



## REVISIÓN

# Demencias degenerativas: ¿un dilema de síndromes o de enfermedades?



A. Robles Bayón

Unidad de Neurología Cognitiva, Hospital HM Rosaleda, Santiago de Compostela, La Coruña, España

Recibido el 4 de enero de 2019; aceptado el 7 de marzo de 2019

## PALABRAS CLAVE

Biomarcadores;  
Demencia;  
Enfermedad;  
Enfermedades  
neurodegenerativas;  
Síndrome

## Resumen

**Introducción:** En neurología cognitiva se identifican múltiples «síndromes», consistentes en combinaciones específicas de manifestaciones clínicas, con una evolución determinada y con el apoyo de un análisis de sangre (sin parámetros de genómica-proteómica) y pruebas de neuroimagen (TAC, resonancia, SPECT de perfusión, PET con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa). Por otra parte, las «enfermedades» neurodegenerativas demenciantes representan combinaciones clínico-histopatológicas concretas, cuya presencia debe comprobarse en la exploración del enfermo, junto con un estudio histológico o evidencia de marcadores del trastorno molecular específico. No obstante, actualmente se sabe que la manifestación sindrómica de cada alteración histopatológica o genética es variada, que el sustrato histopatológico o genético de cada síndrome también lo es y que a veces coexisten alteraciones fisiopatológicas de más de una enfermedad neurodegenerativa. Además, ocasionalmente se detectan biomarcadores específicos en la fase preclínica.

**Desarrollo:** Tras realizar una búsqueda bibliográfica de casos con alteración histopatológica o genética discordante con la esperada para el síndrome observado, y de casos con coexistencia de enfermedades degenerativas, resulta evidente la heterogeneidad y el solapamiento entre síndromes y enfermedades neurodegenerativas. Además, en la revisión se comprueba que los tratamientos que se prescriben a pacientes con enfermedades degenerativas son sintomáticos.

**Conclusiones:** De la revisión se desprende que mientras no existan tratamientos modificadores de la progresión o la supervivencia, la búsqueda de marcadores de enfermedad debe quedar reservada a centros investigadores. Además, deberían manejarse de modo independiente los síndromes y las alteraciones moleculares e histopatológicas específicas, con definición de nuevas «enfermedades», adaptada a los conocimientos y a la práctica actuales.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Correo electrónico: [arobles@hmhospitales.com](mailto:arobles@hmhospitales.com)

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.016>

0213-4853/© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Biomarkers;  
Dementia;  
Disease;  
Neurodegenerative  
diseases;  
Syndrome

**Degenerative dementias: A question of syndrome or disease?****Abstract**

**Background:** Neurologists refer to numerous “syndromes,” consisting of specific combinations of clinical manifestations, following a specific progression pattern, and with the support of blood analysis (without genomic-proteomic parameters) and neuroimaging findings (MRI, CT, perfusion SPECT, or <sup>18</sup>F-FDG-PET scans). Neurodegenerative “diseases,” on the other hand, are defined by specific combinations of clinical signs and histopathological findings; these must be confirmed by a clinical examination and a histology study or evidence of markers of a specific disorder for the diagnosis to be made. However, we currently know that most genetic and histopathological alterations can result in diverse syndromes. The genetic or histopathological aetiology of each syndrome is also heterogeneous, and we may encounter situations with pathophysiological alterations characterising more than one neurodegenerative disease. Sometimes, specific biomarkers are detected in the preclinical stage.

**Development:** We performed a literature review to identify patients whose histopathological or genetic disorder was discordant with that expected for the clinical syndrome observed, as well as patients presenting multiple neurodegenerative diseases, confirming the heterogeneity and overlap between syndromes and diseases. We also observed that the treatments currently prescribed to patients with neurodegenerative diseases are symptomatic.

**Conclusions:** Our findings show that the search for disease biomarkers should be restricted to research centres, given the lack of disease-modifying drugs or treatments improving survival. Moreover, syndromes and specific molecular or histopathological alterations should be managed independently of one another, and new “diseases” should be defined and adapted to current knowledge and practice.

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

En el último cuarto del siglo XIX Cajal y otros histólogos sentaron las bases para el desarrollo de la anatomía patológica microscópica, que permitía estudiar el sustrato celular de los tejidos orgánicos sanos y enfermos. Esto propició que, en las décadas siguientes, algunos neurólogos y psiquiatras que a la vez ejercían como neuropatólogos describieran las alteraciones cerebrales histopatológicas de enfermos que desarrollaban demencia con manifestaciones clínicas específicas. Tras la publicación (o comunicación) inicial, si en otras partes se comprobaba la existencia de casos similares (con la misma combinación clinicopatológica) se introducía en la medicina el nuevo concepto nosológico, como una «enfermedad» que, frecuentemente, se identificaba con el nombre del autor de la primera descripción (enfermedad de Pick, enfermedad de Alzheimer [EA], enfermedad de Richardson-Steele-Olszewski, etc.).

En la segunda mitad del siglo XX se inventaron y desarrollaron técnicas de laboratorio y de neuroimagen que permitieron avanzar enormemente en el conocimiento del sustrato molecular y genético de las enfermedades neurodegenerativas que producen demencia. Además, la descripción de patrones de deficiencia cognitiva y otras alteraciones neurológicas asociadas, junto con los hallazgos en la neuroimagen, permitieron definir fenotipos específicos (p. ej., síndrome corticobasal, variante semántica de la afasia primaria progresiva, síndrome de la atrofia cortical posterior, etc.).

Al incrementarse los conocimientos se modifican los algoritmos que guían al facultativo clínico para alcanzar el diagnóstico. De hecho, los criterios para el diagnóstico clínico de las enfermedades degenerativas demenciantes precisan actualización a intervalos cada vez más cortos. Hace pocas décadas, si una persona desarrollaba demencia progresiva con un predominio del trastorno amnésico, de cambios en la conducta social, con discinesia coreica, o con caídas recurrentes y oftalmoparesia supranuclear, sin que la neuroimagen estructural mostrara hidrocefalia, tumor o lesiones vasculares relevantes, se diagnosticaba EA, degeneración frontotemporal (o enfermedad de Pick), enfermedad de Huntington o parálisis supranuclear progresiva (o enfermedad de Richardson-Steele-Olszewski), respectivamente, con la presunción de que el sustrato anatomopatológico era el que se consideraba específico para esas enfermedades. Posteriormente se incluyeron en los criterios signos propios de la enfermedad degenerativa correspondiente (p. ej., atrofia en la región temporomedial [EA] o en regiones prefrontales y temporales anteriores [demencia frontotemporal]), que no son patognomónicos de la entidad causal sospechada pero incrementan la probabilidad de que el diagnóstico clínico se corresponda con el etiológico real. Con la llegada al ámbito clínico de la neuroimagen funcional y la disponibilidad de algunos marcadores bioquímicos y genéticos, algunas enfermedades degenerativas ya se diagnostican en fase prodrómica e incluso presintomática, como la enfermedad de Huntington o la EA<sup>1-3</sup>. El conocimiento más exhaustivo de la cronología de los patrones sindrómicos

también ha conducido a proponer criterios para establecer diagnósticos etiológicos en fase pre-demencia en ausencia de marcadores moleculares (demencia con cuerpos de Lewy<sup>4</sup>, demencia frontotemporal<sup>5</sup>).

La emergencia de marcadores del sustrato molecular de las enfermedades degenerativas ha supuesto un paso histórico para su diagnóstico. Los criterios para diagnosticar EA han seguido esta estela, de manera que los criterios NIA-AA de 2018<sup>6</sup> señalan que para diagnosticar clínicamente esta enfermedad es preciso obtener marcadores tanto de la alteración del  $\beta$ -amiloide de 42 aminoácidos ( $\beta A_{42}$ ) (mediante tomografía por emisión de positrones [PET] con trazador de amiloide o análisis de  $\beta A_{42}$  en líquido cefalorraquídeo [LCR]) como de tau fosforilada (p- $\tau$ ) (mediante PET con trazador de tau o determinación de p- $\tau$  en LCR). En aras de asegurar una alta especificidad, los criterios IWG-2 de 2014<sup>7</sup> ya no consideraron patognomónica la atrofia de la región temporo-medial o el hipometabolismo temporoparietal en PET con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa, aunque sean marcadores de probable neurodegeneración, y los NIA-AA de 2018 no admiten el diagnóstico con la simple presencia de mutaciones características de la enfermedad<sup>6</sup>. Siguiendo este razonamiento, las demás «enfermedades» neurodegenerativas no podrán obtener un diagnóstico clínico de certeza hasta que puedan determinarse marcadores de las alteraciones moleculares específicas subyacentes<sup>8-13</sup>.

El tema es más complejo, ya que muchos enfermos con evidencia de tener el sustrato molecular o/y genético de una enfermedad desarrollan un síndrome clínico diferente del esperado, o solo muestran algunas partes del esperado en combinaciones diversas. Es decir, que se ha comprobado la heterogeneidad fenotípica asociada a una proteinopatía específica o a una mutación determinada. Mirando en el sentido contrario, también se aprecia que pacientes con un determinado síndrome pueden tener un sustrato molecular o genético diverso. En ocasiones, un enfermo muestra inicialmente un síndrome y posteriormente desarrolla manifestaciones de otro (o más de uno), o bien cambia de uno a otro<sup>14,15</sup>. Además, en algunos pacientes con un síndrome se descubren alteraciones neuropatológicas características de más de una enfermedad. Esta evolución histórica llevó en su momento a sustituir el término «enfermedad de Pick» por el de degeneración frontotemporal (DgFT), debido a que muchos enfermos con manifestaciones clásicas de esta enfermedad (cambios en la personalidad y disfasia progresiva, por disfunción frontal) no tienen la taupatía con cuerpos de Pick intraneuronales esperada<sup>16</sup>. Posteriormente se describieron al menos tres fenotipos de la DgFT (variante conductual de la demencia frontotemporal, variante afásica no fluente con agramatismo y variante semántica), y además se observó un solapamiento clínico y neuropatológico entre estos fenotipos y los atribuidos a la degeneración corticobasal (DgCB) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP), lo que indujo a agruparlos en un nuevo constructo, «el complejo Pick»<sup>14</sup>. El problema va más allá, porque estas últimas enfermedades (DgCB y PSP) también muestran fenotipos diversos<sup>17,18</sup>. Además, la heterogeneidad y el solapamiento se extienden a otras enfermedades consideradas independientes entre sí. Por este motivo, los criterios han tenido que contemplar el diagnóstico clínico de «enfermedad» (constructo nosológico con una base molecular específica) como

posible, probable o definitivo. Es un reconocimiento de que, sin comprobación autopsica o disposición de marcadores inequívocos de los fenómenos fisiopatológicos específicos subyacentes, ningún síndrome permite por sí solo establecer el diagnóstico seguro de una enfermedad degenerativa causal específica<sup>6,7</sup>.

Teniendo en cuenta que el fenómeno de solapamiento clinicopatológico entre síndromes y enfermedades se extiende a gran parte del ámbito degenerativo de la neurología cognitiva, y que nos hallamos en un período histórico en el que aún no se han descubierto fármacos que actúen con eficacia sobre los fenómenos íntimamente relacionados con la patología molecular que identifica a las «enfermedades», resulta cuestionable la necesidad de invertir tiempo, esfuerzo y recursos para diagnosticar estas «enfermedades» en las consultas meramente asistenciales.

## Método

Partiendo de la hipótesis de que resulta inespecífico el diagnóstico de una enfermedad degenerativa demenciante cuando no se ha comprobado la existencia de la patología molecular subyacente necesaria, se realizó un rastreo bibliográfico para detección de casos, con evaluación clinicopatológica, en los que haya habido discordancia entre la expresión clínica observada (síndrome) y la alteración molecular subyacente comprobada (específica de enfermedad); es decir, situaciones en las que el diagnóstico etiológico no corresponde al esperado para el síndrome observado. También se extrajeron referencias de casos en los que se demostró la existencia simultánea de al menos dos enfermedades neurodegenerativas demenciantes.

Por otra parte, se realizó una evaluación bibliográfica del tratamiento farmacológico que se prescribe actualmente a las personas que padecen una enfermedad degenerativa demenciante. En este caso, la hipótesis consiste en que las prescripciones se orientan a controlar manifestaciones clínicas concretas que dependen de la pérdida de actividad en circuitos neuronales en los que se reduce progresivamente la subpoblación celular enferma, con un desbalance consecuente en la actividad de determinados neurotransmisores. Es decir, que actualmente se seleccionan tratamientos sintomáticos, en ausencia de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

## Resultados

En la [tabla 1](#) se muestran las enfermedades (entidades con alteración molecular e histopatológica específica) diagnosticadas en pacientes que mostraron en vida síndromes clínicos concretos. Se anotan también las expresiones clínicas observadas en pacientes con mutaciones genéticas determinadas.

En la [tabla 2](#) se expresa la existencia de casos con presencia simultánea de más de una enfermedad neurodegenerativa potencialmente demenciante.

La [tabla 3](#) señala datos de concordancia entre los tratamientos que se prescriben actualmente a pacientes con demencia degenerativa y las manifestaciones clínicas sobre las que actúan.

**Tabla 1** Enfermedades degenerativas y alteraciones genéticas (2.<sup>a</sup> y 3.<sup>a</sup> columnas) que se han observado como causa de los síndromes clínicos que figuran en la 1.<sup>a</sup> columna

Síndrome <sup>a</sup>	Enfermedad degenerativa causal	Gen con mutación
Síndrome Alzheimer <sup>b</sup>	EA#; 19,20; DCLw <sup>19,20</sup> , DgFT <sup>20</sup> , DgCB <sup>19,20</sup> , ECJ <sup>21</sup> , EGA <sup>19,20</sup> , PSP <sup>20</sup>	PSEN1#; APP, PSEN2, C9orf72 <sup>22</sup> , MAPT <sup>23</sup> , GRN <sup>23</sup>
Síndrome de la «atrofia cortical posterior»	EA#; 24, DgCB <sup>24,25</sup> , DCLw <sup>24</sup> , ECJ <sup>24</sup>	PRNP <sup>26</sup> , GRN <sup>26</sup> , HTT <sup>27</sup> , MAPT <sup>26</sup> , PSEN1 <sup>26</sup> , PSEN2 <sup>26</sup> , TREM2 <sup>26</sup> , trisomía en cromosoma 21 (síndrome de Down) <sup>28</sup>
Variante logopéica de la APP	EA#; 29; DgFT <sup>29</sup>	GRN <sup>30</sup>
Variante no fluente de la APP	DgFT#; 29; EA <sup>29</sup> , DgCB <sup>29</sup> , PSP <sup>29</sup> , DCLw <sup>29</sup> , ECJ <sup>31</sup> , AMS <sup>32</sup>	C9orf72 <sup>22</sup> , CSF1R <sup>33</sup> , GRN <sup>34</sup> , MAPT <sup>35</sup>
Variante semántica de la APP	DgFT#; 29; EA <sup>29</sup> , DCLw <sup>36</sup>	C9orf72 <sup>22,37</sup> , GRN <sup>37</sup>
Demencia con síndrome apático o abúlico	DgFT#; 38,39, DEP#; 40, PSP#; 38,41; DCLw <sup>38</sup> , DgCB <sup>38,42</sup> , EA <sup>39</sup>	GRN#; 34,43, HTT#; 44; DCTN1 <sup>45</sup> , C9orf72 <sup>46</sup> , MAPT <sup>47</sup> , PRNP <sup>48,49</sup> , PSEN1 <sup>50</sup> , SNCA <sup>51</sup>
Demencia con presencia temprana o intensa de desinhibición de la conducta o/y cambios en la personalidad	DgFT#; 52,53; EA <sup>52-54</sup> , EGA <sup>55</sup> , DgCB <sup>56</sup> , PSP <sup>57</sup> , Sd. de Tourette <sup>58</sup>	C9orf72#; 46; HTT <sup>53,59</sup> , MAPT <sup>60</sup> , TBK1 <sup>43</sup>
Síndrome disejecutivo progresivo	EA <sup>54</sup> , PSP <sup>61</sup> , DgFT <sup>52</sup> , DgCB <sup>62</sup>	SCA36 <sup>63</sup> , SNCA <sup>51</sup> , PSEN1 <sup>50</sup>
Demencia con ENM <sup>c</sup>	DgFT#; 64,65; EA <sup>66</sup> , ECJ <sup>67</sup>	C9orf72#; 46,64; ATXN2 <sup>68</sup> , FUS <sup>69</sup> , GRN <sup>64</sup> , HTT <sup>70</sup> , OPTN <sup>64</sup> , SQSTM1 <sup>64</sup> , TARDBP <sup>64</sup> , TBK1 <sup>60</sup> , SOD1 <sup>71,72</sup> , SPG11 o SPG4 <sup>73</sup> , UBQLN2 <sup>64</sup> , VCP <sup>64</sup>
Demencia con síntomas psicóticos precoces o sobresalientes	DCLw#; DgFT <sup>74</sup> , EA <sup>52,74</sup> , ECJ <sup>74,75</sup> , EH <sup>74</sup>	C9orf72 <sup>22,23,76</sup> , CLN3 <sup>77</sup> , GRN <sup>23</sup> , HTR2A <sup>78</sup> , NPC1 o NPC2 <sup>79</sup> , PSEN2 <sup>80</sup>
Demencia con parkinsonismo primario destacado	DEP#, DCLw#, PSP#; 81; AMS <sup>82</sup> , complejo parkinsonismo-demencia de Guam <sup>83</sup> , DgCB <sup>81</sup> , EA <sup>84</sup> , ECJ <sup>21,85</sup> , parkinsonismo de Guadalupe <sup>86</sup>	ATP13A2 <sup>87</sup> , ATP7B <sup>88</sup> , C9orf72 <sup>81</sup> , CHMP2B <sup>81</sup> , DCTN1 <sup>23,89</sup> , FXTAS <sup>90</sup> , GBA <sup>87,91</sup> , GRN <sup>81</sup> , HTT <sup>92</sup> , JPH3 <sup>93</sup> , MAPT <sup>81</sup> , LRRK2 <sup>94</sup> , PRNP <sup>95</sup> , PSEN1 <sup>87</sup> , SNCA <sup>87</sup>
Síndrome corticobasal	DgCB#; 25,56,96; PSP <sup>25,56,96</sup> , DgFT <sup>25,96</sup> , EA <sup>19,25,96</sup> , ECJ <sup>97</sup> , AMS <sup>32</sup> , DEP <sup>96</sup>	GRN#; 60,98; MAPT <sup>23,98</sup> , C9orf72 <sup>22,98</sup> , PSEN1 <sup>99</sup>
Síndrome de Richardson (síndrome clásico de la PSP)	PSP#; 55; DgCB <sup>55,96</sup> , DgFT <sup>100</sup> , DCLw <sup>35</sup> , ECJ <sup>84</sup>	MAPT#; 23,98; C9orf72 <sup>98</sup> , GRN <sup>98</sup> , TBK1 <sup>101</sup>
Demencia con discinesia coreica (síndrome o fenocopia de Huntington)	Síndrome de Huntington primario sin mutación conocida <sup>102</sup>	HTT#, C9orf72#; 22,103; ATN1 <sup>103,104</sup> , ATXN2 <sup>105</sup> , ATXN8 <sup>103</sup> , CP <sup>106</sup> , FTL <sup>107</sup> , GM2A <sup>108</sup> , JPH3 <sup>103</sup> , PPP2R2B <sup>109</sup> , PRNP <sup>103</sup> , RNF216 <sup>110</sup> , TARDBP <sup>111</sup> , TBP <sup>103</sup> , TREM2 <sup>112</sup> , VPS13A <sup>103</sup> , XPA <sup>113</sup>
Demencia con ataxia cerebelosa	AMS <sup>114</sup> , ECJ <sup>115</sup> , enfermedad mitocondrial <sup>116</sup> , PSP <sup>117</sup>	ADNmit <sup>118</sup> , ATN1 <sup>104</sup> , ATXN2 <sup>119</sup> , CP <sup>106</sup> , EPM2A <sup>120</sup> -EPM2B <sup>121</sup> , HTT <sup>122</sup> , NPC1 o NPC2 <sup>78</sup> , PRNP <sup>123</sup> , TBP <sup>124</sup>
Demencia con alteración notable del sistema nervioso autónomo	AMS <sup>125</sup> , DCLw <sup>125,126</sup> , DEP <sup>126</sup> , DgFT <sup>127</sup> , EA <sup>127</sup> , ECJ <sup>128,129</sup>	HTT <sup>130</sup> , DCTN1 <sup>23</sup> , PRNP <sup>131</sup>
Síndrome sospechoso de ECJ	ECJ#; 21; DCLw <sup>74</sup> , DgFT <sup>132</sup>	PRNP <sup>133</sup> , C9orf72 <sup>22</sup>

AMS: atrofia multisistémica; APP: afasia primaria progresiva; DCLw: demencia con cuerpos de Lewy confirmada; DEP: demencia asociada a la enfermedad de Parkinson; DgCB: degeneración corticobasal; DgFT: degeneración frontotemporal; en las tablas 1 y 2 la abreviatura abarca todas las categorías (DgFT-tau, DgFT-TDP, DgFT-FUS y DgFT por alteración del sistema ubiquitina-proteasoma) y sus elementos, excepto PSP, DgCB y EGA (subtipos de DgFT-tau), que se consideran aparte; EA: enfermedad de Alzheimer; ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; EGA: enfermedad de granos argirófilos; EH: enfermedad de Huntington; ENM: enfermedad de la neurona motora, en la que se han incluido esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria y paraparesia espástica hereditaria; PSP: parálisis supranuclear progresiva definitiva.

# Causa más frecuente que las otras referenciadas.

<sup>a</sup> En el ámbito de la neurología cognitiva.

<sup>b</sup> El síndrome Alzheimer típico está representado por un trastorno amnésico de tipo hipocámpico, de aparición temprana en el curso de la enfermedad, progresivo, aislado o asociado a otras alteraciones cognitivas o conductuales propias de un deterioro cognitivo o una demencia; la amnesia de tipo hipocámpico implica dificultad significativa para resolver pruebas de memoria episódica que incluyen el ofrecimiento de ayudas para la codificación al registrar la información o claves de ayuda para la evocación; y en la anamnesis, en la exploración y en pruebas complementarias (al menos un análisis de sangre y una prueba de neuroimagen) no se han hallado datos que por sí solos puedan causar los síntomas, ya sean característicos de enfermedad degenerativa no Alzheimer o/y trastornos no degenerativos.

**Tabla 2** Existencia de casos con la anatomía patológica de más de una de las enfermedades degenerativas clásicas que producen demencia

	EA	DgFT	PSP	DgCB	DEP/DCLw	AMS	EH	ECJ
DgFT	x <sup>19,134</sup>							
PSP	x <sup>19,134</sup>	x <sup>19</sup>						
DgCB	x <sup>19,134</sup>	x <sup>135</sup>	x <sup>136</sup>					
DEP/DCLw	x <sup>19,134,137</sup>	x <sup>19,134</sup>	x <sup>134,138</sup>	x <sup>19,138</sup>				
AMS	x <sup>134</sup>	—	x <sup>139</sup>	—	x <sup>138</sup>			
EH	x <sup>140</sup>	x <sup>141</sup>	—	x <sup>142</sup>	—	—		
ECJ	x <sup>19,134</sup>	—	—	—	x <sup>143,144</sup>	x <sup>145</sup>	—	
EGA	x <sup>19,146,147</sup>	x <sup>147</sup>	x <sup>146,147</sup>	x <sup>146,147</sup>	x <sup>143,146</sup>	x <sup>148</sup>	—	x <sup>143,149</sup>

Significado de las abreviaturas: ver pie de la [tabla 1](#).

**Tabla 3** Fármacos que se prescriben habitualmente para tratar manifestaciones del ámbito de la neurología cognitiva

Motivo de la prescripción	Fármacos con indicación o con eficacia reconocida	Referencias
Síndrome Alzheimer <sup>a</sup>	Inhibidores de colinesterasas, memantina	150
Síndrome corticobasal y síndrome de Richardson	Levodopa <sup>b</sup> , rotigotina <sup>b</sup> , baclofeno <sup>c</sup> , clonazepam <sup>c,d</sup> , diazepam <sup>c,d</sup> , zolpidem <sup>c,d</sup> , levetiracetam <sup>d</sup>	151
Síndrome o fenocopia de Huntington	Tetrabenazina <sup>e</sup> , deutetrabenazina <sup>e</sup> , neurolepticos <sup>e,f</sup>	152,153
Síndrome sospechoso de ECJ	Clonazepam <sup>d</sup>	154
Síndrome apático	Inhibidores de colinesterasas <sup>g</sup> , metilfenidato, ginkgo biloba	155,156
Conducta desinhibida (social, sexual, alimentaria)	ISRS, quetiapina, gabapentina, carbamazepina, medroxiprogesterona	157
Síntomas psicóticos primarios en demencia degenerativa	Antipsicóticos de 2.ª generación, rivastigmina <sup>g</sup> , donepezilo <sup>g</sup>	158-161
Parkinsonismo primario en pacientes con trastorno cognitivo-afectivo de origen degenerativo	Levodopa, agonistas dopaminérgicos no ergóticos <sup>h</sup> , inhibidores de la monoamino-oxidasa-B (IMAO-B)	162-164
Ataxia en neurodegeneración con demencia	Miglustat <sup>i</sup> , riluzol	165,166
Demencia con alteración notable del sistema nervioso autónomo	Tratamiento sintomático de cada síntoma disautonómico <sup>j</sup>	167

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

<sup>a</sup> Ver descripción en «b» del pie de la [tabla 1](#).

<sup>b</sup> Mejoran rigidez e hipocinesia.

<sup>c</sup> Mejora la distonía.

<sup>d</sup> Mejoran las mioclonías.

<sup>e</sup> Mejora la discinesia coreica.

<sup>f</sup> Mejoran los síntomas psicóticos, la agresividad y la impulsividad.

<sup>g</sup> En pacientes con sospecha de EA, demencia con cuerpos de Lewy o demencia asociada a enfermedad de Parkinson.

<sup>h</sup> Mayor beneficio en pacientes con apatía o depresión, y no indicados en los pacientes con síntomas psicóticos o trastorno del control de impulsos.

<sup>i</sup> Para pacientes con enfermedad de Niemann-Pick C.

<sup>j</sup> Hipotensión ortostática neurógena, hipertensión neurógena en supino, disfagia, sialorrea, gastroparesia, estreñimiento, hiperactividad o hipoactividad neurógena del músculo detrusor vesical, disfunción eréctil o de la eyaculación, anorgasmia.

## Discusión

El examen de la bibliografía evidencia que existe una gran heterogeneidad ([tabla 1](#)), tanto en la etiología de cada síndrome (en la columna izquierda de la tabla se han seleccionado los síndromes más destacados de la neurología cognitiva) como en la manifestación clínica de cada enfermedad (ya que muchas de las entidades que figuran en las columnas central y derecha de la tabla aparecen repetidas en varios espacios de la columna). Por tal motivo, aunque en la causa de algunos síndromes de presentación esporádica

predomine una determinada enfermedad, o en la etiología de un síndrome de presentación familiar sea más frecuente la mutación en un gen concreto (las causas más frecuentes se han marcado con un signo de almohadilla [#]), queda claro que la observación del síndrome no es suficiente para establecer cuál es la enfermedad o la alteración genética subyacente.

El hecho de que las enfermedades neurodegenerativas potencialmente demenciantes no sean mutuamente excluyentes ([tabla 2](#)) añade dificultad al intento de establecer el diagnóstico etiológico. Para cada enfermo, sería necesario

examinar biomarcadores de toda una gama de enfermedades que podrían intervenir en la producción de las manifestaciones clínicas. Por ejemplo, el hallazgo en una persona con demencia de biomarcadores de EA no excluye la posibilidad de que esa persona padezca simultáneamente otra enfermedad neurodegenerativa demenciante.

En conformidad con lo establecido por el grupo de expertos convocado por el *National Institute of Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA), que en 2018 publicó unos criterios para el diagnóstico de la EA<sup>6</sup>, el diagnóstico de una «enfermedad» degenerativa solo puede establecerse si se comprueba la presencia de las lesiones histopatológicas cerebrales características (generalmente en autopsia) o se han obtenido marcadores biológicos que señalen de forma inequívoca la presencia de la proteinopatía (o combinación de proteinopatías, o en ocasiones otro tipo de patología molecular) que resulta necesaria para identificar la enfermedad. Estos marcadores se han desarrollado más para el diagnóstico de la EA que para el de otras enfermedades degenerativas, y requieren estudio de LCR o realización de PET cerebral con trazadores muy específicos. Estas pruebas, por el momento, resultan algo cruentas (punción lumbar) o caras y no forman parte del procedimiento rutinario de diagnóstico de las demencias. Por otra parte, al constatar en una persona la presencia o ausencia de marcadores de EA no se comprueba o excluye la presencia o ausencia simultánea de otros procesos neuropatológicos degenerativos potencialmente coexistentes (tabla 2).

Es importante reconocer el valor que tienen algunos marcadores actualmente asequibles (en nuestro entorno geográfico) que no alcanzan una alta especificidad, como la atrofia excesiva (observada mediante TAC o resonancia magnética) o el hipometabolismo (PET con <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa) de determinadas partes del cerebro, que ayudan a delatar la presencia de un proceso neurodegenerativo. Al investigador le sirven de apoyo para situar al enfermo en un fenotipo específico cuando las manifestaciones clínicas son mínimas o se solapan con las esperadas para más de una enfermedad, mientras que al facultativo asistencial le muestran (o le ayudan a excluir) la presencia de un proceso neurodegenerativo en algunos casos en los que la expresión clínica, la evolución o la presencia de comorbilidad inducen de manera prolongada esta duda. En realidad, la neuroimagen estructural, igual que el análisis de sangre exhaustivo (sin marcadores especiales), deben obtenerse en todos los pacientes que experimentan alteración de funciones cognitivas progresiva o sin una causa evidente, porque algunas de las causas potencialmente reversibles, a veces insospechadas a través de la anamnesis y la exploración clínica, no pueden excluirse sin el concurso de estas pruebas. Es decir, que los marcadores biológicos específicos de enfermedad pueden determinarse además de la neuroimagen estructural, pero no en su lugar. En un documento internacional de recomendaciones sobre el uso de biomarcadores de la EA en LCR<sup>168</sup> se explica su utilidad como procedimiento para diagnosticar EA, especialmente en pacientes que se hallan en la fase prodrómica de una demencia y en aquellos con diagnóstico clínico ambiguo. A la vez, se reconoce que no se ha demostrado su superioridad frente a otros marcadores de imagen y que su aplicación no conduce a mejorar el bienestar del paciente o a reducir el gasto global relacionado con estos enfermos. En otro artículo reciente, en el que se

revisa la utilidad de los biomarcadores de la EA, se destaca su utilidad para la investigación de nuevos fármacos, reconociendo que por el momento no existen tratamientos que modifiquen eficazmente las alteraciones fisiopatológicas de la enfermedad<sup>169</sup>.

El tratamiento que prescribe actualmente el facultativo asistencial para tratar un trastorno cognitivo o conductual de origen degenerativo se dirige a intentar atenuar los síntomas. Los tratamientos destinados a interferir en los elementos etiológicos y patogénicos, dirigidos a modificar el curso de las enfermedades neurodegenerativas, están por el momento en el campo de la investigación. En las consultas médicas se aconseja tomar fármacos (tabla 3) que modifican la actividad de circuitos funcionales del cerebro. Unos incrementan o disminuyen la liberación o la recaptación de algún neurotransmisor, o bien activan o inhiben los receptores sobre los que esos neurotransmisores actúan. Esos cambios inducen, por mecanismos diversos, un aumento o reducción de actividad en circuitos neuronales con acción estimuladora o inhibitoria que, por su situación topográfica en el cerebro, intervienen en el control o en la modulación de funciones específicas (ver la columna izquierda de la tabla 3). De todos los principios activos que figuran en esta tabla, solo miglustat tiene, además del efecto sintomático, el objetivo de prolongar la supervivencia del paciente (con enfermedad de Niemann-Pick C)<sup>165</sup>. Entre los tratamientos de las demencias degenerativas, los inhibidores de colinesterasas se prescriben específicamente en los casos con sospecha de EA o de demencia con cuerpos de Lewy, porque contrarrestan parcialmente la deficiencia de acetilcolina del cerebro de estos enfermos; la memantina está indicada en pacientes con sospecha de EA para reducir el acúmulo anormal de glutamato en las zonas cerebrales enfermas (parafenómeno del proceso degenerativo). No obstante, no se ha demostrado que modifiquen el curso de la enfermedad (p.ej., no licitan la progresión de deterioro cognitivo ligero a demencia<sup>170</sup>); solo mejoran síntomas cognitivos y conductuales propios del «síndrome Alzheimer», y en más de la mitad de los casos no se consigue mejoría significativa, ya sea por intolerancia o por ineficacia<sup>150</sup>. No se sabe si la ineficacia en estos casos podría deberse a que la enfermedad subyacente no fuera la que se ha supuesto a partir del síndrome clínico (tabla 1), a la coexistencia de otra enfermedad degenerativa (tabla 2) o a la presencia de comorbilidad no degenerativa. En algunos foros ya se ha advertido la necesidad de que, al ensayar nuevos fármacos, se tenga en cuenta la posible coexistencia de enfermedades degenerativas<sup>137</sup>.

En congruencia con las explicaciones precedentes, parece razonable considerar que en la actuación del facultativo asistencial actualmente no es relevante realizar una búsqueda de marcadores que conduzca a conocer la enfermedad degenerativa específica del paciente, es decir, una entidad en la que subyace un proceso molecular fisiopatológico particular. Más bien debe identificar los módulos funcionales que se hallan alterados en el paciente, responsables de las manifestaciones clínicas, para decidir el tratamiento sintomático disponible más eficaz. De acuerdo con las guías de práctica clínica propuestas en 2018 por la Academia Americana de Neurología (AAN)<sup>170</sup>, ya desde la fase de deterioro cognitivo ligero se deben buscar causas sobre las que se puedan aplicar medidas correctoras (cambiar medicación nociva, reducir apneas del sueño, tratar

depresión u otra comorbilidad médica [enfermedad vascular, tumoral, infecciosa, inflamatoria, metabólica, tóxica, etc.]). Para establecer una orientación sobre el pronóstico evolutivo, en el ámbito etiológico es necesario saber si el enfermo está desarrollando una enfermedad degenerativa. Cuando se objetiva progresión del trastorno cognitivo sin detección de una causa no degenerativa, o después de que esta haya sido tratada con eficacia, especialmente si se ha objetivado algún marcador paraclínico inespecífico de neurodegeneración (p.ej., adelgazamiento excesivo o rápidamente progresivo de una parte determinada del cerebro en la neuroimagen estructural, o hipometabolismo acusado en determinadas regiones corticales mediante PET con  $^{18}\text{F}$ -fluorodesoxiglucosa), se considera que el paciente está desarrollando una enfermedad degenerativa. En estos casos, las mencionadas guías de la AAN señalan la conveniencia de informar a pacientes y familiares de la inexistencia de fármacos aprobados para impedir la progresión a demencia o para retrasar el avance de esta, así como la posibilidad de dirigir a los pacientes interesados a centros en los que se lleven a cabo ensayos terapéuticos. Cabe expresar que los fármacos teóricamente específicos de enfermedad que se prescriben actualmente (inhibidores de colinesterasas y memantina) fueron experimentados y aprobados en una época en que el diagnóstico de «enfermedad de Alzheimer», en base a los criterios de diagnóstico más actuales (del NIA-AA de 2018<sup>6</sup>) corresponde al «síndrome Alzheimer». Al establecer que el paciente padece una enfermedad degenerativa demenciante, también se le ofrecen consejos inherentes a la pérdida progresiva de capacidad funcional y decisoria. Por ejemplo, se le debe advertir del aumento progresivo de riesgos asociados a la conducción de vehículos o a seguir asumiendo determinadas responsabilidades laborales o familiares, o la posibilidad de tomar aún determinadas decisiones de tipo patrimonial o personal (como redactar testamento o un documento de instrucciones anticipadas, u otorgar un poder a persona de confianza, etc.). Estos consejos pueden ser algo diferentes en función del síndrome del enfermo, pero no son diferentes en función del sustrato histopatológico que define a la enfermedad degenerativa que produce la demencia.

En base a las observaciones anteriores, podría resultar razonable que en el Sistema Nacional de Salud hubiera unos servicios de referencia en los que se hiciera una búsqueda exhaustiva de marcadores de enfermedad a todos los pacientes que lo consintieran, y se analizase minuciosamente el patrón de su alteración neuropsicológica, neurológica y sistémica, para avanzar en la identificación de fenotipos y en la investigación de tratamientos de alta eficacia. Para optimizar el fenotipado y reducir al mínimo los falsos resultados tendría que indagarse, tanto en enfermos como en sujetos de control, el mayor número posible de marcadores relacionados con mutaciones y proteinopatías. De este modo se reduciría el riesgo de que el enfermo padeciera una enfermedad diferente de la sospechada, quizá en fase preclínica, o padeciera una combinación de enfermedades neurodegenerativas. Mientras no dispongamos en el mercado de tratamientos que modifiquen sustancialmente fenómenos moleculares neuropatológicos concretos que retrasen o ralenticen significativamente el curso de las enfermedades neurodegenerativas, no parece razonable invertir tiempo y recursos en aplicar determinadas pruebas

complementarias (para búsqueda de marcadores específicos de estas enfermedades) de forma indiscriminada en consultas con un fin solo asistencial.

Otra reflexión derivada de esta revisión es que la terminología utilizada en la neurología cognitiva debe actualizarse. En medicina siguen vigentes conceptos de enfermedad que corresponden a constructos clinicopatológicos específicos y excluyentes entre sí. Ahora sabemos que cada «síndrome» puede tener varios sustratos genéticos y neuropatológicos, y cada mutación y alteración histopatológica puede dar lugar a fenotipos clínicos diversos, de manera que muchas de las combinaciones clinicopatológicas que observamos no se ajustan a la definición de las «enfermedades» aceptadas en la bibliografía médica. Parece necesario introducir un cambio por el que se contemplen de forma independiente los síndromes y las alteraciones moleculares específicas (genéticas y de otros tipos). Por ejemplo, la EA ha pasado de ser un concepto clinicopatológico a ser una entidad basada en la presencia de marcadores de una alteración fisiopatológica<sup>6</sup>, y lo mismo podría suceder con las demás enfermedades degenerativas demenciantes en los próximos años. Esta evolución generará un conflicto comunicativo cuando cada enfermedad conocida por un nombre tenga significados diferentes dependiendo de los criterios de diagnóstico que se apliquen. Por otra parte, tendrán que definirse bien los síndromes que se diagnostican cuando aún no se conoce el sustrato fisiopatológico y se sabe puede ser variado.

Antes de decir que un tratamiento sintomático es eficaz «para la EA» se tendría que haber comprobado su eficacia en pacientes con síndrome Alzheimer, síndrome frontal, atrofia cortical posterior y afasia logopéica progresiva en los que estén presentes biomarcadores de esta enfermedad. Un tratamiento sintomático para la afasia no fluente progresiva deberá verificar si mantiene su eficacia en los pacientes con marcadores de DgFT, EA, DgCB, PSP, DCLw, ECJ y AMS (tabla 3). Al investigar tratamientos con actuación sobre las proteinopatías de enfermedades degenerativas (u otros con intención de modificar el curso de la enfermedad) deberá examinarse el grado de eficacia en sujetos en fase presintomática, prodrómica o más avanzada y, en estos últimos, debería saberse si su eficacia es (o no) independiente del síndrome que desarrolle en enfermo.

En definitiva, los avances médicos van a permitir detectar biomarcadores de enfermedades neurodegenerativas demenciantes en cualquier momento evolutivo desde la fase presintomática; los pacientes con determinados biomarcadores pueden desarrollar síndromes diversos; la etiología de cada síndrome es heterogénea, y los síndromes se van a contemplar en un intervalo continuo desde el estadio prodrómico hasta el que ahora corresponde a una demencia muy avanzada. Esta situación induce la necesidad de definir nuevos conceptos, con nueva nomenclatura para evitar confusiones, procurando que se adapten al escenario de cada momento. El cambio debería propiciar que, a diferencia de lo que ocurre en la actualidad, su utilización en la práctica clínica, investigadora y docente fuera útil y clarificadora.

## Financiación

El autor declara que el artículo se elaboró sin financiación.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Alsen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016;12:292–323.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: A new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010;9:1118–27.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition. Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
- McKeith I, Taylor JP, Thomas A, Donaghy P, Kane J. Revisiting DLB diagnosis: A consideration of prodromal DLB and of the diagnostic overlap with Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29:249–53.
- Borroni B, Cosseddu M, Pilotto A, Premi E, Archetti S, Gasparotti R, et al. Early stage of behavioral variant frontotemporal dementia: Clinical and neuroimaging correlates. *Neurobiol Aging*. 2015;36:3108–15.
- Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535–62.
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13:614–29.
- Körtvelyessy P, Heinze HJ, Prudio J, Bittner D. CSF biomarkers of neurodegeneration in progressive non-fluent aphasia and other forms of frontotemporal dementia: Clues for pathomechanisms? *Front Neurol*. 2018;9:504.
- Galimberti D, Fumagalli GG, Fenoglio C, Cioffi SMG, Arighi A, Serpente M, et al. Progranulin plasma levels predict the presence of *GRN* mutations in asymptomatic subjects and do not correlate with brain atrophy: Results from the GENFI study. *Neurobiol Aging*. 2018;62:245.e9–12.
- Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, et al. Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. *PLoS ONE*. 2017;12:e0171524.
- Van Steenoven I, Majbour NK, Vaikath NN, Berendse HW, van der Flier WM, van de Berg WDJ, et al.  $\alpha$ -synuclein species as potential cerebrospinal fluid biomarkers for dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2018;33:1724–33.
- Illán-Gala I, Alcolea D, Montal V, Dols-Icardo O, Muñoz L, de Luna N, et al. CSF sAPP $\beta$  YKL-40, and NfL along the ALS-FTD spectrum. *Neurology*. 2018;91:e1619–28.
- Schmitz M, Villar-Piqué A, Llorens F, Gmitterová K, Hermann P, Varges D, et al. Cerebrospinal fluid total and phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in patients with Creutzfeldt-Jakob disease and synucleinopathy. *Mol Neurobiol*. 2019;56:3476–83.
- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996–2005.
- Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, et al. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol*. 2012;69:1578–82.
- Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2017;140:3329–45.
- Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80:496–503.
- Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017;32:853–64.
- Echávarri C, Burgmans S, Caballero MC, García-Bragado F, Verhey FRJ, Uylings HBM. Co-occurrence of different pathologies in dementia: Implications for dementia diagnosis. *J Alzheimers Dis*. 2012;30:909–17.
- Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005-2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012;71:266–73.
- Appleby BS, Rincon-Beardsley TD, Appleby KK, Crain BJ, Wallin MT. Initial diagnoses of patients ultimately diagnosed with prion disease. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:833–9.
- Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of *C9ORF72*-related disease; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathol*. 2014;127:333–45.
- Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic heterogeneity of monogenic frontotemporal dementia. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:171.
- Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, Murray M, Snowden JS, van der Flier WM, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement*. 2017;13:870–84.
- Carrasquillo MM, Barber I, Lincoln SJ, Murray ME, Camsari GB, ul Ain Q, et al. Evaluating pathogenic dementia variants in posterior cortical atrophy. *Neurobiol Aging*. 2016;37:38–44.
- Caixeta L. Huntington's disease presenting as posterior cortical atrophy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:407–8.
- Boutoleau-Brettonnière C, Pallardy A. Down syndrome with posterior cortical atrophy. *BMJ Case Rep*. 2018, <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2017-223108>.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:88–97.
- Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Vemuri P, Sengem ML, et al. Progranulin-associated PiB-negative logopenic primary progressive aphasia. *J Neurol*. 2014;261:604–14.
- Kobylecki C, Thompson JC, Jones M, Mills SJ, Shaunak S, Ironside JW, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as progressive nonfluent aphasia with speech apraxia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2013;27:384–6.
- Aoki N, Boyer PJ, Lund C, Lin WL, Koga S, Ross OA, et al. Atypical multiple system atrophy is a new subtype of frontotemporal lobar degeneration: Frontotemporal lobar degeneration associated with  $\alpha$ -synuclein. *Acta Neuropathol*. 2015;130:93–105.
- Daida K, Nishioka K, Li Y, Nakajima S, Tanaka R, Hattori N. *CSF1R* mutation p.G589R and the distribution pattern of brain calcification. *Intern Med*. 2017;56:2507–12.
- Moreno F, Indakoetxea B, Barandiaran M, Alzualde A, Gabilondo A, Estanga A, et al. "Frontotemporoparietal" dementia: Clinical phenotype associated with the c.709-1G>A *PGRN* mutation. *Neurology*. 2009;73:1367–74.
- Munoz DG, Ros R, Fatas M, Bermejo F, de Yébenes JG. Progressive nonfluent aphasia associated with a new mutation V363I in tau gene. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2007;22:294–9.
- Lagarde J, Hamelin L, Hahn V, Habert MO, Seilhean D, Duyckaerts C, et al. Progressive supranuclear palsy syndrome and semantic dementia in neuropathologically proven Lewy body disease: A report of two cases. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:95–101.



36. Landín-Romero R, Tan R, Hodges JR, Kumfor F. An update on semantic dementia: Genetics, imaging, and pathology. *Alzheimers Res Ther.* 2016;8:52.
37. Ishii S, Weintraub N, Mervis JR. Apathy: A common psychiatric syndrome in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10:381–93.
38. Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M. Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex.* 2018;103:350–9.
39. Dujardin K, Sokeel P, Delliaux M, Destée A, Defebvre L. Apathy may herald cognitive decline and dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009;24:2391–7.
40. Jelmenica-Lukić M, Pekmezović T, Petrović IN, Tomić A, Svetel M, Kostić VS. Use of the Neuropsychiatric Inventory to characterize the course of neuropsychiatric symptoms in progressive supranuclear palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2018;30:38–44.
41. Ikeda C, Yokota O, Nagao S, Ishizu H, Morisada Y, Terada S, et al. Corticobasal degeneration initially developing motor versus non-motor symptoms: A comparative clinicopathological study. *Psychogeriatrics.* 2014;14:152–64.
42. Van Mossevelde S, van der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Sieben A, van Langenhove T, et al. Clinical features of *TBK1* carriers compared with *C9orf72*, *GRN* and non-mutation carriers in a Belgian cohort. *Brain.* 2016;139:452–67.
43. Camacho M, Barker RA, Mason SL. Apathy in Huntington's disease: A review of the current conceptualization. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2018;8:431.
44. Mishima T, Fujioka S, Tomiyama H, Yabe I, Kurisaki R, Fujii N, et al. Establishing diagnostic criteria for Perry syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89:482–7.
45. Takada LT, Sha SJ. Neuropsychiatric features of *C9orf72*-associated behavioral variant frontotemporal dementia and frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4:38.
46. Miki T, Yokota O, Takenoshita S, Mori Y, Yamazaki K, Ozaki Y, et al. Frontotemporal lobar degeneration due to P301L tau mutation showing apathy and severe frontal atrophy but lacking other behavioral changes: A case report and literature review. *Neuropathology.* 2018;38:268–80.
47. Ye J, Han J, Shi Q, Zhang BY, Wang GR, Tian C, et al. Human prion disease with a G114V mutation and epidemiological studies in a Chinese family: A case series. *J Med Case Rep.* 2008;2:331.
48. Oldoni E, Fumagalli GG, Serpente M, Fenoglio C, Scarioni M, Arighi A, et al. *PRNP* P39L variant is a rare cause of frontotemporal dementia in Italian population. *J Alzheimers Dis.* 2016;50:353–7.
49. Bruni AC, Bernardi L, Colao R, Rubino E, Smirne N, Frangipane F, et al. Worldwide distribution of *PSEN1* Met146Leu mutation. *Neurology.* 2010;74:798–806.
50. Bougea A, Koros C, Stamelou M, Simitsi A, Papagiannakis N, Antonelou R, et al. Frontotemporal dementia as the presenting phenotype of p.A53T mutation carriers in the alpha-synuclein gene. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017;35:82–7.
51. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, Teng E, Shapira JS. Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology.* 2013;80:561–8.
52. Cipriani G, Ulivi M, Danti S, Lucetti C, Nuti A. Sexual disinhibition and dementia. *Psychogeriatrics.* 2016;16:145–53.
53. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain.* 2015;138:2732–49.
54. Ishihara K, Araki S, Ihori N, Shiota J, Kawamura M, Yoshida M, et al. Argyrophilic grain disease presenting with frontotemporal dementia: A neuropathological and pathological study of an autopsy case with presenile onset. *Neuropathology.* 2005;25:165–70.
55. Eusebio A, Koric L, Félician O, Guedj E, Ceccaldi M, Azulay JP. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Diagnostic challenges and clinicopathological considerations. *Rev Neurol (Paris).* 2016;172:488–502.
56. Hassan A, Parisi JE, Josephs KA. Autopsy-proven progressive supranuclear palsy presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurocase.* 2012;18:478–88.
57. Darrow SM, Hirschtritt ME, Davis LK, Illmann C, Osiecki L, Grados M, et al. Identification of two heritable cross-disorder endophenotypes for Tourette syndrome. *Am J Psychiatry.* 2017;174:387–96.
58. Duff K, Paulsen JS, Beglinger LJ, Langbehn DR, Wang C, Stout JC, et al. "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2010;22:196–207.
59. Woollacott IOC, Rohrer J. The clinical spectrum of sporadic and familial forms of frontotemporal dementia. *J Neurochem.* 2016;138(Suppl 1):6–31.
60. Gerstenecker A, Mast B, Duff K, Ferman TJ, Litvan I, for the ENIGNE-PSP study group. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch Clin Neuropsychol.* 2013;28:104–13.
61. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G. Cognitive impairment in the lateralized phenotype of corticobasal degeneration. *Dement Cogn Disord.* 2005;20:158–62.
62. Abe K, Ikeda Y, Kurata T, Ohta Y, Manabe Y, Okamoto M, et al. Cognitive and affective impairments of a novel SCA/MND cross-road mutation Asidan. *Eur J Neurol.* 2012;19:1070–8.
63. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet.* 2016;388:919–31.
64. Kobayashi Z, Tsuchiya K, Arai T, Yokota O, Yoshida M, Shimomura Y, et al. Clinicopathological characteristics of FTL-DTP showing corticospinal tract degeneration but lacking lower motor neuron loss. *J Neurol Sci.* 2010;298:70–7.
65. Rusina R, Sheardová K, Rektorová I, Ridzon P, Kulist'ák P, Matej R. Amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease. Clinical and neuropathological considerations in two cases. *Eur J Neurol.* 2007;14:815–8.
66. Yaguchi H, Takeuchi A, Horiuchi K, Takahashi I, Shirai S, Akimoto S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia (ALS-FTD) syndrome as a phenotype of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)? A case report. *J Neurol Sci.* 2017;372:444–6.
67. Lattante S, Millicamps S, Stevanin G, Rivaud-Péchoux S, Moigneu C, Camuzar A, et al. Contribution of *ATXN2* intermediary polyQ expansions in a spectrum of neurodegenerative disorders. *Neurology.* 2014;83:990–5.
68. Yan J, Deng HX, Siddique N, Fecto F, Chen W, Yang Y, et al. Frameshift and novel mutations in *FUS* in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia. *Neurology.* 2010;75:807–14.
69. Tada M, Coon EA, Osmand AP, Kirby PA, Martin W, Wieler M, et al. Coexistence of Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis: A clinicopathologic study. *Acta Neuropathol.* 2012;124:749–60.
70. Katz JS, Katzberg HD, Wooley SC, Marklund SL, Andersen PM. Combined fulminant frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis associated with an I113T SOD1 mutation. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13:567–9.
71. Nakamura M, Bieniek KF, Lin WL, Graff-Radford NR, Murray ME, Castanedes-Casey M, et al. A truncating SOD1 mutation, p.Gly141X, is associated with clinical and pathologic heterogeneity, including frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol.* 2015;130:145–57.

72. Faber I, Branco LMT, França MC Jr. Cognitive dysfunction in hereditary spastic paraplegias and other motor neuron disorders. *Dement Neuropsychol*. 2016;10:276–9.
73. Jellinger KA. Cerebral correlates of psychotic syndromes in neurodegenerative diseases. *J Cell Mol Med*. 2012;16:995–1012.
74. Tartaglia MC, Johnson DY, Thai JN, Cattaruzza T, Wong K, Garcia P, et al. Clinical overlap between Jakob-Creutzfeldt disease and Lewy body disease. *Can J Neurol Sci*. 2012;39:304–10.
75. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric presentations of *C9orf72* mutation: What are the diagnostic implications for clinicians? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29:195–205.
76. Ostergaard JR. Juvenile neuronal ceroid lipofuscinosis (Batten disease): Current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2016;6:73–83.
77. Tang L, Wang Y, Chen Y, Chen L, Zheng S, Bao M, et al. The association between 5HT2A T102C and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5320135.
78. Hendriksz CJ, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, Chakrapani A, Corvol JC, et al. The hidden Niemann-Pick type C patient: Clinical niches for a rare inherited metabolic disease. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:877–90.
79. Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, Vanacore N, Blasimme A, Crestini A, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: Systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;42:170–9.
80. Park HK, Chung SJ. New perspective on parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *J Mov Disord*. 2013;6:1–8.
81. Gatto E, Demey I, Sanguinetti A, Paris V, Etcheverry JL, Rojas G, et al. Cognition in a multiple system atrophy series of cases from Argentina. *Arq Neuropsiquiatr*. 2014;72:773–6.
82. Steele JC. Parkinsonism-dementia complex of Guam. *Mov Disord*. 2005;20(Suppl 12):S99–107.
83. Mangone CA. Heterogeneidad clínica de la enfermedad de Alzheimer. Diferentes perfiles clínicos pueden predecir el intervalo de progresión. *Rev Neurol*. 2004;38:675–81.
84. Petrovic IN, Martin-Bastida A, Massey L, Ling H, O'Sullivan SS, Williams DR, et al. MM2 subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease may underlie the clinical presentation of progressive supranuclear palsy. *J Neurol*. 2013;260:1031–6.
85. Caparros-Lefebvre D, Sergeant N, Lees A, Camuzat A, Daniel S, Lannuzel A, et al. Guadeloupean parkinsonism: A cluster of progressive supranuclear palsy-like tauopathy. *Brain*. 2002;125:801–11.
86. Klein C, Schneider SA, Lang AE. Hereditary parkinsonism: Parkinson disease look-alikes. An algorithm for clinicians to "PARK" genes and beyond. *Mov Disord*. 2009;24:2042–58.
87. Ferreira Frota NA, Caramelli P, Reis Barbosa E. Cognitive impairment in Wilson's disease. *Dement Neuropsychol*. 2009;3:16–21.
88. Konno T, Ross OA, Teive HAG, Stawek J, Dickson DW, Wszolek ZK. *DCTN1*-related neurodegeneration: Perry syndrome and beyond. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;41:14–24.
89. Berry-Kravis E, Abrams L, Coffey SM, Hall DA, Greco C, Gane LW, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: Clinical features, genetics, and testing guidelines. *Mov Disord*. 2007;22:2018–30.
90. Farrer MJ, Williams LN, Algom AA, Kachergus J, Hulihan MM, Ross OA, et al. Glucosidase-beta variations and Lewy body disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15:414–6.
91. Ciammola A, Sassone J, Poletti B, Mencacci N, Benti R, Silani V. Atypical parkinsonism revealing a late onset, rigid and akinetic form of Huntington's disease. *Case Rep Neurol Med*. 2011;2011:696953.
92. Vasconcellos LFR, Macêdo PJOM, Franck JB, Tumas V, Marques Júnior W, Spitz M. Huntington's disease like 2 presenting with isolated parkinsonism. *J Neurol Sci*. 2017;373:105–6.
93. Heckman MG, Soto-Ortolaza AI, Sanchez Contreras MY, Murray ME, Pedraza O, Diehl NN, et al. *LRKK2* variation and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism Relat Disord*. 2016;31:98–103.
94. Takada LT, Kim MO, Cleveland RW, Wong K, Forner SA, Gala II, et al. Genetic prion disease: Experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2017;174:36–69.
95. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol*. 2011;70:327–40.
96. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain*. 2010;133:2045–57.
97. González DA, Soble JR. Corticobasal syndrome due to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A review and neuropsychological case report. *Clin Neuropsychol*. 2017;31:676–89.
98. Gasca-Salas C, Masellis M, Khoo E, Shah BB, Fisman D, Lang AE, et al. Characterization of movement disorder phenomenology in genetically proven, familial frontotemporal lobar degeneration: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0153852.
99. Lam B, Khan A, Keith J, Rogava E, Bilbao J, St George-Hyslop P, et al. Characterizing familial corticobasal syndrome due to Alzheimer's disease pathology and *PSNE1* mutations. *Alzheimers Dement*. 2017;13:520–30.
100. Paviour DC, Lees AJ, Josephs KA, Ozawa T, Ganguly M, Strand C, et al. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: Broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2014;127:2441–51.
101. Wilke C, Baets J, de Bleeker JL, Deconinck T, Biskup S, Hayer SN, et al. Beyond ALS and FTD: The phenotypic spectrum of *TBK1* mutations includes PSP-like and cerebellar phenotypes. *Neurobiol Aging*. 2018;62:244.e9–13.
102. Rodrigues GR, Walker RH, Bader B, Danek A, Brice A, Caze-neuve C, et al. Clinical and genetic analysis of 29 Brazilian patients with Huntington's disease-like phenotype. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:419–23.
103. Schneider SA, Bird T. Huntington's disease, Huntington's disease look-alikes, and benign hereditary chorea. What's new? *Mov Disord Clin Pract*. 2016;3:342–54.
104. Veneziano L, Frontali M. DRPLA. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editores. *Gene Reviews*. Seattle, WA: University of Washington, Seattle; 1993-2018.
105. Baine FK, Peerbhai N, Krause A. A study of Huntington disease-like syndromes in black South African patients reveals a single *SCA2* mutation and a unique distribution of normal alleles across five repeat loci. *J Neurol Sci*. 2018;390:200–4.
106. Voegindeweij LHP, Langendonk JG, Langeveld M, Hoogen-doorn M, Kievit AJA, di Raimondo D, et al. New insights in the neurological phenotype of aceruloplasminemia in Caucasian patients. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;36:33–40.
107. Kumar N, Rizek P, Jog M. Neuroferritinopathy: Pathophysiology, presentation, differential diagnosis and management. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:355.
108. Salih MA, Seidahmed MZ, el Khashab HY, Hamad MHA, Bosley TM, Burn S, et al. Mutation in *GM2A* leads to a progressive chorea-dementia syndrome. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2015;5:306.
109. Groppo E, Armaroli A, Selvatici R, Gualandi F, Sensi M. Huntington's disease-like presentation in spinocerebellar ataxia type 12. *Mov Disord*. 2016;31:1248–9.

110. Santens P, van Damme T, Steyaert W, Willaert A, Sablonnière B, de Paepe A, et al. *RNF216* mutations as a novel cause of autosomal recessive Huntington-like disorder. *Neurology*. 2015;84:1760–6.
111. Kovacs GG, Murrell JR, Horvath S, Haraszti L, Majtenyi K, Molnar MJ, et al. *TARDBP* variation associated with frontotemporal dementia, supranuclear gaze palsy, and chorea. *Mov Disord*. 2009;24:1843–7.
112. Redaelli V, Salsano E, Colleoni L, Corbetta P, Tringali G, del Sole A, et al. Frontotemporal dementia and chorea associated with a compound heterozygous *TREM2* mutation. *J Alzheimers Dis*. 2008;63:195–201.
113. Garcia-Moreno H, Fassihi H, Sarkany RPE, Phukan J, Warner T, Lehmann AR, et al. Xeroderma pigmentosum is a definite cause of Huntington's disease-like syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5:102–8.
114. Barcelos LB, Saad F, Giacominielli C, Saba RA, de Carvalho Aguiar PM, Silva SMA, et al. Neuropsychological and clinical heterogeneity of cognitive impairment in patients with multiple system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2018;164:121–6.
115. Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will CA, Knight RSG. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1273–5.
116. Bargiela D, Shanmugarajah P, Lo C, Blakely EL, Taylor RW, Horvath R, et al. Mitochondrial pathology in progressive cerebellar ataxia. *Cerebellum Ataxias*. 2015;2:16.
117. Koga S, Josephs KA, Ogaki K, Labbé C, Uitti RJ, Graff-Radford N, et al. Cerebellar ataxia in progressive supranuclear palsy: An autopsy study of PSP-C. *Mov Disord*. 2016;31:653–62.
118. Morgan-Hughes JA, Sweeney MG, Cooper JM, Hammans SR, Brockington M, Schapira AH, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) diseases: Correlation of genotype to phenotype. *Biochem Biophys Acta*. 1995;1271:135–40.
119. Monte TL, Pereira FS, Reckziegel EDR, Augustin MC, Locks-Coelho LD, Santos ASP, et al. Neurological phenotypes in spinocerebellar ataxia type 2: Role of mitochondrial polymorphism A10398G and other risk factors. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;42:54–60.
120. Jara-Prado A, Ochoa A, Alonso ME, Lima Villeda GA, Fernández-Valverde F, Ruano-Calderón L, et al. Late onset Lafora disease and novel *EPM2A* mutations: Breaking paradigms. *Epilepsy Res*. 2014;108:1501–10.
121. Singh S, Sethi I, Francheschetti S, Riggio C, Avanzini G, Yamakawa K, et al. Novel *NHLRC1* mutations and genotype-phenotype correlations in patients with Lafora's progressive myoclonic epilepsy. *J Med Genet*. 2006;43:e48.
122. Rüb U, Hoche F, Brunt ER, Heinsen H, Seidel K, del Turco D, et al. Degeneration of the cerebellum in Huntington's disease (HD): Possible relevance for the clinical picture and potential gateway to pathological mechanisms of the disease process. *Brain Pathol*. 2013;23:165–77.
123. Taniwaki Y, Hara H, Doh-ura K, Murakami I, Tashiro H, Yamasaki T, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of *PRNP* presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:388.
124. Fujigasaki H, Martin JJ, de Deyn PP, Camuzat A, Deffond D, Stevanin G, et al. CAG repeat expansion in the TATA box-binding protein gene causes autosomal dominant cerebellar ataxia. *Brain*. 2001;124:1939–47.
125. Thaisetthawatkul P, Boeve BF, Benarroch EE, Sandroni P, Ferman TJ, Petersen R, et al. Autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2004;62:1804–9.
126. Stubendorff K, Aarsland D, Minthon L, Londos E. The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *PLoS ONE*. 2012;7:e45451.
127. Struhal W, Javor A, Brunner C, Benesch T, Schmidt V, Vosko MR, et al. The phoenix from the ashes: Cardiovascular autonomic dysfunction in behavioral variant of frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014;42:1041–6.
128. Nomura E, Harada T, Kurokawa K, Murata Y, Ishizaki F, Mimori Y, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with autonomic nervous system dysfunction in the early stage. *Internal Med*. 1997;36:492–6.
129. Khurana RK, Garcia JH. Autonomic dysfunction in subacute spongiform encephalopathy. *Arch Neurol*. 1981;38:114–7.
130. Andrich J, Schmitz T, Saft C, Postert T, Kraus P, Eppelen JT, et al. Autonomic nervous system function in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:726–31.
131. Mead S, Gandhi S, Beck J, Caine D, Gallujipali D, Carswell C, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med*. 2013;369:1904–14.
132. Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, et al. An autopsy-verified case of FTL-DTP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion*. 2016;10:492–501.
133. Eigenbrod S, Frick P, Giese A, Schelzke G, Zerr I, Kretschmar HA. Comprehensive neuropathologic analysis of genetic prion disease associated with the E196K mutation in *PRNP* reveals phenotypic heterogeneity. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2011;70:192–200.
134. Kovacs GG, Alafuzoff I, al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Capellari S, et al. Mixed brain pathologies in dementia: The BrainNet Europe Consortium Experience. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:343–50.
135. Uryu K, Nakashima-Yasuda H, Forman MS, Kwong LK, Clark CM, Grossman M, et al. Concomitant TAR-DNA-binding protein 43 pathology is present in Alzheimer disease and corticobasal degeneration but not in other tauopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:555–64.
136. Tan CF, Piao YS, Kakita A, Yamada M, Takano H, Tanaka M, et al. Frontotemporal dementia with co-occurrence of astrocytic plaques and tufted astrocytes, and severe degeneration of the cerebral white matter: A variant of corticobasal degeneration? *Acta Neuropathol*. 2005;109:329–38.
137. Rabinovici GD, Carrillo MC, Forman M, DeSanti S, Miller DS, Kozauer N, et al. Multiple comorbid neuropathologies in the setting of Alzheimer's disease neuropathology and implications for drug development. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2017;3:83–91.
138. Ahn TB. Clinicopathological correlates of Lewy body disease: Fundamental issues. *J Mov Disord*. 2010;3:11–4.
139. Uchikado H, DelleDonne A, Uitti R, Dickson DW. Coexistence of PSP and MSA: A case report and review of the literature. *Acta Neuropathol*. 2006;111:186–92.
140. Davis MY, Keene CD, Jayadev S, Bird T. The co-occurrence of Alzheimer's disease and Huntington's disease: A neuropathological study of 15 elderly Huntington's disease subjects. *J Alzheimers Dis*. 2014;3:209–17.
141. Schwab C, Arai T, Hasegawa M, Yu S, McGeer PI. Colocalization of transactivation-responsive DNA-binding protein 43 and huntingtin in inclusions of Huntington disease. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008;67:1159–65.
142. Caparros-Lefebvre D. Association of corticobasal degeneration and Huntington's disease: Can tau aggregates protect huntingtin toxicity? *Mov Disord*. 2009;24:1089–90.
143. Fernández-Vega I, Ruiz-Ojeda J, Juste RA, Geijo M, Zarranz JJ, Sánchez-Menoyo JL, et al. Coexistence of mixed phenotype Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease and argyrophilic grain disease plus histological features of possible Alzheimer's disease: A multi-protein disorder in an autopsy case. *Neuropathology*. 2015;35:56–63.

144. Vita MG, Tiple D, Bizzarro A, Ladogana A, Colaizzo E, Capellari S, et al. Patient with rapidly evolving neurological disease with neuropathological lesions of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body dementia, chronic subcortical vascular encephalopathy and meningothelial meningioma. *Neuropathology*. 2017;37:110–5.
145. Chelban V, Manole A, Pihlstrøm L, Schottlaender L, Efthymiou S, O'Connor E, et al. Analysis of the prion protein gene in multiple system atrophy. *Neurobiol Aging*. 2017;49:216.e15–8.
146. Yokota O, Miki T, Ikeda C, Nagan S, Takenoshita S, Ishizu H, et al. Neuropathological comorbidity associated with argyrophilic grain disease. *Neuropathology*. 2018;38:82–97.
147. Gil MJ, Manzano MS, Cuadrado ML, Fernández C, Gómez E, Matesanz C, et al. Argyrophilic grain pathology in frontotemporal lobar degeneration: Demographic, clinical, neuropathological, and genetic features. *J Alzheimers Dis*. 2018;63:1109–17.
148. Wakabayashi K, Kawachi I, Toyoshima Y, Takahashi H. [Occurrence of argyrophilic grains in multiple system atrophy: Histopathological examination of 26 autopsy cases]. *No To Shinkei*. 1999;51:433–7 (artículo en japonés; resumen en PUB-MED).
149. Berghoff AS, Trummert A, Unterberger U, Ströbel T, Hortobágyi T, Kovacs GG. Atypical sporadic CJD-MM phenotype with white matter kuru plaques associated with intranuclear inclusion body and argyrophilic grain disease. *Neuropathology*. 2015;35:336–42.
150. Waite LM. Treatment for Alzheimer's disease: Has anything changed? *Aust Prescr*. 2015;38:60–3.
151. Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, Morris HR. Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: Pathophysiology and treatment options. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:42.
152. Dean M, Sung VW. Review of deutetrabenazine: A novel treatment for chorea associated with Huntington's disease. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:313–9.
153. Reilman R. Pharmacological treatment of chorea in Huntington's disease. Good clinical practice versus evidence-based guideline. *Mov Disord*. 2013;28:1030–3.
154. Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39:E2.
155. Rea R, Carotenuto A, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Apathy in Alzheimer's disease: Any effective treatment? *Scientific-WorldJournal*. 2014;2014:421385.
156. Savaskan E, Mueller H, Hoerr R, von Gunten A, Gauthier S. Treatment effects of *Ginkgo biloba* extract EGb 761<sup>®</sup> on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int Psychogeriatr*. 2018;30:285–93.
157. De Giorgi R, Series H. Treatment of inappropriate sexual behavior in dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2016;18:41.
158. Reus VI, Fochtmann LJ, Eyler E, Hilty DM, Horvitz-Lennon M, Jibson MD, et al. The American Psychiatric Association Practice Guideline on the use of antipsychotics to treat agitation or psychosis in patients with dementia. 2016. Disponible en: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.173501>.
159. Cummings J, Lai TJ, Hemrungronj S, Mohandas E, Kim SY, Nair G, et al. Role of donepezil in the management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *CNS Neurosci Ther*. 2016;22:159–66.
160. Finkel SI. Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Ther*. 2004;26:980–90.
161. Friedman JH. Pharmacological interventions for psychosis in Parkinson's disease patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19:499–505.
162. McFarland NR, Hess CW. Recognizing atypical parkinsonisms: "Red flags" and therapeutic approaches. *Semin Neurol*. 2017;37:215–27.
163. Bianchi MLE, Riboldazzi G, Mauri M, Versino M. Efficacy of safinamide on non-motor symptoms in a cohort of patients affected by idiopathic Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2019;40:275–9.
164. Hanagasi HA, Gurvit H, Unsalan P, Horozoglu H, Tuncer N, Feyzioglu A, et al. The effects of rasagiline on cognitive deficits in Parkinson's disease patients without dementia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Mov Disord*. 2011;26:1851–8.
165. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease type C (NP-C): A multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009;98:243–9.
166. Zesiewicz TA, Wilmot G, Kuo SH, Perlman S, Greenstein PE, Ying SH, et al. Comprehensive systematic review summary: Treatment of cerebellar motor dysfunction and ataxia. *Neurology*. 2018;90:464–71.
167. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord*. 2018;33:372–90.
168. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:126–35.
169. Simonsen AH, Herukka SK, Andreassen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimers Dement*. 2017;13:274–84.
170. Molinuevo JL, Ayton S, Batrla R, Bednar MM, Bittner T, Cummings J, et al. Current state of Alzheimer's fluid biomarkers. *Acta Neuropathol*. 2018;136:821–53.