41. Nidos A, Kasselimis DS, Simos PG, Rentzos M, Alexakis T, Zalonis I Frontotemporal Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Discriminant Function Analysis. *Neurodegener Dis*. 2016;16(3-4):140-6.
42. Diehl-Schmid J, Onur OA, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014 Oct;14(10):489.
43. Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update. *J Neurochem*. 2016 Aug;138 Suppl 1:184-92.
44. Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol*. 2019 Dec 12;61:29-39.
45. Floeter MK, Gendron TF. Biomarkers for Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Associated With Hexanucleotide Expansion Mutations in C9orf72. *Front Neurol*. 2018 Dec 5;9:1063.