

Biološki biljezi u likvoru u frontotemporalnoj demenciji s kratkim osvrtom na diferencijalnu dijagnozu naspram Alzheimerove bolesti

Goran Šimić

Frontotemporalna demencija (FTD) je naziv za kliničku sliku (sindrom) koji obuhvaća skupinu različitih neurodegenerativnih bolesti što zahvaćaju čeonu i sljepoočnu režnjevnu mozga, a primarna su joj obilježja poremećeno ponašanje i poteškoće u jezičnim sposobnostima. Pod zajedničkim kišobranom FTD nalaze se sporadični i obiteljski slučajevi bolesti (**Neary et al., 1998**). Klinička simptomatologija FTD često se preklapa s Alzheimerovom bolesti (AD) što otežava postavljanje točne dijagnoze (**Boban et al., 2010**). Frontotemporalna lobarna degeneracija (FTLD) naziv je za neuropatološki supstrat većine FTD. FTLD je patološki i genetički heterogena skupina poremećaja koji se dijele u različite tipove u zavisnosti od proteina koji se pretežno akumuliraju u stanicama mozga.

Najvažniji tip FTLD naziva se FTLD-tau, budući da se u tom tipu FTLD u neuronima i glija stanicama nakupljaju patološki tau proteini. Taj tip uključuje nekoliko različitih podtipova tauopatija od kojih je većina (do 60%, **Rohrer et al., 2015**) sporadična (Pickova bolest, PiD, progresivna supranuklearna kljenut, PSP, kortikobazalna degeneracija, CBD, bolest argirofilnih tjelešaca, AgD, globularna glijalna tauopatija, GGT, te demencija nastala isključivo zbog neurofibrilarnih promjena, NFT demencija) (**Šimić et al., 2016a**), a manji dio (oko 35%) su obiteljske (npr. podtipovi koji nastaju uslijed mutacija *MAPT* gena koji kodira protein tau, FTLD-TDP podtipova A-D, zatim FTLD-FUS, FTLD-UPS i još neki rjeđi oblici) (**Šimić et al., 2016b**). Preostali tipovi (oko 5-10% sveukupnog broja oboljelih) čine manju skupinu FTLD kod kojih još uvijek nije utvrđeno od kojih se proteina sastoje unutarstanične nakupine (**Lashley et al., 2015**).

Vrijednosti ukupnih i fosforiliranih tau proteina u cerebrospinalnoj tekućini (likvoru) značajno su veće u skupini bolesnika s AD nego u skupini bolesnika s FTD (**Hampel i Teipel, 2004; Boban et al., 2010**), pri čemu se u odnosu na ukupne tau proteine pomoću fosforiliranih tau proteina (npr. p-tau₁₉₉, p-tau₂₁₃ i drugih) može značajno pouzdanije razlikovati AD od FTD. Iako ni jedan od poznatih bioloških biljega (**Tablica 1**) ne zadovoljava kriterije idealnoga (tj. osjetljivost i specifičnost veću od 85%), uporabom kombinacije vrijednosti npr. koncentracija ukupnih tau proteina i p-tau₁₉₉ iz likvora u jednom je istraživanju postignuta točna klasifikacija 88% bolesnika s FTD (**Boban et al., 2010**).

Razine A β ₄₂ u likvoru osoba s FTD su prosjeku su manje u odnosu na zdrave kontrole, ali isto tako u prosjeku veće u odnosu na AD (**Llorens et al., 2016**). Omjer A β _{42/40} značajno je povećan u FTD u odnosu na AD i zdrave kontrole (**Pijnenburg et al., 2007**). Pri tome treba znati da su, baš

kao i u AD, u bolesnika s FTD niže razine $A\beta_{42}$ u likvoru povezane s lošijim kognitivnim statusom i slabijim izvršnim funkcijama (Koedam et al., 2013).

Zaključno, u odnosu na neke relativno rijetke primarne uzroke sindroma demencije kao što je npr. Creutzfeldt-Jakobova bolest, gdje je pomoću bioloških biljega iz likvora relativno jednostavno postaviti točnu dijagnozu, u drugim slučajevima demencije nastalim zbog FTD, bolesti Lewyjevih tjelešaca ili npr. vaskularnih promjena (a pogotovo uslijed njihovih kombinacija) još uvijek nisu otkriveni biološki biljezi u tjelesnim tekućinama, uključujući likvor, pomoću kojih bi bilo moguće postaviti pouzdanu dijagnozu.

Tablica 1. Razina izraženosti pojedinih bioloških biljega u cerebrospinalnoj tekućini u najčešćim primarnim uzrocima sindroma demencije (modificirano prema Babić et al., 2014, Babić Leko et al., 2016 i Llorens et al., 2016).

Primarni biomarkeri	Primarni uzrok sindroma demencije					
	FTD	MCI	AD	sCJD	LBD	VaD
tau	↑/NDI	↑	↑↑	↑↑↑↑	NDI	↑/-
p-tau	NDI	↑	↑↑↑↑	↑	NDI	NDI
$A\beta_{42}$	↓/NDI	↓/NDI	↓/NDI	↓	↓	↓/ND
$A\beta_{40}$	NDI	NDI	NDI	↓	NDI	NDI
$A\beta$ oligomeri	NP	↑	NP	NP	NP	NP
α -sinuklein	NDI	NDI	NDI	↑	↓	↓
14-3-3 protein	NDI	NDI	NDI	↑↑↑	NDI	NDI
prionski protein	NP	NP	NP	↓	↓	NP
Potencijalni biomarkeri						
mtDNA	NDI	NP	NDI	NDI	NP	NP
NF-L	↑	↑	↑	↑	↑	↑
GAP-43	NDI	NP	NDI	NP	NP	NDI
VILIP-1	↑↑	↑↑	↑↑↑	NP	↓	↑↑↑

Legenda: FTD, frontotemporalna demencija; MCI, blagi spoznajni poremećaj; AD, Alzheimerova bolest; sCJD, sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolest; LBD, demencija zbog Lewyjevih tjelešaca; VaD, vaskularna demencija; p-tau, fosforilirani tau protein; mtDNA, mitohondrijska DNA, NF-L, neurofilamenti niske težine; GAP-43, sinaptički protein povezan s rastom; VILIP-1, vizininu sličan protein-1; NP, nije primjenjivo; NDI, nije dovoljno informativno. Sve navedene razine izraženosti odnose se na tipične oblike navedenih poremećaja bez komorbiditeta.

Literatura

Babić, M., Švob Štrac, D., Mck-Šeler, D., Pivac, N., Stanić, G., Hof, P.R., Šimić, G., Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *Croatian Medical Journal* 2014, 55, 347-365 DOI: 10.3325/cmj.2014.55.347 (PubMed: 25165049).

Babić Leko, M., Borovečki, F., Dejanović, N., Hof, P.R., Šimić, G., Predictive value of cerebrospinal fluid visinin-like protein-1 levels for Alzheimer's disease early detection and differential diagnosis in patients with mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016, 50, 765-778, DOI: 10.3233/JAD-150705 (PubMed: 26836160).

Boban, M., Šarac, H., Mimica, N., Mladinov, M., Süßmair, C., Ackl, N., Bader, B., Huzak, M., Danek, A., Hof, P.R., Šimić, G., CSF tau proteins in differential diagnosis of dementia. *Translational Neuroscience* 2010, 1, 43-48, DOI: 10.2478/v10134-010-0013-z.

Hampel, H., Teipel, S.J., Total and phosphorylated tau proteins: evaluation as core biomarker candidates in frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004, 17, 350-354, DOI: 10.1159/000077170 (PubMed: 15178952).

Koedam, E.L., van der Vlies, A.E., van der Flier, W.M., Verwey, N.A., Koene, T., Scheltens, P., Blankenstein, M.A., Pijnenburg, Y.A., Cognitive correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2013, 9, 269-275, DOI: 10.1016/j.jalz.2011.12.007 (PubMed:22846628).

Lashley, T., Rohrer, J.D., Mead, S., Revesz, T., Review: un update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathology Applied Neurobiology* 2015, 41, 858-881, DOI: 10.1111/nan.12250 (PubMed: 26041104).

Llorens, F., Schmitz, M., Ferrer, I., Zerr, I., CSF biomarkers in neurodegenerative and vascular dementias. *Progress in Neurobiology* 2016, 138-140: 36-53, DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.03.003 (PubMed: 27016008).

Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P.H., Albert, M., Boone, K., Miller, B.L., Cummings, J., Benson, D.F., Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998, 51, 1546-1554. (PubMed: 9855500).

Pijnenburg, Y.A., Janssen, J.C., Schoonenboom, N.S., Petzold, A., Mulder, C., Stigbrand, T., Norgren, N, Heijst, H., Hack, C.E., Scheltens, P., Teunissen, C.E., CSF neurofilaments in frontotemporal dementia compared with early onset Alzheimer's disease and controls.

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2007, 23, 225-230, DOI: 10.1159/000099473 (PubMed: 17290105).

Rohrer, J.D., Nicholas, J.M., Cash, D.M., van Swieten, J., Dopper, E., Jiskoot, L., et al., Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). *Lancet Neurology* 2015, 14, 253-262, DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70324-2 (PubMed: 25662776).

Šimić, G.; Babić Leko, M.; Wray, S.; Harrington, C.; Delalle, I.; Jovanov-Milošević, N.; Bažadona, D.; Buée, L.; de Silva, R.; Di Giovanni, G.; Wischik, C.; Hof, P.R., Tau protein hyperphosphorylation and aggregation in Alzheimer's disease and other tauopathies, and possible neuroprotective strategies. *Biomolecules* 2016a, 6, 6; DOI: 10.3390/biom6010006 (PubMed: 26751493).

Šimić, G.; Babić Leko, M.; Wray, S.; Harrington, C.; Delalle, I.; Jovanov-Milošević, N.; Bažadona, D.; Buée, L.; de Silva, R.; Di Giovanni, G.; Wischik, C.; Hof, P.R., Monoaminergic pathology in Alzheimer's disease. *Progress in Neurobiology* 2016b, S0301-0082(15)30089-7, DOI:10.1016/j.pneurobio.2016.04.001 (PubMed: 28084356).