



## Artículo Original

# Demencia frontotemporal: descripción clínica, neuropsicológica e imaginológica

Frontotemporal dementia: clinical, neuropsychological, and neuroimaging description

Juan Carlos Rivas Nieto

Jefe departamento de Psiquiatría, profesor asistente Universidad del Valle; Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili

Rivas NJC. *Frontotemporal dementia: clinical, neuropsychological, and neuroimaging description. Colomb Med. 2014; 45(3): 122-6.*

© 2014 Universidad del Valle. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente se acrediten.

### Historia:

Recibido: 19 abril 2014

Revisado: 27 junio 2014

Aceptado: 9 octubre 2014

### Palabras clave:

Demencia de inicio temprano, Imagen cerebral, pruebas neuropsicológicas, deterioro funcional rápido, diagnóstico diferencial, preservación de praxias.

### Keywords:

Young onset dementia, brain imaging, neuropsychological testing, rapid functional decline, differential diagnosis, praxis preservation

### Resumen

**Objetivo:** Describir la relación entre los hallazgos clínicos, neuropsicológicos e imagenológicos en un grupo de pacientes con el diagnóstico de DFT.

**Métodos:** Se revisaron las historias clínicas, pruebas cognitivas e imágenes cerebrales estructurales y de perfusión de 21 pacientes del Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Cali, Colombia.

**Resultados:** El promedio de edad fue de 59.8 años, el tiempo de evolución de la enfermedad fue de 2.7 años, la variante más frecuente fue la comportamental, la alteración más frecuente en la RMN fue la atrofia frontotemporal y en el SPECT fue la hipoperfusión frontotemporal. El hallazgo más importante fue el rendimiento normal del 61.9% de los pacientes en pruebas de praxis, la cual se relacionó con alteración en la perfusión temporo parietal en el SPECT ( $p < 0.02$ ). El minimal ni el clox sirvieron como pruebas de tamizaje

### Abstract

**Objetivo:** To describe the relation between the clinical, neuropsychological, and brain imaging findings in a group of patients with fronto temporal dementia.

**Methods:** A sample of 21 patients was collected, and their charts, cognitive profiles, and brain images were reviewed; all patients were evaluated as outpatients at the Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, in Cali, Colombia.

**Results:** The mean age was 59.8 years old, the time elapsed between the beginning of the symptoms and the diagnosis was 2.7 years, the more frequent variant was the behavioral one, the main alteration at the magnetic resonance imaging was the frontotemporal atrophy, and the more frequent alteration on the brain SPECT was the frontotemporal hypo perfusion. On the cognitive evaluation the main finding was the normal scoring in praxis, which was related to a temporo parietal hypo perfusion at the brain SPECT ( $p < 0.02$ ). Minimal either CLOX were useful as screening tests.

## Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa que afecta los lóbulos frontal y temporal que cursa con alteraciones de la memoria, el lenguaje y el comportamiento<sup>1</sup>. La prevalencia oscila entre un 15 y un 22 por 100,000 habitantes y la incidencia entre el 2.7 y el 4.1 por 100,000 habitantes<sup>2</sup> y es considerada una demencia de inicio temprano. Un 20-25% de los casos ocurren en mayores de 65 años<sup>1-2</sup>.

La sobrevida en la DFT se ha estimado entre 6 y 11 años desde el inicio de los síntomas, y de 3 a 4 años desde el momento del diagnóstico<sup>2</sup>, que es menor comparado con la enfermedad de Alzheimer. Trae consecuencias socioeconómicas serias cuando se presenta a edad temprana<sup>2</sup>. La presencia de síntomas de neurona motora superior está asociada con una mortalidad temprana<sup>2</sup>.

La DFT se clasifica, de acuerdo a los criterios de Neary *et al.*, en tres subtipos: variante comportamental de DFT (vcDFT), variante semántica (vsDFT) y la afasia primaria progresiva (APP)<sup>3-4</sup>. La variante comportamental de DFT (vcDFT) es más común en hombres, y la afasia primaria progresiva (APP) es más frecuente en mujeres<sup>1-2</sup>; no se conoce la razón para esta distribución.

### \*Autor de correspondencia:

Juan Carlos Rivas Nieto. Jefe del departamento de Psiquiatría, profesor asistente Universidad del Valle; Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle, Fundación Valle del Lili. Email: jcrn12@gmail.com

El diagnóstico diferencial es complejo debido a que otros tipos de demencia comparten los mismos síntomas<sup>4</sup>. Lamarre *et al.*, sugirieron nuevos criterios diagnósticos para la vcDFT, los cuales han demostrado ser consistentes en estudios recientes<sup>5</sup>. Sin embargo, se espera que estos criterios sean redefinidos a medida que se entienda mejor la fisiopatología de la enfermedad y que los avances en las neuroimágenes permitan establecer con más precisión las lesiones que ocasionan los síntomas<sup>1</sup>.

La variante comportamental es la más común de las DFT<sup>6</sup>. Hay un deterioro gradual de la función ejecutiva y de la personalidad, mientras la habilidad visuo espacial se afecta en estadios avanzados de la enfermedad<sup>7</sup>. La alteración más llamativa de las DFT es el cambio en la personalidad asociado con apatía o desinhibición<sup>1</sup>; a medida que la enfermedad progresa, se afecta la higiene personal y el control de esfínteres<sup>8</sup>, seguidos por actos sociopáticos, automatismos, cambios en el patrón de alimentación e hiperoralidad<sup>8-10</sup>. En las pruebas neuropsicológicas hay déficit en la función ejecutiva y la memoria de trabajo, así como también violación de las reglas y confabulación durante la valoración<sup>4-11</sup>.

La variante semántica o temporal de DFT, se caracteriza por una afasia nominal y cambios comportamentales, en la presencia de una degeneración asimétrica de los lóbulos temporales<sup>11</sup>. En los pacientes con atrofia temporal izquierda, hay una pérdida del significado semántico de ciertas palabras, objetos y conceptos, conservando la fluidez, sintaxis y prosodia<sup>12-14</sup>. En las pruebas neuropsicológicas, hay un pobre desempeño en las tareas de asociación de imágenes con palabras, mientras que la memoria episódica, habilidades visuo espaciales y la función ejecutiva están relativamente intactas<sup>13</sup>.

En pacientes con predominio de atrofia temporal derecha, hay un síndrome comportamental similar al del vcDFT<sup>12,13</sup>. Pueden haber desórdenes compulsivos, alteraciones de la alimentación y alteraciones del sueño, pérdida de peso y disfunción sexual<sup>12,14,15</sup>.

En la afasia primaria progresiva, hay un compromiso tanto de los aspectos fonológicos como de los sintácticos del lenguaje<sup>4,14</sup>. Hay apraxia del lenguaje, agramatismo y anomia leve<sup>14</sup>. La comprensión para estructuras sintácticas complejas está alterada, mientras para palabras simples está conservada. Al examen neurológico es posible encontrar parálisis supranuclear, signos de parkinsonismo y apraxia de extremidades. Las pruebas neuropsicológicas revelan déficit leves en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva, mientras la memoria episódica y la función visuo espacial se encuentran relativamente conservadas.

Las pruebas neuropsicológicas son útiles para distinguir las DFT de otros tipos de demencia como la enfermedad de Alzheimer (EA)<sup>16</sup>. Los resultados en estas pruebas varían dependiendo del síndrome clínico, sin embargo la principal alteración consiste en la memoria de trabajo y en la función ejecutiva<sup>13,15</sup>.

Las neuroimágenes dan información tanto de la estructura como de la función cerebral. Estas técnicas han permitido mejorar el diagnóstico diferencial de DFT y aportan más información sobre signos de los diferentes síndromes de DFT<sup>16</sup>. La resonancia magnética nuclear (RMN) permite distinguir el grado de atrofia de la sustancia gris, mientras que la tomografía por emisión de fotón

único (SPECT) y la tomografía de emisión de positrones (PET) permiten visualizar la perfusión y el metabolismo en diferentes áreas cerebrales respectivamente<sup>17</sup>; los patrones de anormalidad dependen de los diferentes síndromes clínicos.

En relación a la vcDFT, se ha encontrado que en estadios tempranos de la enfermedad, predomina una alteración en estructuras frontales y la ínsula y, a medida que progresan los síntomas, la atrofia se extiende hacia estructuras posteriores como los lóbulos temporal y parietal<sup>18</sup>. En la vsDFT, se observa una atrofia e hipometabolismo asimétrico de los lóbulos temporales, principalmente la región anterior y posterior, el córtex peririnal, el hipocampo y la amígdala<sup>19,20</sup>. La APP presenta un patrón similar, sin embargo el lado izquierdo es el más afectado, así como la región postero-superior del lóbulo temporal y la región inferior de los lóbulos parietales<sup>20,21</sup>.

El diagnóstico de la DFT no es una tarea fácil debido a que comparte síntomas con otros síndrome demenciales. Por este motivo es necesaria una correlación entre los hallazgos clínicos, el desempeño en las pruebas neuropsicológicas. Los resultados de imágenes pueden ayudar a mejorar el diagnóstico de DFT y diferenciar entre los diferentes síndromes de DFT.

En este estudio se describe los hallazgos clínicos, neuropsicológicos e imagenológicos en un grupo de pacientes con el diagnóstico de DFT, haciendo énfasis en los hallazgos que podrían permitir la diferenciación de este grupo de pacientes de aquellos aquejados con otros tipos de demencias.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes que consultaron al Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle en Cali, Colombia en el período comprendido entre los años 2005 y 2013 con diagnóstico de DFT con base en los criterios de Neary *et al.*<sup>4</sup>. Se seleccionaron los pacientes que contaron con imágenes diagnósticas y a quienes se les realizó pruebas neuropsicológicas.

En todos los casos, se recolectaron datos demográficos, lateralidad, tipo de DFT (vcDFT y APP), síntoma principal del cuadro clínico (alteración en el comportamiento, en la memoria o ambos) y comorbilidad con síntomas psicóticos depresivos de acuerdo al examen mental. Como métodos de tamizaje de la función cognitiva se usaron el Mini-mental state examination (MMSE)<sup>22</sup> y el Clock Drawing Executive Test (CLOX)<sup>23</sup>. Se evaluó la morfología cerebral a través de la tomografía computarizada (CAT), resonancia magnética nuclear (RMN) haciendo uso de un Siemens Magnetom (SP 63 de 1.5 Telsa), y el flujo sanguíneo cerebral (SPECT) con HMPAO (haciendo uso de GE gamma, cámara infinia, estación de procesamiento Celerix).

El estudio fue aprobado y supervisado por el Comité de Bioética del Hospital Psiquiátrico Universitario del Valle. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado por un familiar o acudiente.

Las variables se analizaron con medidas de tendencia central y de dispersión. En ambos casos se tuvo en cuenta un intervalo de confianza del 95%. Se elaboraron tablas para entrecruzamiento

de variables y se aplicó la prueba del Chi<sup>2</sup> en búsqueda de una asociación entre las diferentes variables. El procesamiento estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS<sup>®</sup> versión 15.

## Resultados

Se evaluaron 21 pacientes (10 mujeres), con una edad de 59.8 años (IC: 44.0-75.6). El tiempo de evolución (EVOL) fue de 2.7 años (IC: 1.8-3.6), todos los pacientes fueron diestros.

La variante más frecuente de demencia encontrada fue la comportamental (n= 16), seguido por la afasia primaria progresiva (n= 4), y la semántica (n= 1). El síntoma de inicio más prevalente fue la alteración en la memoria (42.9%). El 47.6% de los pacientes cursó con síntomas depresivos (tristeza, llanto fácil, ideas de desesperanza, futilidad, culpa, alteraciones en el patrón del sueño, alteración en el apetito). Hubo evidencia de síntomas psicóticos (alteraciones en el comportamiento, delirios o alucinaciones) en el 23.8 % de los pacientes. Se obtuvo el dato del MMSE en el 52.4% de la muestra, con resultados entre los límites normales (entre 25 y 30). En el CLOX se encontró alteración en 10 pacientes (47.6%) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Descripción de las variables clínicas.

	Variable	n	%
Tipo	bvDFT	16	76.2
	PPA	4	19.0
	SV-PPA	1	4.8
Sx. Inicio	Ambos	7	33.3
	Comportamiento	5	23.8
	Memoria	9	42.9
Sx. Depresivos		10	47.6
Psicosis		5	23.8
MMSE	10 a 14	3	14.3
	20 a 24	3	14.3
	25 a 30	5	23.8
	NO	10	47.6
CLOX	Alterado	10	47.6

bvFTD: variante comportamental de DFT. PPA: Afasia primaria progresiva. SV-PPA: variante semántica de afasia primaria progresiva. NO: no disponible. MMSE: Mini-mental state examination. CLOX: Clock Drawing Executive Test

En el estudio de imágenes, el TAC fue anormal en el 52.4% de los pacientes; siendo la atrofia cortical, la anormalidad más frecuente (38.1%). En la RMN se encontró atrofia frontal y temporal en un 57.1% de los pacientes (n= 12), seguido por esclerosis temporal bilateral, múltiples hiperintensidades y normal. Con el SPECT, se observó que la mayoría de los pacientes presentaron hipoperfusión fronto temporal (42.9%). El 71.4% de los evaluados presentó un EEG normal (Tabla 2).

En las pruebas neuropsicológicas, se observó que las praxias (evaluadas a través del dibujo espontáneo con la prueba del reloj, copia de figuras planas y tridimensionales del Adden brooke's Cognitive Examination- ACE y de la figura compleja de Rey Osterrieth) fueron normales en más de la mitad de los pacientes evaluados (62%). Las gnosias, el cálculo, el lenguaje, la atención, las funciones ejecutivas y la memoria fueron anormales en la mayoría

**Tabla 2.** Descripción de las variables de imagen.

	Variable	n	%
TAC	Hidrocefalia	1	4.8
	Normal	10	47.6
	Atrofia	8	38.1
	Cambios vasculares	2	9.5
RMN	Atrofia frontal y temporal	12	57.1
	Esclerosis temporal bilateral	1	4.8
	Múltiples hiperintensidades	1	4.8
	Normal	7	33.3
SPECT	Hipoperfusión:		
	frontotemporal	9	42.9
	temporal bilateral	8	38.1
	temporoparietal	4	19.0
EEG	Anormal	6	28.6
	Normal	15	71.4

CAT: tomografía computarizada. RMN: resonancia magnética nuclear. SPECT: flujo sanguíneo cerebral. EEG: Electroencefalograma

de los valorados. Se encontró relación positiva entre la alteración de la praxis y un patrón de hipoperfusión temporo parietal en los estudios de SPECT (Tabla 3).

Los hallazgos de las imágenes SPECT se relacionaron con los síntomas depresivos (Chi<sup>2</sup>= 7.25, p= 0.027). Los cambios atróficos en RMN mostraron relación con el tipo de DFT (Chi<sup>2</sup>= 21.69, p= 0.0014). No se encontró ninguna otra asociación entre los hallazgos en las imágenes, la clínica y las pruebas neuropsicológicas (Tablas 4 y 5).

## SPECT

En las pruebas neuropsicológicas se encontró una prevalencia de resultados normales de 61.9%, las alteraciones de anormalidad se describieron en todos los elementos a excepción de la praxis.

## Discusión

El diagnóstico de las DFT es complejo y generalmente es tardío. Cuando se hace este diagnóstico, el paciente ha consultado a diversos especialidades médicas (internista, neurólogo, psiquiatra) y ha sido sometido a diversos exámenes y tratamientos sin éxito. Esto explica la corta sobrevida, una vez el diagnóstico es hecho<sup>2</sup>.

La muestra estuvo constituida, principalmente, por individuos menores de 65 años, lo cual está dentro de lo esperado; las DFT constituyen una de las causas importantes de demencia de inicio

**Tabla 3.** Representación de las variables neuropsicológicas.

Evaluación neuropsicológica	Anormal (%)
Praxias	38
Gnosias	52
Calculo	62
Lenguaje	81
Atención	86
Memoria	90
Función ejecutiva	90

**Tabla 4.** Tabla de contingencia entre tipo DFT y RMN.

Variable de imagen	Variable	Tipo			Total	Chi <sup>2</sup>	p value
		bvDFT	PPA	SV-PPA			
RMN	Atrofia frontal y temporal	10	2	0	12	21.69	0.0014
	Esclerosis temporal bilateral	1	0	0	1		
	Múltiples hiperintensidades	0	0	1	1		
	Normal	5	2	0	7		

bvFTD: variante comportamental de DFT, PPA: Afasia primaria progresiva, SV-PPA: variante semántica de afasia primaria progresiva, RMN: resonancia magnética nuclear

temprano y es uno de los diagnósticos diferenciales obligados en pacientes con cuadros demenciales que se presentan antes de los 65 años de edad<sup>24</sup>.

El tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico (2.7 años) da cuenta de la rápida evolución del deterioro descrito en este tipo de demencia. Es posible que dado que la alteración de la memoria es un síntoma tardío de la enfermedad, los síntomas afectivos y del comportamiento sean tolerados por la familia y solo las alteraciones más llamativas en este último, tales como la desinhibición o la apatía, obliguen a la consulta.

Las pruebas de tamizaje fueron normales en la mayor parte de los pacientes. Tanto el MMSE como el CLOX, cuando se obtuvieron, estuvieron en rangos normales, lo cual está de acuerdo con las características clínicas de las DFT. Estos métodos de tamizaje, útiles en las demencias de inicio tardío, como la enfermedad de Alzheimer, pierden validez en las DFT y son reemplazadas por el alto grado de sospecha clínica y el uso de las ayudas paraclínicas.

La presencia de síntomas depresivos pueden constituirse en el síntoma inicial de la enfermedad, como en la muestra del estudio. Casi la mitad de los pacientes se presentaron con síntomas depresivos, medidos tanto con parámetros clínicos como con la escala de depresión de Yesavage<sup>25</sup>. Los síntomas clínicos de

**Tabla 5.** Tabla de contingencia entre SPECT y síntomas depresivos.

Variable (Hipoperfusión)	Sx. depresivos		Total	Chi <sup>2</sup>	p value
	No	Si			
	frontotemporal	2			
SPECT temporal bilateral	5	3	8		
temporoparietal	4	0	4		

SPECT: tomografía por emisión de fotón único

la depresión a menudo son difíciles de diferenciar de aquellos asociados a las DFT, ya que algunos de ellos, tales como la apatía y el aislamiento social, pueden confundirse con la tristeza y la anhedonia presentes en los cuadros depresivos. Esto conlleva a que los pacientes a menudo son sometidos a varios ciclos de antidepressivos, pensando en que se trata de casos de depresiones resistentes al tratamiento con la consiguiente tardanza en el diagnóstico de la demencia. Factores como la sospecha clínica, la falta de respuesta a los antidepressivos, la ausencia de los síntomas cognitivos que suelen acompañar a la depresión y las alteraciones

en las pruebas neuropsicológicas y en las imágenes cerebrales se constituyen en elementos valiosos en el diagnóstico diferencial.

En el grupo de pacientes evaluados, la desinhibición no fue un síntoma importante. Esto es llamativo, máxime cuando la mayoría de los pacientes presentaron la variante comportamental de la demencia. Esto podría ser explicado porque los pacientes tenían más síntomas aparentemente depresivos, donde prima la apatía que también se constituye en un síntoma del comportamiento. De nuevo entonces, surge la presencia de síntomas aparentemente depresivos como un factor de confusión y como un elemento que ofrece dificultad en la aproximación diagnóstica.

El principal hallazgo del estudio es que el rendimiento de los pacientes en la praxis fue normal en la mayoría de la muestra, aspecto que no había sido reportado en estudios anteriores<sup>1,3,8</sup>. Adicionalmente, el desempeño en la praxis se asoció a un patrón de hipoperfusión temporal y parietal, hallazgo que alcanzó significancia estadística. Esta observación puede ser explicada acorde a la importancia del lóbulo parietal en esta función y la posibilidad de que las conexiones entre los lóbulos frontales y temporales con los parietales estén relativamente conservadas en este grupo de pacientes o que la afectación se dé de manera tardía. Se requiere de un tamaño de muestra mayor para corroborar este hallazgo.

La mirada retrospectiva que permite el estudio da cuenta como, la sospecha clínica se constituye en un factor primordial en el diagnóstico temprano de las DFT. Es así como, la presencia de síntomas ansiosos, depresivos, psicóticos y las alteraciones en el comportamiento de *novo* en pacientes adultos, deben alertar al clínico sobre la posibilidad de un factor orgánico como agente etiológico. Con esa sospecha en mente, la poca respuesta a las medicaciones antidepressivas y la presencia de los síntomas descritos por Neary y Lamarre obligan a buscar la posibilidad de una DFT<sup>3</sup>. Finalmente, el diagnóstico de las DFT requiere el uso conjunto de la sospecha clínica, las pruebas neuropsicológicas, la imagen estructural y la funcional. La conjunción de estos elementos permiten llegar al diagnóstico con mayor precisión de uno de los tipos de demencia de peor pronóstico no solo por la rapidez en su progresión sino, especialmente por su edad de presentación.

Las principales limitaciones de este estudio son su naturaleza retrospectiva, el no tener un grupo control y el pequeño tamaño de la muestra. Actualmente estamos diseñando un estudio prospectivo, sin embargo debido a la baja prevalencia de esta patología se requiere diseñar un estudio multicéntrico.

**Conflicto de interes:**

Los autores no tienen ningún conflicto de interes.

**Referencias**

1. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(2): 130–7.
2. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review. Frontotemporal dementia. *Br Med J*. 2013; 347: f4827.
3. Van der Zee J, Slegers K, Van Broeckhoven C. The Alzheimer disease–frontotemporal lobar degeneration spectrum. *Neurology*. 2008; 71(15): 1191–7.
4. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, *et al*. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998; 51(6): 1546–54.
5. Lamarre AK, Rascovsky K, Bostrom A, Toofanian P, Wilkins S, Sha SJ, *et al*. Interrater reliability of the new criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013; 80(21): 1973–7.
6. Pelicano PJ, Massano J. Clinical, genetic and neuropathological features of frontotemporal dementia: an update and guide. *Acta Med Port*. 2013; 26(4): 392–401.
7. Huey ED, Goveia EN, Paviol S, Pardini M, Krueger F, Zamboni G, *et al*. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology*. 2009; 72(5): 453–9.
8. Mendez MF, Shapira JS, Miller BL. Stereotypical movements and frontotemporal dementia. *Mov Disord*. 2005; 20(6): 742–5.
9. Miller BL, Darby A, Benson DF, Cummings JL, Miller MH. Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with fronto-temporal dementia. *Br J Psychiatry*. 1997; 170: 150–4.
10. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2002; 73(4): 371–6.
11. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005; 4(11): 771–80.
12. Rascovsky K, Salmon DP, Ho GJ, Galasko D, Peavy GM, Hansen LA, *et al*. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 2002; 58(12): 1801–8.
13. Thompson SA, Patterson K, Hodges JR. Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*. 2003; 61(9): 1196–203.
14. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, *et al*. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004; 55(3): 335–46.
15. Rankin KP, Kramer JH, Miller BL. Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol*. 2005; 18(1): 28–36.
16. Rohrer JD, Rosen HJ. Neuroimaging in frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013; 25(2): 221–9.
17. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Von Cramon DY. Neural networks in frontotemporal dementia--a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2008; 29(3): 418–26.
18. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*. 2007; 6(11): 1004–14.
19. Davies RR, Scahill VL, Graham A, Williams GB, Graham KS, Hodges JR. Development of an MRI rating scale for multiple brain regions: comparison with volumetrics and with voxel-based morphometry. *Neuroradiology*. 2009; 51(8): 491–503.
20. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, *et al*. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008; 71(16): 1227–34.
21. Rohrer JD, Ridgway GR, Crutch SJ, Hailstone J, Goll JC, Clarkson MJ, *et al*. Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage*. 2010; 49(1): 984–93.
22. Folstein M, Folstein S, McHugh P. “Mini-mental state”: A practical method for grading the clinician. *J Psych Res*. 1975; 12: 129–133.
23. Royall D, Cordes J, Polk M. CLOX: an executive clock drawing task. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1998; 64: 558–94.
24. Kuruppu D, Matthews B. Young onset dementia. *semin Neurol*. 2013; 33: 365–85.
25. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull*. 1988; 24(4): 709–11.