

## Perfil neuropsicológico de la degeneración lobar frontotemporal

### *Neuropsychological profile of frontotemporal lobar degeneration*

M.M. Carmona-Abellán, M.R. Luquin, I. Lamet, N. Pujol Giménez,  
P. Esteve-Belloch, M. Rivero

#### RESUMEN

La degeneración lobar frontotemporal engloba tres síndromes diferentes, que comparten características clínicas y patológicas comunes, dificultando así su diagnóstico en estadios iniciales. Se incluyen en este grupo las tres variantes de la demencia frontotemporal, el síndrome corticobasal y el síndrome de parálisis supranuclear progresiva. Se ha llevado a cabo una revisión del perfil neuropsicológico de cada uno de los síndromes, que permita clarificar las características fundamentales que los definen y ayudar a diferenciarlos de otras demencias.

Se ha hecho una revisión de los diferentes trabajos publicados en la literatura al respecto, describiendo las características clínicas, patológicas y los hallazgos de imagen fundamentales de cada entidad para describir de manera exhaustiva los hallazgos en los diferentes dominios neuropsicológicos y su progresión.

Aunque existe un solapamiento entre los síndromes que conforman la degeneración lobar frontotemporal, la comparación del perfil neuropsicológico de las mismas entre sí y frente a otras demencias permite establecer características propias de su perfil neuropsicológico para llevar a cabo un diagnóstico diferencial.

**Palabras clave.** Demencia frontotemporal. Neuropsicología. Dominios cognitivos. Parkinsonismos. Test neuropsicológico.

#### ABSTRACT

Frontotemporal lobar degeneration encompasses three different syndromes, with clinical and pathological commonalities, making diagnosis difficult in early stages. Three subtypes are recognized: frontotemporal dementia and its three variants, corticobasal syndrome and supranuclear palsy syndrome. The objective of this study is to review the neuropsychological features of each syndrome in order to differentiate amongst subtypes as well as from other forms of dementia.

We review multiple studies from the literature, highlighting the main clinical features, neuropathology and changes in brain imaging of each syndrome. Subsequently, we describe the neuropsychological profile compared to other dementias, and how it progresses over time.

Although there is an overlap amongst the different subtypes of frontotemporal lobar degeneration, neuropsychological profiles can help identify subtypes and discriminate frontotemporal lobar degeneration from other forms of dementia.

**Keywords.** Frontotemporal dementia. Neuropsychology. Cognitive Domains. Parkinsonism. Neuropsychological test.

*An. Sist. Sanit. Navar.* 2015; 38 (1): 79-92

Clínica Universidad de Navarra. Departamento de Neurología. Pamplona

Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses.

Recepción: 20 de agosto de 2014

Aceptación provisional: 22 de octubre de 2014

Aceptación definitiva: 3 de noviembre de 2014

#### Correspondencia:

María del Mar Carmona-Abellán

Clínica Universidad de Navarra

Departamento de Neurología

Avenida Pío XII, 36.

31008 Pamplona. Navarra

E-mail: mcabellan@unav.es

## INTRODUCCIÓN

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un término que engloba un grupo heterogéneo de enfermedades neuropatológicamente caracterizadas por la presencia de inclusiones proteicas anormales en el citoplasma o en el núcleo de neuronas y células gliales<sup>1</sup>. En el momento actual, se distinguen tres grandes grupos según el tipo de proteína identificada en las inclusiones celulares: la DLFT con inclusiones de la proteína asociada al microtúbulo, tau (DLFT-tau), la DLFT con inclusiones compuestas por la proteína fijadora del ADN TAR 43 (DLFT-TDP) y la DLFT asociada a la proteína fusionada en el sarcoma (DLFT-FUS)<sup>2,3</sup>. De los casos con un diagnóstico histológico de DLFT, casi la mitad son una DLFT-tau, el 40% una DLFT-TDP, y el 5-10% restante, presentan una DLFT-FUS<sup>2,4</sup>. En torno a un 2 % de los pacientes quedan fuera de esta clasificación, ya que no forman parte de ninguno de estos tres grupos (DLFT-otros)<sup>3</sup>. Genéticamente es un grupo también heterogéneo; se han identificado numerosos genes causantes, de entre los cuales los más importantes son los que codifican para proteína tau asociada a los microtúbulos (MAPT) y progranulina (GRN)<sup>5</sup>, y la expansión del cromosoma 9 (C9ORF72), como causa más frecuente de DFT asociada a esclerosis lateral amiotrófica, tanto esporádica como familiar.

Estos grupos neuropatológicos engloban síndromes clínicos diversos<sup>6</sup> que incluyen: las tres variantes clínicas de la demencia frontotemporal (DFT), la variante conductual de la DFT (vcDFT), la afasia progresiva no fluente (APNF) y la demencia semántica (DS), así como el síndrome de la parálisis supranuclear progresiva (SPSP) y el síndrome corticobasal (SCB). En algunos casos los pacientes con DFT presentan también características clínicas de enfermedad de motoneurona (EMN); en estos casos el diagnóstico sindrómico es el de DFT-EMN.

La DFT se caracteriza principalmente por la presencia de alteraciones cognitivas (disfunción ejecutiva y/o del lenguaje) y conductuales, mientras que el SCB y el SPSP se caracterizan por la presencia

de un parkinsonismo atípico. No obstante, se observan casos en los que existe un solapamiento entre las distintas entidades mencionadas, dificultando el diagnóstico en las fases iniciales de la enfermedad. Algunos autores han llegado a postular que existe un *continuum* entre estos síndromes clínicos caracterizados por la presencia de deterioro cognitivo y parkinsonismo<sup>7</sup>. La investigación de tests que definan el patrón neuropsicológico y permitan un diagnóstico precoz ha mostrado cómo los dominios más afectados en la DLFT frente a la EA son el lenguaje y la atención<sup>8</sup>. No obstante es crítica la búsqueda de tests cuyo resultado ayude en la caracterización de las diferentes entidades de la DLFT en estadios iniciales. El objetivo de este artículo es revisar el patrón neuropsicológico de cada una de las entidades clínicas que se engloban dentro del concepto de la DLFT a partir de la literatura publicada más relevante sobre esta materia y dilucidar cuáles son las características neuropsicológicas que permiten diferenciar las distintas entidades entre sí y con la EA.

El objetivo de nuestro trabajo fue el de seleccionar trabajos bien diseñados, con diferentes grupos de pacientes definidos según criterios diagnósticos, sin límite de edad, duración de la enfermedad ni del tratamiento, en los que se hubieran llevado a cabo tests neuropsicológicos para el estudio de diferentes dominios cognitivos.

## IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de los estudios publicados hasta mayo de 2014 en inglés o español. La búsqueda se realizó incluyendo citas bibliográficas indexadas en la base de datos de MEDLINE, en revistas relevantes, seleccionando artículos referenciados con los siguientes términos: demencia frontotemporal, degeneración lobar frontotemporal, perfil neuropsicológico, parkinsonismo y comportamiento.

Dos autores diferentes llevaron a cabo la búsqueda, eliminando publicaciones se-

leccionadas por duplicado y escogiendo estudios relevantes en base al resumen de los trabajos. Se obtuvo un total de 45 trabajos. En todos los trabajos se revisó el texto completo para la consulta de tablas y detalles de los estudios.

Inicialmente se llevó a cabo una recogida de los datos relevantes de cada trabajo, incluyendo el número de pacientes de cada grupo, número de grupos, test neuropsicológicos empleados, rediseño del estudio, puntuaciones obtenidas y comparaciones entre grupos realizadas. A partir de dicha tabla se recogieron los resultados finales descritos en cada trabajo y se llevó a cabo la revisión que a continuación se desarrolla, teniendo en cuenta los diferentes grupos de pacientes (Degeneración lobar frontotemporal y sus variantes, enfermedad de Alzheimer y controles) y separándolos por dominios cognitivos.

## VARIANTE CONDUCTUAL DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La variante conductual de la DFT (vcDFT) constituye al menos la mitad de los casos de DFT. Se caracteriza por una pérdida progresiva de habilidades interpersonales y/o de las funciones ejecutivas, con pérdida de la capacidad de respuesta emocional y aparición de alteraciones de comportamiento que incluyen desinhibición, obsesiones, estereotipias y alteraciones en el patrón de alimentación. La amnesia severa y precoz y la desorientación espacial son criterios de exclusión de esta entidad<sup>9</sup>.

La vcDFT es histopatológicamente heterogénea. Aproximadamente, la mitad de los pacientes tienen una histopatología tipo DLFT-tau, mientras que la otra mitad tienen una DLFT-TDP<sup>10</sup>. Por otro lado, los pacientes con una vcDFT de inicio muy temprano se pueden asociar a DLFT-FUS<sup>11</sup>. Los casos de vcDFT presentan una atrofia de la corteza frontal medial anterior, así como de la ínsula, cíngulo anterior y lóbulo temporal anterior<sup>12-13</sup>. Las pruebas de neuroimagen funcional como la tomografía de emisión de positrones con <sup>18</sup>F-desoxiglucosa (PET-

FDG) muestran un hipometabolismo de la corteza frontal medial, seguido de la frontolateral y la corteza temporal anterior, con una progresión antero-posterior<sup>12,14</sup>. Estos hallazgos de neuroimagen se han incorporado recientemente a los criterios diagnósticos de la DFT<sup>9</sup>.

En la valoración de la capacidad cognitiva global con pruebas como la *Mattis Dementia Rating Scale* (MDRS) o el test del reloj<sup>15</sup>, los pacientes con vcDFT obtienen mejores resultados que los pacientes con EA.

## Memoria

En los tests que valoran la memoria episódica verbal y visual, los pacientes con vcDFT obtienen mejores puntuaciones que los sujetos con EA<sup>15-18</sup>. No obstante, en algunos trabajos, hasta un 10 % de los pacientes con una vcDFT confirmada mediante necropsia tienen afectación de la memoria episódica en estadios iniciales<sup>10,19-20</sup>, evidenciándose así que puede existir un solapamiento del patrón cognitivo de la EA y la DFT en determinados casos<sup>21</sup>.

## Función ejecutiva

Estudios que comparan la vcDFT, DS, EA y controles sanos muestran una mayor afectación de la función ejecutiva y la atención en la vcDFT, frente a la mayor afectación de memoria episódica en EA<sup>18,22</sup>. No obstante, no todos los estudios muestran unanimidad en cuanto a la mayor afectación de la función ejecutiva en los pacientes con la vcDFT. De hecho, Giovagnoli y col. no encontraron diferencias significativas en la función ejecutiva entre un grupo de pacientes con vcDFT y otro con EA, utilizando pruebas como la Torre del Londres, el test de Weigl o la parte B del *Trail Making Test* (TMT)<sup>17</sup>. Estas discrepancias podrían deberse al pequeño tamaño muestral o las diferencias en los tests utilizados.

Recientemente, se ha publicado un estudio que compara el patrón de afectación frontal de pacientes con vcDFT y PSP, sin encontrar diferencias significativas. Estos

autores<sup>23</sup>, no obstante, abogan por un mecanismo de afectación frontal diferente en ambos casos, aun compartiendo un patrón neuropsicológico, siendo las lesiones más extensas y resultado del daño de circuitos córtico-subcorticales en el caso de la PSP.

## **Función visuoespacial**

Las habilidades visuoespaciales, medidas mediante tests como la copia de una figura o el ensamblaje de bloques, están conservadas en la vcDFT hasta los estadios más avanzados<sup>15</sup>, a diferencia de los pacientes con EA. De manera que si se compara la afectación de dominios frontales-ejecutivos, medida por la Frontal Assessment Battery (FAB), frente a la afectación posterior-perceptual, medida por la Perceptual Assessment Battery (PAB) –compuesta por secciones de integración visual, figuras y habilidades espaciales–, se observa que en los pacientes con la vcDFT predomina la afectación frontal y en pacientes con EA, predomina la afectación posterior<sup>24</sup>.

## **Praxias**

Es interesante el trabajo de Giovagnoli y col<sup>17</sup> en el que los pacientes con EA presentan mayor dificultad en la realización de praxias constructivas, comparados con la vcDFT, resultado ya observado por el grupo de Perri y col<sup>25</sup>, en el que los pacientes con la vcDFT realizaron mejor la copia de la figura de Rey y, concluyen que es este test, junto con la fluencia verbal, el que consigue discriminar de manera más fiable entre la EA y la vcDFT.

## **Lenguaje**

En cuanto al lenguaje, hay datos contradictorios en los estudios publicados. Rascovsky y col objetivan que los pacientes con una vcDFT obtienen peores puntuaciones en fluencia verbal fonética que los pacientes con EA<sup>15</sup>, mientras que Giovagnoli y col no encuentran diferencias entre ambas entidades<sup>17</sup>. De nuevo estas diferencias podrían deberse a la diferencia en el

tamaño muestral, la diferencia en los tests utilizados o a la realización de un análisis retrospectivo.

En este sentido, Thompson y col<sup>26</sup> encontraron que los errores en pacientes con vcDFT fueron consecuencia de la perseverancia, la confabulación y de una menor organización.

## **Conducta**

Los síntomas conductuales son un rasgo característico de la DFT-vc y es por esto que en numerosos trabajos se han utilizado escalas de comportamiento, como el NPI, para estudiar la prevalencia de estos síntomas en pacientes con DFT-vc frente a EA. Las alteraciones conductuales son más prevalentes en el grupo de pacientes con vcDFT y entre ellas, la desinhibición, euforia y la apatía son las más frecuentes<sup>25</sup>.

## **DEMENCIA SEMÁNTICA**

La DS constituye aproximadamente un 25-33% de los casos de DFT. Se caracteriza clínicamente por una alteración progresiva de la memoria semántica, que afecta inicialmente al conocimiento de las palabras. Los pacientes presentan un lenguaje fluido con evidente anomia, empobrecimiento del vocabulario y dificultad para la comprensión de las palabras<sup>27</sup>. La información visual y otros dominios no verbales se afectan tardíamente, apareciendo prosopagnosia y agnosia visual. Las alteraciones conductuales son sutiles e incluyen depresión, desinhibición, apatía y/o irritabilidad. Los cambios en la conducta alimentaria son frecuentes, sobre todo con apetencia por lo dulce o restricción de los gustos culinarios. Hasta el 75 % de los casos con una DS se asocian a una DLFT-TDP<sup>28</sup>, y el resto, a una DLFT-tau. Los pacientes con una DS muestran en la neuroimagen estructural una atrofia temporal antero-inferior asimétrica<sup>29</sup>, con mayor frecuencia izquierda (aproximadamente tres veces más frecuente). En casos en los que predomina una atrofia del lóbulo temporal derecho sobre el izquierdo, la presentación clínica se caracteriza por la

presencia de prosopagnosia y alteraciones del comportamiento (denominándose variante temporal derecha de la DS). Los estudios de neuroimagen con PET-FDG que comparan pacientes con DS frente a controles sanos muestran un hipometabolismo temporal anterior de predominio izquierdo, y en la región orbitofrontal de manera bilateral<sup>30-31</sup>.

Como se ha mencionado previamente, una de las características clínicas fundamentales de la DS es la anomia, que se pone de manifiesto por la falta de palabras que son reemplazadas por términos más generales, en un discurso gramaticalmente correcto y adecuadamente pronunciado. El conocimiento semántico es pobre<sup>28</sup>. La comprensión parece no estar afectada, salvo que existan palabras complejas, las cuales pueden repetirse pero no definirse. Precisamente, estos fueron los hallazgos fundamentales descritos por Hodges y cols<sup>32</sup> al estudiar esta entidad en 5 pacientes. Posteriormente,<sup>33</sup> este mismo autor comparó pacientes con DS, EA, vCDFT y controles, definiendo un perfil neuropsicológico para cada grupo, de manera que los pacientes con DS mostraban un deterioro marcado de la memoria semántica y anomia frente al grupo de EA y vCDFT. Estudios posteriores que también han comparado el rendimiento cognitivo de los pacientes con DS frente a EA, vCDFT y sujetos control han obtenido resultados similares<sup>18,24</sup>. El rendimiento cognitivo de pacientes con DS ha sido comparado en otros trabajos frente a sujetos con EA y otras entidades del espectro de la DLFT, como la DCB y la APNF. Nuevamente, los pacientes con DS mostraban una mayor afectación de la memoria semántica, la denominación, la definición de palabras y la fluencia verbal con respecto a estos grupos de pacientes<sup>16</sup>.

### **AFASIA PROGRESIVA NO FLUENTE**

La APNF se caracteriza por una pérdida progresiva del lenguaje. Más específicamente, los pacientes muestran un discurso poco fluido, agramatismo y un lenguaje telegráfico con parafasias fonéticas<sup>27</sup>. En algunos pacientes, acompañando a la afa-

sia, se puede observar una apraxia del habla. Este trastorno se define como una alteración en la programación y en la planificación motora del habla, que da lugar a una incapacidad para llevar a cabo los movimientos necesarios para elaborar el discurso, en ausencia de dificultad para realizar movimientos orales no necesarios para el mismo. Con la evolución de la enfermedad se pueden encontrar signos parkinsonianos como rigidez y bradicinesia<sup>34-35</sup>, así como disartria, distonía o fenómeno del miembro ajeno. El 70 % de los pacientes con una APNF muestran una DLFT-tau<sup>36</sup>, sobre todo en los casos con apraxia del habla. Aunque menos frecuente, hay casos asociados a DLFT-TDP y hasta en un 30 % se puede encontrar patología tipo Alzheimer. Los estudios de neuroimagen estructural muestran una atrofia cerebral afectando fundamentalmente a la región posterior fronto-insular izquierda<sup>12</sup>, área en la que se observa un hipometabolismo en los estudios con PET-FDG.

Los pacientes con APNF obtienen peores puntuaciones que los sujetos con EA en pruebas de memoria de trabajo y de control ejecutivo, como se demuestra en test de fluencia verbal y repetición de dígitos, mientras que su rendimiento es mejor en pruebas de memoria episódica y tareas visuoespaciales<sup>16,37</sup>.

### **SÍNDROME DE LA PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA**

El término SPSP se reserva actualmente para el diagnóstico clínico de los pacientes que presentan una sintomatología caracterizada por inestabilidad postural temprana con parálisis supranuclear de la mirada vertical, disartria y disfagia pseudobulbares, un síndrome rígido-acinético con escasa respuesta a la levodopa y disfunción frontal grave<sup>38</sup>. Por otro lado, el término PSP se reserva para el diagnóstico anatómopatológico, caracterizado por pérdida neuronal, gliosis y la presencia de ovillos neurofibrilares formados por agregados de tau e inclusiones oligodendrogiales, con afectación predominante de los ganglios

basales y el troncoencéfalo<sup>39</sup>. El grupo de Lees y Williams abogan por definir diferentes entidades clínicas para evitar términos como el de PSP-atípica. De manera que diferencian entre síndrome de Richardson, la forma clásica y PSP-parkinsonismo, PSP-acinesia pura y *freezing* de la marcha, PSP-síndrome corticobasal y PSP-afasia progresiva no fluente, según los síntomas que la acompañan. Existe una muy buena asociación clínico-patológica entre la DLFT-tau y el SPSP<sup>36</sup>, aunque en una minoría de casos de SPSP se ha descrito patología TDP-43<sup>40</sup>. En cuanto a la patología molecular, la PSP, al igual que la DCB, es una taupatía de la forma de 4 repeticiones (4R). La resonancia magnética (RM) de pacientes con un SPSP suele mostrar una atrofia bilateral de estructuras profundas como el tálamo, el hipocampo, el globo pálido y el troncoencéfalo. En la PET-FDG se observa un hipometabolismo de la corteza prefrontal, el estriado, el mesencéfalo y el tálamo<sup>41-42</sup>. En los pacientes con un SPSP y evidente alteración cognitiva, se ha observado un mayor grado de atrofia e hipometabolismo frontal en la RM y la PET-FDG, respectivamente. Recientemente se ha publicado el papel del PET <sup>18</sup>F-FDDNP como método de cuantificación y localización *in vivo* de los agregados de tau en SPSP, presentes en áreas subcorticales (estriado, tálamo, subtálamo, troncoencéfalo y sustancia blanca cerebelosa)<sup>43</sup>.

Las alteraciones conductuales que con más frecuencia se observan en pacientes con SPSP, al igual que en sujetos con SCB o enfermedad de Parkinson (EP), son la depresión y la ansiedad, seguidos por la apatía y las alteraciones del sueño<sup>44</sup>. Yatabe y col<sup>45</sup> compararon los síntomas neuropsiquiátricos de pacientes con SPSP y DFT sin observar diferencias significativas en las puntuaciones totales o en las subescalas del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) entre ambos grupos de pacientes. Ambos grupos obtuvieron un perfil similar en apatía, comportamiento, desinhibición y en comportamiento antisocial. No obstante, las puntuaciones fueron significativamente más bajas en pacientes con SPSP en el inventario de estereotipias total (SRI), espe-

cialmente en los ítems de comportamiento en ingesta y cocina.

Las características del déficit cognitivo del SPSP fueron descritas por Steele y col en 1964<sup>46</sup>, quien encontró que estos pacientes presentaban alteraciones de memoria y recuerdo, cálculo, pensamiento abstracto, atención, comprensión y apraxia, asociados a confusión, cambios en el comportamiento y en la personalidad, que podían llegar a preceder al trastorno del movimiento. Posteriormente, Albert y col definieron la enfermedad como una demencia subcortical en ausencia de afasia, apraxia o agnosia<sup>47</sup>. Las alteraciones cognitivas de los pacientes con SPSP son similares a las que presentan los pacientes con disfunción frontal, con olvidos aunque con preservación de la memoria a corto plazo y la memoria implícita<sup>48</sup>. En la valoración cognitiva global, medida con tests como el MMSE, la *Dementia Rating Scale* o la *Addenbrocke's Cognitive Examination*, los pacientes con SPSP puntúan mejor que los pacientes con EA<sup>49</sup>.

## Memoria

Los pacientes con un SPSP, presentan una alteración leve en el recuerdo libre y en la memoria remota, mientras que el reconocimiento se encuentra preservado<sup>50</sup>. La alteración de la memoria a largo plazo mejora significativamente con claves y, por lo tanto, se debe a la dificultad para acceder a la información<sup>51</sup>.

## Función ejecutiva

La afectación frontal en el SPSP es temprana<sup>52</sup>, como lo demuestran las alteraciones que se observan al utilizar el inventario de comportamiento frontal en pacientes con esta entidad clínica<sup>53</sup>. Aunque inicialmente los tests de atención y orientación son normales, otras tareas más complejas como planificación, abstracción o razonamiento están alteradas<sup>54</sup>. Se observan también alteraciones en el razonamiento no verbal, como las matrices de Raven<sup>55-56</sup>, o el test de semejanzas. Una característica fun-

damental del deterioro cognitivo del SPSP es el enlentecimiento en el procesamiento de la información, con el consiguiente aumento en la latencia de respuesta. Este enlentecimiento se correlaciona con el rendimiento en tests frontales como el Wisconsin, pero no con la bradicinesia característica de esta entidad clínica<sup>57-58</sup>. Los estudios que comparan sujetos con un SPSP con otras entidades que cursan con parkinsonismo como la EP o la atrofia multisistémica (AMS) muestran que los primeros rinden peor en tareas ejecutivas. En este sentido, Paviour y col<sup>59</sup> observaron peores puntuaciones en los sujetos con SPSP frente a otros parkinsonismos utilizando la FAB; más aún, con la progresión de la enfermedad, la caída en los rendimientos en pruebas de función ejecutiva es significativamente mayor en el SPSP<sup>50</sup>.

### **Función visuoespacial**

Los pacientes con SPSP, comparado con sujetos con EP o AMS, presentan rendimientos bajos en tareas visuoespaciales, utilizando pruebas de velocidad (búsqueda visual) o en el test de orientación de líneas del Benton<sup>55</sup>. Con la progresión de la enfermedad, se evidencia un empeoramiento significativamente mayor en este dominio área cognitiva en pacientes con SPSP con respecto a pacientes con EP<sup>55</sup>.

### **Lenguaje**

La alteración del lenguaje que tienen los pacientes con SPSP, al igual que los pacientes con SCB, se caracteriza por un discurso limitado a frases cortas o palabras aisladas aunque gramaticalmente correcto y sin parafasias. La apraxia del habla, que se puede encontrar en pacientes con APNF, se ha descrito también como manifestación de enfermedades degenerativas como la DCB y la PSP<sup>60</sup>, en ausencia de afasia. En fluencia verbal los pacientes con SPSP tienen un importante deterioro, sobre todo con clave fonética más que con semántica<sup>59</sup>, siendo peor el rendimiento, comparado con el de la EP o la AMS<sup>55</sup>.

### **SÍNDROME CORTICOBASAL**

El término síndrome corticobasal, al igual que en el anterior apartado con el SPSP, se reserva para el diagnóstico clínico de pacientes que presentan un síndrome rígido-bradicinético asimétrico que no mejora con la administración de levodopa, asociado a determinados signos corticales como apraxia de las extremidades, mioclonías reflejas o fenómeno de la mano ajeno, ipsilaterales al parkinsonismo. En estos sujetos también suelen aparecer otros trastornos del movimiento como distonía o temblor de acción, así como inestabilidad postural, signos de afectación de la vía piramidal o alteraciones oculomotoras. El SCB se asocia con frecuencia a la DLFT-tau, fundamentalmente a la DCB, aunque también existen casos con patología tipo PSP o tipo enfermedad de Pick<sup>36</sup>. No obstante, se han descrito casos con patología Alzheimer o con inclusiones TDP<sup>61-64</sup>. Los pacientes con SCB muestran una atrofia asimétrica frontal, sobre todo del área motora suplementaria y corteza premotora, asociada o no a atrofia del lóbulo parietal y con menor frecuencia temporal. El patrón característico en la PET-FDG es un hipometabolismo contralateral al lado afectado clínicamente, con afectación predominante de la región parieto-temporal, prefrontal, cíngulo, corteza motora, caudado y tálamo<sup>41</sup>. Por otra parte, el término degeneración corticobasal (DCB) se reserva para el diagnóstico anatomopatológico caracterizado por depósitos de proteína tau y cuya expresión clínica es variable. Hasta el momento los criterios clínicos más extendidos para el diagnóstico de la DCB eran los de la *Movement Disorders Society*<sup>65</sup>. Recientemente, se han publicado los nuevos criterios diagnósticos de la DCB en los que se distinguen dos categorías (probable y posible) y cuatro fenotipos clínicos asociados a la DCB (SCB, síndrome frontal comportamental-espacial, APNF y el SPSP)<sup>66</sup>.

Las alteraciones cognitivo-conductuales son frecuentes en el SCB. La alteración del comportamiento de los pacientes con SCB es similar a la que se observa en los pacientes con la vDFT. Litvan y col, utili-

**Tabla 1.** Estudios que comparan el perfil neuropsicológico de las variantes de DLFT entre sí y con otras demencias.

Autor, año de publicación	Número de pacientes	Dominios evaluados	Tests utilizados	Resultados	Datos complementarios
Grossman <sup>40</sup> , 1996	116 EA, DV, DFT, Controles	Rendimiento cognitivo global Lenguaje Memoria	MMSE Juicio de categorías de palabras y dibujos Comprensión y repetición de frases Lectura, Fluencia verbal por categorías Denominación por confrontación Memoria de lista de palabras	DFT < procesamiento gramatical EA < juicio de palabras y significados de dibujo DV = controles, comprensión	
Hodges <sup>23</sup> , 1999	9 DFT 9 DS 9 EA 9 controles	Memoria episódica y semántica Habilidad visuoespacial Fluencia verbal	N/A	DFT < m episódica y fluencia verbal EA < m episódica y semántica < visuoespacial DS < m semántica y anomia	
Perry-Hodges <sup>24</sup> , 2000	10 DFT 5 DS 10 EA-precoc 10 Controles	Memoria episódica, semántica y de trabajo Habilidad visuoespacial F. ejecutiva	Test Weschler, Figura de Rey, Warrington abreviado, Denominación de Graded, Pirámides, Palm Trees, Fluencia semántica, VOSP, Dígitos, Stroop, TEA-atención, Wisconsin, tarea dual de Della Sala y col	DFT < atención y F. ejecutiva EA: amnesia DS < m semántica	
Rascovsky <sup>15</sup> , 2002	14 DFT 28 EA	Fluencia verbal Habilidad visuoespacial Memoria Atención	Boston (30 items) Fluencia verbal fonética y semántica Bloques del Weschler-niños Subescala de memoria del MDRS	DFT < fluencia semántica y fonética EA < MDRS, block-design y test del reloj	DFT afectación frontal EA afectación temporal medial y parietal
Kramer <sup>18</sup> , 2003	21 DFT 14 DS 30 EA 25 controles	M. episódica M. trabajo Memoria visual F. ejecutiva Razonamiento abstracto Lenguaje	Aprendizaje verbal de California abreviado, Dígitos atrás, Figura de Rey-Osterrieth, Fluencia con D y animales, Inhibición de respuesta Flexibilidad mental, TMT modificado Cálculo, Boston	DFT < dígitos atrás, F ejecutiva EA < m. visual y episódica EA-DS < m. verbal DS < Boston	Restrospectivo Utiliza criterios de DLFT de Neary et al. 1998
Perri <sup>25</sup> , 2005	19 DFT 39 EA	Praxias Lenguaje M. verbal y visuoespacial Función ejecutiva Comportamiento	Figura de Rey-A, Boston Recuerdo inmediato y diferido Recuerdo de la figura de Rey inmediato y diferido NPI	- Copia Rey-A - Fluencia-FAS y - Apatía-NPI discriminan 73.3 % DFT-vc y el 94.7 % EA	Transversal
Libon <sup>16</sup> , 2007	108 DLFT (49 SOC/EXEC, 11 APNF, 19 DS, 29 SCB) 41 EA	M. episódica, m. trabajo y visual Habilidad visuoespacial Función ejecutiva Comportamiento	Dígitos Weschler-adultos Fluencia fonética y semántica Stroop, TMT-B, Copia de figura Aprendizaje de lista de palabras Boston	SOC/EXEC < comportamiento APNF < m trabajo/control ejecutivo EA < m. episódica SCB < m.visual/ visuoespacial	Screening PBAC, se correlaciona con MMSE como medida de severidad
Giovagnoli <sup>17</sup> , 2008	40 DFT 77 EA 91 sanos	Memoria Atención Habilidad visuoespacial Lenguaje Razonamiento abstracto	Figura Rey compleja, Dígitos, Cubo de Corsi, Torre de Londres, Weigl, TMT-A y B, Terminación de calles, Fluencia verbal, Matrices de Raven, Test de Token	No hay un patrón de afectación ejecutiva capaz de discriminar DFT-vc y EA EA < m. episódica, atención selectiva, visual, visuomotor y praxias	Datos retrospectivos recogidos entre 1999-2005

Autor, año de publicación	Número de pacientes	Dominios evaluados	Tests utilizados	Resultados	Datos complementarios
Soliveri <sup>59</sup> , 2000	23 AMS	Fluencia verbal	MMSE, Matrices de Raven	PSP < relato corto, fluencia, visual y Benton	Transcurridos 21 meses
	21 PSP	Habilidad visuoespacial	m. verbal de términos extensos	AMS < EP en el inicio	Datos de pacientes entre 1993-1996
	18 EP	Atención	Fluencia fonética, Reconocimiento visual	Evolución	
	Re-test		Benton, Cartas de Wisconsin (Nelson)	PSP < Nelson, atención, categorización	
	14 AMS			PSP-AMS < visual	
	11 PSP				
12 EP					
Thompson <sup>28</sup> , 2005	38 FTD,	Lenguaje	Boston, Reconocimiento de caras, repetición, comprensión de una frase, interpretación de una metáfora, identificación de líneas de un dibujo,	FTD < tareas frontales	Tipo de errores discrimina en ausencia de diferencias cuantitativas
	73 EA	Habilidad visuoespacial	reconocimiento de caras famosas, VOSP, construcción visual, recuerdo de caras de famosos, fluencia semántica, fonética con F. Weigl, descripción del comportamiento durante la realización de la prueba	Errores por falta de organización y por perseverancia	
		Memoria			
		Tareas ejecutivas			
Rosen <sup>78</sup> , 2002	30 DFT	Valoración global	MMSE, Discurso y lenguaje	Alteración conductual social, hiperoralidad, akinesia, ausencia de alteración perceptual y ausencia de amnesia clasifican: 93 % DLFT y 97 % EA	Retrospectivo
	(DS, APNF, DFT-vc)	Lenguaje	Deletreo de WORLD hacia atrás, Copia de pentágonos		Diferentes tests según el centro
	30 EA	Función ejecutiva	NPI		Confirmación anatomopatológica
		Comportamiento			

<: peor puntuación; DFT: Demencia Frontotemporal; EA: Enfermedad de Alzheimer; DS: Demencia semántica; APNF: Afasia progresiva no fluente; SOC/EXEC: variante social/ejecutiva; DFT-vc: Demencia frontotemporal variante comportamental; DV: Demencia vascular; AMS: Atrofia multisistema; PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva; m: memoria; VOSP: *Visual Object and Space Perception Battery*; Philadelphia Brief Assessment of Cognition (PBAC)

zando el NPI,<sup>67</sup> describieron sobre todo depresión, aunque también apatía, desinhibición, irritabilidad y ansiedad. La demencia como primera manifestación en pacientes con SCB ha sido descrita por varios autores<sup>68-69</sup> y, aunque durante años se consideró un criterio de exclusión para el diagnóstico del SCB/DCB<sup>70</sup>, en el momento actual apoya el diagnóstico<sup>71</sup>. En fases avanzadas hasta un 25 % de los pacientes con SCB tienen demencia. La memoria episódica parece estar alterada en aquellos pacientes con patología tipo DCB en el hipocampo<sup>68</sup> y probablemente se deba a alteraciones fronto-subcorticales que dificultan la codificación y el recuerdo. Estas dificultades en el recuerdo mejoran significativamente con claves semánticas, al igual que ocurre en pacientes con el SPSP<sup>72</sup>. No obstante, la memoria está menos afectada que las funciones frontales y el lenguaje.

### Función ejecutiva

La alteración cognitiva fundamental es una disfunción ejecutiva, seguida por las alteraciones del lenguaje. Al menos el 50% de los casos descritos de SCB tienen una disfunción lobar frontal con alteraciones en el comportamiento o bajas puntuaciones en tests frontales<sup>73-74</sup>. Los pacientes con SCB obtienen bajas puntuaciones en pruebas como el TMT-B, test de Stroop, fluencia verbal fonética y semántica. La afectación en tareas ejecutivas del SCB es mayor que la que presentan pacientes con EA y similar a la del SPSP<sup>72</sup>.

### Función visuoespacial

Las alteraciones visuoespaciales, medidas mediante la *Addenbrooke's Cognitive Examination*, son características de los pa-

cientes con el SCB, y ayudan a distinguirlo de otros parkinsonismos atípicos, como la AMS o la PSP, así como de los pacientes con EA<sup>49</sup>, ya que son los pacientes con SCB los que obtienen peores rendimientos. Las dificultades en la copia y el dibujo (apraxia visuo-constructiva), y en la escritura, son frecuentes en el SCB<sup>62,68</sup> como resultado de la afectación parietal.

## Lenguaje

En el lenguaje, los pacientes con SCB presentan inicialmente anomia y progresivamente desarrollan dificultades para la expresión del lenguaje, mientras que la comprensión está conservada<sup>75</sup>. La afasia aparece sobre todo en el curso de la enfermedad de los pacientes que debutan con síntomas cognitivos, aunque también tiene lugar en aquellos con inicio motor<sup>76</sup>, mientras que las puntuaciones en el rendimiento cognitivo global y en comportamiento son similares en ambos grupos de pacientes<sup>77</sup>. Además, en el estudio de McMonagle y col<sup>76</sup> se observó que la evolución de la afasia en los pacientes con SCB de inicio cognitivo es comparable a la de pacientes con APNF, no así a la de pacientes con EA. En relación con la lateralidad, teniendo en cuenta que la asimetría es una característica inherente a la DCB, se ha estudiado la posible relación entre la afectación motora del hemicuerpo derecho y la alteración del lenguaje. En este sentido no se han encontrado diferencias en las puntuaciones de los test de afasia (WAB) entre pacientes con inicio motor hemicorporal derecho o izquierdo, ni entre pacientes con mayor atrofia hemisférica derecha o izquierda<sup>76</sup>, aunque sí se encontró una predominancia entre pacientes con afectación motora derecha y afasia. Esta incongruencia podría deberse a un sesgo de selección, ya que acuden con más frecuencia a consulta de demencia y por tanto se estudia con más detalle la afasia en aquellos pacientes con mayor afectación de hemisferio izquierdo. Mientras que aquellos con bradicinesia hemicorporal izquierda con más frecuencia consultan en unidades de trastornos del movimiento. La falta de correlación entre

atrofia, acinesia y afasia, puede deberse a que aunque predomine la atrofia en un hemisferio, cierto grado de afectación del hemisferio contralateral puede ser suficiente para manifestarse clínicamente.

## CONSIDERACIONES FINALES

La DLFT es una entidad heterogénea con una expresión fenotípica muy variable, que incluye síndromes clínicos que se pueden solapar. La valoración cognitiva es fundamental para orientar el diagnóstico de estos pacientes en estadios iniciales. De hecho, cada uno de los síndromes clínicos descritos presenta un patrón neuropsicológico característico. En el caso de los pacientes con una vDFT predomina la alteración de la función ejecutiva<sup>24</sup>, con preservación de la memoria episódica, tanto en dominios verbales (p.e. listas de palabras) como no verbales (p.e. reproducción de una figura compleja). Es la afectación de la función ejecutiva y la menor afectación de la memoria el dato que con más precisión diferencia vDFT y EA. En la DS predomina un discurso fluido con empobrecimiento del lenguaje y evidente anomia. A diferencia de los pacientes con EA existe una relativa preservación de la memoria episódica. La APNF se caracteriza por una afectación del procesamiento gramatical, que se manifiesta por la escasa fluidez del discurso, agramatismo y parafasias fonéticas. Es la mayor afectación de memoria de trabajo y función ejecutiva lo que permite diferenciar los pacientes con APNF frente a la EA. El patrón cognitivo del SPSP se caracteriza por una afectación de la función ejecutiva desde estadios iniciales, en combinación con un enlentecimiento en el procesamiento de la información; mientras que la afectación de la memoria es leve y mejora con claves semánticas. En el SCB se afecta la función ejecutiva y el lenguaje, así como la función visuoespacial, fundamentalmente la copia y el dibujo, siendo este último aspecto importante en la distinción con otros parkinsonismos como el SPSP. De igual modo que ocurría en el SPSP existe una afectación del recuerdo, que mejora con claves, fundamentalmente semánticas.

En cuanto a la diferenciación entre DLFT y EA, los tests que discriminan entre ambas entidades y por tanto podrían predecir la progresión en estadios iniciales, son los de lenguaje y memoria y, concretamente el test de denominación por confrontación visual de Boston, el recuerdo y fluencia verbal.

En resumen, el perfil neuropsicológico de la DLFT ha sido estudiado en cada una de las variantes y existen estudios que las comparan entre sí y frente a otras entidades, fundamentalmente la EA (Tabla 1). Sin embargo, es necesario llevar a cabo estudios longitudinales que permitan conocer cuál es la evolución y qué rasgos están presentes desde el inicio para poder distinguir las distintas entidades de manera precoz.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SIEBEN A, VAN LANGENHOVE T, ENGELBORGH S, MARTIN JJ, BOON P, CRAS P et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353-372.
2. MACKENZIE IR, NEUMANN M, BIGIO EH, CAIRNS NJ, ALAFUZOFF I, KRIL J et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009; 117: 15-18.
3. MACKENZIE IR, NEUMANN M, BIGIO EH, CAIRNS NJ, ALAFUZOFF I, KRIL J et al. Nomenclature and nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 1-4.
4. HALLIDAY G, BIGIO EH, CAIRNS NJ, NEUMANN M, MACKENZIE IR, MANN DM. Mechanisms of disease in frontotemporal lobar degeneration: gain of function versus loss of function effects. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 373-382.
5. ROHRER JD, LASHLEY T, SCHOTT JM, WARREN JE, MEAD S, ISAACS AM et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2011; 134: 2565-2581.
6. TAIPA R, PINHO J, MELO-PIRES M. Clinico-pathological correlations of the most common neurodegenerative dementias. *Front Neurol* 2012; 3: 68.
7. ESPAY AJ, LITVAN I. Parkinsonism and frontotemporal dementia: the clinical overlap. *J Mol Neurosci* 2011; 45: 343-349.
8. YOSHIKAWA H, VONSATTEL JP, HONIG LS. Presenting neuropsychological testing profile of autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36: 279-289.
9. RASCOVSKY K, HODGES JR, KNOPMAN D, MENDEZ MF, KRAMER JH, NEUHAUS J et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-2477.
10. HODGES JR, DAVIES RR, XUERE B, CASEY B, BROE M, BAK TH et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399-406.
11. SNOWDEN JS, HU Q, ROLLINSON S, HALLIWELL N, ROBINSON A, DAVIDSON YS et al. The most common type of FTL-D-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 99-110.
12. AGOSTA F, CANU E, SARRO L, COMI G, FILIPPI M. Neuroimaging findings in frontotemporal lobar degeneration spectrum of disorders. *Cortex* 2012; 48: 389-413.
13. PAN PL, SONG W, YANG J, HUANG R, CHEN K, GONG QY et al. Gray matter atrophy in behavioral variant frontotemporal dementia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33: 141-148.
14. FRANCESCHI M, ANCHISI D, PELATI O, ZUFFI M, MATTARRESE M, MORESCO RM et al. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57: 216-225.
15. RASCOVSKY K, SALMON DP, HO GJ, GALASKO D, PEAVY GM, HANSEN LA et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology* 2002; 58: 1801-1808.
16. LIBON DJ, XIE SX, MOORE P, FARMER J, ANTANI S, McCAWLEY G et al. Patterns of neuropsychological impairment in frontotemporal dementia. *Neurolog* 2007; 68: 369-375.
17. GIOVAGNOLI AR, ERBETTA A, REATI F, BUGIANI O. Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1495-1504.
18. KRAMER JH, JURIK J, SHA SJ, RANKIN KP, ROSEN HJ, JOHNSON JK et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2003; 16: 211-218.

19. CAINE D, PATTERSON K, HODGES JR, HEARD R, HALLIDAY G. Severe anterograde amnesia with extensive hippocampal degeneration in a case of rapidly progressive frontotemporal dementia. *Neurocase* 2001; 7: 57-64.
20. GRAHAM A, DAVIES R, XUERE B, J, HALLIDAY G, KRIL J, CREASEY H et al. Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia. *Brain*. 2005; 128: 597-605.
21. HORNBERGER M, PIGUET O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain* 2012; 135: 678-692.
22. PERRY RJ, HODGES JR. Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 2277-2284.
23. LAGARDE J, VALABREGUE R, CORVOL JC, PINEAU F, LEBER I, VIDALHET M et al. Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM Study. *PLoS One* 2013; 8: e80353.
24. MENDEZ MF, McMURTRAY AM, LICHT EA, SAUL RE. Frontal-executive versus posterior-perceptual mental status deficits in early-onset dementias. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2009; 24: 220-227.
25. PERRI R, KOCH G, CARLESIMO GA, SERRA L, FADDA L, PASQUALETTI P et al. Alzheimer's disease and frontal variant of frontotemporal dementia – a very brief battery for cognitive and behavioural distinction. *J Neurol* 2005; 252: 1238-1244.
26. THOMPSON JC, STOPFORD CL, SNOWDEN JS, NEARY D. Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 7: 920-927.
27. GORNO-TEMPINI ML, HILLIS AE, WEINTRAUB S, KERTESZ A, MENDEZ M, CAPPAS SF et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006-1014.
28. HODGES JR, PATTERSON K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6: 1004-1014.
29. ROHRER JD, WARREN JD, MODAT M, RIDGWAY GR, DOURI A, ROSSOR MN et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009; 72: 1562-1569.
30. DIEHL J, GRIMMER T, DRZEZGA A, RIEMENSCHNEIDER M, FORSTL H, KURZ A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 1051-1056.
31. DESGRANGES B, MATUSZEWSKI V, PIOLINO P, CHETELAT G, MEZENGE F, LANDEAU B et al. Anatomical and functional alterations in semantic dementia: a voxel-based MRI and PET study. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 1904-1913.
32. HODGES JR, PATTERSON K, OXBURY S, FUNNELL E. SEMANTIC DEMENTIA. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-1806.
33. HODGES JR, PATTERSON K, WARD R, GARRARD P, BAK T, PERRY R et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999; 13: 31-40.
34. KERTESZ A, MARTINEZ-LAGE P, DAVIDSON W, MUNOZ DG. The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55: 1368-1375.
35. KERTESZ A, McMONAGLE P, BLAIR M, DAVIDSON W, MUNOZ DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005; 128: 1996-2005.
36. JOSEPHS KA, HODGES JR, SNOWDEN JS, MACKENZIE IR, NEUMANN M, MANN DM et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 137-153.
37. GROSSMAN M, RHEE J, MOORE P. Sentence processing in frontotemporal dementia. *Cortex* 2005; 41: 764-777.
38. LITVAN I, AGID Y, CALNE D, CAMPBELL G, DUBOIS B, DUVOISIN RC et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996; 47: 1-9.
39. DICKSON DW, AHMED Z, ALGOM AA, TSUBOI Y, JOSEPHS KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 394-400.
40. YOKOTA O, DAVIDSON Y, BIGIO EH, ISHIZU H, TERADA S, ARAI T et al. Phosphorylated TDP-43 pathology and hippocampal sclerosis in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 2010; 120: 55-66.
41. TEUNE LK, BARTELS AL, DE JONG BM, WILLEMSSEN AT, ESHUIS SA, DE VRIES JJ et al. Typical cerebral metabolic patterns in neurodegenerative brain diseases. *Mov Disord* 2010; 25: 2395-2404.
42. MASCALCHI M, VELLA A, CERAVOLO R. Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35: 239-256.
43. KEPE V, BORDELON Y, BOXER A, HUANG SC, LIU J, THIEDE FC et al. PET imaging of neuropathology in tauopathies: progressive supranuclear palsy. *J Alzheimers Dis* 2013; 36:145-153.

44. BORRONI B, TURLA M, BERTASI V, AGOSTI C, GILBERTI N, PADOVANI A. Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47: 53-61.
45. YATABE Y, HASHIMOTO M, KANEDA K, HONDA K, OGAWA Y, YUUKI S et al. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 2011; 11: 54-59.
46. STEELE JC, RICHARDSON JC, OLSZEWSKI J. PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY. A Heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10: 333-359.
47. ALBERT ML, FELDMAN RG, WILLIS AL. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 121-130.
48. LITVAN I. Cognitive disturbances in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl* 1994; 42: 69-78.
49. BAK TH, ROGERS TT, CRAWFORD LM, HEARN VC, MATHURANATH PS, HODGES JR. Cognitive bedside assessment in atypical parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76: 420-422.
50. BEATTY WW, SCOTT JG, WILSON DA, PRINCE JR, WILLIAMSON DJ. Memory deficits in a demented patient with probable corticobasal degeneration. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995; 8: 132-136.
51. PILLON B, DEWEER B, MICHON A, MALAPANI C, AGID Y, DUBOIS B. Are explicit memory disorders of progressive supranuclear palsy related to damage to striatofrontal circuits? Comparison with Alzheimer's, Parkinson's, and Huntington's diseases. *Neurology* 1994; 44: 1264-1270.
52. MAGHERINI A, LITVAN I. Cognitive and behavioral aspects of PSP since Steele, Richardson and Olszewski's description of PSP 40 years ago and Albert's delineation of the subcortical dementia 30 years ago. *Neurocase* 2005; 11: 250-262.
53. BORRONI B, ALBERICI A, AGOSTI C, COSSEDDU M, PADOVANI A. Pattern of behavioral disturbances in corticobasal degeneration syndrome and progressive supranuclear palsy. *Int Psychogeriatr* 2009; 21: 463-468.
54. DUBOIS B, SLACHEVSKY A, LITVAN I, PILLON B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 12: 55: 1621-1626.
55. SOLIVERI P, MONZA D, PARIDI D, CARELLA F, GENITRINI S, TESTA D et al. Neuropsychological follow up in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration-type multisystem atrophy, and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 313-318.
56. SOLIVERI P, PIACENTINI S, GIROTTI F. Limb apraxia in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 448-453.
57. DUBOIS B, PILLON B, LEGAULT F, AGID Y, LHERMITTE F. Slowing of cognitive processing in progressive supranuclear palsy. A comparison with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1988; 45: 1194-1199.
58. PIRTOSEK Z, JAHANSHAHI M, BARRETT G, LEES AJ. Attention and cognition in bradykinetic-rigid syndromes: an event-related potential study. *Ann Neurol* 2001; 50: 567-573.
59. PAVIOUR DC, WINTERBURN D, SIMMONDS S, BURGESS G, WILKINSON L, FOX NC et al. Can the frontal assessment battery (FAB) differentiate bradykinetic rigid syndromes? Relation of the FAB to formal neuropsychological testing. *Neurocase* 2005; 11: 274-282.
60. JOSEPHS KA, BOEVE BF, DUFFY JR, SMITH GE, KNOPMAN DS, PARISI JE et al. Atypical progressive supranuclear palsy underlying progressive apraxia of speech and nonfluent aphasia. *Neurocase* 2005; 11: 283-296.
61. LEE SE, RABINOVICI GD, MAYO MC, WILSON SM, SEELEY WW, DEARMOND SJ et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011; 70: 327-340.
62. BOEVE BF, MARAGANORE DM, PARISI JE, AHLKOG JE, GRAFF-RADFORD N, CASELLI RJ et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999; 53: 795-800.
63. CHAND P, GRAFMAN J, DICKSON D, ISHIZAWA K, LITVAN I. Alzheimer's disease presenting as corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2006; 21: 2018-2022.
64. TARTAGLIA MC, SIDHU M, LALUZ V, RACINE C, RABINOVICI GD, CREIGHTON K et al. Sporadic corticobasal syndrome due to FTLT-DTP. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 365-374.
65. LITVAN I, BHATIA KP, BURN DJ, GOETZ CG, LANG AE, McKEITH I et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003; 18: 467-486.
66. 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.
67. LITVAN I, CUMMINGS JL, MEGA M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 717-721.

68. BERGERON C, POLLANEN MS, WEYER L, BLACK SE, LANG AE. Unusual clinical presentations of cortical-basal ganglionic degeneration. *Ann Neurol* 1996; 40: 893-900.
69. GRIMES DA, LANG AE, BERGERON CB. Dementia as the most common presentation of cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999; 53: 1969-1974.
70. LANG AE, BERGERON C, POLLANEN MS, ASHBY P. Parietal Pick's disease mimicking cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1994; 44: 1436-1440.
71. BOEVE BF, LANG AE, LITVAN I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003; 54S: 15-19.
72. PILLON B, BLIN J, VIDAILHET M, DEWEER B, SIRIGU A, DUBOIS B et al. The neuropsychological pattern of corticobasal degeneration: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 1477-1483.
73. WENNING GK, LITVAN I, JANKOVIC J, GRANATA R, MANGONE CA, MCKEE A et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 184-189.
74. FRISONI GB, PIZZOLATO G, ZANETTI O, BIANCHETTI A, CHERICHETTI F, TRABUCCHI M. Corticobasal degeneration: neuropsychological assessment and dopamine D2 receptor SPECT analysis. *Eur Neurol* 1995; 35: 50-54.
75. GROSSMAN M, D'ESPOSITO M, HUGHES E, ONISHI K, BIASSOU N, WHITE-DEVINE T et al. Language comprehension profiles in Alzheimer's disease, multi-infarct dementia, and frontotemporal degeneration. *Neurology* 1996; 47: 183-189.
76. McMONAGLE P, BLAIR M, KERTESZ A. Corticobasal degeneration and progressive aphasia. *Neurology* 2006; 67: 1444-1451.
77. KERTESZ A. Corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 275.
78. ROSEN HJ, HARTIKAINEN KM, JAGUST W, KRAMER JH, REED BR, CUMMINGS JL et al. Utility of clinical criteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology* 2002; 58: 1608-1615.