

Artículo de Reflexión

Demencia Frontotemporal: pasado, presente y futuro Frontotemporal dementia: past, present and future

Nahuel Magrath-Guimet^{1,2}

Para citar este artículo:

Magrath-Guimet, N. (2024). Demencia Frontotemporal: pasado, presente y futuro. *Journal of Applied Cognitive Neuroscience*, 5(1), e5566. <https://doi.org/10.17981/JACN.5.1.2024.06>

Recibido: 07/12/2023
Aceptado: 08/06/2024

Resumen

Esta revisión científica aborda de manera integral la demencia frontotemporal (DFT), proporcionando una panorámica exhaustiva de su evolución histórica, tipología clínica, patología subyacente, bases genéticas y enfoques terapéuticos. Se destaca la diversidad clínica de la DFT y la importancia de comprender sus manifestaciones sintomáticas distintivas. La revisión profundiza en la patología, destacando la acumulación de proteínas como tau y TDP-43, y explora las implicaciones genéticas, con énfasis en mutaciones clave como MAPT, progranulina y c9orf72. Además de revisar terapias farmacológicas, se examinan enfoques no farmacológicos, incluyendo estrategias de estimulación cognitiva y apoyo psicosocial. La síntesis incluye análisis críticos de terapias emergentes, desde intervenciones farmacológicas innovadoras hasta desarrollos tecnológicos. Este resumen científico proporciona una visión actualizada de la DFT, fomentando la comprensión integral de esta compleja entidad clínica y destacando vías prometedoras para el desarrollo de intervenciones terapéuticas más efectivas y personalizadas.

Palabras clave: demencia frontotemporal; degeneración frontotemporal; afasia primaria progresiva; enfermedad de Pick

Abstract

This scientific review comprehensively addresses frontotemporal dementia (FTD), providing a comprehensive overview of its historical evolution, clinical typology, underlying pathology, genetic basis and therapeutic approaches. The clinical diversity of FTD and the importance of understanding its distinctive symptomatic manifestations are highlighted. The review explores the pathology, highlighting the accumulation of proteins such as tau and TDP-43, and explores the genetic implications, with emphasis on key mutations such as MAPT, progranulin and c9orf72. In addition to reviewing pharmacological therapies, non-pharmacological approaches are examined, including cognitive stimulation strategies and psychosocial support. The synthesis includes critical analyses of emerging therapies, from innovative pharmacological interventions to technological developments. This scientific summary provides an updated view of FTD, fostering a comprehensive understanding of this complex clinical entity and highlighting promising avenues for the development of more effective and personalized therapeutic interventions.

Keywords: frontotemporal dementia; frontotemporal degeneration; primary progressive aphasia; Pick's disease.

1 Atlantic Fellow for Equity in Brain Health at the Global Brain Health Institute, University of California, San Francisco, San Francisco, CA, United States

2 Servicio de Neurología Cognitiva, Neuropsicología y Neuropsiquiatría, Instituto Neurológico Fleni, Buenos Aires, Argentina.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7420-8547> E-mail: nahuel.magrath@gbhi.org

INTRODUCCIÓN

La demencia frontotemporal (FTD) es una enfermedad neurodegenerativa que se caracteriza por afectar en forma temprana la conducta, el lenguaje y/o el sistema motor, siendo esta una diferencia clínica crucial con entidades mucho más frecuentes de este tipo como la enfermedad de Alzheimer, donde estos cambios suceden típicamente en forma insidiosa y más tardía (Ahmed et al., 2016; Rascovsky et al., 2011). La FTD es, además, la forma de demencia más frecuente en personas menores de 60 años, un grupo etario en el cual no se piensa típicamente en entidades neurodegenerativas como una causa de trastornos conductuales. Estas características hacen que la FTD sea frecuentemente pasada por alto o mal diagnosticada (Woolley et al., 2011). Este hecho acarrea consecuencias desoladoras para los pacientes, sus familias e incluso para los profesionales, que suelen encontrarse desorientados ante el progresivo, deletéreo y, muy frecuentemente, rápido avance de la enfermedad.

EL ORIGEN DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La primera descripción existente en la bibliografía de la FTD fue realizada en 1892 por el neuropsiquiatra checo Arnold Pick, quien describe un paciente con alteración progresiva del lenguaje, cambios conductuales, demencia y atrofia a nivel temporal izquierdo (actualmente cayendo este cuadro dentro de las afasias progresivas primarias semántica). En 1911 Alois Alzheimer describiría a nivel neuropatológico la presencia de neuronas acromáticas tumefactas e inclusiones globulares argirofílicas. Recién en 1926 Spatz y Onari, discípulos de la escuela de Pick, describirían y nombrarían a las células de Pick y cuerpos de Pick respectivamente, delineando las características neuropatológicas de esta entidad clínica (Rabinovici & Miller, 2010).

No fue recién hasta la década de 1970 que se retomaría la línea de investigación de las proteinopatías como causas centrales de demencia, atribuyéndole un rol protagónico hasta ese momento a los cambios vasculares como principal etiología del deterioro cognitivo, la llamada demencia aterosclerótica. En esta época se avanzó extensamente en el estudio de la fisiopatología del Alzheimer como causa principal de la demencia, quedando las otras proteinopatías subestimadas como etiologías relevantes. Dos grupos trabajaban en paralelo en ese momento en la enfermedad de Pick, el grupo de Lund, Suecia, integrado por Gustafson, Ingvar y Brun que describió la presencia de hipoperfusión y atrofia en los lobulos frontales y temporales, encontrando cuerpos de Pick solo en un 20% de los cerebros; y el grupo de Manchester, UK, donde Neary, Snowden y Mann describen una correlación entre neuroimágenes (SPECT), test neuropsiquiátricos y neuropatología (J. S. Snowden et al., 2002). En ese momento Mesulam avanzaba con los estudios en afasias neurodegenerativas acunando el termino de afasia primaria progresiva (PPA) (Mesulam, 2001). En 1989 Snowden describe y da nombre a la “demencia semántica” para describir a los pacientes con atrofia temporal izquierda y afasia, como las primeras descripciones de Pick (J. Snowden et al., 1994). En este contexto, y con la colaboración del grupo Sueco y de Inglaterra, recién en 1994 se describen los primeros criterios de FTD («Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups.», 1994). Estos criterios serian revisados posteriormente, en 1998, dividiendo por primera vez a la DFT en una variante conductual y una variante de demencia semántica. Estos hitos en la historia reciente de la medicina son centrales ya que permitieron describir como la DFT y la enfermedad de Alzheimer son dos entidades distintas, con una patología propia y cursos clínicos distintos.

Con el avance en técnicas de neuroimágenes, neuropatología y genética se acunaron nuevos criterios que dividen la DFT en grupos bien diferenciados con características únicas, por un lado, la variante conductual de DFT (DFTvc) con los criterios descritos por Rascovsky et al. en 2011; y por otro lado, los criterios de las variantes del lenguaje de las FTD, representados por las afasias primarias progresivas (PPA) tipificadas en los criterios de Gorno-Tempini et al. (2011).

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

La DFTvc es la forma clínica más prevalente de la enfermedad alcanzando el 50% de los casos. Esta variante de la enfermedad se caracteriza por la presencia de cambios tempranos en la personalidad y la conducta. Los criterios clínicos vigentes incluyen a la desinhibición conductual, apatía, pérdida de empatía, conducta estereotipada o compulsiva, cambios en la dieta e hiperoralidad y un perfil neuropsicológico disejecutivo (Rascovsky et al., 2011). Según estos criterios se requiere tres de los seis criterios clínicos para el diagnóstico de DFTvc posible. Cuando además de estos criterios clínicos se evidencia deterioro funcional en el paciente y compromiso frontal o temporal anterior en neuroimágenes estructurales (tomografía o resonancia magnética nuclear) o funcionales (PET o SPECT) el diagnóstico es de DFTvc probable. Así mismo, cuando en el paciente con diagnóstico de DFTvc probable es posible demostrar la histopatología subyacente, sea por biopsia o post-mortem, o la presencia de una mutación patogénica, el diagnóstico es de DFTvc definitiva. En la práctica clínica asistencial diaria lo más frecuente es que el diagnóstico sea DFTvc posible o probable ya que la sospecha diagnóstica, sin una oferta de terapéutica patológico-específica, no es criterio para realizar biopsia de cerebro y los estudios genéticos en muchos casos no son accesibles, particularmente en países de bajos y medianos ingresos.

La **desinhibición conductual** es caracterizada como la presencia de conductas socialmente inapropiadas, pérdida de modales/decoro, o acciones impulsivas, precipitadas o descuidadas (Rascovsky et al., 2011). Actualmente este tipo de conductas se dividen en dos perfiles distintos: la impulsividad y la desinhibición basada en la persona (Magrath Guimet et al., 2021; Mariano et al., 2020; Paholpak et al., 2016). La conducta impulsiva, caracterizada históricamente como la “pérdida de freno” cortical, descrita por Ferrier en el siglo XIX, donde el sujeto no puede reprimir sus actos o medir las consecuencias de estos para tomar una decisión (ej: un paciente que ve un objeto que desea en una tienda y no puede evitar tomarlo sin pagar), este tipo de desinhibición tiene encuentra su sustrato anatómico en el compromiso de la corteza frontal supraorbitaria derecha. Por otro lado, la desinhibición basada en la persona hace referencia a las conductas desinhibidas donde hay principalmente una ruptura de los límites interpersonales y las reglas de funcionamiento social, en general, sin comprensión de que estas acciones son inapropiadas (ej: hacer comentarios o chistes sexuales en una reunión familiar). Si bien la división entre estos dos tipos de desinhibición es reciente, existe evidencia que sostiene la existencia de diferencias cognitivas y anatómicas entre ambas, estando la última anclada al compromiso de los polos de los lóbulos temporales (Magrath Guimet et al., 2021). La desinhibición conductual suele manifestarse en forma temprana en la enfermedad generando importante distrés familiar y social. La desinhibición puede conducir a comportamientos delictivos, estos cambios se pueden evidenciar entre el 37-54% de los casos nuevos de DFTvc (Diehl-Schmid et al., 2013; Haußmann et al., 2022).

La **apatía** se caracteriza por la falta de iniciativa y reactividad ante eventos del entorno del sujeto. Si bien la concepción de la apatía ha ido cambiando desde las primeras descripciones hechas por Marin en 1991 (Marin, 1991), en términos generales puede identificarse un componente afectivo (indiferencia o pérdida de interés), uno cognitivo (pérdida de iniciativa u objetivos), y uno motor (tendencia a moverse menos o permanecer inmóvil). Anatómicamente la apatía en la DFTvc se encuentra relacionada a la atrofia de la corteza prefrontal medial y del cíngulo anterior (Rosen et al., 2005). Este síntoma es frecuentemente el primer síntoma en aparecer aunque frecuentemente identificado en forma retrospectiva ya que, debido a su baja resonancia afectiva se relaciona con mayor retraso diagnóstico al confundirlo con un síntoma del trastorno depresivo mayor (Coyle-Gilchrist et al., 2016) prevalence, incidence, and mortality of the principal clinical syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration (FTLD).

La **pérdida de empatía** es una de las características más salientes de la DFTvc y refleja el compromiso de la DFTvc en la cognición social (Rankin, 2021). Clínicamente se evidencia por una frialdad emocional, una disminución en la reactividad del sujeto frente a las necesidades y emociones de terceros, así como una disminución en el interés por la interacción social. La pérdida de empatía, para ser considerada un criterio diagnóstico, debe implicar un cambio respecto a la personalidad de base del paciente. Muchas veces los familiares del paciente relatan que “ya no es el mismo, es distante, frío y no le interesa nada de lo que pase a la familia o amigos”. Una característica frecuentemente observada en los pacientes con DFTvc es la indiferencia en relación con el propio diagnóstico y las consecuencias que este tiene para él y/o su familia (“anosodiaforia frontal”) (Karageorgiou & Miller, 2014). La falta de empatía se ha correlacionado fuertemente con la atrofia en el lóbulo temporal derecho en pacientes con APPvs derecha y la circunvolución subcallosa en pacientes con DFTvc (Rosen et al., 2005).

Otro de los signos cardinales de la DFTvc es la **conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva**. Este conjunto de síntomas representa la variedad de conductas motoras aberrantes que pueden presentarse en esta enfermedad. La perseverancia motora suele manifestarse como actos repetitivos simples como golpear, morderse los labios, rocking, rascarse, aplaudir o similar. Estas conductas motoras simples han sido asociadas con el compromiso estriatal, polo anterior del cíngulo anterior derecho y la corteza premotora izquierda (Olney et al., 2017). Sin embargo, estas conductas pueden tomar formas mucho más floridas y similares a los síntomas del trastorno obsesivo compulsivo como por ejemplo lavarse las manos incontables veces, contar objetos (baldosas en la calle, autos en la autopista, etc), acumular o coleccionar objetos, llegando incluso en casos extremos a parecerse al síndrome de Diógenes (Finney & Mendez, 2017). En los casos de conductas más complejas se ha encontrado una asociación con atrofia en los globos pálidos bilaterales, putamen izquierdo y la circunvolución temporal, media e inferior del temporal izquierdo (Olney et al., 2017; Rosen et al., 2005).

La **hiperoralidad y los cambios en la dieta** se caracterizan por variaciones en el tipo de alimentos que los pacientes con DFTvc ingieren, frecuentemente teniendo inclinación por alimentos dulces o carbohidratos. Así mismo, no es raro que los cambios en el tipo de alimento vengán acompañados de cambios en la conducta al ingerirlos, comiendo en forma voraz, llegando a atragantarse y trasgrediendo los buenos modales asociados al comer. En casos más avanzados se observa la ingestión de objetos no comestibles, así como la exploración oral de objetos. Otro fenómeno

asociado a la hiperoralidad es el hecho de que algunos pacientes continúan comiendo a pesar de sentirse llenos o incluso no registran la saciedad y comen hasta vomitar o atragantarse (Ahmed et al., 2016). A nivel anatómico estas conductas se las asocia a atrofia o disfunción del estriado, corteza orbitofrontal, ínsula derecha e hipocampo (Woolley, 2007).

Por último, a nivel neuropsicológico la DFTvc se caracteriza por un **patrón de déficit en las funciones ejecutivas** que es evidenciable al realizar una evaluación neurocognitiva. A nivel clínico esto se evidencia, por ejemplo, en la dificultad del paciente para seguir los pasos o sostener la atención en tareas que previamente hacía sin problemas. Este déficit ejecutivo refleja el compromiso de la corteza prefrontal dorsolateral. Dentro de los criterios diagnósticos se menciona que la memoria y la visuoespacialidad deben estar generalmente preservadas, sin embargo, existe evidencia de que la primera de estas funciones puede estar comprometida desde estadios tempranos de la enfermedad (Rascovsky et al., 2011).

FENOCOPIA EN DEMENCIA FRONTOTEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL

El concepto de fenocopia de DFTvc se utiliza para describir a los pacientes que cumplen criterios clínicos para DFTvc posible pero no se evidencia neuroprogresión en forma evidente en las neuroimágenes (Valente et al., 2019). En muchos casos este diagnóstico se otorga en forma retrospectiva ya que se requieren al menos tres años en los que no haya cambios significativos en el cuadro para ser considerados fenocopias. A pesar de que el diagnóstico de esta entidad es difícil, existen datos epidemiológicos, neuropsicológicos y clínicos que pueden orientar a su identificación. Dentro de las características epidemiológicas más salientes, se observa que son categóricamente más frecuentes en hombres, un estudio encontró una relación 10:1 entre hombres y mujeres; así mismo, existen reportes de que esta forma clínica se manifiesta en personas más jóvenes que la DFTvc, sin embargo, estos datos no se replican en todos los estudios (Khan et al., 2012; Valente et al., 2019).

A nivel neuropsicológico hay estudios que sugieren que los pacientes con fenocopia tienen mejores resultados en memoria episódica, funciones ejecutivas y atencionales. A nivel clínico un estudio encontró una superposición entre trastorno bipolar en adultos mayores y el síndrome de fenocopia. En los estudios de neuroimágenes en general no se observan cambios significativos en los pacientes con síndrome de fenocopia de DFTvc, lo cual es una característica necesaria para ser considerados como fenocopias. Sin embargo, Steketee y col (Steketee et al., 2016) describieron una predominancia de atrofia a nivel temporal derecho comparado con los pacientes con DFTvc donde hay una importante atrofia frontotemporal bilateral.

AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA

Las afasias primarias progresivas (APP) son un grupo de síndromes clínicos caracterizados por el deterioro progresivo del lenguaje de causa neurodegenerativa (Mesulam, 2001). Así mismo, las APP se clasifican según el patrón de afectación del lenguaje en semántica (APPvs), no fluente (APPvnf) y logopénica (APPvl) (Gorno-Tempini et al., 2011). El diagnóstico de APP, como lo propone Gorno-Tempini, es un proceso de dos pasos. Por un lado, los pacientes deben cumplir primero los criterios establecidos por Mesulam, donde la afectación del lenguaje debe ser la

principal manifestación y limitación en las actividades de la vida cotidiana; y, a su vez, este déficit no puede ser mejor explicado por otra etiología (psiquiátrica o neurológica no neurodegenerativa). Una vez que estos criterios son cumplidos se puede subclasificar las afasias en los tres subtipos descritos.

AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA VARIANTE SEMÁNTICA

La APPvs es la forma más claramente definida del síndrome clínico. Según los criterios de Gorno-Tempini, la incapacidad de nombrar y la dificultad en comprender palabras únicas son características centrales para el diagnóstico. Si bien pueden existir problemas de denominación en otras variantes de APP y en otros trastornos neurológicos que causan afasia, en la variante semántica estos problemas son más severos. La comprensión de palabras únicas, especialmente las de baja frecuencia de uso, está fuertemente afectada. Esta dificultad puede ser el único síntoma al inicio. La afectación de la comprensión de palabras es el signo más temprano y notable de un déficit más amplio en la memoria semántica, que afecta el reconocimiento de objetos y personas, incluso en otras modalidades como lo visual y táctil. Por lo tanto, los déficits semánticos en modos distintos al lenguaje son características diagnósticas de esta variante. Estos déficits suelen afectar a varias categorías (herramientas, animales, personas). Usualmente, estos casos se asocian con una mayor atrofia temporal derecha y cambios conductuales tempranos, como la pérdida de empatía y compulsiones.

Otras características típicas de las APPvs son la dislexia superficial y la disgrafía, aludiendo a una dificultad para leer y escribir palabras con relaciones “irregulares” o atípicas entre ortografía y pronunciación. Esto se ve frecuentemente en idiomas, como el inglés, donde la escritura de la palabra y su pronunciación es distinta, un ejemplo de esto es “laughter” (“risas” en inglés) cuya pronunciación es /lafter/. A pesar de los notables déficits semánticos, la repetición y la habilidad para hablar generalmente se mantienen intactas. Aunque la producción lingüística suele ser gramaticalmente precisa, en ocasiones pueden surgir errores “paragramaticales”. Estos errores implican la sustitución de palabras de clase cerrada o inflexiones menos apropiadas.

Desde una perspectiva anatómica, la variante semántica se vincula con la atrofia en las partes ventral y lateral de los lóbulos temporales anteriores de ambos lados del cerebro, si bien el daño suele ser mayor en el hemisferio izquierdo.

AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA VARIANTE NO FLUENTE

En las APPvnf, como su nombre lo indica, la fluencia verbal es la característica más saliente. Los criterios principales para el diagnóstico son la presencia de agramatismos en la producción del lenguaje y la dificultad en el habla, al menos uno debe estar presente. El agramatismo se manifiesta en frases cortas con omisiones gramaticales (debido a esto, esta variante también es llamada agramática). La apraxia del habla es común y a menudo el primer signo. Los pacientes con la variante no fluente tienen errores inconsistentes en los sonidos del habla, distorsiones, omisiones, sustituciones, inserciones o transposiciones, de los cuales son conscientes. En esta variante la prosodia y la velocidad del habla están reducidas. El habla laboriosa y con errores puede ser el primer síntoma, antes de la apraxia o agramatismo.

Se requieren, además de estos criterios centrales, al menos 2 de las otras 3 características. Estas son: deterioro de la comprensión de oraciones sintácticamente complejas, preservación en la comprensión de la palabra aislada, y preservación en el conocimiento de objetos. Durante el transcurso de la enfermedad es frecuente que se desarrollen trastornos motores que exceden al lenguaje, frecuentemente dentro del espectro de la degeneración corticobasal o la parálisis supranuclear progresiva.

A nivel anatómico suele verse compromiso en la región posterior izquierda frontoinsular, es decir, en la circunvolución frontal inferior, la ínsula y áreas premotoras y motoras suplementarias. Este compromiso suele afectar el hemisferio dominante.

NEUROPATOLOGÍA

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es el término utilizado para referirse a un grupo de enfermedades cerebrales progresivas que afectan de forma preponderante a los lóbulos frontal y temporal anterior (Cairns, Bigio, et al., 2007). Así, las DLFT incluyen los síndromes clínicos que forman parte de la DFT: la DFTvc, la APPnf y la APPsv, así como la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la degeneración corticobasal (DCB) y la DFT con enfermedad de la motoneurona (DFT-EMN) (Elahi & Miller, 2017). Estas enfermedades, aunque comparten una anatomía similar, tienen causas etiológicas distintas a nivel neuropatológico y genético. Patológicamente, la DLFT se subdivide según la composición de las inclusiones anormales de proteína. Existen tres subgrupos principales: DLFT-tau, DLFT-TDP y DLFT-FET. Los dos primeros, caracterizados por la acumulación o disfunción de proteína tau y TDP-43, representan el 90%-95% de los casos de DLFT; la tercera, consecuencia de la acumulación de proteína FET, está relacionado con el 5%-10% restante de los casos (Elahi & Miller, 2017).

Las **DLFT-Tau** hacen referencia a los cambios patológicos que sufre la proteína Tau. Esta es una proteína asociada a microtúbulos que se ha relacionado con múltiples procesos moleculares, como la plasticidad sináptica, la señalización celular y la regulación de la estabilidad axonal. Existen seis isoformas de tau expresadas en el cerebro a partir del empalme alternativo del ARNm de un único gen, MAPT. Lo que separa las formas más largas de tau de las más cortas es la inclusión (o exclusión) de los 31 aminoácidos codificados en el exón 10 en el extremo carboxi-terminal en tres isoformas con cuatro repeticiones (formas 4R) y su exclusión en tres isoformas con tres repeticiones (formas 3R) (Barbier et al., 2019; Wang et al., 2022). La expresión de tau se regula a lo largo del desarrollo, y en el cerebro adulto están presentes las seis isoformas de tau, con igual número de formas 3R y 4R. En la enfermedad de Pick, encontramos principalmente formas 3R, mientras que las formas 4R pueden estar relacionadas con PSP, CBD, APPnf y otras patologías como la tauopatía glial globular (GGT); las formas mixtas 3R-4R pueden encontrarse en la enfermedad de Alzheimer (EA) y la encefalopatía traumática crónica. Además, la proteína tau sufre cambios postraduccionales, el más comúnmente descrito es la fosforilación, que puede modificar la afinidad de tau por los microtúbulos y conducir a su autoagregación. Se conocen 85 sitios posibles de fosforilación, y las modificaciones postraduccionales de tau caracterizan la heterogeneidad de la enfermedad y el estadio de la demencia.

La **DLFT-TDP** se caracteriza por la acumulación de la proteína de unión al ADN de respuesta transactiva de 43 kDa (TDP-43), una proteína multifuncional de unión a ácidos nucleicos relacionada con el metabolismo del ARN a la que se han atribuido

otras funciones como el crecimiento de las neuritas y la reparación axonal tras una lesión (Neumann et al., 2021). La pérdida de TDP-43 del núcleo conduce a la regulación al alza y a la baja de más de 100 proteínas diferentes. En la DLFT-TDP, las versiones anormalmente fosforiladas y ubiquitinizadas de TDP-43 se manifiestan con diferente morfología y se agrupan según el número de inclusiones citoplasmáticas neuronales, neuritas distróficas e inclusiones citoplasmáticas gliales en los subtipos A, B, C y D. Aproximadamente el 90% de las APPvs presentan TDP-43 tipo C, la DFT-EMN está casi exclusivamente relacionada con el tipo B, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) está relacionada con los tipos B y D, y la DFTvc y la APPnf están relacionadas con los tipos A y B (Cairns, Neumann, et al., 2007; Neumann et al., 2021).

La proteína FUS (fusionada en sarcoma) es una de varias proteínas FET (también incluye las proteínas EWS y TAF15) asociadas con DLFT y ELA (Buratti, 2021). La FUS, al igual que la TDP-43, regula el ARNm y, además de estar asociada con la DFTvc y la APP, también es causa de ELA y de la enfermedad de inclusión neuronal del filamento intermedio. Se atribuyen al FUS funciones relacionadas con el splicing alternativo, la transcripción y el transporte de ARN. Al afectar al splicing, la disfunción del FUS podría afectar a la expresión normal de MAPT, dando lugar a un aumento de la relación 4R- Tau-3R-Tau.

GENÉTICA

La DFT es una enfermedad altamente heredable. Se encuentra una historia familiar positiva en el 30% al 50% de los casos, y en el 10% al 27%, la herencia es autosómica dominante (Goldman et al., 2005; Seelaar et al., 2008) including frontotemporal dementia (FTD. En comparación, menos del 1% de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA), la herencia es autosómica dominante. Por otro lado, se encuentran causas genéticas en el 1% al 10% de los casos esporádicos de DFTvc. Por lo tanto, la genética es de fundamental importancia en la evaluación de pacientes con DFT. Numerosos genes están asociados con esta enfermedad; sin embargo, los genes más comúnmente implicados son MAPT, GRN y C9orf72.

MAPT, ubicado en el cromosoma 17, es el gen que codifica la proteína tau, cuya función se ha descrito previamente. Hay más de 50 mutaciones conocidas para este gen. Estas mutaciones representan el 5% al 20% de los casos familiares de FTD, pero rara vez se encuentran en las formas esporádicas de FTD (0% al 2%). Los pacientes con estas mutaciones suelen comenzar con síntomas en forma temprana, generalmente antes de los 60 años. Estas mutaciones suelen causar un fenotipo de DFTvc, pero el parkinsonismo es a menudo prominente (Rademakers et al., 2004).

También ubicado en el cromosoma 17, junto a MAPT, está el gen **GRN** que codifica para progranulina. Esta proteína funciona como un factor de crecimiento multifuncional en el desarrollo, la reparación de heridas, la neuroinflamación, la autofagia y la función lisosomal. Se conocen más de 70 mutaciones de GRN que conducen a la generación de ARN mensajero sin sentido, que posteriormente es eliminado por mecanismos fisiológicos de vigilancia, lo que lleva a la haploinsuficiencia de la proteína progranulina, lo que a su vez conduce a la patología FTLD-TDP por un mecanismo no claro (Baker et al., 2006; Kao et al., 2017).

En 2011, se describió por primera vez que la repetición no codificante de seis nucleótidos (G4C2) en el primer intrón del gen **C9orf72**, ubicado en el brazo corto del cromosoma 9, podría conducir a la DFT, ELA y la DFT-EMN (DeJesus-Hernandez et al., 2011;

Renton et al., 2011). Se han descrito hasta 24 repeticiones de G4C2 en grupos de control sanos. Aunque no existe un punto de corte universalmente establecido, se sospecha que más de 30 expansiones aumentan la susceptibilidad a la neurodegeneración (DeJesus-Hernandez et al., 2011; Saracino & Le Ber, 2021). Aunque el mecanismo de patogenicidad por el cual esta expansión de nucleótidos conduce al desarrollo de la FTD no está bien definido, se han formulado múltiples hipótesis, incluida la haploinsuficiencia de la proteína homónima; toxicidad del ARN transcripto, que contiene la repetición expandida; regulación al alza y a la baja de numerosas proteínas, incluida la estatmina-2; y proteínas tóxicas de repetición de dipeptido (DPR) (Sirkis et al., 2019). Además, esta expansión conduce a la acumulación de DPR que se agregan en el cerebelo e hipocampo (Mori et al., 2013) y a la patología de tipo TDP-43 tipo A y tipo B (Neumann et al., 2021). Clínicamente, esta mutación puede presentarse como DFTvc, ELA o ambos y se caracteriza por una duración de la enfermedad más corta (6.4 a 6.9 años) en comparación con otros genes como MAPT o GRN (Moore et al., 2020). Sin embargo, un grupo de portadores de esta mutación puede tener formas de la enfermedad que evolucionan extremadamente lento, sindrónicamente indistinguibles de la DFTvc, categorizadas como “fenocopias de la DFT” (Khan et al., 2012). Además, entre el 10% y el 50% de los pacientes con esta mutación pueden manifestar síntomas psicóticos (alucinaciones, delirios o ambos), lo que puede llevar a confundir esta enfermedad con condiciones psiquiátricas como la esquizofrenia, el trastorno bipolar o el trastorno obsesivo-compulsivo.

Existen recomendaciones para realizar pruebas genéticas de los tres principales genes relacionados con la bvFTD (MAPT, GRN y C9orf72) en pacientes con al menos un pariente de primer grado afectado (Ducharme et al., 2020). Esta recomendación se extiende a familiares de pacientes con DFT o demencia de inicio temprano, pero también se debe considerar una historia de ELA, enfermedad de Parkinson o trastornos psiquiátricos de inicio tardío inexplicables. Además, debido a su asociación con casos esporádicos de DFT, se debe buscar mutaciones en C9orf72 en casos de síntomas conductuales de inicio tardío (incluso si no cumplen con todos los criterios de DFTvc) y no hay anormalidades en la neuroimagen, como elemento diagnóstico. Con una proporción significativa de casos aparentemente esporádicos que se deben a mutaciones inesperadas, varios grupos se están moviendo hacia pruebas genéticas en todos los casos de FTD, incluso sin antecedentes familiares. Este enfoque se volverá más rutinario cuando estén disponibles terapias proteína o genéticamente específicas.

Comúnmente, cuando los profesionales de salud explican el diagnóstico de DFT a los pacientes y familiares, a menudo estos últimos se muestran preocupados por la heredabilidad de la enfermedad. Antes de realizar pruebas genéticas, se deben discutir las implicaciones para el individuo y su grupo familiar con un profesional formado en asesoramiento genético (J. S. Roberts et al., 2020). Los miembros de la familia también pueden estar interesados en realizarse pruebas genéticas. Sin embargo, el asesoramiento genético tiene un costo económico y puede tener implicancias legales y éticas. Antes de realizar pruebas a un miembro de la familia (o varios), lo ideal es identificar el gen afectado y buscar la mutación en los interesados. Esto no siempre es posible. Por ejemplo, los familiares afectados pueden haber ya fallecido; el paciente afectado puede negarse a hacerse la prueba, y así sucesivamente. Incluso cuando se demuestra la presencia de un gen mutado, no es posible predecir la edad exacta de inicio, la gravedad o el tipo de síntomas, o el curso de la enfermedad. Además, hay numerosos factores a considerar al evaluar si se deben realizar pruebas genéticas. Por ejemplo, ¿la persona entiende lo que implica tener la mutación, el resultado genético

afectará las decisiones de vida de la persona? Además, es importante considerar qué impacto psicológico puede tener esta información y si el paciente está preparado para ella ([J. S. Roberts & Uhlmann, 2013](#)). Estas decisiones también tienen consecuencias legales y económicas, incluida la posibilidad de que el resultado afecte la cobertura de seguro médico del paciente o la posibilidad de que esta información sea utilizada por un empleador para decidir si contratar a la persona. Ante estos problemas, en los Estados Unidos, en 2008, se aprobó a nivel nacional la Ley de No Discriminación por Información Genética, o GINA, para prohibir que información como esta se utilice en el contexto de decisiones administrativas como seguros de salud o decisiones de empleo ([Suter, 2018](#)). Sin embargo, muchos países no tienen legislación similar sobre este tipo de información, lo que podría exponer a los portadores de mutaciones al estigma y la marginación.

DESAFÍO DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la demencia frontotemporal (DFT) plantea un desafío significativo, evidenciado por el retraso en su identificación que genera impactos sustanciales en la atención al paciente, sobrecargando tanto al sistema de salud como a las familias. Un estudio realizado en el Reino Unido por el grupo de Coyle-Gilchrist et al. reveló una sobrevida promedio de casi 9 años desde el inicio de los síntomas de la DFTvc, con un retraso diagnóstico de 3.9 años, representando casi el 50% de la duración total de la enfermedad ([Coyle-Gilchrist et al., 2016](#)).

El retraso diagnóstico se atribuye a diversas razones, siendo las principales la confusión con trastornos psiquiátricos primarios (TPP) o el diagnóstico erróneo como enfermedad de Alzheimer (EA). La confusión de la DFTvc con un TPP es frecuente, existen reportes en la bibliografía donde se informa que más del 50% de los pacientes que finalmente tuvieron diagnóstico de DFTvc fueron previamente diagnosticados como un TPP, este número llega casi al 70% de los casos dentro de las mujeres debido al sobrediagnóstico de trastornos del humor ([Woolley et al., 2011](#); [Zapata-Restrepo et al., 2021](#)). Síntomas como apatía, desinhibición o compulsividad se interpretan erróneamente como parte de trastornos depresivos, bipolares/esquizofrenia o trastorno obsesivo-compulsivo. Aunque las neuroimágenes en muchos casos son altamente sugestivas de un trastorno neurodegenerativo como la DFT, la solicitud e interpretación de estudios como resonancia magnética nuclear (RMN) o tomografía por emisión de positrones (PET) a menudo escapan de la rutina psiquiátrica, resultando en tratamientos psicofarmacológicos ineficaces y, a menudo, contraproducentes.

El diagnóstico diferencial con la EA ha sido históricamente crucial ya que la presencia de síntomas conductuales es extremadamente frecuente en la población con EA ([Borges et al., 2019](#)) complican aún más el escenario ya que los criterios diagnósticos de la primera se solapan con los de la DFTvc. El acceso limitado a profesionales capacitados en DFT y a estudios diagnósticos como RMN, PET o evaluaciones neuropsicológicas, especialmente aquellas que evalúan la cognición social, constituye otro obstáculo diagnóstico significativo.

La dificultad en identificar correctamente a la DFT se intensifica aún más en los casos donde existen sospechas de formas genéticas de la enfermedad. Cuando existen antecedentes heredofamiliares de trastornos neurodegenerativos o psiquiátricos compatibles con DFTvc, particularmente en familiares de primer grado, se debe considerar la utilización de estudios genéticos específicos. Sin embargo, el acceso a

estudios genéticos como paneles para las principales mutaciones (C9ORF72, GRN y MAPT) o secuenciación exómica/genómica completa es dificultoso e, incluso cuando está disponible localmente, en muchos casos no es posible acceder a los mismos por motivos económicos.

Estos desafíos resaltan la urgencia de aumentar la conciencia, mejorar la formación y facilitar el acceso a recursos diagnósticos para garantizar la identificación temprana y precisa de la DFT, contribuyendo así a una atención más efectiva y alivio para los pacientes y sus familias.

TERAPÉUTICA

Actualmente no existe una terapéutica curativa para esta enfermedad, pese a esto, existen múltiples intervenciones, tanto farmacológicas como no farmacológicas, para mitigar los síntomas de la enfermedad. Uno de los focos principales de tratamiento en esta enfermedad, independientemente del fenotipo clínico en el que nos encontremos, es el control de los síntomas conductuales ya que los cambios conductuales son una constante a lo largo del todo el espectro de DLFT. A continuación, haremos un repaso de los distintos tipos de abordaje para el manejo clínico de estos pacientes.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Como mencionamos previamente, las estrategias no farmacológicas para el manejo de síntomas conductuales son las primeras intervenciones a poner en juego y, frecuentemente, las que tienen mejores resultados. Existen diversas estrategias de abordaje, pudiendo agruparlas en intervenciones sobre la conducta, sobre el entorno y sobre los cuidadores.

Las *intervenciones sobre la conducta* abarcan distintas estrategias con el objetivo de mitigar conductas aberrantes o inapropiadas. Un estudio realizado por Ikeda y colaboradores (Ikeda et al., 1995) indicó que los síntomas conductuales problemáticos en pacientes con FTD pueden ser abordados reintroduciendo pasatiempos y juegos del pasado. También se encontró que estas estrategias son útiles para reducir la mala conducta social y la desinhibición. Además, se observó mejoría en algunos pacientes que recibieron terapia conductual denominada “terapia de rutinización”, la cual busca reemplazar comportamientos ligados a estímulos y estereotipados por conductas apropiadas. Esta terapia demostró ser eficaz para controlar comportamientos problemáticos y mantener una rutina estable (Tanabe et al., 1999). El modelo ABC (“Activating event, Behavior, Consequence” en inglés) es una estrategia utilizada en la educación de cuidadores de pacientes con demencia, donde el “A” se refiere a los eventos o factores desencadenantes del comportamiento, el “B” al comportamiento en sí y el “C” a las reacciones y respuestas de los demás tras el comportamiento (Merrilees, 2007). En el caso de actividades compulsivas, sustituir ciertos comportamientos con acciones más adecuadas, como, por ejemplo, ofrecer una pelota de apretar en lugar de tocar a desconocidos o dar un chupete para reducir vocalizaciones repetitivas, puede tener efectos positivos (Fick et al., 2014). Las técnicas de manejo conductual que se centran en comportamientos específicos de la enfermedad y en funciones preservadas parecen ser más eficaces que el entrenamiento cognitivo en pacientes con FTD (Shinagawa et al., 2015).

Estrategias medioambientales. Dado que cada paciente se encuentra en situaciones únicas, es complicado realizar investigaciones clínicas sobre estas estrategias. La mayoría de las bases de conocimiento se sustentan en narrativas y experiencias clínicas, sin estudios clínicos que respalden estas estrategias (Shinagawa et al., 2015). Estas estrategias se centran en modificar el entorno del paciente de manera menos intrusiva, como restringir el acceso a tarjetas de crédito, ajustar horarios familiares o colocar notas recordatorias (Merrilees, 2007). Se recomienda mantener la rutina diaria del paciente y reducir el ruido, el desorden y las interrupciones. Además, se pueden aplicar cambios en las salidas públicas para evitar interacciones inapropiadas (Hodgson et al., 2011). Un entorno de apoyo con iluminación normal, menos ruido, y pocas personas puede reducir los síntomas conductuales (Trahan et al., 2014). El ejercicio y la actividad física se sugieren para mejorar los síntomas conductuales (Forbes et al., 2014).

Intervenciones sobre el cuidador. En el contexto de la demencia, se postula que la intervención del cuidador constituye un enfoque terapéutico altamente eficaz (Piguet et al., 2011). Se ha observado que, en la bvFTD, la angustia y la carga del cuidador parecen estar más relacionadas con los cambios en el comportamiento del paciente que con su nivel de discapacidad. La estrategia denominada ABC ha demostrado eficacia al reducir los síntomas conductuales y mejorar los resultados para el manejo del comportamiento por parte de los cuidadores (Gitlin et al., 2010). Se ha identificado que la clave para mitigar el estrés del cuidador radica en incrementar su comprensión de los síntomas y en desarrollar estrategias para lidiar con conductas desafiantes (Piguet et al., 2011).

Rehabilitación del lenguaje. Las alteraciones del lenguaje son algo frecuente en el espectro de la demencia frontotemporal, alcanzando su máxima expresión en las Afasias Primarias Progresivas (APP) donde el lenguaje es área cognitiva más vulnerada y la principal causa de limitación funcional (Henry et al., 2018). La rehabilitación del lenguaje es llevada a cabo idealmente por un profesional especializado en fonoaudiología, quien puede ofrecer una variedad de intervenciones y estrategias compensatorias a los pacientes con APP. Entre las intervenciones comunes para la APP se encuentran el entrenamiento en estrategias para la recuperación de palabras individuales, el uso de guiones entrenados y métodos de comunicación compensatoria (Volkmer et al., 2020). Un estudio realizado por Henry et al. (Henry et al., 2018) incluyó a diez individuos con la variante no fluente en estadios leve a moderado. En este estudio, se evaluaron los beneficios inmediatos y a largo plazo del entrenamiento lingüístico de guiones mediante videos para la afasia. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la producción de palabras correctas e inteligibles en los guiones entrenados sobre temas específicos, así como una reducción en los errores gramaticales relacionados con estos temas. Además, se observó un aumento general en la inteligibilidad del habla tanto en los temas entrenados como en los no entrenados después del tratamiento. Las pruebas de seguimiento revelaron que las mejoras en los guiones entrenados se mantuvieron hasta 1 año después del entrenamiento. Además, se constató que el desempeño en guiones no entrenados y en pruebas estandarizadas permaneció relativamente estable durante el período de seguimiento, lo que sugiere que el tratamiento contribuyó a estabilizar el habla y el lenguaje a pesar de la progresión de la enfermedad.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En el ámbito de las intervenciones farmacológicas para la demencia frontotemporal (DFT), se observa una limitada base de respaldo científico, la cual proviene mayormente de informes y series de casos publicados. En este contexto, la preponderancia de la evidencia científica respalda el uso de antidepresivos, fundamentado en la presencia de un déficit en la transmisión serotoninérgica en la DFT (Magrath Guimet et al., 2022).

Particularmente, se destaca la trazodona como una de las principales drogas con evidencia para el tratamiento. La familia de los antidepresivos, en general, emerge como una opción terapéutica respaldada por la evidencia disponible.

El empleo de fármacos antipsicóticos debe abordarse con precaución, ya que existen pruebas que indican un compromiso significativo en la transmisión dopaminérgica en casos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Dentro de este grupo, la quetiapina y el aripiprazol se consideran opciones aceptables, a diferencia de la risperidona, olanzapina o haloperidol, que no son recomendadas.

La utilización de anticonvulsivantes está en debate, y se han documentado casos de mejoría en síntomas específicos, como la hiperoralidad con topiramato o la hipersexualidad con carbamazepina. Sin embargo, la evidencia que respalda estas intervenciones es limitada.

Se ha observado en casos aislados que estimulantes como el metilfenidato pueden mejorar síntomas como la apatía, agitación y desinhibición conductual. No obstante, al igual que con otros grupos farmacológicos, la evidencia en este aspecto es escasa.

El manejo de los síntomas motores en la DFT se presenta como un desafío complejo. La evidencia sugiere mejoras leves y transitorias con levodopa ante la presencia de síntomas extrapiramidales, principalmente derivada del manejo de la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la degeneración corticobasal (CBD).

Un aspecto crucial es que el uso de fármacos comúnmente empleados para tratar la enfermedad de Alzheimer, como la memantina e inhibidores de colinesterasa, no se recomienda e incluso está desaconsejado en el contexto de la demencia frontotemporal.

NUEVAS LINEAS TERAPÉUTICAS

En el ámbito de la demencia frontotemporal, los avances terapéuticos se centran principalmente en las formas genéticas de la enfermedad, ya que ofrecen una comprensión más clara de las bases moleculares subyacentes. Específicamente, las investigaciones en mutaciones relacionadas con la progranulina (GRN) han cobrado protagonismo. El ensayo clínico AL001 de Alector, que utiliza el anticuerpo monoclonal latozinemab, ha despertado un gran interés al bloquear la degradación de la progranulina, aumentando sus niveles (Kurnellas et al., 2023). Otra línea prometedora implica el uso de vectores AAV, con ensayos preclínicos en ratones Grn -/- que han demostrado resultados alentadores (Arrant et al., 2018).

En paralelo, las investigaciones sobre Tau siguen el camino trazado en el Alzheimer, con el ensayo del anticuerpo anti-tau (E2814) que apunta a una región constante de unión a microtúbulos (MTBR) (M. Roberts et al., 2020; Schneider et al., 2021). Sin embargo, aún se desconoce el impacto de estos fármacos en formas como la enfermedad de Pick (taupatía 3R).

Por último, la mutación genética C9ORF72 es un objetivo terapéutico clave, siendo la mutación más frecuente y una causa importante de esclerosis lateral amiotrófica además de la demencia frontotemporal. Varios desarrollos terapéuticos se encuentran en marcha, utilizando tecnología CRISPR y vectores virales para abordar esta variante genética compleja. Estos avances representan pasos cruciales hacia la identificación de tratamientos específicos y efectivos para la demencia frontotemporal, ofreciendo esperanza a aquellos afectados por esta condición y a sus familias.

CONFLICTO DE INTERESES:

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía:

- Ahmed, R. M., Irish, M., Henning, E., Dermody, N., Bartley, L., Kiernan, M. C., Piguet, O., Farooqi, S., & Hodges, J. R. (2016). Assessment of Eating Behavior Disturbance and Associated Neural Networks in Frontotemporal Dementia. *JAMA Neurology*, 73(3), 282. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4478>
- Arrant, A. E., Onyilo, V. C., Unger, D. E., & Roberson, E. D. (2018). Progranulin Gene Therapy Improves Lysosomal Dysfunction and Microglial Pathology Associated with Frontotemporal Dementia and Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 38(9), 2341-2358. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3081-17.2018>
- Baker, M., Mackenzie, I. R., Pickering-Brown, S. M., Gass, J., Rademakers, R., Lindholm, C., Snowden, J., Adamson, J., Sadvnick, A. D., Rollinson, S., Cannon, A., Dwosh, E., Neary, D., Melquist, S., Richardson, A., Dickson, D., Berger, Z., Eriksen, J., Robinson, T., ... Hutton, M. (2006). Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*, 442(7105), 916-919. <https://doi.org/10.1038/nature05016>
- Barbier, P., Zejneli, O., Martinho, M., Lasorsa, A., Belle, V., Smet-Nocca, C., Tsvetkov, P. O., Devred, F., & Landrieu, I. (2019). Role of Tau as a Microtubule-Associated Protein: Structural and Functional Aspects. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2019.00204>
- Borges, L. G., Rademaker, A. W., Bigio, E. H., Mesulam, M.-M., & Weintraub, S. (2019). Apathy and Disinhibition Related to Neuropathology in Amnesic Versus Behavioral Dementias. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 34(5), 337-343. <https://doi.org/10.1177/1533317519853466>
- Buratti, E. (2021). Trends in Understanding the Pathological Roles of TDP-43 and FUS Proteins. En B. Ghetti, E. Buratti, B. Boeve, & R. Rademakers (Eds.), *Frontotemporal Dementias: Emerging Milestones of the 21st Century* (pp. 243-267). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_15
- Cairns, N. J., Bigio, E. H., Mackenzie, I. R. A., Neumann, M., Lee, V. M.-Y., Hatanpaa, K. J., White, C. L., Schneider, J. A., Grinberg, L. T., Halliday, G., Duyckaerts, C., Lowe, J. S., Holm, I. E., Tolnay, M., Okamoto, K., Yokoo, H., Murayama, S., Woulfe, J., Munoz, D. G., ... Mann, D. M. A. (2007). Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: Consensus of the

- Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathologica*, 114(1), 5-22. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0237-2>
- Cairns, N. J., Neumann, M., Bigio, E. H., Holm, I. E., Troost, D., Hatanpaa, K. J., Foong, C., White, C. L., Schneider, J. A., Kretschmar, H. A., Carter, D., Taylor-Reinwald, L., Paulsmeier, K., Strider, J., Gitcho, M., Goate, A. M., Morris, J. C., Mishra, M., Kwong, L. K., ... Mackenzie, I. R. A. (2007). TDP-43 in Familial and Sporadic Frontotemporal Lobar Degeneration with Ubiquitin Inclusions. *The American Journal of Pathology*, 171(1), 227-240. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.070182>
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. (1994). *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 57(4), 416-418.
- Coyle-Gilchrist, I. T. S., Dick, K. M., Patterson, K., Rodríguez, P. V., Wehmann, E., Wilcox, A., Lansdall, C. J., Dawson, K. E., Wiggins, J., Mead, S., Brayne, C., & Rowe, J. B. (2016). Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*, 86(18), 1736-1743. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002638>
- DeJesus-Hernandez, M., Mackenzie, I. R., Boeve, B. F., Boxer, A. L., Baker, M., Rutherford, N. J., Nicholson, A. M., Finch, N. A., Gilmer, H. F., Adamson, J., Kouri, N., Wojtas, A., Sengdy, P., Hsiung, G.-Y. R., Karydas, A., Seeley, W. W., Josephs, K. A., Coppola, G., Geschwind, D. H., ... Rademakers, R. (2011). Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuron*, 72(2), 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.011>
- Deleon, J., & Miller, B. L. (2018). Frontotemporal dementia. *Handbook of Clinical Neurology*, 148, 409-430. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00027-2>
- Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Koch, J., Nedopil, N., & Kurz, A. (2013). Guilty by Suspicion? Criminal Behavior in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 26(2), 73. <https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e31829cff11>
- Ducharme, S., Dols, A., Laforce, R., Devenney, E., Kumfor, F., van den Stock, J., Dallaire-Thérout, C., Seelaar, H., Gossink, F., Vijverberg, E., Huey, E., Vandenberg, M., Masellis, M., Trieu, C., Onyike, C., Caramelli, P., de Souza, L. C., Santillo, A., Waldö, M. L., ... Pijnenburg, Y. (2020). Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*, 143(6), 1632-1650. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa018>
- Elahi, F. M., & Miller, B. L. (2017). A clinicopathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature Reviews Neurology*, 13(8), 457-476. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2017.96>
- Fick, W. F., van der Borgh, J. P., Jansen, S., & Koopmans, R. T. C. M. (2014). The effect of a lollipop on vocally disruptive behavior in a patient with frontotemporal dementia: A case-study. *International Psychogeriatrics*, 26(12), 2023-2026. <https://doi.org/10.1017/S1041610214000866>
- Finney, C. M., & Mendez, M. F. (2017). Diogenes Syndrome in Frontotemporal Dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®*, 32(7), 438-443. <https://doi.org/10.1177/1533317517717012>

- Forbes, D., Blake, C. M., Thiessen, E. J., Peacock, S., & Hawranik, P. (2014). Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD003946. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003946.pub4>
- Gitlin, L. N., Winter, L., Dennis, M. P., Hodgson, N., & Hauck, W. W. (2010). A Biobehavioral Home-Based Intervention and the Well-being of Patients With Dementia and Their Caregivers. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 304(9), 983-991. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1253>
- Goldman, J. S., Farmer, J. M., Wood, E. M., Johnson, J. K., Boxer, A., Neuhaus, J., Lomen-Hoerth, C., Wilhelmsen, K. C., Lee, V. M.-Y., Grossman, M., & Miller, B. L. (2005). Comparison of family histories in FTL D subtypes and related tauopathies. *Neurology*, 65(11), 1817-1819. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000187068.92184.63>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascovsky, K., Patterson, K., Miller, B. L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006-1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>
- Haußmann, R., Krug, C., Noppes, F., Brandt, M., Lange, J., & Donix, M. (2022). Delinquentes Verhalten im Rahmen frontotemporaler Demenzen und der Alzheimer-Erkrankung. *Der Nervenarzt*, 93(1), 59-67. <https://doi.org/10.1007/s00115-021-01070-8>
- Henry, M. L., Hubbard, H. I., Grasso, S. M., Mandelli, M. L., Wilson, S. M., Sathishkumar, M. T., Fridriksson, J., Daigle, W., Boxer, A. L., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2018). Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain: A Journal of Neurology*, 141(6), 1799-1814. <https://doi.org/10.1093/brain/awy101>
- Hodgson, N., Gitlin, L. N., Winter, L., & Czekanski, K. (2011). Undiagnosed Illness and Neuropsychiatric Behaviors In Community-residing Older Adults with Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 25(2), 109-115. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e3181f8520a>
- Ikeda, M., Tanabe, H., Horino, T., Komori, K., Hirao, K., Yamada, N., Hashimoto, M., Kazui, H., & Mori, T. (1995). [Care for patients with Pick's disease—By using their preserved procedural memory]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi = Psychiatria Et Neurologia Japonica*, 97(3), 179-192.
- Kao, A. W., McKay, A., Singh, P. P., Brunet, A., & Huang, E. J. (2017). Progranulin, lysosomal regulation and neurodegenerative disease. *Nature reviews. Neuroscience*, 18(6), 325-333. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.36>
- Karageorgiou, E., & Miller, B. (2014). Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Seminars in Neurology*, 34(02), 189-201. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381735>
- Khan, B. K., Yokoyama, J. S., Takada, L. T., Sha, S. J., Rutherford, N. J., Fong, J. C., Karydas, A., Wu, T., Ketelle, R., Baker, M. C., Hernandez, M.-D., Coppola, G., Geschwind, D. H., Rademakers, R., Lee, S. E., Rosen, H. J., Rabinovici, G. D., Seeley, W., Rankin, K. P., ... Miller, B. L. (2012). Atypical, slowly progressive behavioral variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(4), 358. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-301883>

- Kurnellas, M., Mitra, A., Schwabe, T., Paul, R., Arrant, A. E., Roberson, E. D., Ward, M., Yeh, F., Long, H., & Rosenthal, A. (2023). Latozinemab, a novel progranulin-elevating therapy for frontotemporal dementia. *Journal of Translational Medicine*, 21(1), 387. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04251-y>
- Magrath Guimet, N., Miller, B. L., Allegri, R. F., & Rankin, K. P. (2021). What Do We Mean by Behavioral Disinhibition in Frontotemporal Dementia? *Frontiers in Neurology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.707799>
- Magrath Guimet, N., Zapata-Restrepo, L. M., & Miller, B. L. (2022). Advances in Treatment of Frontotemporal Dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 34(4), 316-327. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21060166>
- Mariano, L. I., O'Callaghan, C., Guimarães, H. C., Gambogi, L. B., da Silva, T. B. L., Yassuda, M. S., Amaral, J. S., Caramelli, P., Hornberger, M., Teixeira, A. L., & de Souza, L. C. (2020). Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 26(2), 163-171. <https://doi.org/10.1017/S1355617719000973>
- Marin, R. S. (1991). Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(3), 243-254. <https://doi.org/10.1176/jnp.3.3.243>
- Merrilees, J. (2007). A model for management of behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21(4), S64-69. <https://doi.org/10.1097/WAD.0b013e31815bf774>
- Mesulam, M.-M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49(4), 425-432. <https://doi.org/10.1002/ana.91>
- Moore, K. M., Nicholas, J., Grossman, M., McMillan, C. T., Irwin, D. J., Massimo, L., Van Deerlin, V. M., Warren, J. D., Fox, N. C., Rossor, M. N., Mead, S., Bocchetta, M., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Graff-Radford, N. R., Forsberg, L. K., Rademakers, R., Wszolek, Z. K., van Swieten, J. C., ... FTD Prevention Initiative. (2020). Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: An international retrospective cohort study. *The Lancet. Neurology*, 19(2), 145-156. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30394-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30394-1)
- Mori, K., Weng, S.-M., Arzberger, T., May, S., Rentzsch, K., Kremmer, E., Schmid, B., Kretzschmar, H. A., Cruts, M., Van Broeckhoven, C., Haass, C., & Edbauer, D. (2013). The C9orf72 GGGGCC Repeat Is Translated into Aggregating Dipeptide-Repeat Proteins in FTLN/ALS. *Science*, 339(6125), 1335-1338. <https://doi.org/10.1126/science.1232927>
- Neumann, M., Lee, E. B., & Mackenzie, I. R. (2021). FTLN-TDP pathological subtypes: Clinical and mechanistic significance. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 201-217. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_13
- Olney, N. T., Spina, S., & Miller, B. L. (2017). Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 35(2), 339-374. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.01.008>
- Ossenkoppele, R., Singleton, E. H., Groot, C., Dijkstra, A. A., Eikelboom, W. S., Sealey, W. W., Miller, B., Laforce, R. J., Scheltens, P., Papma, J. M., Rabinovici, G. D., & Pijnenburg, Y. A. L. (2022). Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurology*, 79(1), 48-60. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4417>

- Paholpak, P., Carr, A. R., Barsuglia, J. P., Barrows, R. J., Jimenez, E., Lee, G. J., & Mendez, M. F. (2016). Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29(6), 344-351. <https://doi.org/10.1177/0891988716666377>
- Piguet, O., Hornberger, M., Mioshi, E., & Hodges, J. R. (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: Diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet. Neurology*, 10(2), 162-172. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4)
- Pottier, C., Ravenscroft, T. A., Sanchez-Contreras, M., & Rademakers, R. (2016). Genetics of FTL D: Overview and what else we can expect from genetic studies. *Journal of Neurochemistry*, 138 Suppl 1, 32-53. <https://doi.org/10.1111/jnc.13622>
- Rabinovici, G. D., & Miller, B. L. (2010). Frontotemporal Lobar Degeneration: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management. *CNS Drugs*, 24(5), 375-398. <https://doi.org/10.2165/11533100-000000000-00000>
- Rademakers, R., Cruts, M., & van Broeckhoven, C. (2004). The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Human Mutation*, 24(4), 277-295. <https://doi.org/10.1002/humu.20086>
- Rankin, K. P. (2021). Measuring Behavior and Social Cognition in FTL D. *Frontotemporal Dementias*, 51-65. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_4
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., ... Miller, B. L. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134(9), 2456-2477. <https://doi.org/10.1093/brain/awr179>
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simón-Sánchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., Schymick, J. C., Laaksovirta, H., van Swieten, J. C., Myllykangas, L., Kalimo, H., Paetau, A., Abramzon, Y., Remes, A. M., Kaganovich, A., Scholz, S. W., Duckworth, J., Ding, J., Harmer, D. W., ... Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, 72(2), 257-268. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.09.010>
- Roberts, J. S., Patterson, A. K., & Uhlmann, W. R. (2020). Genetic testing for neurodegenerative diseases: Ethical and health communication challenges. *Neurobiology of Disease*, 141, 104871. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104871>
- Roberts, J. S., & Uhlmann, W. R. (2013). Genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: Ethical and practice issues. *Progress in Neurobiology*, 110, 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.02.005>
- Roberts, M., Sevastou, I., Imaizumi, Y., Mistry, K., Talma, S., Dey, M., Gartlon, J., Ochiai, H., Zhou, Z., Akasofu, S., Tokuhara, N., Ogo, M., Aoyama, M., Aoyagi, H., Strand, K., Sajedi, E., Agarwala, K. L., Spidel, J., Albone, E., ... de Silva, R. (2020). Pre-clinical characterisation of E2814, a high-affinity antibody targeting the microtubule-binding repeat domain of tau for passive immunotherapy in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathologica Communications*, 8(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s40478-020-0884-2>
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*, 128(11), 2612-2625. <https://doi.org/10.1093/brain/awh628>

- Saracino, D., & Le Ber, I. (2021). Clinical Update on C9orf72: Frontotemporal Dementia, Amyotrophic Lateral Sclerosis, and Beyond. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1281, 67-76. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_5
- Schneider, L. S., Bateman, R. J., Clifford, D. B., McDade, E., Wang, G., Llibre-Guerra, J. J., Li, Y., Mills, S., Santacruz, A., Sachdev, P., Li, D. J., O'Sullivan, S., Yagi, T., Koyama, A., Irizarry, M. C., & Reyderman, L. (2021). The design of Dominantly Inherited Alzheimer Disease Trial of the anti-tau antibody, E-2814, on the DIAN-TU Tau Next Generation Platform. *Alzheimer's & Dementia*, 17(S5), e057320. <https://doi.org/10.1002/alz.057320>
- Seelaar, H., Kamphorst, W., Rosso, S. M., Azmani, A., Masdjedi, R., de Koning, I., Maat-Kievit, J. A., Anar, B., Donker Kaat, L., Breedveld, G. J., Dooijes, D., Roze-muller, J. M., Bronner, I. F., Rizzu, P., & van Swieten, J. C. (2008). Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology*, 71(16), 1220-1226. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72>
- Shinagawa, S., Nakajima, S., Plitman, E., Graff-Guerrero, A., Mimura, M., Nakayama, K., & Miller, B. L. (2015). Non-pharmacological management for patients with frontotemporal dementia: A systematic review. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 45(1), 283-293. <https://doi.org/10.3233/JAD-142109>
- Sirkis, D. W., Geier, E. G., Bonham, L. W., Karch, C. M., & Yokoyama, J. S. (2019). Recent advances in the genetics of frontotemporal dementia. *Current genetic medicine reports*, 7(1), 41-52. <https://doi.org/10.1007/s40142-019-0160-6>
- Snowden, J., Griffiths, H., & Neary, D. (1994). Semantic dementia: Autobiographical contribution to preservation of meaning. *Cognitive Neuropsychology*, 11(3), 265-288. <https://doi.org/10.1080/02643299408251976>
- Snowden, J. S., Neary, D., & Mann, D. M. A. (2002). Frontotemporal dementia. *British Journal of Psychiatry*, 180(2), 140-143. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.2.140>
- Steketee, R. M. E., Meijboom, R., Bron, E. E., Osse, R. J., de Koning, I., Jiskoot, L. C., Klein, S., de Jong, F. J., van der Lugt, A., van Swieten, J. C., & Smits, M. (2016). Structural and functional brain abnormalities place phenocopy frontotemporal dementia (FTD) in the FTD spectrum. *NeuroImage: Clinical*, 11, 595-605. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.03.019>
- Suter, S. M. (2018). GINA at 10 years: The battle over «genetic information» continues in court. *Journal of Law and the Biosciences*, 5(3), 495-526. <https://doi.org/10.1093/jlb/lbz002>
- Tanabe, H., Ikeda, M., & Komori, K. (1999). Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration—Based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10 Suppl 1, 50-54. <https://doi.org/10.1159/000051213>
- Trahan, M. A., Kuo, J., Carlson, M. C., & Gitlin, L. N. (2014). A systematic review of strategies to foster activity engagement in persons with dementia. *Health Education & Behavior: The Official Publication of the Society for Public Health Education*, 41(1 Suppl), 70S-83S. <https://doi.org/10.1177/1090198114531782>
- Valente, E. S., Caramelli, P., Gambogi, L. B., Mariano, L. I., Guimarães, H. C., Teixeira, A. L., & de Souza, L. C. (2019). Phenocopy syndrome of behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 11, 30. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0483-2>

- Van Mossevelde, S., Engelborghs, S., van der Zee, J., & Van Broeckhoven, C. (2018). Genotype-phenotype links in frontotemporal lobar degeneration. *Nature Reviews. Neurology*, 14(6), 363-378. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0009-8>
- Volkmer, A., Rogalski, E., Henry, M., Taylor-Rubin, C., Ruggero, L., Khayum, R., Kindell, J., Gorno-Tempini, M. L., Warren, J. D., & Rohrer, J. D. (2020). Speech and language therapy approaches to managing primary progressive aphasia. *Practical Neurology*, 20(2), 154-161. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-001921>
- Wang, J., Wang, B., & Zhou, T. (2022). The Advance on Frontotemporal Dementia (FTD)'s Neuropathology and Molecular Genetics. *Mediators of Inflammation*, 2022, e5003902. <https://doi.org/10.1155/2022/5003902>
- Woolley, J. D. (2007). *Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia*. 10.
- Woolley, J. D., Khan, B. K., Murthy, N. K., Miller, B. L., & Rankin, K. P. (2011). The Diagnostic Challenge of Psychiatric Symptoms in Neurodegenerative Disease: Rates of and Risk Factors for Prior Psychiatric Diagnosis in Patients With Early Neurodegenerative Disease. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(02), 126-133. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06382oli>
- Zapata-Restrepo, L., Rivas, J., Miranda, C., Miller, B. L., Ibanez, A., Allen, I. E., & Possin, K. (2021). The Psychiatric Misdiagnosis of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in a Colombian Sample. *Frontiers in Neurology*, 12, 729381. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.729381>