



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

Demência Frontotemporal em Doenças do Neurónio Motor

Marco António Raposo Pereira

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

Orientador: Prof. Doutor Francisco Álvarez Pérez

Covilhã, janeiro de 2018

“Now this is not the end. It is not even the beginning of the end. But it is, perhaps, the end of the beginning.”

Winston Churchill

Agradecimentos

É com enorme alívio e satisfação pessoal que encerro esta etapa da minha vida, a mais dura batalha que enfrentei e de onde saio de cabeça erguida. Não posso deixar de agradecer e reconhecer o mérito ao exército que me acompanhou todos os dias, perto ou longe, e que me vêem, hoje, cumprir este objetivo de longa data.

O primeiro agradecimento vai para os meus pais, pessoas que vieram do nada e me deram tudo, que me mostraram que o sucesso não nasce connosco e é conquistado através do trabalho árduo. Este não é um sonho só meu, é também um sonho deles e, por isso, não podia deixar de lhes agradecer e dedicar isto. Agradeço igualmente à minha irmã mais velha, que fez sempre questão de elevar a fasquia, fez-me trabalhar todos os dias, mais e mais, e foi um grande exemplo de dedicação, ambição e sucesso.

Agradeço à minha madrinha e ao meu tio, que foram como uns pais para mim durante estes quase 6 anos, acompanharam-me e apoiaram-me em tudo o que podiam e acolheram os meus amigos na sua casa tão bem quanto puderam. Um agradecimento aos meus avós e tios por todo o apoio estes anos e pelo amor incondicional e um especial obrigado ao meu padrinho que não me viu completar este percurso.

A todos aqueles que de mais perto me acompanharam, Adriana Pinheiro, Leonor Gomes, Mariana Solinho, Inês Carvalho, Inês Pintor, Mário “Ameno” Gil, Andreia Certo, Cláudia Alves, Pedro Moura, Sandra Cunha, Afonso Carvalhal e Rita Fonseca, pelos momentos de descontração, amizade, vida académica, pequenos-almoços e ceias, horas de estudo que eram tudo menos estudo, viagens internacionais. Um especial obrigado ao Diogo José Lopes e ao João Fernandes, só porque sim.

Um obrigado aos Fockers, por me acolherem e me terem brindado com alguns dos melhores momentos que guardo desta aventura, especialmente ao Tozé Grilo Novais, por todos os anos de amizade e pelas conversas quase diárias, apesar de estar longe.

Um obrigado à Jeniffer Jesus, que me ensinou o que é o trabalho em equipa e que foi quase uma co-orientadora quando comecei esta dissertação.

Um último agradecimento ao meu orientador, o Professor Doutor Francisco Álvarez, pela sua dedicação, apoio e, por mesmo em tempo de férias, não me ter deixado nunca sem uma resposta ou feedback.

Resumo

A Demência Frontotemporal é um síndrome clínico degenerativo insidioso caracterizado por défices no comportamento, função executiva e linguagem, associado a proeminente atrofia do lobo temporal e frontal. É a terceira causa mais comum de demência entre todas as idades, mas a segunda mais comum antes dos 65 anos.

As doenças do neurónio motor constituem um grupo heterogéneo de doenças em que há afeção dos neurónios motores, sejam superior, inferior ou ambos. A Esclerose Lateral Amiotrófica constitui o paradigma deste grupo de doenças, sendo responsável pela maioria dos casos.

Alguns resultados apontam para que 10 a 15% dos pacientes com doença do neurónio motor cumpram os critérios para demência frontotemporal, enquanto outros apontam para uma prevalência ligeiramente superior, mas o compromisso cognitivo mais ligeiro sem demência pode ser encontrado numa proporção maior de doentes. Alterações frequentemente encontradas nestes doentes incluem alterações na função executiva, linguagem, memória, comportamento, cognição social e emocional.

A mutação do gene *c9orf72*, no cromossoma 9p21, é a causa mais comum das formas esporádicas e familiares de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica com demência frontotemporal, já tendo sido identificada em 86% das formas familiares da associação de ambas. Outras mutações frequentes nos casos de associação incluem as dos genes *TARDBP*, *FUS/TLS*, *UBQLN2*, *SQSTM1*, *VCP*, entre outras.

As técnicas de neuroimagem têm-se tornado mais importantes na avaliação dos doentes, com novos estudos relatando alterações nestes indivíduos. Várias são as técnicas de avaliação destes doentes, destacando-se a morfometria baseada em voxel, análises de espessura cortical, tensor de difusão e métodos funcionais.

O prognóstico não é muito favorável em doentes com doença do neurónio motor com demência frontotemporal, com a morte a ocorrer em dois a três anos. Muitas vezes, uma estratégia semelhante à utilizada para as doenças do neurónio motor é utilizada para a abordagem ao doente com associação de demência frontotemporal. Recentemente, novas estratégias terapêuticas têm sido estudadas, algumas com resultados promissores.

Palavras-Chave

Demência Frontotemporal; Doença do Neurónio Motor; Esclerose Lateral Amiotrófica; *C9orf72*.

Abstract

Frontotemporal Dementia is an insidious degenerative clinical syndrome characterized by behavioural, executive function and language deficits associated with prominent frontal and temporal lobes atrophy. It is the third most common cause of dementia in all ages, but the second most common before 65 years old.

Motor neuron diseases constitute a heterogeneous group of diseases in which upper motor neuron, lower motor neuron or both are affected. Amyotrophic lateral sclerosis is the paradigm of this group of diseases, being responsible for the majority of cases.

Some studies indicate that up to 10 to 15% of patients with motor neuron disease satisfy frontotemporal dementia criteria while others point at a slightly higher prevalence but a milder cognitive impairment without dementia can be found in a larger proportion of patients. Frequently found changes occur in the executive function, language, memory, behaviour, social and emotional cognition.

C9orf72 gene mutation on chromosome 9p21 is the most common cause of sporadic and familial cases of amyotrophic lateral sclerosis, frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia. This mutation was identified in 86% of the familial cases of the association of both. Other frequent mutations include the ones in TARDBP, FUS/TLS, UBQLN2, SQSTM1, VCP genes among others.

Neuroimaging techniques have become more important in the assessment of patients with new studies reporting changes in these individuals. Several techniques may be used including the voxel based morphometry, cortical thickness analysis, diffusion tensor imaging and functional methods.

Prognosis is not favorable in motor neuron disease patients with frontotemporal dementia with death occurring within two to three years. Quite often the same strategy used for motor neuron disease patients is applied in the treatment of both. Recently new therapeutical strategies have been studied some with promising results.

Keywords

Frontotemporal Dementia; Motor Neuron Disease; Amyotrophic Lateral Sclerosis; C9orf72.

Índice

Resumo	iv
Abstract	v
Lista de Figuras.....	vii
Lista de Tabelas	viii
Lista de Acrónimos	ix
Introdução	1
Metodologia	2
1. Demência Frontotemporal e Doenças do Neurónio Motor	3
1.1 Definição	3
1.1.1 Demência Frontotemporal	3
1.1.2 Doença do Neurónio Motor	4
1.2 Epidemiologia	5
1.3 Apresentação Clínica.....	5
1.3.1 Alterações na Função Executiva	8
1.3.2 Alterações na Linguagem.....	9
1.3.3 Alterações Comportamentais.....	10
1.3.4 Alterações na Cognição Social.....	11
1.3.5 Alterações na Memória	11
1.3.6 Doença do Neurónio Motor na Demência Frontotemporal.....	12
2. Considerações Genéticas e Histopatologia.....	13
2.1 c9orf72.....	13
2.2 TARDBP	17
2.3 FUS/TLS.....	19
2.4 UBQLN2	20
2.5 SQSTM1.....	22
2.6 VCP	22
3. Neuroimagiologia	25
4. Diagnóstico.....	30
4.1 Avaliação Cognitiva e Comportamental nas DNM	33
5. Tratamento e Prognóstico.....	35
Conclusões.....	37
Bibliografia	39

Lista de Figuras

Figura 1 - Genes associados com o espectro DFT-ELA

Figura 2 - Regiões corticais de interesse

Figura 3 - Sobreposição da atrofia da substância cinzenta entre grupos de pacientes

Figura 4 - Padrões de atrofia da substância cinzenta nos fenótipos de demência frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica

Figura 5 - Padrões de degeneração da substância branca no espectro DFT-ELA por Anisotropia Fracionada

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Fenótipos clínicos das doenças do neurónio motor

Tabela 2 - Manifestações clínicas de disfunção dos neurónios motores superior e inferior

Tabela 3 - Critérios revistos de El Escorial

Tabela 4 - Critérios de diagnóstico de Awaji

Tabela 5 - Critérios do consenso internacional para DFTvc

Lista de Acrónimos

AMP - Atrofia Muscular Progressiva

APPvs - Afasia Progressiva Primária variante semântica

APPnf - Afasia Progressiva Primária variante não fluente

ASO - Antisense oligonucleotide

bpRNA – RNA binding proteins

DENN - Differentially expressed in normal and neoplasia

DFT - Demência Frontotemporal

DFTvc - Demência Frontotemporal variante comportamental

DLFT - Degeneração Lobar Frontotemporal

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DNM - Doença do Neurónio Motor

DRP - Dipeptide repeat proteins

DTI - Tensor de difusão (Diffusion tensor imaging)

ELA - Esclerose Lateral Amiotrófica

ELP - Esclerose Lateral Primária

EMG - Eletromiografia

fRMN - Ressonância Magnética Nuclear funcional

FUS/TLS - Fused in Sarcoma/Translocated in Liposarcoma

GCI - Inclusões citoplasmáticas gliais (Glial cytoplasmic inclusions)

GEFs - GDP-GTP Exchange factors

hnRNP – Ribonucleoproteínas nucleares heterogéneas

LCR – Líquido cefalorraquidiano

MBV - Morfometria baseada em voxel

NII - Inclusões intranucleares neuronais (Neuronal intranuclear inclusions)

NCI - Inclusões citoplasmáticas neuronais (Neuronal cytoplasmic inclusions)

NLS - Sinal de localização nuclear

NMI - Neurónio motor inferior

NMS - Neurónio motor superior

PBP - Paralisia Bulbar Progressiva

PET - Tomografia de emissão de fotões

RAN - Repeat associated non-ATG

RNA - Ácido ribonucleico

SPECT - Tomografia de emissão de fotão único

SRSF2 - Serine/Arginine-rich splicing factor 2

TDP-43 - proteína de ligação ao TAR DNA

tRNP - Ribonucleoproteína de transporte

VCP - proteína contendo valosina (valosin containing protein)

Introdução

Nos últimos anos, evidências clínicas, genéticas e histopatológicas crescentes têm demonstrado que os mesmos processos patológicos podem estar subjacentes à esclerose lateral amiotrófica e algumas variantes de demência frontotemporal, reconhecendo-as como um continuum (1-3).

A demência frontotemporal é a terceira causa mais comum de demência em todas as idades (4), mas a segunda antes dos 65 anos (5-7). Evidências apontam para que 10 a 15% dos pacientes com DNM cumpram os critérios para DFT (3,5), com alguns sugerindo uma proporção maior.

Os primeiros estudos a relatarem mudanças comportamentais e da personalidade consistente com demência frontotemporal em casos de doença do neurónio motor datam de 1889 (2). Essas alterações estão agora melhor estudadas, incluindo alterações na função executiva, linguagem, memória, cognição social e emocional e comportamentais (2,5,8-10).

A descoberta da repetição da expansão do gene *c9orf72* foi uma das descobertas mais interessantes na área das doenças neurodegenerativas (6), sendo atualmente reconhecida como a causa genética mais comum de esclerose lateral amiotrófica, demência frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica com demência frontotemporal (6,11-13).

O objetivo desta dissertação é melhor delinear o espectro clínico que constituem as doenças do neurónio motor e demência frontotemporal, com especial enfoque ao desenvolvimento de demência frontotemporal em doentes com doenças do neurónio motor, quais as bases genéticas e histopatológicas que as correlacionam e as implicações diagnósticas e terapêuticas da sobreposição de quadros demenciais numa doença já de si debilitante.

Metodologia

Este trabalho de revisão incide sobre a ocorrência de Demência Frontotemporal em indivíduos com Doenças do Neurónio Motor, com especial enfoque na Esclerose Lateral Amiotrófica.

Critérios de Pesquisa

Foram utilizadas bases de artigos científicos, como a PubMed, Science Direct, MedScape e Google Scholar.

Critério Temporal: artigos desde 2000.

Idioma: Inglês

Termos de pesquisa

Frontotemporal Dementia (FTD), Motor Neuron Disease (MND), Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), C9orf72 gene, FUS/TLS gene, TARDBP gene, TDP-43, UBQLN2 gene, SQSTM1 gene, VCP gene, FTD and MND, FTD and ALS, FTD diagnosis, FTD genetics, FTD neuropathology, FTD neuroimaging, ALS-FTD treatment.

As DNM incluem uma grande variedade de doenças que afetam o neurónio motor superior ou inferior ou ambos. No entanto, a ELA é responsável pela grande maioria dos casos e é a mais estudada na sua associação com a demência frontotemporal. Assim, ao longo desta dissertação considera-se a DNM como sendo a ELA, assim como foi encontrado nos artigos científicos que serviram de base à mesma.

1. Demência Frontotemporal e Doenças do Neurónio Motor

1.1 Definição

1.1.1 Demência Frontotemporal

A DFT é um síndrome clínico degenerativo insidioso caracterizado por défices no comportamento, função executiva e linguagem (4,7), associado a proeminente atrofia do lobo temporal e frontal (7).

É a terceira causa mais comum de demência entre todas as idades, a seguir à Demência de Alzheimer e Demência de Corpos de Lewy (4), mas a segunda mais comum antes dos 65 anos (5-7). Dado ser muitas vezes esquecida e mal diagnosticada, a sua verdadeira prevalência é provavelmente subestimada (4). A incidência estimada é de 1,61 a 4,1 casos por 100 000 indivíduos anualmente (14), com uma prevalência de 15-22 por 100 000 (15). A idade média de aparecimento ocorre na faixa entre os 45 e 65 anos de idade, tendo sido documentados casos antes dos 30 anos e em idades mais avançadas, com igual proporção entre sexos (14).

A apresentação clínica da DFT consiste num espectro de síndromes sobrepostos. Conforme os sintomas predominantes, três subtipos diferentes são definidos: DFT variante comportamental e duas formas de Afasia Progressiva Primária, a variante semântica e a não fluente/agramática (4,5,14,16). A variante comportamental é responsável por cerca de 60% dos casos, sendo os restantes 40% variantes de APP (14).

A variante comportamental inclui sintomas precoces de mudanças de personalidade, desinibição, apatia e falta de empatia. Comportamentos compulsivos, mudanças dietéticas e hiperoralidade são frequentes (4,14).

A variante semântica da APP é caracterizada por compromisso da compreensão de palavras únicas e marcada anomia, mas com discurso fluente (14,17). O sintoma mais inicial envolve fraca compreensão das palavras de baixa frequência, com preservação inicial das de alta frequência. A apraxia da fala não está presente e a gramática, sintaxe e repetição permanecem intactas (14).

Na APP não fluente/agramática ocorre produção limitada do discurso com erros de sintaxe ou gramática (17). O discurso torna-se lento, laborioso e arrastado, com erros

fonéticos dos quais não tem noção e apraxia motora da fala. O uso inapropriado da gramática é frequente, podendo ser subtil ou mesmo ausente no início da doença. Eventualmente, o agramatismo vai envolver a linguagem falada e escrita (14).

1.1.2 Doença do Neurónio Motor

As doenças do neurónio motor constituem um grupo heterogéneo de doenças em que há afeção dos neurónios motores, sejam superior, inferior ou ambos. A Esclerose Lateral Amiotrófica constitui o paradigma deste grupo de doenças, sendo responsável pela maioria dos casos. Dado o seu predomínio, muitas vezes as DNM são reconhecidas na literatura como ELA.

A ELA é uma doença neurodegenerativa altamente incapacitante, com progressão invariavelmente fatal, ao fim de cerca de 3 anos, geralmente por paralisia respiratória (18). Os indivíduos afetados apresentam uma degeneração dos neurónios motores superiores e inferiores da medula espinal e tronco encefálico, responsáveis pelas manifestações clínicas características da doença (2).

A sua prevalência encontra-se melhor estudada para a população europeia, havendo poucos dados relativamente a outras zonas do globo. A maioria dos estudos relata uma incidência anual que ronda os 2 por 100 000, com ligeiro predomínio do sexo masculino (3:2). Encontra-se um pico de incidência, que varia ligeiramente consoante os estudos, na faixa etária dos 60 aos 80 anos, diminuindo bruscamente após os 80 anos e sendo rara antes dos 40 anos de idade (18-20). Existe risco de desenvolvimento de doença de 1:400 no sexo feminino e de 1:350 no sexo masculino (9,11).

Os estudos europeus revelam uma incidência maior na Escandinávia, seguindo um gradiente norte-sul (21). Em outros estudos foi verificada homogeneidade de incidência entre a população europeia, Nova Zelândia e América do Norte. Pelo contrário, existe heterogeneidade entre as populações europeia e o sul, este e oeste asiático. No que se refere ao continente africano, poucos são os dados existentes (22). Por outro lado, estão relatados locais no mundo com alta frequência de ELA, como a ilha de Guam e a Península de Kii, no Japão (18,19).

A doença é maioritariamente esporádica, havendo formas familiares que correspondem a 10% dos casos. A forma esporádica surge mais tardiamente, geralmente na 5ª a 6ª década de vida, com os casos familiares tendo uma apresentação mais precoce, por volta dos 47 a 52 anos. No que se refere aos casos familiares, foram já identificados vários genes com implicação no seu desenvolvimento, com destaque para SOD1, TARDBP, FUS, OPTN, ANG

e VCP (19,20). Posteriormente, foi descoberto o gene c9orf72, considerado atualmente o maior responsável pelo desenvolvimento de ELA.

Quanto aos fatores de risco para desenvolvimento de ELA, os únicos que se encontram estabelecidos são a idade avançada, sexo masculino e história familiar. No entanto, fatores ocupacionais podem estar presentes, sendo estes os únicos fatores de risco modificáveis, como a exposição a metais (chumbo, ferro, manganésio, entre outros), pesticidas, profissões que envolvem eletricidade e a exposição a vírus (18).

1.2 Epidemiologia

Alguns estudos populacionais e retrospectivos estudaram o desenvolvimento de disfunção cognitiva e demência frontotemporal em pacientes com doença do neurónio motor. Ainda assim, são relativamente poucos os que estudaram a prevalência de DFT em doentes com DNM.

Os primeiros estudos a reportarem alterações comportamentais e de personalidade compatíveis com DFT em doentes com DNM datam de 1889 (2), sendo que a sobreposição entre ambas as entidades ficou em esquecimento até finais do século XX.

Alguns resultados apontam para que 10 a 15% dos pacientes com DNM cumpram os critérios para DFT (3,5), enquanto outros apontam para uma prevalência ligeiramente superior, mas o compromisso cognitivo mais ligeiro sem demência pode ser encontrado numa proporção maior de doentes. O prejuízo executivo ocorre em 20-25% dos casos, com compromisso não executivo em 5-10% dos indivíduos com DNM (3).

As diferenças que podem ser encontradas nas prevalências estimadas revelam provavelmente as diferenças nas ferramentas de avaliação neuropsicológicas utilizadas para definir o défice cognitivo, variabilidade no número de doentes e métodos de verificação de casos (5).

1.3 Apresentação Clínica

As doenças do neurónio motor são um grupo de doenças neurodegenerativas, altamente incapacitantes e, eventualmente, conduzem à morte por paralisia respiratória (19). Este grupo de doenças é caracterizado por afetar os neurónios motores superiores ou inferiores ou ambos, provocando paralisia progressiva e atrofia muscular (19,23), podendo ser de causa hereditária ou esporádica (23).

Existem vários fenótipos, nomeadamente Esclerose Lateral Amiotrófica, a mais comum, Paralisia Bulbar Progressiva, Atrofia Muscular Progressiva, Esclerose Lateral Primária e variantes segmentares (19).

Tabela 1 - Fenótipos clínicos das doenças do neurónio motor (adaptado de Moore et al.)

Fenótipos Clínicos	
Fenótipo	Características
Esclerose Lateral Amiotrófica	<ul style="list-style-type: none"> • 75% dos casos • Manifestações clínicas do neurónio motor superior e inferior • 50% com envolvimento da musculatura bulbar • M:F (3:2)
Paralisia Bulbar Progressiva	<ul style="list-style-type: none"> • 20% dos casos • Início com paralisia bulbar ou pseudobulbar • Mais comum em mulheres em idade avançada • Mau prognóstico
Atrofia Muscular Progressiva	<ul style="list-style-type: none"> • 5% dos casos • Início com sinais exclusivamente do neurónio motor inferior • M:F (5:1), com início antes dos 50 anos
Esclerose Lateral Primária	<ul style="list-style-type: none"> • 0,5% dos casos • Início exclusivamente com sinais do neurónio motor superior, membros inferiores afetados em primeiro • 50% evolui para fenótipo ELA • Sobrevida superior a 10 anos

A ELA é o paradigma das doenças do neurónio motor, envolvendo os neurónios motores superiores e inferiores, tanto do tronco encefálico como da medula espinal (20,24). Existe uma grande variabilidade clínica na apresentação de ELA, sendo o início geralmente insidioso, progressivo e com manifestações do neurónio motor superior e inferior (25). Na maioria dos casos começa por um membro, com aparecimento espontâneo de fraqueza indolor, mais frequentemente distal e assimétrica, perda de massa muscular e hiperreflexia. Se o início ocorre nos membros inferiores, é comum ocorrer dificuldade da marcha,

instabilidade e tendência para quedas, pé caído e sensação de peso nas pernas. No caso dos membros superiores, pode ocorrer diminuição da destreza, atrofia muscular e fasciculações, entre outras (19,20,25).

Existe início bulbar em 25% dos casos (2,20), com aparecimento de disfagia, disartria, sialorreia, rouquidão e tosse fraca (19,20,25), sendo mais comum em mulheres de idade mais avançada (24). Numa minoria dos casos (5%) (20), pode começar com manifestações respiratórias, secundárias a envolvimento dos neurónios motores inferiores que inervam o diafragma e outros músculos respiratórios (24).

A função vesical e intestinal é, geralmente, poupada, mesmo em fases avançadas, dado o menor envolvimento nos neurónios no núcleo de Onuf. O mesmo ocorre para a musculatura extraocular (24).

Tabela 2 - Manifestações clínicas de disfunção dos neurónios motores superior e inferior (adaptado de Rezania P., Roos R)

Manifestações Clínicas	
Neurónio Motor Superior	Neurónio Motor Inferior
Fraqueza	Fraqueza
Espasticidade	Atrofia Muscular
Hiperreflexia	Fasciculações
Reflexos Patológicos	Cãibras
Reflexos em membros atroficos	Hiporreflexia
Paralisia Pseudobulbar	Paralisia Bulbar

A DFT geralmente apresenta-se antes dos 65 anos, com uma idade média de aparecimento por volta dos 50 anos. Existem três formas de DFT: DFT variante comportamental, APP não fluente/agramática e APP variante semântica, sendo a variante comportamental a mais comum nos doentes com DNM (2,16).

A DFTvc é a forma mais comum de DFT, manifestando-se com alterações da personalidade e comportamento social, como apatia, desinibição, falta de empatia, alterações motoras, comportamentos estereotipados, hiperoralidade e compulsões alimentares. São também frequentes os défices emocionais e executivos (2,14,16).

Vários estudos comprovaram a associação entre a DFT e DNM, tanto no plano genético e histopatológico, como na sobreposição de quadros clínicos e tem sido várias as investigações acerca do desenvolvimento de alterações cognitivas e comportamentais em indivíduos com DNM, mais especificamente ELA.

10% a 15% dos indivíduos portadores de DNM preenchem os critérios de DFT, no entanto, prejuízo cognitivo mais ligeiro pode ser evidente numa proporção muito maior de doentes (3). Outros estudos revelam que a proporção de indivíduos com DFT pode mesmo chegar aos 25% (2,20). O prejuízo cognitivo é notado em 20-25%, alterações na linguagem e memória em 5-10% e alterações comportamentais em até 75% dos casos de DNM (3).

1.3.1 Alterações na Função Executiva

As capacidades executivas são de extrema importância para a tomada de decisões, controlo inibitório, regulação do comportamento e motivação (3,8). Se este sistema estiver afetado, podem haver consequências financeiras, médicas e nas tomadas de decisão acerca do fim da vida. Doentes com DNM apresentam um perfil cognitivo semelhante ao de indivíduos com DFTvc em testes neuropsicológicos de função executiva (2).

A disfunção executiva pode ser avaliada recorrendo a uma grande variedade de testes, como a fluência verbal, evocação verbal, resolução de problemas, flexibilidade cognitiva, planeamento e memória de trabalho (5). Défices executivos subtis estão presentes mesmo quando testes cognitivos globais apresentam resultados normais (2).

Os testes de fluência verbal consistem em dizer o maior número de palavras, a começar com uma determinada letra ou pertencentes a uma categoria específica, num determinado intervalo de tempo (5). Estes funcionam como um importante biomarcador da função executiva, podendo revelar anormalidades do córtex pré-frontal dorsolateral, depois de serem adaptados para controlo da disartria (2,10). Distúrbios na fluência de categoria e de letras sugere disfunção do sistema executivo, enquanto que redução desproporcional na fluência de categorias sugere prejuízo semântico mais alargado (8).

A *Medication Scheduling Task* (Tarefa de agendamento da medicação) também pode ser utilizado para avaliação da função executiva, revelando, nestes doentes, erros de raciocínio e coordenação no que respeita ao cumprimento de regras e requisitos (10). No *lowa Gambling Task* verificou-se uma tomada de risco anormal, com desajuste entre o comportamento e a consequência das ações (10).

Doentes com ELA apresentam défices de atenção associados a disfunção dos lobos frontais. É importante avaliar a atenção, pois doentes do tipo desinibido podem apresentar resultados próximos aos normais em testes de função executiva, mas que se revelam anormais quando é exigida a atenção seletiva (8).

Outro teste que se pode realizar é o teste de intervalo de dígitos, que consiste em dizer uma sequência de números cada vez maior de trás para a frente. Nestes indivíduos

apresenta-se alterado, indicando prejuízo da memória de trabalho mais do que défices de atenção (8).

O grau de prejuízo executivo correlaciona-se fortemente com hipometabolismo dos lobos frontais em FDG-PET, redução da captação de isótopo em SPECT e ativação deficitária dos lobos frontais em fRMN (5).

1.3.2 Alterações na Linguagem

Os défices de linguagem são comuns nas DNM, sendo estes semelhantes aos fenótipos de DFT de linguagem, e parecem ser independentes da disfunção executiva (3,10).

Prejuízo da nomeação, compreensão semântica, erros fonéticos e sintáticos são comuns. O processamento verbal parece ser seletivamente afetados nos casos de DNM (3,5,9,10). A apraxia da fala também já foi associada a DNM (2), na qual se verifica fala lenta e laboriosa e disprosódia, com dificuldade na repetição de palavras multissilábicas. A apraxia da fala é frequentemente acompanhada de apraxia orobucal, mas não necessariamente afasia (5).

A ocorrência de adinamismo com evolução para mutismo já foi relatada, assim como ecolália, perseverança, expressões estereotípicas e parafasias semânticas (5,8).

As características da linguagem apontam para uma disfunção do lobo frontal, que parece desempenhar um papel muito importante na compreensão verbal, altamente afetada em DNM (9).

Há alguns relatos de afasia rapidamente progressiva em pacientes com DFT-ELA, no entanto, a incidência de afasia franca parece ser relativamente baixa. Contudo, complicações na diferenciação entre compromisso motor da articulação e dificuldades linguísticas dificultam a análise de sinais afásicos (9).

Embora a associação mais frequente da DNM seja com a variante comportamental da DFT, foram relatados alguns pacientes com APPvs. Um caso identificou um doente inicialmente com falta de empatia e agressão, à qual se seguiram dificuldades da linguagem e prosopagnosia, o que é compatível com achados respeitantes à variante semântica (26).

A natureza exata do prejuízo da linguagem ainda é desconhecida, não se sabendo se é um nível subclínico das variantes da linguagem de DFT ou uma característica específica da ELA (10).

1.3.3 Alterações Comportamentais

As alterações comportamentais precedem em cerca de 12 meses a disfunção motora nos casos de DFT-DNM, tendo maior impacto para o cuidador do que propriamente para a incapacidade física (2,3).

Existem três subtipos comportamentais: um caracterizado por hiperatividade, perda de controlo inibitório e distratibilidade associado a patologia dos lobos orbitofrontais e neocórtex temporal anterior (9,10); um segundo tipo com apatia, inércia e perda de volição, característico de patologia frontal mais disseminada e um terceiro tipo, mais raro, com afetação do neocórtex temporal e estriado, com comportamento estereotipado, ritualístico e conformidade com a rotina (9).

Os sintomas comportamentais parecem estar relacionados com disfunção frontal, sobrepondo-se às características de DFTvc, destacando-se a apatia, falta de empatia, desinibição, estereotipias, compulsões, agressividade e agitação (2,5,8,10). O surgimento de apatia está mais relacionado com os casos de ELA com início bulbar do que os de início não bulbar (8). A elevada frequência de apatia, mas ausência de outros sintomas neuropsiquiátricos diferencia a ELA de doentes com DFTvc (10). Para além disso, parece existir uma forte associação entre sintomas psicóticos e mutações em *c9orf72* em doentes com DFT, ainda que nem sempre na presença de ELA (10).

A labilidade emocional é aparente em metade dos casos, havendo uma associação característica com a paralisia pseudobulbar (5). Mais do que depressão, parece haver desesperança e preocupações com o fim da vida (5).

Indivíduos com DFT-ELA apresentam alterações do comportamento alimentar e metabolismo, que resultam da sobreposição de ambas as entidades clínicas. Se por um lado doentes com ELA apresentam hipermetabolismo e perda de peso, indivíduos com DFT apresentam hiperfagia e aumento do índice de massa corporal. Em casos DFT-ELA, parece haver ligeiro aumento do índice de massa corporal, que é inferior ao esperado face à ingestão calórica aumentada (27).

Normalmente, a avaliação de mudanças comportamentais faz-se com recurso aos cuidadores, dado o fraco insight dos doentes acerca do seu comportamento (8,10).

Atualmente, não existe cura para os sintomas comportamentais, mas pode ser feito tratamento para a agitação, agressividade e hipersexualidade (2).

Mesmo que a DFT possa não estar presente no que se refere ao cumprimento de todos os critérios, a associação de ELA a manifestações cognitivas e comportamentais fez com que fossem criadas classificações para os pacientes com base na existência ou não destas manifestações (10).

1.3.4 Alterações na Cognição Social

O córtex frontal orbitomedial, amígdala e ínsula são responsáveis pelos processos de cognição social e processamento emocional. Em indivíduos com DFT-ELA ocorre disfunção de ambos os processos, com dificuldade no reconhecimento de emoções faciais (2,3). A incapacidade de processar emoções faciais parece ser maior para emoções negativas, como raiva e repugnância (2,8), o que explica porque estes indivíduos têm dificuldade em identificar transgressões sociais (8).

De salientar que a incapacidade de processar emoções parece estender-se à avaliação do estado mental, através da expressão do olhar ou compreensão da prosódia (2,10).

Indivíduos com ELA, à semelhança da DFT, apresentam maus resultados em tarefas “faux pas”, que consistem em reconhecer reações inapropriadas em contextos sociais (2,10). Relata-se ainda a falta de empatia e simpatia (2), base das relações interpessoais e valência emocional restrita (10).

A acrescentar ao supramencionado, quando confrontados com fotografias, doentes com ELA podem interpretar fotografias calmas como excitantes e vice-versa (3,10). Resultados de fRMN mostram resposta diminuída na ínsula e áreas visuais extra-estriadas face a imagens afetivas em doentes com ELA e aumentada na área supramarginal direita, indicativa de alteração da sensibilidade a pistas emocionais e sociais (8).

1.3.5 Alterações na Memória

Não há consenso relativamente ao prejuízo da memória em casos de ELA. Estudos revelaram que os prejuízos da memória na ELA envolvem, geralmente, a evocação imediata, sendo os défices na evocação tardia variáveis, o que sugere que o défice ocorre na codificação da informação, mais do que na retenção (5,8,9). A atestar a este défice, encontrou-se dificuldade na aprendizagem de uma lista de palavras, havendo retenção preservada após um intervalo de tempo (9). Estes défices podem, contudo, não ser reconhecidos pela avaliação Mini Mental (8). O prejuízo parece ser mais evidente para tarefas de reconhecimento visual, atestando à disfunção do lobo frontal (5,9).

Num estudo foram notados défices ligeiros no componente executivo central da memória de trabalho através da avaliação neuropsicológica. Outro estudo revelou que uma grande proporção de indivíduos com ELA são incapazes de resolver tarefas envolvendo a memória de trabalho e aqueles que conseguiam, faziam-no pior que casos controlo, sugerindo envolvimento do córtex pré-frontal dorsolateral direito (10).

Alguns autores defendem, contudo, que nem todos os défices de memória podem ser vistos aos olhos da disfunção frontal, como é o caso da incapacidade de evocação tardia, que sugere envolvimento do lobo temporal medial (9).

Embora clinicamente difíceis de instituir, os estudos neuropsicológicos podem ser úteis na avaliação de disfunção pré-frontal (10). Também a hipoperfusão frontotemporal e talâmica na SPECT parece correlacionar-se com a gravidade do prejuízo na memória (5).

1.3.6 Doença do Neurónio Motor na Demência Frontotemporal

Contrariamente ao que ocorre para o estudo de défices cognitivos e comportamentais em indivíduos com doença no neurónio motor, a investigação de alterações compatíveis com doença do neurónio motor em doentes com demência frontotemporal de base é muito mais parca (2).

O quadro clínico destes doentes apresenta características únicas, com a demência ocorrendo de forma rapidamente progressiva, mesmo antes de surgirem manifestações motoras, conduzindo ao diagnóstico diferencial de doença priónica ou síndrome paraneoplásico (5). O tempo médio de aparecimento de DNM nestes doentes, após um diagnóstico de DFT, costuma variar entre os 6 e os 12 meses (5).

Quanto à sua prevalência, dos poucos estudos a avaliar o desenvolvimento de doença do neurónio motor em indivíduos com quadro base de DFT, os resultados mostram que cerca de 20% destes doentes irão desenvolver DNM, ocorrendo mais caracteristicamente na variante comportamental da DFT (2).

Aproximadamente 15% dos doentes apresentam evidência clínica de DNM (2,5), enquanto alteração mais subtis atingem 60% desta população (2). Um estudo com recurso à eletromiografia revelou que 36% destes pacientes apresentam alterações sugestivas de DNM/ELA (5), ainda que sem diagnóstico definitivo.

2. Considerações Genéticas e Histopatologia

Várias mutações foram já descobertas com implicação no desenvolvimento de ELA e DFT. Algumas destas mutações são exclusivas de uma ou outra doença, enquanto que um pequeno grupo de mutações genéticas parece estar associada à sobreposição de ambas.

2.1 c9orf72

A mutação do gene c9orf72, no cromossoma 9p21, é a causa mais comum das formas esporádicas e familiares de ELA, DTF e DFT-ELA (2,6,11-13,28,29). A mutação já foi identificada, num estudo, em 86% e 47% de formas familiares de ELA-DFT e ELA, respetivamente (30). Esta consiste numa repetição do hexanucleotídeo GGGGCC, na região não codificadora do gene, para além das 30 cópias, podendo atingir milhares (2,6), sendo observada mais frequentemente nas populações do norte da Europa e América do Norte, sendo rara nas populações asiáticas (12,13). A frequência é comparável dentro da mesma distribuição geográfica, o que sugere uma migração da mutação do local original (12).

Foi sugerido um fundador comum e disseminação pelos Vikings, dada a forte associação entre a mutação e um haplotipo SNP (single nucleotide polymorphism) e a elevada prevalência da mutação na Finlândia (31).

Estudos revelaram que a mutação do gene c9orf72 é responsável por mais de 40% dos casos familiares (12,21) e 25% dos casos totais de ELA (21). Outro estudo demonstrou que a referida expansão é mais de duas vezes mais frequente que a mutação em SOD1 e mais de três vezes mais frequente que as mutações em TARDBP, OPTN, VCP e FUS combinadas como causa de ELA familiar (28).

No que se refere à DFT, a repetição da expansão parece ser responsável por 12-25% dos casos familiares e 6-7% dos casos esporádicos (32), mostrando um padrão semelhante ao que se verifica para as formas familiares e esporádicas de ELA, ainda que com menor frequência.

O gene C9orf72 é altamente conservado entre várias espécies animais e humanos. O elevado grau de homologia verificado sugere que o C9orf72 desempenha importantes funções biológicas (33).

Existem duas isoformas de proteína, a isoforma A com 481 aminoácidos e a isoforma B de 222 aminoácidos, oriundas de três transcritos de c9orf72 que resultam de splicing

alternativo. O splicing alternativo pode ocorrer entre dois exões não codificadores, conhecidos como exão 1a e 1b. Se o exão 1a é utilizado, então a repetição estará localizada no intrão e é transcrita (variante 1 e 3), mas se é o exão 1b o utilizado, então a repetição não é transcrita (variante 2) (12,13,29,33,34).

Nos controlos saudáveis, a isoforma menor localiza-se na membrana nuclear onde interage com a importina-B1 e Ran-GTPase, componentes do complexo de poro nuclear, sendo responsáveis pelo transporte ativo de proteínas entre o núcleo e o citoplasma. Nos indivíduos com ELA, com ou sem a expansão c9orf72, estes estão diminuídos, causando uma concentração mais elevada de TDP-43 no citoplasma e depleção no núcleo, estando associado à patologia de TDP-43 verificada na ELA (34).

Diversos estudos sugerem que o mecanismo pelo qual a mutação atua resultam de perda ou ganho de função (35,36). As mutações por perda de função consiste na diminuição da transcrição de C9orf72, conduzindo à haploinsuficiência (37). Dentro das mutações com ganho de função, existem dois mecanismos que podem ser responsáveis pelas alterações verificadas: as associadas ao RNA, com formação de focos de RNA ou sequestro de proteínas ligadoras de RNA e as associadas às proteínas DRP, que formam inclusões citoplasmáticas neuronais e são tóxicas para a célula (38).

No que se refere ao mecanismo de perda de função, são vários os argumentos que são apontados a favor e contra esta teoria. A favor desta proposta foi verificado um nível reduzido de mRNA das isoformas no cérebro dos pacientes com DFT-ELA, bem como redução das proteínas de c9orf72, que podem ser consequência de alterações epigenéticas ou transcrição abortiva (37). A hipermetilação do promotor provoca níveis reduzidos de transcrito, estando relacionado com uma menor duração da doença. Para além desta última, também a metilação das histonas está associada a níveis reduzidos de transcrito de c9orf72 (29,38).

Outros estudos vieram a apoiar o mecanismo de perda de função. Investigações com peixe zebra e *Caenorhabditis elegans*, no qual ocorreu knockdown do gene ortólogo de c9orf72, demonstraram fenótipo motor característico (29,32,39). No estudo com o peixe zebra, verificou-se que o bloqueio da tradução de zC9orf72 (ortólogo de c9orf72) resulta em axonopatia dos neurónios motores, sugerindo que o gene c9orf72 desempenha um papel muito importante no funcionamento destes neurónios, podendo ter implicações do mecanismo causador do espectro DFT-ELA. Tal poderia ser revertido com a injeção do mRNA para o mais longo transcrito de c9orf72 (32,39).

Existe uma elevada homologia entre o c9orf72 e as proteínas DENN. Estas funcionam como GEFs para Rab GTPases, que regulam o transporte através da membrana (13,33,34). A destruição de c9orf72 conduz a diminuição da endocitose e desregula a autofagia, as quais estão implicadas no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (33,34).

Contra este mecanismo, um estudo revelou que a hipermetilação do promotor causa redução do nível de transcrito, mas também de focos de RNA e proteínas DPR, sugerindo que a redução de *C9orf72* pode ter um mecanismo protetor e não causador (40).

Para além disto, um estudo realizado com ratos em que houve knockdown do gene não conseguiu reproduzir os resultados verificados com o peixe zebra e *C. elegans*, não apresentando o fenótipo motor esperado (29). Num estudo realizado com ratos, a redução de *C9orf72* a 50% do seu nível normal revelou ser bem tolerada, com os ratos sobrevivendo até à idade adulta sem sinais de doença. No entanto, a perda total de *C9orf72* levou a que apenas 7% dos ratos chegassem aos 20 meses e, pelo 12 meses, apresentavam redução da massa corporal, esplenomegália e gânglios linfáticos cervicais aumentados (41).

Por fim, dados genéticos contra este mecanismo afirmam que não foram encontradas mutações em regiões codificadoras do gene (42) e um caso de homozigotia para a repetição da expansão não revelou alterações clínicas e patológicas fora do que é usual para o espectro clínico do doente heterozigota, o que vai contra o que acontece em casos de homozigotia por perda de função (29,35).

O primeiro mecanismo de ganho de função que procura justificar as alterações características desta doença está relacionada com a formação de focos de RNA. A repetição da expansão pode promover a formação de RNA com uma estrutura estável em RNA G-quadruplex, que parece ser dependente do comprimento da repetição (43).

Focos de repetição de RNA formam agregados através do sequestro de proteínas de ligação, diminuindo a sua disponibilidade (37). O aumento destes focos correlaciona-se com um início mais precoce da doença, correlação essa que é mais marcada para o córtex frontal (44,45).

Focos de RNA sense e antisense estão presentes no córtex frontal, hipocampo, cerebelo e medula espinal de doentes com DFT-ELA. Ocorrem predominantemente nos neurónios, mas também são encontradas nas células gliais, como astrócitos, micróglia e oligodendrócitos (38,39), sendo que a grande maioria ocorre no núcleo, podendo aparecer no citoplasma (44). Os transcritos de RNA sense e antisense parecem regular-se mutuamente através da degradação do RNA contrário, o que explica porque focos diferentes raramente são encontrados na mesma célula (46). Os focos de RNA de antisense ocorrem com menor frequência (7%vs29%), mas o seu número por neurónio é maior (63% apresentam mais de 5 focos) (44,46). Outro achado foi o de que estes focos se acumulam no sangue, constituindo um potencial biomarcador para DFT-ELA (46). Uma investigação revelou que não foram verificados focos de RNA nos controlos e indivíduos negativos para a mutação *C9orf72* (47).

A maioria das proteínas de ligação ao RNA pertence a duas classes diferentes: os reguladores do processamento e os reguladores da tradução (45).

Os factores de splicing constituem uma grande proporção das proteínas de ligação ao RNA encontradas, entre as quais se destacam as hnRNP A1, H/F e K e a SRSF2. A perda de função destas proteínas, por fim, altera o splicing de mRNA. Proteínas envolvidas na exportação de mRNA também são sequestradas para estes focos, como a ALYREF e Pur- α (38,43,45). Um estudo comprovou a colocalização de SRSF2, hnRNP A1, hnRNP H/F e ALYREF com os focos de RNA (47).

Outras proteínas sequestradas são a ADARB2 e nucleolina. A ADARB2 tem um papel na estabilização e formação de focos, o que foi sugerido pela redução de focos em neurónios motores diferenciados a partir de células estaminais pluripotentes (39,43,45). A nucleolina é uma importante proteína nucleolar. As consequências de uma função nucleolar prejudicada incluem a diminuição do processamento de RNA e o aumento de complexos de ribonucleoproteínas, conhecidos por corpos P, cuja função é a degradação de RNAs não traduzidos (38). Foi mostrado que outros reguladores da tradução, como eIF2a, FUS e ILF3, também são sequestrados em focos de RNA (45).

Não foi verificado sequestro proteico em focos de RNA antisense, mas é possível que existam dado os resultados de investigações com ASO (38).

Contudo, estudos revelaram que os focos de RNA por si só não podem ser responsáveis pela neurodegeneração verificada (45).

A produção de DRP é o último mecanismo que procura explicar as alterações verificadas, sendo também uma forma com ganho de função. O mecanismo pela qual as DRP se formam é conhecido como tradução RAN, em que a tradução de repetições pode ocorrer na ausência de um codão de iniciação ATG (48). A tradução RAN é dependente do comprimento da repetição, havendo uma produção tanto mais acentuada de DRP quanto maior for a repetição (49).

As proteínas DRP resultam da tradução da repetição GGGGCC, formando polímeros de glicina-arginina (GR), glicina-prolina (GP) e glicina-alanina (GA) da cadeia sense e glicina-prolina (GP), alanina-prolina (AP) e prolina-arginina (PR) na antisense (34,49,50). As inclusões poli-GA são as mais comuns, seguidas de poli-GP e poli-GR, sendo as poli-AP e poli-PR raras (34,49). Segundo um estudo, a acumulação de poli-GP é patognomónica de DFT-ELA (51).

As DRPs formam inclusões p62-positivas e TDP-43 negativas no neocórtex, hipocampo, tálamo e cerebelo (49), sendo raras na medula espinal (34). Contrariamente ao que ocorre nos focos de RNA, as proteínas DPR ocorrem exclusivamente em neurónios (38), formando inclusões neuronais citoplasmáticas e intranucleares (49). Análises de microscopia confocal mostram agregados nucleares de GR e PR, enquanto que agregados GA e AP são predominantemente citoplasmáticos. GP apresentam uma distribuição mais difusa (50).

As DRPs ricas em arginina são muito tóxicas, tendo sido implicados como possíveis mecanismos a repressão da tradução, disfunção mitocondrial, disfunção nucleolar e alteração no transporte nucleocitoplasmático (37,52), enquanto os poli-GA são muito menos tóxicos(37). Um estudo corroborou os achados anteriores, mostrando que a expressão de poli-GR levou à ativação de via p53 e resultou em quebras das cadeias de DNA, o que não foi verificado para poli-GA de tamanho semelhante. Comparando poli-GR com poli-GA, foi ainda verificado que a primeira é capaz de aumentar a produção de espécies reativas de oxigénio, causando stress oxidativo e contribuir para o dano ao DNA e toxicidade celular (53).

A neurotoxicidade mediada por PR não variou significativamente com o aumento do comprimento da repetição, sendo que o efeito parece ser mais dependente da concentração. O seu aumento reduz significativamente a sobrevivência das células, o mesmo não se verificando para as outras DRPs. Já para GR, a neurotoxicidade parece derivar sobretudo do comprimento da repetição. Ao contrário destas últimas, poli-AP, GA e GP não parecem ser significativamente tóxicas aos maiores comprimentos testados (50). Ainda assim, foi comprovado que os níveis de poli-GP solúvel no cerebelo se correlacionam positivamente com prejuízo cognitivo (37).

Vários estudos mostram que a carga de DRPs não se correlaciona com a doença, ao contrário do que ocorre com as inclusões TDP-43. Alternativamente, foi sugerido que as inclusões podem até ter um papel protetor e que são as formas solúveis as responsáveis pela toxicidade (49).

2.2 TARDBP

TARDBP é um gene do cromossoma 1p36.2, altamente conservado evolutivamente, que codifica a proteína TDP-43, estruturalmente semelhante às hnRNP (6,54). Esta proteína encontra-se geralmente no núcleo, estando associada a funções de regulação da expressão genética, transporte e estabilização do mRNA e splicing do pré-mRNA. Nos casos patológicos, a proteína fica confinada ao citoplasma e a sua função é perdida (6,54-56).

Mais associada a casos de ELA, respondem por 3-4% dos casos familiares e apenas 1% dos casos esporádicos, com idade média de aparecimento de 55 anos (57). Um aspecto curioso é o de que as inclusões de TDP-43 são encontradas mais disseminadas do que a degeneração do neurónio motor (57). Estudos com ratos mostraram défices motores em casos de heterozigotas para a mutação de TARDBP, mostrando que reduções ligeiras de TDP-43 são suficientes para provocar um fenótipo motor (58).

Já foram identificadas mais de 40 mutações no gene TARDBP, 7 delas associadas a DFT e DFT-ELA (57). Praticamente todas as mutações patogénicas conhecidas são missense e

afetam os codões 263 a 393 no exão 6, que codificam um domínio de baixa complexidade rico em glicina (35,55,57). A forma patológica é hiperfosforilada, ubiquitinada e clivada, fazendo parte de inclusões citoplasmáticas e intranucleares, observadas em neurónios e células gliais (35,55).

Existem quatro tipos de DLFT associada a TDP-43. A DLFT-TDP43 tipo B é a que se encontra associada a DFT-ELA e DFTvc. A patologia inclui NCIs disseminada por toda a espessura cortical, enquanto que as NIs e neurites distróficas (DN) são raras. Os homens parecem ser mais afetados e a expectativa de vida parece ser mais curta para este subtipo, com uma esperança média de vida de 5 anos após o diagnóstico (6).

Embora mutações em TARDBP estejam associadas a uma minoria dos casos de ELA e DFT, quase todos estes doentes apresentam patologia TDP-43 no cérebro e medula espinal (56,59). A imunohistoquímica e imunofluorescência são fundamentais para definir a morfologia e distribuição anatómica, bem como identificar a colocalização de ubiquitina e TDP-43. Para além das estruturas mais afetadas, os núcleos talâmicos são afetados em um terço dos casos e outras estruturas subcorticais são afetadas menos frequentemente e de forma mais ligeira (60).

As formas mutadas de TDP-43 mostraram uma maior tendência para formar agregados (56). Os agregados nos quais se podem encontrar TDP-43 são conhecidos com grânulos de stress, que atuam reprimindo a tradução proteica. Estes formam-se em resposta a stress oxidativo, mitocondrial, proteossómico, entre outros. A formação destes grânulos é reversível, pelo que a normal produção proteica pode ser restituída com a remoção do agente de stress (56,61). Também se formam agregados de TDP-43 com corpos P e tRNPs (ribonucleoproteínas de transporte), envolvidas na degradação de mRNA e tradução local nas dendrites, respetivamente (61).

A TDP-43 tem um papel muito importante no funcionamento das sinapses e a sua sobreexpressão está associada à diminuição de muitas proteínas que aí se encontram. Desta forma, se verifica como a neuropatologia provocada pela TDP-43 pode provocar neurodegeneração através da perda de sinapses (56).

Foi verificado que a realocização da TDP-43 em agregados pode ter um papel protetor, impedindo que a TDP-43 mutante se ligue, reduzindo os seus efeitos patológicos. Assim, a redução de TDP-43 solúvel e nuclear conduz a proteção neuronal (56).

Para além das funções da TDP-43 já mencionadas, esta parece estar envolvida na regulação da autofagia ao afetar a biogénese do autofagossoma e lisossomas, causando prejuízo da degradação proteica e contribuindo nos processos neurodegenerativos (56).

2.3 FUS/TLS

FUS/TLS é uma proteína que foi identificada como um oncogene de fusão, em que uma translocação cromossómica provoca a fusão do N-terminal com um fator de transcrição, causando lipossarcomas mixóides. É encontrada maioritariamente no núcleo, onde atua regulando a transcrição e splicing de pré-mRNA e reparação de DNA, enquanto que no citoplasma atua no transporte de mRNA (6,35,55,62). Quando mutada, a proteína acumula-se no citoplasma, interferindo com a sua função nuclear (35).

FUS/TLS pertence à família de proteínas FET/TET, que incluem proteínas de ligação ao DNA e RNA, das quais também fazem parte a Ewing's sarcoma protein e a TAF15 (55,63).

Investigações mostraram que FUS/TLS pode interferir com a transcrição mediante a sua associação com a RNA polimerase II e o seu fator de transcrição TFIID, assim como com recetores hormonais nucleares e fatores de transcrição específicos. A sua ação no splicing de pré-mRNA, por sua vez, deve-se à sua participação na maquinaria do spliceossoma. Assim como para a TDP-43, também a FUS/TLS também se liga a alvos de RNA com importância para a funcionalidade sináptica, causando disfunção deste sistema (64).

Mais de 40 mutações já foram reconhecidas para a ELA e 3 para a DFT-ELA e DFT, a maior parte delas nos codões 14 e 15, que resultam na formação de uma proteína truncada no terminal carboxilo, onde se encontra o NLS (6,57).

De forma semelhante ao que ocorre nas mutações de TARDBP, as mutações de FUS ocorrem em 4% dos casos familiares de ELA e em apenas 1% dos esporádicos. Mutações que afetam mais profundamente o NLS estão associados a um início mais precoce e progressão mais rápida (57). Foram verificados dois padrões de patologia FUS/TLS relacionados com a gravidade da doença (64). Na doença de início precoce e evolução rápida foram encontradas inclusões basofílicas, NCI redondas e raras GCIs, enquanto que para a ELA de início mais tardio e evolução progressiva foi demonstrado predomínio de NCIs filamentosos, abundantes GCIs e poucas inclusões basofílicas (63).

Indivíduos com mutação em FUS apresentam perda de neurónios motores na medula espinal e, em menor grau no tronco encefálico, com desmielinização dos tratos corticospinais, inclusões FUS-positivas ou aumento das concentrações citoplasmáticas de FUS nos neurónios motores inferiores. Verifica-se, ainda, afetação de regiões extramotoras (55).

No caso da DFT, praticamente todos os casos envolvem TDP-43, tendo sido relatados casos TDP-43 negativos em 20% dos indivíduos, conhecido como DLFT atípica. Estes casos apresentam-se como DFTvc, sendo as manifestações motoras incomuns. A doença de corpos de inclusão basofílicos pode ocorrer em casos de DFTvc, ELA ou da sobreposição de ambos, com a imunohistoquímica revelando estas inclusões predominantemente no córtex frontal,

cerebelo, tronco encefálico, medula espinal e gânglios da base. As inclusões intranucleares geralmente estão ausentes neste subtipo. A última entidade clinicopatológica é conhecida com doença de inclusão de filamentos intermédios neuronais, consistindo numa DFTvc esporádica de início precoce com associação a doença piramidal e/ou extrapiramidal (55). Com a revisão da nomenclatura em 2010, as três entidades clinicopatológicas descritas passaram a tomar a designação mais geral de DLFT-FUS (63).

As inclusões imunorreativas no núcleo e citoplasma de neurónios e células gliais não são específicas de ELA e DFT, ocorrendo numa miríade de doenças neurodegenerativas (65). Tal como foi verificado para TDP-43, FUS/TLS pode ser encontrado em agregados citoplasmáticos de RNA, como corpos P, associados à degradação, grânulos de stress e tRNPs (64).

Para além de TDP-43, outras associações conhecidas envolvem a ligação de FUS/TLS ao mRNA da histona desacetilase 6 (HDAC6), estabilizando-a (58). Para além desta, é conhecida também a associação ao mRNA da proteína estabilizadora da actina (Nd1-L). Contrariamente ao que ocorre com TDP-43, FUS/TLS não apresenta modificações pós-tradução, sugerindo que, se partilha mecanismos de toxicidade com a TDP-43, então estas alterações não serão a base da patogénese (55,65).

Estudos realizados com ratos heterozigotas e homozigotas para a mutação de FUS/TLS mostraram elevada instabilidade cromossómica e sensibilidade à radiação, salientando o seu papel no controlo da estabilidade genómica (65,66). Em outro estudo com ratos transgénicos, verificou-se um fenómeno de paralisia progressiva semelhante ao que ocorre na ELA. A acumulação de FUS/TLS mutante conduziu à degeneração dos axónios motores, perda de neurónios corticais e no hipocampo, desnervação na junção neuromuscular, sugerindo um mecanismo de toxicidade devido a ganho de função (67).

2.4 UBQLN2

O gene UBQLN2 codifica a proteína ubiquilina-2, sendo que todas as mutações patológicas ocorrem nos resíduos de prolina na região de repetição ProXX, provocando défices na degradação de proteínas marcadas com ubiquitina (1,6,35,68). Trata-se de um gene sem intrões localizado no cromossoma Xp11.21 (35,69,70), estando na origem de casos raros de hereditariedade dominante associada ao X de ELA, enquanto mutações missense heterozigóticas causam ELA com ou sem DFT (1,35,71).

A ubiquilina-2 apresenta uma extremidade N-terminal UBL, que se liga a subunidades do proteossoma, e uma extremidade C-terminal UBA, que se liga a cadeias de ubiquitina em

proteínas destinadas a degradação (68,70). A proteína p62 tem uma estrutura e função semelhante (68).

A ubiquilina-2 é degradada por dois mecanismos diferentes de autofagia, que regulam os seus níveis celulares (70). A própria função da ubiquilina-2 está, como foi supramencionado, relacionada com a degradação de proteínas, influenciando o sistema ubiquitina-proteossoma e a autofagia. A ubiquilina-2 faz a associação entre o proteossoma e a cadeia de poliubiquitina na proteína a degradar através das suas extremidades UBL e UBA, respetivamente, com mutações no gene UBQLN2 terem sido associadas a disfunção proteossómica (68,70). A ubiquilina-2 também foi implicada no processo de macroautofagia, em que se formam autofagossomas que depois se unem a lisossomas para degradar proteínas, através da ligação à proteína LC3, existente na membrana dos autofagossomas (70,72). Para além disso, está associada à degradação de proteínas associadas ao retículo endoplasmático (72).

No que se refere ao desenvolvimento de neurodegeneração, ratos com mutações P497S e P506T no gene UBQLN2 mostraram tempo de vida reduzido, com défices cognitivos e manifestações de DNM (71).

Quanto à patologia destaca-se o aumento das inclusões com ubiquitina no cérebro e medula espinal, astrocitose, redução do número de neurónios no hipocampo, patologia TDP-43 e NCI nos neurónios motores da medula espinal, bem como perda de células no corno anterior (6,71,72). Num estudo, a coloração imunohistoquímica da medula espinal de doentes com ELA revelou inclusões compactas semelhantes a novelo imunorreativas para UBQLN2 e colocalização de ubiquitina e, frequentemente, TDP-43 ou FUS (69), nos neurónios motores. Os achados mais característicos ocorrem no hipocampo, com pequenas inclusões no neuropilo e inclusões maiores em neurónios piramidais nas regiões CA1 e CA3 (1).

Foi, igualmente, relatada associação entre a patologia por mutação de UBQLN2 e a mais frequente causa de DFT-DNM, a repetição da expansão c9orf72. Em casos de ELA e DLFT-TDP com a expansão c9orf72 existe um padrão altamente distinto de patologia UBQLN que permite prever quais os casos com expansão de c9orf72 antes mesmo da análise genética. Esta consiste em inclusões citoplasmáticas positivas para UBQLN na camada granular do cerebelo e agregados e neurites distróficas na camada molecular do hipocampo. Indivíduos com ELA ou DFT sem a expansão raramente apresentam patologia na camada molecular hipocampal e granular do cerebelo. Indivíduos com a expansão apresentam, ainda, neurites distróficas e formação semelhantes a agregados em todo o neocórtex, enquanto casos negativos costumam tê-los apenas presente nas camadas superficiais (73).

2.5 SQSTM1

O gene SQSTM1 codifica a proteína p62 (6), uma proteína que forma dímeros estáveis com capacidade de ligação à ubiquitina (35), que tal como a ubiquilina-2 está associada à degradação proteica por mecanismos de autofagia e ubiquitina-proteossoma. As mutações que ocorrem no espectro ELA/DFT alteram a ligação proteica, contribuindo para a formação de inclusões (35)

Já foram identificadas cerca de 20 mutações missense ou que resultam em proteínas truncadas em doentes com DFT ou ELA. A frequência de mutações de SQSTM1 é de cerca de 3% em ambas, sendo que estas podem ocorrer ao longo de todo o gene (35).

À semelhança do que ocorre com a ubiquilina-2, também neste caso podemos encontrar inclusões positivas para p62 em indivíduos com a mutação na expansão c9orf72, com ou sem patologia TDP-43. Nos indivíduos sem patologia TDP-43, encontram-se NCIs globulares compactas ou em forma de estrela e NIs esféricas abundantes na camada granular. As inclusões encontradas no neocórtex, cerebelo e hipocampo são raras nos não portadores da mutação c9orf72 (6)

Um estudo com casos de ELA mostrou que a neuropatologia consiste em inclusões de grandes dimensões ricas em p62 e TDP-43 nos neurónios motores, no córtex e medula espinal, bem como perda neuronal e gliose na substância nigra. Em um dos casos foi encontrada atrofia do lobo frontal incluindo o giro pré-central associado a atrofia das raízes anteriores (74).

Doença de Paget do osso foi associada a mutações heterozigóticas missense ou nonsense deste gene (35).

2.6 VCP

VCP é uma proteína membro da classe II de AAA (ATPases associadas a diversas atividades celulares), que constitui cerca de 1% de todas as proteínas celulares. As suas funções envolvem aspetos relacionados com a degradação mediada por ubiquitina-proteossoma, formação do golgi e retículo endoplasmático, resposta ao dano ao DNA, replicação de DNA, supressão da agregação proteica, autofagia, entre outras (6,35,75).

No que se refere ao seu papel no desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, a VCP contém dois domínios ATPase, D1 e D2, cuja deficiência provoca dano mitocondrial com diminuição da produção de ATP. Para além disso, a mutação ou depleção de VCP está associada à incapacidade de eliminar grânulos de stress (6).

Já foram identificadas cerca de 20 mutações no gene VCP, de 50 famílias não relacionadas, todas elas missense, com 75% localizadas no exão 5 (57). A mutação tem sido associada ao desenvolvimento de miopatia de corpos de inclusão associada a doença de Paget óssea e DFT (35,57,76). Esta doença pode ser confundida inicialmente com ELA, com a evolução sendo mais rápida na ELA e o envolvimento facial e da fala também mais comum (75).

A VCP foi inicialmente associada a DLFT com disfunção da linguagem e comportamental. Caracteriza-se por ser uma patologia DLFT-TDP tipo D, apresentando poucas NCI e elevado conteúdo em NII e DN (6). Mais tarde, reconheceu-se o seu papel no desenvolvimento de ELA familiar, estando presente em cerca de 1% dos casos (77), associada ou não a DFT. A mutação mais comum de VCP associada a DLFT e ELA é a R155H, que resulta na produção de uma proteína hexamétrica com alterações no seu domínio N (6).

O mecanismo de mutação deve-se provavelmente a uma perda de função do gene. As proteínas mutadas ligam-se a inclusões com ubiquitina, impedindo o processo de autofagia responsável pela sua degradação (35). A neuropatologia consiste em inclusões nucleares e citoplasmáticas TDP-43 positivas para ubiquitina e negativas para VCP (78), corroborando a possibilidade de perda de função.

Outros genes têm sido implicados no espectro DFT-ELA como TREM2, CHMP2B, TUBA4A, estas com maior peso no desenvolvimento de DFT, enquanto TBK1, PFN-1, HNRNPA1 estão mais associadas a ELA. CHCHD10 tem proporções iguais para ambas as entidades (79).

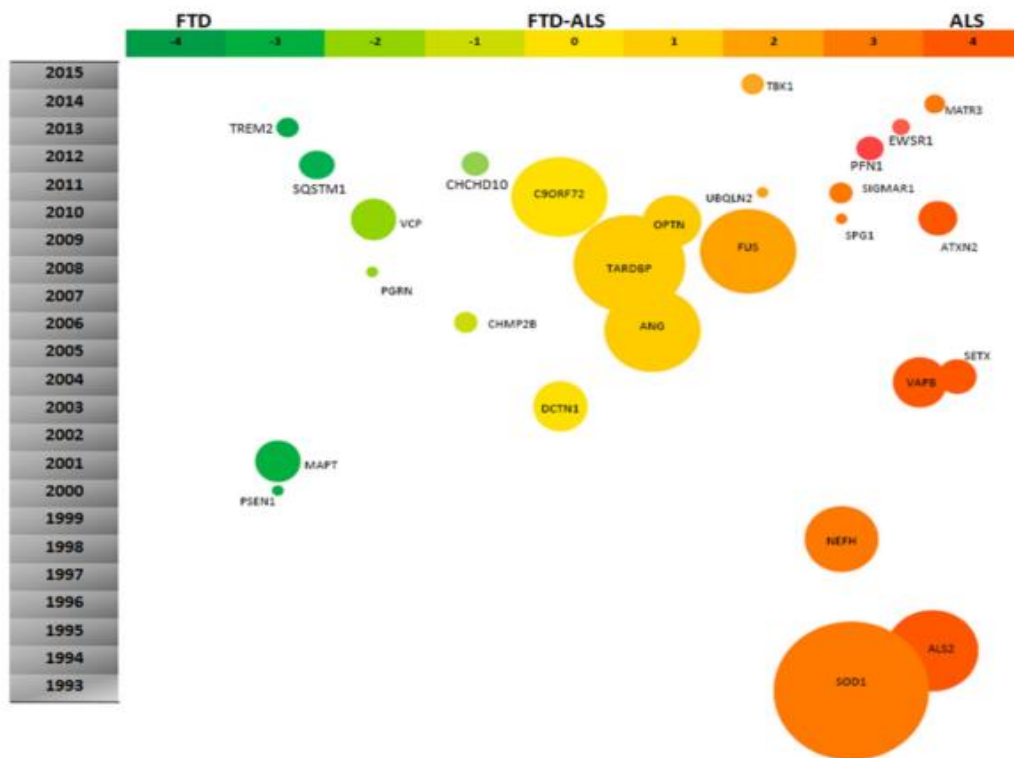


Figura 1 - Genes associados com o espectro DFT-ELA

3. Neuroimagem

Nos últimos anos, as técnicas de neuroimagem têm-se tornado mais importantes na avaliação dos doentes de DFT-DNM, com novos estudos relatando alterações nestes indivíduos. Várias são as técnicas de avaliação destes doentes, algumas orientadas para a substância cinzenta, outras para a substância branca, destacando-se a MBV, análises de espessura cortical, DTI e métodos funcionais, como a fRMN, PET e SPECT (2,3,80).

A sobreposição DFT-DNM é caracterizada por uma atrofia cortical e degeneração da substância branca. O espectro DFT-DNM apresenta semelhanças com a DFT no que se refere às áreas envolvidas, como os córtices pré-frontal dorsolateral e orbitofrontal e polo temporal. Já a degeneração dos tratos de substância branca tendem a afetar os tratos motores (3).

Um estudo recorreu à MBV para a análise da substância cinzenta cortical, tendo sido definidas também nove regiões de interesse, recorrendo a segmentação cortical baseada em atlas. Estas regiões consistem no giro pré-central bilateral, giro pós-central bilateral, área de Broca, área de Wernicke, córtex orbitofrontal bilateral e regiões de interesse corticais bilaterais dos lobos frontal, temporal, parietal e occipital. O mesmo estudo procedeu à análise da substância branca recorrendo à DTI (80).

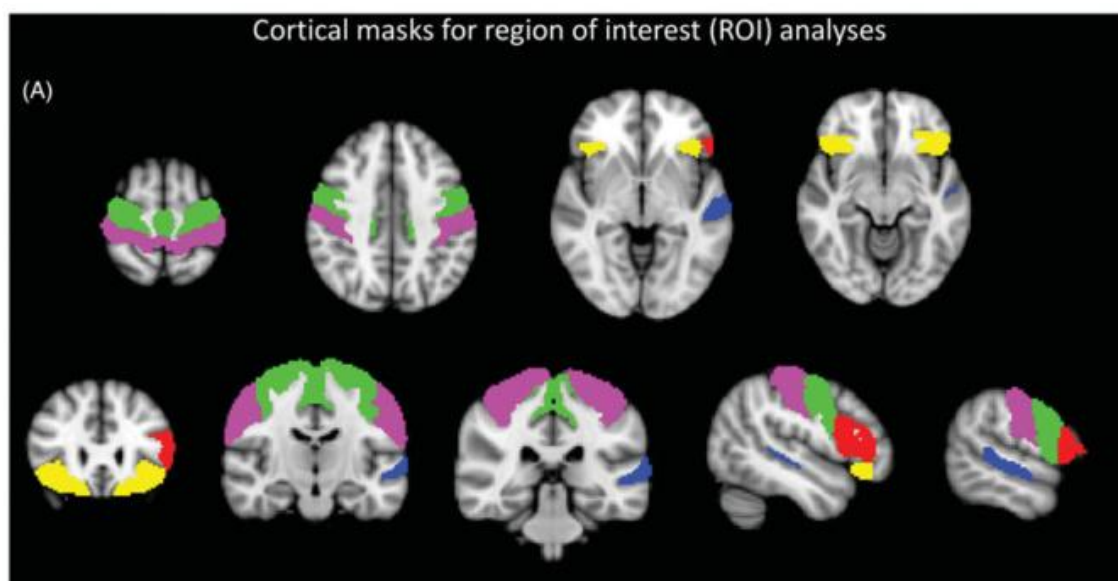


Figura 2 - Regiões corticais de interesse: giro pré-central (verde), giro pós-central (roxo), córtex orbitofrontal (amarelo), área de Wernicke (azul) e área de Broca (vermelho) (Retirado de Omer et al.)

Os resultados do anterior estudo revelaram padrões disseminados bilaterais de atrofia cortical, que são mais marcados nos pacientes negativos para a expansão do hexanucleotídeo GGGGCC do gene *c9orf72* do que para os positivos para a expansão (80).

Estes resultados são compatíveis com o de outro estudo, que encontrou sobreposição entre os padrões de atrofia da DFTvc e DFT-ELA, envolvendo as regiões frontotemporais, mas com menor envolvimento do polo frontal e giro frontal superior na DFT-ELA. Em relação à comparação ELA e DFT-ELA, verificou-se maior atrofia nos lobos frontal e temporal no último grupo (81,82). A atrofia do giro cingulado anterior, giro frontal e frontal médio, giro pré-central e giro supramarginal é comum aos pacientes com DFT, ELA e DFT-ELA (81,83).

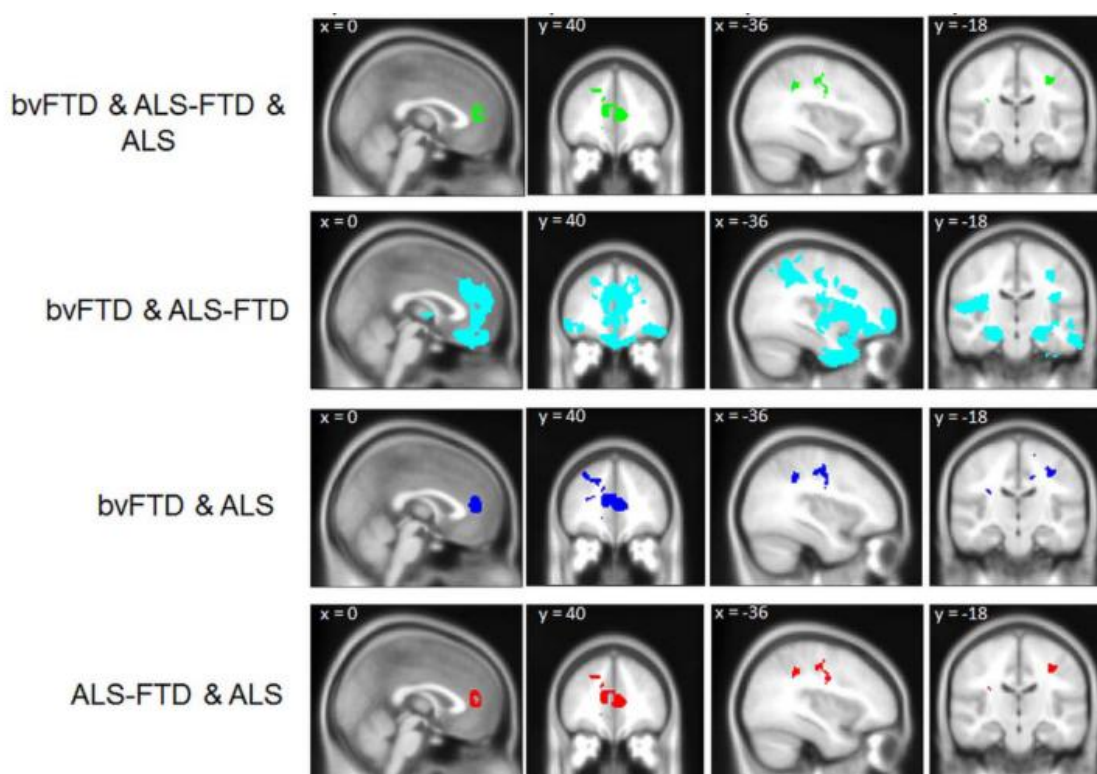


Figura 3 - Sobreposição da atrofia da substância cinzenta entre grupos de pacientes: as duas primeiras colunas revelam o padrão de atrofia no giro cingulado anterior e as duas seguintes, os padrões de atrofia no córtex motor (Retirado de Lillo et al.)

A análise das regiões de interesse revelou envolvimento selectivo das regiões corticais nos diferentes fenótipos, sendo o giro pré-central e o giro orbitofrontal os mais afetados na c9- FTD-ELA (80).

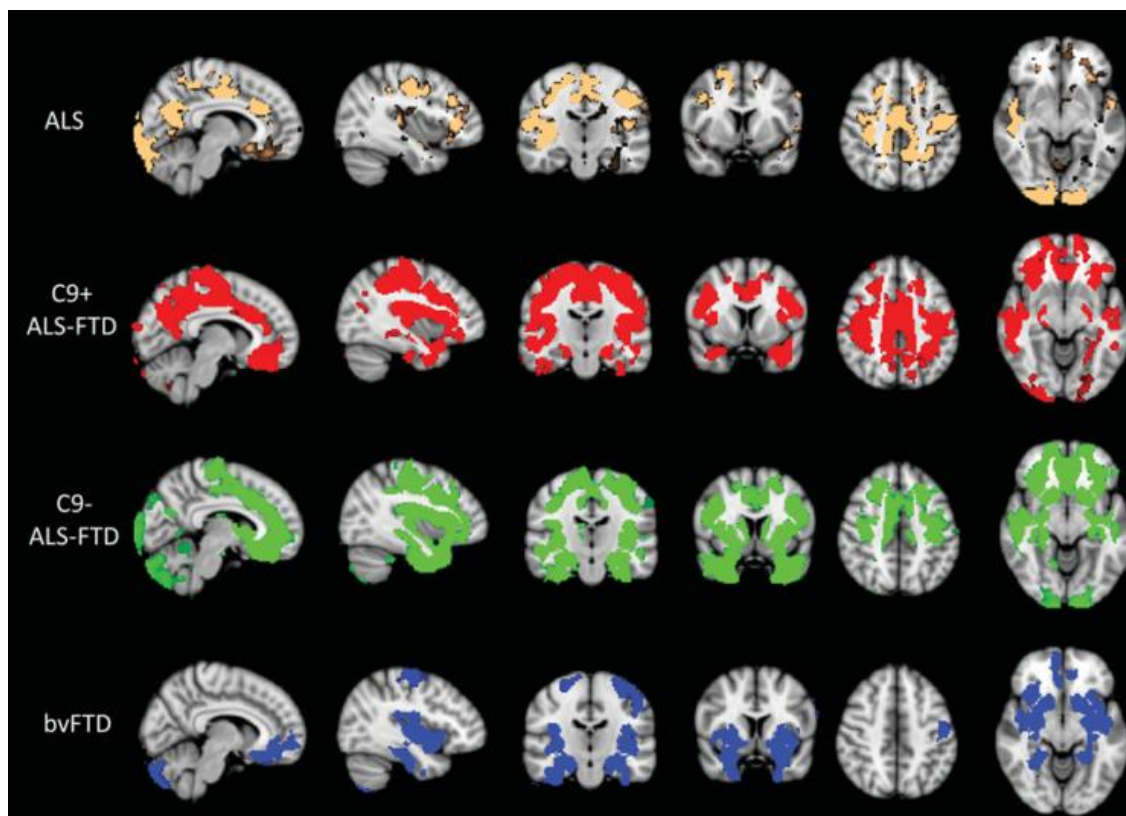


Figura 4 - Padrões de atrofia da substância cinzenta nos fenótipos de demência frontotemporal e esclerose lateral amiotrófica (Retirado de Omer et al.)

A DTI tem a sua utilidade na avaliação de alterações da substância branca. As medidas de DTI englobam a difusividade média, fração de anisotropia, difusividade radial e difusividade axial. A fração de anisotropia é altamente sensível a mudanças microestruturais, mas não é específica para o tipo de alteração (84). A maioria dos estudos da substância branca no espectro DFT-ELA recorre apenas a um parâmetro de DTI, mais frequentemente a fração de anisotropia, o que fornece poucas informações acerca das alterações patológicas na degeneração da substância branca. No estudo desenvolvido por Omer et al, a fração de anisotropia, difusividade radial e a difusividade axial mostram alterações difusas na substância branca (80).

Comparativamente à Doença de Alzheimer, a DFT pode mostrar degeneração da substância branca mais disseminada (4). Na DFTvc, a DTI mostra degeneração substancial do corpo caloso anterior, fórceps menor, fascículo longitudinal inferior anterior e trato corticospinal. A ELA, por seu lado, apresenta alterações mais marcadas no trato corticospinal. Da sobreposição de ambas resulta uma degeneração da substância branca que, comparativamente à DFTvc, é menor no corpo caloso anterior e fórceps menor, mas mais marcada no fascículo longitudinal inferior anterior e trato corticospinal. Comum às três, encontramos afeção do fascículo longitudinal inferior, trato corticospinal e corpo caloso anterior (81).

À semelhança do que ocorre na substância cinzenta, também para a substância branca as alterações são mais extensas nos indivíduos sem a expansão do hexanucleotídeo do gene *c9orf72* (80).

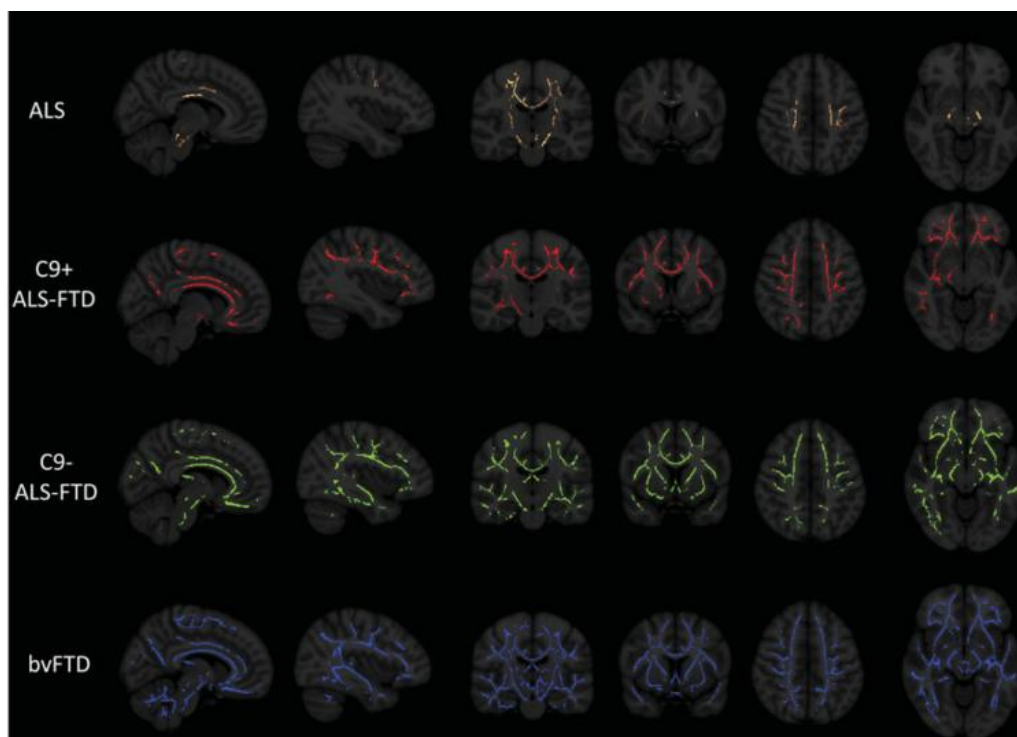


Figura 5 - Padrões de degeneração da substância branca no espectro DFT-ELA por Anisotropia Fracionada (Retirada de Omer et al.)

A avaliação funcional cognitiva pode ser feita recorrendo a PET, SPECT e fRMN. Défices na fluência verbal foram avaliados recorrendo à fRMN, revelando anormalidades no córtex pré-frontal dorsolateral e giro cingulado anterior. A PET aponta para uma correlação entre a reduzida captação de flumazenil no giro frontal inferior e os índices de fluência verbal, sugerindo uma redução dos receptores de GABA nesta região. A capacidade de nomear foi avaliada através da fRMN, tendo sido detetadas alterações na rede da linguagem (10).

O grau de incapacidade executiva está correlacionado com hipometabolismo no lobo frontal em estudos com FDG-PET, reduzida captação de isótopo na região frontal em estudos SPECT e ativação prejudicada no lobo frontal na fRMN (5).

A fRMN revela, igualmente, a sua utilidade na demonstração de alterações nos padrões de ativação durante a realização de testes de função executiva de atenção e inibição e mudanças no processamento emocional (5,10).

A PET demonstra, nestes doentes, hipometabolismo nas áreas afetadas (85). Na DFTvc, a mais frequente em indivíduos com DNM, a FDG-PET pode, em fases iniciais, ser mais sensível que a RMN (86), revelando hipometabolismo frontal, cingulado anterior e temporal

anterior (85). Um estudo PET constatou diminuição da captação de glucose nos córtices frontal e temporal anterior e uma tendência maior para hipometabolismo do lobo temporal medial nos doentes ELA-DFT do que para os indivíduos apenas com DFT (82).

Outro estudo, desta vez com SPECT, revelou que indivíduos com ELA-DFT apresentam um padrão bifrontal de hipoperfusão, sendo os resultados menos consistentes para o lobo temporal anterior (82,85). Num estudo, a avaliação com SPECT revelou hipoperfusão do giro cingulado anterior e médio nos casos quando comparado ao grupo de controlo, com diferença estatisticamente significativa (85).

O grande problema que surge é que todos os estudos de neuroimagem que investigam o espectro DFT-ELA utilizam técnicas bastantes específicas, extremamente difíceis de sofrer translação para a prática clínica diária. Um estudo comprovou que a escala de classificação de atrofia verificada numa RMN é clinicamente bastante promissora na deteção de alterações corticais no espectro DFT-ELA e pode, em conjunto com os dados da avaliação clínica e neuropsicológica, fornecer aos clínicos uma ferramenta para a avaliação de doentes com DFTvc, DFT-ELA e ELA (83).

4. Diagnóstico

Em 1990, foram desenvolvidos os critérios El Escorial para diagnóstico de ELA. Segundo estes critérios, quando um indivíduo apresenta sinais do neurônio motor superior e inferior em duas ou três regiões, a EMG torna-se desnecessária para o diagnóstico. Caso a EMG seja necessária, então potenciais de fibrilação têm de estar presentes. Em 1998 estes critérios foram revistos para permitir um diagnóstico mais precoce. Já em 2006, foram revistos novamente os critérios, criando-se os critérios de Awaji (25).

Tabela 3 - Critérios revistos de El Escorial (adaptado de Statland et al.)

Critérios Revistos de El Escorial
Presença de: <ul style="list-style-type: none"> • Sinais de degeneração do neurônio motor inferior evidenciados por exame clínico, eletrofisiológico e neuropatológico. • Sinais de degeneração do neurônio motor superior por exame clínico. • Progressão de sinais ou sintomas, num período de 6 meses, demonstrável por disseminação dentro de uma região ou para outras regiões.
Ausência de: <ul style="list-style-type: none"> • Evidências eletrofisiológicas de outros processos. • Evidências neuroimagiológicas de outros processos.

Tabela 4 - Critérios de diagnóstico de Awaji (adaptado de Statland et al. e Rezanian et al.)

Critérios de Diagnóstico de Awaji
Clínico definitivo <ul style="list-style-type: none"> • Sinais clínicos e eletrofisiológicos de NMS e NMI em região bulbar mais ≥ 2 regiões espinais • Sinais clínicos e eletrofisiológicos de NMS e NMI em 3 regiões espinais
Clínico provável <ul style="list-style-type: none"> • Sinais clínicos e eletrofisiológicos de NMS e NMI ≥ 2 regiões espinais com alguns sinais NMS necessariamente rostrais aos sinais de NMI
Clínico possível <ul style="list-style-type: none"> • Sinais clínicos e eletrofisiológicos de NMS e NMI em 1 região espinal • Sinais clínicos e eletrofisiológicos de NMS em 2 regiões espinais • Sinais clínicos e eletrofisiológicos NMI rostrais aos sinais de NMS

Para doentes que cumprem os critérios e com envolvimento bulbar, os exames de neuroimagem não são necessários ao diagnóstico, nos restantes doentes pode ser feita avaliação adicional com RM, perfil metabólico completo, estudo da tiróide, hemograma, testes de autoimunidade, rastreio para doenças malignas, avaliação do LCR e pesquisa de causas infecciosas e toxinas (25).

No que concerne ao diagnóstico de DFTvc, a variante mais comumente associada a DNM, na ausência de biomarcadores definitivos, este está dependente de critérios de diagnóstico clínicos (87). É necessário distinguir DFTvc de outras doenças psiquiátricas, como depressão maior, esquizofrenia ou doença bipolar, com as quais apresenta sobreposição sintomática, surgindo evidências de que os níveis NfL e o rácio p-tau/tau estão aumentados na DFTvc (88).

Tabela 5 - Critérios do consenso internacional para DFTvc (adaptado de Rascofsky et al.)

Critérios de Consenso Internacional para DFTvc
<p>I. Doença Neurodegenerativa</p> <p>O seguinte sintoma tem de estar presente para cumprir os critérios de DFTvc</p> <p style="padding-left: 20px;">A. Deterioração progressiva do comportamento e/ou cognição notada por observação ou história.</p> <p>II. DFTvc possível</p> <p>Três dos seguintes sintomas comportamentais/cognitivos têm de estar presentes para cumprir os critérios. Certeza de diagnóstico necessita que os sintomas sejam persistentes ou recorrentes.</p> <p style="padding-left: 20px;">A. Desinibição comportamental precoce (um dos seguintes tem de estar presente):</p> <p style="padding-left: 40px;">A1. Comportamento social inapropriado</p> <p style="padding-left: 40px;">A2. Perda de maneiras ou decoro</p> <p style="padding-left: 40px;">A3. Ações descuidadas, precipitadas ou impulsivas</p> <p style="padding-left: 20px;">B. Apatia ou Inércia precoce (um dos seguintes tem de estar presente):</p> <p style="padding-left: 40px;">B1. Apatia</p> <p style="padding-left: 40px;">B2. Inércia</p> <p style="padding-left: 20px;">C. Perda precoce de empatia ou simpatia (um dos seguintes tem de estar presente):</p> <p style="padding-left: 40px;">C1. Resposta diminuída às necessidades ou sentimentos de outras pessoas</p> <p style="padding-left: 40px;">C2. Diminuição do interesse social, inter-relações e calor pessoal</p> <p style="padding-left: 20px;">D. Comportamento compulsivo/ritualístico, perseverante e estereotipado precoce (um dos seguintes tem de estar presente):</p> <p style="padding-left: 40px;">D1. Movimentos repetitivos simples</p>

D2. Comportamentos ritualísticos ou compulsivos complexos

D3. Estereotipia da fala

E. Hiperoralidade e Mudanças dietéticas (um dos seguintes tem de estar presente):

E1. Alteração das preferências dietéticas

E2. Alimentação compulsiva, consumo aumentado de álcool e tabaco

E3. Exploração oral e consumo de objetos não comestíveis

F. Perfil Neuropsicológico: défices executivos com memória e funções visuospaciais relativamente preservadas (todos os seguintes têm de estar presentes)

F1. Défices nas tarefas executivas

F2. Memória episódica relativamente poupada

F3. Capacidades visuospaciais relativamente poupadas

III. DFTvc provável

Todos os seguintes sintomas têm de estar presentes para cumprir os critérios:

A. Cumpre critério para DFTvc possível

B. Exibe declínio funcional significativo (evidenciado por relatório do cuidador ou Clinical Dementia Rating Scale ou Functional Activities Questionnaire scores)

C. Resultados imagiológicos consistentes com DFTvc (um dos seguintes tem de estar presente):

C1. Atrofia frontal e/ou temporal anterior na RM ou TC

C2. Hipoperfusão e Hipometabolismo frontal e/ou temporal anterior na SPECT ou PET

IV. DFTvc com patologia definitiva de DLFT

Critério A e critério B ou C têm de estar presentes para cumprimento dos critérios:

A. Cumpre critérios para DFTvc provável ou possível

B. Evidência histopatológica de DLFT em biópsia ou estudos *post-mortem*

C. Presença de uma mutação patogénica conhecida

V. Critérios de exclusão de DFTvc

Critérios A e B têm de ser negativos para diagnóstico de DFTvc. O critério C pode ser positivo para DFTvc possível, mas negativo para DFTvc provável:

A. Défices melhor explicados por outras doenças não degenerativas do SNC ou médicas

B. Distúrbio comportamental melhor explicado por patologia psiquiátrica

C. Biomarcadores fortemente indicativos de Doença de Alzheimer ou outras doenças neurodegenerativas

4.1 Avaliação Cognitiva e Comportamental nas DNM

Já foram criados critérios de classificação para as alterações cognitivas e comportamentais em doente com DNM, incluindo DFT-DNM, DNM com características comportamentais e DNM com défices cognitivos, mas que ainda não foram validados em estudos baseados na população. Para fazer um diagnóstico de DFT-DNM devem cumprir-se os critérios de uma das variantes de DFT e para um diagnóstico de DNM com características comportamentais pelo menos duas características de DFTvc têm de estar presentes (3).

Quatro eixos diagnósticos estão incluídos, eixo I - diagnóstico clínico de DNM, eixo II - défices cognitivos e comportamentais, eixo III - manifestações não-motoras e eixo IV - modificadores de doença (2,3).

As guidelines do eixo II indicam que ao avaliar o comportamento, os relatórios de familiares e amigos são essenciais (3,89). O comportamento e estado psicológico pré-mórbido ou de base deve ser conhecido, para saber se as alterações comportamentais são novas, resultado de ELA e incapacitantes (89).

Recomenda-se um rastreio cognitivo breve com subsequente avaliação neuropsicológica (3). Avaliações de rastreio que podem ser aplicadas à cabeceira do doente incluem testes de fluência verbal (89), que é um marcador simples e sensível da função executiva (3). Uma avaliação breve de 5 a 20 minutos podem incluir um dos seguintes: Penn State Rapid Screening Battery, ALS-Cognitive Behavioural Screening, Addenbrook's Cognitive Examination, Montreal Cognitive Assessment, Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen ou uma combinação de vários rastreios cognitivos (3,89).

O ALS-Cognitive Behavioural Screening avalia a função executiva, sendo menos sensível para o prejuízo cognitivo não executivo, enquanto que o Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen é capaz de avaliar vários domínios cognitivos, como a função executiva, fluência verbal, linguagem e função visuospacial (3,89). Um estudo deste último relatou alterações na performance cognitiva em 29% dos doentes com ELA, mudanças comportamentais em 40% e cumprimento dos critérios de DFTvc em 15%, em concordância com a prevalência previamente reconhecida (90). A validação contra o gold standard, que é a neuropsicologia extensiva, demonstrou que Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen é uma ferramenta de rastreio sensível e específica para o prejuízo na ELA, clinicamente efetiva para determinar a presença, severidade e tipo de alteração cognitiva (91).

O Addenbrook's Cognitive Examination é uma bateria de testes específicos e sensíveis que deteta disfunção cognitiva precoce. O rácio VL0M, correspondente ao rácio entre performance em testes de fluência verbal (V) e linguagem (L) com orientação (O) e memória de evocação tardia (M), pode ser usado para diferenciar entre DFT e doença de Alzheimer (92).

Quando os testes de rastreio e a avaliação breve sugerem patologia, uma avaliação neuropsicológica torna-se mandatória. Para além da ênfase dada à função executiva, também a memória, atenção/concentração, linguagem, capacidades visuoespaciais e funcionamento emocional devem ser avaliados (89).

Uma medida formal para mudança no funcionamento comportamental e personalidade é recomendada, preferencialmente uma que possa ser aplicada ao cuidador. À data apenas o FrBSe e o NPI foram estudados no contexto de ELA (89). O FrSBe mostrou ser útil para detetar o funcionamento comportamental nestes doentes, não necessitando de um profissional de saúde treinado para o aplicar e sendo fácil de pontuar. As informações sobre o comportamento providenciadas pelos cuidadores são úteis mesmo quando os pacientes são incapazes de ser submetidos a avaliação neuropsicológica formal (93).

5. Tratamento e Prognóstico

O prognóstico não é muito favorável em doentes com DFT-DNM, com o declínio a ser muito rápido e tendendo a sobrevida mais reduzida, com a morte a ocorrer em dois a três anos (2,94). Doentes com DFT-DNM com início bulbar são mais prováveis de ter uma morte mais precoce do que indivíduos com doença sem início bulbar. Indivíduos com a variante comportamental tendem a viver mais tempo depois do diagnóstico do que indivíduos com uma das variantes da linguagem, no entanto, doentes com a variante comportamental morrem com idade inferior (95).

Um aumento do índice de massa corporal pode ser um indicador de disfunção cognitivo. Ainda assim, não se sabe se intervenções nutricionais são capazes de alterar a história natural da doença (3).

O encargo físico e emocional para os cuidadores é muito marcado na sobreposição de DFT com ELA, aumentando com a progressão da doença (3,94). A acrescentar, as decisões iminentes sobre cuidados médicos, finanças e o fim da vida têm de ser consideradas pelo cuidador quando o paciente não é mais capaz de participar no processo de tomada de decisão (94).

Uma abordagem multidisciplinar está bem estabelecida para o tratamento da DNM e, muitas vezes, uma estratégia semelhante é utilizada para a abordagem ao doente com DFT-DNM (3). O riluzol é a única terapia aprovada para a DNM (2), no entanto, nenhum estudo examinou o seu papel no tratamento de casos associados a DFT (3).

O tratamento de doentes com DFT-DNM apresenta bastantes desafios e não existem guidelines disponíveis para a mesma. Não existem, atualmente, terapias específicas para as manifestações comportamentais exibidas por estes doentes, mas o tratamento sintomático com antipsicóticos pode ser útil para a agitação, agressividade e hipersexualidade apresentadas (3).

Com a descoberta do gene *c9orf72* como causador da maioria dos casos de DFT-DNM, novas estratégias terapêuticas têm sido estudadas, algumas com resultados promissores. Os ASO consistem em oligonucleótidos de DNA de cadeia única que quando se ligam a um RNA alvo os tornam num substrato para degradação pela proteína nuclear RNase H (12,96). A terapia com ASO (antisense oligonucleotide) pode ser efetiva (2), sendo capaz de amenizar significativamente a formação de focos de RNA sense e proteínas poli(GP) e poli(GA), sem aumentar os focos de antisense e atenuar claramente o desenvolvimento de défices comportamentais mesmo 6 meses depois de uma injeção única (41,96). Apesar dos resultados laboratoriais, a terapia com ASOs ainda não é passível de ser transposta para aplicação clínica (12).

Dado que a toxicidade provocada pela repetição da expansão de c9orf72 é mediada tanto pelas cadeias sense como antisense, uma terapia mais atrativa seria uma que conseguisse reduzir a transcrição bidirecional de c9orf72 (96). Kramer et al. comprovaram que ao reduzir a expressão de SUPT4H1/SUPT5H, um complexo que impede a RNA polimerase II de se desligar de um modelo de DNA com estrutura secundária complicada, se conseguiu reduzir a formação de focos de RNA sense e antisense, bem como de proteínas DRP (96,97).

Outra terapêutica sob investigação parte do conhecimento que a repetição da expansão leva à produção de RNA que pode formar focos nucleares ou sofrer um processo de tradução RAN, que conduz à produção de proteínas DRP. Ao desenvolver pequenas moléculas bioativas, tendo como alvo a expansão, conseguiu inibir-se significativamente a tradução RAN e a formação de focos em culturas de células expressando a repetição e em neurónios diferenciados a partir de fibroblastos de portadores da mutação (98).

Os avanços na última década no que se refere aos aspetos clínicos, genéticos e mecanismos patofisiológicos permitiram reconhecer a DFT-DNM como um continuum e conduzir desenvolvimento de ferramentas que permitem a identificação precoce e a referenciação atempada aos cuidados e suporte necessários. Para o futuro são necessários esforços conjuntos para melhor compreender a patogenia molecular de base com enfoque na pesquisa de translação para identificar agentes neuroprotetores (2).

Conclusões

As doenças do neurónio motor são um grupo heterogéneo de doenças, das quais a esclerose lateral amiotrófica é o paradigma. Tratam-se de doenças altamente incapacitantes, devido às suas manifestações motoras, acabando por conduzir à morte poucos anos após o diagnóstico. Para além das características motoras que caracterizam as doenças do neurónio motor, reconhecem-se agora manifestações comportamentais e cognitivas que agravam o seu quadro clínico e o prognóstico.

O principal fator de risco genético associado ao desenvolvimento de DFT-DNM parece ser a expansão da repetição do gene *c9orf72*, sendo responsável pela maioria dos casos em que se desenvolve esta sobreposição. Esta mutação está associada ao desenvolvimento de focos de RNA e formação de DRP que estão na base da neuropatologia da DFT-DNM. A formação destes focos e inclusões estão relacionadas com a disfunção neurológica dos vários tratos envolvidos na DFT-DNM e explicam as alterações clínicas verificadas nestes indivíduos.

Vários estudos apontam que entre 10 a 15%, ou até mais, dos indivíduos com doença do neurónio motor preenchem os critérios para diagnóstico de demência frontotemporal. No entanto, outras alterações cognitivas, executivas, comportamentais ou da linguagem são muito mais frequentes, podendo atingir uma proporção significativas destes doentes, sem que contudo, seja feito um diagnóstico de demência frontotemporal.

O diagnóstico de demência frontotemporal em indivíduos com doença do neurónio motor está associado a um prognóstico altamente desfavorável, com a morte a ocorrer mais precocemente, geralmente 2 a 3 anos após o seu diagnóstico. Doença motora de início bulbar e demência de variante comportamental parecem ser fatores de mau prognóstico. Estes indivíduos tendem a morrer com uma idade inferior, se bem que indivíduos com uma das variantes da linguagem tenham menor intervalo de tempo entre o diagnóstico e a morte.

Não são apenas os doentes a sofrer das manifestações clínicas deste continuum, havendo um encargo marcado para os cuidadores que, mais do que o peso do componente motor, se vêem forçados a tomar responsabilidade sobre os assuntos médicos, financeiros e tomadas de decisão acerca do fim da vida, quando os pacientes já não são capazes de o fazer por si próprios.

Até ao momento, o tratamento da demência frontotemporal em indivíduos com doença do neurónio motor faz-se de forma semelhante ao que está estabelecido pelas guidelines para as doenças do neurónio motor, não estando estabelecido nenhum tratamento específico. O tratamento das manifestações comportamentais continua a ser sintomático, com o recurso a antipsicóticos para controlo dos sintomas de agressividade, agitação e hipersexualidade.

Na última década, foram vários os avanços conseguidos na área da genética e histopatologia, com importantes implicações no conhecimento dos processos patológicos de base. Estas descobertas conduziram a importantes investigações com o objetivo de desenvolver estratégias terapêuticas para doentes com demência frontotemporal sobreposta a doença do neurónio motor.

A descoberta da mutação do gene *c9orf72* como principal causador do espectro DFT-DNM conduziu ao desenvolvimento de estratégias com vista à redução do seu efeito sobre os mecanismos fisiopatológicos. Embora ainda nenhum estudo tenha aplicação clínica, os resultados conseguidos em laboratório com a terapia com ASOs e pequenas moléculas que atuam na repetição da expansão de *c9orf72* parecem ser promissores.

Atualmente, o mais importante é conseguir um diagnóstico precoce para que possa ser feita uma intervenção atempada, com referência aos centros de cuidados especializados e seja providenciado suporte tanto aos doentes como aos cuidadores.

Bibliografia

1. Fecto F, Siddique T. Making connections: Pathology and genetics link amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal lobe dementia. *J Mol Neurosci*. 2011;45(3):663-75.
2. Devenney E, Vucic S, Hodges JR, Kiernan MC. Motor neuron disease-frontotemporal dementia: a clinical continuum. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2015;15(November):509-22.
3. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Götz J, Kiernan MC, et al. The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum. *Lancet*. 2016;388(10047):919-31.
4. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* [Internet]. 2015;386(10004):1672-82.
5. Lillo P, Hodges JR. Frontotemporal dementia and motor neurone disease: Overlapping clinic-pathological disorders. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2009;16(9):1131-5.
6. Bennion Callister J, Pickering-Brown SM. Pathogenesis/genetics of frontotemporal dementia and how it relates to ALS. *Exp Neurol* [Internet]. 2014;262(Part B):84-90.
7. Graham A, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Psychiatry* [Internet]. 2005;4(1):55-8.
8. Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):994-1003.
9. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Cognitive change in motor neurone disease/amyotrophic lateral sclerosis (MND/ALS). *J Neurol Sci*. 2000;180(1-2):15-20.
10. Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: Nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* [Internet]. 2013;12(4):368-80.
11. Dejesus-hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in non-coding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. 2012;72(2):245-56.
12. Chi S, Jiang T, Tan L, Yu JT. Distinct neurological disorders with C9orf72 mutations: Genetics, pathogenesis, and therapy. Vol. 66, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2016. p. 127-42.
13. Cruts M, Gijselinck I, Van Langenhove T, van der Zee J, Van Broeckhoven C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTL/ALS spectrum. *Trends Neurosci* [Internet]. 2013;36(8):450-9.
14. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* [Internet]. 2017;35(2):339-74.
15. Onyike C, Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130-7.
16. Wauters E, Sleegers K, Cruts M, Broeckhoven C Van. Chapter 8 - Frontotemporal dementia [Internet]. *Disease-Modifying Targets in Neurodegenerative Disorders*. Elsevier Inc.; 2017. 199-249 p.
17. Kelley RE, El-Khoury R. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin* [Internet]. 2016;34(1):171-81.

18. Couratier P, Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2016;172(1):37-45.
19. Moore C, McDermott CJ, Shaw PJ. Clinical aspects of motor neurone disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2008;36(12):640-5.
20. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9769):942-55.
21. Chiò A, Logroscino G, Traynor BJ, Collins J, Simeone JC, Goldstein LA, et al. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013;41(2):118-30.
22. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, Couratier P, Babron M-C, Leutenegger AL, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2016.
23. Finsterer J, Burgunder J-M. Recent progress in the genetics of motor neuron disease. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2014;57(2-3):103-12.
24. Rezania K, Roos RP. Spinal Cord. Motor Neuron Diseases. *Neurol Clin* [Internet]. 2013;31(1):219-39.
25. Statland JM, Barohn RJ, McVey AL, Katz JS, Dimachkie MM. Patterns of Weakness, Classification of Motor Neuron Disease, and Clinical Diagnosis of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2015;33(4):735-48.
26. Kim SH, Seo SW, Go SM, Suh MK, Chin J, Jeong JH, et al. Semantic dementia combined with motor neuron disease. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2009;16(12):1683-5.
27. Ahmed RM, Irish M, Piguet O, Halliday GM, Ittner LM, Farooqi S, et al. Amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: distinct and overlapping changes in eating behaviour and metabolism. *Lancet Neurol* [Internet]. 2016;15(3):332-42.
28. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simón-Sánchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257-68.
29. Gitler AD, Tsuiji H. There has been an awakening: Emerging mechanisms of C9orf72 mutations in FTD/ALS. *Brain Res* [Internet]. 2016;1647:19-29.
30. Gijssels I, Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, Philtjens S, Kleinberger G, et al. A C9orf72 promoter repeat expansion in a Flanders-Belgian cohort with disorders of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum: A gene identification study. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(1):54-65.
31. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizlienska S, Mead S, Lashley T, Wray S, et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2015;14(3):291-301.
32. Ciura S, Lattante S, Le Ber I, Latouche M, Tostivint H, Brice A, et al. Loss of function of C9orf72 causes motor deficits in a zebrafish model of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2013;74(2):180-7.
33. Xiao S, MacNair L, McLean J, McGoldrick P, McKeever P, Soleimani S, et al. C9orf72 isoforms in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Brain Res* [Internet]. 2016;1647:43-9.
34. Gendron TF, Petrucelli L. Disease Mechanisms of C9ORF72 Repeat Expansions. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2017;a024224.
35. Hardy J, Rogaeva E. Motor neuron disease and frontotemporal dementia: Sometimes related, sometimes not. *Exp Neurol* [Internet]. 2014;262(Part B):75-83.

36. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Rademakers R. How do C9ORF72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: can we learn from other noncoding repeat expansion disorders? *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2012;25(6):689-700.
37. Moens TG, Partridge L, Isaacs AM. Genetic models of C9orf72: what is toxic? *Curr Opin Genet Dev* [Internet]. 2017;44:92-101.
38. Mizielińska S, Isaacs AM. C9orf72 amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: gain or loss of function? *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2014;27(5):515-23.
39. Heutink P, Jansen IE, Lynes EM. C9orf72; abnormal RNA expression is the key. *Exp Neurol* [Internet]. 2014;262(Part B):102-10.
40. Bauer PO. Methylation of C9orf72 expansion reduces RNA foci formation and dipeptide-repeat proteins expression in cells. *Neurosci Lett*. 2016;612:204-9.
41. Jiang J, Zhu Q, Gendron TF, Saberi S, McAlonis-Downes M, Seelman A, et al. Gain of Toxicity from ALS/FTD-Linked Repeat Expansions in C9ORF72 Is Alleviated by Antisense Oligonucleotides Targeting GGGGCC-Containing RNAs. *Neuron* [Internet]. 2016;90(3):535-50.
42. Harms MB, Cady J, Zaidman C, Cooper P, Bali T, Allred P, et al. Lack of C9ORF72 coding mutations supports a gain of function for repeat expansions in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2013;34(9):1-7.
43. Rogelj B. Unconventional features of C9ORF72 expanded repeat in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2014;35(10):2421.e1-2421.e12.
44. Mizielińska S, Lashley T, Norona FE, Clayton EL, Ridler CE, Fratta P, et al. C9orf72 frontotemporal lobar degeneration is characterised by frequent neuronal sense and antisense RNA foci. *Acta Neuropathol*. 2013;126(6):845-57.
45. Wen X, Westergard T, Pasinelli P, Trotti D. Pathogenic determinants and mechanisms of ALS/FTD linked to hexanucleotide repeat expansions in the C9orf72 gene. *Neurosci Lett* [Internet]. 2017;636:16-26.
46. Zu T, Liu Y, Bañez-coronel M, Reid T, Pletnikova O, Lewis J. RAN proteins and RNA foci from antisense transcripts in C9ORF72 ALS and frontotemporal dementia. 2013;
47. Cooper-Knock J, Higginbottom A, Stopford MJ, Highley JR, Ince PG, Wharton SB, et al. Antisense RNA foci in the motor neurons of C9ORF72-ALS patients are associated with TDP-43 proteinopathy. *Acta Neuropathol*. 2015;130(1):63-75.
48. Belzil V V., Gendron TF, Petrucelli L. RNA-mediated toxicity in neurodegenerative disease. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2013;56:406-19.
49. Green KM, Linsalata AE, Todd PK. RAN translation—What makes it run? *Brain Res* [Internet]. 2016;1647:30-42.
50. Wen X, Tan W, Westergard T, Krishnamurthy K, Markandaiah SS, Shi Y, et al. Antisense proline-arginine RAN dipeptides linked to C9ORF72-ALS/FTD form toxic nuclear aggregates that initiate invitro and invivo neuronal death. *Neuron* [Internet]. 2014;84(6):1213-25.
51. Ash PEA, Bieniek KF, Gendron TF, Caulfield T, Lin WL, DeJesus-Hernandez M, et al. Unconventional Translation of C9ORF72 GGGGCC Expansion Generates Insoluble Polypeptides Specific to c9FTD/ALS. *Neuron* [Internet]. 2013;77(4):639-46.
52. Lin Y, Mori E, Kato M, Xiang S, Wu L, Kwon I, et al. Toxic PR Poly-Dipeptides Encoded by the C9orf72 Repeat Expansion Target LC Domain Polymers. *Cell* [Internet]. 2016;167(3):789-802.e12.
53. Lopez-Gonzalez R, Lu Y, Gendron TF, Karydas A, Tran H, Yang D, et al. Poly(GR) in

- C9ORF72-Related ALS/FTD Compromises Mitochondrial Function and Increases Oxidative Stress and DNA Damage in iPSC-Derived Motor Neurons. *Neuron* [Internet]. 2016;92(2):383-91.
54. Warraich ST, Yang S, Nicholson GA, Blair IP. TDP-43: A DNA and RNA binding protein with roles in neurodegenerative diseases. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2010;42(10):1606-9.
 55. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(10):995-1007.
 56. Heyburn L, Moussa CE-H. TDP-43 in the spectrum of MND-FTLD pathologies. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2017;83:46-54.
 57. van Langenhove T, van der Zee J, van Broeckhoven C. The molecular basis of the frontotemporal lobar degeneration-amyotrophic lateral sclerosis spectrum. *Ann Med* [Internet]. 2012;44(8):817-28.
 58. Cohen TJ, Lee VMY, Trojanowski JQ. TDP-43 functions and pathogenic mechanisms implicated in TDP-43 proteinopathies. *Trends Mol Med* [Internet]. 2011;17(11):659-67.
 59. Weishaupt JH, Hyman T, Dikic I. Common Molecular Pathways in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Trends Mol Med* [Internet]. 2016;22(9):769-83.
 60. Mackenzie IR a. The neuropathology of FTD associated With ALS. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(4):S44-9.
 61. Monahan Z, Shewmaker F, Pandey UB. Stress granules at the intersection of autophagy and ALS. *Brain Res* [Internet]. 2016;1649:189-200.
 62. Zhou Y, Liu S, Hicks GG. FUS-regulated RNA metabolism and DNA damage repair. *Rare Dis*. 2014;5511(January 2017):1-8.
 63. MacKenzie IRA, Neumann M. FET proteins in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Res* [Internet]. 2012;1462:40-3.
 64. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in als and FTD: Disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron* [Internet]. 2013;79(3):416-38.
 65. Da Cruz S, Cleveland DW. Understanding the role of TDP-43 and FUS/TLS in ALS and beyond. *Curr Opin Neurobiol* [Internet]. 2011;21(6):904-19.
 66. Nolan M, Talbot K, Ansorge O. Pathogenesis of FUS-associated ALS and FTD: insights from rodent models. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2016;4(1):99.
 67. Huang C, Zhou H, Tong J, Chen H, Liu YJ, Wang D, et al. FUS transgenic rats develop the phenotypes of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal lobar degeneration. *PLoS Genet*. 2011;7(3).
 68. Fecto F, Siddique T. UBQLN2/P62 cellular recycling pathways in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Muscle and Nerve*. 2012;45(2):157-62.
 69. Williams KL, Warraich ST, Yang S, Solski JA, Fernando R, Rouleau GA, et al. UBQLN2/ubiquilin 2 mutation and pathology in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2012;33(10):2527.e3-2527.e10.
 70. Zhang KY, Yang S, Warraich ST, Blair IP. Ubiquilin 2: A component of the ubiquitin-proteasome system with an emerging role in neurodegeneration. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014;50(1):123-6.
 71. Le NTT, Chang L, Kovlyagina I, Georgiou P, Safren N, Braunstein KE, et al. Motor neuron disease, TDP-43 pathology, and memory deficits in mice expressing ALS-FTD-linked UBQLN2 mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2016;201608432.
 72. Stegmüller J, Synofzik M. New transgenic ALS/FTD models on the rat-walk: An Editorial Highlight for “Increased Ubqln2 expression causes neuron death in transgenic rats.” *J*

- Neurochem. 2016;159-61.
73. Brettschneider J, Van Deerlin VM, Robinson JL, Kwong L, Lee EB, Ali YO, et al. Pattern of ubiquilin pathology in ALS and FTL D indicates presence of C9ORF72 hexanucleotide expansion. *Acta Neuropathol.* 2012;123(6):825-39.
 74. Teyssou E, Takeda T, Lebon V, Boillée S, Doukouré B, Bataillon G, et al. Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: Genetics and neuropathology. *Acta Neuropathol.* 2013;125(4):511-22.
 75. Hirano M, Nakamura Y, Saigoh K, Sakamoto H, Ueno S, Isono C, et al. VCP gene analyses in Japanese patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis identify a new mutation. *Neurobiol Aging [Internet].* 2015;36(3):1604.e1-e6.
 76. Türk M, Schröder R, Khuller K, Hofmann A, Berwanger C, Ludolph AC, et al. Genetic analysis of VCP and WASH complex genes in a German cohort of sporadic ALS-FTD patients. *Neurobiol Aging [Internet].* 2017;56:213.e1-213.e5.
 77. Koppers M, van Blitterswijk MM, Vlam L, Rowicka PA, van Vught PWJ, Groen EJM, et al. VCP mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging [Internet].* 2012;33(4):837.e7-837.e13.
 78. Weihl CC, Pestronk A, Kimonis VE. Valosin-containing protein disease: Inclusion body myopathy with Paget's disease of the bone and fronto-temporal dementia. *Neuromuscul Disord [Internet].* 2009;19(5):308-15.
 79. Kumar V, Islam A, Hassan MI, Ahmad F. Delineating the relationship between amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: Sequence and structure-based predictions. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis [Internet].* 2016;1862(9):1742-54.
 80. Omer T, Finegan E, Hutchinson S, Doherty M, Vajda A, McLaughlin RL, et al. Neuroimaging patterns along the ALS-FTD spectrum: a multiparametric imaging study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener [Internet].* 2017;0(0):1-13.
 81. Lillo P, Mioshi E, Burrell JR, Kiernan MC, Hodges JR, Hornberger M. Grey and White Matter Changes across the Amyotrophic Lateral Sclerosis-Frontotemporal Dementia Continuum. *PLoS One.* 2012;7(8):1-10.
 82. Chang JL, Lomen-Hoerth C, Murphy J, Henry RG, Kramer JH, Miller BL, et al. A voxel-based morphometry study of patterns of brain atrophy in ALS and ALS / FTL D. *Neurology.* 2005;65(1):75-80.
 83. Ambikairajah A, Devenney E, Flanagan E, Yew B, Mioshi E, Kiernan MC, et al. A visual MRI atrophy rating scale for the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener [Internet].* 2014;15(3-4):226-34.
 84. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics [Internet].* 2007;4(3):316-29.
 85. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain.* 2012;135(3):765-83.
 86. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry [Internet].* 2014;75(7):574-81.
 87. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011;134(9):2456-77.
 88. Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Del Campo Milan M, Kerssens CJ, Gossink F, et al. Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant

- frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2017;7:99-106.
89. Strong MJ, Grace GM, Freedman M, Lomen-Hoerth C, Woolley S, Goldstein LH, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2009;10(3):131-46.
 90. Abrahams S, Newton J, Niven E, Foley J, Bak TH, Abrahams S. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener* [Internet]. 2014;15(15):1-2.
 91. Niven E, Newton J, Foley J, Colville S, Swingler R, Chandran S, et al. Validation of the Edinburgh Cognitive and Behavioural Amyotrophic Lateral Sclerosis Screen (ECAS): A cognitive tool for motor disorders. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* [Internet]. 2015;16(3-4):172-9.
 92. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination revised (ACE-R): A brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078-85.
 93. Grossman AB, Woolley-Levine S, Bradley WG, Miller RG. Detecting neurobehavioral changes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007;8(1):56-61.
 94. Hsieh S, Leyton CE, Caga J, Flanagan E, Kaizik C, OConnor CM, et al. The evolution of caregiver burden in frontotemporal dementia with and without amyotrophic lateral sclerosis. *J Alzheimer's Dis*. 2016;49(3):875-85.
 95. Coon EA, Sorenson EJ, Whitwell JL, Knopman DS, Josephs KA. Predicting survival in frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Neurology*. 2011;76(22):1886-93.
 96. Jiang J, Cleveland DW. Bidirectional Transcriptional Inhibition as Therapy for ALS/FTD Caused by Repeat Expansion in C9orf72. *Neuron* [Internet]. 2016;92(6):1160-3.
 97. Kramer NJ, Carlomagno Y, Zhang Y-J, Almeida S, Cook CN, Gendron TF, et al. Spt4 selectively regulates the expression of C9orf72 sense and antisense mutant transcripts. *Science (80-)* [Internet]. 2016;353(6300):708-12.
 98. Su Z, Zhang Y, Gendron TF, Bauer PO, Yang W, Fostvedt E, et al. Discovery of a Biomarker and Lead Small Molecules to Target r(GGGGCC)-Associated Defects in c9FTD/ALS. 2015;83(5):1043-50.