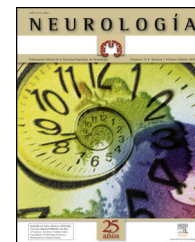




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Demencia frontotemporal variante conductual: aproximación clínica y terapéutica

M. Fernández-Matarrubia*, J.A. Matías-Guiu, T. Moreno-Ramos y J. Matías-Guiu

Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 27 de febrero de 2013; aceptado el 16 de marzo de 2013
Accesible en línea el 4 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Demencia frontotemporal variante conductual; Degeneración lobar frontotemporal; Clínica; Diagnóstico; Criterios diagnósticos; Tratamiento

KEYWORDS

Behavioural variant frontotemporal dementia;

Resumen

Introducción: La variante conductual de la demencia frontotemporal (DFT vc) es el síndrome clínico más frecuente de las demencias frontotemporales (DFT) y se caracteriza por una alteración progresiva de la personalidad y la conducta. En las últimas 2 décadas, los avances en biología molecular y genética han contribuido a un mayor conocimiento de esta entidad, que puede ser el modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Desarrollo: Se revisan los principales aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la DFT vc. La mayoría de los casos son esporádicos, iniciándose en torno a los 58 años de media. Los criterios diagnósticos vigentes establecen 3 niveles de certeza diagnóstica: posible, probable y definitivo. El diagnóstico clínico se basa en la anamnesis detallada de familiares, complementada con la realización de test neuropsicológicos dirigidos. Hasta la fecha, los tratamientos empleados son solo sintomáticos y de eficacia controvertida. Se están diseñando fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas implicadas en la patogenia de las degeneraciones lobares frontotemporales.

Conclusiones: La DFT vc es una causa frecuente de demencia. Se trata de un síndrome amplio, heterogéneo desde el punto de vista histopatológico y biomolecular. La definición de subtipos clínicos y la identificación de biomarcadores podrían ayudar a predecir la afección subyacente, lo que junto con el desarrollo de fármacos dirigidos contra dianas moleculares ofrece nuevas posibilidades terapéuticas.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Behavioural variant frontotemporal dementia: Clinical and therapeutic approaches

Abstract

Introduction: Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is the most frequent presentation in the clinical spectrum of frontotemporal dementia (FTD) and it is characterised by

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: martafmatarrubia@gmail.com, marta_fm1@hotmail.com (M. Fernández-Matarrubia).

Frontotemporal lobar degeneration;
Clinical aspects;
Diagnosis;
Diagnostic criteria;
Treatment

progressive changes in personality and conduct. Major breakthroughs in molecular biology and genetics made during the last two decades have lent us a better understanding of this syndrome, which may be the first manifestation in many different neurodegenerative diseases.

Development: We reviewed the main epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of bvFTD. Most cases manifest sporadically and the average age of onset is 58 years. Current criteria for bvFTD propose three levels of diagnostic certainty: possible, probable, and definite. Clinical diagnosis is based on a detailed medical history provided by family members and caregivers, in conjunction with neuropsychological testing. Treatments which have been used in bvFTD to date are all symptomatic and their effectiveness is debatable. New drugs designed for specific molecular targets that are implicated in frontotemporal lobar degeneration are being developed.

Conclusions: BvFTD is a frequent cause of dementia. It is a non-specific syndrome associated with heterogeneous histopathological and biomolecular findings. The definition of clinical subtypes complemented by biomarker identification may help predict the underlying pathology. This knowledge, along with the development of drugs designed for molecular targets, will offer new treatment possibilities.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción y conceptos

Desde el primer caso descrito por Pick en 1892, transcurrió casi un siglo hasta que la Neurología centró de nuevo su interés en las demencias frontotemporales (DFT)¹. En los últimos 20 años, el desarrollo de la biología molecular y la genética ha supuesto una auténtica revolución en el conocimiento de las DFT y ha permitido un notable progreso en la comprensión de sus mecanismos causales. Todo ello, ha conducido a la elaboración de nuevos criterios diagnósticos y clasificaciones que configuran el esquema actual de las DFT.

Las DFT constituyen la tercera causa de demencia degenerativa, después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia con cuerpos de Lewy, y la segunda en menores de 65 años^{2,3}. La prevalencia de la DFT en estudios poblacionales varía desde 2,7/100.000 (con un pico de 9,4/100.000 en el grupo de 60-69 años) en Holanda³ hasta 15,1/100.000 en adultos por debajo de 65 años en Cambridge (Reino Unido), donde hallan la misma prevalencia de EA en este grupo estario². Aunque clásicamente se ha considerado una causa de demencia rara después de los 65 años, es probable que sea más frecuente de lo que se piensa y para algunos autores podría suponer en torno al 20-25% de todos los casos de demencia en mayores de 65 años^{2,4,5}. La edad de presentación habitual es la sexta década, aunque existe un amplio rango de variabilidad, pudiendo presentarse desde la tercera a la novena décadas^{2,4,5}.

La falta de homogeneidad en la terminología ha sido durante años un factor de confusión. El término demencia frontotemporal es un concepto clínico que hace referencia al conjunto de síndromes que se caracterizan por una alteración progresiva del comportamiento o lenguaje, en relación con una atrofia focal de los lóbulos frontal y temporal. En función de los síntomas predominantes o de su momento de aparición en la evolución de la enfermedad, se distinguen 3 síndromes clínicos principales: la DFT variante conductual (DFT vc), la demencia semántica (DS) y la afasia primaria progresiva no fluente (APPNF)⁶. En los pacientes en que la

DFT se asocia a signos de enfermedad de la motoneurona el cuadro se denomina DFT-EMN^{7,8}. Además, existen otros 2 síndromes en estrecha relación con las DFT, el síndrome corticobasal y el síndrome de parálisis supranuclear progresiva. Estos 6 síndromes clínicos están vinculados a un grupo heterogéneo de afecciones moleculares caracterizadas por presentar neurodegeneración cortical, con pérdida neuronal y microespongiosis de los lóbulos frontal y temporal, que se denominan degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT). Así pues, mientras que el término DFT es un concepto clínico, DLFT hace alusión a un concepto patológico. En este artículo revisaremos los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la DFT vc.

Aspectos clínicos de la demencia frontotemporal variante conductual

La DFT vc constituye el síndrome clínico más frecuente de las DFT. Se caracteriza por la aparición precoz (en los primeros 3 años) de cambios insidiosos en la personalidad y conducta. En función de las áreas prefrontales afectadas, se distinguen 3 subtipos clínicos: dorsolateral (disejecutivo, seudodepresivo o de la convexidad), orbitomedial (desinhibido, seudomaniaco o seudopsicopático) y mesiofrontal (apático, hipocinético o de la circunvolución cingulada)^{9,10}. La enfermedad comienza habitualmente antes de los 65 años, con una edad media al inicio en torno a los 58 años⁴, aunque es frecuente que el inicio de la clínica sea difícil de precisar, ya que estos pacientes presentan una baja capacidad de introspección y la detección de los primeros síntomas depende del grado de observación de familiares y cuidadores.

Como se ha referido, la DFT vc se caracteriza por cambios insidiosos en la personalidad, conducta interpersonal y modulación emocional, resultado de la desintegración progresiva de los circuitos neurales implicados en la cognición social, la regulación de las emociones, la motivación y la

Tabla 1 Criterios de consenso para el diagnóstico clínico de la variante conductual de la DFT (Rascovsky, 2007)⁶⁷**Enfermedad neurodegenerativa***Deterioro progresivo del comportamiento y/o cognición evidenciado mediante la observación o la historia clínica***Posible DFT vc***Al menos 3 de los siguientes síntomas cognitivos o conductuales, de forma persistente o recurrente (A-F):*

- A. Desinhibición conductual precoz (3 años)
- B. Apatía o inercia precoz (3 años)
- C. Pérdida de empatía precoz (3 años)
- D. Conducta perseverante, estereotipada, compulsiva o con rituales
- E. Hiperoralidad y cambios en la dieta
- F. Perfil neuropsicológico: Déficits en la función ejecutiva con relativa preservación de la memoria y habilidades visuoespaciales

Probable DFT vc*Todos los siguientes deben estar presentes*

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible
- B. Deterioro funcional significativo
- C. Hallazgos compatibles en neuroimagen: atrofia (TC o RM) o hipoperfusión (SPECT)/hipometabolismo (PET) frontal y/o temporal anterior

DFT vc definitiva*Debe cumplirse el criterio A y estar presentes el B o el C*

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible o probable
- B. Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o autopsia
- C. Presencia de una mutación patogénica conocida

Criterios de exclusión de DFT vc

- A. Presencia de enfermedad médica o neurológica no degenerativa que explique mejor los déficits
- B. Presencia de enfermedad psiquiátrica que justifique la alteración conductual
- C. Presencia de biomarcadores altamente sugestivos de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa^a

DFT vc: variante conductual de la demencia frontotemporal; DLFT: degeneración lobar frontotemporal; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; TC: tomografía computarizada.

^a El criterio C no es de exclusión para el diagnóstico de DFT vc posible; sí para DFT vc probable.

toma de decisiones¹¹⁻¹⁵. La apatía es un síntoma muy común y se manifiesta como una pérdida de la motivación y el interés por las actividades personales, y un aislamiento social progresivo. Algunos autores indican que es un síntoma más frecuente en los casos de DFT vc de inicio tardío¹⁶, aunque existen resultados contradictorios en este aspecto¹⁷.

En otros casos, predomina la desinhibición, que conduce a la realización de actos impulsivos, como gastar dinero en exceso o comportarse de forma indiscreta o sexualmente inapropiada. Se han descrito conductas de ludopatía o, más raro, de hiperreligiosidad como primera manifestación de una DFT vc^{18,19}. Se han reportado incluso conductas sociopáticas y delictivas, como violaciones de las normas de tráfico o asaltos físicos, en algunos pacientes^{20,21}.

La perseveración, con conductas repetitivas y estereotipadas (tendencia a repetir actos motores, frases, historias o bromas), es también un hallazgo característico. Estos pacientes suelen presentar rigidez y escasa flexibilidad mental, por lo que es habitual la falta de adaptación a nuevas situaciones o rutinas. Los trastornos afectivos oscilan desde el aplanamiento afectivo y la frialdad emocional hasta el afecto expansivo con rasgos de hipomanía. Es frecuente encontrar trastornos de la conducta alimentaria, tanto hiperfagia, falta de saciedad y apetencia por alimentos dulces, como pérdida de apetito e hiporexia²². Aunque se desconocen los mecanismos exactos, estos cambios podrían

estar en relación con una disfunción hipotalámica²³. Los síntomas psicóticos son muy raros, y se han asociado a formas con enfermedad de la motoneurona o a casos de DLFT con enfermedad asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS) de inicio temprano, en los cuales están presentes hasta en el 50%²⁴⁻²⁷.

De todas las manifestaciones conductuales mencionadas, la desinhibición social, la euforia, las conductas motoras estereotipadas y los cambios en la conducta alimentaria son las más específicas para distinguir la DFT vc de otras enfermedades degenerativas como la EA^{28,29}. Por ello, una evaluación detallada del comportamiento es crucial en el diagnóstico de la DFT vc.

En fases tempranas, a pesar de existir alteraciones conductuales y de personalidad acusadas, los test neuropsicológicos pueden ser normales³⁰, dado que reflejan más la disfunción frontal dorsolateral que la ventromedial. Por ello, puede ser útil completar la valoración con escalas neuropsiquiátricas³¹.

El Mini Mental State Examination no es sensible para el diagnóstico de DFT vc. El examen cognitivo de Addenbrooke muestra alteraciones en hasta un 90% de los casos al inicio³². Recientemente, se ha validado la versión española de este test, con una sensibilidad del 92% para la detección de demencia y adecuada discriminación entre EA y DFT vc^{33,34}, por lo que puede constituir una buena herramienta de

cribado. Estos pacientes suelen estar orientados, a diferencia de los pacientes con EA³⁵. La evaluación neuropsicológica debe incluir la valoración de las funciones ejecutivas y del resto de dominios cognitivos, que serán útiles en el diagnóstico diferencial, como la memoria, el lenguaje y las funciones visuoespaciales³⁶. En España, estos aspectos pueden ser evaluados mediante diferentes subtest incluidos en el Test Barcelona³⁷, así como las diferentes pruebas neuropsicológicas normalizadas en el proyecto NEURONORMA^{38,39}. Para los diferentes ámbitos de la función ejecutiva destacan el Span verbal (dígitos), los Cubos de Corsi, el Trail Making Test^{40,41}, las fluencias verbales^{42,43}, el test de interferencia palabra-color de Stroop y la Torre de Londres^{44,45}. La presencia de perseveración y confabulación durante la realización de los test es muy característica y puede ayudar a distinguir la DFT vc de otros trastornos^{46,47}.

Clásicamente, se creía que en la DFT vc en fases tempranas predominaba una alteración atencional, de la memoria de trabajo y una disfunción ejecutiva con relativa preservación del lenguaje, memoria episódica y funciones visuoespaciales. De hecho, la alteración de la memoria episódica se consideraba un criterio de exclusión⁴⁸. Recientemente, se ha sugerido que los déficits de la memoria episódica pueden ser más frecuentes de lo que se pensaba^{49,50} y algunas series de DLFT con confirmación histológica han encontrado que hasta un 10-15% de los pacientes debutan con alteraciones mnésicas graves al inicio^{51,52}, lo que podría cuestionar el criterio de «relativa preservación de la memoria episódica en comparación con las funciones ejecutivas» que aparece en los criterios diagnósticos vigentes.

En los últimos años, se ha observado que existen pacientes que comienzan con rasgos clínicos de DFT vc pero finalmente no progresan a demencia⁵³. Estos casos, que se han denominado «fenocopias», son en su mayoría hombres y pueden mantenerse estables durante años o incluso mejorar^{54,55}. Se diferencian de los verdaderos casos de DFT vc por la ausencia de disfunción ejecutiva en los test neuropsicológicos, la preservación de la memoria y de la cognición social y la ausencia de atrofia (resonancia magnética) o hipometabolismo (tomografía por emisión de positrones) en la neuroimagen^{23,54-56}.

El reconocimiento de las emociones, especialmente de las negativas como el miedo, la tristeza o la ira, se altera desde fases precoces^{57,58}, aunque las respuestas fisiológicas a estímulos emocionales (como la conductividad de la piel) pueden estar conservadas⁵⁹. También puede existir dificultad para el reconocimiento de emociones más complejas, como la vergüenza⁶⁰. Estos cambios no son específicos de la DFT vc y también pueden observarse en otros subtipos de DFT, como la DS.

Los pacientes con DFT vc también presentan alteraciones en diferentes aspectos de la cognición social. La ausencia de empatía y la frialdad emocional son frecuentes y pueden evidenciarse a través de test específicos⁶¹. Es común que estos pacientes presenten dificultades para intuir las intenciones de otros, entender el punto de vista de los demás, identificar el sarcasmo o entender situaciones que requieran un juicio moral⁶²⁻⁶⁴.

Las actividades de la vida diaria (AVD) se alteran de forma más grave y precoz que en las variantes con afectación del lenguaje o en la EA^{32,65,66}, independientemente

de la duración de los síntomas o los resultados en los test neuropsicológicos^{32,65} y muchos pacientes pueden mostrar alteraciones en las AVD desde fases iniciales.

Criterios diagnósticos de la demencia frontotemporal variante conductual

La DFT vc supone un reto diagnóstico, especialmente en estadios precoces, dado que muchos de los síntomas son idénticos a los que se pueden encontrar en cuadros psiquiátricos o en otras demencias²⁵. Recientemente, en un intento de mejorar la precisión diagnóstica de la DFT vc, se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos (tabla 1)⁶⁷. Estos criterios, más flexibles y menos restrictivos, han demostrado ser más sensibles que los previos^{48,68}, aunque parece que en mayores de 65 años la sensibilidad disminuye.

Curso evolutivo y pronóstico

La supervivencia mediana de la DFT se ha estimado en 6-11 años desde el inicio de los síntomas y 3-4 años desde el diagnóstico⁶⁹⁻⁷¹. La mayoría de los estudios indican que en la DFT la supervivencia es menor y el deterioro cognitivo y funcional más rápido que en la EA^{70,71}, aunque existen otros estudios que no apuntan lo mismo⁷². En la DFT vc, se han propuesto como factores que reducen la supervivencia la asociación con EMN (supervivencia de 2,4-4,9 años desde el inicio y 1,2-1,4 años desde el diagnóstico)⁷¹ y la presencia de alteración del lenguaje al diagnóstico⁷³.

A pesar de haber sido empleada en la mayoría de los estudios realizados, la escala Clinical dementia rating (CDR)⁷⁴, concebida inicialmente para EA, valora fundamentalmente la alteración de la memoria y tiende a infraestimar la gravedad de la demencia en la DFT vc⁷⁵. Existe una versión adaptada, que incluye dominios del lenguaje y de la conducta (FCDR) y parecer ser sensible para detectar cambios en la mayoría de pacientes con DFT⁷⁵. Recientemente, se ha desarrollado una escala específica para DFT (FRS), que considera también los cambios conductuales y en las AVD⁷⁶. Según esta escala, los pacientes con DFT vc tienden a mostrar una mayor gravedad y una progresión más rápida que los pacientes con variantes del lenguaje, independientemente de la duración de los síntomas⁷⁶.

Josephs et al.⁷⁷ estudiaron a 86 pacientes con DFT vc y analizaron posibles variables predictoras de la evolución de la enfermedad, observando que el subtipo anatómico fue el factor predictor más potente del curso evolutivo. Así, los pacientes que progresaban más rápido (según la escala DRS-SB) presentaban un patrón de atrofia frontotemporal o frontal predominante y una menor pérdida de volumen lobar temporal. Otros factores predictores de rápida progresión fueron: mayor edad al inicio, peor función ejecutiva, lenguaje y habilidades visuoespaciales, menor desinhibición, agitación, agresividad y conductas nocturnas al inicio y presencia de mutaciones del gen «microtubule-associated protein» (MAPT)⁷⁷.

Tabla 2 Rasgos clínicos que orientan a subtipos biomoleculares determinados en la DFT vc

Rasgos clínicos	Patología molecular	
	Subtipo	Tipo
Apatía marcada	Tipo 1 asociada a mutación del gen PGRN	DLFT-TDP
Signos de enfermedad de la motoneurona	Tipo 3	
Síntomas psicóticos	Tipo 3	
Desinhibición y alteración del eje semántico del lenguaje	Asociada a mutación del gen MAPT	DLFT-tau
Parálisis supranuclear de la mirada vertical	DCB > PSP	
Debut temprano, hipersexualidad, hiperfagia, obsesiones, estereotipia	aDLFT-U	DLFT-FUS

Los subtipos DLFT-TDP 1 y 3 se han nombrado según el esquema de Mackenzie.

Obtenido a partir de los datos de Josephs et al. 2007⁷⁹.

aDLFT-U: degeneración lobar frontotemporal atípica con inmunorreactividad exclusiva a ubiquitina; DCB: degeneración corticobasal; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora del ADN TAR 43; MAPT: «microtubule-associated protein tau»; PGRN: progranulina; PSP: parálisis supranuclear progresiva.

Más allá de la clínica

La clínica es esencial para el diagnóstico de la DFT vc pero no suficiente. En primer lugar, el diagnóstico temprano de DFT vc puede resultar muy difícil: los cambios en la cognición social pueden pasar inadvertidos antes de que comiencen a afectar a los cuidadores, el funcionamiento cognitivo ser normal en las primeras etapas, y a veces los síntomas neuropsiquiátricos atribuirse erróneamente a un trastorno psiquiátrico primario. Además, como hemos mencionado, existen algunos pacientes con rasgos compatibles con DFT vc que finalmente no progresan a demencia (fenocopias) y otros que aunque cumplen criterios clínicos de DFT vc en la autopsia presentan patología no DLFT⁷⁸. En segundo lugar, dado que los nuevos fármacos que se están desarrollando para el tratamiento de estas enfermedades, son agentes dirigidos contra dianas moleculares específicas, realizar una estimación *in vivo* de la patología y biología molecular de la enfermedad resulta de especial importancia. Algunos fenotipos clínicos muestran una fuerte asociación a subtipos histopatológicos específicos, pero en el caso de la DFT vc no existe una clara correlación con ninguno en particular^{78,79}. Así, del mismo modo que se han identificado algunos rasgos clínicos que orientan a subtipos moleculares concretos (tabla 2)⁷⁹, es posible que exista una correlación entre diferentes subtipos y determinados rasgos anatómicos o bioquímicos⁷⁸.

Tratamiento

En el momento actual, no disponemos en la práctica clínica de intervenciones terapéuticas específicas para la DFT. El tratamiento es fundamentalmente sintomático o de soporte y su objetivo principal es aliviar los síntomas de la enfermedad y mejorar la calidad de vida del paciente, especialmente cuando las alteraciones conductuales son tan marcadas que interfieren con su cuidado⁸⁰. En ausencia de una terapia efectiva, a menudo se emplean fármacos psicoactivos fuera de indicación para aliviar los síntomas^{81,82}, siendo las más utilizadas los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y los antipsicóticos, lo que indica la

existencia de alteraciones serotoninérgicas y dopaminérgicas asociadas a la DFT⁸³⁻⁸⁵.

Los ISRS se han empleado en el tratamiento de los síntomas conductuales, la impulsividad-desinhibición y las alteraciones en la conducta alimentaria en pacientes con DFT, con resultados variables⁸⁶⁻⁸⁹. A pesar de la falta de evidencia científica, los antipsicóticos atípicos también se han empleado en el tratamiento de los síntomas de la DFT, especialmente de la agitación y la desinhibición. Existe un caso en la literatura tratado con risperidona⁹⁰ y un ensayo abierto con olanzapina a favor de su uso⁹¹. Otros fármacos potenciadores del sistema dopaminérgico, como la selegilina (IMAO-B)⁹², se han empleado con éxito para reducir los síntomas neuropsiquiátricos. El metilfenidato también se ha probado en la DFT vc con resultados satisfactorios⁹³.

Los inhibidores de la colinesterasa y la memantina se emplean también con frecuencia en la DFT^{94,95}, debido a su acción en la EA y por los datos procedentes de ensayos clínicos no controlados, abiertos y de pequeño tamaño. Sin embargo, los resultados desfavorables con donepezilo junto con los controvertidos de galantamina y rivastigmina⁹⁶⁻¹⁰⁰, han conducido a la recomendación general de evitar los anti-colinesterásicos en la DFT⁸⁰⁻⁸². La identificación de 3 casos de DFT vc¹⁰¹ que mejoraron los resultados en el test NPI tras tratamiento con memantina impulsó la realización de ensayos clínicos. Se han llevado a cabo 2 ensayos clínicos, abiertos no controlados con memantina. En el primero de ellos, realizado en 16 pacientes con DFT vc¹⁰², la memantina no mostró beneficios de los síntomas conductuales a dosis de 20 mg/kg/día. En el segundo, se administró el fármaco a la misma dosis a 21 pacientes con DFT vc, 13 pacientes con DS y 9 con APPNF¹⁰³. Los pacientes con DFT vc presentaron una mejoría inicial transitoria en el test NPI, aunque en el seguimiento posterior no se apreciaron otros beneficios. Actualmente, se están llevando a cabo 2 ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo (un ensayo fase IV en Estados Unidos y un ensayo fase II en Francia).

Tratamiento modificador de la enfermedad

El campo más prometedor se centra en la producción de fármacos que se unan a una diana molecular específica. En el

caso de las DLFT, las principales dianas terapéuticas serían la proteína tau, la proteína fijadora de ADN TAR-43 (TDP-43) y, en menor medida, la proteína FUS. La proteína tau está implicada en la patogénesis de la EA, así como de un importante porcentaje de las DLFT, por lo que los nuevos fármacos que se están desarrollando en la EA dirigidos a evitar la agregación de tau pueden resultar también interesantes en el tratamiento de las DLFT-tau^{80,82,104}.

Las mutaciones de la progranulina (PGRN) producen una haploinsuficiencia por pérdida de función proteica y están asociadas a algunos casos de DLFT, fundamentalmente DLFT-TDP¹⁰⁵. En estos casos, se ha visto que los niveles plasmáticos de PGRN están bajos¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ por lo que la normalización de los mismos podría ser una estrategia terapéutica interesante. Recientemente, se ha conseguido aumentar los niveles de PGRN in vitro mediante micro-ARN-29b¹⁰⁸. Otras posibles dianas terapéuticas son la inhibición de la hiperfosforilación, la ubiquitinación, la escisión o la translocación del núcleo al citoplasma de TDP-43¹⁰⁹.

Conclusiones

Las DFT son una causa frecuente de demencia. En los últimos 20 años, se ha avanzado de forma notable en su conocimiento gracias a los progresos de la biología molecular y la genética. La DFT vc es el síndrome clínico más frecuente y se caracteriza por cambios insidiosos en la personalidad y conducta. Se trata de una entidad devastadora que típicamente comienza a edades medias, afectando a individuos con una vida activa desde el punto de vista familiar, social y laboral. El diagnóstico clínico temprano a menudo es difícil y, dada la baja capacidad de introspección de los pacientes, la anamnesis a familiares es de vital importancia. Se trata de una entidad heterogénea desde el punto de vista histopatológico y biomolecular y, hasta la fecha, predecir la enfermedad subyacente «in vivo» continúa siendo complicado. Es posible que este síndrome sea un concepto demasiado amplio, por lo que la identificación de rasgos diferenciales que permitan definir «subtipos clínicos» podría ser útil para mejorar la correlación clinicopatológica. La identificación de biomarcadores y el desarrollo de fármacos dirigidos contra dianas moleculares específicas son estrategias fundamentales que abren las puertas a nuevos horizontes terapéuticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Toribio-Díaz ME, Morera-Guitart J. Clinical and biomolecular classification of the frontotemporal dementias. A review of the literature. *Rev Neurol*. 2008;47:588–98.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;11:1615–21.
- Rosso SM, Kaat LD, Baks T, Joosse M, Koning I, de Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016–22.
- Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005;62:925–30.
- Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003;61:349–54.
- Matías-Guiu JA, García-Ramos R. Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad. *Neurología*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.04.003>.
- Galan L, Gomez-Pinedo U, Vela-Souto A, Guerrero-Sola A, Barcia JA, Gutierrez AR, et al. Subventricular zone in motor neuron disease with frontotemporal dementia. *Neurosci Lett*. 2011;499:9–13.
- Sagarra Mur D, Olivan Usieto JA. Frontotemporal dementia and motor neuron disease. *Neurología*. 2010;25:62–3.
- Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6:358–70.
- Serra-Mestres J. Síndromes degenerativos focales. En: López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinás-Reglá J, editores. *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science; 1996. p. 374–83.
- Huey ED, Goveia EN, Paviol S, Pardini M, Krueger F, Zamboni G, et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*. 2009;72:453–9.
- Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol*. 2011;10:162–72.
- Kipps CM, Mioshi E, Hodges JR. Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2009;15:182–9.
- Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:701–7.
- Seeley WW, Crawford R, Rascofsky K, Kramer JH, Weiner M, Miller BL, et al. Frontal paralimbic network atrophy in very mild behavioral variant frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2008;65:249–55.
- Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Komori K, et al. Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:439–44.
- Borroni B, Agosti C, Bellelli G, Padovani A. Is early-onset clinically different from late-onset frontotemporal dementia? *Eur J Neurol*. 2008;15:1412–5.
- Manes FF, Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein TA, Hodges JR. Frontotemporal dementia presenting as pathological gambling. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:347–52.
- Postiglione A, Milan G, Pappatà S, De Falco C, Lamenza F, Schiattarella V, et al. Fronto-temporal dementia presenting as Geschwind's syndrome. *Neurocase*. 2008;14:264–70.
- Miller BL, Darby A, Benson DF, Cummings JL, Miller MH. Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry*. 1997;170:150–4.
- Mendez MF, Chen AK, Shapira JS, Miller BL. Acquired sociopathy and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;20:99–104.
- Shinagawa S, Ikeda M, Nestor PJ, Shigenobu K, Fukuhara R, Nomura M, et al. Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration: A cross-cultural survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009;80:1413–4.
- Piguet O, Petersén Å, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR, et al. Eating and hypothalamus changes in behavioural-variant frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2011;69:312–9.

24. Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67:826–30.
25. Loy CT, Kril JJ, Trollor JN, Kiernan MC, Kwok JBJ, Vucic S, et al. The case of a 48 year-old woman with bizarre and complex delusions. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:175–9.
26. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol*. 2010;120:33–41.
27. Seelaar H, Klijnsma KY, de Koning I, van der Lugt A, Chiu WZ, Azmani A, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive. TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol*. 2010;257:747–53.
28. Bozeat S, Gregory C, Ralph M, Hodges J. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69:178–86.
29. Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2004;62:742–8.
30. Mioshi E, Kipps CM, Dawson K, Mitchell J, Graham A, Hodges JR. Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;68:2077–84.
31. Mathias JL, Morphet K. Neurobehavioral differences between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: A meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32:682–98.
32. Kipps CM, Nestor PJ, Dawson CE, Mitchell J, Hodges JR. Measuring progression in frontotemporal dementia: Implications for therapeutic interventions. *Neurology*. 2008;70:2046–52.
33. Sarasola D, de Lujan-Calcagno M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. Validity of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination for the diagnosis of dementia and to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Rev Neurol*. 2005;41:717–21.
34. Garcia-Caballero A, Garcia-Lado I, Gonzalez-Hermida J, Recimil M, Area R, Manes F, et al. Validation of the Spanish version of the Addenbrooke's Cognitive Examination in a rural community in Spain. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:239–45.
35. Hutchinson AD, Mathias JL. Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:917–28.
36. Peña-Casanova J, Böhm P. La exploración neuropsicológica en las degeneraciones frontotemporales. *Neurología*. 2000;15(Supl. 1):17–29.
37. Peña-Casanova J. Test Barcelona revisado. En: Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Barcelona: Masson; 2005.
38. Peña-Casanova J, Blesa R, Aguilar M, Gramunt-Fombuena N, Gómez-Ansón B, Oliva R, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:307–19.
39. Peña-Casanova J, Casals-Coll M, Quintana M, Sánchez-Benavides G, Rognoni T, Calvo L, et al. Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): methods and characteristics of the sample. *Neurología*. 2012;27:253–60.
40. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Span, Visuospatial Span, Letter and Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:321–41.
41. Tamayo F, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, et al. Spanish normative studies in a young adult population (NEURONORMA young adults Project): norms for the verbal span, visuospatial span, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test and Symbol Digit Modalities Test. *Neurología*. 2012;27:319–29.
42. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for Verbal Fluency Tests. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:395–411.
43. Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Rognoni T, Calvo L, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for verbal fluency tests. *Neurología*. 2013;28:33–40.
44. Peña-Casanova J, Quiñones-Úbeda S, Gramunt-Fombuena N, Quintana M, Aguilar M, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): Norms for the Stroop Color-Word Interference Test and the Tower of London-Drexel. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:413–29.
45. Rognoni T, Casals-Coll M, Sánchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Calvo L, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA jóvenes project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurología*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.009>.
46. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, Rankin KP, Rosen HJ, Johnson JK, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16:211–8.
47. Nedjam Z, Devouche E, Dalla Barba G. Confabulation, but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2004;11:728–33.
48. 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.
49. Hornberger M, Piguet O, Graham AJ, Nestor PJ, Hodges JR. How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia? *Neurology*. 2010;74:472–9.
50. Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: A critical review. *Brain*. 2012;135:678–92.
51. Graham A, Davies R, Xuereb J, Halliday G, Kril J, Creasey H, et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*. 2005;128:597–605.
52. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004;56:399–406.
53. Kipps CM, Nestor PJ, Fryer TD, Hodges JR. Behavioural variant frontotemporal dementia: not all it seems? *Neurocase*. 2007;13:237–47.
54. Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Piguet O, Hodges JR. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009;80:591–3.
55. Davies RR, Scahill VL, Graham A, Williams GB, Graham KS, Hodges JR. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2009;51:491–503.
56. Kipps CM, Hodges JR, Fryer TD, Nestor PJ. Combined magnetic resonance imaging and positron emission tomography brain imaging in behavioural variant frontotemporal degeneration: refining the clinical phenotype. *Brain*. 2009;132:2566–78.
57. Fernandez-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2005;43:1673–87.
58. Snowden JS, Austin NA, Sembi S, Thompson JC, Craufurd D, Neary D. Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2008;46:2638–49.
59. Werner KH, Roberts NA, Rosen HJ, Dean DL, Kramer JH, Weiner MW, et al. Emotional reactivity and emotion

- recognition in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2007;69:148–55.
60. Sturm VE, Ascher EA, Miller BL, Levenson RW. Diminished self-conscious emotional responding in frontotemporal lobar degeneration patients. *Emotion*. 2008;8:861–9.
 61. Fernandez-Duque D, Hodges SD, Baird JA, Black SE. Empathy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2010;32:289–98.
 62. Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, et al. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain*. 2002;125:752–64.
 63. Lough S, Kipps CM, Treise C, Watson P, Blair JR, Hodges JR. Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2006;44:950–8.
 64. Torralva T, Roca M, Gleichgerricht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132:1299–309.
 65. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128:2612–25.
 66. Wicklund AH, Johnson N, Rademaker A, Weitner BB, Weintraub S. Profiles of decline in activities of daily living in non-Alzheimer dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:8–13.
 67. Rascovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21: S14–8.
 68. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol*. 2001;58:1803–9.
 69. Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Munoz DG. The diagnosis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:155–63.
 70. Rascovsky K, Salmon DP, Lipton AM, Leverenz JB, DeCarli C, Jagust WJ, et al. Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65:397–403.
 71. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65:719–25.
 72. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:253–7.
 73. Garcin B, Lillo P, Hornberger M, Piguet O, Dawson K, Nestor PJ, et al. Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2009;73: 1656–61.
 74. Morris JC. Clinical dementia rating: a reliable and valid diagnostic and staging measure for dementia of the Alzheimer type. *Int Psychogeriatr*. 1997;9(Suppl 1):173–8.
 75. Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, Caselli RJ, Graff-Radford NR, Mendez MF, et al. Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2008;131:2957–68.
 76. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:1591–7.
 77. Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Senjem ML, Boeve BF, Knopman DS, et al. Predicting functional decline in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:432–48.
 78. Fernandez-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno Ramos T, Matías-Guiu J. Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2013.03.002>
 79. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol*. 2011;122:137–53.
 80. Boxer AL, Boeve BF. Frontotemporal dementia treatment: current symptomatic therapies and implications of recent genetic, biochemical, and neuroimaging studies. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:579–87.
 81. Hu B, Ross L, Neuhaus J, Knopman D, Kramer J, Boeve B, et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2010;25:128–33.
 82. Mendez MF. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci*. 2009;24:168–78.
 83. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006;66:17–22.
 84. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10(Suppl 1):80–4.
 85. Sparks DL, Markesbery WR. Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch Neurol*. 1991;48:796–9.
 86. Chow TW, Mendez MF. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2002;17:267–72.
 87. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol*. 2003;49:13–9.
 88. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172: 400–8.
 89. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: A randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004;17:355–9.
 90. Curtis RC, Resch DS. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol*. 2000;20:384–5.
 91. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2003;18:205–14.
 92. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Effects of selegiline on fronto-temporal dementia: a neuropsychological evaluation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:391–2.
 93. Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, Mehta MA, Nestor PJ, Clark L, et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31: 651–8.
 94. Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in frontotemporal dementia. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1967–8.
 95. López-Pousa S, Calvo-Perxas L, Lejarreta S, Culléll M, Meléndez R, Hernández E, et al. Use of antidementia drugs in frontotemporal lobar degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2012;27:260–6.
 96. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: An open-label study. *Drugs Aging*. 2004;21:931–7.
 97. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:178–85.

98. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71:1227–34.
99. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64:388–401.
100. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: Behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:84–7.
101. Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: A case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:164–6.
102. Diehl-Schmid J, Förstl H, Perneczky R, Pohl C, Kurz A. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:754–9.
103. Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merrilees J, Neuhaus J, Pavlic D, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:211–7.
104. Brunden KR, Trojanowski JQ, Lee VM-Y. Advances in Tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:783–93.
105. Finch N, Baker M, Crook R, Swanson K, Kuntz K, Surtees R, et al. Plasma progranulin levels predict progranulin mutation status in frontotemporal dementia patients and asymptomatic family members. *Brain*. 2009;132:583–91.
106. Ghidoni R, Benussi L, Glionna M, Franzoni M, Binetti G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008;71:1235–9.
107. Sleegers K, Brouwers N, Van Damme P, Engelborghs S, Gijssels I, van der Zee J, et al. Serum biomarker for progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*. 2009;65:603–9.
108. Jiao J, Herl LD, Farese RV, Gao F-B. MicroRNA-29b regulates the expression level of human progranulin, a secreted glycoprotein implicated in frontotemporal dementia. *PLoS ONE*. 2010;5:e10551.
109. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314:130–3.