

# DEMÊNCIA FRONTOTEMPORAL

## Que Entidade?

JOANA GUIMARÃES, ROSÁLIA FONSECA, CAROLINA GARRETT  
Serviço de Neurologia. Hospital de São João. Porto

### RESUMO

A Demência Frontotemporal (DFT) embora menos frequente que a Doença de Alzheimer, representa uma percentagem significativa das demências degenerativas (8-17% dos doentes que morrem com demência antes dos 70 anos). Apresentações clínicas diversas têm sido descritas por vários autores, que se englobam nas alterações comportamentais clássicas da demência do lobo frontal e nas afasias progressivas. O critério de diagnóstico e a classificação das várias entidades abrangidas por este tipo de demência tem sido alvo de alguma controvérsia.

Os autores fazem uma revisão bibliográfica dos aspectos clínicos, imagiológicos, anatomopatológicos e genéticos de maior relevo na caracterização das várias síndromes da DFT; e com base nesta revisão caracterizam os doentes com DFT seguidos na Consulta de Demências do Hospital de São João. Na análise dos doentes, observaram-se parâmetros como diagnóstico clínico de DFT, características demográficas, semiológicas, imagiológicas, neuropsicológicas e padrão de evolução. Este tipo de estudo retrospectivo permitiu correlacionar vários aspectos da DFT, nomeadamente a semiologia da apresentação clínica com as alterações imagiológicas e avaliação neuropsicológica.

Com este trabalho de revisão e com a apresentação da experiência da Consulta de Demências, os autores pretendem alertar para a necessidade de cada vez mais se colocar o diagnóstico de suspeição desta identidade, provavelmente subdiagnosticada.

*Palavras-chave: Degenerescência frontotemporal, semiologia frontal, afasias progressivas*

### SUMMARY

#### FRONTOTEMPORAL DEMENTIA

Frontotemporal dementia (FTD), although less common than Alzheimer's, constitutes a significant percentage of the degenerative dementias, making up 8 to 17% of patients who die with dementia before the age of 70. Several clinical presentations have been described for many authors, which are included in classical behaviour disorder of frontal lobe dementia and in language alterations of progressive aphasias.

Classification and diagnosis criteria's of FTP are sometime controversial in literature. So, the authors give an overview of principal's aspects in this area, with focus on clinical, imagiological, pathological and genetic perspective. Furthermore, taken in account this revision was also made a characterization of the patients followed in Dementia Outpatient Clinical Care of our hospital. In these patient characteristics review the follow parameters were analysed: FDT clinical diagnosis; demographics,

clinical, imagiological, neuropsychological aspects; and disease evolution. An retrospective study that allowed correlation between some aspects, namely clinical presentation with imagiological and neuropsychological findings.

With this revision work, the authors pretend to alert for the relevance of FTD diagnosis, probably misdiagnosed

*Key words: Frontotemporal Degeneration, Frontal Semiology, Progressive Aphasia*

## INTRODUÇÃO

A Demência Frontotemporal (DFT) embora menos frequente que a Demência de Alzheimer (DA) contribui, segundo dados epidemiológicos internacionais, para uma percentagem significativa dos processos demenciais degenerativos, constituindo 5-7% em séries de autópsias e 8-17% das demências em doentes com menos de 70 anos<sup>1</sup>. Com efeito, são vários os estudos que apontam para uma prevalência representativa desta forma de demência no universo das demências pré-senis. Estudos de revisão colocam a DFT como a terceira causa mais importante de demência no grupo de doentes com menos de 65 anos, com uma prevalência semelhante à encontrada na Demência Vasculare<sup>1-3</sup>. Em Portugal não se sabe a prevalência deste tipo de demência, mas poderá estar subdiagnosticada.

Durante várias décadas, a DFT foi considerada rara e difícil de distinguir da DA, mas estudos mais recentes<sup>4-7</sup> vieram demonstrar que a DFT apresenta características próprias que a distinguem de forma bem clara da DA e que consequentemente, permitem um diagnóstico mais frequente. No entanto, os critérios de diagnóstico e classificação das várias entidades abrangidas por este tipo de demência foram alvo de alguma controvérsia; só recentemente, com base em aspectos genéticos, anatomopatológicos e clínicos, é que foi possível chegar a um consenso na classificação dos vários síndromes que englobam a DFT. De notar que, apesar da semiologia poder ser por vezes muito sugestiva de um das síndromes, o diagnóstico definitivo é anatomopatológico.

Com esta revisão bibliográfica e com a apresentação da experiência da nossa consulta pretende-se abordar os aspectos que permitem o diagnóstico mais preciso deste grupo de demências.

### Características Clínicas<sup>4-16</sup>

Sem dúvida que a classificação baseada na perspectiva clínica é a que melhor se aplica à nossa prática com estes doentes. Segundo Neary *et al*<sup>4</sup> existem três

síndromes que constituem a DFT, preferindo o termo Degenerescência Frontotemporal para a entidade que engloba estas três síndromes: Demência do Lobo Frontal, Afasia Não Fluente Progressiva, Demência Semântica. Mais tarde Kent *et al*<sup>8</sup> incluíram no grupo das DFT mais quatro outras entidades: Afasia Primária Progressiva; DFT com Parkinsonismo; DFT e Doença do Neurónio Motor; e Degenerescência Corticobasal.

Em termos gerais, as alterações do comportamento e da linguagem são os aspectos dominantes deste tipo de demência e as características base comuns aos vários subgrupos da DFT. O comportamento desadequado, um dos aspectos mais típicos, nomeadamente do comportamento social, é traduzido essencialmente por desinibição, apatia, perda de autocritica, comportamentos repetitivos; as alterações da linguagem, manifestam-se habitualmente pelo discurso empobrecido e estereotipado, associado as parafasias. Se inicialmente surgem alterações de comportamento e da linguagem, os problemas de memória na DFT aparecem mais tardiamente, tornando mais difícil o diagnóstico do tipo de demência. Assim, do ponto de vista cognitivo estes doentes apresentam deterioração dominante das capacidades executivas (planeamento, sistematização) e da atenção, que muitas vezes só é detectada após uma avaliação neuropsicológica detalhada.

### Demência Frontal

A Demência Frontal (DF) caracteriza-se por um início insidioso de alteração do comportamento social, desinibição, perda da auto-crítica, apatia e embotamento emocional. Adicionalmente a estas características *major*, os doentes com DF podem ainda desenvolver outros sinais ou sintomas, tais como, desleixo da higiene pessoal, rigidez de pensamentos, inflexibilidade, hiperoralidade, alterações do comportamento alimentar, estereotipia e comportamento de utilização. Mas além destas alterações do comportamento típicas da DF, as alterações da linguagem também podem advir, e caracterizam-se habitualmente por

discurso estereotipado, economia da linguagem, ecolalia, perseverança e por vezes até mutismo. Assim, nesta síndrome, as alterações do comportamento são a característica inicial e preponderante na qual deve ser baseado o diagnóstico.

### **Afasia não Fluente Progressiva**

Neste síndrome as alterações de linguagem são tipicamente dominantes e apresentam-se igualmente de forma insidiosa e de progressão gradual, caracterizando-se por um discurso espontâneo não fluente, associado a pelo menos uma das seguintes características: agramatismo, parafasias fonémicas (substituição de uma palavra por outra com fonética similar) e anomia. Além destes aspectos *major* em que se deve basear o diagnóstico, estes doentes podem ainda apresentar: apraxia da linguagem, atingimento da repetição, alexia, agrafia e mutismo. As alterações do comportamento podem também surgir com aspectos semiológicos semelhantes aos da Demência Frontal.

### **Demência Semântica**

A Demência Semântica caracteriza-se pelas parafasias semânticas (substituição de uma palavra por outra de contexto similar). Este aspecto associa-se habitualmente a outras alterações da linguagem, nomeadamente a perda do significado das palavras, com atingimento da nomeação e da compreensão. O doente com demência semântica tem um discurso vazio, mas fluente, aspecto que permite a distinção clínica com a Afasia Não Fluente Progressiva. Além destas características principais, outras alterações podem surgir como rapidez do discurso, uso idiossincrático da palavra, dislexia e disgrafia.

A Prosopagnosia é considerada um subgrupo da Demência Semântica e caracteriza-se por uma alteração perceptual traduzida por: prosopagnosia – incapacidade de o doente reconhecer a identidade de faces que lhe são familiares; e/ou agnosia de associação – incapacidade de o doente reconhecer objectos que lhe são familiares.

### **Afasia Primária Progressiva**

Um dos aspectos que melhor distingue a Afasia Primária Progressiva dos outros síndromes é a existência unicamente de alterações da linguagem durante pelo menos dois anos. Trata-se de um processo demencial baseado em dificuldades da linguagem traduzidas por padrão de discurso anormal (essencialmente procura de palavras) e diminuição da compreensão. Por vezes, pode também surgir alterações compatíveis com lesão do lobo parietal, nomeadamente a apraxia ideomotora.

### **Demência Frontotemporal com Parkinsonismo**

Esta Síndrome caracteriza-se pela presença de um processo demencial dominado pelas alterações do comportamento, com características semiológicas idênticas à Demência Frontal, associado a um quadro parkinsoniano. Apresenta um padrão de hereditariedade bem definido, com uma transmissão familiar autossómica dominante, ligada ao cromossoma 17 (17Q21-22). As mutações no gene com esta localização, são responsáveis pela anormal produção e acumulação de uma proteína microtubular localizada no axónio, a proteína Tau, aspecto que melhor define histologicamente esta síndrome.

### **Demência Frontotemporal com Doença do Neurónio Motor**

Neste caso, o processo demencial, que se caracteriza pelas alterações de comportamento e/ou alterações da linguagem típicas da DFT, associa-se a Doença do Neurónio Motor. A doença do neurónio motor pode preceder, coincidir, ou seguir-se às alterações do comportamento. Nesta síndrome, a doença do neurónio motor apresenta um curso clínico de evolução mais lenta, mas o processo demencial pode ter um desenvolvimento mais rápido.

### **Degenerescência corticobasal**

Esta síndrome apresenta tipicamente três aspectos: rigidez assimétrica, apraxia e o fenómeno de *membro alienado* (o membro do doente parece exercer movimentos sem controle voluntário). Além destas características o doente pode apresentar afasia, bradicinésia, postura distónica dos membros e mioclonias.

### **CARACTERÍSTICAS IMAGIOLÓGICAS<sup>17-19</sup>**

O estudo imagiológico é obrigatório na avaliação inicial de um doente com clínica sugestiva de DFT de forma a serem excluídas alterações estruturais, nomeadamente patologia tumoral.

A imagem da DFT ao longo da sua evolução vai mostrando atrofia cerebral com predomínio nos lobos frontal e temporal. Na análise volumétrica por Ressonância Magnética Cerebral (RMC), os vários tipos de DFT podem apresentar diferentes padrões de atrofia regional. Assimetria no grau de atrofia, caracteriza alguns dos síndromas. Na demência semântica a atrofia é localizada ao lobo temporal dominante, enquanto que na prosopagnosia o lobo temporal não dominante é que sofre o maior grau de atrofia. A demência frontal caracteriza-se pela atrofia localizada aos lobos frontais. Na Afasia Primária Progressiva a atrofia domina o lobo frontal esquerdo.

Nos estádios iniciais quando atrofia ainda não é evi-

dente, o estudo de imagem funcional pode ser útil. Tipicamente, o que se observa é hipoperfusão no *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) ou hipometabolismo na *Positron Emission Tomography* (PET) ao nível dos lobos frontais e temporais. Este tipo de estudo é útil quando a RMC não revela alterações num doente com clínica sugestiva de DFT.

### CARACTERÍSTICAS ANATOMOPATOLÓGICAS<sup>20,21</sup>

Actualmente a melhor caracterização anatomopatológica da DFT baseia-se no estudo bioquímico e imunohistoquímico. Através das técnicas de microscopia convencionais consegue-se definir a atrofia cortical (essencialmente na camada II) traduzida por perda neuronal, microvacuolização e gliose astrocitária. A imunohistoquímica permite a divisão da DFT em dois grandes subgrupos: o grupo em que existe acumulação de proteína Tau e o grupo em que não existem as inclusões desta proteína. Na ausência da proteína Tau é importante averiguar a presença das inclusões de ubiquitina, que surge na DFT associada a doença do neurónio motor. Por último, existe um subgrupo anatomopatológico que é considerado *demência sem histologia distinta* e engloba as DFT que apresentam perda neuronal, gliose e microvacuolização, mas nenhum tipo de inclusões.

### CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS<sup>22,23</sup>

Em cerca de 10 % dos casos pode existir história familiar de DFT. Até ao momento as mutações no gene que codifica a proteína Tau, localizado no cromossoma 17, são consideradas as responsáveis pelas formas familiares. No cérebro humano normal existem isoformas de proteína Tau em igual proporção; a perturbação desta proporção, secundária a mutações genéticas no gene da proteína Tau, leva à acumulação das inclusões da Tau. Aproximadamente 80 % dos doentes com história familiar têm membros da família com Demência Frontotemporal associada a Parkinsonismo. Assim, o grupo da Demência Frontotemporal associada a Parkinsonismo, é aquele em que o padrão de hereditariedade está melhor definido.

### DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS<sup>24,25</sup>

Alguns aspectos clínicos devem afastar a hipótese de DFT, nomeadamente o início súbito da sintomatologia, a história de traumatismo craneoencefálico a preceder os sintomas, a perda de memória marcada no estadio inicial, o predomínio da desorientação espacial, ou a presença de sinais piramidais no exame neurológico. Além da DA é importante excluir outras patologias que podem originar

um quadro demencial com características clínicas que simulam DFT. O estudo laboratorial destes doentes deve excluir patologias que possam atingir o sistema nervoso central, nomeadamente a patologia infecciosa, como a neurosífilis. Doença de Creutzfeldt-Jacob, Encefalopatia por HIV, Tumores do lobo frontal, Esclerose Múltipla, Leucodistrofia Metacromática, Lipofuscinose Ceróide, são também alguns diagnósticos diferenciais que se devem colocar no doente com semiologia de DFT. O estudo de imagem não deve mostrar outras alterações além da atrofia cortical anteriormente descrita.

### TERAPÊUTICA<sup>26</sup>

Até ao momento não existe terapêutica específica aprovada para a DFT. Os inibidores das colinesterases têm sido usados de forma empírica, mas sem eficácia comprovada. Em relação à terapêutica destinada a estabilizar as alterações comportamentais, várias hipóteses têm sido tentadas, nomeadamente com neurolépticos atípicos, anti-depressivos tricíclicos e anti-epilépticos; mas só recentemente é que se concluiu que os fármacos inibidores da recaptção da serotonina são os mais apropriados no manejo das alterações comportamentais desta demência. Aliada à terapêutica farmacológica existem algumas medidas que poderão auxiliar a melhoria da qualidade de vida destes doentes, tal como programas de terapia da fala nos doentes com perturbações incapacitantes da linguagem.

### EXPERIÊNCIA DA NOSSA CONSULTA

Vinte doentes observados na nossa consulta apresentavam características compatíveis com o diagnóstico de degenerescência fronto-temporal, segundo os critérios de Neary *et al*<sup>8</sup> correspondendo a cerca de 7 % de todas as demências diagnosticadas.

Este grupo de doentes era composto por 11 mulheres e nove homens, com idades que variavam entre 46 e os 78 anos de idade, com uma média de  $58,9 \pm 8,6$  anos. Os primeiros sintomas notados pela família começaram em média  $2,5 \pm 1,0$  anos antes. A idade de início determinada desta forma foi 60 % dos casos entre os 50 e os 60 anos, em 25 % antes dos 50 anos e em 15 % após os 60 anos de idade. Em média a doença foi notada pela família aos  $56,5 \pm 8,5$  anos de idade.

As alterações do comportamento foram a sintomatologia inaugural em 10 doentes. A apatia e a falta de iniciativa foram os sintomas mais acentuados em seis destes doentes, enquanto que nos outros quatro foram as alterações da conduta que chamaram a atenção da família. Em todos os doentes e na primeira consulta já era evidente um curso empobrecido, sem iniciativa, limitando-se a respon-

der laconicamente ao que lhe era perguntado. Durante a evolução da doença as estereotípias tornaram-se evidentes em quatro dos doentes e as alterações alimentares em três doentes. Em todos estes doentes a falta de iniciativa foi-se agravando ou instalando, permanecendo geralmente sentados e calados a maior parte do tempo. Apesar do agravamento da linguagem e do comportamento, estes doentes nunca se desorientavam em casa ou na rua e continuavam a reconhecer as pessoas. Apesar da dificuldade na realização de uma avaliação neuropsicológica formal, foi possível em oito dos doentes verificar que a memória e a orientação espacial estava mais preservada do que a linguagem, a atenção ou as funções executivas frontais. Nestes doentes foi proposto o diagnóstico de provável de demência frontal, após estudo laboratorial no sentido de excluir outras causas. Dois destes doentes desenvolveram, 2 e 5 anos após o início do processo demencial, quadro de esclerose lateral amiotrófica e, tal como está descrito na literatura, nestes doentes a doença do neurónio motor apresentou uma evolução bastante mais lenta que o habitual. Nenhum dos doentes apresentou um quadro parkinsoniano. Nenhum doente tinha história familiar de demência, mas numa doente a mãe teria falecido na quinta década da vida com um quadro clínico sugestivo de esclerose amiotrófica.

Em nove doentes as alterações da linguagem foram as primeiras manifestações da doença notadas pela família. Em três doentes, apesar das alterações de linguagem, mantinham uma capacidade funcional quase intacta. Na primeira consulta, dois a três anos após o início dos sintomas a única alteração observada era uma afasia não fluente, entrecortado pela procura das palavras e em alguma perturbação da compreensão. Apesar desta perturbação da linguagem os doentes continuavam a ter uma capacidade funcional quase normal, apenas a afasia perturbava algumas tarefas. Um a dois anos após, apatia, dificuldades de planeamento e de atenção perturbavam já de forma significativa a capacidade funcional, mas não se perdiam em casa e na rua e a memória continuava razoável. Nestes doentes o diagnóstico provável foi de Afasia Primária Progressiva, após exclusão de outras causas. Em seis doentes o primeiro sintoma referido pela família relacionava-se com as alterações da linguagem, às quais se seguiram as alterações do comportamento. Estes doentes na primeira consulta, apresentavam uma afasia marcada, com um discurso muito pouco fluente, agramatical e parafásico, muito mais acentuada do que nos doentes com demência frontal. Na avaliação neuropsicológica as alterações da atenção e das funções executivas frontais eram evidentes, mas a memória mantinha-se sem alterações assim como a ori-

entação no espaço. Nestes doentes foi proposto o diagnóstico de Afasia Não Fluente Progressiva, também após exclusão de outras causas. O grupo das demências frontais e das afasias (APP e ANFP) não eram diferentes no que se refere a idade de início, sexo, tempo de evolução à primeira consulta.

Um doente apresentou alterações da linguagem e apraxia do vestir com início aos 69 anos. Actualmente o doente apresenta: afasia, apraxia, rigidez assimétrica (predomínio direito), tremor de repouso e cinético, mioclonias dos membros superiores compatíveis com o diagnóstico de degenerescência corticobasal.

O estudo de imagem (RMC de 1,5T), foi realizado em todos doentes permitindo excluir outras causas para a demência, nomeadamente patologia vascular. Em 11 casos mostrou alterações típicas de cada um dos processos demenciais.

## CONCLUSÃO

As recentes descrições da DFT como entidade bastante frequente dentro das demências degenerativas<sup>1-3</sup> leva a que exista uma maior atenção nas características semiológicas que permitam colocar este tipo de demência como diagnóstico de suspeição. Com base na experiência da nossa consulta verificamos que a percentagem total dos quadros clínicos compatíveis com DFT está dentro do que seria de esperar. Contudo, este facto não reflecte de forma alguma a realidade, pois, como se trata de uma consulta de base hospitalar, muito provavelmente serão referenciados preferencialmente os doentes mais jovens e aqueles que mais problemas de diagnóstico colocam. O mesmo já não acontece com a percentagem de APP e ANFP que correspondem, na nossa amostra a 45% dos casos em que colocamos o diagnóstico de DFT. Esta percentagem elevada deve-se muito provavelmente ao facto de se tratar de uma consulta de Neurologia, para a qual são orientados preferencialmente os doentes com alterações da linguagem bem evidentes. Muito provavelmente quando são as alterações de comportamento a predominar a consulta de Psiquiatria será a preferida.

Um facto interessante é o de o tempo de evolução à primeira consulta ser mais curto do que observado na doença de Alzheimer, que na nossa consulta ronda os quatro anos em média. Talvez que a idade de início mais precoce e o tipo de alterações sejam pior tolerados e tragam os doentes mais cedo à atenção médica.

Dos aspectos mais importantes para o diagnóstico foram as características da demência, que se manifesta por uma modificação da conduta que habitualmente chama a atenção da família e as alterações da linguagem, que geral-



mente são mais aparentes ao médico. Estes dois aspectos aliados a uma preservação relativa da memória e da orientação topográfica são doentes que não se perdem até um estágio avançado e que reconhecem sempre as pessoas, incluindo o médico quando na consulta) são os aspectos mais importantes para a suspeição do diagnóstico<sup>27</sup>. Todas as doenças que provocam demência com predomínio das alterações frontais podem criar problemas de diagnóstico<sup>28</sup>, por essa razão os exames subsidiários são importantes, nomeadamente a imagem para afastar outras causas, muito particularmente doença vascular cerebral e a serologia de sífilis, apesar de que, a associação a alterações de linguagem não ser comum nestas patologias.

Convém não esquecer que apesar destes critérios de diagnóstico terem uma especificidade e uma sensibilidade razoável, o diagnóstico definitivo é apenas neuropatológico e como vimos os exames subsidiários, embora possam ajudar, não são críticos para o diagnóstico da doença.

Por essa razão é importante perante um doente com queixas sugestivas de demência ter bem atenção às suas características, aos sintomas iniciais e à evolução. A história obtida através do doente e dos seus acompanhantes e uma avaliação neuropsicológica realizada precocemente (pois tardiamente tanto a afasia como as alterações do comportamento podem não impossibilitar uma avaliação eficaz) são os aspectos mais importantes do diagnóstico. Os exames subsidiários são importantes ao excluirmos situações que impossibilitam o diagnóstico, ao proporem diagnósticos alternativos e ao mostrarem alterações que ajudam a tornar o diagnóstico mais consistente.

Em Portugal a DFT parece estar sub-diagnosticada, assim com esta revisão bibliográfica pretendemos alertar todos os clínicos para a importância de orientar para Consultas Especializadas os doentes em que as alterações da linguagem e do comportamento são os aspectos típicos do processo demencial.

## BIBLIOGRAFIA

- BIRD T, KNOPMAN DS, VANSWIETEN J et al: Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Ann Neurol* 2003; 54(suppl5): S29.
- NEARY D, SNOWDEN J, MANN D: Frontotemporal dementia. *Lancet* 2005; 4(11):771-80
- Roberson ED, Hesse JH, Rose KD et al: Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurol* 2005;65(5):719-25
- NEARY D, SNOWDEN JS, GUSTAFSON L et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurol* 1998;51(6):1546-54
- KERTESZ A, MUNOZ D: Pick's disease, frontotemporal dementia and Pick complex: emerging concepts. *Arch Neurol* 1998;55:302-304
- KERTESZ A: Frontotemporal dementia/Pick's disease. *Arch Neurol* 2004; 61(6):969-71
- HODGES JR, DAVIES RR, XUERE B JH et al: Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004;56(3):399-406
- KENT RD, DUFFY JR, SLAMA A et al: Clinicoanatomic studies in dysarthria: review, critique and directions for research. *J Speech Lang Hear Res* 2001;44:535-551
- BIRD TD: Genotypes, phenotypes, and frontotemporal dementia: take your pick. *Neurol* 1998;50(6):1526-7
- HODGES JR, PATTERSON K, OXBURY S, FUNNELL E: Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115(Pt 6):1783-806
- GREEN J, MORRIS JC, SANDSON J et al: Progressive aphasia: a precursor of global dementia? *Neurol* 1990;40(3 Pt 1):423-9
- MESULAM MM: Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425-32
- MESULAM MM: Primary progressive aphasia—a language-based dementia. *N Engl J Med* 2003;349(16):1535-42
- NEARY D, SNOWDEN JS, MANN DM et al: Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53(1):23-32
- GRAHAM NL, BAK T, PATTERSON K, HODGES JR: Language function and dysfunction in corticobasal degeneration. *Neurol* 2003;61(4):493-9
- KERTESZ A, MARTINEZ-LAGE P, DAVIDSON W, MUNOZ DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurol* 2000;55(9):1368-75
- ABE K, UKITA H, YANAGIHARA T: Imaging in primary progressive aphasia. *Neuroradiol* 1997; 39(8):556-9
- MENDEZ MF, McMURTRAY AM, CHEN AK et al: Functional Neuroimaging and presenting psychiatric features in frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:4-7
- LIKEMAN M, ANDERSON VM, STEVENS JM et al: Visual assessment of atrophy on magnetic resonance imaging in the diagnosis of pathologically confirmed young-onset dementias. *Arch Neurol* 2005;62(9):1410-5
- Lund and Manchester Groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(4): 416-8
- MUNOZ DG, DICKSON DW, BERGERON C et al: The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54 (suppl 5):S24-S28
- HUTTON M: Molecular genetics of chromosome 17 tauopathies (review): *Ann NY Acad Sci* 2000; 920: 63-73
- CHOW TW, MILLER BL, HAYASHI VN, GESCHWIND DH: Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999; 56: 817-822
- Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM et al: Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65(3):397-403
- BOXER AL, MILLER BL: Clinical features of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2005;19 (Suppl 1):S3-S6
- PASQUIER F, FUKUI T, SARAZIN M et al: Laboratory investigations and treatment in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 (suppl 5): S32-S35
- SHINAGAWA S, IKEDA M, FUKUHARA R, TANABE H: Initial Symptoms in Frontotemporal Dementia and Semantic Dementia Compared with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;21(2):74-80
- KNOPMAN DS, DeKOSKY ST, CUMMINGS JL et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurol* 2001;56(9):1143-53