

Een jonge vrouw met fronto-temporale dementie

T R E F W O O R D E N

FRONTOTEMPORALE DEMENTIE; DEPRESSIE.

door Y.A.L. Pijnenburg, K. Porke, F. Barkhof, K. Van Laere, Ph. Scheltens en R. Vandenberghe

Samenvatting

In dit artikel wordt de ziektegeschiedenis beschreven van een patiënte met frontotemporale dementie op uitzonderlijk jonge leeftijd, alsmede de bevindingen van uitgebreid aanvullend onderzoek. De moeilijkheden en valkuilen van de diagnose frontotemporale dementie, in het algemeen en op jonge leeftijd, worden besproken.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2004;105(5):223-229)

Inleiding

Frontotemporale lobaire degeneratie is een verzamelnaam voor het klinisch spectrum van aandoeningen waarbij neurodegeneratie van de frontale en/of temporale cortices optreedt.¹ Er worden drie klinische verschijningsvormen onderscheiden, te weten de frontotemporale dementie, de semantische dementie en de progressieve niet-vloeiende afasie.

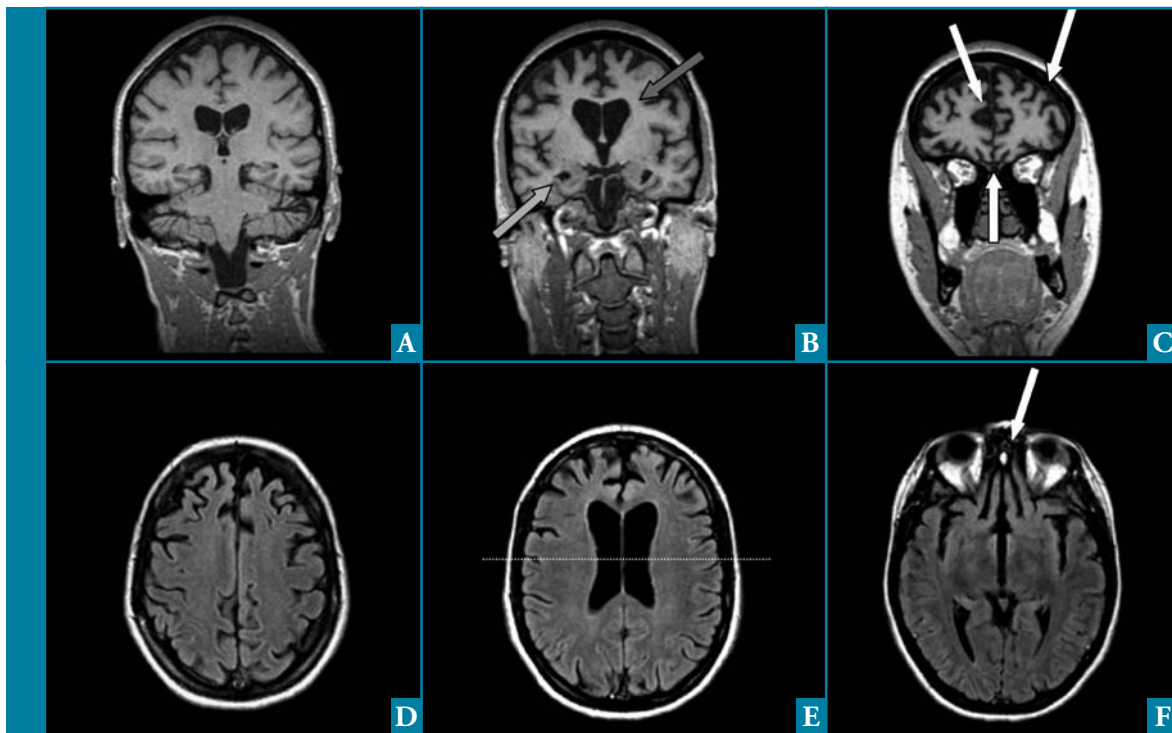
De frontotemporale dementie presenteert zich veelal met gedrags- en persoonlijkheidsverandering en gaat gepaard met symmetrische of asymmetrische atrofie van de frontaalkwabben, soms ook de temporaalkwabben. Bij de semantische dementie staan semantische geheugenstoornissen op de voorgrond, gepaard gaande met linkszijdige en uiteindelijk dubbelzijdige temporale atrofie. De progressieve niet-vloeiende afasie kenmerkt zich door het gedurende lange tijd aanwezig zijn van geïsoleerde motorische afasie, uiteindelijk gevolgd door andere cognitieve stoornissen zoals stoornissen in het executief functioneren, samenhangend met atrofie van de corticale regio rondom de fissura Sylvii. Geen van de drie klinische presentaties gaat gepaard met op de voorgrond staande episodische geheugen-

stoornissen. Dit is één van de redenen waarom waarschijnlijk aanmerkelijke onderdiagnostiek van deze aandoeningen plaatsvindt. Voorts speelt het voorkomen op relatief jonge leeftijd hierin een rol. Frontotemporale dementie heeft een grote spreiding wat betreft de debuutleeftijd, maar presenteert zich meestal op preseniele leeftijd (vóór het 65^e levensjaar). In dit artikel wordt de casus besproken van een patiënte bij wie de diagnose frontotemporale dementie werd gesteld op uitzonderlijk jonge leeftijd.

Ziektegeschiedenis

Een 31-jarige vrouw werd verwezen vanwege gedrags- en karakterveranderingen. Zij maakte als kind een normale ontwikkeling door en had een opleidingsniveau tot 22-jarige leeftijd, met steeds uitstekende studieprestaties. In het voorjaar van 2001 beviel patiënte van haar eerste kind. In de zomer van 2002 meldde de echtgenoot van patiënte aan haar ouders dat zij, in tegenstelling tot voor de bevalling, overmatig geld spendeerde, de hele dag niets deed en ook niet op zoek ging naar werk. Het viel de ouders inderdaad op dat patiënte uit zichzelf erg inactief was en aangespoord moest worden tot eenvoudige activiteiten. Zij toonde ook minder aandacht dan voorheen voor haar kindje. Bezorgd om de klaarblijkelijke relatieproblemen die er waren ontstaan, besloten de ouders patiënte in haar woonplaats te gaan opzoeken. Zij troffen een geheel verwaarloosde woning aan. Patiënte maakte een zeer teruggetrokken en vlakke, doch niet sombere indruk. Opmerkelijk was dat zij haar kind op straat liet lopen en het bij het winkelen voor een half uurtje achterliet bij voor haar onbekende terrasgasten.

Op aandringen van haar echtgenoot vond een psychiatrisch consult plaats, waarbij de diagnose depressie werd gesteld. Een behandeling met antidepressiva werd gestart. Patiënte zelf gaf aan inderdaad zwaar depressief te zijn, mede samenhangend met de verminderde interesse die haar echtgenoot sinds de bevalling voor haar toonde, omdat zij te dik zou zijn geworden. Een tweede psychiater dacht aan een schizo-affectieve stoornis en startte een behandeling met citalopram (2 dd 20 mg) en flupentixol (2 dd 1 tablet). Evidente verbetering van de verschijnselen deed zich echter niet voor.



Figuur 1. *Coronale T1-gewogen opnamen. Afbeeldingen A, B en C: coupes van temporopariëtaal naar frontaal. B toont de 'ballooning' van de laterale ventrikels (donkergrijze pijl). De anterieure hippocampusatrofie is te zien aan de hoogteafname van de hippocampus en een verwijding van de temporaalhoorn (lichtgrijze pijl). In C wordt geïllustreerd dat de frontale atrofie aan de convexiteit, mediaal en orbitofrontaal gelokaliseerd is. Transversale FLAIR-opnamen. D, E en F: coupes van craniaal naar caudaal. Bij een denkbeeldige tweedeling in een posterieur en een anterieur gedeelte van het cerebrum (E), valt de anterieure atrofie op, met een normaal gyrus-sulcuspatroon in het posterieure gedeelte (posterieur-anterieure gradiënt). F: orbitofrontale atrofie.*

Vanwege de moeizame thuissituatie, verhuisde patiënte terug naar haar ouders. Daar viel op dat haar eetgedrag was veranderd; zij begon onmiddellijk te eten zodra het voedsel op tafel kwam en at daarbij ook meer dan gewoonlijk. Tevens begon zij meer van zoetigheid te houden, resulterend in gewichtstoename van tien kg in drie maanden. Terwijl patiënte vroeger twee sigaretten per dag rookte, werden dit er nu ongeveer 25. Het aantal uren slaap nam toe; zij sliep minstens twaalf uur per etmaal. Patiënte werd toenemend kortaf in conversaties en antwoordde het liefst met een eenvoudig 'ja' of 'nee'. Zij toonde nauwelijks tot geen emoties, ook niet naar haar kind. Bovendien moest zij op haar persoonlijke hygiëne gewezen worden. Hoewel patiënte doorgaans zeer inactief was, werd zij op momenten dat er iets ondernomen ging worden, zoals boodschappen doen met haar moeder, ongedurig. Zij begon obsessief stoffen te kopen en te knippen om als kleding aan elkaar te naaien,

maar bereikte nooit een goed resultaat. Patiënte vertrok dagelijks op exact hetzelfde tijdstip van huis voor een bezoekje aan een familielid. Naar later bleek, had zij duizenden euro's schuld, waarbij het onduidelijk was waar het geld aan was besteed. Deze gedragsveranderingen, waar patiënte zelf overigens niet bezorgd over leek, alsmede de totale afwezigheid van emoties, riepen twijfels op bij de ouders over het bestaan van een depressie. De ouders drongen aan op een neurologisch advies. De familieanamnese was negatief voor neurologische en psychiatrische aandoeningen. Patiënte had een drie jaar jongere, gezonde broer.

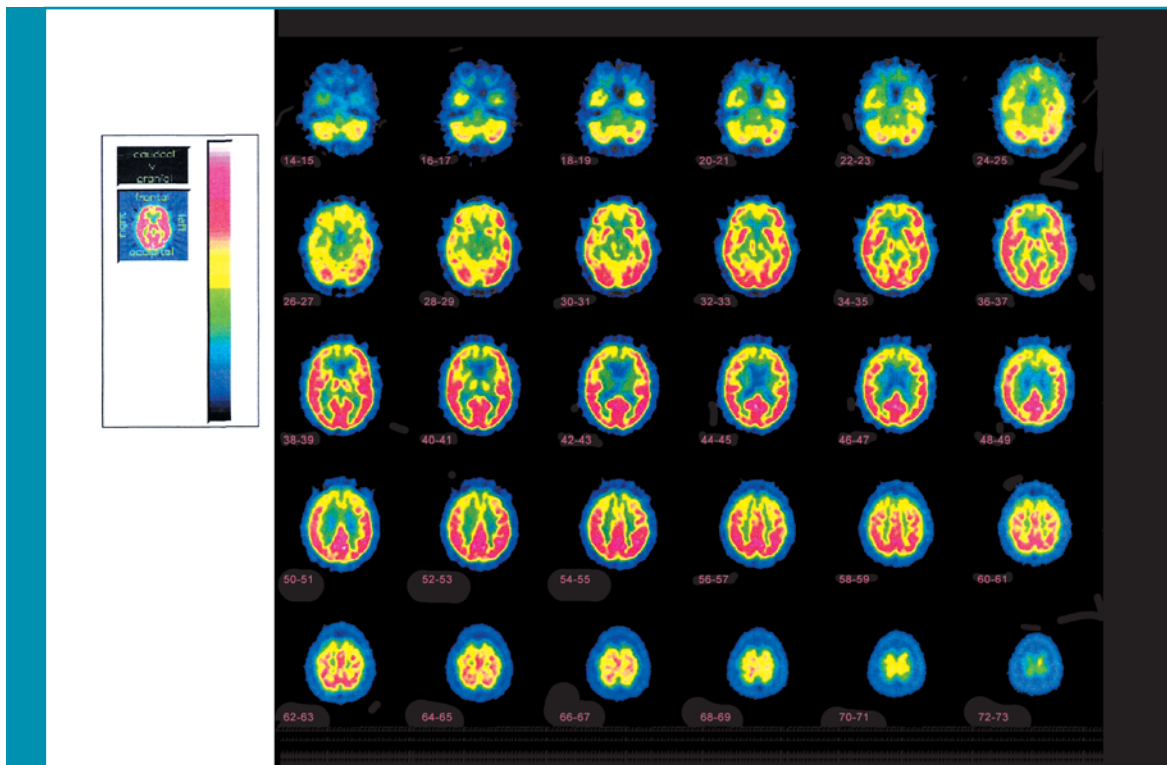
Neurologisch onderzoek

Bij het neurologisch onderzoek werd een vriendelijke, coöperatieve vrouw gezien, die een enigszins kinderlijke indruk maakte. Bij het ter sprake komen van het voorval van het achterlaten van haar kind,

Tabel 1. Resultaten van neuropsychologisch onderzoek.

	Testmateriaal	Ruwe testresultaten	Normen
Geheugen	'auditory verbal learning test'	leercurve: 5-7-5-9-5 uitgestelde reproductie: 5/15 herkenning: 14/15	9(2)-11(2)-12(2)-13(2)-12(2) 12(2) 14(1) ^a
	'rey visual design learning test'	leercurve: 3-5-4-8-9 herkenning: 10/15	5(2)-8(2)-10(3)-12(3)-12(2) 14(1) ^b
	logisch geheugen (WMS)	aantal elementen: 12/23 betekenis: 5/5	percentiel 50 percentiel 98 ^c
Aandacht en executieve functies	'digit span'	voorwaarts: maximum:5 achterwaarts: maximum:4	percentiel 2 ^d percentiel 11 ^e
	stroop	interferentie 28.4	deciel 1 ^f
	WAIS-substitutie	RU: 42 AU: 4	percentiel 38 ^g
	'Winsconsin card'	N: 64 Cat: 1 C: 18 TE: 44 PE: 0 NPE: 40 U: 4 M: 0	percentiel 2-5 ^h percentiel 6-10 ⁱ percentiel 5 ^j percentiel 99 ^k percentiel 1 ^l
	'fluency'	letters N,A,K: 3-3-4 dieren 13	beneden gemiddeld deciel 3 ^m
Ruimtelijke perceptie	'the visual object and space perception battery'	positiebepaling 10/10 blokken 8/10	cut-off : 8 ⁿ cut-off : 7 ^o
Taal	'Boston naming test'	55/60	54,5(5,59)

^a=gemiddelde (standaarddeviatie): per leerbeurt: zwakke en wisselende leercurve, uitgestelde reproductie: pathologisch en herkenning: normaal. ^b=gemiddelde (standaarddeviatie): per leerbeurt: zwakke leercurve en herkenning: pathologisch. ^{c-l}=percentielscores vanaf 15: normaal. ^m=decielscore 3: laaggemiddelde score. ⁿ=normale score voor positiebepaling en blokken. ^o=gemiddelde (standaarddeviatie): normale gerichte woordvinding.



Figuur 2. FDG-PET toont een sterk verminderd metabolisme temporaal rechts, orbitofrontaal, prefrontaal en mediaal-frontaal op representatieve, equidistante transversale sneden van orbitofrontaal tot hoogfrontaal. De kleurschaal toont de relatieve metabole activiteitsverdeling van 0 tot 100%.

glimlachte patiënte verontschuldigd. Verder maakte zij in het algemeen een vlakke indruk. Ziekte-inzicht leek afwezig. Tegen de achtergrond van haar opleidingsniveau, was zij onvoldoende in staat haar klacht te verwoorden, zonder dat er sprake was van woordvindstoornissen, parafasieën of grammaticale fouten. Bovendien kon zij foutloos plaatjes benoemen.

De oogbewegingen waren normaal. Er werden geen fasciculaties gezien. Er waren geen aanwijzingen voor piramidale of extrapiramidale verschijnselen. Het reflexpatroon was normaal, zonder pathologische reflexen.

Aanvullende diagnostiek

Met de overweging van het bestaan van een frontaal syndroom werd uitgebreid aanvullend laboratoriumonderzoek ingezet. Hierbij werd onder andere gescreend voor metabole-, infectieuze- en auto-immuunaandoeningen. Dit onderzoek leverde geen bijzonderheden op.

De individuele testcores van het neuropsychologisch onderzoek zijn weergegeven in *Tabel 1*. De resultaten

wijzen op een wisselend en inconsistent gestoord geheugen, met op de voorgrond staande frontaal-executieve stoornissen, zoals een verminderde mentale flexibiliteit, verhoogde interferentiegevoeligheid en verminderde letterwoordvloeiendheid.

Het EEG was normaal. Een MRI-scan van de hersenen toonde een min of meer symmetrische frontale atrofie aan de convexiteit, maar tevens mediaal en orbitofrontaal. Het ventrikelsysteem toonde beiderzijds verwijde laterale ventrikels (zogenaamde ‘ballooning’ van de ventrikels) en enige geïsoleerde anterieure atrofie van de hippocampi beiderzijds. Er was geen temporale corticale atrofie (zie *Figuur 1*, op pagina 224).

Een fluorodeoxyglucose positron emissietomografie (FDG-PET)-onderzoek van de hersenen toonde een sterk verminderd metabolisme rechts mediaal frontaal, bilateraal prefrontaal en orbitofrontaal (zie *Figuur 2*).

Liquoronderzoek toonde een normale routinechemie met een tau-gehalte van 170 pg/ml en amyloïd- β_{1-42} -gehalte van 1.046 pg/ml (beide waarden in de normale range).

Tabel 2. Kerndiagnostische criteria voor frontotemporale dementie.¹

1. Sluipend begin en geleidelijke progressie.
2. Vroege verandering in sociaal interpersoonlijk gedrag.
3. Vroege verandering in regulatie persoonlijk gedrag.
4. Vroege emotionele afvlakking.
5. Vroeg verlies van inzicht.

Diagnose

Op basis van het klinische beeld en de duidelijke aanwijzingen voor zowel frontale atrofie als frontaal hypometabolisme, werd bij deze jonge vrouw de diagnose frontotemporale dementie gesteld.

Beloop

Behandeling met flupentixol en citalopram werden gestopt en behandeling met trazodone werd gestart in een dosering van 2 dd 150 mg. Tevens werd gestart met piracetam in een dosering van 1 dd 12g. Na deze medicatiewijziging trad een verbetering in de sociale interactie op. De patiënte was meer alert en nam op een directere manier deel aan een gesprek. Patiënte verblijft momenteel bij haar ouders. Zij is verwickeld in een echtscheidingsprocedure. Er wordt gezocht naar een geschikte dagbesteding, waarbij haar zo veel mogelijk structuur wordt geboden.

Discussie en Conclusie

Deze casus beschrijft een voorbeeld van frontotemporale dementie op uitzonderlijk jonge leeftijd. Het betreft een jonge vrouw die een drastische persoonlijkheidsverandering onderging ten opzichte van enkele jaren daarvoor. Tegelijkertijd waren er bij haar ook exogene factoren in het spel die aanvankelijk als een verklaring voor het beeld werden beschouwd. Juist door de jonge leeftijd is het begrijpelijk dat er in dit geval aanvankelijk geen

vermoeden bestond op een neurodegeneratieve aandoening. De diagnostische overweging van een depressie is logisch, gezien het teruggetrokken gedrag met initiatiefverlies in de context van een recente bevalling en mogelijk relatieproblemen. Waarschijnlijk was er in eerste instantie ook daadwerkelijk sprake van een verlaagde stemming bij patiënte. Verschijnselen die echter in tegenspraak zijn met de diagnose depressie en die in de loop van de ziekte steeds duidelijker werden, zijn ontremd gedrag (in het geval van patiënte ontremd koop- en eetgedrag), de oordeels- en kritiekstoornis en het verlies van empathie. Deze symptomen, alsmede het beloop met het uitblijven van een reactie op antidepressieve medicatie, maken het klinisch beeld kenmerkend voor frontotemporale dementie, waarbij voldaan wordt aan de vijf kerndiagnostische criteria voor frontotemporale dementie (zie *Tabel 2*). Bij deze patiënte kon de diagnose overtuigend worden ondersteund met de bevinding van lokale frontale atrofie op de MRI-scan en frontaal hypometabolisme bij FDG-PET-onderzoek.^{2,3} Het routine-EEG bij frontotemporale dementie is normaal, ondanks gevorderde dementie, zoals ook bij deze patiënte het geval was.^{4,5} Liquoronderzoek levert bij frontotemporale dementie uiteenlopende bevindingen op.⁶⁻¹⁰ Een deel van de frontotemporale dementieën is toe te schrijven aan een zogenaamde 'tauopathie'.¹¹ Het liquor-tau-gehalte is bij deze aandoening niet consistent verhoogd. Voor deze neurodegeneratieve aandoening is geen curatieve therapie voorhanden. In een recent door Pasquier *et al.* beschreven dubbelblinde placebogecontroleerde cross-overstudie met trazodone (2 dd 150 mg) werden gunstige resultaten geobserveerd op bepaalde gedragsaspecten van frontotemporale dementie, waaronder ontremming en apathie.¹² Ook in het gedrag van de beschreven patiënte lijkt er een positieve tendens te zijn opgetreden sinds de start van dit middel. Hoewel de beschreven patiënte slechts 31 jaar oud was ten tijde van het stellen van de diagnose, zijn zeldzame gevallen van frontotemporale dementie op zeer jonge leeftijd bekend. De jongste patiënt in het cohort van de Manchester groep had een leeftijd van 21 jaar.¹³ Recent is overigens in een populatie van dementiepatiënten boven de leeftijd van 80 jaar de prevalentie van frontotemporale dementie geschat op 3%.¹⁴ In de meeste gevallen is de debuutleeftijd echter vóór het 65^e jaar. Ook in deze groep, die vaak nog beroepsmatig actief is, is de differentiaal diagnose depressie versus dementie van

- 1 Wanneer een depressie niet overgaat en gepaard gaat met ontremmingsverschijnselen, verlies van empathie en verlies van inzicht, moet de diagnose frontotemporale dementie worden overwogen.
- 2 Frontotemporale dementie presenteert zich in zeldzame gevallen op jongvolwassen leeftijd.
- 3 In de prodromale fase van frontotemporale dementie komen relatief frequent depressies voor.
- 4 Bij een sterke verdenking op frontotemporale dementie en normale bevindingen bij aanvullend onderzoek is follow-up geïndiceerd.

belang. Enerzijds komen in de prodromale fase van frontotemporale dementie nogal eens daadwerkelijke depressies of stemmingsstoornissen voor.^{13,15} Ook een labiel affect en overdreven sentimentaliteit worden gezien. Anderzijds kunnen verschijnselen van frontotemporale dementie, zoals teruggetrokken gedrag, verminderde spraakzaamheid en verandering van emoties, aangezien worden voor een depressie. Het is de combinatie van het progressieve beloop en het optreden van niet zo zeer bij depressie passende gedragsverschijnselen, zoals ontremming en dwangmatigheid, die de diagnose frontotemporale dementie doet vermoeden. De diagnose mag volgens de daarvoor opgestelde klinisch-diagnostische criteria gesteld worden op basis van het klinische beeld.^{1,16} Bevindingen bij aanvullend onderzoek (frontotemporale atrofie/hypoperfusie/hypometabolisme) zijn ondersteunend, maar niet obligaat voor de diagnose. In het algemeen is een 'harde' ondersteuning voor de diagnose uiteraard wenselijk. In de minderheid van de gevallen is beeldvormend onderzoek aanvankelijk normaal.¹⁷ Klinische follow-up is bij klinische verdenking op frontotemporale dementie dan ook geïndiceerd.

Referenties

1. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
2. Miller BL, Gearhart R. Neuroimaging in the diagnosis of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10 (Suppl 1):71-4.
3. Frisoni GB, Beltramello A, Geroldi C, Weiss C, Bianchetti A, Trabucchi M. Brain atrophy in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:157-65.
4. Pasquier F, Petit H. Frontotemporal dementia: its rediscovery. *Eur Neurol* 1997;38:1-6.
5. Yener GG, Leuchter AF, Jenden D, Read SL, Cummings JL, Miller BL. Quantitative EEG in frontotemporal dementia. *Clin Electroencephalogr* 1996;27:61-8.
6. Arai H, Morikawa Y, Higuchi M, Matsui T, Clark CM, Miura M, et al. Cerebrospinal fluid tau levels in neurodegenerative diseases with distinct tau-related pathology. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;236:262-4.
7. Green AJ, Harvey RJ, Thompson EJ, Rossor MN. Increased tau in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1999;259:133-5.
8. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Theml T, Heldmann B, et al. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology* 2002;58:1622-8.
9. Sjögren M, Davidsson P, Tullberg M, Minthon L, Wallin A, Wikkelso C, et al. Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:624-30.
10. Rosso SM, van Herpen E, Pijnenburg YA, Schoonenboom NS, Scheltens P, Heutink P, et al. Total tau and phosphorylated tau 181 levels in the cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal dementia due to P301L and G272V tau mutations. *Arch Neurol* 2003;60:1209-13.
11. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998;8:387-402.
12. Pasquier F, Fukui T, Sarazin M, Pijnenburg Y, Diehl J, Grundman M, et al. Laboratory investigations and treatment in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 5):32-5.
13. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal dementia, progressive aphasia,

- semantic dementia. Churchill Livingstone, New York 1996.*
14. Gislason TB, Sjögren M, Larsson L, Skoog I. *The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003;74:867-71.*
15. Chow TW, Miller BL, Boone K, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. *Frontotemporal Dementia Classification and Neuropsychiatry. Neurolog 2002;8:263-9.*
16. Neary D. *Overview of frontotemporal dementias and the consensus applied. Dement Geriatr Cogn Disord 1999;10 (Suppl 1):6-9.*
17. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. *Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol 1999;12:128-35.*

Ontvangen 2 december 2003, geaccepteerd 16 februari 2004.

Correspondentieadres auteurs:

Mw. drs. Y.A.L. Pijnenburg, neuroloog
Prof. dr. Ph. Scheltens, neuroloog

VU medisch centrum
Alzheimer Centrum en Afdeling
Neurologie

Postbus 7057
1007 MB Amsterdam
Tel: 020-4440742
Fax: 020-4440715
E-mail: y.pijnenburg@vumc.nl

Prof. dr. F. Barkhof, neuro-radioloog

Afdeling Radiologie

Dr. K. Porke, neuro-psycholoog

Universitaire Ziekenhuizen Leuven
Afdeling Neuropsychologie

Prof. dr. R. Vandenberghe, neuroloog

Afdeling Neurologie

Dr. K. Van Laere, nucleair geneeskundige

Afdeling Nucleaire Geneeskunde

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële vergoeding: geen gemeld.

NATIONAAL EPILEPSIE FONDS

SUBSIDIES VOOR EPILEPSIEONDERZOEK

Het Nationaal Epilepsie Fonds (NEF) stelt de indiening open voor nieuwe onderzoeksvorstellen betreffende epilepsie en de bestrijding daarvan. Het Nationaal Epilepsie Fonds wil langs deze weg wetenschappelijk onderzoek stimuleren.

Bij het toekennen van subsidies voor het in het jaar 2006 te beginnen onderzoek zal, naast de eis van hoge kwaliteit ook de klinische en maatschappelijke relevantie een belangrijk beoordelingscriterium zijn.

Er wordt op gewezen dat de subsidie in principe een aanvullend karakter heeft waarbij als uitgangspunt geldt dat de instelling waarbij de onderzoeker werkzaam is een belangrijke inbreng in het te subsidiëren onderzoek heeft.

Projecten mogen de duur van 4 jaar niet overschrijden, maximaal zal de subsidie per project per jaar € 45.000,- kunnen bedragen.

Eind februari/begin maart 2005 zal een besloten hoorzitting worden gehouden waar, indien gewenst, subsidieaanvragers uitgenodigd kunnen worden hun onderzoeksvorstel aan de Wetenschappelijke Advies Raad van het NEF nader toe te lichten.

De uiterste inzenddatum voor de subsidieaanvragen is gesteld op **15 december 2004**.

Subsidieaanvraagformulieren en alle nadere informatie kunnen verkregen worden bij:

Het bureau van het Nationaal Epilepsie Fonds, secretariaat Wetenschappelijke Advies Raad
Postbus 270, 3990 GB Houten
telefoon: 030 - 63 440 63 , e-mail: vdboogaard@epilepsiefonds.nl