

M. Tabaton · A. Assini

## Le demenze frontotemporali

**Riassunto** Il termine di demenza frontotemporale (FTD) viene utilizzato per descrivere un ampio spettro di entità cliniche e patologiche, caratterizzate da una notevole eterogeneità. La dimostrazione di forme familiari associate a parkinsonismo e causate da mutazioni del gene che codifica per la proteina tau (FTD con Parkinsonismo associata al cromosoma 17, FTDP-17) ha determinato la successiva collocazione delle demenze frontotemporali all'interno del capitolo delle *taupatie*. Tuttavia è stato dimostrato che la presenza di quadri neuropatologici con patologia della tau riguarda solo una percentuale minore di casi sporadici e familiari di demenza frontotemporale e che, più frequentemente, il quadro neuropatologico si caratterizza per reperti aspecifici di rarefazione neuronale, spongiosi e gliosi. Le FTD presentano un quadro clinico dominato da importanti alterazioni comportamentali che precedono, anche di molti anni, la comparsa di un quadro di demenza conclamata.

**Parole chiave** FTD · Taupatia · Malattia di Alzheimer · Proteina Tau

M. Tabaton (✉) · A. Assini  
Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica  
Università di Genova, Via De Toni 5  
I-16132 Genova, Italia  
e-mail: mtabaton@neurologia.unige.it

### Introduzione

Alla fine dell'800, Arnold Pick descrisse il caso clinico di una donna di 51 anni affetta da demenza associata a gravi turbe comportamentali, in cui l'esame autoptico dimostrò la presenza di una selettiva atrofia del lobo temporale [1]. La malattia di Pick viene oggi considerata nell'ambito di un complesso spettro di malattie neurodegenerative, definite con il termine di "demenze frontotemporali" (FTD) [2]; all'interno di questo gruppo vengono riunite malattie che in passato avevano avuto un'incerta collocazione nosografica. Si tratta di un gruppo di demenze degenerative non-Alzheimer, eterogenee sul piano clinico e neuropatologico, prevalentemente associate ad atrofia dei lobi frontali e della parte anteriore dei lobi temporali, che si manifestano con preminenti turbe del comportamento, della personalità, della condotta sociale e dell'espressione verbale e con relativa conservazione della memoria e dell'orientamento topografico.

Recentemente è stato osservato che alcune forme familiari di FTD sono causate da alterazioni del gene della proteina tau [3]. Queste osservazioni hanno determinato la nascita del concetto di *taupatie* [4], termine che indica un gruppo di malattie neurodegenerative, caratterizzate da accumulo intracellulare di aggregati di proteina tau.

### Epidemiologia e classificazione clinico-patologica delle demenze frontotemporali

Le FTD comprendono un ampio spettro di entità cliniche, sporadiche e familiari, al cui interno si enumerano: la degenerazione fronto-temporale lobare, la demenza semantica, l'afasia progressiva non fluente, la FTD associata a malattia del motoneurone, e la FTDP-17. Si tratta di forme che esordiscono in età relativamente precoce (60 anni in media) e che rappresentano il 10–15% delle demenze degenerative.

### La degenerazione frontotemporale lobare

La degenerazione frontotemporale lobare (o FTD variante frontale) esordisce con prevalenti disturbi del comportamento e del linguaggio e relativa conservazione della memoria e dell'orientamento spaziale. Precocemente, possono comparire sintomi di disinibizione delle condotte, quali bulimia, iperoralità, ipersessualità. Le neuroimmagini dimostrano un *pattern* più frequentemente simmetrico con variabile atrofia dei lobi frontali e temporali. Questa forma di FTD è di gran lunga la più frequente; in una minoranza di casi essa si presenta con corpi di Pick. Più frequentemente ha aspetti neuropatologici aspecifici, quali rarefazione neuronale, spongiosi e gliosi.

### L'afasia progressiva non fluente

L'afasia progressiva non fluente (o afasia primaria progressiva) si presenta come un disturbo isolato e progressivo del linguaggio, con riduzione della fluenza verbale e difficoltà nel reperimento dei vocaboli; si associa una elevata consapevolezza di malattia e conservazione delle altre funzioni cognitive [5]. Col tempo vengono compromesse differenti funzioni cognitive fino ad arrivare ad un quadro conclamato di demenza, sebbene i disturbi del linguaggio dominino il quadro clinico per gran parte della storia di malattia. Le neuroimmagini evidenziano un'atrofia asimmetrica fronto-temporale nell'emisfero dominante. Neuropatologicamente si riscontrano forme con corpi di Pick e forme con rarefazione neuronale semplice.

### La demenza semantica

La demenza semantica (o FTD variante temporale) si presenta con afasia fluente, con parafasie e perdita del significato delle parole, ed è associata alla compromissione del riconoscimento di oggetti e facce. Frequentemente si associano alterazioni del comportamento, quali stereotipie, compulsività ed apatia. Il processo patologico, che prevede anche in questo caso la presenza o meno dei corpi di Pick, colpisce bilateralmente i lobi temporali con *pattern* più frequentemente simmetrico alle neuroimmagini.

### La demenza frontotemporale con malattia del motoneurone

È una forma rara in cui, nella maggioranza dei casi, i disturbi del comportamento e del linguaggio precedono i sintomi di compromissione del primo e secondo motoneurone (del tutto sovrapponibili a quelli della sclerosi laterale

amiotrofica). L'esordio è presenile e la durata di malattia è breve (circa 2–3 anni).

Indipendentemente dalla sua espressione clinica, la FTD è caratterizzata da tre fondamentali *pattern* neuropatologici:

- quadri con patologia tau caratterizzati da gliosi diffusa, e inclusioni multiformi tau positive nei neuroni e nella glia;
- quadri caratterizzati da rarefazione neuronale e gliosi con inclusioni reattive all'ubiquitina e Tau negative (a prevalente localizzazione in corteccia, ippocampo e motoneuroni). Quest'ultima caratterizzazione è tipica delle forme associate a degenerazione del motoneurone, sebbene sia stata descritta anche in forme senza coinvolgimento motoneuronale;
- quadri definiti con il termine di “*dementia lacking distinctive histopathology* (DLDH)”, caratterizzati da aspetti neuropatologici del tutto aspecifici, quali: rarefazione neuronale, spongiosi (specie I-III strato corticale) e gliosi.

Nel 65% dei casi la neuropatologia delle FTD non presenta reattività per tau; la variante neuropatologica più frequente è di gran lunga quella aspecifica (DLDH).

---

### Alterazioni genetiche

La demenza frontotemporale è familiare nel 40% dei casi. In alcune forme familiari è stata dimostrata la presenza di alterazioni del gene della proteina Tau localizzato sul cromosoma 17; tali forme presentano un fenotipo eterogeneo, con turbe motorie talora simili alla paralisi sopranucleare progressiva e alla degenerazione corticobasale. Sono caratterizzate da un esordio molto precoce, con gravi alterazioni comportamentali che possono precedere di molti anni la comparsa di chiare turbe cognitive. Successivamente compaiono: afasia fluente e una sindrome acinetico-iperonica asimmetrica, associata a fenomeni distonici e mioclonie da stimoli propriocettivi.

L'atrofia non è limitata alla corteccia fronto-temporale, ma si estende ai nuclei della base, al mesencefalo e al ponte. Dal punto di vista immunocitochimico si osserva un'imponente patologia della proteina tau che si accumula nel citoplasma e nei prolungamenti dei neuroni e della glia, configurando inclusioni di aspetto multiforme.

Si riscontrano due principali alterazioni genetiche: nella maggioranza dei casi si tratta di mutazioni puntiformi negli esoni del gene della proteina Tau che codificano la porzione della molecola che realizza il legame funzionale con la tubulina; alternativamente si evidenziano mutazioni della porzione non codificante, la quale regola la trascrizione dell'esone 10. Nel primo caso le mutazioni interferiscono con la formazione dei microtubuli, nel secondo caso determinano l'accumulo dell'isoforma più

lunga di proteina Tau. Le forme familiari con parkinsonismo e mutazione del gene che codifica per la proteina tau sono, tuttavia, una minoranza; nel 60% dei casi familiari non si osservano mutazioni del gene per la Tau né patologia della proteina tau. In alcune di queste forme è stata dimostrato un *linkage* con i cromosomi 3 e 9. Recentemente sono state descritte FTD familiari con patologia della tau pura, senza amiloide, causate da mutazioni della presenilina 1 (PS1), il gene responsabile di forme familiari di malattia di Alzheimer ad esordio precoce. La scoperta implica che la disfunzione della presenilina 1 può produrre l'alterazione della tau indipendentemente dall'aumentata produzione ed accumulo di  $\beta$ -amiloide.

---

### La diagnosi di demenza frontotemporale

A causa della frequente comparsa precoce di disturbi psichici e comportamentali, la FTD è frequentemente confusa, all'esordio, con una patologia psichiatrica. È cruciale l'approccio neuropsicologico con la caratterizzazione dei diversi domini cognitivi (memoria, linguaggio, funzioni esecutive, abilità prassiche e visuospatiali). Il secondo livello diagnostico è rappresentato dalla valutazione neuroradiologica, che consente di evidenziare un'atrofia simmetrica o asimmetrica a carico dei lobi frontali e temporali. Il *neuroimaging* funzionale presenta una particolare importanza nei casi in cui l'atrofia lobare non sia severa. L'aspetto più tipico è quello di un'ipoperfusione ed ipometabolismo nelle regioni più anteriori dell'encefalo. La diagnosi differenziale con la malattia di Alzheimer si basa sulla valutazione clinica; sono elementi suggestivi di FTD la precoce comparsa di disturbi comportamentali (aggressività, apatia, disinteresse per la cura della persona, stereo-

tipie), la presenza di importanti disturbi del linguaggio (sebbene questi ultimi possano comparire già all'esordio nella malattia di Alzheimer), la relativa conservazione di memoria ed orientamento.

---

### La terapia della demenza frontotemporale

Al momento non esistono terapie curative per queste forme di demenza; tuttavia è stata dimostrata un'utilità degli antidepressivi inibitori del *re-uptake* della serotonina [6] nella gestione dei problemi comportamentali. Analogamente, l'uso di basse dosi di antipsicotici atipici si è dimostrata efficace nel contenere le manifestazioni di aggressività.

---

### Bibliografia

1. Pick A (1892) *Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie*. Prager Medicinische Wochenschrift 16:165–167
2. Lund-Manchester criteria: Brun A, Englund B, Gustafson L et al (1994) Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57:416–418
3. Hong M, Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V et al (1998) Mutation-specific functional impairment in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science* 282:1914–1917
4. Murrell JR, Koller D, Foroud T et al (1997) Familial multiple-system tauopathy with presenile dementia is localized to chromosome 17. *Am J Hum Genet* 61(5):1131–1138
5. Mesulam M (1982) Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 11:592–598
6. Randolph J, Swartz J, Miller BL, Lesser IM et al (1997) Frontotemporal Dementia: Treatment Response to Serotonin Selective Reuptake Inhibitors. *Clin Psychiatry* 58:212–216