



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Demência Frontotemporal Evolução do Conceito e Desafios Diagnósticos

Rita Bouceiro Mendes

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez Pérez

Covilhã, Maio de 2015

Dedicatória

À Nina e aos cavalos, os meus amigos de toda a vida.

Agradecimentos

Deixo um agradecimento especial ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco Álvarez, por todo o apoio e disponibilidade que sempre me proporcionou. Agradeço-lhe também pelo excelente exemplo de dedicação e profissionalismo com que brinda todos os seus alunos.

Um agradecimento também ao Hospital Cova da Beira, por ter permitido a recolha dos Casos Clínicos, em especial ao Gabinete de Investigação e Inovação e à Dr.^a Rosa Saraiva, pela prontidão e simpatia com que me recebeu.

Um grande bem-haja aos meus colegas de curso, que caminharam ao meu lado durante os últimos anos.

Agradeço ainda à minha família por estar sempre presente.

O homem deve entender que é da mente, e somente dela, que nascem os nossos prazeres, alegrias, risos e graças, assim como as nossas tristezas, dores, sofrimentos e tremores. Por meio dela, em particular, pensamos, vemos, escutamos...

Hipócrates

Resumo

A Demência Frontotemporal é uma alteração neurodegenerativa progressiva caracterizada por envolvimento selectivo do lobo frontal e temporal. Trata-se da segunda causa mais frequente de demência com início em idade precoce. Distinguem-se essencialmente duas formas clínicas, uma comportamental e uma relacionada com a linguagem que pode ainda ser subdividida em três variantes principais (afasia progressiva não-fluente, demência semântica e afasia logopénica progressiva). Estes diferentes quadros clínicos correlacionam-se com diferentes padrões de atrofia nos exames de imagem crânio-encefálicos o que é útil no diagnóstico. Frequentemente a Demência Frontotemporal coexiste com doença dos neurónios motores, características parkinsónicas e outras alterações de movimento.

Para além da sua heterogeneidade clínica, a Demência Frontotemporal é também heterogénea a nível neuropatológico e genético envolvendo diferentes proteinopatias e mutações genéticas o que faz dela uma doença altamente complexa. Permanece sub-identificada e por vezes erroneamente diagnosticada, o que pode conduzir a tratamentos inapropriados e acarretar sofrimento para os pacientes e as suas famílias. Actualmente o diagnóstico assenta fundamentalmente numa história clínica pormenorizada, avaliação neuropsicológica e exame neurológico apoiados por estudos de imagiologia crânio-encefálica.

O tratamento mantém-se essencialmente sintomático e baseia-se em intervenções não-farmacológicas e fármacos testados e aprovados no tratamento de outras patologias. A descoberta dos diferentes subtipos neuropatológicos e das mutações genéticas envolvidas traz consigo a possibilidade de novos tratamentos direccionados e com potencial de alterar o curso da doença.

Este trabalho analisa a classificação clínica, patológica e genética da doença e o seu diagnóstico. Tendo em conta os actuais desafios diagnósticos, os principais diagnósticos diferenciais a considerar são abordados e é proposto um algoritmo de diagnóstico. É também apresentada uma breve descrição das alternativas terapêuticas actuais. Finalmente são introduzidos alguns casos clínicos recolhidos no Centro Hospitalar Cova da Beira numa tentativa de unir os conceitos estudados à prática clínica e também de ilustrar a complexidade e a diversidade que os clínicos enfrentam no seu dia-a-dia.

Palavras-chave

Demência Frontotemporal, variante comportamental da Demência Frontotemporal, Afasia Primária Progressiva, Degeneração Lobar Frontotemporal, Diagnóstico.

Abstract

Frontotemporal dementia is a progressive neurodegenerative condition characterized by selective involvement of the frontal and temporal lobes. It represents the second most frequent form of early-onset dementia. Two major clinical forms are distinguished, a behavioral type and a language type which can be further subdivided into three main variants (progressive nonfluent aphasia, semantic dementia and logopenic primary progressive aphasia). These different clinical patterns correlate with regional patterns of atrophy on brain imaging studies which is helpful for diagnosis. Frontotemporal dementia frequently occurs in association with motor neuron disease, parkinsonian features and other movement abnormalities.

Besides its clinical heterogeneity, Frontotemporal dementia is also neuropathologically and genetically heterogeneous encompassing a variety of proteinopathies and gene mutations making it a highly complex disease. It is still under-recognized and commonly misdiagnosed what may lead to inappropriate treatment and suffering for patients and their families. Its diagnosis currently lies on careful history, neuropsychological evaluation and neurological examination supported by brain imaging studies.

The treatment is still largely symptomatic and based upon non-pharmacologic interventions and drugs tested for other conditions. The discovery of genetic and neuropathological subtypes brings hope for new and directed treatments that may change the course of the disease.

This review will focus on the clinical, pathological and genetic classification of the disease and its diagnosis. Considering the actual diagnostic troubles, the main pathologies to consider for differential diagnosis are also pointed up and a diagnostic algorithm is proposed. A brief description of the current treatment options is also presented. Finally some clinical cases collected in Centro Hospitalar Cova da Beira are introduced in an attempt to bond the studied concepts with the clinical practice and to illustrate the complexity and diversity faced everyday by the clinicians.

Keywords

Frontotemporal Dementia, Behavioral variant of Frontotemporal Dementia, Primary Progressive Aphasia, Frontotemporal Lobar Degeneration, Diagnosis.

Índice

1. Introdução	1
2. Método.....	2
3. Conceitos Introdutórios.....	3
3.1. Demência - O que é?.....	3
3.2. Epidemiologia da DFT	3
3.3. Enquadramento Histórico.....	4
4. Fenótipos e Critérios Clínicos de Diagnóstico	5
4.1. Variante Comportamental	7
4.2. Afasia Primária Progressiva	9
4.2.1. Variante Agramática ou Afasia Progressiva Não-Fluente	9
4.2.2. Variante Semântica ou Demência Semântica.....	11
4.2.3. Variante logopénica.....	12
4.3. Associada a alterações no movimento	14
5. Mecanismos Patológicos e Classificação Molecular	16
5.1. Genes associados a transmissão autossómica dominante.....	17
5.1.1. MAPT.....	17
5.1.2. GRN	17
5.1.3. C9ORF72.....	18
5.1.4. VCP.....	18
5.1.5. CHMP2B.....	18
5.1.6. TARDBP e FUS	18
5.2. Factores de susceptibilidade genéticos	19
6. Diagnóstico	20
6.1. Suspeita e Diagnóstico Clínico	20
6.1.1. Variante Comportamental da DFT	20
6.1.2. APP.....	21
6.2. Diagnóstico apoiado por imagem.....	24
6.3. Previsão da Proteinopatia e Mutação Genética.....	26
6.4. Diagnóstico Definitivo	27
6.5. Diagnóstico Diferencial	27
6.6. Proposta de Algoritmo Diagnóstico	30
7. Tratamento e Seguimento	32
8. Estudo de Casos.....	34
Casos 1 e 2: Afasia Primária Progressiva.....	34
Caso 3: Crises epilépticas associadas à vcDFT	36
Caso 4: DFTP.....	37

Caso 5: DFT-DNM.....	39
Caso 6: vcDFT ou Hidrocefalia de Pressão Normal?.....	40
9. Conclusões e Perspectivas Futuras	42
10. Referências.....	43

Anexos

1. Addenbrooke's Cognitive Examination	a
2. Cambridge Behavioural Inventory (Revised).....	g
3. Frontal Behavioural Inventory.....	i
4. Frontotemporal Dementia Rating Scale	k
5. Autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira	m

Lista de Figuras

- Figura 1** Fenótipos clínicos da DFT.
- Figura 2** Esquema das regiões afectadas pelas diferentes variantes da APP.
- Figura 3** Esquema da classificação patológica da DFT.
- Figura 4** Classificação da APP segundo *Meslum et al.*
- Figura 5** Imagem RM T1 dos achados da DFT.
- Figura 6** Corte axial de imagem PET-FDG, RM T1 e sobreposição de ambas as técnicas de imagem num caso de vcDFT.
- Figura 7** Neuropatologia nas síndromes clínicas de DFT.
- Figura 8** Algoritmo para avaliação imagiológica da mutação subjacente de pacientes com vcDFT.
- Figura 9** Imagens PET utilizando o marcador PiB.
- Figura 10** Proposta de Algoritmo Diagnóstico da DFT.
- Figura 11** Imagem RM ponderada em T2 (Caso 1).
- Figura 12** Imagens RM (Caso 2). A - Corte coronal (ponderado em T2); B - Corte axial (ponderado em T1).

Lista de Tabelas

- Tabela 1** Critérios DSM-5 para Distúrbio Neurocognitivo Major.
- Tabela 2** Critérios Gerais de DFT propostos por *McKhann et al.*
- Tabela 3** Critérios do Consórcio Internacional para a vcDFT.
- Tabela 4** Critérios de inclusão e exclusão para o diagnóstico de APP.
- Tabela 5** Características diagnósticas da APP-G ou APNF.
- Tabela 6** Características diagnósticas da APP-S.
- Tabela 7** Características diagnósticas da APP-L.
- Tabela 8** Resumo das características clínicas e epidemiológicas da DFT.
- Tabela 9** Genes identificados responsáveis pela DFT de transmissão autossômica dominante.
- Tabela 10** Tarefas que podem ser utilizadas para avaliar o discurso e a linguagem na APP.
- Tabela 11** Diagnóstico diferencial da DFT.
- Tabela 12** Fármacos com alguma evidência a favor da sua utilização no controlo dos sintomas comportamentais da DFT.
- Tabela 13** Estudos efectuados e resultados nos Casos 1 e 2.

Lista de Acrónimos

ACHl	Inibidores da Acetilcolinesterase
ALP	Afasia Logopénica Progressiva
APA	Associação Americana de Psiquiatria
APNF	Afasia Progressiva Não-Fluente
APP	Afasia Primária Progressiva
APP-G	Variante Agramática da Afasia Primária Progressiva
APP-L	Variante Logopénica da Afasia Primária Progressiva
APP-M	Variante Mista da Afasia Primária Progressiva
APP-S	Variante Semântica da Afasia Primária Progressiva
ASL	<i>Arterial Spin Labeling</i>
BDAE	<i>Boston Diagnostic Aphasia Examination</i>
CBI	<i>Cambridge Behavioural Inventory</i>
CE	Crânio-encefálica
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira
CPF	Córtex Pré-Frontal
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Frontotemporal
DFTP	Demência Frontotemporal associada ao Parkinsonismo
DFT-DNM	Demência Frontotemporal associada a Doença dos Neurónios Motores
DFT-ELA	Demência Frontotemporal associada a Esclerose Lateral Amiotrófica
DFT-17	Demência Frontotemporal associada a mutações no cromossoma 17
DLFT	Degeneração Lobar Frontotemporal
DLFT-FUS	Degeneração Lobar Frontotemporal DLFT-U com inclusões de proteína FUS
DLFT-tau	Degeneração Lobar Frontotemporal com inclusões de proteína tau
DLFT-TDP	Degeneração Lobar Frontotemporal DLFT-U com inclusões TDP-43
DLFT-U	Degeneração Lobar Frontotemporal com inclusões tau negativas e ubiquitina positivas
DLFT-UPS	Degeneração Lobar Frontotemporal DLFT-U com proteína de inclusão desconhecida (<i>ubiquitin proteasome system</i>)
DNM	Doença dos Neurónios Motores
DOC	Distúrbio Obsessivo-Compulsivo
DP	Doença de Pick
DS	Demência Semântica
ECA	Exame Cognitivo de Addenbrooke
ECD	Exames Complementares de Diagnóstico
EEG	Electroencefalograma
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
FBI	<i>Frontal Behavioural Inventory</i>
FDG	[¹⁸ F]-fluorodesoxiglicose
FRS	<i>Frontotemporal dementia Rating Scale</i>
FUS	<i>Fused-in-sarcoma</i>
GFI	Giro Frontal Inferior
HPN	Hidrocefalia de Pressão Normal
HTA	Hipertensão Arterial
IBMPFD	Miopatia por corpos de inclusão com doença óssea de Paget e Demência Frontotemporal

ISRS	Inibidores Selectivos de Recaptação de Serotonina
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LOE	Lesões Ocupantes de Espaço
MFS	<i>Middelheim Frontality Scale</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
NAT	<i>Northwestern Anagram Test</i>
NPI	<i>Neuropsychiatric Inventory</i>
PET	Tomografia por Emissão de Positrões
PiB	Composto B [¹¹ C]-Pittsburgh
PL	Punção Lombar
<i>Resting state fRM</i>	Ressonância Magnética funcional em repouso
RM	Ressonância Magnética
SDC	Síndrome de Degeneração Corticobasal
SPSP	Síndrome de Paralisia Supranuclear Progressiva
SU	Serviço de Urgência
TC	Tomografia Computorizada
TDP-43	<i>Transactive response DNA-binding protein 43</i>
vcDFT	Variante Comportamental da Demência Frontotemporal
WAB	<i>Western Aphasia Battery</i>

1. Introdução

As etiologias mais comuns de demência são as doenças neurodegenerativas (1-3), correspondendo a Demência Frontotemporal (DFT) a 2% dos casos (2). A DFT é uma síndrome clínica heterogénea que resulta da degeneração dos lobos frontais e/ou temporais (1, 4-14) com relativa preservação das regiões corticais posteriores (11) levando a alterações no domínio cognitivo da linguagem, personalidade e comportamento social (8, 9, 15). São distinguidas duas variantes principais (comportamental e linguística) cuja apresentação inicial depende da localização das alterações cerebrais subjacentes (5, 7, 16). Numa quantidade considerável de casos surgem alterações de movimento, indicando que a DFT se encontra intimamente ligada a doenças extrapiramidais e dos neurónios motores (7).

O seu diagnóstico constitui um desafio e quando é feito o paciente normalmente já consultou vários especialistas e foi sujeito a vários exames e tratamentos sem sucesso (17, 18). Apesar de se tratar da segunda causa mais comum de demência antes dos 65 anos (5, 7) encontra-se muitas vezes sub-diagnosticada (11, 18, 19).

Os objectivos desta dissertação são assim efectuar uma revisão bibliográfica sobre a clínica, classificação, processo diagnóstico e tratamento da DFT de forma a clarificar ao máximo esta temática e apresentar alguns estudos de casos clínicos que permitam uma análise mais prática.

2. Método

Locais e Critérios de pesquisa

Bases de artigos científicos: PubMed, Science Direct e MedScape; livros da especialidade.

Artigos sem limite temporal.

Idiomas: Inglês.

Termos de pesquisa

Frontotemporal Dementia (FTD), behavioral variant of FTD, Primary Progressive Aphasia, Motor Neuron Disease and FTD, Lateral Amyotrophic Sclerosis and FTD, Parkinsonian features in FTD, Dementia, FTD diagnosis, FTD treatment, FTD classification, FTD neuropathology, FTD genetics, Frontotemporal Lobar Degeneration, Imaging in FTD.

Nota em relação à terminologia

As diferentes classificações da Demência Frontotemporal resultaram em diferentes terminologias. Este trabalho menciona a utilizada nas classificações mais recentes e a mais aceite pela comunidade científica (20-23).

Estudo de Casos

Pesquisa na base de dados do Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB) dos episódios de Demência Frontotemporal no ano 2014 e consulta dos respectivos Processos Clínicos.

3. Conceitos Introdutórios

*A mente é o seu próprio lugar, e dentro de si
Pode fazer um céu do inferno, um inferno do céu.*

John Milton, O paraíso perdido

3.1. Demência - O que é?

O termo *demência* é utilizado para descrever um estado persistente de deterioração cognitiva, funcional e emocional com repercussão no funcionamento social ou ocupacional e que representa um declínio em relação a um nível previamente superior (1, 2). De forma geral, a idade é identificada como o principal factor de risco para demência (1-3); baixo nível educacional e raça afrodescendente são outros factores apontados (1). Recentemente a Associação Americana de Psiquiatria (APA) substituiu o termo demência por *distúrbio neurocognitivo major*, restringindo a utilização do termo “demência” à designação dos subtipos etiológicos (24, 25). Na Tabela 1 encontram-se os critérios da APA definidores de distúrbio neurocognitivo major.

Tabela 1 - Critérios DSM-5 para Distúrbio Neurocognitivo Major (25).

Critérios DSM-5 para Distúrbio Neurocognitivo Major
Evidência de declínio cognitivo significativo em relação a um nível anterior de desempenho em um ou mais domínios cognitivos (atenção complexa, função executiva, aprendizagem e memória, linguagem, capacidades perceptivo-motoras e cognição social) demonstrado por: - Percepção do indivíduo, do cuidador ou do clínico de que houve um declínio significativo na função cognitiva; - Alteração substancial na performance cognitiva documentada por testes neuropsicológicos standardizados ou equivalente.
Os défices cognitivos são suficientemente graves de forma a interferirem com a independência do indivíduo nas actividades de vida diária.
Os défices não ocorrem exclusivamente durante o curso de <i>delirium</i> e não são melhor explicados por outra alteração mental.

3.2. Epidemiologia da DFT

A DFT constitui a segunda causa mais comum de demência antes dos 65 anos [a seguir à Doença de Alzheimer (DA) (5, 7)], com uma prevalência estimada de 15-22 casos por 100.000 pessoas entre os 45 e os 65 anos (7, 11). Tem um forte componente familiar (cerca de 40% dos casos) (10, 26), particularmente em associação à variante comportamental (10, 27). Alguns estudos associaram o traumatismo craniano, alterações da tiróide e doença psiquiátrica a uma maior incidência de DFT (14, 28). Afecta igualmente ambos os géneros (10, 13, 29), existindo no entanto diferenças na distribuição dos diferentes subtipos (10). A sobrevida após o diagnóstico varia entre os 6 e os 11 anos (7), reflexo das diferentes patologias subjacentes (10).

3.3. Enquadramento Histórico

O primeiro caso conhecido de DFT foi descrito pelo psiquiatra Arnold Pick em 1892 (12, 30), cerca de 15 anos antes da publicação da descrição inicial da DA (12). Entre 1892 e 1906 Pick descreveu um grupo de pacientes com perturbações progressivas da linguagem associadas a atrofia do lobo temporal esquerdo e um outro grupo com alterações comportamentais associadas a atrofia do lobo frontal. Inicialmente nenhuma ligação foi estabelecida entre os dois grupos, mas em 1911 Alois Alzheimer descobriu a mesma alteração neuropatológica comum aos dois quadros clínicos (4, 29). Foi assim que surgiu o conceito de “doença de Pick” (DP) , com o objectivo de unificar os dois quadros e de os distinguir da DA.

Nos anos 80 e 90 vários grupos de trabalho reconheceram a existência de muitos pacientes com características clínicas semelhantes às dos pacientes com DP mas sem as alterações patológicas características (29), revelando que a patologia subjacente à DFT é bastante mais heterogénea do que se esperava (4). Estas enfermidades vieram a ser conhecidas por diferentes nomes (13, 29) o que culminou numa grande quantidade de termos, utilizados sem critérios definidos (4). O próprio termo “doença de Pick” tem sido utilizado de forma ambígua: na literatura alemã para designar o *diagnóstico clínico* e na literatura americana como *diagnóstico patológico* (30).

Inicialmente a então chamada DP era erroneamente considerada uma entidade rara e a maioria dos médicos tinha dificuldade em distingui-la da DA (31). As diferentes apresentações clínicas e a patologia heterogénea contribuíram para dificultar a investigação (12). Com o reconhecimento de um número cada vez maior de casos de demência associada a patologia do lobo frontal sem as características histológicas da DA ou de Pick, surgiu a necessidade de realizar a 1ª Conferência Internacional da DFT, organizada em 1986 pelo grupo de investigação de demências de Lund. Desde então e com a impulsão dos progressos feitos em áreas como a histoquímica, biologia e genética, foram elaboradas diversas classificações e identificados diferentes subtipos (31). Em 1994 investigadores da Suécia e Reino Unido cunharam o termo “Demência Frontotemporal” (7) que actualmente é o termo mais aceite para designar a síndrome clínica global (23).

4. Fenótipos e Critérios Clínicos de Diagnóstico

A DFT pode manifestar-se por dois quadros clínicos principais dependendo dos sintomas iniciais e predominantes serem alterações de personalidade e comportamento ou da linguagem (26). Os diferentes padrões sintomáticos estão relacionados com a localização das lesões (5, 16, 26, 32). A degeneração inicia-se num determinado ponto e difunde-se através do respectivo *network*, conferindo características clínicas únicas a cada fase da doença. Durante a progressão tende a ocorrer alguma sobreposição entre as diferentes síndromes clínicas, podendo ser difícil distingui-las em fases avançadas (26). É assim essencial delinear a evolução temporal dos sintomas (5).

Com base na apresentação a DFT é então subdividida em duas “sub-síndromes” principais: variante comportamental da DFT (vcDFT) e Afasia Primária Progressiva (APP). Ambas as alterações podem estar associadas a doença dos neurónios motores (DNM). A APP é ainda subdividida em 3 variantes distintas (6) que serão abordadas no Ponto 4.2. Na Figura 1 encontra-se representada a classificação clínica da DFT e a Tabela 8 resume a epidemiologia, clínica e localização anatómica dos diferentes fenótipos.

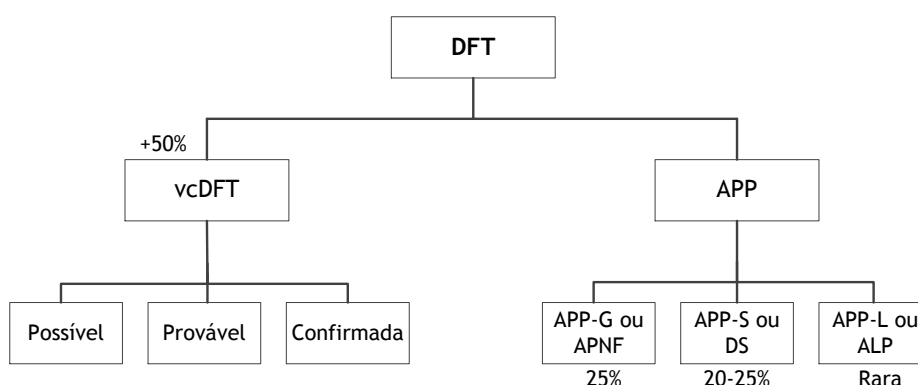


Figura 1 - Fenótipos clínicos da DFT. Todos os fenótipos podem estar associados a alterações motoras. vcDFT - variante comportamental da DFT; APP - Afasia Primária Progressiva; APP-G - variante agramática da APP; APNF - Afasia Progressiva Não-Fluente; APP-S - variante semântica da APP; DS - Demência Semântica; APP-L - variante logopénica da APP; ALP- Afasia Logopénica Progressiva.

Quatro conjuntos de critérios clínicos de diagnóstico/classificação da DFT foram propostos entre 1994 e 2011 (15, 21, 29, 33). Em 1994, os grupos de Lund e Manchester publicaram uma lista das características clínicas nucleares da DFT, sem distinguirem os diferentes subtipos (15). Utilizando como base os critérios de Lund-Manchester, Neary *et al.* (1998) subdividiram a DFT em 3 subtipos, de acordo com as características clínicas: DFT (que corresponde à vcDFT), afasia progressiva não-fluente (APNF) e demência semântica (DS) (33). Os critérios de Neary *et al.* foram amplamente aceites pela comunidade científica (1, 21) porém formulados maioritariamente para fins de investigação (1, 29). Por esse motivo, o Grupo de Trabalho em DFT e DP (2001) desenvolveu um conjunto de critérios que possibilitam

o reconhecimento da DFT pelos clínicos (Tabela 2). O grupo propôs, por uma questão de simplicidade, que todos os subtipos fossem colectivamente chamados DFT (reconhecendo que o termo englobaria grupos de pacientes com mecanismos patológicos e genéticos heterogêneos). Foi elaborada uma divisão em dois subtipos principais (apresentação comportamental vs linguística), sendo as variantes do subtipo linguístico semelhantes às de *Neary et al.* (APNF e DS) (29).

A classificação mais recente (2011) aplicada à vcDFT (a forma clínica mais prevalente) foi elaborada pelo Consórcio Internacional da variante comportamental da DFT (Tabela 3). Os critérios de *Neary et al.* foram simplificados, com foco nas características clínicas principais que permitem distinguir a vcDFT de outras patologias. Segundo esta classificação a vcDFT é categorizada como possível, provável ou confirmada. Estes critérios resultaram num aumento considerável da sensibilidade diagnóstica (21).

O termo hoje utilizado para englobar todas as variantes linguísticas, APP, foi pela primeira vez utilizado por Marsel Mesulam em 1982 (8). Em 2004, *Gorno-Tempini et al.* introduziram uma nova variante, a variante logopénica (APP-L) ou afasia logopénica progressiva (ALP), para incluir pacientes com critérios de APP mas sem correspondência a às duas variantes anteriormente descritas (34). Após 3 anos de discussão, um grupo de peritos em APP chegou a acordo na definição de critérios comuns de classificação da APP e das suas três variantes: agramática (APP-G) ou APNF, semântica (APP-S) ou DS e logopénica (APP-L) ou ALP (20). Apesar da classificação da DFT em síndromes clínicas existe alguma sobreposição entre elas. Os pacientes com uma apresentação comportamental podem apresentar alterações na linguagem e vice-versa; alguns pacientes com APP apresentam um misto de características fluentes e não-fluentes (4). Por este motivo, em 2014, *Mesulam et al.* reconheceram a variante mista (APP-M) da APP (22).

Tabela 2 – Critérios Gerais de DFT propostos por *McKhann et al.* (29).

Critérios Gerais de DFT
1. Desenvolvimento de défices comportamentais ou cognitivos manifestados por: a) Alteração precoce e progressiva na personalidade (dificuldade na adaptação do comportamento: respostas ou actividades inapropriadas) ou b) Alteração precoce e progressiva na linguagem caracterizada por problemas de expressão ou nomeação e na compreensão dos significados das palavras
2. Os défices 1a ou 1b causam dano na função social ou ocupacional e representam um declínio em relação a um nível previamente superior de funcionamento.
3. Progressão gradual e progressiva.
4. Os défices não são consequência de outras alterações do Sistema Nervoso, alterações sistémicas ou abuso de substâncias.
5. Os défices não ocorrem exclusivamente durante o curso de <i>delirium</i> nem são devidos a patologia psiquiátrica (ex. depressão).

4.1. Variante Comportamental

Trata-se do fenótipo mais comum, correspondendo a mais de 50% dos casos (8, 26). O início dos sintomas ocorre antes dos 65 anos (média de 58 anos) (10, 26), com ligeira predominância pelo género masculino (5).

Caracteriza-se por deterioração progressiva do comportamento social e da personalidade (21, 35) manifestada por desinibição, apatia, perda de empatia, comportamentos estereotipados ou compulsivos [desde movimentos repetitivos a rituais bizarros (11)], ganho de peso, consumo exagerado de certos alimentos (*food fetishes*) e hiperoralidade, euforia e ausência de *insight* (7, 8, 10, 26). Embora inicialmente os pacientes possam exibir actividade quer aumentada quer diminuída, com a evolução da doença praticamente todos desenvolvem sintomas de apatia que pode progredir para mutismo e imobilidade (11). A apatia manifesta-se como inércia, falta de motivação e de interesse em actividades previamente estimulantes e isolamento social progressivo. Muitas vezes a desinibição coexiste com a apatia levando a atitudes impulsivas (como comportamentos sexuais inapropriados) (35). Muitos pacientes demonstram também sintomas de rigidez mental com dificuldade de adaptação a novas situações e rotinas (11, 35). Vício de jogo de início recente, hiper-religiosidade ou acumulação de objectos podem ser sintomas inaugurais (35). As funções executivas também são afectadas mas, nas fases iniciais, a memória e capacidades visuoespaciais encontram-se preservadas (7, 8, 10, 11, 26). Podem estar presentes sinais de libertação do córtex frontal (reflexos primitivos) e sinais extrapiramidais como acinesia ou rigidez (ponto 4.3) (9, 13).

Sintomas psicóticos como delírios, ideação paranóide e alucinações são relativamente raros na vcDFT (35, 36), excepto nos pacientes que apresentam sobreposição com DNM e naqueles com vcDFT-FUS (Capítulo 3) (35).

A mais recente classificação da vcDFT (Tabela 3), elaborada por um Consórcio Internacional, evidencia as alterações mais características da vcDFT e classifica-a em possível (necessita de 3 em 6 discriminadores clínicos), provável (alterações clínicas e exame de imagem típico) e confirmada (análise histológica ou mutação genética) (21).

Tabela 3 - Critérios do Consórcio Internacional para a vcDFT (adaptado) (21).

Critérios do Consórcio Internacional para a vcDFT
I. Doença neurodegenerativa: o paciente deve apresentar uma deterioração progressiva do comportamento ou cognição (diferenciar de eventos agudos e condições estáveis).
II. vcDFT Possível (características clínicas que diferenciam a vcDFT de outras patologias): mínimo 3 presentes; os sintomas devem ocorrer de forma repetitiva (não como evento único).
A. Desinibição comportamental precoce*, que pode ser manifestada por: A1. Comportamento social inapropriado (beijar/tocar em estranhos, agressão verbal/física, urinar em público, nudez pública, comportamentos criminosos) A2. Perda de costumes e compostura (risadas, exaltações inapropriadas, opiniões ou piadas ofensivas, falta de etiqueta, perda de respeito pelo espaço interpessoal, fraca higiene pessoal, comportamentos indelicados como cuspir) A3. Atitudes impulsivas ou imprudentes (condução imprudente, roubos, vício do jogo de início recente, partilha indiscriminada de informação pessoal)
B. Apatia (perda de motivação) ou inércia (diminuição do iniciar de movimentos) precoces*
C. Perda de simpatia ou de empatia precoce*, pode apresentar-se como: C1. Diminuição da responsividade às necessidades e sentimentos dos outros C2. Diminuição do interesse social, inter-relação ou calor pessoal
D. Comportamento estereotipado, compulsivo/ritualístico D1. Movimentos repetitivos simples (bater, esfregar, apertar, franzir lábios...) D2. Comportamentos complexos/compulsivos (rituais de limpeza/ordenação ou acumulação de objectos...) D3. Esteretopia do discurso (palavras, frases, histórias constantemente repetidas)
E. Hiperoralidade e alterações alimentares: E1. Alteração das preferências alimentares particularmente para doces E2. Compulsões alimentares, aumento do consumo de cigarros e álcool E3. Exploração oral e consumo de alimentos não comestíveis
Perfil neuropsicológico: défices função executiva (planeamento, memória de trabalho, abstracção, flexibilidade mental, solução de problemas) com relativa preservação da memória episódica e capacidades visuoespaciais.
III. vcDFT Provável: necessário critérios de vcDFT possível e ambos os seguintes
A. Declínio funcional significativo (afenido pelo relato do cuidador/escalas quantitativas)
B. Exames imagiológicos com resultado consistente com vcDFT B1. Atrofia frontal ou temporal anterior na RMN ou TC B2. Hipoperfusão ou hipometabolismo frontal ou temporal anterior no PET ou SPECT
IV. vcDFT Definitiva: evidência histopatológica ou presença de mutação genética conhecida.
V. Critérios de exclusão
A. O padrão dos défices é melhor explicado por outra doença não degenerativa do Sistema Nervoso, outra condição médica ou alteração psiquiátrica
B. Biomarcadores altamente indicativos de DA ou outro processo neurodegenerativo.

* Primeiros 3 anos. DA - Doença de Alzheimer.

A vcDFT tem sido associada a atrofia ventromedial simétrica do córtex pré-frontal (CPF) e temporal anterior bilateral. Os lobos frontais (que incluem o CPF e as regiões motoras) estão envolvidos nas actividades cognitivas superiores, desempenhando a zona ventromedial do CPF funções que vão desde a regulação emocional à cognição social. Lesões nesta área causam alterações na tomada de decisões, perda de empatia, apatia e desinibição. À medida que a degeneração selectiva se estende ao lobo temporal anterior direito surgem comportamentos sociais anormais como alteração dos hábitos alimentares, comportamentos compulsivos e fraca higiene pessoal. Por fim, com o envolvimento da zona dorsolateral do CPF (sede das funções executivas) surgem alterações na memória de trabalho e atenção (5, 7, 37).

4.2. Afasia Primária Progressiva

Na APP a afasia surge como défice relativamente isolado durante os primeiros anos (1-2 anos) da doença (8, 14, 22), sendo a principal causa de comprometimento nas actividades diárias (8, 20). Aqueles que não dependem da linguagem na sua actividade laboral conseguem manter-se activos (6, 20). Surgem alterações insidiosas e progressivas (20, 22) na capacidade de falar, ler e compreender o que os outros dizem (6, 10). Podem surgir outros défices cognitivos, mas o da linguagem mantém-se como o mais afectado durante o curso da doença (20, 22). Alterações comportamentais podem ser precoces mas são moderadas, sendo os pacientes socialmente competentes até fases avançadas (1, 8, 20).

Com base nos critérios do Consórcio Internacional, a APP é subdividida em três variantes (APP-G ou APNF, APP-S ou DS e APP-L ou ALP) (20), cada uma com diferentes padrões anatómicos de atrofia (Figura 2) (22, 38). Para o diagnóstico é necessário primeiro que o paciente cumpra os critérios gerais de APP (Tabela 4), procedendo-se depois à avaliação dos principais domínios da linguagem (Tabela 10) que permite a classificação numa das variantes (8, 10, 20, 26). Esta classificação em variantes pode ocorrer a três níveis (clínico, com apoio imagiológico ou diagnóstico confirmado pela patologia) (10, 20).

Tabela 4 - Critérios de inclusão e exclusão para o diagnóstico de APP (adaptado) (20).

Critérios de Exclusão e de Inclusão para o diagnóstico de APP	
<i>Critérios de inclusão: todos positivos</i>	<i>Critérios de exclusão: todos negativos</i>
1. A característica clínica mais evidente é dificuldade na linguagem (que deve surgir de forma progressiva).	1. A sintomatologia é melhor explicada por outras alterações neurodegenerativas do sistema nervoso ou por uma perturbação psiquiátrica.
2. Esse défice é a principal causa de incapacidade nas actividades diárias.	2. Alterações iniciais proeminentes na memória episódica, memória visual e capacidade visuoespacial.
3. Afasia deve ser o défice mais evidente no início dos sintomas.	3. Alterações comportamentais iniciais proeminentes.

4.2.1. Variante Agramática ou Afasia Progressiva Não-Fluente

Trata-se do segundo tipo de apresentação mais comum (~25% casos) (10, 26), manifestando-se por défices progressivos na expressão da linguagem com erros gramaticais, fala hesitante e parafasias (5, 7, 15, 39). O significado das palavras é compreendido (5, 6, 10) mas existem limitações na compreensão de frases com sintaxe complexa (5, 7, 15), directamente relacionadas com a complexidade das frases (20). Mesmo na fase final da doença, com mutismo completo, existe uma preservação relativa da compreensão (38). Ao contrário da vcDFT, os pacientes têm consciência das suas limitações (5). Os critérios encontram-se resumidos na Tabela 5.

Tabela 5 - Características diagnósticas da APP-G ou APNF propostas pelo grupo internacional de investigadores em APP, 2011 (adaptado) (20).

Características Diagnósticas da APP-G ou APNF
<i>I. Diagnóstico clínico</i>
Pelo menos uma das características nucleares: <ol style="list-style-type: none"> 1. Agramatismo 2. Discurso hesitante, com esforço e distorções sonoras (apraxia da fala) Pelo menos 2 das 3 características seguintes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteração na compreensão de frases com sintaxe complexa 2. Compreensão de palavra única mantida 3. Conhecimento de objectos mantido
<i>II. Diagnóstico apoiado por imagem</i>
Diagnóstico clínico de APP-G e uma das seguintes alterações: <ol style="list-style-type: none"> 1. Atrofia predominante na zona fronto-insular posterior esquerda na RMN 2. Hipoperfusão ou hipometabolismo na zona fronto-insular posterior esquerda com SPECT ou PET
<i>III. Com patologia definitiva</i>
Diagnóstico clínico de APP-G e um dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidência histopatológica de patologia neurodegenerativa específica 2. Presença de mutação genética conhecida

As características centrais são agramatismo e discurso com esforço. O agramatismo consiste na utilização de frases curtas e simples com omissão dos morfemas gramaticais e inversão das palavras (20, 22). A apraxia da fala, caracterizada por discurso lento, longas paragens entre o discurso, segmentação das palavras e distorções sonoras (8), é muitas vezes a alteração mais comum e pode ser o primeiro sinal da doença. (5, 20, 38). A prosódia é interrompida e a lentificação do discurso [25% do ritmo de um adulto normal (39)] pode ser patente antes de estar presente uma apraxia evidente (5, 8, 20).

Muitos pacientes com uma variante não fluente progridem para uma síndrome com problemas motores generalizados compatível com Síndrome de Degeneração Corticobasal (SDC) ou Síndrome de Paralisia Supranuclear Progressiva (SPSP). Desta forma, o diagnóstico deve ser limitado aos pacientes que não apresentem sintomas motores que afectem as actividades diárias (20).

A APNF correlaciona-se a atrofia relativamente restrita ao hemisfério dominante. Alterações na região fronto-insular posterior esquerda, i.e., giro frontal inferior (GFI) (área de Broca), insula, área pré-motora e áreas motoras suplementares têm sido detectadas em pacientes com agramatismo e apraxia da fala (5, 8, 20, 38, 39). O agramatismo associa-se a atrofia na zona central do GFI enquanto que a atrofia associada a diminuição na fluência do discurso se estende a zonas mais posteriores (22).

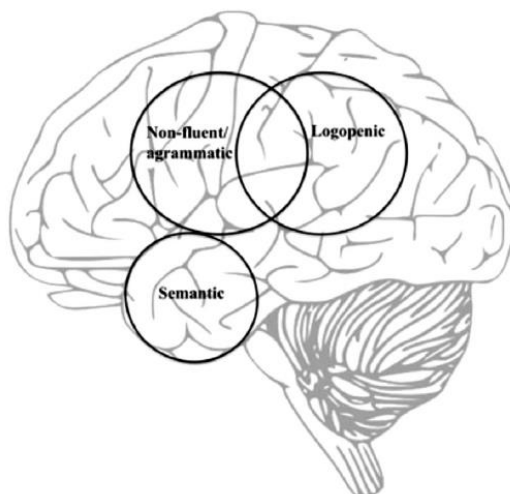


Figura 2 - Esquema das regiões afectadas pelas diferentes variantes da APP (38).

4.2.2. Variante Semântica ou Demência Semântica

As características centrais são anomia e défices na compreensão de palavras, com fluência e estrutura gramatical preservadas (8, 20, 22). A anomia está muitas vezes associada a circunlocação e parafasias semânticas, mas sem as pausas de procura de palavras típicas de outras variantes da APP. A anomia é de dois sentidos, ou seja, para além da incapacidade em nomear um objecto, os pacientes também não conseguem fazer corresponder esse objecto ao seu nome, o que indica que o défice se deve a uma falha na compreensão do significado de determinada palavra (22). Esta incapacidade na compreensão das palavras (principalmente palavras pouco familiares) é muitas vezes o primeiro sintoma (20); inicialmente os pacientes parecem compreender o significado geral da palavra (ex. que a maçã é um alimento) mas não o significado específico (que a maçã é uma fruta) (22). Com o evoluir da doença a deficiência semântica torna-se multimodal (afectando *inputs* visuais, tácteis, olfactivos e gustativos) (6, 8, 40).

Dislexia de superfície e disgrafia são outras das características e referem-se a dificuldade em pronunciar e escrever palavras irregulares. A capacidade de repetição e estrutura gramatical estão preservadas pelo que os pacientes são capazes de construir narrativas estruturalmente bem formadas, no entanto com conteúdo empobrecido (20, 39). Os critérios encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6 – Características diagnósticas da APP-S propostas pelo grupo internacional de investigadores em APP, 2011 (adaptado) (20).

Características Diagnóstica da APP-S ou DS
<i>I. Diagnóstico clínico</i>
Ambas as características nucleares presentes: <ol style="list-style-type: none"> 1. Défices na nomeação de objectos (por confrontação) 2. Défices na compreensão de palavra única Pelo menos 3 das seguintes características: <ol style="list-style-type: none"> 1. Conhecimento dos objectos comprometido (particularmente itens pouco familiares) 2. Dislexia de superfície ou disgrafia 3. Repetição mantida 4. Capacidade de discurso mantida (tanto a nível motor como gramatical)
<i>II. Diagnóstico apoiado por imagem</i>
Diagnóstico clínico de APP-S e uma das seguintes alterações: <ol style="list-style-type: none"> 1. Atrofia predominante no lobo temporal anterior 2. Hipoperfusão ou hipometabolismo predominantes no lobo temporal anterior com SPECT ou PET
<i>III. Com patologia definitiva</i>
Diagnóstico clínico de APP-S e um dos seguintes critérios: <ol style="list-style-type: none"> 1. Evidência histopatológica de patologia neurodegenerativa específica 2. Presença de mutação genética conhecida

A região anterior de ambos os lobos temporais é afectada embora a atrofia seja normalmente maior no esquerdo (Figura 2) (7, 20, 22). O envolvimento da região anterior do lobo temporal esquerdo relaciona-se com a perda do significado das palavras, enquanto que a região anterior do lobo temporal direito (área de atrofia comum à vcDFT) se relaciona com perda do conhecimento de faces e alterações comportamentais (egocentrismo, compulsões, hábitos alimentares peculiares) que frequentemente acompanham a afasia (5, 7, 8, 20, 40).

4.2.3. Variante logopénica

O termo “logopenia” deriva das palavras gregas *logos* (palavra) e *penia* (défice) e designa uma alteração caracterizada por défices na recuperação de palavras com consequente perda da fluência verbal (discurso lento e com pausas) mas sem alterações do discurso motor, gramática e compreensão (22, 40). Os pacientes tendem a simplificar e a substituir algumas palavras por termos como “aquilo” e “coisa” podendo o discurso parecer fluente em pequenas conversas (22). Outra característica são as parafasias fonológicas no discurso espontâneo e nomeação (6, 20, 40). Os pacientes têm dificuldade em repetir frases mas a repetição de palavra única normalmente está mantida (20, 40). Contudo, *Mesulam et al.* identificaram vários pacientes com capacidade de repetição de frases intacta e com as restantes características clínicas de APP-L. Uma vez que a classificação do grupo internacional de investigadores em APP (Tabela 7) considera o défice na repetição de frases como uma característica necessária para o diagnóstico, este grupo de pacientes seria “inclassificável”. Assim, *Mesulam et al.* redefiniram e subdividiram a APP-L em duas formas, uma com défices e outra sem défices na repetição de frases, considerando como características essenciais ao diagnóstico a ausência de alterações gramaticais e de défices na compreensão de palavras (Figura 4) (22).

Tabela 7 - Características diagnósticas da APP-L propostas pelo grupo internacional de investigadores em APP, 2011 (adaptado) (20).

Características Diagnóstica da APP-L
<i>I. Diagnóstico clínico</i>
Ambas as características nucleares presentes: 1. Incapacidade de recuperação de palavra única no discurso espontâneo e nomeação 2. Alterações na repetição de frases Pelo menos 3 das seguintes características: 1. Erros discursivos fonológicos aquando discurso espontâneo e nomeação 2. Compreensão de palavra única e conhecimento dos objectos mantida 3. Discurso motor mantido 4. Ausência de agramatismo franco
<i>II. Diagnóstico apoiado por imagem</i>
Diagnóstico clínico de APP-L e uma das seguintes alterações: 1. Atrofia perisilviana posterior esquerda ou parietal esquerda predominante na RMN 2. Hipoperfusão ou hipometabolismo na zona perisilviana posterior esquerda ou parietal esquerda no SPECT ou PET
<i>III. Com patologia definitiva</i>
Diagnóstico clínico de APP-L e um dos seguintes critérios: 1. Evidência histopatológica de patologia neurodegenerativa específica 2. Presença de mutação genética conhecida

A atrofia cortical é mais pronunciada na região temporal posterior e junção temporoparietal do hemisfério esquerdo (Figura 2) (8, 20, 22), associadas à área de Wernicke. Uma possível explicação para a ausência de défice significativo na compreensão de palavras é o envolvimento menos grave (do que no enfarte) da matéria branca (não existindo desconexão total entre esta zona e o lobo temporal anterior) (22).

Tem-se verificado que a APP-L, na maioria dos casos [77% (41)] se trata, na verdade, de uma forma de apresentação atípica da DA (6, 8, 10, 20, 40-42). Quatro características clínicas parecem importantes na diferenciação dos raros casos com patologia de DFT: início antes dos 60 anos, coexistência de preferência por alimentos doces, desinibição e atrofia “*knife-edge*” no lobo frontal ou temporal (6).

4.3. Associada a alterações no movimento

Cada uma das síndromes supracitadas pode coexistir com alterações de movimento incluindo características da SPSP, SCB e esclerose lateral amiotrófica (ELA), o que evidencia envolvimento da matéria cinzenta profunda, tronco cerebral e neurónios motores (7, 10, 26). A DFT pode preceder, coincidir ou seguir-se a este tipo de alterações que são mais comuns na vcDFT e raras na APP-S (5, 43).

Na DFT associada ao parkinsonismo (DFTP) os sintomas parkinsónicos podem ser os do parkinsonismo clássico (raro) ou de parkinsonismo atípico (apresentando características da SPSP ou SDC). Cerca de 40% dos casos têm história familiar positiva e a maioria estão associados a mutações no cromossoma 17 (DFT-17) (genes MAPT e GRN) e 9 (gene C9ORF72) (5, 43).

Alterações dos neurónios motores acompanham a DFT (DFT-DNM) em aproximadamente 47% dos casos cumprindo critérios diagnósticos de ELA em cerca de 15% (DFT-ELA) (11, 26, 44-46). Os pacientes com DFT-ELA têm mau prognóstico com esperança média de vida de 2 a 3 anos após início dos sintomas (26, 46). Cerca de 50% dos casos são considerados familiares e parecem estar principalmente associados a mutações nos genes TARDBP, C9ORF72 e VCP (44-46).

Tabela 8 - Resumo das características clínicas e epidemiológicas da DFT (5, 7, 47, 48).

Características clínicas e epidemiológicas da DFT								
Variante	Epidemiologia			Principais sintomas			Principais zonas de atrofia	
	% casos DFT (% ♂)	Idade média e intervalo início (anos)	Sobrevida* (anos)	Comportamentais	Funções cognitivas	Alterações motoras associadas		
vcDFT	54-69 (53-70 ♂)	58 (47-82)	9 6 (com DNM)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Desinibição ✓ Apatia/Inércia ✓ Perda de empatia ✓ Comportamento estereotipado/ compulsivo/ ritualista ✓ Hiperoralidade e alteração hábitos alimentares 	Doença avançada: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Discurso estereotipado ✓ Mutismo ✓ Alterações memória 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Reflexos primitivos ✓ DNM (~15%) ✓ Parkinsonismo (~20%) 	Córtex Pré-Frontal e lobo temporal anterior (bilateral)	
APP	APP-G	14-35 (14-63 ♂)	63 (42-79)	9	Comportamento social preservado até fases avançadas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Agramatismo ✓ Discurso hesitante, com esforço, ausência de prosódia e apraxia ✓ Alteração na compreensão de frases com sintaxe complexa 	SPSP e SCB (forte associação)	Zona fronto-insular posterior esquerda
	APP-S	15-22 (44-80 ♂)	62 (52-85)	12	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Perda de empatia ✓ Compulsões ✓ Alteração hábitos alimentares 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Anomia ✓ Défice na compreensão de palavras 	Raras	Região anterior lobos temporais (bilateral)
	APP-L	Rara	5ª década de vida	7-10	Sem alterações até fases avançadas.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Discurso com pausas para encontrar palavras ✓ Parafasias fonológicas ✓ Défice na repetição de frases 	Alterações na marcha	Região temporal posterior e junção temporoparietal esquerdas

* desde o início dos sintomas. DNM - Doença dos Neurónios Motores; SPSB - Síndrome de Paralisia Supranuclear Progressiva; SDC - Síndrome de Degeneração Corticobasal.

5. Mecanismos Patológicos e Classificação Molecular

A patologia subjacente à atrofia cortical que se observa na DFT corresponde a microvacuolização, astrocitose e perda neuronal. Por detrás destes achados encontra-se uma proteinopatia caracterizada pela presença de inclusões proteicas anormais no citoplasma ou no núcleo das células da glia e neuronais (26, 49). A classificação patológica, colectivamente chamada degeneração lobar frontotemporal (DLFT), é elaborada com base nos principais constituintes das inclusões (26, 32, 35, 49, 50). Inicialmente foram identificadas duas categorias, uma com inclusões de proteína tau (DLFT-tau) e outra com inclusões com coloração tau negativa e ubiquitina positiva (DLFT-U). No grupo DLFT-U verificou-se que a maior parte das inclusões eram compostas pela proteína *Transactive response DNA-binding protein 43* (TDP-43), ficando o padrão conhecido por DLFT-TDP e uma pequena percentagem pela *fused-in-sarcoma protein* (FUS), padrão referido como DLFT-FUS. Num pequeno número de pacientes DLFT-U a proteína de inclusão permanece desconhecida, este grupo é referido por DLFT-UPS (*ubiquitin proteasome system*) (10, 26, 35, 51). Quando a proteína TDP-43 está envolvida identificam-se ainda 4 subtipos (A a D) de acordo com a distribuição cortical, localização intranuclear e morfologia das inclusões (26, 44, 51, 52) (Figura 3). Verificou-se que existe alguma correlação entre a proteinopatia e o fenótipo clínico (10, 26) (Figura 7).

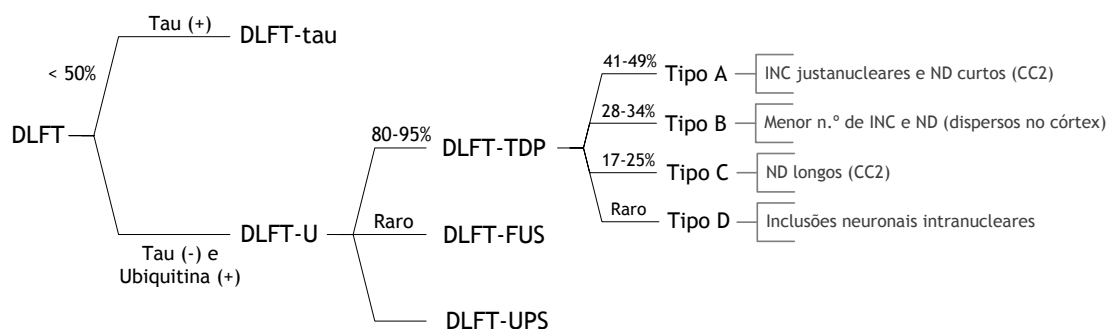


Figura 3 - Esquema da classificação patológica da DFT (ver texto para detalhes).

INC - Inclusões Neurónais Citoplasmáticas; ND - Neuritos Distróficos; CC2 - Camada Cortical 2 (ou granular externa).

Existe uma história familiar positiva em 40% dos casos de DFT e 10-15% estão associados a um padrão autossómico dominante (10, 11, 26, 51). Esta hereditariedade é mais marcada na vcDFT (45%), especialmente se associada a DNM (60%) e menos preponderante na APP-S (<20%) (10, 26, 27). Mutações em 5 genes foram identificadas como causadoras de DLFT (Tabela 9): C9ORF72, GRN e MAPT (mais comuns, explicando pelo menos 17% dos casos familiares), VCP e CHMP2B (raras, responsáveis por menos de 1% dos casos familiares). Mutações nos genes TARDBP e FUS, associados à ELA, podem também apresentar-se como DFT (com ou sem sintomas motores associados) (26, 43, 51). O gene afectado correlaciona-se com o padrão neuropatológico (11, 26), existindo diferentes contribuições genéticas possíveis para cada proteinopatia (11).

5.1. Genes associados a transmissão autossômica dominante

5.1.1. MAPT

Mais de 40 mutações diferentes (11) do gene MAPT, localizado no cromossoma 17q21 (mesma posição do gene GRN), são responsáveis por um número significativo dos casos familiares de DFT. Mutações no MAPT associam-se, invariavelmente, à DLFT-tau. A proteína Tau encontra-se principalmente nos neurónios e está envolvida na polimerização e estabilização dos microtúbulos. Existem seis isoformas da proteína Tau, três com 3 domínios de ligação aos microtúbulos (3R) e três com 4 domínios de ligação (4R). As mutações no gene MAPT influenciam a ligação da proteína Tau à tubulina, quer por aumento do rácio 4R:3R (normalmente é de 1:1), quer por alteração das propriedades de ligação da proteína Tau mutante (hiperfosforilação da proteína Tau com consequente diminuição da afinidade para os microtúbulos). Assim, afectam o transporte axonal e a plasticidade neuronal e aumentam a tendência da proteína Tau em formar agregados neurotóxicos (1, 10, 11, 26, 44, 52).

A DLFT-tau está maioritariamente associada à vcDFT mas também pode estar associada à APP (6, 26). O parkinsonismo pode acompanhar a DFT podendo ser a manifestação inicial (43). A idade de apresentação é a mais precoce de entre todas as formas de DLFT (26) (média de 49 anos) com uma sobrevida média de 7 anos (43).

5.1.2. GRN

O gene GRN ocupa a mesma posição que o MAPT (cromossoma 17q21) ficando as síndromes de DFT associadas a mutações destes dois genes conhecidas por DFT-17. Foram identificadas 59 mutações diferentes no gene GRN (26) que causam haploinsuficiência com consequente diminuição dos níveis (no plasma e LCR) de progranulina, a proteína codificada pelo GRN. No Sistema Nervoso Central a progranulina parece desempenhar uma função neurotrófica estando envolvida na sobrevivência e crescimento neuronal e no desenvolvimento das conexões neuronais. A diminuição dos seus níveis causa comprometimento destes processos estando ainda associada a aumento da inflamação (10, 11, 26). Estudos recentes demonstraram uma frequência aumentada de alterações auto-imunes (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, entre outras) nos pacientes com mutações no GRN (11).

Associa-se a uma proteinopatia DLFT-TDP tipo A com fenótipo clínico variável que inclui a vcDFT e a APP-G (11, 26, 43). Na DFT-17 GRN o parkinsonismo também é comum (40-60%), mas normalmente surge em fases avançadas (43). A doença manifesta-se cerca de 10-13 anos mais tarde que a DFT-17 MAPT (26, 43), com sobrevida variável (1-14 anos) mas normalmente mais curta (43).

5.1.3. C9ORF72

O gene C9ORF72, localizado no cromossoma 9, codifica uma proteína cuja função permanece desconhecida. A mutação envolve o aumento no número de repetições do hexanucleótido GGGGCC localizado na região reguladora proximal do gene. Num indivíduo normal existem até 25 repetições deste hexanucleótido, enquanto que num indivíduo afectado o número de repetições é superior a 60 podendo ir até 1000. Esta mutação está associada a diminuição quase completa da expressão da proteína codificada pelo C9ORF72, por outro lado, os transcritos do gene mutado parecem acumular-se originando focos tóxicos nucleares de RNA (10, 26, 44, 51, 53).

A mutação do gene C9ORF72 aparenta ser mais comum que as do MAPT e GRN (51) e está associada a inclusões de TDP-43 (tipo A ou B) (26, 44, 51). A descoberta de inclusões p62 positivas e TDP-43 negativas foi considerada um achado patológico consistente e implica alterações no metabolismo de outras proteínas, para além da TDP-43 (50, 51). O fenótipo clínico de apresentação mais comum é a vcDFT, ELA ou DFT-ELA (26, 43, 44, 51) e é acompanhado por parkinsonismo num terço dos casos (43). Os sintomas de DFT têm início em média aos 55 anos (26, 43), com sobrevida de cerca de 4,5 anos (43).

5.1.4. VCP

O gene VCP (que codifica a proteína *valosin-containing protein* ou p97) está localizado no cromossoma 9 e encontra-se associado a DFT em combinação com miopatia por corpos de inclusão e doença óssea de Paget (IBMPFD), uma rara alteração multi-sistémica (26, 43, 44). A VCP é uma ATPase que participa em múltiplas funções celulares e cuja mutação conduz a diminuição da produção de ATP, alterações na via de degradação proteica ubiquitina-proteossoma e de autofagia (10, 26, 44). A clínica da IBMPFT tem penetrância incompleta (26) sendo a miopatia o sintoma mais frequente (44), no entanto os doentes podem apresentar-se com DFT clássica (26). O fenótipo de mutações no VCP pode também incluir características da ELA e parkinsonismo. Manifesta-se em média aos 55 anos com sobrevida de 6 anos (43). Está associado a DLFT-TDP tipo D (26, 44).

5.1.5. CHMP2B

Este gene, localizado no cromossoma 3 e expresso nos neurónios das principais áreas cerebrais, codifica uma proteína com funções nas vias de degradação proteica lisossomal e por autofagia (10, 26). A sua mutação (rara) acarreta assim alterações nestes processos com formação de corpos de inclusão DLFT-UPS. O diagnóstico clínico é geralmente de vcDFT, com início médio aos 58 anos (26, 43).

5.1.6. TARDBP e FUS

Mutações nos genes TARDBP (codifica a proteína TDP-43) e FUS (codifica a proteína FUS) estão tipicamente associadas à ELA (cada um deles responsável por 4% dos casos) sendo

causas raras de DFT. A TDP-43 é uma proteína ligante do DNA e RNA que funciona na regulação da transcrição do RNA (26, 43). É principalmente encontrada no núcleo, existindo um sistema de translocação entre o núcleo e o citoplasma cuja inibição resulta na acumulação da TDP-43 no citoplasma. Na ELA esta acumulação é visível nos neurónios e células da glia do córtex motor primário, tronco cerebral e medula espinhal (44).

A proteína FUS desempenha uma função semelhante à TDP-43 acumulando-se também no citoplasma (26, 44). Mutações no gene FUS resultam em alterações na ligação da proteína à transportina responsável pela sua translocação para o núcleo (44). Na DFT está principalmente associada à vcDFT (com ou sem DNM) manifestando-se mais precocemente, por vezes com sintomas psiquiátricos (11, 35).

Tabela 9 - Genes identificados responsáveis pela DFT de transmissão autossómica dominante (26, 43) (adaptado).

Genes	MAPT	GRN	C9ORF72	VCP	CHMP2B	TARDBP	FUS
Localização	17q21.3 2	17q21.31	9p21.2	9p13.3	3p11.2	1p36.22	16p11.2
Frequência mutação na DFT	0-50%	3-26%	14-48%	<1%	<1%	<1%	<1%
Idade média início sintomas (intervalo)	49 anos (25-76)	59 anos (44-83)	55 anos (33-75)	55 anos (37-79)	58 anos (46-71)	54 anos (35-74)	43 anos (30-60)
Duração média doença (intervalo)	7 anos (2-30)	7 anos (1-14)	4,5 anos (3-10)	6 anos (1-21)	10 anos (5-21)	3 anos (1-6)	3 anos (3-7)
Dx clínico mais frequente	vcDFT ± P	vcDFT ± P	DFT-ELA	IBMPFD	vcDFT	ELA, vcDFT	DFT, ELA
Patologia associada	Tau	TDP-43	TDP-43	TDP-43	UPS	TDP-43	FUS

Dx - Diagnóstico; ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica; IBMPFD - Miopatia por corpos de inclusão e doença óssea de Paget; P - Parkinsonismo; vcDFT - Variante comportamental da DFT.

5.2. Factores de susceptibilidade genéticos

Além dos genes responsáveis por uma transmissão autossómica dominante foram identificados alguns genes associados a maior susceptibilidade em desenvolver DFT (26). Variantes do gene TMEM106B (cromossoma 7p21), que codifica uma proteína transmembranar com função desconhecida, são consideradas factor de risco para DLFT-TDP (54). *Ferrari et al.* identificaram 2 novos locus 6p21.3 (HLA) e 11q14 (RAB38/CTSC) cujos genes estão envolvidos na resposta imunitária, inflamatória e autofagia como potenciais factores de risco de DFT (50). Vários outros estudos têm evidenciado o papel de outros factores genéticos (55, 56), para além de muitos que permanecem por descobrir (27). Tal é especialmente verdade para a APP-S cuja história familiar é muito menos evidente e que parece ser predominantemente causada pela interacção de múltiplos genes (26).

6. Diagnóstico

O diagnóstico da DFT permanece um desafio pois os diferentes subtipos partilham alguns sintomas com outros quadros clínicos (17, 18, 21). Na ausência de biomarcadores depende essencialmente de critérios clínicos (11, 21). Os exames de imagem constituem o principal exame complementar de diagnóstico (ECD) que pode reforçar o diagnóstico, no entanto, o diagnóstico definitivo só é possível com detecção de mutação genética conhecida ou *post-mortem* por análise histológica (20-22).

O processo diagnóstico visa identificar o fenótipo clínico e prever qual a proteinopatia mais provável e a possível mutação genética. Tal tem implicações no prognóstico e com o desenvolvimento de terapias moleculares terá também implicações terapêuticas (5, 26). A optimização deste processo requer assim uma avaliação conjunta dos achados clínicos, testes neuropsicológicos e exames de imagem (7, 14, 17).

6.1. Suspeita e Diagnóstico Clínico

A suspeita clínica constitui um factor essencial para o diagnóstico de DFT (17). Na suspeita de DFT o *Mini Mental State Examination* (MMSE) não é recomendado pois é insensível apresentando muitos pacientes um resultado normal (4, 13, 17, 35). Por outro lado, o exame cognitivo de Addenbrooke (ECA) demonstrou uma excelente sensibilidade e recomenda-se a sua utilização como ferramenta de rastreio, apesar de não ser adequado para o diagnóstico diferencial das várias síndromes demenciais (38, 47, 57, 58).

Dada a complexidade da DFT é difícil que se estabeleça um sistema de classificação aplicável a todos os pacientes. Um reflexo disso são as diversas mudanças e actualizações nos critérios clínicos que acompanham o incremento do conhecimento acerca da DFT (20-22, 29, 33).

6.1.1. Variante Comportamental da DFT

O diagnóstico da vcDFT é essencialmente feito com base na avaliação clínica (11). Os Critérios do Consórcio Internacional (2011), enunciados na Tabela 3, foram elaborados através de um grupo de pacientes com vcDFT confirmada e identificam correctamente cerca de 86% dos casos de vcDFT. A utilização destes critérios é mais útil nas fases iniciais da doença, período em que existe menor sobreposição entre os diferentes fenótipos da DFT e outras alterações neurodegenerativas. Para além de assegurarem a condição de uma deterioração progressiva (diferenciando assim a vcDFT de condições agudas ou estáveis), identificam 6 sintomas cognitivos e comportamentais que melhor discriminam a vcDFT, devendo estar presentes pelo menos 3 e de forma contínua (21, 59).

A ausência de *insight* é uma das características centrais da vcDFT o que torna imperativo a entrevista do cuidador, preferencialmente através da utilização de escalas validadas, para avaliação e quantificação destes sintomas (4, 21, 59). O *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) tem

sido o questionário mais utilizado (59) e avalia algumas das alterações comportamentais típicas de pacientes com demência (delírio, alucinações, disforia, ansiedade, agitação/agressão, euforia, desinibição, irritabilidade/labilidade, apatia, movimentos involuntários/aberrantes) (60). Contudo, alguns estudos concluíram que a utilização de escalas especificamente desenvolvidas para detectar DFT como o *Frontal Behavioural Inventory* (FBI) (19, 21, 59), o *Cambridge Behavioural Inventory* (CBI) (21) ou o *Middelheim Frontality Scale* (MFS) são mais úteis (59).

O FBI, MFS e CBI avaliam sintomas específicos de disfunção frontal e todos eles se mostraram efectivos no diagnóstico da vcDFT (59, 61-63). Para além disso, o FBI foi também considerado útil para seguimento (61).

Tetes de cognição social, com avaliação da emoção, teoria da mente (capacidade de fazer inferências acerca do estado mental dos outros) e tomada de decisões fornecem marcadores objectivos de disfunção cognitiva (19, 21, 35, 59), mas dado o seu uso pouco difundido na prática clínica não foram incorporados nos critérios neuropsicológicos para a vcDFT (21, 59). Vários autores têm evidenciado o possível benefício da incorporação destes testes na avaliação inicial dos pacientes (35, 64). O *Iowa gambling task* [avalia tomada de decisões: ganhos elevados a curto prazo com perdas significativas a longo prazo vs ganhos menores a curto prazo mas consequência negligenciáveis (64)] é um dos exemplos cuja aplicação se provou útil na diferenciação de pacientes com vcDFT (35).

6.1.2. APP

O diagnóstico clínico da APP implica que os critérios base de APP enunciados na Tabela 4 sejam satisfeitos. A avaliação subsequente dos diferentes domínios da linguagem (Tabela 10) permite a classificação em cada uma das variantes, cujos critérios (2011) já foram enunciados e se encontram nas Tabelas 5 (APP-G), 6 (APP-S) e 7 (APP-L) (20). As características iniciais diferenciadoras das variantes da APP muitas vezes dissipam-se com o evoluir da doença pelo que é importante o estudo da evolução temporal dos sintomas (65).

A classificação de 2014 de *Mesulam et al.* esquematizada na Figura 4 é mais prática mas menos rigorosa, baseando-se apenas na avaliação de duas características da linguagem: a função gramatical e compreensão de palavra única. Esta classificação só deve ser aplicada a pacientes com critérios de APP e a sua validade é maximizada se a mesma não for feita nem demasiado cedo nem demasiado tarde no curso da doença pois é “tempo-dependente” (se realizada demasiado cedo pacientes com sintomas prodrómicos de APP-G ou APP-S podem ser classificados como APP-L e se realizada muito tarde muitos dos pacientes podem preencher os critérios de APP-M, dada a gravidade da afasia) (22).

Compreensão	Boa	<p>APP-G</p> <p>Alterações na sintaxe. Frases estruturalmente pobres. Baixa fluência. Discurso com esforço e apráxico, com hesitações “para encontrar palavras”. A repetição de frases e a compreensão de frases com sintaxe complexa pode estar afectada mas a compreensão de palavra única é preservada. Nomeação pode ou não estar afectada.</p> <p>GFI é região com mais atrofia. Patologia comum: inclusões tau.</p>	<p>APP-L</p> <p>Falhas na recuperação de palavras levam a uma perda variável na fluência do discurso, com anomia. A fluência pode parecer normal em curtas conversas (ao contrário da APP-G). Preservação da gramática e repetição de palavra única. Os pacientes podem ser subdivididos em 2 grupos com base na integridade de repetição de frases.</p> <p>Atrofia pico na junção temporoparietal.</p> <p>Patologia normalmente tipo DA.</p>
	Pobre	<p>APP-M</p> <p>Característica definidora é a combinação de défices na compreensão e défices gramaticais de gravidade semelhante em fase relativamente precoce da evolução da doença.</p> <p>Atrofia mais acentuada no GFI e LTA.</p> <p>Patologia normalmente do tipo DA.</p>	<p>APP-S</p> <p>Défices proeminentes na compreensão de palavra única. A nomeação é gravemente afectada e reflecte falhas na compreensão e recuperação das palavras. Gramática e repetição preservadas. O discurso é vago podendo conter parafasias semânticas e circunlocuções.</p> <p>Atrofia pico no LTA.</p> <p>Patologia normalmente DLFT-TDP.</p>
		Pobre	Boa

Figura 4 - Classificação da APP segundo Mesulam et al. (2014) (adaptado) (22).

Esta classificação simplificada baseia-se apenas na integridade da compreensão de palavra única e da estrutura gramatical das frases. Os quadrantes superior esquerdo e inferior direito referem-se à APP-G e APP-S, respectivamente. O quadrante inferior esquerdo engloba os pacientes que se apresentam com défices gramaticais e de compreensão numa nova variante mista. O quadrante superior direito especifica a ausência de défices nestas duas características da linguagem. O paciente deve preencher os critérios diagnósticos de APP antes de ser submetido a esta classificação.

Para caracterização da função linguística recomenda-se a utilização de baterias de testes de afasia standardizados, como o *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) (40, 65) ou a *Western Aphasia Battery* (WAB) (40, 65, 66). Apesar de garantir uma avaliação abrangente da linguagem o BDAE necessita de muito tempo para aplicação pelo que é mais utilizado na investigação. O WAB pode ser utilizado em diferentes fases da evolução da APP e requer menos tempo de aplicação (cerca de 1h), adequado à prática clínica (65). Avalia vários aspectos da linguagem como conteúdo, fluência, compreensão, repetição e nomeação em todas as modalidades (leitura, escrita, audição, fala e comunicação gestual). Proporciona também informação sobre domínios não linguísticos e estado cognitivo geral (função visuoespacial e habilidade construtiva, motora, cálculo e memória visual) englobando um *block design test*, teste das Matrizes Progressivas Coloridas de Raven e testes de desenho e cálculo (67). Como não avalia directamente a sintaxe, Mesulam et al. desenharam e propõem o *Northwestern Anagram Test* (NAT), em que o paciente deve ordenar um conjunto de palavras únicas de forma consistente com a acção representada numa imagem (66).

Na realidade, a escolha dos testes, valores de *cut-off* e nível de dificuldade mais adequados permanece um desafio o que faz com que diferentes equipas utilizem diferentes testes e medidas (15, 20, 22, 66). O grupo internacional de investigadores da APP optou assim por não sugerir nenhum teste específico, propondo algumas tarefas para avaliação dos 10 domínios da linguagem que constam no seu sistema de classificação (Tabela 10) (20).

Tabela 10 - Tarefas que podem ser utilizadas para avaliar o discurso e a linguagem na APP (20).

Função linguística	Tarefas Propostas	Parâmetros a avaliar
<i>Produção do discurso</i>		
Gramática	Descrição de imagens; contar histórias (ex. com ajuda de imagens); produção de frases com sintaxe restrita.	Estrutura gramatical; velocidade do discurso; precisão do conteúdo; melodia; prosódia; erros específicos na selecção de palavras; articulação.
Discurso motor	Avaliação do discurso motor: repetição de palavras multi-silábicas e discurso espontâneo.	Esforço; hesitações; presença de apraxia do discurso ou disartria; factores que afectam a articulação (ex. n.º sílabas das palavras).
<i>Nomeação por confrontação</i>	Nomeação em resposta a imagens, sons, comidas e odores.	Taxa de erro; atrasos na nomeação; factores que afectam o rigor da nomeação (ex. objectos pouco familiares, nomes vs verbos); tipos de erros (ex. semânticos, fonológicos).
<i>Repetição</i>	Repetição oral de palavras e frases	Factores que afectam a repetição (ex. tamanho da frase, complexidade gramatical); tipos de erros.
<i>Compreensão de frases</i>	Estabelecer ligação entre frases apresentadas oralmente e imagens; respostas a perguntas sim/não; seguir orientações.	Factores que afectam a compreensão (ex. complexidade gramatical, reversibilidade da frases).
<i>Compreensão de palavra única</i>	Ligação palavra-imagem; ligação palavra-definição; ligação de sinónimos.	Factores que afectam a compreensão (ex. familiaridade, classe gramatical).
<i>Conhecimento de pessoas / objectos</i>	Ligação imagem-imagem; descobrir o intruso; associações semânticas; ligação objecto-gesto; ligação som-imagem.	Factores que influenciam o conhecimento dos objectos (ex. familiaridade, categoria semântica).
<i>Leitura / Soletrar</i>	Listas de palavras regulares e irregulares de várias classes; pseudopalavras.	Factores que influenciam a leitura / soletrar (ex. regularidade, frequência, classe palavra); tipos erros (articulação, fonológicos...).

Com o evoluir da doença podem surgir outros sintomas para além das alterações na linguagem (40). Estes sintomas são úteis na classificação das variantes, mesmo que não listados como critérios de diagnóstico. Por exemplo, o desenvolvimento de sintomas comportamentais está com mais frequência associado à APP-S enquanto que sinais extrapiramidais são mais comuns na APP-G e alterações na marcha na APP-L (47). Recomenda-se assim a realização de testes que avaliem também o comportamento, estado cognitivo geral e domínios não linguísticos (como memória e capacidade visuo-espacial).

Como mencionado, a WAB inclui alguns testes que permitem avaliar outras funções cognitivas (5, 40, 65), sendo importante considerar a influência da linguagem no desempenho final do paciente (40, 65). As alterações comportamentais podem ser avaliadas com os testes utilizados na vcDFT como o FBI, o MFS e o CBI (40, 65).

6.2. Diagnóstico apoiado por imagem

O diagnóstico de DFT provável baseia-se em achados imagiológicos característicos (20, 21) pois existe uma correspondência directa entre os sintomas e a localização das lesões. Assim, um padrão consistente de alterações imagiológicas apoia o diagnóstico e classificação clínica (5, 7, 20, 22). Para além disso os exames de imagens permitem excluir patologias alternativas (5, 10, 11).

A Ressonância Magnética (RM) é mais sensível e precisa que a Tomografia Computorizada (TC) pelo que constitui o principal pilar da investigação diagnóstica (6, 68). Contudo, um exame de RM aparentemente normal não exclui o diagnóstico pois as alterações iniciais podem não ser visíveis (11, 35). A aplicação de métodos quantitativos automatizados permite avaliar a espessura cortical e volume de matéria cinzenta devendo pesquisar-se os padrões de atrofia típicos (Capítulo 4 e Figura 5) das várias variantes de DFT (5, 69). Apesar dos padrões de atrofia descritos, as alterações imagiológicas podem variar, distinguindo-se 4 padrões na vcDFT (predomínio frontal, temporal, frontotemporal e temporofrontoparietal) (69-71). A APP-S é a mais homogénea das síndromes (70, 71).

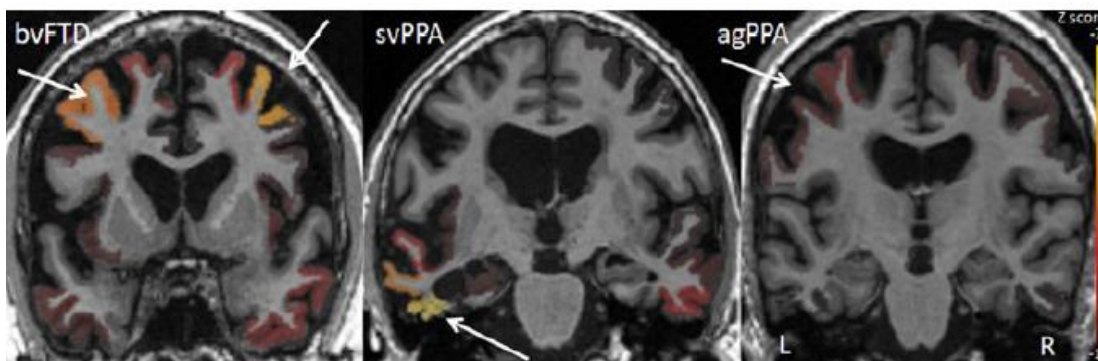


Figura 5 - Imagem RM T1 dos achados da DFT. As regiões com atrofia encontram-se coloridas (atrofia mais acentuada a amarelo). Na vcDFT: atrofia bilateral no lobo pré-frontal e temporal anterior; na APP-S (svPPA): atrofia acentuada no lobo temporal esquerdo (particularmente temporal inferior e giro fusiforme) com alguma atrofia também à direita; na APP-G (agPPA:) atrofia do giro frontal inferior e médio à esquerda. Na APP-L (não representada) atrofia na região temporal posterior e junção temporoparietal esquerdas (71).

A PET com utilização do radiofármaco [^{18}F]-fluorodesoxiglicose (FDG), marcador do metabolismo cerebral de glicose, proporciona uma medida da actividade sináptica neuronal permitindo delinear padrões específicos de hipometabolismo que reflectem disfunção neuronal regional (Figura 6) (10, 69). Estas alterações são detectadas antes da atrofia ser

visível na RM o que faz da FDG-PET a ferramenta diagnóstica mais sensível actualmente disponível (11, 35, 47). Pacientes com atrofia visível na RM não beneficiam da PET (10, 35), reservando-se esta modalidade diagnóstica para pacientes sem alterações na RM mas com forte suspeita clínica (1).

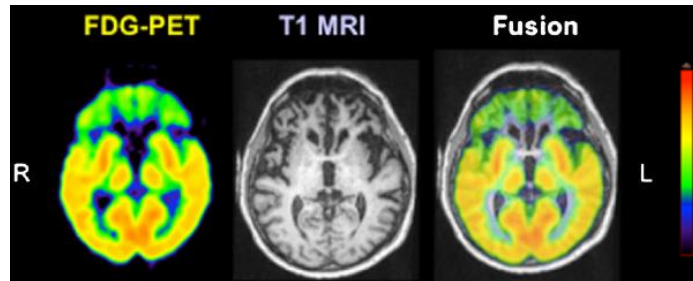


Figura 6 - Corte axial de imagem PET-FDG, RM T1 e sobreposição de ambas as técnicas de imagem num caso de vcDFT. Destaque para o hipometabolismo e atrofia no córtex frontal com extensão às regiões temporais anteriores (69).

Outras modalidades da RM podem ser úteis. A RM de difusão permite estimar a integridade das fibras e tractos, útil na avaliação da neurodegeneração e na diferenciação dos diferentes subtipos (10, 69, 71). A vcDFT caracteriza-se por alterações bihemisféricas dos tractos que ligam as áreas frontal e temporal; na APP as alterações são mais assimétricas: alterações no fascículo uncinado e longitudinal inferior esquerdos na APP-S e fascículo longitudinal superior e arqueado esquerdo na APP-G (69, 71).

A RM com *arterial spin labeling* (ASL) possibilita a avaliação do fluxo sanguíneo cerebral o que permite realizar o mapeamento das áreas de hipoperfusão (68, 69). Finalmente a RM funcional em repouso (*resting-state fMRI*) permite a avaliação da conectividade neuronal entre diferentes regiões cerebrais. Em repouso ocorre actividade neuronal espontânea organizada em *networks* funcionais específicos que parecem relacionar-se a sistemas neuroanatómicos estruturalmente ligados (69, 71). A *resting-state fMRI* tem vindo a ganhar importância pois algumas teorias sugerem que diferentes tipos de neurodegeneração afectam *networks* predefinidos (69). Verificou-se que na vcDFT as áreas inicialmente afectadas (*região fronto insular e córtex frontal medial*) fazem parte de um *network*, conhecido por '*salience network*' [importante na cognição social (35, 69, 71)] constituído essencialmente por neurónios de von Economo particularmente vulneráveis à vcDFT (49, 70).

6.3. Previsão da Proteinopatia e Mutação Genética

A identificação das proteinopatias e mutações genéticas subjacentes é importante pois proporciona informação acerca do prognóstico, aconselhamento do doente e tratamento, que não pode ser obtida apenas com base no fenótipo clínico (26). Uma classificação clínica correcta da DFT contribui para incrementar a precisão da probabilidade de identificação da patologia subjacente dada a correlação existente entre o fenótipo clínico e a proteinopatia (Figura 7) (10, 26, 66). Idealmente deve associar-se a interpretação dos exames de imagem pois pequenas diferenças nos padrões de atrofia sugerem a histologia ou etiologia genética subjacente (5, 11, 35, 47, 69, 71).

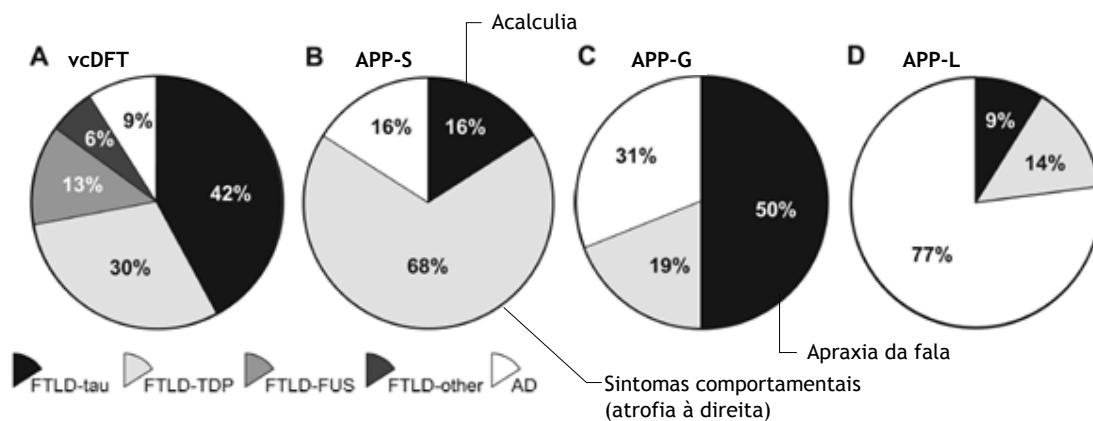


Figura 7 - Neuropatologia nas síndromes clínicas de DFT. Uma proporção significativa de casos com clínica de APP-L (e em menor grau de APP-G) trata-se na verdade de DA (apresentações atípicas). Em anotação: sintomas que, quando presentes, reforçam determinado padrão patológico (10, 26, 41, 47).

A maioria dos estudos de imagem têm sido realizados em pacientes com vcDFT e baseiam-se na identificação dos padrões de atrofia das mutações dos 3 genes mais comuns actualmente identificados (MAPT, GRN e C9ORF71) (71, 72). Recorde-se que mutações dos genes GRN e C9ORF72 se associam a depósitos de TDP-43 e mutações no MAPT a depósitos de proteína tau.

A mutação MAPT associa-se a atrofia frontotemporal mais acentuada nos lobos temporais anteromediais. Na mutação GRN a atrofia é mais generalizada e assimétrica, envolvendo os lobos frontal, temporal e parietal; ainda assim é mais acentuada no lobo temporal lateral e parietal e é bastante assimétrica, nalguns casos com maior envolvimento do hemisfério esquerdo e noutros do direito. A mutação C9ORF72 tem um padrão de atrofia relativamente simétrico e generalizado envolvendo particularmente os lobos frontais (envolvimento também do temporal anterior e parietal) com atrofia incomum e característica do cerebelo. Os casos esporádicos cursam com atrofia frontal e temporal anterior (71, 72). Um algoritmo prático para identificação das mutações através da RM encontra-se esquematizado em baixo.

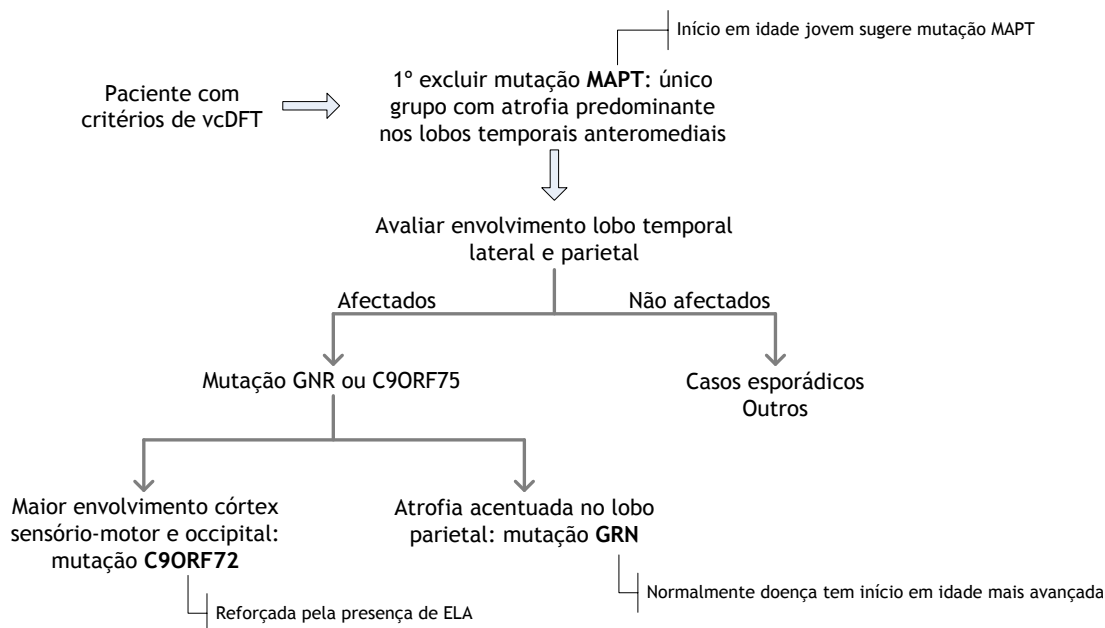


Figura 8 - Algoritmo para avaliação imagiológica da mutação subjacente de pacientes com vCDFT.

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica.

6.4. Diagnóstico Definitivo

O diagnóstico definitivo é reservado à detecção de mutação genética conhecida ou à análise histológica *post-mortem* com identificação da patologia e inclusões típicas da DFT (20-22). Estão disponíveis testes de detecção de mutação genética para os principais genes (MAPT, GRN e C9ORF72) associados a transmissão autossómica dominante (5, 73). Estes testes devem ser realizados de forma selectiva, com base na história familiar e síndrome clínica e com aconselhamento genético (11).

6.5. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico da DFT é um processo demorado, levando consideravelmente mais tempo que o diagnóstico de DA. Muitos pacientes recebem um diagnóstico de síndrome não demencial, normalmente porque os sinais típicos de demência (como perda de memória) estão ausentes (18). Dentro do próprio complexo da DFT existem diferenças e pacientes com sintomas maioritariamente relacionados com a linguagem são diagnosticados mais cedo do que aqueles com sintomas comportamentais que muitas vezes são encaminhados para a Psiquiatria (4, 13, 15), pois exibem sintomas que podem sugerir distúrbio obsessivo-compulsivo (DOC), mania, depressão [coexistência de apatia e diminuição de energia (59) ou esquizofrenia (7, 11, 59)]. Exames laboratoriais sanguíneos e a análise do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) não são específicos mas são úteis para excluir outras patologias ou factores reversíveis que podem agravar o quadro (6, 7, 74).

Apesar do diferente padrão clínico entre a DA e a DFT [perda de memória recente e alteração da capacidade visuoespacial na DA *versus* preservação destas funções e alterações comportamentais e da personalidade na DFT (15, 18, 36)] os pacientes com DFT podem preencher os critérios NINCDS-ADRDA¹ de DA (18, 62). Além disso, a DA pode surgir com apresentações atípicas como a “variante frontal” (1, 73) ou a apresentação linguística unihemisférica (75), representando um verdadeiro desafio diagnóstico.

Nos exames de imagem pacientes com DFT exibem alterações assimétricas (essencialmente no hemisfério esquerdo) no lobo frontal e/ou temporal, enquanto que os pacientes com DA apresentam atrofia cortical posterior (parietal e occipital) e do hipocampo relativamente simétrica (15, 35). Actualmente estão disponíveis novos ligandos PET de depósitos de β -amilóide como o composto B [¹¹C]-Pittsburgh (PiB) e o florbetapir ¹⁸F (Amyvid™) (6, 10, 35, 68, 69). Estes marcadores ligam-se especificamente a depósitos de amilóide (Figura 9). A sua utilização está limitada à detecção ou exclusão de patologia amilóide (69). Recomenda-se a sua utilização em pacientes com menos de 65 anos, com défice cognitivo ligeiro persistente ou progressivo e inexplicado e em apresentações atípicas ou mistas de demência (5).

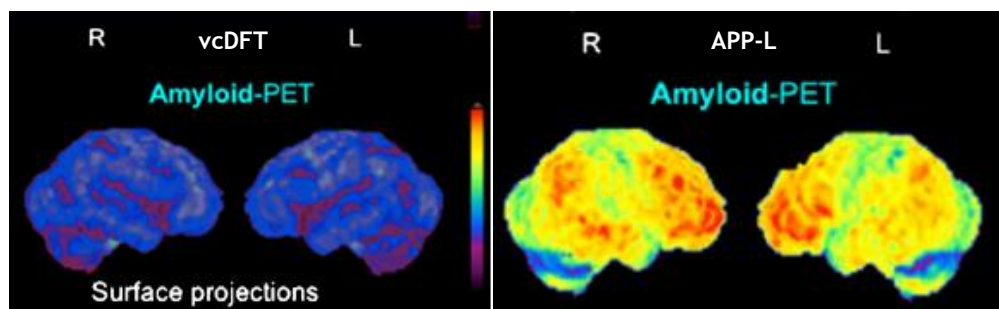


Figura 9 - Imagens PET utilizando o marcador PiB. Destaque para a ausência de captação na imagem da vcDFT em oposição ao caso de APP-L representado (69).

Biomarcadores do LCR também podem ajudar a diferenciar a DFT da DA (7). Um dos marcadores mais importantes parece ser a proteína β -amilóide ($A\beta_{42}$). Na DA verifica-se uma diminuição dos níveis de $A\beta_{42}$ no LCR de cerca de 50% em relação a indivíduos saudáveis. A DFT pode também cursar com diminuição dos níveis de $A\beta_{42}$ mas não de forma tão acentuada (76). Os níveis de proteína tau fosforilada encontram-se aumentados na DA mas quase sempre dentro dos valores normais na DFT (14, 77). A conjugação destes dois parâmetros no rácio $\tau/A\beta_{42}$ mostrou-se um discriminador sensível e específico (47, 78, 79).

Na DFT o electroencefalograma (EEG) é relativamente normal ou apresenta alterações como lentificação focal nas áreas frontal/temporal que não são suficientemente específicas. Apesar de não ser utilizado na avaliação de rotina também pode auxiliar na diferenciação com a DA (11). Através de um estudo comparativo de pacientes com DFT e DA, *Nishida et al.*

¹ Critérios de DA propostos pelo *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes* (NINCDS) e pela *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA).

identificaram uma diminuição significativa de actividade alfa (rápida) no córtex fronto-temporal de pacientes com DFT e uma maior actividade delta (lenta) na DA (80).

Alguns pacientes, maioritariamente homens (35), apresentam características clínicas idênticas às da vcDFT mas sem progressão para demência incapacitante, i.e., com capacidades funcionais preservadas. Este quadro, de etiologia desconhecida, é conhecido por “síndrome fenocópia” e pode ser distinguido da DFT pela ausência de alterações imagiológicas (ausência de atrofia/hipometabolismo) (11, 21, 35). Doença cerebrovascular (7) e lesões ocupantes de espaço (LOE) podem também mimetizar o quadro de DFT (73, 74). Por vezes este é ainda considerado resultado de abstinência ou alcoolismo (15). Os principais diagnósticos diferenciais e achados úteis na diferenciação da DFT encontram-se na Tabela 11.

Tabela 11 - Diagnóstico diferencial da DFT.

DD	Características diferenciadoras	ECD e outros
DA	<ul style="list-style-type: none"> • Queixa principal na DA é alteração de memória; na DFT memória e capacidade visuoespacial preservadas (1, 15, 18). Fases avançadas: perda de memória que tende a ocorrer na DFT é para eventos distantes (na DA: perda de memória recente) (15) • Comportamento social só alterado nas fases avançadas (na vcDFT alterações comportamentais e de personalidade são proeminentes desde o início do quadro) (11, 15) - FBI (81), MFS (62) e testes ToM (35) úteis no DD. <i>Excepção:</i> variante frontal da DA, neste caso a avaliação da memória e os exames de imagem são os principais auxiliares no DD (1). • Presença de alterações motoras, sinais de libertação do córtex frontal (15, 59) e alterações da marcha (82) favorecem o diagnóstico de DFT • “<i>Head turning sign</i>” (virar cabeça para o cuidador quando questionado) considerado típico da DA (8) • DA: maior dificuldade na nomeação de palavras da mesma categoria (ex. animais) do que nas que começam por determinada letra (DFT com padrão inverso) (1). • Perda de sensibilidade à dor, quando presente, parece ser um bom diferenciador clínico, indicativo de DFT (36) 	<ul style="list-style-type: none"> - Exames de imagem (RM e PET): DFT - alterações assimétricas nos lobos frontal e/ou temporal DA - envolvimento córtex parietal, occipital e hipocampo PET com utilização de ligandos de β-amilóide: identificar patologia da DA - Análise LCR $A\beta_{42}$: DA < DFT P-tau: DA > DFT $\text{tau}/A\beta_{42}$: DA >> DFT - EEG: Actividade α e δ: DA > DFT
Síndrome fenocópia	<ul style="list-style-type: none"> • Manutenção da funcionalidade e das AVDs • Sem progressão para demência franca (8) 	Exames de imagem CE normais
Demência Vascular	<ul style="list-style-type: none"> • Existência de factores de risco cardiovascular • Demência vascular normalmente cursa com alterações focais no exame neurológico • Início e curso mais progressivo na DFT (36) 	Exames de imagem CE (zonas de enfarte vs imagens típicas de DFT)
LOE (Tumores, abscessos)	<ul style="list-style-type: none"> • Evolução contínua e progressiva, ao longo de vários anos, na DFT (73) 	TC ou RM CE
DP e outras síndromes com P	<ul style="list-style-type: none"> • Normalmente o parkinsonismo surge após os sintomas típicos de DFT • Apresentação clínica típica da DP ausente (43) 	Ausência de resposta a tratamento com levodopa

Tabela 11 - Diagnóstico diferencial da DFT (continuação).

DD	Características diferenciadoras	ECD e outros
DOC	<ul style="list-style-type: none"> Os actos compulsivos não são justificados por obsessões (36, 59) A não realização do ritual não causa stress/ansiedade (36) Inexistência de comportamentos de verificação repetitivos (36) Muitas vezes ausência de preocupação com a higiene pessoal (59) 	RM, PET: alterações na DFT Psiquiátricos: - História pessoal e familiar de alterações psiquiátricas - Exames neurológicos normais - Curso flutuante vcDFT: - Sinais de libertação do córtex frontal e alterações de marcha - História de declínio progressivo (59)
Depressão major	<ul style="list-style-type: none"> Ausência de diminuição do apetite, humor depressivo ou sentimentos de desvalorização na DFT (normalmente há hiperfagia e auto-estima preservada) (59) Ausência de resposta aos antidepressivos (17) 	
Mania	<ul style="list-style-type: none"> Verdadeira mania não se trata de um humor estável: manutenção prolongada e mantida de sintomas “tipo maníacos” deve afastar este transtorno psiquiátrico (59) 	
Esquizofrenia	<ul style="list-style-type: none"> Na esquizofrenia presença de alucinações auditivas (59) 	
Alcoolismo	<ul style="list-style-type: none"> Importante avaliar possível coexistência das duas patologias. 	RM / PET

AVDs - Actividades de Vida Diária; CE - Crânio-encefálicos; DA - Doença de Alzheimer; DD - Diagnóstico diferencial; DOC - Distúrbio Obsessivo Compulsivo; DP - Doença de Parkinson; ECD - Exames Complementares de Diagnóstico; FBI - Frontal Behavioural Scale; LOE - Lesões Ocupantes de Espaço; MFS - Middelheim frontality score; P - Parkinsonismo; ToM - Teoria da Mente;

6.6. Proposta de Algoritmo Diagnóstico

Depois da suspeita clínica o correcto diagnóstico da DFT requer de uma abordagem cuidada e estruturada. Tendo em conta os tópicos anteriormente abordados e de forma a estruturar o processo diagnóstico tendo em vista uma abordagem mais prática, propõe-se o algoritmo de diagnóstico abaixo.

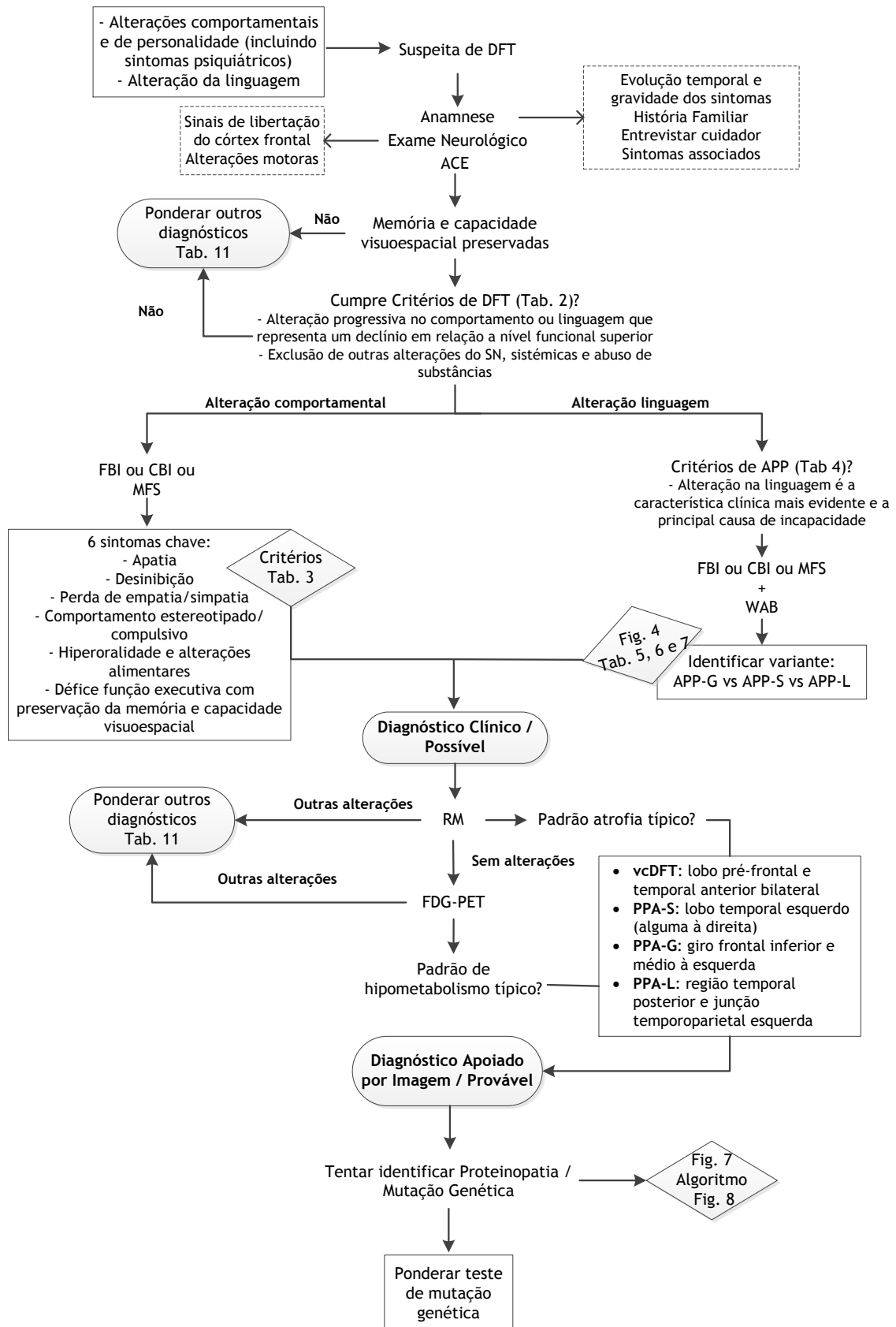


Figura 10 - Proposta de Algoritmo Diagnóstico da DFT.

ACE - Exame Cognitivo de Addenbrooke; CBI - Cambridge Behavioural Inventory; FBI - Frontal Behavioural Inventory; FDG-PET - PET com fluorodesoxiglicose; MFS - Middelheim Frontality Scale; RM - Ressonância Magnética; SN - Sistema Nervoso; WAB - Western Aphasia Battery

7. Tratamento e Seguimento

Não estão disponíveis fármacos que alterem o desenvolvimento ou progressão da DFT e o tratamento actual é largamente sintomático (6, 7, 35), envolvendo uma combinação de medidas não farmacológicas e farmacológicas (35). Em termos gerais os sintomas podem ser subdivididos em comportamentais, cognitivos e motores (83). Os fármacos utilizados carecem de mais estudos e desempenham ainda um papel controverso (35, 83) o que realça o papel das medidas não farmacológicas (7).

Devido às alterações comportamentais a segurança dos pacientes é especialmente importante. Para além da segurança em casa aconselha-se supervisão financeira e alimentar e avaliação da aptidão para a condução de veículos (7, 11, 35). A maioria dos pacientes beneficia de um ambiente estável e estruturado. A utilização de intervenções sensoriais (como música e massagens) e a reintrodução de hobbies pode auxiliar na diminuição dos sintomas comportamentais (15, 59). Os doentes com APP devem ser referenciados a um especialista da fala pois a terapia da fala pode ser benéfica especialmente nos casos de APP-G (22, 47, 65, 83). Na coexistência de alterações motoras a fisioterapia pode ser útil e o exercício demonstrou melhorar o humor, cognição e estado geral de pacientes com demência (5, 11, 83).

Os cuidadores de doentes com DFT apresentam elevadas taxas de stress e angústia (superiores à dos cuidadores de doentes com DA) que se devem, em grande parte, aos sintomas comportamentais (11, 18, 35). Neste ponto, os cuidadores parecem beneficiar essencialmente de formação e aconselhamento acerca da natureza da doença (11, 35, 59, 65) e de apoio social, não só por parte da família e amigos como dos profissionais de saúde e grupos de apoio (59).

A nível farmacológico, no controlo dos sintomas comportamentais, os inibidores selectivos de recaptção da serotonina (ISRS) podem ser efectivos (5-7, 11, 59, 83). Também a trazodona parece aliviar a agitação e agressividade, podendo ainda auxiliar na indução do sono, se necessário (6, 11, 59). Alguns casos relatam benefício na utilização de antipsicóticos atípicos mas a sua utilização deve ser ponderada tendo em conta os efeitos secundários (5-7, 11, 59, 83). O metilfenidato parece auxiliar na tomada de decisões e a dextroanfetamina na apatia e desinibição mas são necessários mais estudos que comprovem a sua eficácia e segurança (5, 83). A oxitocina aparenta também exercer um papel na modulação do comportamento social, pelo que a sua potencial utilização na DFT se encontra em estudo (83). Alguns anticonvulsivantes (carbamazepina, valproato e topiramato) demonstraram benefício nalguns estudos mas não existem evidências suficientes para recomendar a sua utilização (83). Os inibidores da acetilcolinesterase (AChI) e a memantina não são recomendados na DFT pois não se mostraram benéficos quer no alívio dos sintomas comportamentais quer cognitivos (5-7, 11, 59, 83). Os fármacos com algum nível de evidência a favor da sua utilização estão resumidos na Tabela 12.

Relativamente aos sintomas motores o riluzole é o único fármaco aprovado para o tratamento da ELA (83). Na DFTP, os sintomas parkinsonianos normalmente respondem muito pouco à administração de agentes dopaminérgicos, que podem inclusive exacerbar a sintomatologia da DFT, assim a tentativa de tratamento deve ser reservada aos casos em que o parkinsonismo origina problemas sérios no dia-a-dia (43). Nenhuma intervenção farmacológica se mostrou efectiva no controlo dos sintomas cognitivos.

Tabela 12 - Fármacos com alguma evidência a favor da sua utilização no controlo dos sintomas comportamentais da DFT (5, 83).

Fármaco	Utilização / Resultado estudos	Dose	Efeitos Secundários
ISRS	Sintomas comportamentais	-	Bem tolerado
Citalopram	Melhoria da desinibição e humor	40mg/dia	
Fluoxetina	Melhoria do humor, compulsões e alterações alimentares	20mg/dia	
Sertralina	Melhoria das estereotipias	50-125mg/dia	
Paroxetina	Sem resultados consistentes	Até 40mg/dia	
Fluvoxamina	Melhoria das estereotipias	50-150mg/dia	Perda de apetite
Trazodona	Melhoria agitação e humor	Até 300mg/dia	Fadiga, hipotensão
Antipsicóticos atípicos	Sintomas comportamentais - evidência limitada e potenciais EA: utilizar só após insucesso com ISRS	Dividida em 2 ou 3 vezes/dia	Efeitos extrapiramidais Maior mortalidade que o placebo
Risperidona Aripiprazol	Alguns casos relatam diminuição dos sintomas comportamentais		
Olanzapina	Melhoria da agitação e ansiedade	Até 10mg/dia	Sonolência, sintomas GI
Quetiapina	Melhoria da agitação	Até 150mg/dia	Melhor perfil de EA: antipsicótico de 1ª linha

EA - Efeitos Adversos; ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica; GI - Gastro-intestinais; ISRS - Inibidores selectivos de recaptção de serotonina.

Devido à natureza progressiva da DFT os pacientes devem beneficiar de acompanhamento regular especializado (65). A progressão difere de acordo com as variantes sendo mais rápida na vcDFT e mais lenta na APP-S (84). Na avaliação da gravidade e progressão recomenda-se a utilização da *Frontotemporal dementia rating scale* (FRS), uma escala especialmente desenhada para a DFT e dirigida ao cuidador que avalia eficazmente a dependência funcional, alterações comportamentais e mudanças ao longo do tempo (35, 65, 84).

8. Estudo de Casos

Casos 1 e 2: Afasia Primária Progressiva

#Caso 1: Apresentação

Género masculino, 75 anos, queixas de esquecimento de certas palavras, incluindo o nome das pessoas. Sabe ler e escrever mas tem escolaridade baixa. As queixas surgiram há 5 anos e agravaram nos últimos 2 anos. Não tem problemas no cuidado pessoal nem alterações de comportamento. Mantém as suas actividades diárias. Sente-se triste e preocupado em virtude destes esquecimentos. Antecedentes pessoais de hipercolesterolemia e hipertensão arterial (HTA) estando medicado com Perindopril arginina e Alopurinol. Nega hábitos tabágicos e alcoólicos. História familiar de doença neurológica/psiquiátrica no pai que não sabe especificar. Foi ao Médico de Família que medicou com extracto de *Ginkgo biloba* (Gincoben®, 2 id) e encaminhou para consulta de Neurologia.

#Caso 2: Apresentação

Género feminino, 81 anos, reformada da profissão de enfermeira, apresenta dificuldade em expressar palavras (“não me lembro dos termos”) desde os 76 anos. Aos 78 anos os défices eram ligeiros tendo realizado uma Avaliação da Linguagem que não apresentou alterações significativas. Desde aí o quadro agravou bastante. Apresenta discurso hesitante e com esforço, tem dificuldade em iniciar o discurso e troca palavras nas frases. Mantém compreensão de frases e ordens simples. O problema da linguagem causa problemas de isolamento vivendo num Lar desde há um ano, mas não precisa de ajuda para as actividades básicas de autocuidado.

Antecedentes pessoais de traumatismo crânio-encefálico (atropelamento e queda de escadas), HTA e fibromialgia. Medicada com Losar plus®, Beta-histina e Tianeptina. Sem história familiar de relevo.

Abordagem e Resultado

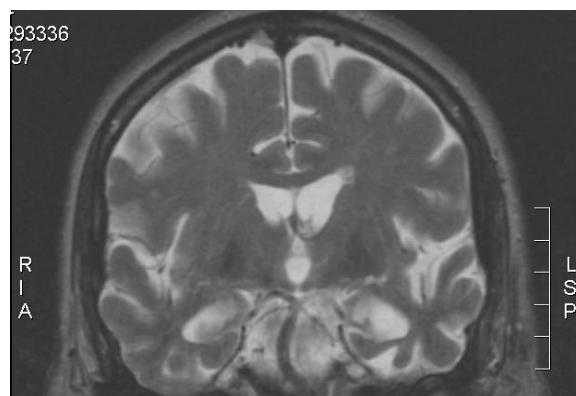


Figura 11 - Imagem RM ponderada em T2 (Caso 1).

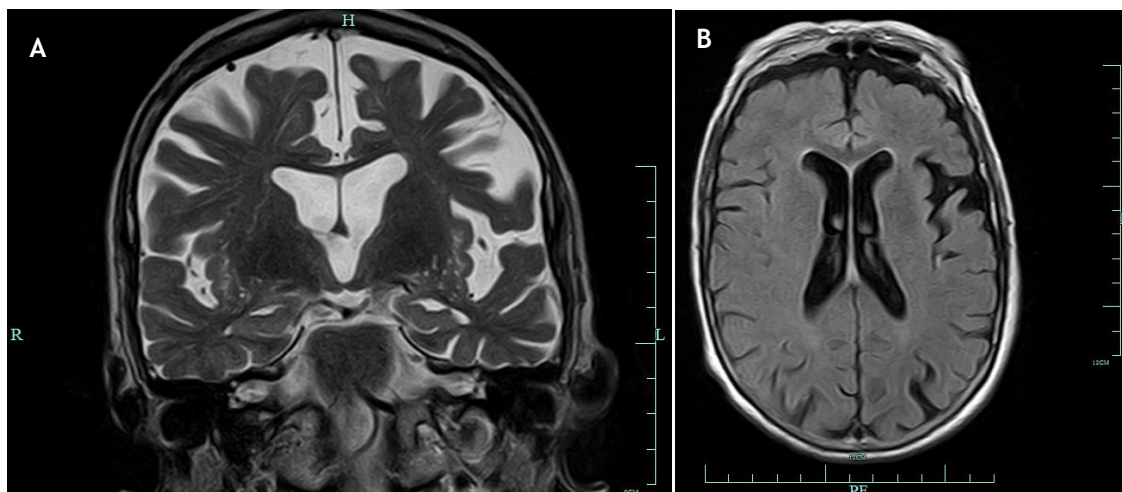


Figura 12 - Imagens RM (Caso 2).

A - Corte coronal (ponderado em T2); B - Corte axial (ponderado em T1).

Tabela 13 - Estudos efectuados e resultados nos Casos 1 e 2.

Procedimentos	Caso 1	Caso 2
<i>Estudo analítico*</i>	Hipercolesterolémia	Hipercolesterolémia
<i>EEG</i>	Não realizado	Normal
<i>RM CE</i>	Atrofia do opérculo temporal esquerdo (Figura 11)	Atrofia dos opérculos frontal e temporal à esquerda (Figura 12)
<i>Avaliação da Linguagem</i>	<p>Discurso fluente. Alterações na nomeação (falha em 6 de 16 objectos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alfinete - “é para as mulheres”) • Moeda - “um euro” • Frasco - “garrafa, copo” • Nota - “cinquenta euros” • Caixa de fósforos - “para guardar o lume” • Campainha - “o que o gato e as ovelhas trazem ao pescoço”. <p>Sem dificuldades no emparelhamento palavra-objecto, compreensão de ordens simples, repetição de palavras, leitura de letras e palavras</p>	<p>Alterações acentuadas na linguagem com muito baixa fluência verbal, discurso com esforço (não foi realizada avaliação com Bateria específica de Afasia).</p>
<i>Estudo Neuropsicológico</i>	Não realizado.	Dificuldades ao nível das funções executivas com pouca capacidade de planeamento e auto-monitorização, inflexibilidade mental e dificuldades de julgamento.
<i>Procedimentos terapêuticos</i>	Sessões de Terapia da Fala (exercícios de evocação semântica) Donepezilo 5mg (ao lanche)	Memantina 10mg (1id) Donepezilo 5mg (1id)

* hemograma, análises bioquímicas incluindo função tiroideia, ionograma e níveis de ácido fólico e vitamina B₁₂.

Caso 1: Discussão

O paciente cumpre os critérios de DFT de McKhann e os critérios de APP.

A avaliação das alterações de linguagem evidenciou um quadro de afasia anômica com discurso fluente. A afasia é de um sentido pois apenas existem falhas na nomeação dos objectos (sem dificuldade no emparelhamento palavra-objecto) o que evidencia défice na “recuperação” de palavras e não na compreensão do seu significado. Considerando os Critérios do Consórcio Internacional (Tabelas 5, 6 e 7) não seria possível classificar este paciente em nenhuma das três variantes. Trata-se de um dos casos “inclassificáveis” identificados por *Mesulam et al.* e que esta equipa englobou na APP-L (Figura 4).

A atrofia temporal esquerda na RM corrobora o diagnóstico clínico de APP.

Na APP-L, que normalmente tem patologia de DA, a utilização de AChI pode ser útil. No entanto, como referenciado por *Mesulam et al.*, grande parte dos pacientes que se apresenta com um padrão idêntico ao deste doente (anómico puro sem hesitações, agramatismo ou alterações na compreensão de palavras) acaba por progredir para APP-G ou APP-S (22). É assim importante monitorizar a evolução da doença.

#Caso 2: Discussão

A paciente cumpre os critérios de DFT de McKhann e os critérios de APP. O discurso hesitante e com esforço é compatível com o diagnóstico clínico de APP-G (Tabela 5). O padrão de atrofia encontrado na RM corrobora o diagnóstico clínico.

Apesar do quadro avançado vale a pena considerar a referência a doente a um especialista da fala e estimulação cognitiva.

Caso 3: Crises epilépticas associadas à vcDFT

Apresentação do Caso

Género masculino, 68 anos, dono de um café. Veio ao Serviço de Urgência (SU) do CHCB por queda com traumatismo occipital. A esposa presenciou o episódio e relata que o paciente “espumou pela boca, tremia e tinha os olhos revirados” (sic). O doente não se recorda do evento, nega sintomas prodrómicos e episódios semelhantes. Antecedentes pessoais de alcoolismo, HTA e bloqueio de ramo esquerdo. Durante a avaliação no SU o médico notou um comportamento desinibido, por vezes inadequado e verborreia. O doente recusou permanecer na Urgência durante a noite, assinando o consentimento informado contra parecer do médico.

Regressou ao SU por episódio idêntico durante a noite. Estava muito agitado e por vezes utilizou vocabulário inapropriado e ofensivo. Foi pedido parecer da Psiquiatria que sugeriu a administração de Haloperidol, Biperideno e Diazepam e procedeu-se à determinação da alcoolémia. Foi realizada uma TC-CE que não demonstrou alterações agudas e um EEG que registou uma crise electroclínica focal do lobo temporal esquerdo e actividade epileptiforme interictal com a mesma localização. Fez perfusão de Fenitoína e ficou em observação tendo sido internado na Neurologia.

Abordagem e Resultado

Esclarecida a história com a esposa e a filha as mesmas referiram que o paciente apresentava desde há cerca de um ano alterações comportamentais com impulsividade e agressividade, criando conflitos por motivos irrelevantes. Segundo a esposa o paciente já não é alcoólico o que é apoiado pela alcoolémia de entrada do SU.

No internamento o doente ficou medicado com Fenitoína e com necessidade de fármacos sedativos e antipsicóticos pela agitação (Triapride, Oxazepam e Quetiapina). Sem alterações analíticas de relevo. Serologias para o HIV e *Treponema pallidum* não reactivas.

Foi repetido o EEG ao 7º e 18º dias de internamento e foi realizada uma RM CE. Sem registo de actividade epileptiforme, mas presença de actividade lenta inespecífica de projecção temporal esquerda. A RM CE evidenciou atrofia fronto-parietal cortical simétrica.

A fenitoína foi substituída por Levetiracetam (por toxidermia). Recebeu alta medicado com Levetiracetam, Quetiapina, Oxazepam e Memantina e com consulta 3 meses depois.

No mês seguinte ao internamento regressou múltiplas vezes ao SU por crises convulsivas e traumatismos (com e sem contexto convulsivo). Foi aumentada a dose de Levetiracetam com resolução das crises. O doente ingressou num Lar. Quando regressou à consulta foi realizada uma Avaliação Neuropsicológica que evidenciou os aspectos afectivos como os mais deficitários, com flutuações de humor e atenção e incapacidade de flexibilidade mental.

Um ano após o internamento o paciente mantém alguns comportamentos inadequados apesar da medicação, sem outras alterações.

Discussão

O comportamento do paciente aquando a entrada no SU foi inicialmente associado ao alcoolismo (diagnóstico diferencial com vcDFT).

O quadro de alterações comportamentais e o Perfil Neuropsicológico são típicos da vcDFT. A atrofia fronto-parietal cortical simétrica corresponde a um dos padrões de atrofia da vcDFT tornando o diagnóstico provável.

As alterações neurodegenerativas constituem uma das principais causas de crises convulsivas nos idosos (85, 86) sendo a DFT a provável responsável neste caso.

Os principais sintomas que importa tratar são as alterações comportamentais e as crises epilépticas. Para as alterações comportamentais o paciente já se encontra medicado com antipsicóticos mas deveria iniciar um ISRS. O Levetiracetam é um fármaco de 1ª linha no tratamento de crises focais e após o ajuste da dose o paciente encontra-se controlado.

Caso 4: DFTP

Apresentação do Caso

Género masculino, 84 anos, residente num Lar, aposentado da profissão de mineiro, tem a 4ª classe. Seguido na Consulta de Neurologia desde os 77 anos. Aos 65 anos a família começou a notar que “fazia coisas sem sentido” e que quando era contrariado ficava

zangado, tornando-se agressivo. Na altura, a esposa referiu que o marido por vezes urinava em locais inapropriados (nos cantos da sala) e que ficava muito ofendido se corrigido. Mantinha uma vida autónoma e independente.

Aos 82 anos começou também a apresentar alguns sinais que sugeriam um síndrome parkinsoniano com bradicinesia global, aumento de tónus nos membros inferiores e marcha com pequenos passos, com postura anteflectida e em bloco. Fez ensaio terapêutico com Sinemet sem melhoria significativa.

Antecedente pessoais de hiperplasia prostática benigna, diabetes mellitus tipo II e HTA. Medicado com Citalopram, Galantamina, Quetiapina, Trazodona, Sinemet®, Alprazolam, Gabapentina, Nifepidina, Ramipril, Sinvastatina, Janumet®, Tansulosina, Finasterida, AAS, Furosemida, Ferro e Insulina Lantus. História de um irmão com alterações comportamentais semelhantes.

Abordagem e Resultado

Nas primeiras vindas do doente à Consulta de Neurologia, aos 77 anos, o estudo realizado incluiu análises (sem alterações), TC-CE e Avaliação Neuropsicológica. Pesquisa de anticorpos para *Treponema pallidum* negativa. A Avaliação Neuropsicológica evidenciou alterações a nível das funções executivas com pouca capacidade de planeamento, inflexibilidade mental e ausência de *insight*. Alguma capacidade de aprendizagem embora com alterações na memória operacional e flutuações na atenção. O paciente tende a isolar-se manifestando pouco interesse pelo contacto social. A TC demonstrou atrofia com ligeiro predomínio frontal.

Na altura foi medicado com Galantamina, Quetiapina e Citalopram. As queixas foram agravando ficando, aos 80 anos, totalmente dependente da esposa. EEG que realizou aos 81 anos revela actividade lenta inespecífica de projecção bitemporal.

Actualmente mantém as alterações comportamentais e o “aspecto parkinsoniano”, fala adequadamente mas dá respostas inapropriadas, fazendo piadas em resposta a perguntas simples com risadas e exaltações inadequadas.

Discussão

As alterações comportamentais progressivas presentes desde o início do quadro levantam a suspeita de vcDFT. O paciente preenche os critérios de McKhann e os Critérios de vcDFT possível manifestando desinibição comportamental, tendência a isolamento social e défices da função executiva. Apresenta também défices na memória de trabalho o que reflecte envolvimento da zona dorsolateral do CPF. A TC parece apoiar o diagnóstico, mas a RM é o exame imagiológico preferencial.

O quadro posterior de alterações com características parkinsonianas sugere um diagnóstico de DFTP. Normalmente a resposta aos dopaminérgicos é limitada.

Apesar do tratamento com Citalopram e Quetiapina o paciente mantém alterações comportamentais reflectindo a dificuldade no controlo destes sintomas.

Caso 5: DFT-DNM

Apresentação do Caso

Género masculino, 66 anos, professor universitário reformado. Trazido ao SU do CHCB pela esposa por alterações comportamentais com agressividade. Foi observado pela Psiquiatria que medicou com Quetiapina 150mg ao jantar e deu alta. Regressou dois dias tendo sido internado no Serviço de Neurologia.

A esposa refere que as alterações comportamentais iniciaram três anos antes, começou a ficar agressivo, com comportamentos obsessivos e algo desinibido. Notou também que o doente caminhava com dificuldade, com quedas fáceis, queixando-se de falta de força nos membros inferiores e estava mais “desajeitado” quando realizava actividades que implicavam maior destreza. Mudou-se para Braga e neste Hospital efectuou uma RM que documentou doença vascular cerebral isquémica de pequenos vasos e perda de volume encefálico de predomínio frontal. Fez estudo electromiográfico que sugeriu DNM. Medicado com Riluzol, suspenso após 6 meses pela esposa por ausência de melhoras. No último ano as alterações comportamentais têm agravado estando muito agressivo, por vezes com violência física.

Antecedentes pessoais de HTA e Carcinoma da Próstata e história de depressão aos 61 anos. Medicado com Tranxene® e Co-Tareg®. Sem história familiar de casos semelhantes.

Ao exame, hipomímia facial, discurso difícil por disartria. Lentificação global e marcada labilidade emocional. Sem alterações da oculomotricidade. Reflexos vivos, ligeiramente mais vivos à esquerda. Sinal de Hoffman presente à esquerda. Sem atrofia muscular nem fasciculações. Sem dismetria na prova do dedo no nariz. Marcha rápida.

Abordagem e Resultado

Hemograma, ionograma, marcadores de função tiroideia, perfil lipídico, níveis de ácido fólico e B₁₂ sem alterações de relevo. Realizada uma TC-CE que revelou alterações de leucoencefalopatia isquémica e um EEG e estudo dos potenciais evocados somatossensitivos que se encontravam normais.

O doente teve alta após 5 dias no internamento medicado com Clopidogrel, Memantina, Quetiapina e Trazodona e Co-Tareg® com encaminhamento para a Consulta de Neurologia.

Nos 2 meses seguintes regressou múltiplas vezes ao SU pelo mesmo motivo de alterações comportamentais (visto pela Psiquiatria). Em meio ano ficou acamado, completamente dependente para realização de Actividades de Vida Diária e com sonda nasogástrica para alimentação. Manteve-se reactivo a estímulos verbais parecendo compreender comandos mas com resposta verbal muito escassa. Faleceu aos 67 anos por Infecção Respiratória.

Discussão

Trata-se de um paciente que iniciou aos 63 anos um quadro comportamental compatível com vcDFT com sobreposição de queixas de falta de força e diminuição da destreza.

Sinal de Hoffman à esquerda, disartria e reflexos hiperactivos sugerem lesão no tracto piramidal reflectindo envolvimento de neurónios bulbares, cervicais e lombo-sacrais.

No exame neurológico não foi detectado envolvimento dos neurónios motores inferiores. No entanto, a Electromiografia evidenciou alterações sugestivas de degeneração axonal. A confirmar-se, estar-se-ia perante um quadro com envolvimento de neurónios motores superiores e inferiores em várias localizações, sem envolvimento dos músculos extra-oculares e sem alterações sensitivas compatível com ELA (87).

Este caso ilustra ainda a dificuldade no controlo dos sintomas de agressividade. Os antipsicóticos, apesar de extensamente utilizados, estão associados a riscos significativos com aumento da mortalidade. A inexistência de ferramentas adequadas e a ausência de *guidelines* específicas deixa aos clínicos a difícil decisão de tratamento que poderá inadvertidamente resultar em incapacidade ou morte prematura dos seus pacientes (88).

Caso 6: vcDFT ou Hidrocefalia de Pressão Normal?

Apresentação do Caso

Género masculino, 71 anos, reformado da indústria de Lanifícios. História de alterações comportamentais com falta de juízo crítico e perturbação de controlo de impulsos, sendo seguido na consulta de Psiquiatria há vários anos. O doente dizia que estava tudo bem e mantinha algum grau de competência nas suas actividades diárias. Mais recentemente iniciou quadro de alterações da marcha (lenta e com quedas fáceis). No último ano ocorreu agravamento do quadro cognitivo encontrando-se algo apático e com falta de iniciativa.

Antecedentes de etilismo crónico (desintoxicação há 10 anos), *Diabetes mellitus* II, HTA e hipercolesterolemia. Sem história familiar de relevo. Medicado com Trimetazidina, Quetiapina, ácido fólico, Zolnor®, Ramipril, Omeprazol, Trazodona, Escitalopram, Cloxazolam, Atorvastatina e Metformina.

Ao exame observa-se lentificação global. Reflexos de libertação frontal, *grasping*, palmomentoniano esquerdo e glabelar presentes. A marcha é lenta, com pequenos passos e possível apenas com ajuda. No MMSE obteve 28 pontos. O quadro de alterações comportamentais/cognitivas associado a alterações de marcha levantou a suspeita de Hidrocefalia de Pressão Normal (HPN) e o doente foi internado.

Abordagem e Resultado

Hemograma e estudo bioquímico sem alterações. Pesquisa de *Treponema pallidum* negativa. A TC-CE evidenciou alargamento dos ventrículos laterais, não permitindo excluir a possibilidade de HPN. Realizado EEG cujo traçado revelou presença de ondas delta intermitentes, nas áreas frontais sugestivas de disfunção cortico-subcortical.

Considerando a hipótese de HPN o doente efectuou um total de 3 PLs evacuadoras, uma por dia, em 3 dias consecutivos (retiraram-se 29mL, 24mL e 13mL de líquido respectivamente). O LCR foi enviado para estudo citológico e VDRL não tendo sido detectadas alterações. Melhoria ligeira na velocidade da marcha mas sem melhoria das características.

Foi realizada uma breve Avaliação Neuropsicológica que evidenciou uma síndrome demencial com predomínio de disfunção frontal.

Recebeu alta e regressou duas semanas depois à consulta para avaliação da resposta às PLs. A família referiu agravamento da situação clínica, estando mais teimoso e refilão. O Neuropsicólogo que havia realizado a Avaliação durante o internamento confirmou o agravamento. A marcha é difícil e lenta, apenas possível com ajuda e o discurso escasso. Foi aumentada a dose de Quetiapina e retirou-se a Trimetazidina.

Discussão

Estando presentes 2 dos sintomas da tríade de HPN e sendo esta uma causa tratável de demência, a hipótese merecia ser investigada. A evolução dos sintomas deixava ainda em aberto uma possível doença neurodegenerativa ou até a coexistência de ambas as alterações [a literatura indica que a coexistência é comum (89)].

O alargamento ventricular é encontrado na HPN mas também em casos de doenças degenerativas com atrofia cerebral (90).

Na HPN a perda de memória é proeminente, com bradifrenia e défices frontais (89, 90). Neste caso o paciente não apresenta queixas de esquecimento mas a disfunção frontal é compatível. Contudo, o aparecimento dos sintomas comportamentais antes das alterações de marcha é um ponto contra a HPN (89). É no entanto o agravamento observado após as PLs que torna a etiologia degenerativa a hipótese mais provável.

O paciente cumpre critérios de vcDFT possível. As alterações de marcha podem acompanhar a DFT e reflectem envolvimento subcortical. A Trimetazidina também pode estar associada e agravar as alterações motoras (91) tendo sido suspensa.

Seria importante a realização de uma RM em busca de evidências de atrofia frontal.

9. Conclusões e Perspectivas Futuras

Let us keep looking in spite of everything. Let us keep searching. It is indeed the best method of finding, and perhaps thanks to our efforts, the verdict we will give a patient tomorrow will not be the same we must give this patient today.

Jean-Martin Charcot (1887)

A DFT é uma doença neurodegenerativa com clínica e patologia heterogêneas cuja prevalência em adultos com menos de 65 anos rivaliza com a DA. Cursa habitualmente com alterações da função executiva e linguagem podendo subdividir-se numa variante comportamental e em três variantes linguísticas. A DFT pode ainda ser classificada de acordo com o genótipo e a proteinopatia. Um dos grandes desafios do diagnóstico e tratamento é a existência de múltiplas patologias subjacentes e a complexa associação entre as diferentes patologias e o fenótipo.

Actualmente o tratamento permanece sintomático e os fármacos utilizados têm por base racional a sua eficácia noutras patologias. A melhor compreensão da neurobiologia da DFT tem vindo a permitir a identificação de alvos para novos tratamentos modificadores da doença. Por exemplo, na DLFT-tau a inibição da fosforilação e a estabilização dos microtúbulos são dois potenciais alvos terapêuticos. Algumas substâncias encontram-se já em estudo como o *temsirolimus* que diminui a fosforilação da proteína tau e aumenta a sua clearance e o lítio e o *tideglusib*, inibidores de uma das cinases tau. A imunização passiva dirigida a conformações anormais da proteína tau demonstrou eficácia em modelos animais. Também na DLFT-TDP o azul de metileno e o *dimebon* demonstraram efectividade *in vitro* na diminuição da agregação de TDP-43. Estão ainda em curso vários ensaios clínicos com agentes que poderão normalizar os níveis de PGRN, com utilidade nas mutações do gene GRN (52, 83).

O desenvolvimento destas terapias realça a importância do diagnóstico precoce e da correcta identificação da patologia subjacente. Actualmente o diagnóstico baseia-se essencialmente na conjugação de critérios clínicos e nos achados dos exames de imagem. Estão em desenvolvimento marcadores PET específicos para depósitos da proteína tau que no futuro poderão ser úteis no diagnóstico diferencial com a DA e na diferenciação da patologia DLFT-tau e DLFT-TDP (11, 68, 69). O desenvolvimento recente de sistemas de imagem multimodal que combinam RM e PET poderão vir a proporcionar a obtenção de informação sobre a patologia molecular (tau/amilóide), alterações metabólicas, perfusão e estrutura/volume cerebral num único procedimento diagnóstico (69, 70). Vários esforços têm também vindo a ser desenvolvidos com vista à identificação de biomarcadores que auxiliem no diagnóstico da DFT e na diferenciação das patologias subjacentes (35, 47).

O estudo de casos ficou limitado pela disponibilidade e qualidade dos registos clínicos.

10. Referências

1. Bradley WG, Daroff RB. Bradley's Neurology in Clinical Practice: Butterworth-Heinemann/Elsevier; 2012.
2. Holmes C. Dementia. *Medicine*. 2012;40(11):628-31.
3. Rabins PV, Blass DM. In the Clinic Dementia. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(3). PubMed PMID: 97331029.
4. Graham A, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Psychiatry*. 2007;4(1):55-8.
5. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach. *Semin Neurol*. 2014;34(02):189-201.
6. Kirshner HS. Frontotemporal dementia and primary progressive aphasia, a review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014;10:1045-55.
7. Kurz A, Kurz C, Ellis K, Lautenschlager NT. What is frontotemporal dementia? *Maturitas*. 2014 10;79(2):216-9.
8. Laforce Jr R. Behavioral and language variants of frontotemporal dementia: A review of key symptoms. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2013;115(12):2405-10.
9. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *The Lancet Neurology*. 2005; 4(11):771-80.
10. Pan X-d, Chen X-c. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational Neurodegeneration*. 2013;2(1):8.
11. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biological Psychiatry*. 2014;75(7):574-81.
12. Roberson E. Frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2006 2006;6(6):481-9.
13. Scarmeas N, Honig LS. Frontotemporal degenerative dementias. *Clinical Neuroscience Research*. 2004;3(6):449-60.
14. Sjögren M, Andersen C. Frontotemporal dementia—A brief review. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2006;127(2):180-7.
15. Czyk LM, Wright HH. Frontotemporal dementia: Its definition, differential diagnosis, and management. *Aphasiology*. 2008;22(4):422-44.
16. Chow T. What Are the Different Initial Presentations of Frontotemporal Dementia? *Journal of Molecular Neuroscience*. 201;45(3):710-2.
17. Rivas Nieto JC. Frontotemporal dementia: clinical, neuropsychological, and neuroimaging description. *Colombia Médica: CM*. 2014 Jul-Sep;45(3):122-6.
18. Rosness TA, Haugen PK, Passant U, Engedal K. Frontotemporal dementia--a clinically complex diagnosis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2008;23(8):837-42.

19. Miller BL, Diehl J, Freedman M, Kertesz A, Mendez M, Rascovsky K. International approaches to frontotemporal dementia diagnosis: From social cognition to neuropsychology. *Annals of Neurology*. 2003;54(S5):S7-S10.
20. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 March 15, 2011;76(11):1006-14.
21. Rascovsky K, Hodges J, Knopman D, Mendez M, Kramer J, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
22. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(10):554-69.
23. Kertesz A, Munoz DG, Hillis A. Preferred terminology. *Annals of Neurology*. 2003;54(S5):S3-S6.
24. Simpson JR. DSM-5 and Neurocognitive Disorders. *Journal of the American Academy of Psychiatry and the Law Online*. 2014;42(2):159-64.
25. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5®): American Psychiatric Publishing; 2013.
26. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2012; 124(3):353-72.
27. Po K, Leslie FC, Gracia N, Bartley L, Kwok JJ, Halliday G, et al. Heritability in frontotemporal dementia: more missing pieces? *J Neurol*. 2014 2014/08/26:1-8.
28. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*. 2013;25(2):130-7.
29. McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: Report of the work group on frontotemporal dementia and pick's disease. *Archives of Neurology*. 2001;58(11):1803-9.
30. Spatt J. Arnold Pick's Concept of Dementia. *Cortex*. 2003;39(3):525-31.
31. Brun A, Gustafson L. The Birth and Early Evolution of the Frontotemporal Dementia (FTD) Concept. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011;45(3):324-9.
32. Walö ML, Santillo AF, Gustafson L, Englund E, Passant U. Somatic Complaints in Frontotemporal Dementia. *American Journal of Neurodegenerative Disease*. 2014 Sep; 3(2):84-92.
33. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51(6):1546-54.
34. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*. 2004;55(3):335-46.

35. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet Neurology*. 2011; 10(2):162-72.
36. Bathgate D, Snowden JS, Varma A, Blackshaw A, Neary D. Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2001;103(6):367-78.
37. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, von Cramon DY. Neural networks in frontotemporal dementia—A meta-analysis. *Neurobiology of Aging*. 2008;29(3):418-26.
38. Harciarek M, Kertesz A. Primary Progressive Aphasias and Their Contribution to the Contemporary Knowledge About the Brain-Language Relationship. *Neuropsychol Rev*. 2011; 21(3):271-87.
39. Peelle JE, Grossman M. Language Processing in Frontotemporal Dementia: A Brief Review. *Language and Linguistics Compass*. 2008;2(1):18-35.
40. Kertesz A, Harciarek M. Primary progressive aphasia. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2014;55(3):191-201.
41. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, McGinley C, Tan RH, Kril JJ, et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014 August 1, 2014;85(8):865-70.
42. Leyton C, Hodges J. Towards a Clearer Definition of Logopenic Progressive Aphasia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(11):1-7.
43. Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*. 2014;20(9):957-64.
44. Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Experimental Neurology*. *in press*.
45. Trojsi F, Esposito F, de Stefano M, Buonanno D, Conforti FL, Corbo D, et al. Functional overlap and divergence between ALS and bvFTD. *Neurobiology of Aging*. *in press*.
46. Ng ASL, Rademakers R, Miller BL. Frontotemporal dementia: a bridge between dementia and neuromuscular disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1338(1):71-93.
47. Matías-Guiu JA, García-Ramos R. Primary progressive aphasia: From syndrome to disease. *TITLEREVISTA*. 2013;28(06):366-74.
48. Funayama M, Nakagawa Y, Yamaya Y, Yoshino F, Mimura M, Kato M. Progression of logopenic variant primary progressive aphasia to apraxia and semantic memory deficits. *BMC Neurology*. 2013;13(1):158.
49. Seeley WW. Selective functional, regional, and neuronal vulnerability in frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*. 2008;21(6):701-7.
50. Ferrari R, Hernandez DG, Nalls MA, Rohrer JD, Ramasamy A, Kwok JBJ, et al. Frontotemporal dementia and its subtypes: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*. 2014 7//;13(7):686-99.

51. Liu Y, Yu J-T, Sun F-R, Ou J-R, Qu S-B, Tan L. The clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia with C9ORF72 mutations. *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;335(1-2):26-35.
52. D'Alton S, Lewis J. Therapeutic and diagnostic challenges for frontotemporal dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014-August-19;6.
53. Cooper-Knock J, Kirby J, Highley R, Shaw P. The Spectrum of C9orf72-mediated Neurodegeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2015 2015/03/03:1-14.
54. Chen-Plotkin AS, Unger TL, Gallagher MD, Bill E, Kwong LK, Volpicelli-Daley L, et al. TMEM106B, the Risk Gene for Frontotemporal Dementia, Is Regulated by the microRNA-132/212 Cluster and Affects Progranulin Pathways. *The Journal of Neuroscience*. 2012 August 15, 2012;32(33):11213-27.
55. van der Zee J, Van Langenhove T, Kovacs G, Dillen L, Deschamps W, Engelborghs S, et al. Rare mutations in SQSTM1 modify susceptibility to frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2014;128(3):397-410.
56. Borroni B, Ferrari F, Galimberti D, Nacmias B, Barone C, Bagnoli S, et al. Heterozygous TREM2 mutations in frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging*. 2014;35(4):934.e7-.e10.
57. Bier JC, Ventura M, Donckels V, Van Eyll E, Claes T, Slama H, et al. Is the Addenbrooke's Cognitive Examination effective to detect frontotemporal dementia? *J Neurol*. 2004; 251(4):428-31.
58. Larner AJ. Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) for the diagnosis and differential diagnosis of dementia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2007;109(6):491-4.
59. Manoochehri M, Huey E. Diagnosis and Management of Behavioral Issues in Frontotemporal Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(5):528-36.
60. Cummings J, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):6.
61. KERTESZ A, NADKARNI N, DAVIDSON W, THOMAS AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2000;6(04):460-8.
62. De Deyn PP, Engelborghs S, Saerens J, Goeman J, Mariën P, Maertens K, et al. The Middelheim Frontality Score: a behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2005;20(1):70-9.
63. Wedderburn C, Wear H, Brown J, Mason SJ, Barker RA, Hodges J, et al. The utility of the Cambridge Behavioural Inventory in neurodegenerative disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2008;79(5):500-3.
64. Roca M, Manes F, Gleichgerrcht E, Watson P, Ibáñez A, Thompson R, et al. Intelligence and executive functions in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2013;51(4):725-30.
65. Harciarek M, Sitek EJ, Kertesz A. The patterns of progression in primary progressive aphasia—Implications for assessment and management. *Aphasiology*. 2014;28(8-9):964-80.

66. Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C, Weintraub S. QUANTITATIVE TEMPLATE FOR SUBTYPING PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA. *Archives of neurology*. 2009;66(12):1545-51.
67. Turkstra L. Western Aphasia Battery. In: Kreutzer J, DeLuca J, Caplan B, editors. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*: Springer New York; 2011. p. 2706-7.
68. Vitali P, Migliaccio R, Agosta F, Rosen HJ, Geschwind MD. Neuroimaging in Dementia. *Seminars in neurology*. 2008;28(4):467-83.
69. Diehl-Schmid J, Onur O, Kuhn J, Gruppe T, Drzezga A. Imaging Frontotemporal Lobar Degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(10):1-11.
70. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2012;1822(3):325-32.
71. Whitwell JL, Josephs KA. Recent Advances in the Imaging of Frontotemporal Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12(6):715-23.
72. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain*. 2012 March 1, 2012;135(3):794-806.
73. Frontotemporal Dementia and Frontotemporal Lobar Degeneration [Internet]. MedScape. 2014 [Accessed 29/9/14]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1135164>
74. Frontotemporal dementia: Clinical features and diagnosis [Internet]. UpToDate. 2013 [Accessed 26/11/2014].
75. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiology of Aging*. 2012;33(4):744-52.
76. Tang W, Huang Q, Wang Y, Wang Z-Y, Yao Y-Y. Assessment of CSF AB42 as an aid to discriminating Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment: A meta-analysis of 50 studies. *Journal of the Neurological Sciences*. *in press*.
77. Tang W, Huang Q, Yao Y-Y, Wang Y, Wu Y-L, Wang Z-Y. Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *J Neural Transm*. 2014, 2014/12/01;121(12):1541-53.
78. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology*. 2008 May 6, 2008;70(19 Part 2):1827-35.
79. Koedam ELGE, van der Vlies AE, van der Flier WM, Verwey NA, Koene T, Scheltens P, et al. Cognitive correlates of cerebrospinal fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 2013;9(3):269-75.
80. Nishida K, Yoshimura M, Isotani T, Yoshida T, Kitaura Y, Saito A, et al. Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease as revealed by LORETA. *Clinical Neurophysiology*. 2011;122(9):1718-25.
81. Konstantinopoulou E, Aretouli E, Ioannidis P, Karacostas D, Kosmidis MH. Behavioral disturbances differentiate frontotemporal lobar degeneration subtypes and Alzheimer's disease: evidence from the Frontal Behavioral Inventory. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2013;28(9):939-46.

82. Allali G, Dubois B, Assal F, Lallart E, de Souza LC, Bertoux M, et al. Frontotemporal dementia: Pathology of gait? *Movement Disorders*. 2010;25(6):731-7.
83. Tsai R, Boxer A. Treatment of Frontotemporal Dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 2014/09/21;16(11):1-14.
84. Mioshi E, Hsich S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:7.
85. García-Cabrero AM, Guerrero-López R, Giráldez BG, Llorens-Martín M, Ávila J, Serratosa JM, et al. Hyperexcitability and epileptic seizures in a model of frontotemporal dementia. *Neurobiology of Disease*. 2013;58(0):200-8.
86. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent Seizures in Patients with Dementia: Frequency, Seizure-types and Treatment Outcome. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009 10/08;14(1):118-20.
87. Armon C. Amyotrophic Lateral Sclerosis [Internet]. 2014. MedScape. [Accessed 18/03/2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1170097>
88. Powell A, Flynn P, Rischbieth S, McKellar D. Managing severe aggression in frontotemporal dementia. *Australasian Psychiatry*. 2014;22(1):86-9.
89. Dalvi AI, Premkumar AP. Normal Pressure Hydrocephalus [Internet]. 2014. MedScape. [Accessed March 2015]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1150924>
90. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurology: Clinical Practice*. 2013 Oct;3(5):375-85.
91. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines (2012).

Anexos

Anexo 1

Addenbrooke's Cognitive Examination

ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION - ACE-R <i>Final Revised Version A (2005)</i>						
Name : Date of birth : Hospital no. :	Date of testing: /..... /..... Tester's name: Age at leaving full-time education: Occupation: Handedness:					
<i>Addressograph</i>						
ORIENTATION						
➤ Ask: What is the	Day	Date	Month	Year	Season	[Score 0-5] <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
➤ Ask: Which	Building	Floor	Town	County	Country	[Score 0-5] <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
REGISTRATION						
➤ Tell: 'I'm going to give you three words and i'd like you to repeat after me: lemon, key and ball'. After subject repeats, say 'Try to remember them because i'm going to ask you later'. Score only the first trial (repeat 3 times if necessary). Register number of trials						[Score 0-3] <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
ATTENTION & CONCENTRATION						
➤ Ask the subject: 'could you take 7 away from a 100? After the subject responds, ask him or her to take away another 7 to a total of 5 subtractions. If subject make a mistake, carry on and check the subsequent answer (i.e. 93, 84, 77, 70, 63 -score 4) Stop after five subtractions (93, 86, 79, 72, 65).						[Score 0-5] <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/> <small>(for the best performed task)</small>
➤ Ask: 'could you please spell WORLD for me? Then ask him/her to spell it backwards:						
MEMORY - Recall						
➤ Ask: 'Which 3 words did I ask you to repeat and remember?'						[Score 0-3] <input style="width: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px;" type="text"/>
MEMORY - Anterograde Memory						
➤ Tell: ' I'm going to give you a name and address and I'd like you to repeat after me. We'll be doing that 3 times, so you have a chance to learn it. I'll be asking you later' Score only the third trial						[Score 0-7] <input style="width: 20px;" type="text"/>
Harry Barnes	1 st Trial	2 nd Trial	3 rd Trial			
73 Orchard Close			
Kingsbridge			
Devon			
MEMORY - Retrograde Memory						
➤ Name of current Prime Minister ➤ Name of the woman who was Prime Minister ➤ Name of the USA president ➤ Name of the USA president who was assassinated in the 1960's						[Score 0 -4] <input style="width: 20px;" type="text"/>

copyright 2000, John R. Hodges

VERBAL FLUENCY - Letter 'P' and animals

➤ **Letters**

Say: 'I'm going to give you a letter of the alphabet and I'd like you to generate as many words as you can beginning with that letter, but not names of people or places. Are you ready? You've got a minute and the letter is P'

[Score 0 - 7]

>17	7
14-17	6
11-13	5
8-10	4
6-7	3
4-5	2
2-3	1
<2	0
total	scored

Y
C
N
E

➤ **Animals**

Say: 'Now can you name as many animals as possible, beginning with any letter?'

[Score 0 - 7]

>21	7
17-21	6
14-16	5
11-13	4
9-10	3
7-8	2
5-6	1
<5	0
total	scored

U
L
F

LANGUAGE - Comprehension

➤ Show written instruction:

[Score 0-1]

Close your eyes

E
G
A
U

➤ 3 stage command:

'Take the paper in your right hand. Fold the paper in half. Put the paper on the floor'

[Score 0-3]


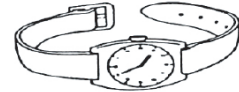



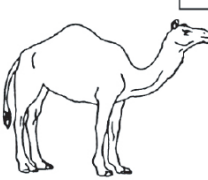

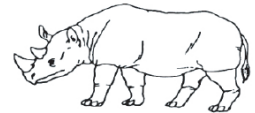




LANGUAGE - Writing

➤ Ask the subject to make up a sentence and write it in the space below:
Score 1 if sentence contains a subject and a verb (see guide for examples)

[Score 0-1]


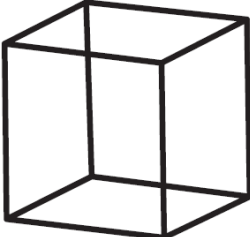
G
N
A
L

LANGUAGE - Repetition	
➤ Ask the subject to repeat: 'hippopotamus'; 'eccentricity'; 'unintelligible'; 'statistician' Score 2 if all correct; 1 if 3 correct; 0 if 2 or less.	[Score 0-2] <input type="text"/>
➤ Ask the subject to repeat: 'Above, beyond and below'	[Score 0-1] <input type="text"/>
➤ Ask the subject to repeat: 'No ifs, ands or buts'	[Score 0-1] <input type="text"/> <input type="checkbox"/>

LANGUAGE - Naming		
➤ Ask the subject to name the following pictures:	[Score 0-2] pencil + watch <input type="text"/> <input type="checkbox"/>	
<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 
<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 
<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 
<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 	<input type="text"/> <input type="checkbox"/> 
		[Score 0-10] <input type="text"/>

E
G
A
U
G
N
A
L

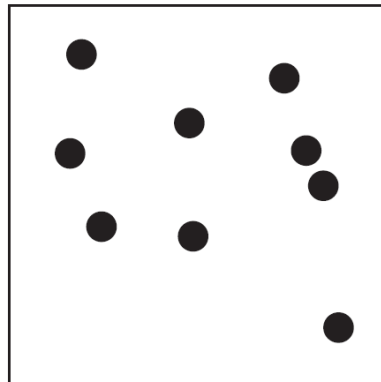
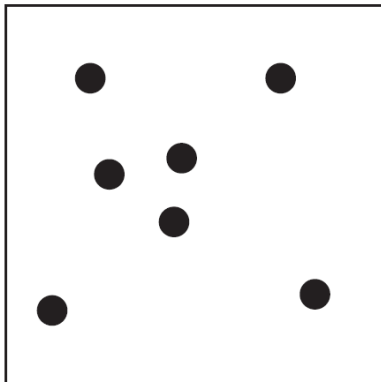
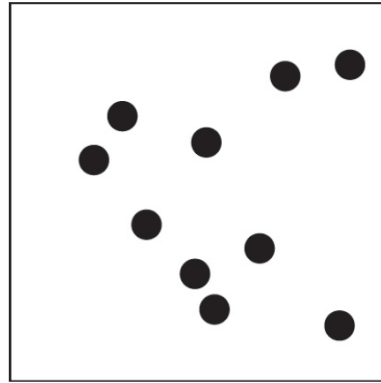
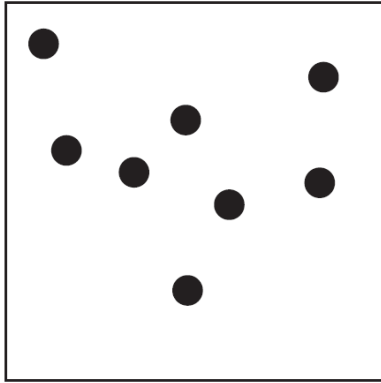
LANGUAGE - Comprehension	
➤ Using the pictures above, ask the subject to:	[Score 0-4] <input type="text"/>
<ul style="list-style-type: none"> • Point to the one which is associated with the monarchy _____ • Point to the one which is a marsupial _____ • Point to the one which is found in the Antarctic _____ • Point to the one which has a nautical connection _____ 	

LANGUAGE - Reading		L A N G U A G E
<p>➤ Ask the subject to read the following words: [Score 1 only if all correct]</p> <p style="text-align: center;"> sew pint soot dough height </p>	<p>[Score 0-1]</p> <input type="text"/>	
VISUOSPATIAL ABILITIES		L A T A P S O U S I V
<p>➤ Overlapping pentagons: Ask the subject to copy this diagram:</p>	<p>[Score 0-1]</p> <input type="text"/> <input type="text"/>	
		
<p>➤ Wire cube : Ask the subject to copy this drawing (for scoring, see instructions guide)</p>	<p>[Score 0-2]</p> <input type="text"/>	
		
<p>➤ Clock: Ask the subject to draw a clock face with numbers and the hands at ten past five. (for scoring see instruction guide: circle = 1, numbers = 2, hands = 2 if all correct)</p>	<p>[Score 0-5]</p> <input type="text"/>	

PERCEPTUAL ABILITIES

> Ask the subject to count the dots without pointing them

[Score 0-4]



L
A
I
T
A
P
S
O
U
S
I
V

PERCEPTUAL ABILITIES

➤ Ask the subject to identify the letters

[Score 0-4]



L
A
I
A
P
S
O
U
S
V

RECALL

➤ Ask "Now tell me what you remember of that name and address we were repeating at the beginning"

Harry Barnes
73 Orchard Close
Kingsbridge
Devon

[Score 0-7]

Y
R
O

RECOGNITION

➤ This test should be done if subject failed to recall one or more items. If all items were recalled, skip the test and score 5. If only part is recalled start by ticking items recalled in the shadowed column on the right hand side. Then test not recalled items by telling "ok, I'll give you some hints: was the name X, Y or Z?" and so on. Each recognised item scores one point which is added to the point gained by recalling.

[Score 0-5]

Jerry Barnes	Harry Barnes	Harry Bradford	recalled
37	73	76	recalled
Orchard Place	Oak Close	Orchard Close	recalled
Oakhampton	Kingsbridge	Dartington	recalled
Devon	Dorset	Somerset	recalled

M
E
M

General Scores

MMSE /30
ACE-R /100

E
R

Subscores

Attention and Orientation /18
Memory /26
Fluency /14
Language /26
Visuospatial /16

O
C
S

Normative values based on 63 controls aged 52-75 and 142 dementia patients aged 46-86

Cut-off <88 gives 94% sensitivity and 89% specificity for dementia
Cut-off <82 gives 84% sensitivity and 100% specificity for dementia

copyright 2000, John R. Hodges

(Disponível em

http://www.stvincents.ie/dynamic/File/Addenbrookes_A_SVUH_MedEL_tool.pdf

Acedido a 28 de Abril de 2015)

Anexo 2

Cambridge Behavioural Inventory (Revised)

Cambridge Behavioural Inventory Revised (CBI-R)

For the Carer

Your Name: _____ Today's date: ___/___/___
 Patient's name: _____ Relationship to the patient: _____

We would like to ask you a number of questions about various changes in the patient's behaviour that you may have noticed. It is important that we obtain your view as it will help us in our assessment.

Please read the description of each problem carefully. Then circle the number under the heading "Frequency" that best describes the occurrence of the behavioural change.

Some of the everyday skill questions may not apply, if for instance the person you care for has never done the shopping. Please enter N/A (not applicable).

All questions apply to the patient's behaviour OVER THE PAST MONTH.

0 Never	1 a few times per month	2 a few times per week	3 daily	4 constantly
Memory and Orientation				FREQUENCY
Has poor day-to-day memory (e.g. about conversations, trips etc.)				0 1 2 3 4
Asks the same questions over and over again				0 1 2 3 4
Loses or misplaces things				0 1 2 3 4
Forgets the names of familiar people				0 1 2 3 4
Forgets the names of objects and things				0 1 2 3 4
Shows poor concentration when reading or watching television				0 1 2 3 4
Forgets what day it is				0 1 2 3 4
Becomes confused or muddled in unusual surroundings				0 1 2 3 4
Everyday Skills				
Has difficulties using electrical appliances (e.g. TV, radio, cooker, washing machine)				0 1 2 3 4
Has difficulties writing (letters, Christmas cards, lists etc.)				0 1 2 3 4
Has difficulties using the telephone				0 1 2 3 4
Has difficulties making a hot drink (e.g. tea/coffee)				0 1 2 3 4
Has problems handling money or paying bills				0 1 2 3 4
Self Care				
Has difficulties grooming self (e.g. shaving or putting on make-up)				0 1 2 3 4
Has difficulties dressing self				0 1 2 3 4
Has problems feeding self without assistance				0 1 2 3 4
Has problems bathing or showering self				0 1 2 3 4
Abnormal Behaviour				
Finds humour or laughs at things others do not find funny				0 1 2 3 4
Has temper outbursts				0 1 2 3 4
Is uncooperative when asked to do something				0 1 2 3 4
Shows socially embarrassing behaviour				0 1 2 3 4
Makes tactless or suggestive remarks				0 1 2 3 4
Acts impulsively without thinking				0 1 2 3 4

10/03/2008 © John R Hodges

Cambridge Behavioural Inventory Revised (CBI-R)

0 Never	1 a few times per month	2 a few times per week	3 daily	4 constantly	
Mood					
Cries					0 1 2 3 4
Appears sad or depressed					0 1 2 3 4
Is very restless or agitated					0 1 2 3 4
Is very irritable					0 1 2 3 4
Beliefs					
Sees things that are not really there (visual hallucinations)					0 1 2 3 4
Hears voices that are not really there (auditory hallucinations)					0 1 2 3 4
Has odd or bizarre ideas that cannot be true					0 1 2 3 4
Eating Habits					
Prefers sweet foods more than before					0 1 2 3 4
Wants to eat the same foods repeatedly					0 1 2 3 4
Her/his appetite is greater, s/he eats more than before					0 1 2 3 4
Table manners are declining e.g. stuffing food into mouth					0 1 2 3 4
Sleep					
Sleep is disturbed at night					0 1 2 3 4
Sleeps more by day than before (cat naps etc.)					0 1 2 3 4
Stereotypic and Motor Behaviours					
Is rigid and fixed in her/his ideas and opinions					0 1 2 3 4
Develops routines from which s/he can not easily be discouraged e.g. wanting to eat or go for walks at fixed times					0 1 2 3 4
Clock watches or appears pre-occupied with time					0 1 2 3 4
Repeatedly uses the same expression or catch phrase					0 1 2 3 4
Motivation					
Shows less enthusiasm for his or her usual interests					0 1 2 3 4
Shows little interest in doing new things					0 1 2 3 4
Fails to maintain motivation to keep in contact with friends or family					0 1 2 3 4
Appears indifferent to the worries and concerns of family members					0 1 2 3 4
Shows reduced affection					0 1 2 3 4

Any other comments:

Thank you for your time.

10/03/2008 © John R Hodges

(Disponível em http://www.ftdrg.org/wp-content/uploads/cbi_caregiver.pdf

Acedido a 28 de Abril de 2015)

Anexo 3

Frontal Behavioural Inventory

FRONTAL BEHAVIORAL INVENTORY (FBI) (Admin Guide p 3)

NAME: _____ AGE: _____ DIAGNOSIS: _____ DATE: _____
CAREGIVER: _____ EXAMINER: _____

Explain to the caregiver that you are looking for a change in behaviour and personality. Ask the caregiver these questions in the absence of the patient. Elaborate if necessary. At the end of each question, ask about the extent of the behavioural change, and then score it according to the following: 0 = none, 1 = mild, occasional, 2 = moderate, 3 = severe, most of the time.

1. Apathy: Has s/he lost interest in friends or activities or is s/he interested in seeing people or doing things?

2. Spontaneity: Does s/he start things on his/her own, or does s/he have to be asked?

3. Indifference / Emotional Flatness: Does s/he respond to occasions of joy or sadness as much as ever, or has s/he lost emotional responsiveness?

4. Inflexibility: Can s/he change his/her mind with reason or does s/he appear stubborn or rigid in thinking lately?

5. Disorganization: Can s/he plan and organize complex activity or is s/he easily distractible, indecisive, or unable to complete a job?

6. Inattention: Does s/he pay attention to what is going on or does s/he seem to lose track or not follow at all?

7. Personal Neglect: Does s/he take as much care of his/her personal hygiene and appearance as usual, or does s/he neglect to wash or change his/her underwear?

8. Loss of Insight: Is s/he aware of any problems or changes in behaviour, or does s/he seem unaware of them or deny them when discussed?

9. Logopenia: Is s/he as talkative as before or has the amount of speech significantly decreased?

10. Aphasia and Verbal Apraxia: Does s/he make language or pronunciation errors or has s/he developed stuttering or grammatical errors recently?

11. Comprehension (Semantic) deficit: Does s/he ask what words mean, has trouble comprehending words, and/or objects, or does s/he know the meaning of words?

12. Alien Hand and/or Apraxia: Has s/he developed clumsiness, stiff hand, inability to use utensils or appliances, or does a hand interfere with the other, or behaves as if it did not belong, or can s/he use both hands as before?

_____ **Negative Behavior Score Total of 1 – 12**

NAME: _____ DATE: _____

13. Perseveration, Obsessions (Stereotypy): Does s/he repeat or perseverate actions or remarks? Are there any obsessive routines or behaviours, or has s/he always been a creature of habit?

14. Hoarding: Has s/he started to hoard objects or money excessively or has her/his saving habits remained unchanged?

15. Inappropriateness: Has s/he kept social rules or has s/he said or done things outside what are acceptable? Has s/he been rude, or childish?

16. Excessive jocularity: Has s/he been making jokes excessively or offensively or at the wrong time, or has s/he always had a jocular manner or a quirk sense of humor?

17. Poor Judgment and Impulsivity: Has s/he been using good judgment in decisions, spending or driving, or has s/he acted impulsively, irresponsibly, neglectfully or in poor judgment?

18. Restlessness / Roaming: Has s/he been roaming, pacing, walking, driving excessively or is the activity level normal?

19. Irritability: Has s/he been irritable, short-tempered, or is s/he reacting to stress or frustration as s/he always had?

20. Aggression: Has s/he shown aggression, or shouted at anyone or hurt anyone physically, or is there no change in this respect?

21. Hyperorality/food fads: Has s/he been drinking or eating excessively anything in sight, or developing food fads, a sweet tooth, eating bananas or cookies excessively, or even putting objects in his/her mouth, or has s/he always had a large appetite and the eating habits have not changed? Has s/he lost table manners?

22. Hypersexuality: Has sexual behaviour been unusual or excessive? This could include remarks or undressing, or is there no change in this respect?

23. Utilization Behaviour: Does s/he seem to need to touch, feel, examine, or pick-up objects within reach and sight, or can s/he keep his/her hands to him/herself?

24. Incontinence: Has s/he wet or soiled his or herself, or does s/he have problems that can be explained by urinary infection or childbirth/prostate?

The scoring is intended to capture severity rather than the frequency of abnormalities.

_____ **Disinhibition Score Total of 13-24**

Cutoff score of 30 distinguishes FTD from other degenerative dementias **Total Score:** _____

The caregiver may have a tendency to discuss behaviours that are not related to the questions asked. Although flexibility is desirable, and extra information may be useful, caregivers should be reoriented towards the item by saying, for example, "We were discussing apathy" and then repeating the scripted question. It is advisable to encourage the caregiver, and only if the caregiver does not understand the question should the interviewer for example be suggestible; while deviation from the scripted question may be necessary, it should be avoided in general, as it leads to a great deal of extraneous material being discussed.

(Disponível em

http://www.dementia-assessment.com.au/frontotemporal/fbi_test_nov0907.pdf

Acedido a 28 de Abril de 2015)

Anexo 4

Frontotemporal Dementia Rating Scale

Frontotemporal Dementia Rating Scale FRS

Patient's Name: _____ Today's date: ____/____/____
Respondent: _____ Relationship to patient: _____

For each sentence, circle the frequency of the problem on the right handside. If the question does not apply for them, e.g. he/she did not cook before, then mark N/A. Please refer to scoring and interview guides before administering the scale.


Behaviour	Frequency		
1. Lacks interest in doing things - their own interests/leisure activities/new things	All the time	Sometimes	Never
2. Lacks normal affection, lacks interest in family members worries	All the time	Sometimes	Never
3. Is uncooperative when asked to do something; refuses help	All the time	Sometimes	Never
4. Becomes confused or muddled in unusual surroundings	All the time	Sometimes	Never
5. Is restless	All the time	Sometimes	Never
6. Acts impulsively without thinking, lacks judgement	All the time	Sometimes	Never
7. Forgets what day it is	All the time	Sometimes	Never
Outing and Shopping			
8. Has problems taking his/her usual transportation safely (car if has a driver licence; bike or public transport if does not have a driver licence)	All the time	Sometimes	Never
9. Has difficulties shopping on their own (e.g. to go to the local shops to get milk and bread if did not use to do the main shopping)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
Household chores and telephone			
10. Lacks interest or motivation to perform household chores that he/she used to perform in the past	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
11. Has difficulties completing household chores adequately that he/she used to perform in the past (to the same level)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
12. Has difficulty finding and dialling a telephone number correctly	All the time	Sometimes	Never
Finances			
13. Lacks interest in his/her personal affairs such as finances	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
14. Has problems organising his/her finances and to pay bills (cheques, bankbook, bills)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
15. Has difficulties organising his/her correspondence without help (<i>writing skills</i>)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
16. Has problems handling adequately cash in shops, petrol stations, etc (give and check change)	All the time	Sometimes	Never

Medications			
17. Has problems taking his/her medications at the correct time (forgets or refuses to take them)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
18. Has difficulties taking his/her medications as prescribed (according to the right dosage)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
Meal Preparation and Eating			
19. Lacks previous interest or motivation to prepare a meal (or breakfast, sandwich) for himself/herself (rating based pre-morbid functioning; score same task for questions 19, 20 and 21)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
20. Has difficulties organising the preparation of meals (or a snack if patient was not the main cook) (choosing ingredients; cookware; sequence of steps)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
21. Has problems preparing or cooking a meal (or snack if applicable) on their own (needs supervision/help in kitchen)	All the time	Sometimes	Never
	N/A		
22. Lacks initiative to eat (if not offered food, might spend the day without eating anything at all)	All the time	Sometimes	Never
23. Has difficulties choosing appropriate utensils and seasonings when eating	All the time	Sometimes	Never
24. Has problems eating meals at a normal pace and with appropriate manners	All the time	Sometimes	Never
25. Wants to eat the same foods repeatedly	All the time	Sometimes	Never
26. Prefers sweet foods more than before	All the time	Sometimes	Never
Self care and mobility			
27. Has problems choosing appropriate clothing (with regard to the occasion, the weather or colour combination)	All the time	Sometimes	Never
28. Is incontinent	All the time	Sometimes	Never
29. Cannot be left at home by himself/herself for a whole day (for safety reasons)	All the time	Sometimes	Never
30. Is restricted to the bed	All the time		Never

Any other comments:

Anexo 5

Autorização da Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira para a realização dos Estudos de Caso

 Centro Hospitalar Cova da Beira, E.P.E.

RECEBIDO
G.I. Inovação
11 MAR. 2015

Centro Hospitalar Cova da Beira
Presença em reunião de C.A.
Em 03/03/2015

Despacho: [assinatura]

Presidente de C.A.
[assinatura]

Provedor de C.A.
[assinatura]

Vogal de C.A.
[assinatura]

Vogal de C.A.
[assinatura]

Vogal de C.A.
[assinatura]

Vogal de C.A.
[assinatura]

Diretora Clínica
Dra. Rosa Maria Botelho

Parecer:	Despacho:
ASSUNTO: Projecto de Investigação nº 18/2015 - "Demência Frontotemporal - Evolução do Conceito e Desafios Diagnósticos"	
PARA: Exmo. Sr. Presidente do Conselho de Administração	N.º 18/GII
DE: Gabinete de Investigação e Inovação	Data 04/03/2015
<p>Em relação ao assunto em epígrafe, junto envio o pedido de autorização de Rita Maria de Almeida Bouceiro Mendes, aluna de Mestrado em Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, da Universidade da Beira Interior, para a realização de um estudo subordinado ao tema "Demência Frontotemporal - Evolução do Conceito e Desafios Diagnósticos", a realizar no Serviço de Neurologia deste Centro Hospitalar.</p> <p>Envio ainda o parecer n.º 14/2015 emitido pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira.</p> <p>Informo que se encontram reunidos todos os requisitos necessários de acordo com o Regulamento e Procedimentos do Centro de Investigação Clínica.</p> <p>Com os melhores cumprimentos, [assinatura]</p> <p>[assinatura] O Gabinete de Investigação e Inovação,</p> <p>[assinatura] (Dr.ª Rosa Saraiva)</p> <p>RS/MA</p>	