

Atypický parkinsonismus a frontotemporální demence – klinické, patologické a genetické aspekty

Atypical Parkinsonism and Frontotemporal Dementia – Clinical, Pathological and Genetic Aspects

Souhrn

Frontotemporální demence (FTD) je heterogenní klinický syndrom zahrnující behaviorální variantu FTD (bvFTD) a primární progresivní afázii (PPA). Klinicky jsou tyto syndromy charakterizovány behaviorálními změnami, poruchami exekutivních funkcí a řeči. Behaviorální poruchy i poruchy řeči jsou poměrně často doprovázeny motorickou symptomatikou, zejména parkinsonismem a/nebo příznaky postižení horního a dolního motoneuronu. Tyto příznaky mohou být přítomny v nejrůznějších kombinacích, čímž dochází k vytváření velmi širokého spektra klinických jednotek, z nichž jsou některé přesně definovány geneticky a patologicky. Vedle těchto několika definovaných entit je zde řada variabilních klinických obrazů daných nejrůznějšími kombinacemi behaviorálních a osobnostních změn, řečových poruch, příznaků typického a atypického parkinsonismu asociovaných s různými histopatologickými nálezy a mutacemi, které z klinického obrazu nelze jednoznačně klasifikovat a které vytvářejí spíše jakési kontinuum demence – parkinsonismus. V naší práci uvádíme přehled současného stavu poznání možných klinických manifestací parkinsonismu s FTD a jejich genetických a patologických aspektů.

Abstract

Frontotemporal dementia (FTD) is a heterogeneous clinical syndrome including behavioural variant FTD (bvFTD) and primary progressive aphasia (PPA), which are clinically characterized by behavioural changes and impairment of executive functions and speech. Behavioural changes and speech disorders are often accompanied by motor symptomatology, including especially parkinsonism and/or symptoms of the upper and lower motor neuron involvement. These symptoms may be present in various combinations, thereby creating a very wide spectrum of clinical entities, some of which are precisely genetically and pathologically defined. Besides these few defined entities, there is a number of variable clinical phenotypes consisting of different combinations of behavioural and personality changes, speech disorders and symptoms of typical and atypical parkinsonism associated with different mutations and histopathologic findings. These phenotypes cannot be clearly classified according to their clinical picture and instead, they are placed somewhere within the dementia-parkinsonism continuum. In our paper, we present an overview of the current state of knowledge of possible clinical manifestations of parkinsonism and FTD and their genetic and pathological aspects.

<http://dx.doi.org/10.14735/amcsnn2016275>

Práce byla podpořena granty: IGA MZ CR NT-14407, IGA MZ CR NT-12221, IGA-LF-2015-013, AZV MZ CR 15-32715A, and the Institutional Support MZ CR, RVO FNOL-2015.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

**K. Menšíková¹, L. Tučková²,
P. Kaňovský¹**

¹ Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc

² Ústav klinické a molekulární patologie,
LF UP a FN Olomouc



MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D.
Neurologická klinika
LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6
775 20 Olomouc
e-mail: katmen@centrum.cz

Přijato k recenzi: 7. 10. 2015

Přijato do tisku: 28. 12. 2015

Klíčová slova

frontotemporální demence – primární progresivní afázie – progresivní supranukleární paralýza – kortikobazální syndrom – frontotemporální lobární degenerace

Key words

frontotemporal dementia – primary progressive aphasia – progressive supranuclear palsy – corticobasal syndrome – frontotemporal lobar degenerations

Parkinsonizmus u frontotemporálních demencí

Frontotemporální demence (FTD) je neurodegenerativní onemocnění charakterizované progredující atrofií frontálních a/nebo temporálních laloků. Jedná se o heterogenní klinický syndrom zahrnující behaviorální variantu FTD (*bvFTD*) a primární progresivní afázii (PPA). V rámci PPA jsou dále rozlišovány tři subtypy; non-fluentní varianta PPA (*nvPPA*), sémantická varianta PPA (*svPPA*) a logopenická varianta (*lvPPA*). Klinicky jsou FTD charakterizovány behaviorálními změnami, poruchami exekutivních funkcí a řeči, které mohou být již v časném průběhu onemocnění doprovázeny příznaky onemocnění motoneuronu (FTD-MND nebo FTD-ALS) či parkinsonismem, zejména s příznaky progresivní supranukleární paralýzy (PSP) nebo kortikobazálního syndromu (CBS) jako tzv. PSP-like a CBS-like syndromy [1]. Každý

ze syndromů FTD je charakterizován specifickým nálezem atrofie při zobrazení mozku (tab. 1). Výzkum prováděný v posledních letech přinesl řadu nových poznatků týkajících se bližší asociace jednotlivých klinických syndromů s genetickými a histopatologickými nálezy (schéma 1). Na základě těchto poznatků byla v roce 2011 revidována současná klinická diagnostická kritéria. Byla doplněna o odpovídající genetické a patologické nálezy a nálezy zobrazovacích vyšetření, s cílem dosáhnout co největší diagnostické přesnosti již v časných stádiích onemocnění [2,3].

Epidemiologie a historie onemocnění

FTD představuje třetí nejčastější příčinu neurodegenerativních demencí, po Alzheimerově nemoci a demenci s Lewyho tělísky, tvoří 5–10 % všech patologicky potvr-

zených případů. Po Alzheimerově nemoci je druhou nejčastější příčinou presenilní demence postihující pacienty mladší 65 let [4]. Údaje o výskytu FTD se různí, nejčastěji udávané hodnoty prevalence se pohybují v rozmezí 15–22 případů na 100 000 obyvatel ve věku 45–64 let [5–7]. Průměrný věk začátku onemocnění je 50–60 let, ale přibližně v 10 % dochází k manifestaci onemocnění až po 70. roce [8]. Délka trvání onemocnění je udávána mezi 2 a 20 lety, což je patrně reflexí typu patologického procesu způsobujícího rozvoj onemocnění [9].

Klinický syndrom charakterizovaný progredující afázií, apraxií a behaviorálními změnami spojenými s fokální atrofií frontálních a temporálních laloků poprvé popsal v roce 1892 pražský psychiatr a neurolog Arnold Pick [10]. Patologickým korelátem tohoto klinického syndromu byly zvláštní nafouklé neurony a podivné intraneuronální

Tab. 1. Základní klinické a neuroradiologické charakteristiky FTD a odpovídající neuropatologické nálezy.

Klinický syndrom	Charakteristické příznaky časného stadia	Behaviorální příznaky	Motorické příznaky	Oblasti časně postižené atrofií	Patologické nálezy
<i>bvFTD</i>	apatie, disinhibice, ztráta empatie, nutkavé chování, ztráta zájmu o sebe i okolí	apatie, disinhibice, nutkavé chování, ztráta empatie, anxieta	symetrický akineticko-rigidní parkinsonismus	symetrická atrofie F a T laloků, atrofie striata	FTLD-tau vzácně FTLD-UPS
			asymetrický parkinsonismus	asymetrická atrofie převážně dolního F, T a dolního P laloku	FTLD-TDP typ A, B vzácně FTLD-TDP-typ D FTLD-UPS
			MND	většinou symetrická, oboustranná kortikální a subkortikální atrofie F-T oblastí	FTLD-TDP typ B FTLD-FUS
<i>nvPPA</i>	non-fluentní řeč, apraxie řeči, obtížné hledání slov, pomalá řeč	apatie, disinhibice, roztěkanost, agresivita	silná asociace s „CBS-like“ a „PSP-like“ syndromem	FO, premotorická area, SMA, a anterodorzální inzula dominantní hemisféry	FTLD-tau FTLD-TDP typ A
<i>r-svPPA</i>	emoční oploštění, mentální rigidita, vznětlivost, porucha porozumění emočnímu významu a rozpoznání tváří, bizarní oblékání	disinhibice, změny stravovacích návyků, poruchy spánku, ztráta empatie	vzácné, u několika případů popsáno MND	pravostranný přední T lalok	FTLD-TDP typ C
<i>l-svPPA</i>	anomie, porucha porozumění lexikálnímu významu slov	změny stravovacích návyků, poruchy spánku	vzácné, u několika případů popsáno MND	levostranný přední T lalok	FTLD-TDP typ C

bvFTD – behaviorální varianta frontotemporální demence, CBS – kortikobazální syndrom, F – frontální, FO – frontální operkulum, FTLD-FUS – frontotemporální lobární degenerace s akumulací FUS proteinu, FTLD-tau – frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi obsahujícími patologicky změněný tau protein, FTLD-TDP – frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi obsahující protein TDP-43, FTLD-UPS – frontotemporální lobární degenerace s ubiquitin pozitivními a TDP-43 negativními inkluzemi, l-svPPA – levostranná varianta sémantické varianty primární progresivní afázie, MND – Motor Neuron Disease, *nvPPA* – non-fluentní varianta primární progresivní afázie, P – parietální, PSP – progresivní supranukleární paralýza, r-svPPA – pravostranná varianta sémantické varianty primární progresivní afázie, SMA – suplementární motorická area, T – temporální.

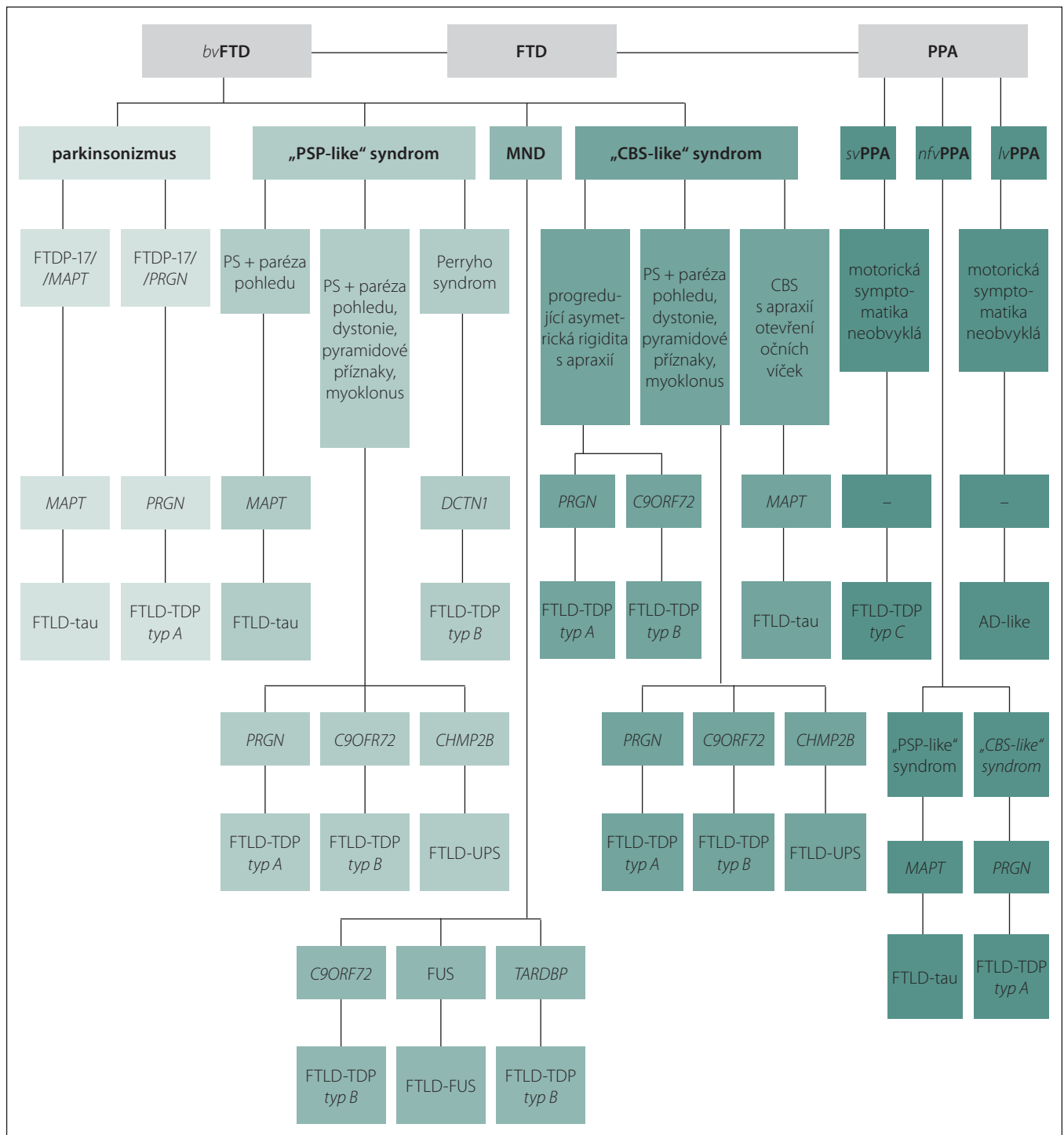
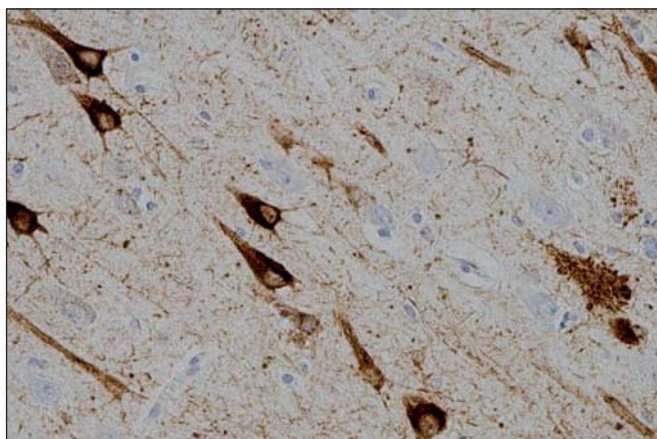


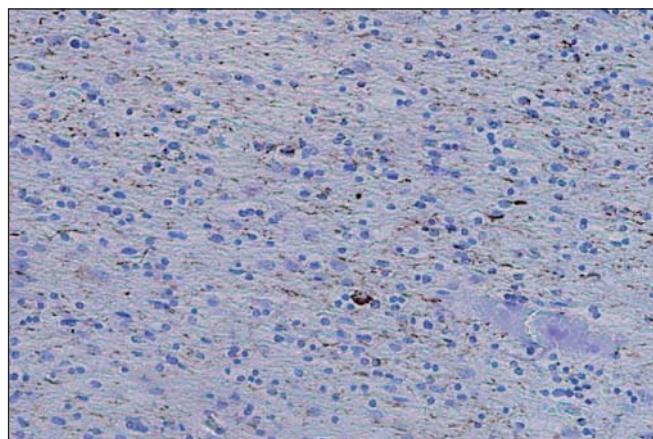
Schéma 1. Klinické obrazy FTD, související mutace a odpovídající neuropatologické nálezy.

bvFTD – behaviorální varianta frontotemporální demence, CBS – kortikobazální syndrom, C9ORF72 – chromozom 9 open reading frame 72 gen, DCTN1 – dynactin 1, FTD – frontotemporální demence, FTLD – frontotemporální lobární degenerace, FTDP-17 – frontotemporální demence s parkinsonismem vázaná na chromozom 17, FTLD-FUS – frontotemporální lobární degenerace s akumulací FUS proteinu, FTLD-tau – frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi obsahujícími patologicky změněný tau protein, FTLD-TDP – frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi obsahujícími protein TDP-43, FTLD-UPS – frontotemporální lobární degenerace s ubiquitin pozitivními a TDP-43 negativními inkluzemi, FUS – Fused In Sarcoma, CHMP2B – gen pro charged multivesicular body protein 2B, lvPPA – logopenická varianta primární progresivní afázie, MAPT – gen kódující tzv. s mikrotubuly asociovaný protein tau, MND – Motor Neuron Disease, nfvPPA – non-fluentní varianta primární progresivní afázie, PPA – primární progresivní afázie, PRGN – gen kódující progranulin, PS – parkinsonský syndrom, PSP – primární progresivní paralýza, svPPA – sémantická varianta primární progresivní afázie, TARDBP – gen pro transactive response DNA-binding protein.



Obr. 1. Neurofibrilární klubka-tangles a pretangles v hipokampu v imunohistochemickém barvení hyperfosforylovaným tau proteinem.

Fig. 1. Neurofibrillary tangles and pretangles in the hippocampus on immunohistochemical staining with hyperphosphorylated tau protein.



Obr. 2. Početné neurophil threads v bílé hmotě frontálního kortexu s několika coiled bodies v imunohistochemickém barvení hyperfosforylovaným tau proteinem.

Fig. 2. Numerous neurophil threads throughout the white matter of the frontal cortex with multiple coiled bodies in immunohistochemical staining with hyperphosphorylated tau protein.

inkluze, které byly v roce 1911 označeny německým psychiatrem a neuropatologem Aloisem Alzheimerem jako „Pickovy buňky“ a „Pickova tělíska“ [11]. Název Pickova nemoc byl tomuto onemocnění přidělen v roce 1926 japonským neurologem a neuropatologem Onarim Kimuro a německým neuropatologem Hugem Spatzem [12]. Prvním poznatkem z oblasti molekulární patologie bylo v roce 1986 zjištění, že Pickova tělíska obsahují s mikrotubuly asociovaný protein tau [13]. V roce 1994 začalo být různými výzkumnými skupinami zabývajícími se problematikou tohoto neurodegenerativního onemocnění prosazováno označení „frontotemporální demence“ a odpovídající histopatologické změny byly rozlišovány na změny „Pickova typu“ a změny tzv. nespecifické [14]. V posledních letech došlo ke značnému pokroku a rozšíření poznatků zejména v oblasti molekulární patologie a genetiky.

Patologické aspekty FTD

Základní histopatologický obraz FTD, společný pro všechny klinické subtypy vč. amyotrofické laterální sklerózy (ALS), PSP a CBS je označován jako **frontotemporální lobární degenerace (FTLD)**. FTLD je charakterizována selektivní atrofií frontálního a temporálního kortexu, s úbytkem neuronů, gliózou a spongiózou povrchových vrstev, zejména vrstvy II. Nomenklatura histopatologického obrazu onemocnění byla od prvního Pickova a Alzheimerova popisu onemocnění, starého více než 100 let, několikrát změ-

něna. Termín Pickova nemoc je tak v dnešní době používán pouze pro označení patologické diagnózy a je vyhrazen jen pro ty případy FTLD, u nichž se zobrazí intraneuronální argyroliní inkluze, tzv. Pickova tělíska obsahující 3R izoformu tau proteinu.

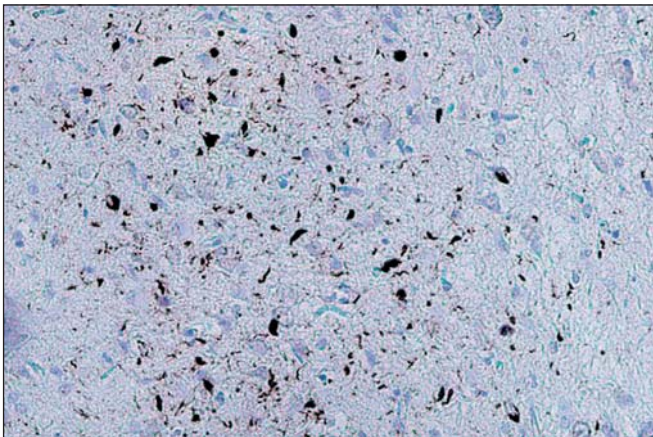
FTLD zahrnují značně heterogenní skupinu onemocnění. Jednotlivé typy FTLD se liší typem akumulovaného patologického proteinu, podle kterého jsou označovány a dále děleny. **FTLD-tau** je charakterizována přítomností inkluzí obsahujících tzv. s mikrotubuly asociovaný protein tau (MAPT), FTLD s tau-negativními, ale ubikvitin a TDP-43 (Transactive response DNA binding Protein 43 kD) pozitivními inkluzemi je označována jako **FTLD-TDP**, varianta s akumulací tzv. fusion in sarcoma proteinu nese označení **FTLD-FUS** a případy s ubikvitin pozitivními a TDP-43 negativními inkluzemi jsou označovány jako **FTLD-UPS** [15].

FTLD-tau je nejčastější variantou FTLD. Tau protein je produktem alternativního sestřihu jediného genu označovaného jako *MAPT* (Microtubule-Associated Protein Tau), který je umístěn na chromozomu 17. Jeho hlavní funkcí je modulace stability axonálních mikrotubulů. V lidské mozkové tkáni je tau protein přítomen v šesti izoformách, které jsou výsledkem alternativního sestřihu *MAPT* genu v exonech 2, 3 a 10. Tyto izoformy se od sebe liší počtem vazebných domén, jimiž se vážou na mikrotubuly. Tři izoformy obsahují tři vazebné domény, ty jsou označovány jako 3R, další tři obsahují čtyři va-

zebné domény a jsou označovány jako 4R izoformy tau proteinu [16]. Poměr 3R a 4R izoformy tau proteinu, morfologie a lokalizace inkluzí, jež předurčují výsledný klinický obraz, jsou dány typem *MAPT* mutace, kterých byla popsána celá řada. Inkluze, které lze nalézt v rámci FTLD-tau, zahrnují Pickova tělíska, neurofibrilární „tangles“ a „pretangles“ lokalizované ve frontálním a temporálním kortexu, v hipokampu a subkortikálních jádrech, někdy rovněž v mezencefalu, mozkovém kmeni, mozečku a míše (obr. 1). Jindy jsou nacházena gliální klubka, tzv. tangles and coiled bodies, lokalizovaná v bílé hmotě (obr. 2) [17]. Mezi klinické jednotky s FTLD-tau patologií jsou řazeny FTD s parkinsonismem vázané na chromozom 17 (FTDP-17/*MAPT*), PSP syndrom, CBS syndrom, některé typy *nvFTD* a další dvě vzácné nemoci jako „argyrophilic grain disease“, nemoc s argyroliními zrny (AGD) a multisystémová tauopatie s demencí (MSTD) [15].

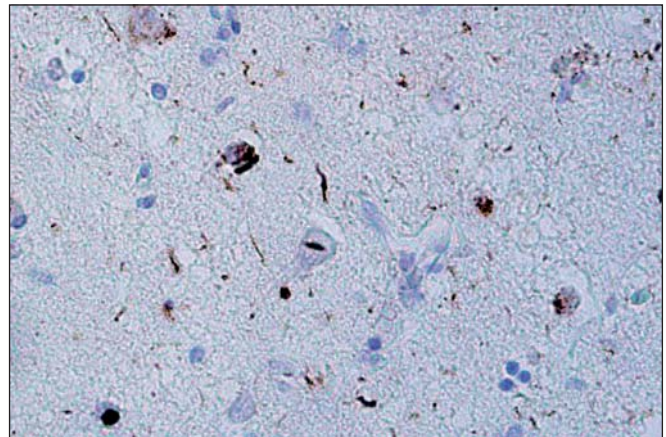
FTLD-TDP, druhá nejčastější varianta FTLD, je charakterizována přítomností ubikvitin-pozitivních inkluzí, jejichž hlavní komponentou je tzv. TAR-DNA-binding protein 43 (Transactive response DNA binding Protein 43 kDa) označovaný jako TDP-43 [18]. Podle morfologie a distribuce inkluzí jsou v rámci FTLD-TDP rozlišovány další čtyři subtypy.

Typ A je charakterizován přítomností četných, krátkých, dystrofických neuritů (DN) a oválných neuronálních cytoplazmatických inkluzí (NCI) soustředěných především ve II. vrstvě neokortexu. Nekonstantním, ale po-



Obr. 3. Dystrofické neurity a neuronální cytoplasmatické inkluze (NCI) v 2. vrstvě frontálního kortexu v imunohistochemickém barvení P-TDP-43. Typ A.

Fig. 3. Dystrophic neurons and neuronal cytoplasmic inclusions (NCI) in the second layer of the frontal cortex on immunohistochemical staining of P-TDP-43. Type A.



Obr. 4. Neuronální intranukleární inkluze (NII) ve frontálním kortexu v imunohistochemickém barvení P-TDP-43. Typ A.

Fig. 4. Neuronal intranuclear inclusions (NII) on the frontal cortex of immunohistochemical staining of P-TDP-43. Type A.

Tab. 2. Patologická klasifikace FTLD-TDP s asociovaným klinickými fenotypy a genetickými mutacemi.

Histologický subtyp	Mackenzie	Sampathu	Kortikální patologie	Běžný fenotyp	Genetický defekt
Typ A	Mackenzie 1	Sampathu 3	kompaktní NCI +++ krátké DN +++ zvláště vrstva 2	<i>bvFTDPNFA</i>	mutace <i>GRN</i>
Typ B	Mackenzie 3	Sampathu 2	kompaktní a granulární NCI a preinkluze ++ DN + všechny vrstvy	<i>bvFTDFTD-MND</i>	chromozom 9 p
Typ C	Mackenzie 2	Sampathu 1	NCI + dlouhé DN +++ zvláště vrstva 2	<i>bvFTDSD</i>	–
Typ D	Mackenzie 4	Sampathu 4	NCI + krátké DN +++ NII +++ všechny vrstvy	IBMPFD	mutace <i>VCP</i>

bvFTD – behaviorální varianta frontotemporální demence, DN – dystrofické neurity, IBMPFD – myopatie s inkluzními tělísky asociovaná s Pagetovou chorobou kostí a frontotemporální demencí, MND – Motor Neuron Disease, NCI – neuronální cytoplasmatické inkluze, NII – neuronální intranukleární inkluze, PNFA – progresivní non-fluentní afázie, SD – sémantická demence (převzato z [121]).

měrně častým znakem jsou čočkovité neuronální intranukleární inkluze (NII) (obr. 3, 4). Tento typ je asociován s mutací genu pro progranulin (*PGRN*) lokalizovaného na chromozomu 17. Klinicky se manifestuje jako *bvFTD* nebo *nvPPA*, které jsou mnohdy doprovázeny parkinsonismem (schéma 1).

Typ B je charakterizován velmi malým množstvím DN a přítomností NCI, jež jsou na rozdíl od předchozího typu méně početné a jsou distribuovány ve všech vrstvách neokortexu. Nejčastější genetickou příčinou je mutace genu *C9ORF72* na krátkém raménku chromozomu 9, která je klinicky asociovaná s *bvFTD-MND* nebo parkinsonismem. Další,

méně častá, je mutace *TARDBP* genu, klinicky spojovaná častěji s MND než s parkinsonismem. Vzácnou příčinou může být mutace genu pro dynactin (*DCTN1*) způsobující Perryho syndrom (schéma 1).

Typ C je charakterizován převahou protáhlých DN zejména ve vyšších kortikálních vrstvách a velmi malým množstvím NCI. Klinicky se manifestuje jako *svPPA*. Konkrétní mutace odpovídající za tento typický klinickopatologický obraz nebyla dosud popsána (schéma 1).

Typ D je charakterizován četnými krátkými DN, četnými čočkovitými NII a pouze malým množstvím NCI. Tato nejvzácnější va-

rianta FTLD je asociovaná s mutací genu *VCP* (Valosin Containing Protein gene) lokalizovaného na 9. chromozomu. Klinicky se manifestuje jako familiární, tzv. Inclusion Body Myopathy with Paget's disease of bone and Frontotemporal Dementia; IBMPFD. Patologická klasifikace FTLD-TDP s asociovanými klinickými fenotypy a genetickými mutacemi je přehledně uvedena v tab. 2.

U malého počtu případů FTLD s ubikvitin pozitivními inkluzemi (FTLD-U) nebyla pozitivita TDP-43 proteinu prokázána. Tyto případy, které měly značně uniformní klinický i histopatologický obraz, byly označo-

vány jako atypická FTLD-U (aFTLD-U). Teprve v rámci pozdějšího výzkumu byla prokázána imunoreaktivita těchto ubikvitin pozitivních a TDP-43 negativních inkluzí s protilátkou proti FUS (Fused in Sarcoma) proteinu [19]. Spolu s aFTLD-U byly popsány ještě další klinickopatologické jednotky charakterizované v imunohistopatologickém vyšetření přítomností ubikvitin pozitivních, TDP-43 negativních a FUS pozitivních inkluzí. Tato další, méně častá varianta FTLD, dostala označení **FTLD-FUS**. Podle charakteru inkluzí jsou tedy dnes v rámci FTLD-FUS rozlišovány: Basophilic Inclusion Body Disease (BIBD) [20], neuronal intermediate filament Inclusion Disease (NIFID) [21] a aFTLD-U [22].

V klinickém obraze **aFTLD-U** je typicky přítomna bvFTD s časným začátkem, průměrně kolem 40 let, s výraznou progredující poruchou chování, změnami osobnosti a psychotickými projevy, zatímco řeč a motorika zůstávají většinou ušetřeny. Onemocnění je sporadické, postižení jedinci mají negativní rodinnou anamnézu a dosud nebyla popsána žádná korespondující mutace. Na MR mozku je kromě frontotemporální atrofie přítomna atrofie hlavy nucleus caudatus [22]. Histopatologicky se aFTLD-U vyznačuje přítomností TDP-43 negativních a ubikvitin a FUS pozitivních, neuronálních jak cytoplazmatických (NCI), tak intranukleárních inkluzí (NII). NCI jsou nejčtenější ve frontálním a temporálním neokortexu a v granulárních a pyramidových buňkách hipokampu. Mohou být přítomny i v bazálních gangliích, thalamu a mozkovém kmeni a navzdory absenci klinických příznaků MND jsou NCI nacházeny i v dolních motoneuronech. Neuronální intranukleární inkluze mají rozmanitou morfologii a bývají nepočetnější v hipokampu a neokortexu. Ubikvitin a FUS pozitivní inkluze lze kromě neuronů nalézt i v gliálních buňkách (GCI) bílé hmoty postižených regionů [23].

Basophilic Inclusion Body Disease (BIBD) – je termín používaný k označení klinicky a patologicky heterogenních případů, jejichž společným jmenovatelem je přítomnost neuronálních cytoplazmatických ubikvitin a FUS pozitivních inkluzí, které jsou bazofilní při barvení hematoxylinem-eosinem. Tyto bazofilní inkluze jsou nejčtenější v subkortikálních oblastech hlavně v bazálních gangliích a tegmentu mozkového kmene [24,25], recentně byla prokázána jejich přítomnost rovněž v neuronech a gliálních buňkách frontotemporálního kortexu a hipokampu [19]. Z klinických fenotypů aso-

ciováných s tímto histopatologickým nálezem byly popsány bvFTD [24,25], sporadická a familiární ALS [26–28] a ALS s demencí [25,29,30].

Neuronal Intermediate Filament Inclusion Disease (NIFID) je vzácná forma FTLD s ubikvitin pozitivními inkluzemi, které jsou rovněž imunoreaktivní s protilátkou proti alfa-internexinu a dalším neurofilamentům. Jak bylo zjištěno později, tyto inkluze vykazují rovněž imunoreaktivitu s protilátkou proti FUS proteinu. Klinický obraz je charakterizován časným nástupem a poměrně rychlou progresí bvFTD s pyramidovou a extrapyramidovou symptomatikou. Vzhledem k tomu, že postižení je podobně jako u všech dalších FTD asymetrické, může klinický obraz odpovídat CBS [31,32].

FTLD-UPS je poslední varianta FTLD charakterizovaná přítomností ubikvitin pozitivních, TDP-43 a FUS negativních inkluzí. V současné době byla v souvislosti s tímto histopatologickým nálezem popsána pouze jedna klinická jednotka. Jedná se o autozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací *CHMP2B* genu lokalizovaného na 3. chromozomu [33]. Klinický obraz odpovídá bvFTD, která může být doprovázena parkinsonismem, dystonií, pyramidovými příznaky nebo myoklonem [34].

Genetické aspekty FTD

Pozitivní rodinnou anamnézu lze nalézt u 30–50 % pacientů s bvFTD, zatímco u pacientů s *nlvPPA* a *svPPA* je méně častá [35]. Z genetického hlediska je FTLD také značně heterogenní jednotka; poměrně recentně bylo popsáno několik mutací. K nejčastějším patří mutace v *MAPT* genu, v *PGRN* genu kódujícím protein progranulin a před několika lety popsaná mutace *C9ORF72* [36,37]. Z vzácnějších mutací jsou to mutace v genech *VCP* (Valosin Containing Protein), *CHMP2B* (Chromatin Modifying Protein 2B), *TARDBP* (TAR-DNA Binding Protein) a *FUS* (Fused in Sarcoma). Jednotlivé typy mutací jsou většinou doprovázeny více či méně charakteristickým histopatologickým a klinickým obrazem.

MAPT gen kódující tzv. s mikrotubuly asociováný protein tau, podle něhož nese své označení, je lokalizován na chromozomu 17q21.32. V rodinách s familiárním výskytem FTD bylo v tomto genu identifikováno více než 50 mutací. Odhadovaná frekvence *MAPT* mutace u pacientů s FTD je přibližně

50 % [38]. Mutace v tomto genu jsou odpovědné za akumulaci hyperfosforylovaného proteinu tau v neuronech a/nebo v gliových buňkách [39]. Jak již bylo uvedeno výše, alternativní sestřih v exonech 2, 3 a 10 má za následek vznik šesti izoform tau proteinu. Tři izoformy obsahují tři vazebné domény, ty jsou označovány jako 3R, a další tři obsahují čtyři vazebné domény a jsou označovány jako 4R izoformy tau proteinu. Mutace lze rozlišit na missense mutace v exonech 9–13 ovlivňující normální funkci tau proteinu při stabilizaci mikrotubulů a mutace v intronech a některých kódujících úsecích, které ovlivňují sestřih exonu 10 na úrovni mRNA, což má za následek změnu poměru 3R a 4R izoform tau proteinu [40]. FTD způsobená mutacemi v *MAPT* genu bývá velmi často doprovázena parkinsonismem a obecně se označuje jako FTD s parkinsonismem vázaná na chromozom 17q (FTDP-17). Podle převažující klinické symptomatiky je rozlišován jednak demence-dominantní fenotyp s dominujícími behaviorálními změnami s disinhibicí a obsedantně-kompulzivním chováním, jednak parkinsonismus – dominantní fenotyp s příznaky PSP nebo CBS syndromu [17,41].

PGRN gen je lokalizován na chromozomu 17q21.31, v těsném sousedství *MAPT* genu. Kóduje protein progranulin, který je hojně exprimován ve specifických neuronálních populacích. Tato mutace je o něco vzácnější než mutace v *MAPT* genu; odhadovaná frekvence se pohybuje v rozmezí 3–26 % [42]. Neuropatologický nález pacientů s touto mutací je charakterizován tau negativními a ubikvitin a TDP-43 pozitivními inkluzemi. Nejčastějšími behaviorálními změnami jsou apatie a sociální zdrženlivost. Přibližně u 25 % pacientů se časně rozvíjí izolovaná řečová dysfunkce připomínající anomickou non-fluentní poruchu spojenou s poruchou chápání významu jednotlivých slov. Často jsou udávány bludy a halucinace [43]. Hojná je rovněž extrapyramidová symptomatika zahrnující zejména CBS s apraxií končetin, asymetrickým parkinsonismem nebo dystonií [44]. ALS fenotyp je naopak v rámci tohoto genetického spektra velmi vzácný [45].

C9ORF72 (Chromozom 9 Open Reading Frame 72) gen je lokalizován na krátkém raménku 9. chromozomu, lokus 9p21.2. Mutace tohoto genu spočívá v expanzi opakování hexanukleotidu GGGGCC [46]. Za normálních okolností je přítomno pouze několik repetitivních tohoto hexanukleotidu, nejčastěji 2–10 opakování se jednotek. U je-

dinců s mutací se počet opakování pohybuje v řádu stovek až tisíců [47]. Je známo, že mutace narušuje normální expresi proteinu kódovaného tímto genem, nicméně přesná funkce tohoto proteinu nebyla dosud jasně popsána. Poměrně nedávno, teprve v roce 2011, byla zjištěna souvislost mezi expanzí hexanukleotidu a FTD, ALS nebo koincidencí obou těchto jednotek, ať už u jednoho jedince nebo v rámci jedné rodiny s familiárním výskytem těchto onemocnění [36,37]. Tato mutace je v současnosti považována za druhou nejčastější mutaci asociovanou s FTD, její frekvence je odhadována na 14–48 % [48]. Zatímco různé mutace různých genů jsou spojovány s různými fenotypy FTD, *C9ORF72* mutace je spojována konkrétně s *bvFTD*. Ve vztahu k ALS byla přítomnost *C9ORF72* mutace popsána přibližně ve 40 % případů familiární ALS a zhruba v 8–10 % případů sporadické ALS. Je tedy mnohem častější než dosud zvažované *SOD1* nebo *TARDBP* mutace [49]. V neuropatologickém nálezu jsou v souvislosti s *C9ORF72* mutací rovněž přítomny TDP-43 pozitivní inkluze, nicméně jedinečnou charakteristikou *C9ORF72* expanze je přítomnost inkluzí obsahujících DPR (Dipeptide Repeats Protein) [50].

VCP mutace je vzácná mutace lokalizovaná na 9p13.3 s odhadovanou frekvencí výskytu menší než 1 %. Mutace ve *VCP* genu jsou spojovány s klinickým syndromem zahrnujícím myopatii s inkluzními tělísky (90 %), Pagetovu chorobou kostí (45 %) a FTD (38 %) označovaným jako familiární IBMPFD (Inclusion Body Myopathy with Paget's disease of bones and Frontotemporal Dementia) [51].

CHMP2B mutace je rovněž vzácná mutace lokalizovaná na 3p11.2 s frekvencí výskytu menší než 1 %. Jak již bylo zmíněno výše, klinický obraz způsobený touto mutací je tvořen *bvFTD*, která může být doprovázena parkinsonismem, dystonií, pyramidovými příznaky nebo myoklonem [34].

TARDBP mutace lokalizovaná na chromozomu 1 se vyskytuje přibližně u 5 % případů familiární ALS, vzácněji bývá asociovaná s FTD nebo FTD-MND [52].

FUS mutace byla nalezena přibližně v 5 % případů familiární ALS a u několika málo pacientů s *bvFTD* asociovanou s MND [53,54].

Navzdory významnému pokroku v oblasti genetiky ve vztahu k FTD stále zůstává řada případů s pozitivní rodinnou anamnézou FTD, u nichž nebyla zatím žádná souvi-

sející mutace popsána. Tyto případy se manifestují nejčastěji jako *bvFTD* s poruchami paměti s příznaky MND nebo bez nich. V patologickém nálezu bývá přítomna TDP-43 proteinopatie a hipokampální skleróza se ztrátou neuronů a gliózou v oblasti cornu ammonis a subcula hipokampu [55].

Klinický obraz FTD

FTD je způsobena selektivní vulnerabilitou specifických neuroanatomických sítí. Postižení začíná v konkrétních strukturních a šíří se v čase napříč specifickými oblastmi, způsobem podobným šíření prionů. Výsledkem jsou specifické a jedinečné klinické charakteristiky v jednotlivých fázích onemocnění [56,57].

Cílem diagnostického procesu by měla být identifikace klinického fenotypu (*bvFTD* vs. *nvPPA* vs. *svFTD* vs. jiné typy demence nebo psychiatrické poruchy), predikce nejpravděpodobnější proteinopatie a možné genetické mutace. Tento přístup pak může pomoci při stanovení přesnější prognózy onemocnění a v případě objevení specifické léčby i co nejpřesnějšího způsobu terapie [58].

Obecně jsou v klinických obrazech FTD přítomny významné rozdíly v závislosti na pravo- nebo levostranném postižení. Pacienti s dominující pravostrannou atrofií, jako je tomu ve většině případů *bvFTD* a pravostranné varianty *svFTD* (*r-svFTD*), mají tendenci být emočně oploštělí a otažití, často mají narušeny rodinné vztahy a trpí poruchami chování, které bývají mnohdy špatně interpretovány jako projevy různých psychiatrických onemocnění [59,60]. U pacientů s dominující levostranným postižením jsou hlavním příznakem poruchy řeči a jazyka.

bvFTD je nejčastěji se vyskytující syndrom v rámci FTD, tvoří přibližně 70 % všech případů FTD. K rozvoji *bvFTD* dochází typicky před 65. rokem věku, průměrný věk počátku tohoto onemocnění se pohybuje kolem 58 let. Dominujícím klinickým znakem *bvFTD* jsou poruchy chování. Jelikož časné neurodegenerativní změny postihují především paralimbické struktury ventromediálního prefrontálního kortexu, přední cingulární kortex a přední insulu, patří k počátečním symptomům zejména sociální inhibice, snížená motivace, apatie a ztráta empatie [58,59]. Nejblíže jsou tyto příznaky často interpretovány jako ztráta zájmu o rodinu, deprese nebo jiné psychiatrické onemocnění. Projevy sociální dis-

inhibice mohou být vyjádřeny v různé intenzitě, od nepřiměřeného až po výhradně antisociálního chování. S progresí onemocnění a selektivním šířením degenerativního procesu do temporálního laloku, zejména pravostranného, dochází k rozvoji mentální rigidity a zvláštních stravovacích návyků. U řady pacientů se vyvine craving neboli „bažení“ ve vztahu k sladkému nebo slanečnému jídlu. Kompulzivní chování, další z častých projevů *bvFTD*, může mít charakter od jednoduchých opakuje se pohybů až po těžší poruchy (shromažďování dokumentů, čištění povrchů nebo stravování se konkrétními potravinami v konkrétním čase). Degenerace dorzolaterálního prefrontálního kortexu má za následek rozvoj exekutivní dysfunkce s poruchou pracovní paměti, narušení rozhodovacích procesů a poruchu pozornosti. Epizodická paměť a zrakově-prostorové schopnosti zůstávají relativně dlouho zachovány [61].

„Fenokopie“ *bvFTD* je označení pro pomalu progredující poruchu postihující převážně muže, která se od klasické *bvFTD* liší podstatně delším klinickým průběhem, jenž může trvat i několik desetiletí [62]. Klinický obraz je prakticky neodlišitelný od klasické *bvFTD*, pouze exekutivní dysfunkce bývá méně závažná a stupeň mozkové atrofie mírnější nebo může zcela chybět. Většina těchto pacientů je vedena pod některou z psychiatrických diagnóz, ačkoli se zdá, že rozvoj tohoto syndromu může být asociovan s *C9ORF72* mutací [63].

Primární progresivní afázie (PPA) je porucha řeči a jazyka zahrnující poruchu schopnosti mluvit, číst, psát a rozumět tomu, co jiní říkají. Jde o příznaky asociované s časnou atrofií temporálního laloku. PPA reprezentuje spektrum selektivních jazykových poruch, kdy jednotlivé klinické varianty PPA mohou být vodítkem k základnímu patologickému substrátu (schéma 1) [64]. V roce 2011 byla postulována nová diagnostická kritéria, čímž byl učiněn významný krok vpřed stanovením konzistentní terminologie a klasifikace PPA. Podle těchto kritérií je PPA klasifikována na tři klinické subtypy: non-fluentní PPA (*nvPPA* nebo PNFA), sémantická PPA (*svPPA* nebo SD) a logopenická varianta PPA (*lvPPA*) [65]. Diagnostika PPA by měla být prováděna v několika krocích. Nejprve by měl pacient splňovat základní charakteristiku PPA, kterou je přítomnost postižení jazykových funkcí limitujících jeho každodenní životní aktivity. Následně by

měly být posouzeny hlavní jazykové do-mény, které zahrnují tvorbu slov, opakování, porozumění významu slov, pojmenování, sémantické schopnosti, čtení a pravopis. Nakonec by měla být, na základě specifických řečových a jazykových projevů charakteristických pro jednotlivé subtypy, určena klinická varianta PPA. Tato klasifikace může být dále upřesněna přítomností odpovídajícího nálezu při zobrazení mozku nebo detekcí odpovídající mutace (tab. 1) [66].

nfvFTD je syndrom charakterizovaný postižením struktury a praxe řeči. K hlavním příznakům patří non-fluentní řeč s agramatizmy a fonemickými parafrázemi a apraxie řeči [64,66]. Pacienti nemají problém s porozuměním řeči nebo významu objektů, ale mají potíže s tvorbou složitějších vět. Podkladem je neurodegenerativní postižení neuroanatomických sítí zahrnujících dominantní frontální operculum a jeho spoje se suplementární motorickou areou, premotorickou areou a insulárním kortexem [68]. Časnými příznaky jsou tak zpomalení řeči, obtížné hledání slov, snížení slovního outputu a zkrácení délky frází. Na rozdíl od pacientů s *bvFTD* jsou si pacienti s *nfvPPA* vědomi svých potíží a před druhými se snaží uchovat si sociální dekorum. S progresí neurodegenerativního procesu do kontralaterální frontální oblasti dochází nakonec k rozvoji behaviorálních poruch. Finálně může obraz *nfvPPA* splývat s CBS nebo PSP syndromem [68,69]. Patologicky se jedná nejčastěji o FTLD-tau, vzácněji o FTLD-TDP, typ A (schéma 1).

svPPA je charakterizována poruchou sémantických schopností se zachovalou intaktní fluentní řečí. V časně fázi onemocnění jsou určité rozdíly mezi pravostrannou (*r-svPPA*) a levostrannou (*l-svPPA*) variantou *svPPA*. Časným projevem *l-svPPA* je porucha porozumění lexikálnímu významu slov, zatímco v případě *r-svPPA* je přítomna porucha porozumění emočnímu významu a rozpoznání tváří [70]. Tyto příznaky korelují s časnou atrofií přední části temporálního laloku jakožto centra sémantických schopností [57]. Prvními příznaky *l-svPPA* jsou potíže s vybavováním slov, spíše podstatných jmen než sloves. Pacienti nahrazují konkrétní slova nadřazenými pojmy (např. použijí označení zvíře pro označení kočky) a nakonec všechna podstatná jména nahrazují označením „věc“. V pozdějších fázích mají problémy s rozpoznáním předmětů, které jsou jim ukazovány, a nechápou ani je-

jich obecný význam. V případě *r-svPPA* jsou první příznaky behaviorální, které jsou v souladu s pravostranným postižením a mají charakter emočního oploštění a ztráty empatie. Následně dochází k rozvoji poruch rozpoznání známých tváří. V pozdějších stádiích se, v důsledku šíření neurodegenerativního procesu do kontralaterální hemisféry, mohou klinické obrazy obou variant PPA vzájemně překrývat [70,71]. Patologickým podkladem obou variant *svPPA* je výhradně FTLD-TDP, typ C (schéma 1).

Atypický parkinsonismus u FTD

Behaviorální poruchy i poruchy řeči jsou u FTD poměrně často doprovázeny motorickou symptomatikou, zejména parkinsonismem a/nebo příznaky postižení horního a dolního motoneuronu. Tyto příznaky mohou být přítomny v nejrůznějších kombinacích. Často dochází k jejich vzájemnému překrývání a stanovení klinické diagnózy může být značně obtížné. S přibýváním genetických poznatků, klinickopatologických korelací a pokračujícím rozvojem histopatologických metod tak dochází k rozšiřování spektra FTLD zahrnujících stále narůstající množství různých sporadických a familiárních jednotek, definovaných klinicky, geneticky a patologicky. Vedle několika jednoznačně klinicky, geneticky a patologicky definovaných entit je zde řada variabilních klinických obrazů daných nejrůznějšími kombinacemi behaviorálních a osobnostních změn, řečových poruch, příznaků typického a atypického parkinsonismu asociovaných s různými histopatologickými nálezy a mutacemi, které z klinického obrazu nelze jednoznačně klasifikovat a které vytvářejí spíše jakési kontinuum demence-parkinsonismus [72].

Parkinsonismus může předcházet, rozvíjet se koincidentálně nebo následovat manifestaci behaviorálních změn či řečových a jazykových poruch. Odpovídavost na podávání L-DOPA je většinou nízká, pouze u některých klinických jednotek může parkinsonismus reagovat na léčbu L-DOPA dobře, nicméně většinou pouze přechodně.

Parkinsonské fenotypy, s nimiž se lze v rámci spektra FTD–parkinsonismus setkat, zahrnují progresivní supranukleární paralýzu (PSP), kortikobazální syndrom (CBS), progredující akinezi s freezingem chůze (PAGF) a řadu dalších klinických variant reprezentujících odlišné histopatologické nálezy. Patologické obrazy zahrnují nálezy odpovídající

PSP, CBD, Alzheimerově nemoci, FTLD-tau, FTLD-TDP či FTLD-UPS [73].

Nejčastějším motorickým fenotypem sporadické FTLD-tau jsou PSP a CBS [73–75]. Sporadická FTLD-TDP se obvykle manifestuje fenotypem FTD-MND charakterizovaným rychle progredující FTD, afázií, parkinsonismem neodpovídajícím na L-DOPA, slabostí končetin a orofaciálního svalstva [74,76].

Dědičná forma FTLD-tau je asociována s FTD a parkinsonismem vázaným s *MAPT* mutací na chromozomu 17 (FTDP-17/*MAPT*) [39]. Nejčastější klinickou manifestací dědičné formy FTLD-TDP představuje FTD s parkinsonismem vázaná s mutací genu pro progranulin na chromozomu 17 (FTLD-17U/*PGRN*) [77]. Vzácnější manifestací dědičné FTLD-TDP je Perryho syndrom, asociovaný s mutací pro dynactin 1 [78]. Perryho syndrom je autozomálně dominantně dědičné onemocnění charakterizované L-DOPA-responzivním parkinsonismem, parézou vertikálního pohledu, respiračními obtížemi, váhovým úbytkem, depresí a dalšími psychiatrickými symptomy. Respirační obtíže manifestující se hypoventilací (progredující do obrazu těžké respirační insuficience s dušností až apnoe) jsou důležitým klinickým diferenciativním diagnostickým znakem oproti PSP. Byly popsány i případy s prokázanou mutací a negativní rodinnou anamnézou [79].

Z dalších forem FTLD mohou být parkinsonismem provázeny FTD-3 asociovaná s již výše zmiňovanou mutací *CHMP2B* (FTD-3/*CHMP2B*) charakterizovaná *bvFTD*, která může být doprovázena parkinsonismem, dystonií, pyramidovými příznaky nebo myoklonem, a dále *bvFTD* s ALS asociovaná s *FUS* mutací (ALS-FTD/*FUS*) manifestující se ALS a psychózou. Jelikož se v obou případech jedná o velmi vzácné klinické jednotky, nebyl parkinsonismus zatím blíže charakterizován.

Velmi vzácně lze parkinsonismus, jako součást klinického obrazu, nalézt u familiární FTD s myopatií s inkluzními tělísky a Pagetovou chorobou kostí (IBMPFD) asociované s mutací genu pro valosin-containing protein (*VCP*) [80], a u familiární ALS s FTD asociované s *TARDBP* mutací lokalizovanou na chromozomu 1 [81].

Klinické charakteristiky FTD s parkinsonismem FTDP-17/*MAPT*

Mutace v *MAPT* genu je přítomna téměř u 50 % případů FTD; dosud bylo v *MAPT* genu

popsáno přes 50 patogenních mutací [82]. Způsob dědičnosti je autozomálně dominantní. Průměrný věk začátku onemocnění je 49 let, ale může kolísat v rozmezí 25–76 let. Průměrná délka trvání onemocnění je přibližně sedm let. Jedinci postižení FTDP-17/MAPT mají téměř vždy pozitivní rodinnou anamnézu, penetrance *MAPT* mutace je uváděna jako téměř 100%. Onemocnění postihuje stejnou frekvencí obě pohlaví [83,84]. Klinický obraz FTDP-17/MAPT může být variabilní, nicméně kardinální příznaky zahrnují osobnostní a behaviorální změny, demenci a parkinsonismus. Na začátku onemocnění bývá přítomen pouze jeden z těchto symptomů a s progresí onemocnění dochází k postupné manifestaci všech ostatních. Iniciální FTDP-17 fenotyp, který je dán typem *MAPT* mutace, lze rozlišit na FTD-predominantní nebo parkinsonismus-predominantní [85]. Parkinsonismus tedy může být prvním příznakem FTDP-17/MAPT. V počátečních fázích může rovněž velmi dobře odpovídat na léčbu pomocí L-DOPA. Z tohoto důvodu je u většiny těchto pacientů často mylně diagnostikována Parkinsonova nemoc. Doba manifestace parkinsonismu ve vztahu k FTD je dána typy jednotlivých mutací v *MAPT* genu. Parkinsonismus obvykle zahrnuje těžkou, symetrickou bradykinézu, rigiditu vyjádřenou axiálně i na končetinách a posturální instabilitu. Motorická symptomatika FTDP-17/MAPT může mít rovněž podobu atypického parkinsonismu, zejména PSP syndromu, který je v tomto případě přítomen ve srovnání s CBS podstatně častěji. V některých případech FTDP-17/MAPT může být parkinsonismus doprovázen bulbárním syndromem s dysartrií a dysfagií, nebo příznaky postižení kortikospinálního systému, dystonií a myoklonem (schéma 1) [86–88].

FTDP-17/PRGN

Mutace v *PRGN* genu je odpovědná přibližně za 26 % případů FTD; patogenních mutací bylo dosud popsáno více než 70. Dědičnost tohoto onemocnění je rovněž autozomálně dominantní. Průměrný věk začátku onemocnění je kolem 59 let, tedy o 10 let později než v případě FTDP-17/MAPT, ale může kolísat v rozmezí od 44 do 83 let [89]. Délka trvání onemocnění je obvykle kratší než v případech asociovaných s *MAPT* mutací. Klinický obraz FTDP-17/PRGN zahrnuje široké spektrum kognitivních, behaviorálních a motorických příznaků, nicméně jednotlivé mutace nekorelují s konkrétními klinickými syndromy [90–94]. *PRGN* mutace

jsou obvykle asociované s bvFTD, ale na rozdíl od nosičů *MAPT* mutací jsou zde často přítomny i příznaky syndromu PPA [89]. Z toho důvodu může být detailní vyšetření řečových funkcí užitečné v předpovězení *PRGN* mutace u pacientů s FTDP. Podobný význam může mít stanovení sérové hladiny progranulinu u pacientů s FTDP, která bývá v případech s *PRGN* mutací extrémně nízká [95]. K rozvoji parkinsonismu dochází většinou v pozdějších stádiích onemocnění, kdy už jsou vyjádřeny kognitivní a behaviorální příznaky, a většinou se jedná o mírnější formu většinou asymetrického, akineticko-rigidního syndromu (tab. 1) [96]. Pouze u malého počtu jedinců s *PRGN* mutací (p.Leu271LeufsX10) může být parkinsonismus dominujícím klinickým příznakem [86,93]. V některých případech se parkinsonismus vyskytuje společně s vizuálními halucinacemi, a klinický obraz se tak může velmi podobat demenci s Lewyho tělísky [87]. Jindy je FTDP-17/PRGN doprovázena atypickým parkinsonismem charakterizovaným asymetrickou rigiditou a apraxií a jako taková může připomínat CBS (schéma 1). Tento klinický obraz bývá nejčastěji asociován s mutacemi p.V200GfsX18, pA9D a p.E498DfsX12 [97]. Z tohoto důvodu jsou *PRGN* mutace taky uváděny jako nejobvyklejší příčina familiární formy CBS [92].

FTD asociované s C9ORF72 expanzí

FTD asociované s C9ORF72 expanzí charakterizovanou expanzí opakování hexanukleotidu GGGGCC představuje přibližně 48 % všech FTD. Tato abnormální expanze je odpovědná za variabilní kombinace klinických fenotypů. Zatím není známo, zda je určitý počet repetice odpovědný za konkrétní klinický obraz [98]. K hlavním klinickým fenotypům asociovaným s C9ORF72 expanzí patří bvFTD, ALS a FTD-MND. Věk začátku a délka trvání onemocnění jsou značně variabilní. Průměrný věk začátku onemocnění se pohybuje kolem 55 let, přičemž může kolísat v rozmezí od 33 do 75 let. Průměrná délka trvání onemocnění je 4,5 roku, s typickým kolísáním v rozmezí 3–10 let [99,100]. Parkinsonismus je popisován přibližně u jedné třetiny případů [100,101]. Obvykle je asociován s bvFTD nebo FTD-MND, u čistých forem ALS nebyl dosud popsán [102,103]. K jeho manifestaci dochází typicky v prvních letech průběhu onemocnění, většinou je charakterizován symetrickým, akineticko-rigidním syndromem a poruchami chůze, přechodně může dobře odpovídat na léčbu L-DOPA [99,104]. Rovněž byly

popsány případy s fenotypem CBS a PSP (schéma 1) [105].

FTD-3 (CHMP2B)

Mutace genu *CHMP2B* lokalizovaného na chromozomu 3p11.2 je vzácná genetická příčina familiárních FTD. V souvislosti s FTD byla poprvé popsána v roce 2005, v jedné velké dánské rodině a v jedné rodině v Belgii [92]. Dosud byly v tomto genu popsány čtyři patogenní mutace. Způsob dědičnosti je autozomálně dominantní. Onemocnění je charakterizováno pozvolným rozvojem a relativně pomalou progresí. Průměrný věk v začátku onemocnění je udáván kolem 58 let. Průměrná délka onemocnění je přibližně 10 let, ale může být značně variabilní [106]. Klinický obraz konstantně zahrnuje bvFTD doprovázenou zejména v pozdějších stádiích parkinsonským syndromem, dystonií, pyramidovými příznaky a myoklonem. Parkinsonismus se manifestuje většinou v podobě asymetrického, hypokineticko-rigidního syndromu. Vzácněji může být přítomen atypický parkinsonismus doprovázený supranukleárním okohybnou poruchou nebo apraxií [107,108].

IBMPFD

IBMPFD je onemocnění asociované s mutací *VCP* genu na chromozomu 9p13.3 kódujícího tzv. valosin-containing protein. Mutace v tomto genu byla poprvé popsána v roce 2004. Klinický obraz tohoto onemocnění může být značně variabilní. Jedním z typických projevů jsou behaviorální a kognitivní změny [109]. Fenotyp *VCP* mutace může také zahrnovat projevy MND ve formě familiární ALS [110]. U několika jedinců z postižených rodin byl rovněž popsán rozvoj parkinsonismu v podobě symetrické bradykineze, hypokineze a rigidity, k jehož manifestaci došlo zejména v pozdějších stádiích onemocnění [110–112]. U několika málo případů byl přítomen klidový třes, poruchy chování v REM spánku, bradykineze a rigidity odpovídající na podávání L-DOPA, tedy příznaky připomínající spíše Parkinsonovu nemoc [109,110,113]. Nicméně asociace parkinsonismu s *VCP* mutací je vzácná.

TARDBP mutace

Mutace v genovém lokusu *TARDBP* byla popsána v roce 2008 v příčinné souvislosti s ALS. Gen je uložen na chromozomu 1p36.22 a dosud bylo popsáno více než 30 patogenních mutací. Nejčastějšími kli-

nickými jednotkami asociovanými s *TARDBP* mutací jsou familiární ALS, (vzácněji) FTD a parkinsonismus. V závislosti na typu mutace může docházet k různým kombinacím jednotlivých fenotypů. Onemocnění se tak může manifestovat fenotypem odpovídajícím Parkinsonově nemoci, nebo jako FTD s L-DOPA responzivním parkinsonismem bez příznaků ALS, či kombinací parkinsonismu s ALS a FTD. Dominující příznaky parkinsonského syndromu jsou bradykineza a rigidita, které typicky dobře reagují na léčbu L-DOPA [114,115].

FUS mutace

Mutace ve *FUS* genu byly původně popsány v roce 2009, v příčinné souvislosti s ALS. Podobně jako *TARDBP* mutace jsou odpovědné za přibližně 4 % případů familiární ALS [116]. Některé typy mutací *FUS* genu jsou dávány do souvislosti s FTD a esenciálním třesem [117,118]. Rozvoj parkinsonismu byl popsán v několika rodinách s familiární ALS i u několika případů sporadické ALS asociovaných s *FUS* mutací [119]. O FTD s parkinsonismem souvisejících s *FUS* mutacemi je zatím známo velmi málo.

Závěr

FTLD se vyznačují značnou klinickou, genetickou a patologickou heterogenitou. Klinické fenotypy zaujímají široké spektrum příznaků sahajících od behaviorálních poruch k poruchám řeči a jazyka a jsou různorodě spojovány s extrapyramidovou symptomatikou a MND/ALS. V posledních 10 letech byl učiněn značný pokrok směrem k odhalení genetických příčin u většiny popsaných forem FTD. Byla popsána řada genů (*MAPT*, *PRGN*, *C9ORF72*, *TARDBP*, *VCP*, *Dynactin*, *CHMP2B* a *FUS*), jež jsou zodpovědné až za 60 % familiárních forem FTD. Z neuropatologického hlediska převažují dva typy nálezů. FTLD-tau, související s *MAPT* mutací a FTLD-TDP, která je asociována s mutacemi *PRGN*, *C9ORF72*, *Dynactinu*, *TARDBP* a *VCP*. Vzácněji jsou pak přítomny FTLD-FUS související s *FUS* mutací a FTLD-UPS asociovaná s *CHMP2B* mutací. Proč jsou různé geny spojovány s neurodegenerativním procesem postihujícím selektivně frontální a temporální laloky, je stále otázkou.

Vzhledem k rozmanitosti klinického nálezu a vzájemnému překrývání symptomů mezi jednotlivými typy FTD neexistuje jednoznačná korelace mezi typem mutace či neuropatologickým nálezem a konkrétním klinickým syndromem. Neuropatologický

obraz se dá předpovědět pouze v případě známé mutace. Lze však nalézt několik klinických nebo neuroanatomických charakteristik, které mají konkrétní molekulární souvislost, a mohou tak pomoci v diferenciální diagnostice FTD. Například pacienti s *C9ORF72* mutací mají většinou začátek onemocnění v mladším věku, mají pozitivní rodinnou anamnézu FTD (zejména bvFTD s disinhbicí), která je doprovázena MND/ALS. *MAPT* mutace se obvykle manifestuje bvFTD, k jejímuž rozvoji dochází před 50. rokem věku, a je doprovázena symetrickým akineticko-rigidním parkinsonismem. Naopak v případě *PRGN* mutace začíná onemocnění později, ve věku kolem 60 let, parkinsonismus je asymetrický, klinický obraz může často připomínat CBS. Vyšetření *TARDBP* mutace by mělo být provedeno u všech familiárních i sporadických *C9ORF72* negativních případů FTD-MND/ALS. FTD spojená s myopatií a Pagetovou chorobou kostí svědčí pro *VCP* mutaci. Perryho syndrom asociovaný s mutací pro *Dynactin 1* má své typické klinické charakteristiky, které již byly uvedeny výše.

Z neuroradiologického hlediska, nápadná stranová asymetrie frontotemporální atrofie, se současným postižením parietálního laloku, svědčí pro *PRGN* mutaci, zatímco relativně symetrické postižení frontotemporálních oblastí je přítomno v případech *MAPT* mutace. U případů s *C9ORF72* mutací je atrofie více generalizovaná a symetrická (tab. 1).

Ve snaze co nejvíce zpřesnit klinickou diagnostiku s možností předpovědět odpovídající proteinopatii či související mutaci bylo provedeno několik pokusů o identifikaci různých biomarkerů. Bylo prokázáno, že extrémně nízká plazmatická hladina progranulinu je spolehlivým ukazatelem mutace v *PRGN* genu a jí odpovídající neuropatologie FTLD-TDP. Stanovení sérové hladiny progranulinu by tak mělo být provedeno u všech pacientů před sekvenováním *PRGN* genu. Jako další biomarker k predikci FTLD-TDP patologie by mohl sloužit poměr množství fosfo-Tau181 a celkového množství tau proteinu v mozkomíšním mozku, tzv. phospho-Tau181/total-Tau (p/t-Tau) ratio, který vykazuje významné snížení v případech FTLD-TDP ve srovnání s FTLD-tau [120].

Při současném vývoji poznání by se diagnostika FTD měla opírat o detailní popis klinického obrazu zahrnující kromě neuropatologického nálezu i podrobné vyšetření neuropsychologické a logopedické, zhodnocení vzorce atrofie při zobrazovacím vyšetření

mozku, případně vyšetření uvedených biomarkerů. Cílem by pak mělo být předpovězení možné proteinopatie, event. detekce odpovídající mutace. Jedině tak bude v budoucnosti možné zajistit výběr vhodných pacientů do klinických hodnocení testujících účinnost potenciálně léčebných preparátů a v případě, že tyto budou objeveny, zahájit včas správnou terapii.

Literatura

1. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66(1):41–8.
2. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006–14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
3. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134(9):2456–77. doi: 10.1093/brain/awr179.
4. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002;180:140–3.
5. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et al. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58(11):1615–21.
6. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor M. The prevalence and causes of dementia in People under the age of 65 years. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 2003;74(9):1206–9.
7. Borroni B, Alberici A, Grassi M, et al. Is frontotemporal lobar degeneratin a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia County, Italy. *J Alzheimers Dis* 2010;19(1):111–6. doi: 10.3233/JAD-2010-1208.
8. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71(16):1220–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72.
9. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, et al. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 2003;61(3):349–54.
10. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Medicinische Wochenschrift* 1892;17:165–7.
11. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Ges Neurol Psychiatr* 1911;1914.
12. Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Großhirnrinden-Atrophie („Pickische Krankheit“). *Z Ges Neurol Psychiatr* 1926;101:470–511.
13. Pollock NJ, Mirra SS, Binder LI, et al. Filamentous aggregates in Pick's disease, progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease share antigenic determinants with mikrotubule-associated protein Tau. *Lancet* 1986;328:1211.
14. Brun A, Englund B, Gustafson L. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994;57(4):416–8.
15. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010;119(1):1–4. doi: 10.1007/s00401-009-0612-2.
16. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, et al. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron* 1989;3(4):519–26.
17. van Swieten J, Spillantini MG. Hereditary frontotemporal dementia caused by tau gene mutations. *Brain Pathol* 2007;17(1):63–73.
18. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar dege-

- neration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314(5796):130–3.
19. Mackenzie IR, Neumann M, Cairns NJ, et al. Novel types of frontotemporal lobar degeneration: beyond Tau and TDP-43. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):402–8. doi: 10.1007/s12031-011-9551-1.
 20. Munoz DG, Neumann M, Kusaka H, et al. FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol* 2009;118(5):617–27. doi: 10.1007/s00401-009-0598-9.
 21. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, et al. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain* 2009;132(11):2922–31. doi: 10.1093/brain/awp214.
 22. Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, et al. FUS pathology defines the majority of tau- and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120(1):33–41. doi: 10.1007/s00401-010-0698-6.
 23. Neumann M, Roeber S, Kretschmar HA, et al. Abundant FUS-immunoreactive pathology in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Acta Neuropathol* 2009;118(5):605–16. doi: 10.1007/s00401-009-0581-5.
 24. Munoz-Garcia D, Ludwin SK. Classic and generalized variants of Pick's disease: a clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Ann Neurol* 1984;16(4):467–80.
 25. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, et al. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 2008;115(5):561–75.
 26. Kusaka H, Matsumoto S, Imai T. An adult-onset case of sporadic motor neuron disease with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol* 1990;80(6):660–5.
 27. Kusaka H, Matsumoto S, Imai T. Adult-onset motor neuron disease with basophilic intraneuronal inclusion bodies. *Clin Neuropathol* 1993;12(4):215–8.
 28. Tsuchiya K, Matsunaga T, Aoki M, et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis with posterior column degeneration and basophilic inclusion bodies: a clinical, genetic and pathological study. *Clin Neuropathol* 2001;20(2):53–9.
 29. Hamada K, Fukazawa T, Yanagihara T, et al. Dementia with ALS features and diffuse Pick body-like inclusions (atypical Pick's disease?). *Clin Neuropathol* 1995;14(1):1–6.
 30. Ishihara K, Araki S, Ihori N, et al. An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions. *Neuropathology* 2006;26(5):447–54.
 31. Cairns NJ, Grossman M, Arnolds SE, et al. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 2004;63(8):1376–84.
 32. Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, et al. Distinct pathological subtypes of FTLD-FUS. *Acta Neuropathol* 2011;121(2):207–18. doi: 10.1007/s00401-010-0764-0.
 33. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37(8):806–8.
 34. van der Zee J, Urwin H, Engelborghs S, et al. CHMP2B C-truncating mutations in frontotemporal lobar degeneration are associated with an aberrant endosomal phenotype in vitro. *Hum Mol Genet* 2008;17(2):313–22.
 35. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovicova J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009;73(18):1451–6. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bf997a.
 36. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9orf72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245–56. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011.
 37. Renton AE, Majounie E, Waite A, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72(2):257–68. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.010.
 38. Edwards TL, Scott WK, Almonte C, et al. Genome-wide association study confirms SNPs in SNCA and the MAPT region as common risk factors for Parkinson disease. *Ann Hum Genet* 2010;74(2):97–109. doi: 10.1111/j.1469-1809.2009.00560.x.
 39. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, et al. Association of missense and 59-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393(6686):702–5.
 40. Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, et al. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 1989;8(2):393–9.
 41. van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* 2008;7(10):965–74. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70194-7.
 42. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15(20):2988–3001.
 43. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, et al. Phenotypic variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131(3):732–46. doi: 10.1093/brain/awn012.
 44. Beck J, Rohrer JD, Campbell T, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain* 2008;131(3):706–20. doi: 10.1093/brain/awn320.
 45. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiol Aging* 2009;30(5):739–51.
 46. Bigio EH. C9orf72, the new gene on the block, causes C9FTD/ALS: new insights provided by neuropathology. *Acta Neuropathol* 2011;122(6):653–5. doi: 10.1007/s00401-011-0919-7.
 47. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C-ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):978–88. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70210-2.
 48. Majounie E, Renton AE, Mok K, et al. Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012;11(4):323–30. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70043-1.
 49. Herdewyn S, Zhao H, Moisse M, et al. Whole-genome sequencing reveals a coding non-pathogenic variant tagging a non-coding pathogenic hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 as cause of amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2012;21(11):2412–9. doi: 10.1093/hmg/dd505.
 50. Mori K, Weng SM, Arzberger T, et al. The C9orf72 GGGGCC repeat is translated into aggregating dipeptide-repeat proteins in FTLD/ALS. *Science* 2013;339(6125):1335–8. doi: 10.1126/science.1232927.
 51. Kimonis VE, Fulchiero E, Vesa J, et al. VCP disease associated with myopathy, Paget disease of bone and frontotemporal dementia: review of a unique disorder. *Biochim Biophys Acta* 2008;1782(12):744–8. doi: 10.1016/j.bbdis.2008.09.003.
 52. Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009;65(4):470–3. doi: 10.1002/ana.21612.
 53. Kwiatkowski TJ, Bosco DA, Leclerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323(5918):1205–8. doi: 10.1126/science.1166066.
 54. Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, et al. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2010;74(5):366–71. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc732.
 55. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso SM, et al. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* 2008;71:1220–6. doi: 10.1212/01.wnl.0000319702.37497.72.
 56. Kfoury N, Holmes BB, Jiang H, et al. Transcellular propagation of tau aggregation by fibrillar species. *J Biol Chem* 2012;287(23):19440–51. doi: 10.1074/jbc.M112.346072.
 57. Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, et al. Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain* 2013;136(10):2979–91. doi: 10.1093/brain/awt222.
 58. Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;58(2):198–208.
 59. Liu W, Miller BL, Kramer JH, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2004;62(5):742–8.
 60. Marczyński CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol* 2004;17(4):185–90.
 61. Kramer JH, Jurik J, Sha SJ, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol* 2003;16(4):211–8.
 62. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenotype'. *Curr Opin Neurol* 2010;23(6):628–32. doi: 10.1097/WCO.0b013e318238404309.
 63. Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, et al. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9orf72 hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83(4):358–64. doi: 10.1136/jnnp-2011-301883.
 64. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* 2010;6(2):88–97. doi: 10.1038/nrneurol.2009.216.
 65. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76(11):1006–14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
 66. Snowden JS, Thompson JC, Stopford C, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain* 2011;134(9):2478–92. doi: 10.1093/brain/awr189.
 67. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49(4):425–32.
 68. Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, et al. A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain* 2013;136(8):2619–28. doi: 10.1093/brain/awt163.
 69. Ash S, Evans E, O'Shea J, et al. Differentiating primary progressive aphasia in a brief sample of connected speech. *Neurology* 2013;81(4):329–36. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829c5d0e.
 70. Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology* 2003;61(9):1196–203.
 71. Ioannidis P, Konstantinopoulou E, Maiorini P, et al. The frontotemporal dementias in a tertiary referral center: classification and demographic characteristics in a series of 232 cases. *J Neurol Sci* 2012;318(1–2):171–3. doi: 10.1016/j.jns.2012.04.002.
 72. Espay AJ, Litvan I. Parkinsonism and frontotemporal dementia: the clinical overlap. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):343–9. doi: 10.1007/s12031-011-9632-1.
 73. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2009;117(1):15–8. doi: 10.1007/s00401-008-0460-5.

74. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol* 2007;114(1):5–22.
75. Kovacs GG, Majtenyi K, Spina S, et al. White matter tauopathy with globular glial inclusions: a distinct sporadic frontotemporal lobar degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008;67(10):963–75. doi: 10.1097/NE.0b013e318187a80f.
76. Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, et al. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U vs FTLD-MND. *Neurology* 2005;65(4):645–7.
77. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442(7105):916–9.
78. Farrer MJ, Hulihan MM, Kachergus JM, et al. DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet* 2009;41(2):163–5. doi: 10.1038/ng.293.
79. Aji BM, Medley G, O'Driscoll K, et al. Perry syndrome: a disorder to consider in the differential diagnosis of Parkinsonism. *J Neurol Sci* 2013;330(1–2):117–8. doi: 10.1016/j.jns.2013.04.008.
80. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36(4):377–81.
81. Rutherford NJ, Zhang YJ, Baker M, et al. Novel mutations in TARDBP (TDP-43) in patients with familial amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS Genet* 2008;4(9):e1000193. doi: 10.1371/journal.pgen.1000193.
82. Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;2: 609–22.
83. Ludolph AC, Kassubek J, Landwehrmeyer BG, et al. Tauopathies with parkinsonism: clinical spectrum, neuropathologic basis, biological markers, and treatment options. *Eur J Neurol* 2009;16(3):297–309. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02513.x.
84. Carney RM, Kohli MA, Kunkle BW, et al. Parkinsonism and distinct dementia patterns in a family with the MAPT R406W mutation. *Alzheimers Dement* 2014;10(3):360–5. doi: 10.1016/j.jalz.2013.02.011.
85. Baba Y, Tsuboi Y, Baker MC, et al. The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11(4):205–8.
86. Puschmann A. Monogenic Parkinson's disease and parkinsonism: clinical phenotypes and frequencies of known mutations. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(4):407–15. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.020.
87. Boeve BF, Hutton M. Refining frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17: introducing FTDP-17 (MAPT) and FTDP-17 (PGRN). *Arch Neurol* 2008;65(4):460–4. doi: 10.1001/archneur.65.4.460.
88. Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 2004;24(4):277–95.
89. Fujioka S, Wszolek ZK. Clinical aspects of familial forms of frontotemporal dementia associated with parkinsonism. *J Mol Neurosci* 2011;45(3):359–65. doi: 10.1007/s12031-011-9568-5.
90. Cruts M, Gijssels I, van der Zee J, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442(7105):920–4.
91. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15(20):2988–3001.
92. Le Ber I, Camuza A, Hannequin D, et al. Phenotypic variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;131(3):732–46. doi: 10.1093/brain/awn012.
93. Benussi L, Ghidoni R, Pegioani E, et al. Progranulin Leu271LeufsX10 is one of the most common FTLD and CBS associated mutations worldwide. *Neurobiol Dis* 2009;33(3):379–85. doi: 10.1016/j.nbd.2008.11.008.
94. Moreno F, Indakoetxea B, Barandiaran M, et al. "Frontotemporoparietal" dementia: clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. *Neurology* 2009;73(17): 1367–74. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b82a7.
95. Schofield EC, Halliday GM, Kwok J, et al. Low serum progranulin predicts the presence of mutations: a prospective study. *J Alzheimers Dis* 2010;22(3):981–4.
96. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. *Neurobiol Aging* 2009;30(5):739–51.
97. Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003;54(Suppl 5):S15–9.
98. van Blitterswijk M, DeJesus-Hernandez M, Niemantsverdriet E, et al. Association between repeat sizes and clinical and pathological characteristics in carriers of C9ORF72 repeat expansions (Xpansize-72): a cross-sectional cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12(10):978–88. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70210-2.
99. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, 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. doi: 10.1093/brain/aww004.
100. Smith BN, Newhouse S, Shatunov A, et al. The C9ORF72 expansion mutation is a common cause of ALS/FTD in Europe and has a single founder. *Eur J Hum Genet* 2013;21(11):102–8. doi: 10.1038/ejhg.2012.98.
101. Waldo ML, Gustafson L, Nilsson K, et al. Frontotemporal dementia with a C9ORF72 expansion in a Swedish family: clinical and neuropathological characteristics. *Am J Neurodegener Dis* 2013;2(4):276–86.
102. Friedland RP, Shah JJ, Farrer LA, et al. Behavioral variant frontotemporal lobar degeneration with amyotrophic lateral sclerosis with a chromosome 9p21 hexanucleotide repeat. *Front Neurol* 2012;3:136. doi: 10.3389/fneur.2012.00136.
103. Savica R, Adeli A, Vemuri P, et al. Characterization of a family with c9FTD/ALS associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Arch Neurol* 2012;69(9):1164–9. doi: 10.1001/archneurol.2012.772.
104. Yeh TH, Lai SC, Weng YH, et al. Screening for C9orf72 repeat expansions in parkinsonian syndromes. *Neurobiol Aging* 2013;34(4):1311.e3–4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.09.002.
105. Lindquist SG, Duno M, Batbayli M, et al. Corticobasal and ataxia syndromes widen the spectrum of C9ORF72 hexanucleotide expansion disease. *Clin Genet* 2013;83(3):279–83. doi: 10.1111/j.1399-0004.2012.01903.x.
106. Arvanitakis Z. Update on frontotemporal dementia. *Neurologist* 2010;16(1):16–22. doi: 10.1097/NRL.0b013e3181b1d5c6.
107. Gydesen S, Brown JM, Brun A, et al. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology* 2002;59(10):1585–94.
108. Stokholm J, Teasdale TW, Johannsen P, et al. Cognitive impairment in the preclinical stage of dementia in FTD-3 CHMP2B mutation carriers: a longitudinal prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84(2):170–6. doi: 10.1136/jnnp-2012-303813.
109. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36(4):377–81.
110. Spina S, Van Laar AD, Murrell JR, et al. Phenotypic variability in three families with valosin-containing protein mutation. *Eur J Neurol* 2013;20(2):251–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03831.x.
111. van der Zee J, Pirici D, Van Langenhove T, et al. Clinical heterogeneity in 3 unrelated families linked to VCP p.Arg159His. *Neurology* 2009;73(8):626–32. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b389d9.
112. Mehta SG, Khare M, Ramani R, et al. Genotype-phenotype studies of VCP-associated inclusion body myopathy with Paget disease of bone and/or frontotemporal dementia. *Clin Genet* 2013;83(5):422–31. doi: 10.1111/cge.12000.
113. Chan N, Le C, Shieh P, et al. Valosin-containing protein mutation and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):107–9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.07.006.
114. Rayaprolu S, Fujioka S, Traynor S, et al. TARDBP mutations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19(3):312–5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.11.003.
115. Mosca L, Lunetta C, Tarlarini C, et al. Wide phenotypic spectrum of the TARDBP gene: homozygosity of A382T mutation in a patient presenting with amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, and frontotemporal lobar degeneration, and in neurologically healthy subject. *Neurobiol Aging* 2012;33(8):1846.e1–4. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.01.108.
116. Kwiatkowski TJ, Bosco DA, LeClerc AL, et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323(5918):1205–8. doi: 10.1126/science.1166066.
117. Gao K, Zheng W, Deng X, et al. Genetic analysis of the fused in sarcoma gene in Chinese Han patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(1):119–21. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.09.010.
118. Labbe C, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza A, et al. Investigating FUS variation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20(Suppl 1):S147–9. doi: 10.1016/S1553-8020(13)70035-X.
119. Van Langenhove T, van der Zee J, Van Broeckhoven C. The molecular basis of the frontotemporal lobar degeneration - amyotrophic lateral sclerosis spectrum. *Ann Med* 2012;44(8):817–28. doi: 10.3109/07853890.2012.665471.
120. Boroni B, Benussi A, Archetti S, et al. CSF p-tau181/tau ratio as biomarker for TDP pathology in frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015;16(1–2):86–91. doi: 10.3109/21678421.2014.971812.
121. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011;122(1):111–3. doi: 10.1007/s00401-011-0845-8.