LEA TENENHOLZ GRINBERG

**Estendendo o espectro das degenerações lobares
frontotemporais: revisão de uma série
clinicopatológica de 833 de demências**

**Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de doutor em Ciências.**

Área de Concentração: Patologia

Orientador: Prof. Dr. Wilson Jacob Filho

São Paulo

2006

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho especialmente à minha família que nunca mediu esforços para me propiciar o ambiente e encorajamento necessários para meu desenvolvimento pessoal e profissional

Aos meus carinhosos pais Norma e Sérgio e á minha irmã Tânia. Para tentar resumir tudo o fazem por mim, só tenho a dizer que sou muito afortunada.

Aos meus queridos avós maternos Szjandla e Mechum, que tiveram que se reergueram após inúmeras perdas. Devo a eles um grande exemplo de perseverança e fé.

Aos meus queridos avós paternos Bertha e Abrahão que tiveram uma grande contribuição no caminho que sigo hoje. Sem dúvida, eles são grande fonte de inspiração.

Ao Tio Moishe e a Tia Clarita, meu terceiro par de avós.

Ao querido Giovanni pelo apoio, incentivo e consolo nas horas difíceis.

Além da minha família, gostaria de dedicar este trabalho também a algumas pessoas que generosamente contribuem para minha formação e desenvolvimento pessoal.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Wilson Jacob Filho, minha gratidão por ter me aceito como aluna, pela orientação e incentivo constantes.

Ao Prof. Dr. Helmut Heinsen, meu eterno reconhecimento por mesmo tão de longe estar inexplicavelmente tão perto. Devo a ele grande parte do que sei do misterioso cérebro. Kairos!

A inestimável Profa. Dra. Rivka Ravid, que também está longe, mas não poderia ser mais carinhosa e estimuladora

AGRADECIMENTOS

Por uma felicidade será difícil agradecer a todos que contribuíram para a conclusão deste estudo.

Ao Prof. Dr. Paulo H. N. Saldiva por todas as oportunidades, sugestões e incentivos durante os últimos anos.

Ao Prof. Dr; Gyorgy M.. Bohm, cujo exemplo e atenção muito contribuem para guiar meus caminhos acadêmicos.

Aos Profs. Carlos Augusto Pasqualucci, Ricardo Nitri e Sérgio Rosenberg pela confiança depositada em mim.

Aos Dr. José Marcelo Farfel, Enf. Renata Eloah de Lucena Ferretti e Ft. Renata Leite que se tornaram mais do que colegas de trabalho. Verdadeiros amigos.

Ao Sr. Ruberval da Silva, um dos maiores contribuidores para o desenvolvimento do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral.

A todos os pesquisadores e funcionários do Alzheimer Disease Research Center da Washington University, em especial aos Profs. Drs. Nigel Cairns, Ben Tu, John Morris e Tom Meuser e a Deborah Carter pela excelente acolhida, apoio e confiança durante o tempo em que passei naquele serviço.

Aos médicos e funcionário do Serviço de Verificação de Óbitos da capital, cuja colaboração constante é a base de nossos projetos.

A todos os funcionários do Departamento de Patologia da FMUSP. Pelas incontáveis colaborações, auxílios e disponibilidade.

A todos os alunos do Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral por todo o engajamento que muito contribui para as conquistas de nossos projetos.

Aos familiares dos pacientes que tornaram essa pesquisa possível.

PREÂMBULO

Antes de relacionar o estudo em demências frontotemporais com o estudo do envelhecimento cerebral, cabe discorrer em poucas palavras como esse processo foi amadurecido.

Minha escolha pela carreira médica ocorreu muito cedo, em torno dos 10 anos. Entretanto, antes disso, como toda criança eu tive alguns sonhos de profissão. Por um curto período de tempo eu quis ser artista de circo e também astronauta. Porém uma das lembranças mais precoces que tenho é de querer ser cientista.

Quando decidi estudar medicina, eu já tinha muito claro em minha mente, que queria me dedicar ao estudo das doenças neurodegenerativas. Minha avó paterna, Berta, se aproveitou dessa minha vontade para me convencer a aprender inglês. Por mais de um ano, três vezes por semana, nós nos reuníamos após o almoço para que eu lesse trechos de um livro chamado “Brain”.

Sendo assim, ao ingressar no curso de medicina, na Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, eu estava convicta de que iria me especializar em neurologia. Procurei me envolver em atividades voltadas para acadêmicos neste departamento desde o princípio. Para minha desagradável surpresa, as doenças neurodegenerativas, principalmente as demências, eram consideradas uma área secundária, visto o número de pacientes com cefaléias ou acidentes cerebrovasculares que ocupavam quase todo o tempo dos neurologistas. Sem me dar por vencida, frequentei alguns outros departamentos como o de Neurocirurgia e Psiquiatria, a fim de observar como essas doenças eram encaradas nestes lugares. Por fim, acabei me interessando pela Geriatria e, até o início do 6º ano, eu era uma

candidata a vaga de residência em Clínica Médica para posterior especialização em Geriatria.

Durante essas idas e vindas no curso médico, conheci a Profa. Dra. Carmen Lúcia Penteado Lancellotti, que na época era chefe do Departamento de Patologia e do serviço de Neuropatologia. Vagarosamente também fui me interessando pela patologia. Mas ora, ninguém entra na faculdade imaginando-se um futuro patologista. É até difícil explicar aonde um patologista atua. Portanto, eu tinha uma grande resistência em sequer pensar na patologia como carreira. Essa resistência só foi vencida no mês que me inscrevi para o concurso de Residência Médica

Já na FMUSP, a partir de 2002, me entusiasmei pela patologia desde o começo e conforme o tempo foi passando estava cada vez mais fascinada por algumas áreas da patologia, principalmente pela Patologia Geral.

Ao final do segundo ano de residência, fomos informados que o MEC havia suspenso as bolsas de residência para os considerados anos opcionais, que incluía o terceiro ano de residência em patologia.

O Prof. Saldiva que sempre priorizou o ensino e tradicionalmente se envolve com problemas dos alunos, explícito por todas as homenagens que recebe anualmente, se prontificou imediatamente a resolver nossa situação. Uma das primeiras questões que ele fez, um a um, foi quais eram nossos planos para o futuro.

Nessa reunião, expressei minha vontade de iniciar o doutorado. O Prof. Saldiva não só concordou com a idéia, mas ao saber que meu interesse era de estudar envelhecimento, me recomendou procurar o Prof. Wilson Jacob Filho, professor de geriatria do Departamento de Clínica Médica.

Um grande amigo de alguns anos, José Marcelo Farfel, residente de Geriatria na FMUSP me apresentou ao professor Wilson. Para a minha surpresa, o Professor Wilson aceitou me orientar, mesmo sem me conhecer previamente.

Agora, só faltava decidir o tema.

Foi neste momento que meu sonho de criança veio a tona. O tema escolhido foram os marcadores neuropatológicos no envelhecimento cerebral. A pergunta seria “Qual a linha divisória entre envelhecimento normal ou senescência e neurodegeneração nas formas iniciais?”

O que parecia ser o passo mais difícil, a escolha da pergunta, se tornou fácil quando começamos a considerar quais métodos poderíamos usar para responder essa pergunta. Foi quando o Prof. Saldiva resolveu a questão ao sugerir que coletássemos 1000 cérebros através do Serviço de Verificação de Óbitos da Capital, que funciona no prédio da FMUSP. O SVOC congrega todas as autópsias de causas naturais ocorridas na cidade de São Paulo. Uma média de 14000 autópsias é realizada por ano.

Idéia brilhante, execução complexa.

- Quem iria coletar os casos?
- Como iríamos acessar o status clínico e funcional do indivíduo, a fim de podermos comparar o normal com o patológico?
- Essas informações seriam confiáveis?
- A família seria capaz de responder a um questionário ou alguém deveria ficar de plantão no SVOC para entrevistá-las?
- Quem apresentaria o Termo de Consentimento?
- Haveria cooperação do SVO?

Nessa mesma época, conheci a enfermeira Renata Eloah Ferretti através do Prof. Wilson. Renata tinha uma formação em gerontologia e estava interessada em prosseguir seus estudos em demência. Renata chegou na hora certa e assumiu a investigação clínica e funcional.

Para me ajudar na coleta e fixação dos encéfalos contei com a ajuda do Sr. Gerson, técnico experiente do Departamento de Patologia. O Prof. Sérgio Rosemberg, chefe da disciplina de neuropatologia, me orientou em como proceder.

Tudo isso ocorreu entre outubro de 2003 e abril de 2004.

De lá para cá, nosso pequeno projetinho cresceu graças ao empenho e dedicação de todos os membros do grupo. Juntaram-se a nós, os Prof. Ricardo Nitrini, chefe do ambulatório de demências do Departamento de Neurologia da FMUSP e o Prof. Carlos Augusto Pasqualucci, patologista cardiovascular e Diretor do SVO. O grupo de pós-graduandos também cresceu. Juntaram-se a Renata e eu, José Marcelo Farfel e Renata Leite. Essas nove pessoas citadas constituem o Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral (GEEC), cujos projetos de pesquisa são desenvolvidos, a partir de 2006, em uma área própria dentro do novo Laboratório de Fisiopatologia no Envelhecimento da FMUSP, chefiado pelo Prof. Wilson.

Finalizado este preâmbulo sobre o surgimento e desenvolvimento do GEEC, devo voltar aos motivos que me levaram a estudar de forma mais detalhada as demências frontotemporais (DFT).

Visto que o estudo em neuropatologia do envelhecimento era incipiente na FMUSP, por orientação do Prof. Saldiva e do Prof. Wilson, fiz estágios em laboratórios nos quais eu pude aprender métodos atuais para o estudo de mecanismos de envelhecimento celular e neurodegeneração, além de me interar com

outros pesquisadores da área. Em 2004 realizei estágios em alguns laboratórios de ciências básicas em São Paulo e no Rio de Janeiro.

A partir do conhecimento que adquiri nesses estágios, nos quais fui muito bem recebida, juntamente com a carinhosa orientação da Profa. Rivka Ravid veio a certeza de que eu deveria estagiar no exterior, em grupos de estudos congêneres ao nosso. A Prof. Rivka Ravid é Diretora do Banco de Cérebros da Holanda e visitou nosso serviço em 2004

Portanto, em abril de 2005, participei de um curso de neuroestereologia na Holanda e fiz um pequeno estágio no Banco de Cérebros em Amsterdã.

Nesse mesmo curso de neuroestereologia, conheci um dos palestrantes Prof. Helmut Heinsen. Em agosto, em uma viagem a Alemanha, tive a oportunidade de conhecer pessoalmente os trabalhos do Prof. Heinsen na Universidade de Wuerzburg. Se me propusesse a escrever neste preâmbulo os frutos desta colaboração até então, não haveria necessidade nenhuma de discorrer sobre outro tema nesta tese.

Em maio de 2005, apliquei um pedido de estágio para três universidades americanas. Optei por uma série de motivos,

Em outubro de 2005 iniciei um estágio de 6 meses no Centro de Pesquisa em Doença de Alzheimer (CPDA) da Washington University, localizada em St. Louis – EUA.

Foi no CPDA que tive os primeiros contatos com as DFT, linha de pesquisa de meu chefe local, Prof. Dr. Nigel Cairns. Ele me propôs como estudo principal uma revisão retrospectiva focada em FTD dos quase mil casos do Banco de Cérebro local. Além disso, eu deveria acompanhar os casos do dia a dia

Devo confessar que neste momento eu odiei a proposta. Em primeiro lugar, eu não tinha idéia da relação entre FTD e envelhecimento cerebral. Em segundo lugar, eu fiquei aterrorizada em ter que confessar que eu não poderia revisar nada, visto que não dominava o assunto. Meu contato com essas doenças, até então , era quase nulo.

Nigel me explicou a relevância do estudo das DFTs. Em primeiro lugar, as DFTs não são raras como se imaginava há poucos anos e não são exclusivas das faixas etária pré-senis. Em segundo lugar, essas entidades envolvem diversos processos patogênicos que culminam em morte neuronal, processos comuns àqueles sofridos pelas células neurais durante a senescência. O melhor entendimento destes processos pode resultar em maneiras de garantir o envelhecimento cerebral saudável.

Para meu alívio, ele me falou que minha falta de prática em patologia dessas doenças não era um problema e que eu teria tempo para aprender. Foi me dada também a oportunidade, caso eu aceitasse essa empreitada, de aprender métodos bioquímicos e moleculares que complementam os tradicionais métodos diagnósticos neuropatológicos.

Após algumas conversas com meu orientador no Brasil, resolvi aceitar a empreitada

Minhas primeiras duas semanas no laboratório foram dedicadas a leitura e a sessões de revisão de casos com o Nigel e com Ben Tu, o outro neuropatologista do laboratório. Ao mesmo tempo, comecei o treinamento clínico na clínica do CPDA ao qual dediquei 20% do meu tempo por todo o estágio.

A partir desses primeiros contatos com as FTDs, pude perceber que as palavras do Nigel faziam sentido e fui me fascinando pelo estudo das FTDs.

Conforme me foi proposto, eu tive a oportunidade de aprender a trabalhar com tecido cerebral humano por métodos bioquímicos e moleculares, ademais de aperfeiçoar meus conhecimentos nos métodos tradicionalmente utilizados como histoquímica, imunoistoquímica e imunofluorescência.

Assim, reitero que tenho confiança que os conhecimentos adquiridos através deste estudo serão importantes no planejamento de meus estudos futuros em neuropatologia do envelhecimento.

APOIO FINANCEIRO:

Este estudo teve apoio financeiro de:

FAPESP – Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo –
bolsa de doutora direto.

CAPES – Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível
Superior – bolsa de estagio de doutorado (sanduíche) no exterior.

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	3
3. REVISÃO DA LITERATURA – DEMÊNCIAS FRONTOTEMPORAIS.....	4
3.1. Epidemiologia do Envelhecimento.....	4
3.2. Epidemiologia das demências.....	6
3.2.1 Prevalência de demência.....	6
3.2.2 Mortalidade.....	9
3.3.2. Aspectos Epidemiológicos.....	12
3.3.3. Classificação Clínica.....	14
3.3.4 Classificação Neuropatológica.....	16
3.4 Entidades pertencentes ao grupo das DLFTs.....	20
3.4.1 Tauopatias.....	20
3.4.4.1 Doença de Pick (DPi).....	23
3.4.1.2 Degeneração Corticobasal (DCB).....	27
3.4.1.3 Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP).....	33
3.4.1.4 Demência Frontotemporal com Parkisonismo ligada ao Cromossomo 17 (DFTP-17).....	37
3.4.1.5 Demência por Emaranhados Neurofibrilares (DEN).....	40
3.4.1.6 Doença por Grãos Argirofílicos (DGA).....	44

3.4.2	Degenerações Frontotemporais com inclusões ubiquitina-positiva, tau-negativa e alfa-sinucleína- negativa.....	48
3.4.2.1	Degeneração Lobar Frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas (DLFT-U).....	48
3.4.2.2	Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência Frontotemporal (MCIDPDFT).....	50
3.4.2.3	Demência com inclusões basofílicas (DIB).....	52
3.4.2.4	Demência com Inclusão de Neurofilamentos Intermediários (DINFI).....	54
3.4.3	Degenerações Frontotemporais sem inclusões Detectadas.....	58
3.4.3.1	Degeneração Lobar Frontotemporal ou Demência sem Histologia Definida.....	58
4.	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	61
4.1	Casuística.....	61
4.1.1	- Características do CPDA-WU.....	61
4.1.2	Os critérios de seleção do CPDA.....	61
4.1.3	Critérios de seleção de casos para o presente estudo.....	62
4.2	Métodos.....	63
4.2.1	Protocolo neuropatológico padrão do CPDA-WU.....	63
4.2.2	Protocolo neuropatológico adotado neste estudo.....	63
4.2.2.1	Análise macroscópica.....	63
4.2.2.2	Análise microscópica.....	63
4.2.3	Dados clínicos e demográficos.....	69
4.2.4	Análise estatística.....	70
5.	RESULTADOS	71

5.1 Características demográficas, clínicas e neuropatológicas do total de casos de DFT.....	72
5.2 Características demográficas, clínicas e neuropatológicas das tauopatias.....	77
5.3 Características demográficas, clínicas e neuropatológicas das DLFT-U	79
5.4 Análises estatísticas.....	85
5.4.1 Tauopatias x DLFT-U.....	85
5.4.2 Casos familiares x esporádicos.....	85
6. DISCUSSÃO.....	88
6.1 Frequência de DLFT entre os casos de demência.....	88
6.2 Síndromes clínicas.....	89
6.3 Dados demográficos.....	89
6.3.1.Sexo.....	90
6.3.2 Idade de apresentação.....	90
6.3.3 Casos com apresentação após os 65 anos de idade.....	90
6.4 Casos familiares versus não-familiares.....	90
6.5 Espectro das entidades na presente série.....	91
6.6 Genótipo de A β	91
6.7 Casos com mais de uma afecção neurodegenerativa.....	92
6.8 Heterogeneidade neuropatológica.....	93
6.9 Reclassificação de casos.....	96
6.10 Doença de Alzheimer.....	96
6.11 Relação das DLFT e envelhecimento cerebral.....	96
6.12 Importância do presente trabalho para os estudos realizados no Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP (GEEC).....	97

7. CONCLUSÕES.....	99
8. ANEXOS.....	100
8.1 ANEXO I – PROTOCOLOS DE COLORAÇÃO HISTOQUÍMICAS.....	100
8.2 ANEXO I – Protocolos das técnicas de imunoistoquímica.....	102
9. REFERÊNCIAS.....	109

Normatização adotada:

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações , teses em monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2004.

Abreviatura dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Prevalência de demência em função da idade em 1987.....	07
Tabela 2	Prevalência de demência em função da idade em Catanduva, SP. 2002.....	09
Tabela 3	Nomes propostos para a Doença de Pick nos últimos 115 anos.....	11
Tabela 4	Classificação neuropatológica das Degenerações lobares frontotemporais.....	17
Tabela 5	- Classificação das Degenerações lobares frontotemporais incluindo entidades adicionadas após a publicação dos critérios de McKhann.....	19
Tabela 6	Mutações do gene da proteína Tau.....	38
Tabela 7	Regiões amostradas em blocos de parafina. CPDA-WU	64
Tabela 8	Colorações histoquímicas e imunoistoquímicas utilizadas no presente estudo, por área encefálica. CPDA-WU.....	65
Tabela 9	Métodos e Utilidade dos anticorpos utilizados.....	67
Tabela 10	Características clínicas e neuropatológicas dos casos de DFT.....	72
Tabela 11	Distribuição dos casos por síndrome de apresentação inicial, por entidade neuropatológica.....	74
Tabela 12	Distribuição por história familiar dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	75
Tabela 13	Casos de DFT com mais de uma patologia neurodegenerativa. CPDA-WU . 1988-2005.....	79
Tabela 14	Distribuição dos casos familiares de DLFT-U, por pedigree.....	81
Tabela 15	Dados demográficos, estadiamento para Doença de Alzheimer, diagnóstico secundário e genotipagem da ApoE em casos de DLFT-U. CPDA-WU. 1988-2005.....	84
Tabela 16	Distribuição das inclusões ubiquitina-positivas, presença de esclerose hipocampal e peso do encéfalo nos casos de DLFT-U. CDPA-WU. 1988-2005.....	87

LISTA DE FIGURAS

Fig 1. Expectativa de vida ao nascimento, 1995-2000, por região do mundo.....	04
Fig 2. Mortalidade infantil e óbitos em crianças abaixo de 5 anos de idade, 1995-2000, por região do mundo.....	05
Fig. 3 Expectativa de vida do brasileiro nas décadas de 1980 a 2000 (em anos).....	05
Fig 4. Evolução dos grupos etários no Brasil, 1900 a 2025.....	06
Fig 5. Perda neuronal e astrogliose cortical.....	21
Fig 6. As seis isoformas da proteína tau humana.....	24
Fig 7. Aspectos macroscópicos de um caso de Doença de Pick.....	26
Fig 8 Achados e microscópicos em Doença de Pick	28
Fig 9 Achados microscópicos em Degeneração corticobasal.....	32
Fig.10 Atrofia do núcleo hipotalâmico.Paralisia supranuclear progressiva.....	35
Fig.11 Alterações microscópicas na Paralisia supranuclear progressiva.....	36
Fig 12 Espectro das lesões neuropatológicas encontradas na DFTP-17.....	40
Fig 13 Aspectos microscópicos da Demência por emaranhados neurofibrilares....	43
Fig 14 Aspectos microscópicos de Demência por grãos argirofílicos.....	46
Fig 15 Aspectos microscópicos da Degeneração lobar frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas.....	50
Fig 16 Inclusões intranucleares PCV-positivas. MCIDPDFT.....	52
Fig. 17 Demência com inclusões basofílicas. Corpúsculos de inclusão basofílicos no citoplasma de neurônios.....	53
Fig 18 Alterações comuns nas leucoencefalopatias difusas com esferóides axonais.....	59
Fig. 19 Distribuição etária das idades de apresentação dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988 - 2005.....	75

Fig. 20 Duração da doença dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	75
Fig.21Distribuição por CDR dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	76
Fig. 22. Distribuição por genótipo do gene ApoE dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	76
Fig. 23 Distribuição etária das idades de apresentação dos 21 casos de tauopatias pertencentes ao CPDA-WU. 1988 - 2005.....	77
Fig. 24 Distribuição da duração dos 21 casos de tauopatias pertencentes ao CPDA-WU. 1988 - 2005.....	77
Fig. 25 Achados macroscópicos e microscópicos em casos de DCB.....	78
Fig. 26 Achados macroscópicos e microscópicos em casos de DGA.....	80
Fig. 27 Distribuição etária das idades de apresentação dos 25 casos de DLFT-U pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	81
Fig. 28 Distribuição da duração da doença dos 25 casos de DLFT-U pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005.....	81
Fig 29 Achados macroscópico de caso pertencente ao pedigree HDDD1.....	82
Fig. 30 Achados microscópicos em casos de DLFT-U com alterações características de DA.....	83
Fig 31. Distribuição dos 53 casos de DLFT antes e depois de revisão realizada em 2005. CPDA-WU. 1988-2005.....	85
Fig 32 Detalhes de inclusões e:“neuropil thread” encontrados nos casos de DLFT-U.	86

RESUMO

GRINBERG LT. *Estendendo o espectro das degenerações lobares frontotemporais: revisão de uma série clinicopatológica de 833 de demências* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

As demências Frontotemporais (DFT) compreendem 2 fenótipos clínicos: distúrbios comportamentais ou de linguagem. Coletivamente, as DFT podem ser causadas por um grupo diversas de doenças neurodegenerativas chamadas degeneração lobar frontotemporal (DLFT). Novas entidades têm sido descritas neste grupo e o conceito está em constante evolução. Parte dos mecanismos envolvidos na morte celular nas DLFTs também são observados n envelhecimento normal. Determinar as entidades e frequência das DLFTs em uma série com utilização de imunohistoquímica. Uma série prospectiva de 833 casos avaliados prospectivamente no Centro de Pesquisas de Doença de Alzheimer da Washington University – EUA. Os casos de DFT foram selecionados por critérios clínicos e a classificação neuropatológica foi baseada em protocolos universalmente aceitos para DLFT. Dos casos de demência, 53(6,3%) atenderam aos critérios clínicos e neuropatológicos para DLFT. Outros 8 casos atenderam apenas aos critérios clínicos de DFT. As tauopatias representaram 40% dos casos. Entretanto, a maioria dos casos apresentava inclusões ubiquitina-positivas e tau-negativas. Esclerose hipocampal e alterações do tipo Doença de Alzheimer foram encontradas em 12 e 10 casos, respectivamente. Apesar da DLFT-U ter sido a entidade mais frequente nesta série, entidades e menos comuns não incluídas nas recomendações de McKhann também podem apresentar fenótipo clínico de DFT. A inclusão destas novas entidades é mais uma evidência de que os sintomas clínicos são mais dependentes das áreas acometidas do que da entidade em si. A melhor compreensão desses mecanismos tem um grande potencial em auxiliar no desenvolvimento de medidas que possam modular ou retardar os efeitos do envelhecimento no cérebro, além é claro de trazer possibilidade de tratamento, hoje inexistente, para os pacientes acometidos.

Descritores: Envelhecimento, Doença de Alzheimer, Patologia, Doenças cerebrais, Neurologia, Psiquiatria geriátrica.

SUMMARY

GRINBERG LT. *Extending the Neuropathological Spectrum of Frontotemporal Lobar Degenerations: Review of 833 Prospectively Assessed Dementia Cases* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006

Frontotemporal dementia (FTD) encompasses two clinical phenotypes: progressive behavioral change and language disorder. Collectively, FTD may be caused by a diverse group of neurodegenerative diseases called frontotemporal lobar degenerations (FTLDs). New entities have been described and the nosology of FTLDs continues to evolve. To determine the type and frequency of FTLDs in a series using contemporary immunohistochemical methods. Eight hundred and thirty-three dementia cases were prospectively assessed at Washington University Alzheimer's Disease Research Center (WUADRC) and cases with clinical FTD were identified using existing diagnostic criteria and neuropathologic entities were ascertained using immunohistochemistry and contemporary diagnostic criteria. Of the dementia cases, 53(6.3%) met clinical criteria for FTD; 45(5.1%) fulfilled both clinical and neuropathological criteria for FTLD, and another 8 fulfilled only the clinical criteria. Forty percent of the cases were tauopathies. However, most FTLD cases were characterized by ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. Co-existing hippocampal sclerosis and AD-type changes were observed in 12 and 10 cases, respectively. Although FTLD-MND-type is the most frequent FTLD in this prospectively assessed series, less common entities not included in the McKhann criteria, may also present clinically as FTD and should be considered as part of the neuropathologic spectrum of FTLDs that may be encountered in the dementia clinic. The better understanding of the cell death mechanisms related to those entities is likely to contribute for the development of a treatment for FTLD as well for a way of modulate brain aging.

Keywords: Aging, Alzheimer Disease, Pathology, Brain Diseases, Neurology,

Geriatric Psychiatry

1. INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional acelerado dos últimos anos trouxe novos desafios à saúde pública. Se por um lado, a população está vivendo mais anos de vida, por outro lado é desejável que esse ganho de anos esteja acompanhado de uma qualidade de vida saudável.

Infelizmente, o ritmo de avanços científicos é muito menor do que o necessário e, por isso, parte da população idosa passa essa fase da vida limitada por doenças ou declínios funcionais.

Doenças que no passado não constituíam um problema populacional, como a Doença de Alzheimer (DA) ou Doença de Parkinson, se tornaram um dos principais temores na faixa etária geriátrica. Até há poucas décadas atrás, a DA era considerada uma forma rara de demência senil (Berchtold, NC et al., 1998)

O estudo dos mecanismos envolvidos nos processos que culminam com o envelhecimento cerebral sempre despertou interesse na humanidade. Entretanto, apenas recentemente, o desenvolvimento de técnicas imunoistoquímicas, bioquímicas e moleculares permitiu o aumento dos estudos voltados ao tema.

Os mecanismos envolvidos mau funcionamento e morte das células do sistema nervoso central podem ser estudados através das doenças neurodegenerativas associadas ao processo de envelhecimento, pois muitos dos mecanismos envolvidos nessas doenças são análogos aos observados no envelhecimento cerebral. As Degenerações lobares Frontotemporais (DLFT) são um grupo heterogêneo de entidades neuropatológicas que apresentam fenótipos clínicos similares. Este grupo é considerado como a segunda ou terceira causa de demências primária na população em geral (Neary, D et al., 1998). DLFT são classicamente associadas às faixas etárias pré-senis, porém são crescentes os

relatos de casos em pacientes acima dos 65 anos de idade.(Ratnavalli,E et al., 2002) A primeira descrição de DLFT foi feita em 1892, mas só a partir dos anos 1990 foi possível melhor caracterizar essas entidades.(Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. 1994; McKhann,G M et al., 2001; Neary,D et al., 1998)

O grande esforço científico dos últimos anos está resultando em uma expansão do espectro das entidades que compõem este grupo. Assim, há uma tendência de reexaminar séries clinicopatológicas de casos demência, pois a correta classificação dos casos pertencentes a essas séries pode permitir conseqüentes estudos bioquímicos e moleculares.Esses estudos podem revelar chaves para o melhor entendimento dos processos degenerativos sofridos pelas células do sistema nervoso central e, indiretamente, resultar em mecanismos que possam auxiliar no processo de envelhecimento saudável.

2. OBJETIVOS

Este trabalho se propõe a reexaminar uma série clinicopatológica prospectiva de casos de demência, com os seguintes objetivos:

- a) Reclassificar, sob a ótica dos recentes avanços em DLFT, os casos que apresentavam fenótipo clínico de demência frontotemporal
- b) Examinar a variabilidade neuropatológica nas entidades mais prevalentes encontradas

Essa série compõe o Banco de Cérebros do Centro de Pesquisas da Doença e Alzheimer da Washington University de St. Louis – EUA (CPDA-WU). O estudo foi realizado durante um estágio sanduíche de doutorado. De forma a completar o trabalho e inserir o leitor no assunto, uma revisão baseada nos conceitos atuais de DLFT é apresentada

3. REVISÃO DA LITERATURA – DEMÊNCIAS

FRONTOTEMPORAIS

3.1. Epidemiologia do Envelhecimento:

O envelhecimento populacional pode ser explicado pelo declínio progressivo das taxas de mortalidade e de fecundidade. Este processo ainda está em progresso nos países em desenvolvimento e ocorre em escala menos acentuada nos países desenvolvidos (Ramos, LR et al., 1987) (Figuras 1 e 2)

Fig 1. Expectativa de vida ao nascimento, 1995-2000, por região do mundo

FONTE: World Population Prospects: The 1998 review, volume 1. United Nations publication.

No Brasil, de 1940 até 2020, é projetado um aumento de mais de 30 anos na expectativa de vida ao nascimento, de apenas 39 anos para 72 anos (Santos, JLF, 1978) (Figura 3)

Fig 2. Mortalidade infantil e óbitos em crianças abaixo de 5 anos de idade, 1995-2000, por região do mundo

FONTE: World Population Prospects: The 1998 review, volume 1. United Nations publication.

Fig. 3 Expectativa de vida do brasileiro nas décadas de 1980 a 2000 (em anos)

FONTE: IBGE

A rapidez do processo de envelhecimento populacional no Brasil, resulta em modificações drásticas na estrutura etária em curto período de tempo. Assim, a participação da faixa etária geriátrica da população deve passar de 6,2% em 1980 para 13,8% em 2025 (Figura 4) De acordo com as projeções da OMS, entre 1950 e 2025, a população de idosos no país crescerá dezesseis vezes contra cinco vezes a população total, o que nos colocará, em termos absolutos, como a sexta população de idosos do mundo (Keller,I et al., 2002).

Fig 4. Evolução dos grupos etários no Brasil, 1900 a 2025

FONTE: Anuário Estatístico do Brasil (1981)

3.2. Epidemiologia das demências

Demência pode ser definida como síndrome caracterizada por declínio de memória associado ao déficit de pelo menos uma outra função cognitiva (linguagem, gnosis, praxias ou funções executivas) com intensidade suficiente para interferir no desempenho social ou profissional do indivíduo (American Psychiatric Association, 2000). O diagnóstico de demência exige, portanto, a ocorrência de comprometimento da memória, embora essa função possa estar relativamente preservada nas fases iniciais.

Demência, particularmente a demência no idoso, foi tema de importância considerada menor pela Medicina até o início do último quarto do século XX. Só a partir de 1950, com o grande aumento de expectativa de vida experimentado na Europa, as demências se tornaram objeto de crescente interesse.

De acordo com a OMS, demência é responsável por 11,2% dos anos vividos incapacidade funcional em pessoas acima de 60 anos de idade. Esse número é maior que o causado por acidentes cerebrovasculares, neoplasias e distúrbios cardiovasculares (World Health Report, 2003)

3.2.1 Prevalência de demência:

O maior desafio que a definição precisa da prevalência das demências enfrenta é a ausência de teste clínico diagnóstico que possa ser aceito como “padrão-ouro” (Erkinjuntti,T et al., 1997). Em países em desenvolvimento, dois outros obstáculos também estão presentes: a) testes neuropsicológicos, validados em outros países, podem ter acurácia muito diferente por causa de fatores culturais e sociais e b) heterogeneidade educacional da população.

A prevalência de demência dobra a cada 5 anos a partir dos 65 anos (Jorm,AF et al., 1987c). Em meta-análise da literatura, Jorm e colegas em 1987, constataram que a prevalência de demência passa de 0,7%, no grupo etário de 60 a 64 anos, para 38,6% no de 90 a 95 ano (Jorm,AF et al., 1987). (Tabela 1)

Em 2005, foi publicada uma meta-análise sobre a prevalência de demência no mundo. Apesar dos dados serem pouco precisos em vários países, se estima uma prevalência atual de 24 milhões de casos de demência no mundo e uma incidência anual de 4-6milhões de casos. O número de afetados vai dobrar a cada 20 anos, chegando a 81 milhões em 2040, 71% deles em países em desenvolvimento. Para a América Latina é estimada uma prevalência de demência de 1,8milhões em 2001 e 9,1 milhões em 2040, um aumento de 393% (Ferri,CP et al., 2005).

Tabela 1. Prevalência de demência em função da idade (Jorm,AF et al., 1987)

Idade	Prevalência (%)
60-64	0,7
65-69	1,4
70-74	2,8
75-79	5,6
80-84	10,5
85-89	20,8
90-95	38,6

Os estudos de prevalência de demências realizados no Brasil podem ser divididos em estudos de registros de casos e populacionais.

Estudos de registros de casos realizados no Brasil:

Os estudos de prevalência de demência em idosos institucionalizados ou em atendimento ambulatorial não refletem os números reais na população, mas são mais simples, mais baratos e indicam tendências.

Em revisão sobre a epidemiologia dos distúrbios psiquiátricos realizados em nosso meio, Blay (Blay,SL, 1989) ressalta que os primeiros estudos, anteriores a 1980, interessaram-se pela população adulta e apenas circunstancialmente referiam-se aos idosos.

Nitrini, avaliou 100 pacientes ambulatoriais com demência atendidos em hospital público e em clínica privada em São Paulo, com diagnóstico de demência baseado no DSM-III-R e no Mini-Exame do Estado Mental (Folstein,MF et al., 1975). Constatou que DA é causa principal de demência (54%), independentemente do nível sócio-econômico dos pacientes ,seguida por demência vascular (20%) (Nitrini,R et al., 1995) .

Outros estudos revelam prevalências de 13,4% em pacientes idosos ambulatoriais e de 52,4% a em pacientes idosos institucionalizados. (Almeida,OP et al., 1997; Engelhardt E et al., 1998)

Estudos populacionais brasileiros

Almeida Filho e colegas realizaram em 1984 o primeiro estudo populacional sobre prevalência de desordens mentais em idosos vivendo na comunidade(Almeida Filho N et al., 1984). A prevalência de “quadros orgânico-cerebrais” foi de 6,8% quando apenas indivíduos com mais de 65 anos foram considerados. Desde então, outros estudos revelaram em taxas entre 5,5 a 9,8% (Blay,SL, 1989; Kalache,A et al., 1987; Meguro,M et al., 2001; Veras,RP, 1991)

Finalmente, Herrera e colegas em estudo realizado, em Catanduva no interior de São Paulo, encontraram DA como maior causa de demência, com 55,1% dos

casos, seguida por DA associada a doença vascular cerebral (14,4%) e demência vascular (9,3%) (Herrera E Jr et al., 2002). A prevalência de demência de acordo com a idade pode ser observada na tabela 2.

Tabela 2. Prevalência de demência em função da idade em Catanduva, SP. 2002(Herrera E Jr et al., 2002)

Idade	Prevalência (%)
65-69	1,6
70-74	3,2
75-79	7,9
80-84	15,1
85+	38,9

3.2.2 Mortalidade:

O papel das demências, particularmente a DA, como uma das principais causas de mortalidade em idosos tem sido progressivamente reconhecido. A razão de risco de mortalidade (*Mortality Risk Ratio*), valor que reflete quanto a presença de uma condição patológica aumenta o risco de óbito, após ajustes para as outras comorbidades, tem variado de 1,9 a 3,6 em diversos estudos epidemiológicos. No estudo realizado em Catanduva, a razão de risco de mortalidade por demência foi de 3,9, à frente de condições que reconhecidamente reduzem a sobrevida como idade, história prévia de acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e hipertensão arterial grave (Nitrini,R et al., 2005).

Não obstante, a referência às demências nos atestados de óbito é infrequente. No estudo de Catanduva, apenas em 12,5% dos casos demência havia referência à demência ou à DA em qualquer dos itens ou subítens onde as condições mórbidas são listadas no atestado de óbito (Nitrini,R et al., 2005).

3.3 Demências frontotemporais

3.3.1 – Histórico

Arnold Pick descreveu em 1892, pela primeira vez, um caso de afasia progressiva e distúrbios comportamentais associados à atrofia focal dos lobos cerebrais frontais e parietais (Pick, A, 1892). Sua descrição entretanto, se baseava em análises macroscópicas apenas. O epônimo Doença de Pick (DPi) foi sugerido por Gans em 1922 (Ganz, A, 1922). Subsequentemente, as bases histológicas da DPi foram definidas por A. Alzheimer em 1911 (Alzheimer, A, 1911), Onari e Spatz em 1926 (Onari, K et al., 1926) e Stertz em 1926 (Stertz, G, 1926).

Nesta época, surgiram as primeiras confusões quanto ao termo. Enquanto uns consideravam como DPi os casos que atendiam apenas os critérios histológicos então vigentes, outros consideravam necessário atender aos critérios clínicos além dos histológicos. A partir de então, a maioria dos diagnósticos foi baseada em estudos clinicopatológicos. Porém por serem retrospectivos esses estudos não eram confiáveis ou comparáveis. Deste modo, por muitos anos, se aceitou a idéia de que a DPi era dificilmente diagnosticada em vida. Ademais, ficou aparente que nem todos os casos cujas características clínicas e macroscópicas indicavam DPi eram confirmados histologicamente (Malamud, N et al., 1943).

Todos esses fatores contribuíram para a proposição de inúmeras nomenclaturas para essa síndrome ao longo do século XX (Tabela 3).

Da DPi até o conceito moderno de Degeneração Lobar Frontotemporal (DLFT)

A maioria das pacientes incluídos nos trabalhos clinicopatológicos de DPi apresentava déficits frontais dramáticos, em diferentes estágios clínicos. A partir desses resultados, foi sugerido por Schneider em 1927 (Schneider, C, 1927) que a DPi se iniciava por distúrbios comportamentais e de julgamento, seguidos por afasia e demência. Formas de evolução rápida e lenta também foram descritas (Schneider, C, 1929).

Tabela 3. Nomes propostos para a Doença de Pick nos últimos 115 anos

Atrofia Cerebral circunscrita	Atrofia Lobar
Doença de Pick	Demência sem histologia distintiva
Doença de Pick generalizada	
Gliose subcortical progressiva	Degeneração Corticodentatonigral Síndrome de degeneração corticobasal
Demência Semântica	Demência atípica pré-senil
Demência familiar não específica	Encefalopatia espongiforme de longa duração

Em 1943 (Malamud,N et al., 1943), foi reconhecida que a DPi poderia ter caráter familiar. Schenk publicou em 1959 (Schenk,VW, 1959) um artigo no qual 25 de 51 membros de uma mesma família apresentavam sintomas de DPi. Anos depois, uma revisão com estudos genéticos da mesma família encontrou uma mutação do cromossomo 17 (Bird,TD et al., 1997)

Descrições do que poderia ser classificado com DPi familiar continuaram a ser publicados, porém com uma tendência de reclassificação já que havia muita variação neuropatológica (Heston,LL et al., 1987).

Diversas séries de casos de FTD foram publicadas na literatura européia entre os anos 1950 e 1970. Atrofia frontotemporal estava presente em 54% dos casos, atrofia frontal em 25% e atrofia temporal em apenas 17%.

Em 1974, Constantinidis e colegas , propuseram classificar histologicamente a DPi em três tipos neuropatológicos (Constantinidis,J et al., 1974) :

Tipo A – com corpúsculos de Pick e neurônios balonizados

Tipo B- apenas com neurônios balonizados

Tipo C- apenas com gliose

Segundo esses autores, apesar das grandes heterogeneidade entre os casos, seria prudente mantê-los sob um mesmo nome até que suas patogênese fossem melhor esclarecidas.

Outra dificuldade encontrada na classificação dessas doenças foi a constante mudança da terminologia comportamental ao longo do século XX. Desinteresse, apatia, e o que é atualmente chamado de disfunção executiva eram interpretado como perda de memória.

O termo Degeneração Lobar Frontotemporal surgiu nos anos 1980 a partir de trabalhos de grupos do Hospital Universitário de Lund, Suécia e da Universidade de Manchester, Inglaterra. A primeira conferência internacional ocorreu em 1986 em Lund.

Em 1994, foi publicado o primeiro consenso clinicopatológico e cunhado o termo clínico Demência Frontotemporal (DFT) (Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia, 1994). Neste consenso, a DPi já estava incluída entre as entidades que se apresentavam clinicamente como DFT, tendo em vista a grande sobreposição de características clínicas e neuropatológicas nessas duas síndromes.

A partir de então, foi crescente o número de estudos publicados sobre DFT. Já em 1998, Neary e colegas publicaram um consenso clínico (Neary,D et al., 1998). Finalmente em 2001, McKhann e colegas publicaram uma atualização com sugestões para classificação clinicopatológica de FTD (McKhann,GM et al., 2001)

Atualmente, com o avanço dos métodos imunoistoquímicos, bioquímicos e moleculares, novas entidades estão sendo adicionadas ao grupo de DLFT.

3.3.2. – Aspectos Epidemiológicos

Acredita-se que a DFT é muito menos freqüente que a DA. Entretanto, a DFT já é reconhecida como a segunda causa de demências em pacientes abaixo dos 65 anos de

idade (Ratnavalli,E et al., 2002). Ainda assim, há falta dados confiáveis, ocasionada por diversos fatores.

Primeiramente, o conceito e a classificação de DFT vêm evoluindo nos últimos anos. Portanto, trabalhos antigos provavelmente utilizaram critérios diferentes dos atuais.

Em segundo lugar, as DFT são pouco conhecidas fora dos centros especializados e mesmo nesses, não é sempre possível fazer o diagnóstico diferencial com DA.

Em terceiro lugar, os critérios atuais não são universalmente aceitos. Por exemplo, nos EUA os casos de DCB e PSP são incluídos no espectro das DFT (Josephs,KA et al., 2006), enquanto na Inglaterra não o são (Shi,J et al., 2005)

O que se sabe sobre a epidemiologia de FTD vem de séries clinicopatológicas, sendo que a maioria dessas séries pertencem à Centros de Pesquisa em DA (Bird,T et al., 2003). Portanto, pode haver um viés de seleção já que nem todos os casos de DFT apresentam distúrbios de memória iniciais ou proeminentes.

Alguns grupos tentaram determinar a prevalência clínica de DFT. Em um estudo em Cambrigde na Inglaterra (Ratnavalli,E et al., 2002), a prevalência de DFT foi estimada em 15/100000 pessoas entre 45 e 64 anos, a mesma de DA para essa faixa etária. Houve uma grande predominância de homens. Em outro estudo, desta vez na Holanda (Rosso,SM et al., 2003a), encontrou 245 pessoas que atendiam aos critérios de Lund e Manchester (Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia., 1994) e mostrou uma prevalência de DFT de 3,6/100000 entre 50 a 59 anos, 9,4/100000 pessoas entre 60 a 69 anos e 3,8/100000 pessoas entre 70 a 79 anos. Entretanto a proporção de homens e mulheres foi semelhante. Dos 40 casos autopsiados, 33% apresentavam DLFT-U.

No Brasil, em um único estudo sobre prevalência de demências pré-senis em um ambulatório terciário, publicado em 2004, a DFT ficou em 5ª lugar, com 5% dos casos (Fujihara,S et al., 2004)

3.3.3. – Classificação Clínica

A DFT é distinta da DA, porém sempre houve confusão entre as síndromes, mesmo entre especialistas. Com o objetivo de melhorar o reconhecimento clínico das DFT, foi publicado em 1998 um critério clínico definindo as três principais síndromes neurocomportamentais associadas ao espectro das DFT (Neary,D et al., 1998)

Os critérios diagnósticos clínicos estabelecidos por esse consenso apresentam bom discernimento entre DFT e DA (Mendez,MF, 2004) , porém ainda são descritos casos com clínica de DFT e patologia de DA e vice-versa .

Mesmo dentro do espectro das DLFT ainda não é possível estabelecer o diagnóstico neuropatológico de certeza através desses critérios clínicos ou de nenhum publicado posteriormente. Uma mesma entidade neuropatológica se manifesta com fenótipos clínicos diferentes, mesmo em pessoas da mesma família (Neary,D et al., 1993)

Síndromes neurocomportamentais associadas às DFT

As DFTs compreendem um misto de alterações comportamentais, cognitivas e motoras. As características clínicas têm uma excelente correspondência com as alterações macroscópicas aferidas por exames de imagem (Grossman,M et al., 2004; Rosen,HJ et al., 2002a; Rosen,HJ et al., 2002)

Segundo os critérios de 1998, são reconhecidas três síndromes clínicas.

Ademais, alterações motoras podem estar associadas, piramidais ou extrapiramidais.

Alterações motoras oculares são comuns na PSP e CBD.

A síndrome mais comum é conhecida como variação frontal da demência Frontotemporal (vfDFT) . As outras duas síndromes são a Afasia progressiva primária não-fluente (APP) e a Demência semântica (DS), bastante rara.

i. vfDFT

A vfDFT é associada com atrofia do lobo frontal e seu quadro clínico é caracterizado principalmente por alterações de personalidade e do comportamento, comprometimento predominante de funções executivas, com relativa preservação mnésticas, visuais e espaciais até as fases mais avançadas.

Embora os pacientes com vfDFT compartilhem os sintomas centrais caracterizados por início e curso insidiosos com comprometimento precoce da conduta social e pessoal, do “*insight* “ e das emoções, eles não constituem um grupo homogêneo. Três grandes subgrupos são identificados: 1) desinibido, 2) apático e 3) estereotípico (Caixeta,L et al., 2001). Ainda não há consenso na literatura sobre a relação entre esses grupos, assim como a sobreposição entre eles no mesmo paciente.

ii. Afasia progressiva primária não-fluente (APP)

A APP foi reconhecida como uma entidade nosológica pela primeira vez em 1997 (Mesulam,MM, 1987) A APP é uma desordem de expressão de linguagem sem alteração do entendimento da linguagem. Os pacientes apresentam dificuldades de fluência, pronuncia e escolha de palavras. Ao contrário das outras duas síndromes, alterações comportamentais só aparecem em estágios avançados. Esta associada à atrofia do hemisfério cerebral dominante, geralmente o esquerdo.

iii. Demência semântica (DS) (Knibb,JA et al., 2005)

DS é uma desordem multimodal e de entendimento, na qual o paciente perde a capacidade de nomear e entender palavras e reconhecer objetos ou faces. O desempenho

em testes de nomeação, categorização semântica e fluência verbal são muito comprometidos (Caramelli,P et al., 2002).

Apesar de ser conhecida desde os primeiros relatos de Pick, no final do século XIX, só foi reconhecida com entidade distinta na década de 1980 (Warrington,EK, 1975).

A DS está associada com atrofia bilateral assimétrica dos lobos temporais e o quadro clínico se caracteriza por déficit de memória semântica. Com a evolução, pode ocorrer extensão das alterações neuropatológicas para os lobos frontais e conseqüente aparecimento das alterações de comportamento descritas.

Independente da síndrome neurocomportamental inicial, os pacientes eventualmente apresentam parkinsonismo, particularmente evidentes em alguns casos de ocorrência familiar. Também há sobreposição com sintomas de Doença do neurônio motor em alguns casos.

Finalmente, é importante salientar que as características das três síndromes principais podem estar sobrepostas e em muitos casos, a perda de memória é precoce no decorrer da doença.

3.3.4 –Classificação Neuropatológica

O recente relatório publicado em 2001 pelo grupo de trabalho de demência frontotemporal, conhecido como Recomendações de McKhaan (Tabela 4) deu um (McKhann,GM et al., 2001) grande passo ao incluir a degeneração corticobasal (DCB) e a paralisia supranuclear progressiva (PSP) entre as entidades patológicas pertencentes ao espectro das DLFT e, também por reconhecer que cada uma dessas entidades patológicas pode se manifestar tanto com alteração de linguagem como de comportamento. Ademais, o grupo de tauopatias familiares conhecida como Demência

Frontotemporal com Parkinsonismo ligada ao cromossomo 17 (DFTP-17) também foi adicionada.

Tabela 4. Classificação neuropatológica das Degenerações lobares frontotemporais

(adaptado de (McKhann,GM et al., 2001)

1. inclusões tau-positivas, também conhecidas como tauopatias		
Predominância de isoformas tau com 3 repetições		DPi
		DFTP-17
		Outras entidades ainda não identificadas
Predominância de isoformas tau com 4 repetições		DCB
		PSP
		Outras entidades ainda não identificadas
Presença de isoformas tau com 3 e 4 repetições		Demência por Emaranhados Neurofibrilares (DEN)
		DFTP-17
		Outras entidades ainda não identificadas
2. inclusões ubiquitina-positiva e tau e sinucleína-negativas		
		DLFT com doença do neurônio motor (DLFT-DNM)
		DLFT com inclusões tipo doença do neurônio motor, mas sem clínica de DNM (DLFT- tDNM)
		Outras entidades ainda não identificadas
3. Sem inclusões detectáveis		
		DLFT ou demência sem histologia distintiva
		Outras entidades ainda não identificadas

DCB, Degeneração corticobasal; DFTP-17, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, DPi, doença de Pick; PSP, paralisia supranuclear progressiva.

Segundo essas recomendações, as entidades são classificadas em função da morfologia e na caracterização bioquímica das inclusões neuronais encontradas, ou na sua abstenção e estão divididas em três categorias principais:

- i. as que possuem inclusões tau-positivas, também conhecidas como tauopatias
- ii. as que possuem inclusões ubiquitina-positivas e tau e sinucleína-negativas
- iii. as que não possuem inclusões detectáveis, também conhecidas como demências sem histologia distinta (DSHD) ou simplesmente degeneração lobar frontotemporal.

Entretanto, esse mesmo relatório indicou que várias entidades pertencentes ao espectro das DLFT ainda não haviam sido reconhecidas e, a partir de então, já foram feitas adições ao grupo original. (Tabela 5)

As alterações neuropatológicas das DLFT podem ser divididas naquelas comuns a todas as entidades e naquelas específicas.

As alterações comuns incluem: (Figuras 4 e 5)

<p>Atrofia macroscópica por vezes assimétrica,</p> <p>Perda neuronal,</p> <p>Astroglíose e,</p> <p>Microvacuolização cortical superficial.</p>
--

Geralmente a atrofia macroscópica é circunscrita, e apesar do nome frontotemporal, também o lobo parietal, gânglios da base e a substância branca são afetados. Também são consideradas características gerais de DLFT astroglíose e perda neuronal na substância negra (Trojanowski, JQ et al., 2001)

Tabela 5. Classificação das Degenerações lobares frontotemporais incluindo entidades adicionadas após a publicação dos critérios de McKhann

1. inclusões tau-positivas, também conhecidas como tauopatias		
Predominância de isoformas tau com 3 repetições		DPI
		DFTP-17
		Outras entidades ainda não identificadas
Predominância de isoformas tau com 4 repetições		DCB
		PSP
		DFTP-17
		Doença por Grãos Argirofílicos (DGA)
		DFTP-17
		Outras entidades ainda não identificadas
Presença de isoformas tau com 3 e 4 repetições		Demência por Emaranhados Neurofibrilares (DEN)
		Outras entidades ainda não identificadas
2. inclusões ubiquitina-positiva e tau e sinucleína-negativas		
		DLFT com doença do neurônio motor (DLFT-DNM)
		DLFT com inclusões tipo doença do neurônio motor, mas sem clínica de DNM (DLFT- tDNM)
		Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência Frontotemporal (MCIDPDFT)
		Doença com inclusões basofílicas (DIB)
		Demência com Inclusão de Neurofilamentos Intermediários (DINFI)
		Outras entidades ainda não identificadas
3. Sem inclusões detectáveis		
		Demência sem histologia distintiva (DSHD)
		Outras entidades ainda não identificadas

DCB, Degeneração corticobasal; DFTP-17, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, MCIDPDFT, Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência Frontotemporal; DPI, doença de Pick; DEN, Demência por Emaranhados Neurofibrilares.

Diferentemente da DA, não há um padrão estereotipado de progressão. As alterações específicas serão citadas em cada entidade.

Fig 4. Microvacuolização superficial cortical. Córtex frontal. HE. 100x

3.4 – Entidades pertencentes ao grupo das DLFTs

3.4.1 -Tauopatias

Tau é uma proteína associada à microtúbulos (PAM), cuja função é se ligar aos microtúbulos e promover sua construção. Microtúbulos são componentes essenciais do citoesqueleto formados por repetições de heterodímeros de β -tubulina. Esses heterodímeros são lábeis quando não estabilizados por outras moléculas, como as PAMs. Por isso a maioria das células possui PAMs. Uma das mais abundantes PAMs neuronais é a proteína tau (Goedert,M, 2003).

O cérebro adulto humano produz seis isoformas da proteína tau. As isoformas são formadas por “*splicing*” alternativo do mRNA de um único gene localizado no cromossomo 17 (Goedert,M et al., 1989) (Figura 6). As isoformas se diferenciam uma da outra por dois fatores.

Fig 5. Perda neuronal e astrogliose cortical. Observe a perda de estratificação cortical. Córtex frontal. 10x. A) Coloração de Nissl. B) Imunoistoquímica anti-GFAP (anticorpo que evidencia astrogliose)

Primeiramente, pelo número de uma repetição específica de 31 aminoácidos na porção carboxiterminal. Existem 3 isoformas com 3 repetições, chamadas 3R e 3 isoformas com 4 repetições, chamadas de 4R. O segundo fator de diferenciação das isoformas é a presença ou não de inserções de 29 ou 58 aminoácidos localizados na porção aminoterminal. São encontrados no cérebro humano normal níveis similares de isoformas 3R e 4R. Este balanço 1:1 é crucial para prevenir doenças neurodegenerativas e demência na idade idosa (Goedert,M et al., 1990).

Em situações patológicas, a proteína tau pode estar alterada de duas formas principalmente.

A primeira forma é a hiperfosforilação anormal da proteína tau, um evento precoce que parece preceder a construção dos filamentos. A hiperfosforilação também

impede a proteína tau de interagir com os microtúbulos. Ao longo dos últimos anos muito esforço foi feito para mapear os sítios de fosforilação anormais, e também identificar as proteínas quinases e proteínas fosfatases envolvidas. A hiperfosforilação anormal da proteína tau é uma característica comum para todas as doenças que possuem filamentos tau. Os sítios de fosforilação são semelhantes com apenas pequenas diferenças entre as várias entidades patológicas. Entretanto, a proporção das isoformas é diferente em cada doença. Enquanto a DA apresenta isoformas 3R e 4R (Goedert, M et al., 1999), a DPi apresenta predominantemente isoformas 3R e a DCB e PSP isoformas 4R (Flament, S et al., 1991; Ksiezak-Reding, H et al., 1994).

Com o desenrolar da doença, a proteína tau se torna insolúvel e é ubiquitinada (Morishima-Kawashima, M et al., 1993). A partir da morte da célula, os filamentos ficam no espaço extracelular numa forma que se chama emaranhados neurofibrilares fantasmas (ghost-tangles).

Até a década de 1990, as inclusões de proteína tau eram freqüentemente consideradas nada mais do que epifenômenos de pequena ou pouca consequência. Ainda era necessária uma evidência genética ligando a disfunção da proteína tau com a neurodegeneração e a demência. Finalmente, em 1994, uma forma de DLFT genética associada à sintomas de parkinsonismo foi ligada a mutações do cromossomo 17 na região que contém a proteína tau (Wilhelmsen, KC et al., 1994). Essa observação foi seguida pela identificação de outras formas de DLFT ligadas a essa região, resultando na denominação demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17 (FTDP-17). Casos de FTDP-17 exibem inclusões tau-positivas tanto nos neurônios como nas células gliais.

Em 1998, a primeira mutação da proteína tau num caso de FTDP-17 foi reportada e atualmente se conhece 31 mutações diferentes (Poorkaj, P et al., 1998;

Spillantini, MG et al., 1998). O estudo da FTDP-17 mostrou que disfunção da proteína tau é suficiente para causar neurodegeneração e demência. No nível funcional, foi demonstrado que tanto as formas com 3R ou 4R repetições são suficientes para causar doença. Esses achados trouxeram grandes mudanças sobre a consideração que se fazia sobre a proteína tau e resultaram no melhor entendimento da patogênese de outras doenças relacionadas com alterações da proteína tau, como PSP, DCB e DPi.

O termo Tauopatia foi introduzido por causa da abundância de inclusões tau-positivas nessas doenças. Apesar dos mecanismos precisos ainda não estarem elucidados, a importância central da proteína tau nessas doenças está acima de qualquer dúvida. Apesar de todos os avanços comentados, muito ainda falta ser esclarecido. Por exemplo, as inclusões protéicas celulares contribuem para a patogênese ou são neutras ou benéficas para o processo das doenças neurodegenerativas? Respostas para esta e outras questões podem levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas efetivas para o tratamento das tauopatias e para retardar os mecanismos responsáveis pelo envelhecimento cerebral.

3.4.4.1 - Doença de Pick (DPi)

i. Histórico

DPi recebeu o nome em homenagem a Arnold Pick, que a descreveu em 1892 (Pick, A, 1892). O termo foi posteriormente usado para descrever todos os casos de demência com atrofia frontotemporal, perda neuronal e gliose, independentemente da presença dos corpúsculos característicos da doença. Com o melhor entendimento sobre as DLFT, a partir dos anos 1980, o termo passou a designar apenas uma subcategoria desses casos definida abaixo.

Fig 6. As seis isoformas da proteína tau humana.

NOTA: Os 4Cs representam as repetições de aminoácidos na porção carboxiterminal.

Os 2 Ns representam as repetições de aminoácidos na porção aminoterminal.

ii. Aspectos epidemiológicos

Não há dados confiáveis sobre a prevalência desta entidade na população, mas nas séries neuropatológicas de DLFT, geralmente representa uma pequena porcentagem dos casos (Bergeron,C et al., 2003),

Ambos os sexos são afetados, com uma discreta predominância masculina. A idade de apresentação é variada, geralmente antes dos 70 anos. Entretanto, alguns pacientes apresentam DA concomitante, por isso, pode haver uma porcentagem de casos não diagnosticados nas faixas mais idosas.

Apesar de ser senso comum que a DPi poderia ter caráter familiar, a maioria desses casos foi reclassificada como DFTP-17. Mesmo apresentando semelhanças neuropatológicas com a DPi, a composição bioquímica das inclusões dessas duas entidades são distintas (Murrell,JR et al., 1999).

iii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

A apresentação clínica depende da área cerebral acometida, desse modo, a doença pode se apresentar como qualquer uma das síndromes clássicas de DFT (Neary,D et al., 1998)

Exames de imagem tendem a mostrar atrofia frontotemporal nas fases mais avançadas da doença.

Não há exames laboratoriais distinguíveis para o diagnóstico de DPi.

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

A doença de Pick, apesar de demonstrar atrofia grave do tipo “serra de faca” dos lobos frontais e temporais também pode se apresentar com sinais menos óbvios (Figura 7). A substância branca fica com aspecto granuloso e borrachento.

- Microscopia (Figura 8)

- Marcadores inespecíficos de DLFT

A microvacuolização é mais óbvia nas periferias das áreas afetadas.

- Marcadores específicos

Os corpúsculos de Pick (CP) são inclusões esféricas intracitoplasmáticas. A forma pode variar, mas são bem delimitadas. Na coloração de HE são discretamente basofílicos. Apesar de serem positivos na impregnação por prata pela técnica de Bielchowsky, não aparecem nas colorações por técnica de Gallyas (Uchihara,T et al., 2005).

CP são neuronais e na grande maioria, únicos. Ocorrem em agrupamentos, principalmente nos extratos corticais II, III e VI (Hof,PR et al., 1995a).

Neurônios balonizados (NB): aparecem principalmente na periferia das áreas afetadas

Fig 7. Aspectos macroscópicos de um caso de DPi. Observe a atrofia preferencial dos lobos frontais e temporais. No corte coronal, o córtex apresenta atrofia grave com aspecto de serra de faca.

FONTE: Arquivo CPDA-WU

Emaranhados neurofibrilares: poder ser encontrados em pequeno número principalmente nas lâminas II e III do neocórtex (Hof,PR et al., 1995)

Alterações gliais são características da DPi, entre elas astrócitos espiculados e corpúsculos em vibrião em oligodendrócitos (CVO).

- Áreas afetadas

CP: hipocampo (giro denteado, células piramidais do setor CA1 do corno de Ammon e subículo), neocórtex e em diversos núcleos subcorticais (Bergeron,C et al., 2003; Tissot,R et al., 1975) . A patologia subcortical é predominante no sistema estriatopalidonigral. O núcleo caudado é o mais envolvido, seguido pelo putâmen e o

globo pálido. O lócus cerúleus geralmente contém CP (Arima,K et al., 1990). O núcleo hipotalâmico é bastante afetado. Dentre os núcleos do tronco encefálico, o mesmo padrão é observado com o comprometimento na base da ponte, núcleo arqueado e núcleo reticular paramediano.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

Apesar da DPi ser reconhecida como uma tauopatia 3R, alguns trabalhos demonstraram que isoformas 4R podem ser encontradas (King,ME et al., 2000). A maioria dos CP são corados por anticorpos anti: tau, tubulina, neurofilamento e ubiquitina, porém há muita variação entre cada caso (Love,S et al., 1988; Murayama,S et al., 1990a). Ultra-estruturalmente tem aparência filamentosa pouco demarcada e é entremeado por vacúolos. Os filamentos medem de 12 a 25nm.

NB são imunopositivos para neurofilamento, tubulina e ubiquitina.

Os astrócitos e oligodendrócitos geralmente demonstram imunorreatividade para tau em densidades variadas.

vi. Diagnóstico Diferencial

- DCB

DCB apresenta-se com menos perda neuronal e gliose. Atrofia em “serra de faca “ é vista raramente. Além do mais CPs podem ser encontrados em DCB, mas não hipocampo (Bergeron,C et al., 1997)

Diferentemente da DPi as inclusões da DCB são positivas com as técnicas de Gallyas

- DLFT

DLFT não apresentam inclusões tau positivas

3.4.1.2 - Degeneração Corticobasal (DCB)

i. Histórico

DCB foi descrita pela primeira vez por Rebeiz e colaboradores em 1967 que a chamaram de Degeneração Corticodentatonigral com acromasia neuronal (Rebeiz,JJ et al., 1967) .

Fig 8– Achados e microscópicos em DPi. A) distribuição laminar dos corpúsculos de Pick. Córtex frontal. PHF. 100x. B) Neurônio balonizado. Córtex frontal . α - β -cristalina. 600x C) Detalhe dos corpúsculos de Pick. Córtex frontal. PHF. 200x.

Descrições subseqüentes se referiam à desordem como Degeneração Corticonigral. Finalmente, Gibb e colegas cunharam o termo Degeneração Corticobasal (Gibb,WR et al., 1989)

ii. Aspectos epidemiológicos

Da mesma forma que na DPi as estimativas de prevalência de DCB não são confiáveis. Nos últimos anos tem havido uma mudança dos critérios diagnósticos para

essa entidade. Estima-se uma incidência de menos de 1 caso para 100000 pessoas por ano (Litvan,I et al., 2000)

Não há preponderância sexual. A idade média de apresentação é por volta dos 63 anos de idade. A duração média é de 8 anos.

Os casos são esporádicos, com raros casos familiares descritos. Porém nem todos os casos familiares foram revistos para descartar o diagnóstico de DFTP-17.

iii. Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

No passado, as características clínicas de DCB eram de uma síndrome assimétrica com apraxia e rigidez. Atualmente, a partir de estudos clinicopatológicos, se conhecem casos com apresentação cortical focal ou DFT (Bergeron,C et al., 1997; Ikeda,K et al., 1996). É possível haver sinais extrapiramidais ou frontais (Bergeron,C et al., 2003) . Exames de imagem estrutural podem auxiliar o diagnóstico de DCB. A ressonância nuclear magnética pode exibir atrofia assimétrica do lobo superior parietal que pode se estender para regiões frontais. As alterações estruturais progridem conforme a doença avança. A atrofia cortical assimétrica não é específica já que pode ser encontrada na DPi, e em alguns indivíduos com FTDP-17. Pode haver também hipersinal na substância branca em regiões próximas às de atrofia cortical e, em algumas vezes, hipersinal no corpo caloso.

Exames de imagem funcional são informativos. O marcador da doença é hipometabolismo assimétrico nos lobos frontais e parietais superiores. Hipometabolismo é também algumas vezes detectado no núcleo caudado, putâmen e tálamo.

Não há nenhum teste laboratorial específico para DCB.

iv. Aspectos Neuropatológicos (Bergeron,C et al., 2003)

- Macroscopia

Atrofia cortical especialmente nas regiões parassagittais. O giro frontal superior é geralmente mais afetado do que o médio e o inferior nos casos com rigidez ou apraxia assimétrica. As regiões pré e pós centrais também são afetadas em graus variados. Em casos que apresentam demência ou afasia progressiva, a distribuição da atrofia é geralmente mais generalizada e envolve os lobos frontais e temporais inferiores. Apesar da atrofia ser geralmente assimétrica algumas vezes essas alterações são muito discretas.

Aos cortes a atrofia cortical é mais pronunciada na metade dorsal do lobo frontal. O giro do cíngulo não é sempre afetado e o tronco cerebral e o cerebelo geralmente não estão reduzidos de tamanho.

- Microscopia

- Marcadores inespecíficos de DLFT

A gliose é mais proeminente nas lâminas corticais superiores e na junção da substância cinzenta com a branca (Figura 9).

- Marcadores específicos

Neurônios balonizados (NB) acromáticos geralmente com corpúsculos grânulo-vacuolares. Se localizam nas camadas III, V, VI do córtex

Placas astrocíticas (PA) compostas por prolongamentos gliais em arranjo concêntrico. Assemelham-se morfológicamente as placas neuríticas da DA. Não têm citoplasma discernível e suas densidades são variadas (Feany, MB et al., 1995)

"Neurophil treads" – se assemelham aos encontrados na DA, porém estudos recentes demonstraram a origem oligodendrocítica dessas estruturas. Foram propostos os nomes “threads” argirofílicos ou “threads” de substância branca. Algumas dessas estruturas podem ter origem astrocítica.

Corpúsculos em vibrião em oligodendrócitos (CVO) ou “coiled bodies” – inclusões em forma de vibrião ou espiraladas no citoplasma de oligodendrócitos. São localizados principalmente na substância branca. Geralmente são mais espessos que os encontrados na PSP (Yamada,T et al., 1990)

- Áreas afetadas

NB e PA: cíngulo anterior, amígdala cerebral, córtex insular e claustrum, mas estas distribuições límbica e paralímbica não são específicas de DCB. Não é incomum encontrar NB nessas regiões em outras doenças como DGA que pode ocorrer em conjunto com a DCB. O diagnóstico de DCB é mais consistente quando essas alterações são encontradas no neocórtex

CVO e "neurophil treads" estão presentes na substância branca e cinzenta das área afetadas

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

DCB é uma tauopatia 4R

NB são imunorreativos para neurofilamentos fosforilados e para α - β -cristalina, mas não apresentam muita imunorreatividade para ubiquitina. Imunorreatividade para proteína tau focal é também algumas vezes detectada nessas células, geralmente na periferia do citoplasma.(Smith,TW et al., 1992)

PA são imunorreativas para tau e GFAP

As outras alterações descritas são imunorreativas para tau

Há poucos estudos sobre s ultra-estrutura das lesões encontradas na DCB. Os NB apresentam filamentos de cerca de 10nm de diâmetro entremeados com outras estruturas citoplasmáticas.

Estudos focados nos “threads” são difíceis porque essas estruturas têm origem celular diversa.

Fig 9 – Achados em DCB. A) distribuição laminar das lesões tau-positivas. Córtex frontal. PHF. 100x. B) Grande deposição de “neuropil threads” em área afetadas. Córtex frontal .PHF. 400x C e D) Detalhe de placas astrocíticas. Córtex frontal. PHF. 600x. E e F) Detalhe de neurônio balonizados. Córtex frontal. 600x. HE e PHF

vi. Diagnóstico Diferencial

Os diagnósticos diferenciais mais importantes são as outras tauopatias. Entretanto, a DCB apresenta uma predominância de lesões extracelulares não evidenciadas nas outras tauopatias. A diferenciação com algumas formas de DFTP-17 só pode ser feita a partir da história familiar

3.4.1.3 - Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP)

i. Histórico

Foi descrita inicialmente por três autores em 1964: J.C. Steele, J.C. Richarechn e J.Olszewski como uma neurodegeneração heterogênea (Steele,JC et al., 1964)

ii. Aspectos epidemiológicos

Acredita-se que a prevalência de PSP é subestimada. Utilizando-se técnicas de medição passiva, Nath e colegas estimaram uma prevalência de 1/100000 habitantes na Inglaterra (Nath,U et al., 2000). Com outras técnicas, a prevalência na Inglaterra é de 2,4 a 3,1/100000 e há um estudo indicando uma prevalência de 6,4/100000 (Schrag,A et al., 1999).

A idade de apresentação é de 65 a 69 anos , 62% dos pacientes são homens.

A duração média é de cerca de 5 anos (Bower,JH et al., 1997).

Até o momento apenas idade avançada é considerada fator de risco.

Possíveis outros fatores de risco foram sugeridos , mas não confirmadas, entre eles hipertensão arterial sistêmica o que pode explicar a grande quantidade de infartos lacunares encontrados nos cérebros desses pacientes.

PSP é esporádica, mas alguns casos familiares foram descritos, poucos com confirmação neuropatológica (Rojo, et al., 1999). Transmissão autossômica dominante ou recessiva com penetração incompleta foi aventada, mas não confirmada.

Polimorfismos do gene tau também foram sugeridos. Esses polimorfismos são constituídos por dois haplótipo: H1 (A0, A1, A2) e H2 (A3 e A4). A maioria das PSP está associada com o haplótipo H1 e com o genótipo H1/H1 (Baker,M et al., 1999). Entretanto, esse mesmo haplótipo está presente em 60% dos caucasianos e em 100% dos japoneses não acometidos.

iii. Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

O quadro clínico clássico de PSP pode se confundir com doença de Parkinson e se caracteriza por sinais e sintomas de alterações visuais, rigidez sem tremor, demência, paralisia pseudobulbar ou distonia axial em extensão. Porém os sinais típicos podem se apresentar apenas tardiamente na doença. Em alguns casos, há síndrome de DFT (Josephs,KA et al., 2006).

Os exames de imagem não são conclusivos e, geralmente, são usados para excluir outras doenças.

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia (Hauw,JJ et al., 1994; Hauw,JJ et al., 2003) (Figura 10)

Pode não haver alterações macroscópicas ou apenas discreta atrofia. Em alguns casos podem ser observadas atrofia ou alteração da coloração dos núcleos subcorticais. Afilamento do corpo caloso é encontrado em alguns casos.

Geralmente, a substância negra e o lócus cerúleos estão despigmentados.

- Microscopia

- Marcadores inespecíficos de DLFT

Palidez de substância negra

- Marcadores específicos (Figura 11)

Emaranhados neurofibrilares globosos ou em formato de chama de vela e pré-emaranhados : são os principais marcadores da doença. Só são visualizados por técnicas

de impregnação por prata como Biellchowsky, Bodian e Gallyas, além de imunoistoquímica, principalmente em estruturas subcorticais.

“Neuropil threads” – têm origem neuronal e oligodendrocítica.

Astrócitos em tufos ou “tuft astrocytes” – aglomerados de fibras de diferentes diâmetros com centro mais denso. São muito mais numerosas em PSP do que em DCB.

Astrócitos espiculados (Thorn-shaped astrocytes) (Ikeda, K et al., 1995)

Foram descritos pela primeira vez em PSP, mas são patognomônicos. Encontrados em DCB e em pacientes assintomáticos. . Apresentam um perfil gemistocítico e núcleo excêntrico.

Fig 10. Atrofia do núcleo hipotalâmico (entre setas).. Paralisia supranuclear progressiva

Corpúsculos em vibrião em oligodendrócitos (CVO) – inclusões em forma de vibrião ou espiralados no citoplasma de oligodendrócitos. São localizados principalmente na substância branca. Geralmente são mais finos que os encontrados na DCB (Yamada, T et al., 1990)

- Áreas afetadas:

- perda neuronal e gliose – mais presentes nas áreas que contêm ENF

ENF e pré ENF: gânglios da base (estriado, globo pálido, núcleo basalis de Meynert), tronco cerebral (colículos, núcleo rubro, tegmento, ponte), núcleo subtalâmico e núcleo denteado do cerebelo. Ocasionalmente, na medula espinhal e núcleos olivares. As regiões corticais são menos afetadas e algumas vezes é difícil distinguir lesões de PSP daquelas relacionadas com o envelhecimento normal.

Emaranhados fantasmas são melhores visualizados no hipocampo e região parahipocampal

Fig 11 . Alterações microscópicas na Paralisia supranuclear progressiva. Núcleo hipotalâmico. PHF. 400x. A) emaranhados neurofibrilares; B) astrócitos espiculados

NT - Estão presentes nas áreas cinzentas brancas tanto das áreas comumente atingida pelo ENF como no córtex. São positivos pela técnica de Gallyas

Lesões gliais – encontradas principalmente nos núcleos subcorticais e córtex frontal (giro pré-central). Astrócitos espiculados são encontrados em regiões piaais e subpiaais, ocasionalmente na substância branca

v.Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais.

A PSP é uma tauopatia predominantemente 4R (Ishizawa,K et al., 2000)

ENF, pré-ENF e alterações gliais: são bem visualizados com anticorpos anti-tau (Komori,T, 1999). Ao contrário dos ENF da DA, os ENF da PSP são pouco reativos para ubiquitina.

Diferentemente também da DA, os ENF da PSP são compostos por agrupamentos de filamentos retos medindo de 12 a 20nm de diâmetro. Astrócitos espiculados são constituídos de uma mistura de túbulos retos de 15nm, material amorfo e fibrilas., enquanto os astrócitos em tufos apresentam fibras de 25nm de diâmetro.

vi. Diagnóstico Diferencial

Outras entidades que apresentam parkinsonismo, desordens de movimento ou ambos, como: DCB, DFTP-17, DA e Doença de Parkinson.

3.4.1.4 - Demência Frontotemporal com Parkinsonismo ligada ao Cromossomo 17 (DFTP-17)

i. Histórico

O nome dessa entidade derivou de um amadurecimento do conceito dessas doenças desenvolvido em um consenso realizado em 1996, no qual 13 famílias afetadas por síndromes causadas por mutação do cromossomo 17q21-22 foram apresentadas (Foster,NL et al., 1997).

Assim, neste consenso, foi acordado que o nome da entidade deveria refletir os três sintomas cardinais apresentados: alterações cognitivas, alterações comportamentais e parkinsonismo, além da ligação com o cromossomo 17. No mesmo ano o gene da proteína tau foi localizado no cromossomo 17q21 (Baker,M et al., 1997; Heutink,P et al., 1997) e, a partir de então, várias mutações pontuais do gene tau foram identificadas. Atualmente, 10 das treze famílias originais têm mutações no gene tau identificadas (Spillantini,MG et al., 1998; Hutton,M et al., 1998).

A partir de então, a proteína Tau foi considerada suficiente para causar demência

ii. Aspectos epidemiológicos

A prevalência populacional de DFTP-17 é desconhecida. Cerca de 80 famílias em diversos países são conhecidas por apresentarem esta doença. Já foram identificadas 31 mutações pontuais do gene tau. As mutações P301L e N279K compreendem cerca de 60% do total de casos. As mutações podem ser exônicas ou intrônicas, a maioria nos éxons 9 a 13 (Tabela 6).

Como a DFTP-17 é autossômica dominante, não há predominância de gêneros. A idade média de apresentação é aos 49 anos. A duração é de cerca de 8 anos. Apesar de ser uma doença de herança genética, a apresentação varia entre indivíduos da mesma família indicando uma possível interação com causas ambientais.

Tabela 6. Mutações do gene da proteína Tau

Éxon 1	Éxon 9	Éxon 10		Éxon 11	Éxon 12	Éxon 13	Mutações intrônicas (extremidade 5' do éxon 10 +)	
R5H	L266V	P301L	S305N	S320F	K369I	R406W	+ 3	+13
R5L	G272V	P301S	S305S	L315R	E342V	G389R	+ 11	+14
	K257T	N296H	L284L		V337M		+12	+16
	I260V	N296N	delK280		S352V			+ 19
		N279K	delN296					

iii. Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

As características clínicas de DFTP-17 são heterogêneas, inclusive em indivíduos da mesma família. Contudo todos os acometido apresentam pelo menos dois sinais cardinais ao longo da doença. Geralmente, as alterações comportamentais são anteriores às cognitivas. Dentre as alterações comportamentais estão: desinibição, compulsão, hiperoralidade, perda de julgamento, alcoolismo e agressividade.

Os exames de imagem revelam alterações comuns às DLFT

Eletroencefalograma revela ondas espiculadas e descargas convulsivas em pacientes com mutação P301S

iv. Aspectos Neuropatológicos (Ghetti,B et al., 2003)

- Macroscopia

Os aspectos macroscópicos variam em cada caso, entretanto são dependentes do tempo de duração da doença. Em alguns poucos casos atrofia é tão grave que o córtex aparenta uma faca serrilhada. Além do córtex, estruturas subcorticais, cerebelo e a substância branca podem estar atrofiados. Frequentemente, há palidez da substância negra

- Microscopia (Figur a 12)

Assim como os aspectos macroscópicos, os aspectos microscópicos são bastante variados a DFTP-17. Entretanto, o marcador comum em todos os casos é a presença de depósitos de proteína tau tanto na glia como nos neurônios, em várias áreas encefálicas. Algumas vezes, o quadro neuropatológico imita os da DA, DPi e PSP. As mutações nos éxons 1, 10 e intrônicas são associadas às alterações neuronais e gliais, enquanto algumas mutações no éxons 9, 11 , 12 e 13 se associam a corpúsculos de Pick

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

As inclusões de proteína tau nas DFTP-17 podem ser predominantemente 3R, 4R ou mistas (Hong,M et al., 1998; Rizzini,C et al., 2000) e são bem evidenciadas com anticorpos anti-tau fosforilada e parcialmente visualizadas com anticorpos anti-ubiquitina

vi. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com todas as outras tauopatias. A confirmação de mutação no cromossomo 17q21-22 é essencial para o diagnóstico de DFTP-17. Espera-se que outras mutações sejam reveladas em um futuro próximo.

Fig 12. Espectro das lesões neuropatológicas encontradas na DFTP-17

FONTE: (Lantos,PL et al., 2002)

3.4.1.5 - Demência por Emaranhados Neurofibrilares (DEN)

i. Histórico

A DEN foi descrita pela primeira vez por Ulrich e colegas. Subsequentemente (Ulrich,J, 1982) teve o nome alterado para Demência senil predominantemente neurofibrilar (Banher,C et al., 1994). Finalmente, Jellinger e Banher em 1998 publicaram uma

revisão sobre a entidade (Jellinger,KA et al., 1998). Desde então, é crescente o número de estudos publicados.

ii. Aspectos epidemiológicos

DEN é geralmente esporádica e está classicamente associada com faixas etária muito idosas.

A incidência dessa entidade em diversas séries de autópsia varia de a 0,7 a 7,7%. (Ikeda,K et al., 1997) (Giannakopoulos,P et al., 1993). Já em pequenas séries de indivíduos acima de 80 anos, a prevalência pode chegar a 10,2% (Mizutani,T et al., 1992)

As mulheres são 4 vezes mais afetadas que os homens. A sobrevida varia de 1 a 5 anos. A idade de apresentação é tardia na maioria dos casos, porém são descritos casos de pacientes com menos de 65 anos

iii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

A progressão é lenta e distúrbios de memória avançado são observados em apenas 1/3 dos casos. Entretanto , distúrbios de humor e delírios são comumente observados.

A maioria dos pacientes atendem aos critérios de possível Doença de Alzhiemer pela Classificação DA segundo o critério NINCDS-ADRDA (McKhann,G et al., 1984)

Exames de imagem são poucos contributivos, evidenciando apenas atrofia mesial temporal discreta.

Não há exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico.

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

As alterações macroscópicas quando presente se restringuem a atrofia na região mesial temporal, principalmente hipocampo

- Microscopia

- Marcadores inespecíficos de DLFT

- Marcadores específicos

Grande quantidade de ENF intra e extracelulares e "neuropil threads". (Figura 13)

- Áreas afetadas

Os locais mais afetados são o allocórtex, principalmente a lâmina pré-alfa, subículo, pré-subículo, hipocampo e amígdala cerebral.

No hipocampo, a o setor CA1 do corno de Ammon é o que apresenta maior quantidade de alterações.

O Núcleo basalis de Meynert e o locus cerúleus apresentam alterações neurofibrilares em cerca de metade dos casos

ENF podem ser encontrados no isocórtex em pouca quantidade

Outras alterações

Corpúsculos em vibrião, astrócitos tau-positivos e astrócitos em tufo, além de placas astrocíticas não são descritos nessa doença. Placas neuríticas, corpúsculos de Lewy e calcificações não são observados (Banerjee, C et al., 1997; Ikeda, K et al., 1997; Banerjee, C et al., 1994)

Depósitos amilóides estão ausentes em 75% dos casos descritos. Quando presentes, são difusos ou perivascular. Esclerose hipocampal ocorre em 25% dos casos.

Alterações vasculares são presentes, possivelmente decorrentes da idade dos pacientes e em nenhum desses casos, as alterações vasculares são suficientes para explicar o quadro demencial.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

Os ENF são ultra-estruturalmente idênticos aos encontrados na DA e imunoreativos para anticorpos anti proteína-tau hiperfosforilada.

Há um equilíbrio entre as isoformas 4R e 3R da proteína tau

Fig 13. Aspectos microscópicos da Demência por emaranhados neurofibrilares. Observe a grande deposição de emaranhados fibrilares no hipocampo. Hipocampo, 100x. a) PHF. B) Bielchowsky

vi. Diagnóstico Diferencial

- DA

Em especial a variante com alterações neurofibrilares predominantemente que entretanto está bastante associada com DCL.

Quando classificados de acordo com o estágio de Braak, os casos se enquadram até o estágio IV, não sendo considerados DA.

Entretanto, alguns autores ainda consideram DEM uma variante da DA, porém a distribuição anatômica das lesões é diferente nessas duas entidades.

- PSP

Na PSP outros núcleos são afetados e são observadas inclusões gliais tau-positivas. Além do mais, as lesões por tau na PSP são predominantemente constituídas pelas isoformas 4R enquanto a DEM há um equilíbrio 3R:4R

- FTDP-17

FTDP-17 é familiar e, geralmente, as lesões são distribuídas de forma mais abrangente.

- DCB

DCB apresenta outros marcadores como neurônios balonizados e placas astrocíticas. Ademais, a grande quantidade de “neuropil threads” na substância branca facilita a distinção. Igualmente à PSP, a DCB é uma taupatia predominantemente 4R

3.4.1.6 - Doença por Grãos Argirofílicos (DGA)

i. Histórico

DGA foi originalmente no fim dos anos 1980 por Braak e Braak em casos de pacientes com demência de apresentação tardia, associada ou não à DA (Braak, H et al., 1998). Subsequentemente o termo foi cunhado. Outras denominações incluem: Demência com grãos e Demências argirofílica com grãos.

ii. Aspectos epidemiológicos

Levando em consideração os poucos anos passados após a descrição da doença e a falta de critérios clínicos, dados populacionais não são disponíveis.

Entretanto, DGA é considerada uma demência de início tardio. O aumento de idade está diretamente correlacionado com a presença de grãos. A maioria dos pacientes está acima dos 80 anos. Não foram encontradas diferenças entre gêneros.

Estudos clínicospatológicos, indicam que DGA corresponde a aproximadamente 5% dos casos de demência e há indícios de que é a segunda causa de demência após DA no Japão.

Nenhuma forma familiar de DGA foi descrita até o momento e nenhuma mutação gênica foi encontrada. Aparentemente, há uma frequência diminuída na

proporção do alelo E4 da apolipoproteína E (ApoE4) nesses pacientes e pode haver uma maior prevalência do alelo E2.

iii. Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

Até o presente, não há nenhuma característica clínica que permita diagnosticar DGA antes do óbito. No entanto, há sugestões de que os eventos amnésicos ocorram tardiamente, após o aparecimento de distúrbios comportamentais. Uma das maiores dificuldades encontradas para se estabelecer critérios clínicos é a grande associação desta entidade com DA. Há também estudos mostrando pacientes cognitivamente intactos, com diagnóstico histopatológico de DGA. Até há pouco tempo se acreditava que essas lesões não eram capazes de causar quadros demenciais.

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

As alterações macroscópicas, quando existem, são discretas e restritas ao hipocampo

- Microscopia

- Marcadores comuns as DLFT

- Marcadores específicos (Figura 14)

Grãos argirofílicos (GA) estruturas extracelulares, em formato de vibrião, com um eixo de até 9µm de comprimento e 4µm de diâmetro. Pode haver variação no formato, incluindo formas retas ou arredondadas.

CVO inclusões curvas, conspícuas e geralmente ramificadas encontradas em oligodendrocitos, principalmente naqueles localizados na periferias de neurônios.

São detectados da mesma maneira que os grãos.

CVOs não são específicos de DGA, mas nessa doença são encontrados em grande quantidade na substância branca.

Neurônios balonizados (NB) similares aos encontrados na DPi e DCB

Fig 14. Aspectos microscópicos de Demência por grãos argirofílicos. A) grãos corados pela técnica de Gallyas. Córtex entorrinal. Gallyas. 400x. B) a mesma área de A corada com PHF. C) detalhe de um corpúsculo em vibrião em oligodendrocito. PHF. 1000x

GAs são encontrados em áreas corticais e subcorticais.

A maioria dos neurônios afetados são de projeção. A distribuição intraneuronal do tau fosforilado, lembra os pré-ENF da DA.

Dentre as áreas corticais, os córtexes entorrinal (BA28) e transentorrinal (BA35) são os mais susceptíveis. Inicialmente, os grãos se depositam nas camadas pré- β .

A partir do córtex entorrinal, os grãos se espalham pelo extrato III do neocórtex temporal, insular anterobasal, temporopolar e fronto-orbital.

O setor CA1 do corno de Ammon do hipocampo é frequentemente acometido. O pró-subículo é a área mais afetada no hipocampo, enquanto o subículo propriamente dito é pouco alterado.

Dentre as áreas subcorticais, os **GAs** são densamente distribuídos pelos núcleos basolaterais da amígdala cerebral e núcleos túbero-laterais hipotalâmicos. Em raras ocasiões, o claustrum e tronco cerebral exibem grãos.

NB são encontrados na amígdala e nos extratos V e VI do córtex temporal basal.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

GAs são melhor detectados com técnicas imunoistoquímicas anti-proteína tau, mas podem ser detectados por impregnação por prata, principalmente a técnica de Gallyas.

Diversos estudos confirmam que o principal componente dos GAs são as isoformas 4R de proteína tau anormalmente hiperfosforiladas. Ultra-estruturalmente são agregados de filamentos retos com comprimento de 9 a 18nm.

Os NB são melhor visualizados com anticorpo anti- α - β -cristalina e são fracamente positivos com anticorpos anti-proteína tau

Os CVO são positivos para tau e ubiquitina e ultra-estruturalmente são ou filamentos retos ou estruturas tubulares com diâmetro 10 a 13nm

vi. Diagnóstico Diferencial

- DA

DGA já foi considerada uma variação da DA pela grande quantidade de ENF encontrados nesses casos. Entretanto, uma inspeção mais cuidadosa revela muitas diferenças entre essas duas entidades. Dois estudos com grande número de casos de DGA indicam que as lesões neurofibrilares correspondem as dos estágios iniciais de Braak, não associados a alterações cognitivas. Ademais, placas amilóides difusas são

encontradas em apenas dois terços dos casos e placas neuríticas estão ausentes ou são insuficientes para atender aos critérios de DA

DGA pode ser encontrada junto com todas as outras formas de demência

3.4.2 - Degenerações Frontotemporais com inclusões ubiquitina-positiva, tau-negativa e alfa-sinucleína- negativa

3.4.2.1 - Degeneração Lobar Frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas (DLFT-U)

i. Histórico

Em 1929, Meyer reportou a associação entre doença do neurônio motor (DNM) e demência (Meyer,A, 1929). Desde então, vários autores reconheceram esta associação (Mitsuyama,Y et al., 1979; Neary,D et al., 1998. Horoupian e colegas descreveram a associação entre DNM e DLFT clínica e neuropatológica em 1984 (Horoupian,DS et al., 1984). Porém, inclusões ubiquitinadas nos córtex frontais e giro denteado do hipocampo em pacientes com DLFT com ou sem clínica de DNM foi descrita a partir dos anos 1990 (Jackson,M et al., 1996; Okamoto,K et al., 1991; Wightman,G et al., 1992). A terminologia desta entidade é muito confusa. Ora é chamada de DLFT com inclusões ubiquitina-positiva e tau e α -sinucleína-negativas. Na Inglaterra é conhecida como DLFT com inclusões de doença do neurônio motor.

ii. Aspectos epidemiológicos

Diversos estudos foram publicados recentemente indicando que esta entidade é a mais comum dentro do grupo das DLFT (Hodges,JR et al., 2004; Josephs,KA et al., 2004; Lipton,AM et al., 2004), porém pouco se sabe da relação entre pacientes que apresentam ou não sinais motores.

iii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

Apesar das descrições iniciais terem sido realizadas em portadores de esclerose lateral amiotrófica (ELA) e demência, subsequentemente foram descritos casos com alterações patológicas similares, mas sem apresentarem clínica de ELA.(Jackson,M et al., 1996; Trojanowski,JQ et al., 2001; McKhann,GM et al., 2001).

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

Pode haver atrofia variável, que atinge predominantemente as áreas frontais, temporais anteriores e parietais anteriores. Aos cortes, há hidrocefalia discreta ou moderada e atrofia cortical nas regiões atingidas. Ademais, despigmentação da substância negra e atrofia da porção anterior da medula espinal são observadas em alguns casos.

- Microscopia (Figura 15)

Além das alterações clássicas das DLFT (perda neuronal, astrogliose e microvacuolização cortical superficial), há casos que apresentam perda neuronal mais proeminente, perda de neurônios na substância negra e graus variados de acometimento dos núcleos da base. Ao contrário de outras DLFT, encontra-se perda de neurônios motores na medula espinal e tronco encefálico, similarmente ao que ocorre em casos puros de doença do neurônio motor.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

Tanto em análises histológicas quanto bioquímicas, não são encontradas alterações amilóides, imunorreatividade para as proteínas tau e α -sinucleína.

A análise imunoistoquímica revela ausência de placas amilóides, depósitos de proteína tau ou corpúsculos de Lewy. As lesões características da entidade são inclusões ubiquitina-positivas citoplasmáticas ou nucleares nos neurônios granulares da giro denteado do hipocampo e das camadas corticais superficiais. “neuropil threads”

ubiquitina-positivos também são encontrados no neocórtex. Entretanto, ainda não é sabido se DLFT-U representa uma desordem primária na ubiquitinação ou se é causada por uma alteração em uma proteína desconhecida, ubiquitinada durante o processo

Fig 15. Aspectos microscópicos da Degeneração lobar frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas. A) giro denteado do hipocampo. 200x. Ubiquitina. B) Inclusão intracitoplasmática. Córtex frontal. Ubiquitina. 400x. C) e D) Inclusão intranuclear. Putâmen. Ubiquitina. 600x e 400x

vi. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com o uso de exames imunoistoquímicos para se descartar positividade para proteína tau ou α -sinucleína, principalmente

3.4.2.2 - Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência

Frontotemporal (MCIDPDFT)

i. Histórico

A MCIDPDFT foi descrita apenas recentemente há cerca de 10 anos (Kimonis, VE et al., 2005; Kovach, MJ et al., 2001; Watts, GD et al., 2004).

ii. Aspectos epidemiológicos

MCIDPDFT é uma doença rara e letal de início precoce e autossômica dominante ligada ao cromossomo 9 (Kovach,MJ et al., 2001). A idade média de apresentação é de 42 anos para miosite e Doença de Paget, e 53 anos para DFT, possivelmente em função da grande reserva cerebral.

iii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

A doença se caracteriza por fraqueza muscular proximal e distal, doença de Paget e DFT. Entretanto, há grande variação fenotípica. Entre os afetados das treze famílias estudadas 82% apresentavam miopatia, 49% Doença de Paget e 30% com DFT

iv. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

Até o momento, poucos cérebros de pacientes acometidos por MCIDPDFT foram examinados. A atrofia é menos pronunciada do que em outras DLFT.

- Microscopia

- Marcadores comuns as DLFT

- Marcadores específicos (Figura 16)

Inclusão intranuclear ubiquitina-positiva e “neuropil threads” ubiquitina-positivos, além de raras inclusões citoplasmáticas. Inclusões semelhantes são encontradas em células musculares e em osteoclastos indicando um mecanismo patogênico comum.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

As inclusões são ubiquitina-positivas e parte dessas inclusões também contém epítomos de proteína contedora de Valosina (PCV). No cérebro, as inclusões ubiquitina e PCV- positivas não são patognomônicas, sendo encontradas em outras entidades

neurodegenerativas o que sugere que a PCV está envolvida na patogênese de diversas doenças.

Seis mutações missense na PCV foram reportadas relacionadas a alterações em aminoácidos: R95G, R191Q, R155H, R155C, R155P, A232E.. A PCV humana é uma proteína com 644 aminoácidos codificada por um gene com 17 éxons mapeado no cromossomo. PCV é membro da superfamília AAA-ATPase que esta envolvida em transporte e fusão de vesículas, função proteassômica 26S e montagem de perioxomos. PCV esta implicada em vários eventos celulares que são regulados durante a mitose, incluindo fusão de membranas e proteólise ubiquitina-dependente.

Fig 16. Inclusões intranucleares VCP-positivas. MCIDPDFT. VCP. 1000x. A) Córtex temporal. B) Córtex frontal

3.4.2.3 - Demência com inclusões basofílicas (DIB)

i. Aspectos epidemiológicos

DIB é uma entidade rara com idade de apresentação juvenil (Nelson,JS et al., 1972; Matsumoto,S et al., 1992) ou adulta (Kusaka,H et al., 1990).

Tipicamente, os pacientes são mais jovens dos que os acometidos por DPi (29-30 anos¹⁰ e 52-58 anos⁵⁵). A terna idade de apresentação desta entidade sugere uma causa genética, mas nenhuma foi identificada até o momento.

ii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

Clinicamente, pode se apresentar como DNM, DFT (Munoz-Garcia,D et al., 1984) ou ambos (Hamada,K et al., 1995)

Não há exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico

iii. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

Atrofia pronunciada dos lobos frontais e temporais com menor envolvimento do lobo parietal. Aos cortes, há atrofia do estriato e afilamento do núcleo caudado, tálamo e amígdala. A substância negra está despigmentada.

- Microscopia

- Marcadores comuns às DLFT

- Marcadores específicos (Figura 17)

Presença de inclusões intracitoplasmáticas em neurônios. As inclusões são variavelmente basofílicas e ocasionalmente eosinofílicas em colorações de rotina (Munoz-Garcia,D et al., 1984).

Fig. 17. DIB. Corpúsculos de inclusão basofílicos no citoplasma de neurônios (setas).

Ubiquitina. 600x

- Áreas afetadas

Extratos superficiais do neocórtex similarmente a DPi (Armstrong, RA et al., 1999). Entretanto, ao contrario da DPi, as inclusões não são encontradas no hipocampo ou no giro denteado, mas sim nos núcleos subcorticais como: o putâmen, núcleo caudado, globo pálido, núcleo basalis de Meynert, núcleo rubro, núcleo subtalâmico, substância cinza periaquedutal e corno anterior da medula espinal.

iv. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

As inclusões são variavelmente ubiquitina-positivas e contêm quantidades variáveis de RNA como demonstrado em colorações com acridina laranja. São negativas para proteína alfa-sinucleína, ou neurofilamento intermediário. A microscopia eletrônica τ , demonstra inclusões sem membrana limitante e contem filamentos com diâmetro de 13 a 25nm, com aparência granular em alguns casos.

vi. Diagnóstico Diferencial

Características de DNM e FTL são compatíveis com o fenótipo heterogêneo de NIFID. Ao contrario de DNM, não são encontrados nem corpúsculos de Bunina.

3.4.2.4 - Demência com Inclusão de Neurofilamentos Intermediários (DINFI)

i. Aspectos epidemiológicos

DINFI é uma doença neurológica rara. A idade de apresentação varia entre a 3ª e 6ª décadas de vida (Brun, A et al., 1996; Jackson, M et al., 1996; Cairns, NJ et al., 2004). Em uma serie de 10 casos, a idade media de apresentação foi de 40 anos, e a duração media de 4,5 anos (Cairns, NJ et al., 2004). Ambos os sexos são afetados na proporção de três mulheres para cada dois homens.

Apesar de ser uma considerada esporádica, há um relato de um paciente cujo pai sofreu de demência e parkinsonismo, indicando uma possível hereditariedade (Josephs, KA et al., 2004)

ii. Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

O fenótipo clínico é heterogêneo, dentre eles: DFT, sinais piramidais e extrapiramidais. Os sintomas de apresentação incluem: alterações de personalidade, apatia, labilidade emocional e desinibição. Pode haver também perda de memória, declínio cognitivo e déficits de linguagem em metade dos casos. A minoria dos pacientes apresenta fraqueza muscular na apresentação.

Sinais extrapiramidais são comuns, assim como hiperreflexia e ocorre mutismo no decorrer da doença.

Estudos estruturais com imagem evidenciam atrofia frontotemporal e do núcleo caudado.

Não há exames laboratoriais que auxiliam no diagnóstico.

iii. Aspectos Neuropatológicos

- Macroscopia

Em todos os casos, há atrofia variável dos núcleos subcortical, incluindo os núcleos da base, amígdala, hipocampo e tálamo. O tronco cerebral, cerebelo e medula espinal não sofrem alterações. Aos cortes, pode-se encontrar afilamento da banda cortical..

- Microscopia

- Marcadores comuns as DLFT

- Marcadores específicos

Dilatação axonal e inclusões neuronais intranucleares ou intracitoplasmáticas caracterizadas por aspecto fracamente eosinofílico. A morfologia das inclusões é extremamente variada ao longo do neuro-eixo.

- Áreas afetadas

A perda neuronal e astrogliose são mais evidentes nos giros frontais, temporais mediais e parietais, além dos núcleos subcorticais já citados na macroscopia, incluindo a substância negra e lócus cerúleos. O cerebelo é discretamente atingido.

As inclusões estão presentes nas áreas afetadas por perda neuronal. Dilatação axonal, similar a encontrada na esclerose lateral amiotrófica e no envelhecimento normal, são visualizadas nas áreas afetadas, substância branca, tractos corticoespinais e outros tractos. Em casos que apresentam sintomas piramidais, alterações neuronais são encontradas na medula espinal. Porém, os neurônios motores da medula espinal estão geralmente preservados e não são picnóticos como os encontrados em DNM. A gravidade do acometimento histológico varia em cada caso. Quanto mais jovem a idade de apresentação, mais inclusões são encontradas (Cairns, NJ et al., 2004b).

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais (Cairns, NJ et al., 2004)

As inclusões são variadamente argirofílicas e aparentam corpúsculos de Pick nas colorações a base de prata, como Bielschowsky modificado. As inclusões são imunopositivas para ubiquitina e proteínas de filamento intermediário tipo IV (NF-H, NF-M, NF-L, e α -internexina). Ultra-estruturalmente, as inclusões são compostas por agregados de material granular e filamentosos sem membrana limitante aparente. O material granular lembra ribossomos e os filamentos têm diâmetro entre 10-25nm. Microscopia eletrônica demonstra que os filamentos contêm epítopos de proteínas neurofilamentosas intermediárias.

3.4.2.5 - Leucoencefalopatia difusa com esferóides axionais (LDEA)

i. Histórico

A leucoencefalopatia progressiva continua um dilema diagnóstico. Na maioria dos pacientes os aspectos bioquímicos e genéticos ainda são desconhecidos, apesar da clara hereditariedade em grande porcentagem dos casos, geralmente de caráter

autossômico dominante nos casos de apresentação adulta (van der Knaap,MS et al., 2000). LDEA foi descrita em 1984 em um largo pedigree de origem sueca (Axelsson,R et al., 1984)

ii. Aspectos epidemiológicos

Dados epidemiológicos populacionais não estão disponíveis. Na primeira família relatada, 17 pessoas apresentaram sintomas. A idade de apresentação variou de 8 a 60 anos

iii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

Diversas síndromes clínicas já foram descritas nesta entidade com DA, DFT, esclerose múltipla e demência vascular. (Baba,Y et al., 2006) (Yamashita,M et al., 2002, Axelsson,R et al., 1984). Pode haver sinais motores na minoria dos casos

Exames de RNM podem sugerir o diagnóstico de leucoencefalopatia, mas raramente é definitivo para o diagnóstico diferencial entre elas.

Exames laboratoriais não têm validade diagnóstica

iv. Aspectos Neuropatológicos (Figura 18)

- Macroscopia

Pode haver atrofia dos lobos frontais, núcleo caudado e tálamo. Em todos os casos, há grande envolvimento da substância branca subcortical e profunda. Outros tractos, como o corpo caloso, podem estar diminuídos.

- Microscopia

- Marcadores comuns as DLFT

- Marcadores específicos e áreas afetadas

Perda de mielina e axônios na substância branca frontal, frontoparietal e temporal, principalmente. A cápsula interna e os tractos piramidais podem estar degenerados

Esferóides axonais (EA) ocorrem na substância cinzenta e branca

Macrófagos pigmentados também ocorrem na substância branca e são visualizados na coloração de HE.

v. Aspectos bioquímicos, imunoistoquímicos e ultra-estruturais

Os EA se coram variavelmente com anticorpos para ubiquitina. Não há inclusões tau-positivas ou alfa-sinucleína positivas

vi. Diagnóstico Diferencial

A associação entre EA e leucoencefalopatia é rara, mas já foi descrita em:

- Leucodistrofia membranosa – geralmente acompanhada por doença óssea e calcificação nos gânglios da base
- Dermatoleucodistrofia com EA – ocorre na infância

Outras DLFT pelo quadro clínico

3.4.3 - Degenerações Frontotemporais sem inclusões Detectadas

3.4.3.1- Degeneração Lobar Frontotemporal ou Demência sem Histologia Definida

i. Histórico

A DSHD foi descrita por Knopman em 1990 para distinguir as DLFT tau-positivas das sem inclusões (Knopman, DS et al., 1990). Entretanto, a melhora das reações imunoistoquímicas para ubiquitina refinou essa divisão e, atualmente o grupo das DSHD está desaparecendo. Entretanto, o fato de que em alguns casos não é possível identificar inclusões ubiquitina-positivas, é provável que esses casos apresentem mecanismos de morte celular alternativos à ubiquitinação.

ii. Aspectos epidemiológicos

Os dados epidemiológicos não são acurados considerando o grande número de casos de DSHD reclassificados como DLFT-U (ver discussão).

São descritos casos não-familiares e familiares.

Fig 18 . Alterações comuns nas leucoencefalopatias difusas com esferóides axonais. A) Atrofia da substância branca com focos cavitados. Corte coronal. B) perda de milina e axônios na substância branca. HE. 100x. C) Esferóides axonais ubiquitina-positivos. Substância branca HE Ubiquitina. 200x D) Macrófagos pigmentados na substância branca. HE 200x.

NOTA: fotos cedidas por Bem Tu

ii.Aspectos clínicos, de imagem e laboratoriais

A DSHD pode se manifestar como qualquer uma das síndromes clássicas de DFT ou mesmo uma mistura delas. Os aspectos de imagem seguem o padrão clínico, conforme já descrito em outras entidades

iv. Aspectos Neuropatológicos

A DSHD é definida pela presença dos marcadores comuns as DLFT, porém pela abstenção de qualquer inclusão intra ou extracelular detectáveis com os anticorpos disponíveis para DLFTs.

v. Diagnóstico Diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito com todas as outras DLFTs, principalmente a DLFT-U. Muitas vezes, é necessário realizar exames imunoistoquímicos para ubiquitina com uso de recuperação antigênica.

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 - Casuística

Os casos foram selecionados da série de casos autopsiados entre 1988 e 2005 pertencentes ao Alzheimer Disease Research Center (Centro de Pesquisas da Doença de Alzheimer) da Washington University de St Louis, EUA (CPDA-WU).

4.1.1 - Características do CPDA-WU

O *CPDA-WU* é um dos mais antigos centros de pesquisa em DA nos EUA e está em funcionamento desde 1979.

Todos os pacientes são voluntários de projetos de pesquisa longitudinais sobre DA e envelhecimento saudável, que chegam ao CPDA por demanda espontânea ou referida. Há também pacientes que pertencem a famílias com mutações genéticas correlacionadas às demências, como os pedigrees da Demência Hereditária disfásica com desinibição (Hereditary Dysphasic Disinhibition Dementia ou HDDD1 e HDDD2) (Morris, JC et al., 1984; Foster, NL et al., 1997).

Todos os participantes, independente do status cognitivo, devem atender aos critérios de seleção do CPDA.

4.1.2 - Os critérios de seleção do CPDA (Berg, L et al., 1982):

- i. idade maior que 60 anos ou queixas de memória
- ii. ausência de comorbidades descompensadas
- iii. viver em comunidade
- iv. ausência de Doença de Parkinson na primeira avaliação

As avaliações são compostas por anamnese, exame físico geral e neurológico e exame psicométrico. A cada dois anos, a anamnese é gravada em vídeo e analisada independentemente por outro membro da equipe de avaliação clínica. Caso haja

discordância diagnóstica, o caso é discutido em uma reunião semanal com a presença de toda a equipe.

A cada avaliação, o participante é classificado de acordo com a escala de demência clínica ou Clinical Dementia Rating (CDR) (Berg,L, 1984; Hughes,CP et al., 1982; Morris,JC, 1993), na qual 0 indica normalidade cognitiva, enquanto 0,5, 1, 2 e 3 indicam demência questionável, leve, moderada e grave, respectivamente. O CDR é baseado em uma entrevista-padrão com algum cuidador confiável e com o participante (Berg,L et al., 1982). Os avaliadores são ou um médico experiente ou um enfermeiro especialista . O CDR avalia seis domínios cognitivos com a mesma escala de 0 a 3, independente da idade do participante.

O critério utilizado para diagnóstico de DA é possuir $CDR \geq 0,5$ no domínio de memória, mais $CDR \geq 0,5$ em quaisquer outros 3 domínios (Berg,L et al., 1982).

Após o óbito, um dos membros da equipe de avaliação clínica entrevista o cuidador e pontua o chamado CDR pré-óbito. (Davis,PB et al., 1991). Além disso, todas as entrevistas anteriores são revisadas e condensadas em um relatório final pós-óbito. Este procedimento é importante para futuras comparações clínico-patológicas.

A idade de apresentação do declínio cognitivo é estimada conforme o relato dos cuidadores. Todos os procedimentos são aprovados pelo comitê de ética local.

4.1.3 - Critérios de seleção de casos para o presente estudo

Os relatórios finais pós-óbito de todos os 833 casos de participantes com diagnóstico de demência ($CDR \geq 0,5$) foram revisados. Foram selecionados os casos que atendiam os critérios clínicos de DFT, segundo o consenso publicado por Neary e colegas em 1998 (Neary,D et al., 1998).

Apenas os 53 casos selecionados foram reavaliados neuropatologicamente e classificados segundo as recomendações de McKhann e outros critérios específicos para

cada entidade, quando existentes (Braak,H et al., 1998; Cairns,NJ et al., 2004; Dickson,DW et al., 2002; Jellinger,KA et al., 1998b; McKhann,GM et al., 2001; Silverman,JM et al., 1994; Watts,GD et al., 2004).

4.2 - Métodos

4.2.1 - Protocolo neuropatológico padrão do CPDA-WU

Todos os casos autopsiados no CPDA seguem o mesmo protocolo (Berg,L et al., 1998)

Em súmula:

No momento da autópsia, o encéfalo é avaliado macroscopicamente, pesado e extensamente fotografado.

O hemisfério cerebral direito é congelado a temperatura de -80oC e o esquerdo fixado em formalina por, no mínimo, 3 semanas.

Caso haja alterações no hemisfério direito, este também é amostrado.

Após a fixação em formalina, o hemisfério fixado é seccionado e amostrado conforme tabela 7. As áreas amostradas são emblocadas em parafina. O restante do material é acondicionado em recipientes com formalina.

4.2.2 - Protocolo neuropatológico adotado neste estudo

4.2.2.1 - Análise macroscópica

A análise macroscópica foi feita de forma retrospectiva, com base nos relatórios neuropatológicos e fotografias.

Foram anotados o peso encefálicos à fresco, além de presença ou não de: atrofias, assimetrias, alargamento ventricular, áreas de amolecimento e áreas cavitadas

4.2.2.2 - Análise microscópica

i. Áreas estudadas e colorações utilizadas

Para todos os casos selecionados foram realizadas novas colorações histoquímicas e imunoistoquímicas. As lâminas histológicas têm espessura de 6µm e todo o procedimento foi realizado por histotécnicos do CPDA-WU. As áreas analisadas são as mesmas da tabela 7 e o resumo das colorações utilizadas se encontra na tabela 8.

Tabela 7. Regiões amostradas em blocos de parafina. CPDA-WU

Giro frontal médio (L1)	Gânglios da base (2 cortes: compreendendo putâmen e núcleo caudado e compreendendo putâmen e globo pálido) (L6 e L29)	Medula espinal (L13)
Terço anterior do giro temporal superior (L2)	Tálamo e subtálamo (L8)	Cerebelo com núcleo denteado (L14)
Lóbulo parietal inferior (L3)	Mesencéfalo em dois níveis (L9 e L10)	Substância inominata (L17)
Área estriada do lobo occipital (L4)	Ponte (L11)	Giro do cíngulo anterior (L19)
Porção CA1 do hipocampo, subículo e córtex entorrinal entre os níveis dos corpos mamilares e corpo geniculado lateral (L5)	Bulbo (L12)	Amígdala e córtex entorrinal (L23)

NOTA: As referências entre parênteses se referem ao código das áreas

- Detalhamento das colorações histoquímicas e imunoistoquímicas utilizadas (as técnicas estão descritas no anexo 1)

- técnicas histoquímicas

◇ Hematoxilina-eosina

◇ Técnicas por precipitação de prata

Tabela 8– Colorações histoquímicas e imunoistoquímicas utilizadas no presente estudo, por área encefálica. CPDA-WU.

Área	HE	Bielschowsky modificado	Hedreen- Bielschowsky	Gallyas	IH amiloide	IH tau fosforilada	IH alfa- sinucleína	IH ubiquitina
L1								
L2								
L3								
L4								
L5								
L6 e L29								
L8								
L9 e L10								
L11								
L12								
L13								
L14								
L17								
L19								
L23								

HE = hematoxilina-eosina; IH = imunoistoquímica

Nota: As células escuras representam as colorações realizadas em cada área. Os códigos das áreas podem ser consultados na tabela 7.

As técnicas histoquímicas com precipitação de prata contribuem para detecção de estruturas patológicas argirofílicas como as alterações neurofibrilares. São utilizadas três técnicas, pois cada uma delas é mais adequada para uma alteração histológica em especial. Mesmo sendo os métodos imunoistoquímicos mais sensíveis e específicos, as técnicas com prata ainda são utilizadas por permitir a comparação com os casos mais antigos e artigos publicados no passado. Ademais, em alguns casos os métodos histoquímicos auxiliam no diagnóstico diferencial entre as tauopatias.

- **Bielschowsky modificado**- método otimizado para detecção de alterações neurofibrilares
 - **Hedreen- Bielschowsky** (Hedreen,JC et al., 1988) -método otimizado para identificação de placas difusas e neuríticas
 - **Gallyas** (Gallyas,F, 1971) – método com fundo limpo, otimizado para alterações neurofibrilares. Difere da técnica de Bielschowsky modificada por identificar de forma mais clara os emaranhados neurofibrilares. Entretanto, não cora corpúsculos de Pick
- técnicas imunoistoquímicas (as técnicas estão descritas no anexo 2)

Os anticorpos selecionados são os mais indicados, conforme a literatura, para pesquisas em envelhecimento cerebral e doenças neurodegenerativas relacionadas. A tabela 9 descreve os métodos utilizados e descreve a utilidade de cada anticorpo.

ii.Avaliação histológica

A avaliação histológica seguiu a descrição apresentada abaixo e ocorreu sem conhecimento de qualquer dado demográfico ou clínico dos casos

- Alterações β -amilóides (analisadas nas colorações de Hedreen e amilóide)

As placas amilóides foram contadas em 10 campos consecutivos corticais de 1x1mm, 5 ao longo da superfície pial e 5 na junção córtico-subcortical, em cada lâmina. As placas amilóides foram classificadas como difusas (com depósitos fibrilares amorfos e sem neuritos distróficos) ou neuríticas (com neuritos distróficos). A média do número de placas encontradas nos 10 campos de cada lâmina, analisados em aumento de 100X, na coloração para proteína amilóide, resultaram no número final número de placas.

Tabela 9 – Métodos e Utilidade dos anticorpos utilizados

Nome da proteína	clone	diluição	Pré-tratamento	Sistema de detecção	cromógeno	Utilidade para detecção de
B-Amiloide	4G8	1:10000	microondas, citrato pH 6, ácido fórmico	En Vision (DAKO)	DAB	Proteína amiloide extracelular ou perivascular
Tau fosforilada	PHF-1 (presente de Peter Davies)	1:500	microondas, citrato pH 6	En Vision (DAKO)	DAB	Alterações neurofibrilares, corpúsculos de Pick, neurônios balonizados
Alfa-sinucleína	α -synuclein (LB509) - Zymed	1:100	microondas, citrato pH 6	En Vision (DAKO)	DAB	Corpúsculos de Lewy e inclusões de Papp-Lantos
ubiquitina	Anti-ubiquitin polyclonal - DAKO	1:5000	microondas, citrato pH 6	En Vision (DAKO)	DAB	Inclusões citoplasmáticas ou nucleares
Proteína contedora de valosina	VCP – presente do Dr C-C Li	1:10000	microondas, citrato pH 6	En Vision (DAKO)	DAB	PCV humana é uma proteína com 644 aminoácidos codificada por um gene com 17 éxons mapeado no cromossomo.
Alfa-internexina	Alfa-internexina - Zymed	1:1000	microondas, citrato pH 6	En Vision (DAKO)	DAB	Essa proteína faz parte da família de neurofilamentos intermediários, classe IV. Ela é expressa apenas em neurônios, principalmente nas fases de desenvolvimento. Há poucos anos, foi demonstrada a expressão desta proteína em NIFID

DAB = diaminobenzidina

- Alterações neurofibrilares (analisadas nas colorações de Bielschowsky, Gallyas e PHF)

Os ENF foram contados em 10 campos consecutivos corticais de 1x1mm, 5 ao longo da superfície pial e 5 na junção córtico-subcortical, em cada lâmina. Foram considerados os emaranhados neurofibrilares intracelulares e extracelulares. Os ENF foram classificados conforme o protocolo do CERAD (Mirra, SS et al., 1991)

Outras alterações fibrilares tau-positivas como corpúsculo de Pick, neurônios balonizados e lesões gliais foram computadas como positivas ou negativas em cada área avaliada

- Corpúsculo de Lewy (CL)

Os CL foram avaliados em lâminas imunocoradas com anticorpo anti- α -sinucleína em 10 campos consecutivos corticais de 1x1mm, 5 ao longo da superfície pial e 5 na junção córtico-subcortical, em cada lâmina.

Os CL foram contados em toda substância negra, locus cerúleos e hipocampo

- Lesões ubiquitinadas

Inclusões ubiquitinadas foram computadas como positivas ou negativas em cada área avaliada. Quando positivas, foram classificadas como intracelulares (nucleares, citoplasmáticas, neuronais ou gliais) ou em forma de “neuropil threads”

- Lesões PCV ou α -internexina positivas

Nos casos suspeitos essas lesões foram pesquisadas com os anticorpos correspondentes em todas as lâminas.

- Lesões vasculares

Alterações vasculares foram contabilizadas por área e tamanho.

iii. Critérios neuropatológicos

- Doença de Alzheimer

Os casos foram classificados conforme 4 critérios de acordo com o protocolo utilizado no CPDA

- ◇ Critério de Katchaturian (Khachaturian,ZS, 1985)
- ◇ Critério do CERAD (Mirra,SS et al., 1991)
- ◇ Estágio de Braak e Braak (Braak,H et al., 1991)
- ◇ Recomendações do Instituto Ronald Reagan – NIA (Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease., 1997)

- Demência por Corpúsculo de Lewy

◇ Critério de McKeith

- Demências Frontotemporais Para a classificação foi utilizado o Critério de McKhann de 2001 (McKhann,GM et al., 2001), em conjunto com as seguintes recomendações, indicadas abaixo:
 - ◇ Degeneração corticobasal (Dickson,DW et al., 2002)
 - ◇ Paralisia Supranuclear progressiva (Hauw,JJ et al., 1994)
 - ◇ Demência por emaranhados neurofibrilares (Jellinger,KA et al., 1998)
- Outros diagnósticos

Quando o caso não atendia aos critérios neuropatológicos de nenhuma das entidades consideradas classicamente como DLFT, esses foram classificados de acordo com critérios estabelecidos para outras entidades neuropatológicas (Cairns,NJ et al., 2004; Braak,H et al., 1989; Watts,GD et al., 2004)

Quando o caso apresentou mais de um diagnóstico, o menos grave foi considerado com diagnóstico secundário.

A presença ou não de esclerose hipocampal foi pesquisada em todos os casos.

Foi considerada esclerose hipocampal quando havia despolação neuronal em CA1 e subículo

4.2.3 - Dados clínicos e demográficos

Os seguintes dados dos casos selecionados foram tabulados:

- sexo
- idade
- história familiar positiva (é considerada história familiar se há um dos progenitores ou irmãos acometidos) (Silverman,JM et al., 1994).
- pedigree em caso de história familiar positiva
- idade de apresentação
- duração
- idade do óbito

- diagnóstico clínico
- classificação pelo CDR
- genótipo da apoproteína E (ApoE)

4.2.4 – Análise estatística

Para análise estatística, os casos foram divididos nos seguintes grupos:

- tauopatias x DLFT-U- casos esporádicos x casos familiares

As comparações foram feitas por testes não-paramétricos com auxílio do pacote estatístico SPSS v.14

5. RESULTADOS

Dos 833 casos analisados, 45 (5,1%) atendiam ambos os critérios clínicos quanto neuropatológicos para DLFT. Ainda foram identificados 6 casos que atendiam aos critérios clínicos de DFT, mas não aos neuropatológicos descritos nas recomendações de McKhann e dois casos de DA com clínica de DFT (Tabela 10).

Quanto à apresentação clínica inicial, a maioria dos casos apresentou síndrome de demência frontotemporal, caracterizada por distúrbio de comportamento, entretanto 21 casos apresentaram perda de memória como um dos primeiros sintomas da doença. Não houve nenhum caso de Demência Semântica. (Tabela 11).

5.1 - Características demográficas, clínicas e neuropatológicas do total de casos de DFT

Do total de 53 casos, 23 eram do sexo feminino (43,4%) e 30 do sexo masculino (56,6%). A idade média de apresentação foi de $60,5 \pm 11,2$ anos (intervalo: 33-95 anos). A duração média foi de $9,5 \pm 4,2$ anos. (intervalo: 2-21 anos) e a idade média de óbito foi de $70 \pm 11,5$ anos (intervalo: 35-98 anos). Os histogramas de distribuição etária da idade de apresentação e da duração da doença se encontram nas figuras 19 e 20.

A maioria dos casos era familiar (32 ou 60,4%). (Tabela 12)

Tabela 10.. Características clínicas e neuropatológicas dos casos de DFT. CPDA- 1988-2005

Entidade			Gênero	Idade de apresentação (em anos)	Idade de falecimento (em anos)	Duração (em anos)	História familiar	Genótipo de APOe	Estágio de Braak	E H
I N C L U S Õ E S T A B U	DA	1	F	72	79	7	+	NA	VI-C	-
		2	F	56	68	12	-	33	VI C	-
	DGA	1	F	54	61	7	+	33	I-0	-
		2	F	95	98	3	-	23	II-0	-
	DCB	1	F	66	78	12	-	33	II-A	-
		2	F	61	69	8	-	33	0-A	+
		3	M	64	73	9	-	34	0-0	-
		4	M	70	77	7	-	33	0-0	-
		5	M	68	82	14	-	33	I-A	-
		6	M	53	59	6	-	34	0-0	-
		7	M	64	79	15	-	33	0-0	+
		8	M	73	81	8	-	33	0-0	-
		9	M	62	72	10	+	33	0-0	-
		10	M	77	82	5	+	33	0-0	-
		11	M	50	57	7	+	33	III-B	+
	Tauopatia SOE	1	F	60	67	7	+	33	II-C	-
	DFTP-17	1	M	54	75	21	+	23	IV-C	-
		2	M	NA	66	NA	+	33	I-0	-
	DPi	1	F	64	72	8	+	33	V-C	-
		2	M	52	65	13	NA	NA	I-0	-
		3	M	66	75	9	-	33	0-A	-
	DEN	1	M	65	78	13	-	33	IV-0	-
		2	M	74	80	6	+	33	IV-0	-
I N C L U	DLFT-U	1	F	72	84	12	-	NA	0-0	+
		2	F	61	77	16	-	NA	I-0	-
		3	F	69	73	4	-	33	I-0	-
		4	F	64	83	19	+	33	I-0	-
		5	F	73	82	9	+	33	IV-C	-
		6	F	58	67	9	+	33	II-A	+
		7	F	65	78	13	+	23	0-0	-
		8	F	68	74	6	+	33	0-0	-
		9	F	52	57	5	+	23	0-0	+
		10	F	NA	77	NA	+	NA	I-C	-
		11	F	59	68	9	+	33	0-0	-
		12	F	69	84	15	+	34	IV-C	-
		13	M	51	68	17	-	33	0-0	+
		14	M	57	65	8	-	NA	II-0	-

S Õ E S U B I +, T A U -		15	M	52	67	15	-	33	0-0	+
		16	M	74	82	8	-	33	I-A	-
		17	M	58	66	8	+	33	II-B	-
		18	M	55	66	11	+	34	0-A	+
		19	M	57	63	6	+	33	I-0	+
		20	M	51	62	11	+	33	I-C	-
		21	M	NA	63	NA	+	33	IV-C	-
		22	M	56	64	8	+	33	I-0	+
		23	M	NA	NA	NA	+	NA	I-C	-
		24	M	60	63	3	+	.	0-C	-
		25	M	33	35	2	+	.	0-0	-
	LDEA	1	F	43	49	6	+	33	NA	-
		2	F	55	63	8	-	23	I-0	-
		3	M	34	43	9	+	23	0-0	-
	MCIDPDFT	1	M	38	47	9	+	34	0-0	-
Sem inclusões	DSHD	1	F	62	77	15	+	33	0-I	-

M, masculino; F, feminino; NA, não avaliável; DGA, Doença por Grãos Argirofílicos; DCB, Degeneração corticobasal; DSHD, demência sem histologia distintiva; DFTP-17, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, DLFT-U, degeneração lobar frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas; LDEA, leucoencefalopatia difusa com esferóides axionais; MCIDPDFT, Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência Frontotemporal; DPi, doença de Pick; DEN, Demência por Emaranhados Neurofibrilares; EH, esclerose hipocampal; +, presente; -, ausente; Estágio de Braak: estágio de emaranhados neurofibrilar: 0-VI; estágio amilóide: 0-C.

Tabela 11 . Distribuição dos casos por síndrome de apresentação inicial, por entidade neuropatológica.

Entidade	vfDFT	Perda de memória	Afasia progressiva primária não fluente	Total
DGA	2 (100,0%)	0	0	2
DCB	1(9,1%)	7 (63,6%)	3 (27,3%)	11
Tauopatia familiar SOE	0	1 (100,0%)	0	1
DSHD	1 (100,0%)	0	0	1
DFTP-17	1 (50,0%)	1 (5,0%)	0	2
DLFT-U	11 (44,0%)	8 (32,0%)	6 (24,0%)	25
LDEA	2 (66,7%)	1(33,3%)	0	3
MCIDPDFT	0	0	1(100,0%)	1
DPi	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	3
DEN	1 (50,0%)	1 (50,0%)	0	2
Total	20	21	10	51

NOTA: Os dois casos de DA não estão incluídos. CPDA-WU. 1988-2005

fdFT = variante frontal da demência frontotemporal. DGA, Doença por Grãos Argirofílicos; DCB, Degeneração corticobasal; DSHD, demência sem histologia distintiva; DFTP-17, demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17, DLFT-U, degeneração lobar frontotemporal com inclusões ubiquitina-positivas; LDEA, leucoencefalopatia difusa com esferóides axionais; MCIDPDFT, Miosite com corpúsculos de inclusão, Doença de Paget e Demência Frontotemporal; DPi, doença de Pick; DEN, Demência por Emaranhados Neurofibrilares

Fig. 19 – Distribuição etária das idades de apresentação dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Fig. 20 – Duração da doença dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Tabela 12 – Distribuição por história familiar dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

	número de casos	%
familiar	32	60,4
Não- familiar	20	37,7
NA	1	1,9
Total	53	100,0

NA – não avaliável

As tauopatias representaram 21 (40%), incluindo 3 casos de DPi, 11 casos de DCB, 2 casos de DGA, 2 caso de DEN, 2 casos de DFTP-17 e finalmente um caso de tauopatia familiar sem mutação do gene Tau

Entretanto, a maioria (29/53, 54,7%) dos casos de DFT foi caracterizada por apresentar inclusões ubiquitina-positivas e tau e α -sinucleína-negativas. Nessa categoria, a entidade mais freqüente foi a DLFT-U com 25 (47,2%) casos. Os outros casos dessa categoria se dividiram em LDEA (n=3) e MCIDPDFT (n=1). Com o uso de reações imunoistoquímicas para ubiquitina e recuperação antigênica, apenas um caso de DHSD foi encontrado.

A maioria dos casos apresentava demência avançada no momento do óbito (Figura 21). A distribuição de alelos da ApoE se encontra na figura 22.

Fig. 21 – Distribuição por CDR dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Fig. 22. – Distribuição por genótipo do gene ApoE dos 53 casos de DLFT pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Em alguns casos havia outra entidade neurodegenerativa concomitante. Esclerose hipocampal (EH) foi observada em 12 (23%) casos e lesões características de DA em 10 casos (19%). Entretanto, apenas 5 desses 10 casos atendiam aos critérios de Braak e Braak (Braak,H et al., 1991) para DA.

Um caso de DCB apresentava DGA e outro caso de DCB apresentava características morfológicas e imunoistoquímicas de DLFT-U

5.2 Características demográficas, clínicas e neuropatológicas das tauopatias

Os casos de DCB representaram mais da metade das tauopatias. Dos 21 casos, 6 eram do sexo feminino (28,6%) e 15 eram do sexo masculino (71,4%). A idade média de apresentação foi $64,6 \pm 10,4$ anos (intervalo: 50-95 anos). A duração média foi de $9,4 \pm 4,2$ anos. (intervalo: 3-21 anos) e a idade media de óbito foi de $73,6 \pm 9,4$ anos (intervalo: 57-98 anos). Os histogramas de distribuição etária da idade de apresentação e da duração das tauopatias se encontram nas figuras 23 e 24.

Fig. 23 – Distribuição etária das idades de apresentação dos 21 casos de tauopatias pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Fig. 24 – Distribuição da duração dos 21 casos de tauopatias pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

A figura 25 apresenta alguns dos achados em casos de DCB. Já alguns achados de DGA estão representados na figura 26.

Fig. 25 – Achados macroscópicos e microscópicos em casos de DCB. A) corte coronal na região cerebral frontal evidenciando padrão de atrofia assimétrico (caso DCB-2). B) microvacuolização cortical superficial. Córtex frontal. HE. 100x (caso DCB-4). C) deposição intracelular e principalmente extracelular de proteína tau. Córtex frontal. PHF. 200x. D) detalhe de neurônio balonizado. Córtex temporal. PHF. 600x (caso DCB-4)

Quanto aos casos com mais de uma patologia neurodegenerativa, 3 (15%) deles apresentavam esclerose hipocampal, 2 (10%) casos preenchem os critérios de Braak e Braak para DA e 4 casos apresentavam grande deposição de placas amilóides senis difusas (Tabela 13).

Tabela13. Casos de DFT com mais de uma patologia neurodegenerativa. CPDA-WU.
1988-2005

	Entidade	idade de apresentação (em anos)	Duração (em anos)	Heredita- riedade	Genótipo da ApoE	Estágio de Braak	EH	Diagnós- tico secundário
2	DCB	61	8	Não- familiar	33	0-A	S	*
3	DCB	64	15	Não- familiar	33	0-0	S	DGA
5	DCB	68	14	Não- familiar	33	I-A	N	DLFT-U
11	DCB	50	7	familiar	33	III-B	S	*
1	Tauopatia SOE	60	7	familiar	33	II-C	N	*
1	DPi	64	8	familiar	33	V-C	N	*
1	DLFP-17	54	21	familiar	23	IV-C	N	*

S-sim; N=não

5.3 - Características demográficas, clínicas e neuropatológicas das DLFT-U

Dos 25 casos encontrados, 12 eram do sexo feminino (48%) e 13 eram do sexo masculino (52%). A idade média de apresentação foi $59,7 \pm 9,4$ anos (intervalo: 33-74 anos). A duração média foi de $9,7 \pm 4,6$ anos (intervalo: 2-19 anos) e a idade media de falecimento foi de $69,5 \pm 11$ anos (intervalo: 35-84 anos). Os histogramas de distribuição de idade de apresentação e duração estão nas figuras 27 e 28.

Os casos famílias representam 72% (n=18) do total. Desses 18 casos, 8 pertencem ao pedigree HDDD2 e 4 ao pedigree HDDD1 (Tabela 14).

Fig. 26 – Achados macroscópicos e microscópicos em casos de DGA. A: deposição de grãos e “neuropil threads”. Súbiculo hipocampal. PHF. 200x (DGA-1). B: Detalhes da figura anterior. Súbiculo hipocampal. PHF. 200x (DGA-1). C: Detalhe de neurônios balonizados. Córtex entorrinal. PHF. 600x. (DGA-1) D: Inclusões tau-positivas em neurônios da giro denteado do hipocampo do hipocampo. PHF. 400x (DGA-1)

Alguns achados em casos pertencentes ao pedigree HDDD1 se encontram na figura 29.

Dados demográficos dos casos de DLFT-U estão na tabela 15.

Fig. 27 – Distribuição etária das idades de apresentação dos 25 casos de DLFT-U pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Fig. 28 – Distribuição da duração da doença dos 25 casos de DLFT-U pertencentes ao CPDA-WU. 1988-2005

Tabela 14. Distribuição dos casos familiares de DLFT-U, por pedigree

Pedigree	N	%
AD1	2	11,1
HDDD1	4	22,2
HDDD2	8	44,5
familiar SOE	4	22,2
Total	18	100,0

N- número de casos. HDDD= Hereditary dysphasic dementia; SOE=sem outra especificação.

Os casos de DLFT-U são os que apresentaram o maior número de afecções concomitantes. Todos os casos pertencentes ao pedigree HDDD1 apresentavam grandes depósitos de placas amilóides difusas e um caso pertencente ao pedigree HDDD2 apresentava DA concomitante (Figura 30).

Fig 29 - Achados macroscópico de caso pertencente ao pedigree HDDD1. Note a extrema atrofia cerebral. Aos cortes coronais, o córtex tem aspecto de “serra de faca” e os ventrículos laterais estão muito alargados. O encéfalo pesou 970g. Esse achado foi uma exceção dentre aqueles observados nos casos de DLFT-U. Caso DLFT-U -12

Com o uso de métodos imunoistoquímicos modernos e técnicas de recuperação antigênica, 23 casos originalmente classificados como DSHD foram reclassificados como DLFT-U (Figura 31).

O padrão neuropatológico dentre os casos de DLFT-U foi muito variado, mesmo entre membros da mesma família. Em alguns casos, foram evidenciadas inclusões intranucleares, enquanto em outros foram evidenciadas apenas inclusões intracitoplasmáticas (Tabela 16) .

Esses padrões não foram dependentes da história familiar ou duração da doença. As áreas mais acometidas por inclusões foram o giro denteado do hipocampo e as lâminas superficiais do córtex frontal médio. Além das inclusões ubiquitina-positivas, em alguns casos havia grande deposição de filamentos ubiquitina-positivos no neuropilo das áreas acometidas. Esses filamentos se diferem morfológicamente daqueles encontrados no envelhecimento normal por serem mais grossos (Crystal,HA et al., 1993). A figura 32 ilustra alguns achados microscópicos da DLFT-U.

Fig. 30 – Achados microscópicos em casos de DLFT-U com alterações características de DA. As figuras A e B se referem ao caso DLFT-U-12e as figuras C e D se referem ao caso DLFT-U-5. A) deposição intensa de placas amilóides difusas. Córtex temporal. 4G8. 100x. B) inclusões ubiquitina-positivas e tau-negativas em neurônios. giro denteado do hipocampo do hipocampo. Ubiquitina e PHF. 400x. C) placas neuríticas e emaranhados neurofibrilares característicos de DA. Córtex entorrinal. PHF. 400x. D) detalhe de inclusão ubiquitina-positiva e tau-negativa. Putâmen. Ubiquitina. 600x

Tabela 15 . Dados demográficos, estadiamento para Doença de Alzheimer, diagnóstico secundário e genotipagem da ApoE em casos de DLFT-U.

	Pedigree	Idade de apresentação (em anos)	Duração (em anos)	EH	Estágio neurofibrilar de Braak	Estágio Amilóide de Braak	Diagnóstico secundário	Genótipo da ApoE
11	AD1	59	9	não	0	0	*	33
18	AD1	55	11	sim	0	A	*	34
10	HDDD1	.	.	não	I	C	*	.
12	HDDD1	69	15	não	IV	C	AVC	34
23	HDDD1	.	.	não	I	C	*	.
24	HDDD1	60	3	não	0	C	*	.
4	HDDD2	64	19	não	I	0	*	33
5	HDDD2	73	9	não	IV	C	AVC	33
6	HDDD2	58	9	sim	II	A	*	33
8	HDDD2	68	6	não	0	0	*	33
9	HDDD2	52	5	sim	0	0	*	23
19	HDDD2	57	6	sim	I	0	*	33
21	HDDD2	.	.	não	IV	C	AVC	33
22	HDDD2	56	8	sim	I	0	*	33
7	Familiar SOE	65	13	não	0	0	*	23
17	Familiar SOE	58	8	não	II	B	*	33
20	Familiar SOE	51	11	não	I	C	*	33
25	Familiar SOE	33	2	não	0	0	*	.
1	Não -familiar	72	12	sim	0	0	*	.
2	Não-familiar	61	16	não	I	0	GSP	.
3	Não-familiar	69	4	não	I	0	*	33
13	Não-familiar	51	17	sim	0	0	*	33
14	Não-familiar	57	8	não	II	0	*	.
15	Não-familiar	52	15	sim	0	0	*	33
16	Não-familiar	74	8	não	I	A	AVC	33

SOE: sem outra especificação; EH: esclerose hipocampal; AVC: acidente vascular cerebral; HDDD: Hereditary dysphasic dementia. GSP: gliose subcortical progressiva.

Fig 31. Distribuição dos 53 casos de DLFT antes e depois de revisão realizada em 2005. CPDA-WU. 1988-2005

Nota: um caso foi adicionado durante a revisão

5.4 - Análises estatísticas

Considerando-se a grande heterogeneidade entre as entidades encontradas e o fato de que algumas delas estão representadas por apenas 1 ou 2 casos, optou-se por comparar estatisticamente o grupo das tauopatias com o das DLFT-U e, dentro do grupo das DLFT-U, comparar os casos familiares de DLFT-U com os esporádicos

5.4.1 - Tauopatias x DLFT-U

Não houve diferenças significativas entre esses grupos ao se comparar: idade de apresentação, duração, peso encefálico, história familiar, gênero, presença de esclerose hipocampal, presença de alelo $\epsilon 4$ da apoproteína e categoria do CDR.

5.4.2 - Casos familiares x esporádicos

Não houve diferenças significativas entre esses grupos ao se comparar: idade de apresentação, duração, peso encefálico, história familiar, gênero, presença de esclerose hipocampal, presença de alelo $\epsilon 4$ da apoproteína e categoria do CDR

Fig 32 – Detalhes de inclusões e : “neuropil thread” encontrados nos casos de DLFT-U.

A) “neuropil thread” característico de DLFT-U. Córtex frontal. Ubiquitina. 400x. (caso DLFT-19) B) inclusão neuronal ubiquitina-positiva e tau-negativa intranuclear. giro denteado do hipocampo. Ubiquitina e PHF. 600x. (caso DLFT-6) C) inclusão neuronal ubiquitina-positiva e tau-negativa intranuclear.giro denteado do hipocampo. Ubiquitina e PHF. 600x. (caso DLFT-21). D) inclusão neuronal ubiquitina-positiva e tau-negativa intracitoplasmática. Giro denteado do hipocampo. Ubiquitina e PHF. 600x. (caso DLFT-19)

Tabela 16. Distribuição das inclusões ubiquitina-positivas, presença de esclerose hipocampal e peso do encéfalo nos casos de DLFT-U. CDPA-WU. 1988-2005

		Pedigree	Gênero	Idade de apresentação (em anos)	Duração (em anos)	Inclusões intracitoplasmáticas	Inclusões intranucleares	EH	Peso do encéfalo (em gramas)
FAMILIAL	11	AD1	F	59	9	S	N	N	650
	18	AD1	M	55	11	S	S	S	1005
	10	HDDD1	F			S	N	N	810
	12	HDDD1	F	69	15	S	S	N	970
	23	HDDD1	M	.	.	S	N	N	.
	24	HDDD1	M	60	3	S	N	N	0
	4	HDDD2	F	64	19	S	S	N	720
	5	HDDD2	F	73	9	S	S	N	800
	6	HDDD2	F	58	9	S	S	S	880
	8	HDDD2	F	68	6	S	N	N	975
	9	HDDD2	F	52	5	S	S	S	710
	19	HDDD2	M	57	6	S	S	S	1080
	21	HDDD2	M	.	.	S	S	N	1300
	22	HDDD2	M	56	8	S	N	S	1067
	7	Familiar SOE	F	65	13	S	S	N	960
	17	Familiar SOE	M	58	8	S	N	N	1080
	20	Familiar SOE	M	51	11	S	N	N	880
	25	Familiar SOE	M	33	2	S	N	N	1490
ESPÓRÁDICO	1	Não -familiar	F	72	12	S	N	S	900
	2	Não -familiar	F	61	16	S	N	N	950
	3	Não -familiar	F	69	4	S	N	N	1070
	13	Não -familiar	M	51	17	S	N	S	1170
	15	Não -familiar	M	52	15	S	S	S	960
	14	Não -familiar	M	57	8	S	S	N	960
	16	Não -familiar	M	74	8	S	N	N	1360

6. DISCUSSÃO

Nesta série de casos de demência avaliados prospectivamente o espectro das entidades neuropatológicas que se manifestaram clinicamente como DFT foi maior do que aquele descrito nas recomendações mais utilizado atualmente (McKhann,GM et al., 2001c; McKhann,GM et al., 2001b), pois incluiu entidades como DGA, DLEA e MCIDPDFT. Nas próprias recomendações de McKhann já estava prevista a ampliação das entidades que podem se manifestar como DFT e, com a melhora dos métodos diagnósticos, não é uma surpresa encontrar essas novas entidades.

Contudo, no presente estudo, a DLFT-U representou mais de 50% dos casos. Consistentemente as outras séries publicadas, nas quais a frequência de DLFT-U varia de 36 a 62% (Josephs,KA et al., 2004c; Lipton,AM et al., 2004a; Rosso,SM et al., 2003c; Shi,J et al., 2005e)

6.1 - Frequência de DLFT entre os casos de demência

A frequência total de DLFT é discretamente menor no presente estudo do que em outras revisões de séries clinicopatológicas publicadas (Josephs,KA et al., 2004d) (Brun,A, 1987) (Ikeda,M et al., 2004) porém, semelhante a revisões realizadas em séries com características semelhantes. Revisões de casos pertencentes ao Banco de Cérebros de Minneapolis-EUA e do Banco de Cérebros do Estado da Flórida -EUA encontraram uma taxa total de 6% e 5% de FTD, respectivamente (Knopman,DS et al., 1990b), (Barker,WW et al., 2002).

Esse fato pode ser explicado por dois motivos: a) a participação preferencial de pacientes com queixa cognitiva no CDPA-WU e b) a participação preferencial de pacientes com DFT em outros estudos.

6.2 - Síndromes clínicas

Na presente série, 20/51 casos (39%) tiveram síndrome de apresentação inicial como vfDFT. Praticamente todas as entidades tiveram casos se apresentando como vfDFT, consistente com outras séries (Hodges, JR et al., 2004). Entretanto, perda de memória inicial foi notada em 41,1% dos casos. Esse tipo de achado também é citado na literatura (Hodges, JR et al., 2004; Binetti, G et al., 2000; Tsuchiya, K et al., 2001)

A grande heterogeneidade clínica e patológica das FTDs, além da sobreposição da apresentação clínica dessas entidades ainda são fonte de confusão. Essa confusão tornou dificultosa a comparação entre os estudos de correlação clinicopatológica retardando o melhor entendimento dos mecanismos etiopatogênicos dessas doenças.

Mesmo considerando-se os avanços na caracterização das DLFT e da DA, a diferenciação entre os dois grupos pode ser complexa (Rascovsky, K et al., 2002) principalmente em casos com perda de memória inicial. A maioria dos clínicos ainda falham em reconhecer a DFT e a confundem com DA (McKhann, GM et al., 2001). Para piorar o quadro, apenas 1/3 dos pacientes atendem os critérios para DFT na apresentação (Mendez, MF, 2004)

Sintomas extrapiramidais foram relacionados a 2 casos de DLFT-U, 2 casos DCB, 1 caso de DPi e um caso de DFTP-17.

Com relação às DFTP-17, dois grandes grupos podem ser formados. O primeiro grupo ou com demência-predominante geralmente está associado a mutações fora do éxon 10. O segundo grupo ou parkinsonismo-predominante está associado com mutações no éxon 10 e mutações intrônicas próximas ao éxon 10. No presente estudo, os dois casos apresentavam mutação no éxon 13 e tiveram apresentação demência-predominante.

6.3 - Dados demográficos

6.3.1 - Sexo

No geral, a predominância masculina não foi significativa neste trabalho assim como em outros publicados (Shi,J et al., 2005). Entretanto, se considerada apenas as tauopatias, houve grande predominância masculina, sem significado estatístico.

6.3.2 - Idade de apresentação

A idade média de apresentação se aproxima de outras séries (Shi,J et al., 2005a). Não houve diferenças significativas na idade de apresentação entre homens e mulheres apesar de ter havido uma tendência de idade de apresentação mais tardia em mulheres. Shi e colegas em 2005 encontraram a mesma tendência (Shi,J et al., 2005).

6.3.3 - Casos com apresentação após os 65 anos de idade

As DFT são consideradas classicamente com pré-senis desde a grande revisão de literatura realizada por Van Mansvelt em 1954 (Mansvelt,JV, 1954) Entretanto, este conceito está mudando a partir dos resultados das recentes revisões de séries clinicopatológicas de demências, que demonstraram que cerca de 10% a 44% dos casos de DFT têm idade de apresentação acima dos 65 anos. (Frisoni,GB et al., 1995; Giannakopoulos,P et al., 1993; Kosaka,K et al., 1991; Murayama,S et al., 1990b). No presente estudo, 31% dos casos tiveram idade de apresentação acima dos 65 anos, incluindo quase 50% dos casos de DCB, 28% dos casos de DLFT-U e todos os casos de DEN. Curiosamente, 2 dos 4 pacientes descritos originalmente por Pick, tiveram idade de apresentação com 69 e 73 anos (PICK 1904). Esse dado reforça a importância de se considerar as DFT entre o diagnóstico diferencial também das demências senis e evidencia que provavelmente muitos diagnósticos não eram realizados no passado recente.

6.4 - Casos familiares versus não-familiares

A relativa alta frequência de casos familiares nesta série é reflexo do interesse de longa data do CDPA-WU pelos pedigrees HDDD1 e HDDD2 da DLFT-U. Em outras séries publicadas o percentual de casos familiares variou de 10,5% a 43% (Lipton,AM et al., 2004; Mott,RT et al., 2005; Rosso,SM et al., 2003). Curiosamente, um dos pacientes pertencentes ao pedigree HDDD2 apresentou DEN, sendo considerado portanto um portador assintomático.

6.5- Espectro das entidades na presente série

Mesmo considerando-se o vasto espectro de entidades encontradas nesta série, algumas entidades classicamente pertencentes ao grupo das DFT não foram encontradas.

Por exemplo, não foi encontrado nenhum caso de PSP. Uma explicação é que os casos diagnosticados como PSP e que possuam alteração cognitiva são preferencialmente encaminhados para a Clínica Mayo, na Flórida, centro nacional de referência desta doença. De acordo, Josephs e colegas publicaram em 2006 uma revisão de DFT com 49 casos de PSP, contendo casos referenciados da CPDA-WU (Josephs,KA et al., 2006).

Por outro lado, as DFT não necessariamente se manifestam com alterações graves de memória e assim, alguns casos tratados nas clínicas de psiquiatria ou de distúrbios motores podem não terem sido encaminhados ao CPDA-WU. Coincidentemente, 39/53 casos (74%) apresentavam demência avançada no momento do óbito.

6.6 - Genótipo de Apoproteína E

No presente estudo, a presença do alelo E4 ou E2 da apoproteína E não casou diferenças significativas em nenhum grupo. Não foi encontrado nenhum caso com homozigose do alelo E2 ou E4.

Em meta-análise publicada em 2002 (Verpillat,P et al., 2002) não foi encontrada nenhuma associação do alelo E4 com DLFT. Por outro lado, evidencias de que o alelo E2, principalmente em casos de homozigose, está associado a um aumento do risco para DLFT. Essa relação foi mais evidenciada nos séries clinicopatológicas do que nas puramente clínicas. No trabalho atual, 2 dos 3 casos de LDEA apresentavam alelo E2. Esses dois casos não estão relacionados.

Já se considerando a presença do alelo E4 como influente na detecção de DA concorrente às DLFT, Josephs e colegas encontraram uma associação positiva. No estudo atual, essa associação não foi verificada (Josephs,KA et al., 2004). Dos 5 casos que preencheram os critérios de Braak e Braak para DA (3 DLFT-U, 1 DFTP-17, 1 DPi) apenas um possuía alelo E4 da apoproteína. A idade de apresentação variou de 54 a 74 anos e todos tinham história familiar.

6.7 - Casos com mais de uma afecção neurodegenerativa

Cerca de um quarto dos casos apresentavam esclerose hipocampal concomitante, similarmente a outros estudos (Hatanpaa,KJ et al., 2004; Josephs,KA et al., 2004). Porém a frequência de EH na presente série é bem menor do que o demonstrado por outros autores.. O fato pode ser creditado ao critério neuropatológico utilizado.

No presente estudo, apenas casos que apresentavam perda total de neurônios na área CA1 do hipocampo e subículo, enquanto outros pesquisadores consideraram apenas a perda neuronal em CA1 como suficiente para se considerar EH. Em outro estudo que considerou os mesmos critérios utilizados aqui foi evidenciada EH em

apenas 11% dos casos (Corey-Bloom, J et al., 1997) Ainda não se conhece a relação entre EH e as DLFT, porém o achado de EH é maior em DLFT do que em DA e este achado poderia explicar alguns dos distúrbios cognitivos associados com DLFT (Corey-Bloom, J et al., 1997; Josephs, KA et al., 2004). No presente estudo, nenhum caso com apresentação clínica inicial de APP apresentava EH. Já a maioria dos casos com EH apresentou perda de memória inicial. Entretanto, essa relação não foi estatisticamente significativa e a maioria dos casos com perda de memória inicial não apresentava EH.

Um dos casos atendeu aos critérios neuropatológicos tanto de DLFT-U quanto de DCB. Este caso em especial gerou bastante dificuldade diagnóstica e exigiu diversos repetições de reações imunoistoquímicas e exames de imunofluorescência. Apesar de apresentar todos os comemorativos de DCB, havia também inclusões ubiquitina-positivas e tau-negativas em córtex frontal e giro denteado do hipocampo do hipocampo. Algumas das lesões tau-positivas da DCB podem apresentar marcação fraca para ubiquitina, entretanto essas lesões são necessariamente tau-positivas e raramente se localizam no giro denteado do hipocampo.

Não há consenso sobre a relação da DFTP-17 com a DA (Rosso, SM et al., 2000). Alguns defendem que as doenças são concomitantes e outros defendem que existe interação entre as duas entidades. Na presente casuística, um caso de DFTP-17 apresentava DA

6.8 - Heterogeneidade neuropatológica

Além das DLFT serem neuropatologicamente heterogêneas entre si, há uma grande variação morfológica e imunoistoquímica entre casos de uma mesma entidade e até de uma mesma família. Talvez esse fenômeno possa ser explicado pelo fato dos critérios classificatórios serem frouxos, visto que ainda faltam muitos conhecimentos sobre a matéria.

Por exemplo, DLFT-U podem ser familiares ou não. Dentre os casos familiares, já foram descritas mutações no cromossomo 17q21 (Mackenzie,IR et al., 2006; Rosso,SM et al., 2001; van der,ZJ et al., 2006), como os pedigrees HDDD1 e HDDD2 (Lendon,CL et al., 1998) e mutações no cromossomo 9 (Vance,C et al., 2006). Mas, muitos casos ainda não tiveram as mutações identificadas. Mesmo no mesmo pedigree, os casos podem variavelmente ter inclusões neuronais intranucleares, alterações tipo-DA ou esclerose hipocampal. No presente estudo, dos oito casos de DLFT-U pertencentes ao pedigree HDDD2, em apenas seis casos foram encontradas inclusões intranucleares, só quatro casos tinham EH e um caso, o mais velho do grupo, preenchia os critérios neuropatológicos de DA.

Relatos recentes sugerem que a presença de inclusões intranucleares neuronais ubiquitina-positivas e tau-negativas podem distinguir casos familiares dos não-familiares de DLFT-U (Feldman,H et al., 2003; Mackenzie,IR et al., 2004; Woulfe,J et al., 2001). Porém, na presente série, dois casos não-familiares de DLFT-U continham essas inclusões intranucleares. Bigio e colegas em 2004, já haviam relatado o mesmo achado (Bigio,EH et al., 2004).

Apesar de haver uma relação ainda incerta, muitas similaridades são encontradas entre a DLFT-U e a DNM. Na DNM clássica há geralmente alterações frontais nos estágios finais, mesmo sem alterações corticais ou hipocampus histológicas (Cooper,PN et al., 1995b; Montgomery,GK et al., 1987). As inclusões ubiquitinadas da DLFT-U são similares as identificadas na medula espinal em casos de DNM (Okamoto,K et al., 1991a). Além do mais, várias famílias acometidas por DLFT e DNM possuem membros com fenótipo apenas de DLFT, apenas de DNM ou ambos (Gunnarsson,LG et al., 1991; Jackson,M et al., 1996; Mann,DM et al., 1993). Portanto, é plausível pensar que as duas entidades fazem parte do espectro de uma

mesma doença. A identificação da alteração genética nessas famílias poderá ajudar a esclarecer esses relacionamentos.

Intrigantemente, nenhum dos casos de DLFT-U desta série apresentava características que poderiam classificá-los como DLFT com doença do neurônio motor (DNM) ou tipo doença do neurônio motor (tDNM). Josephs e colegas em uma revisão de 29 casos em 2004 também não encontraram nenhum desses casos (Josephs, KA et al., 2004). Esse grupo associado a DNM aparentemente tem menor sobrevida (Hodges, JR et al., 2003). Provavelmente, a falta de casos pertencentes a este grupo na série atual contribuiu para que nenhuma diferença estatisticamente significativa fosse encontrada entre a sobrevida dos pacientes dos diferentes grupos. Nos últimos anos, existe uma tendência de chamar todo esse grupo de DLFT-U até que a patofisiologia desta entidade seja melhor entendida. Mais estudos são necessários para determinar a relação entre DLFT-U e DNM.

O mesmo é válido para as outras entidades. O pequeno número de pacientes acometidos por MCIDPDFT, cuja mutação é bem caracterizada, apresentam fenótipo clínico diferente entre si. Miopatia parece em 82% dos casos, enquanto doença de Paget e demência frontotemporal em 49% e 30% respectivamente (Schroder, R et al., 2005).

Dentre as tauopatias, a utilização de anticorpos específicos para as diferentes isoformas da proteína tau poderá auxiliar no aperfeiçoamento dos critérios diagnósticos. Em 2006, da Silva e colegas, publicaram um estudo no qual analisaram 41 casos de tauopatias familiares e não-familiares com anticorpos específicos para isoforma 3R ou 4R da proteína tau. Anticorpo contra a isoforma 3R marcou todos os corpúsculos de Pick, não emaranhados neurofibrilares e vice-versa (de, SR et al., 2006). No presente estudo, todos os casos de DPi foram caracterizados por inclusões 3R-positivas e 4R-negativas. Nenhum caso de DCB apresentou inclusões 3R-positivas

6.9 - Reclassificação de casos

Apesar de estudos anteriores sugerirem que a DSHD seria a entidade neuropatológica mais comum no grupo das DLFT (Cooper,PN et al., 1995a) com o uso de métodos imunoistoquímicos aperfeiçoados, o número de DSHD está diminuindo (Katsuse,O et al., 2005). A tendência é que este grupo se extinga no futuro. Consistente com esta observação, 23 dos 25 casos originais de DSHD foram reclassificados como DLFT-U no presente estudo.

6.10 - Doença de Alzheimer

Em dois dos 53 pacientes, o diagnóstico neuropatológico foi DA pura . Apesar de raro, é descrita a variação frontal da DA onde o fenótipo clínico mimetiza DFT (Johnson,JK et al., 1999) . Shi e colegas, em 2005 em uma revisão de 70 casos de DFT encontraram um caso de DA (Shi,J et al., 2005).

6.11 - Relação das DLFT e envelhecimento cerebral

O melhor conhecimento dos mecanismos e mutações envolvidas no desenvolvimento das DLFT pode indiretamente trazer esclarecimentos sobre os mecanismos envolvidos no envelhecimento do sistema nervoso central.

É reconhecido que depósitos de proteína tau e inclusões ubiquitina-positivas são achados freqüentes no envelhecimento cerebral normal (Dickson,DW et al., 1990). Entretanto, ainda há controvérsias quanto a essas lesões serem inócuas ou parte de lesões iniciais e subclínicas de algumas doenças neurodegenerativas.

Enquanto os depósitos de inclusões de proteínas insolúveis poderiam interferir no funcionamento normal das células neuronais, possivelmente através da disfunção do sistema ubiquitina-proteossômico (SUP) (Lang-Rollin,I et al., 2003) há indícios de que

essas inclusões não são diretamente proporcionais à morte celular (Kovari,E et al., 2004). Além do mais, a presença de inclusões ubiquitina-positivas se correlacionam diretamente a um maior tempo de sobrevida na DLFT-U (Kersaitis,C et al., 2006)

O estudo da MCIDPDFP também tem um bom potencial em esclarecer alguns mecanismos ligados ao envelhecimento cerebral. PCV funciona com uma proteína acompanhante em uma pletera de distintas atividades celulares, incluindo regulação do ciclo celular, reconstrução do envelope nuclear remontagem pós-mitótica do complexo de Golgi, resposta ao stress e degradação protéica ubiquitina-dependente (Wang,Q et al., 2004).Quase todas as atividades descritas são reguladas pelo SUP. Portanto, a PCV forma homohexâmeros que se ligam a várias proteínas associadas com o SUP. O complexo formado se liga a cadeias poliubiquitinadas resultando em uma facilitação do transporte dessas proteínas para o SUP. A perda da função da PCV poderia levar a um acúmulo de proteínas poliubiquitinadas (Wojcik,C et al., 2004). Acúmulos de proteínas ubiquitinadas estão presentes na patogênese de diversas doenças neurodegenerativas e também no envelhecimento cerebral considerado normal. Entretanto, não é claro se a disfunção do SUP é primária ou secundária à agregação protéica

6.12 - Importância do presente trabalho para os estudos realizados no Grupo de Estudos em Envelhecimento Cerebral da FMUSP (GEEC)

O presente estudo foi realizado com uma casuística estrangeira. Entretanto, é de se esperar que o estudo de casuísticas nacionais resulte em conclusões semelhantes. Em 2 anos, o Banco de Encéfalos Humano do GEEC (BEHGEEC) coletou mais de 1500 casos com caracterização clínica e funcional.

Por serem as DLFT um grupo de entidades em constante evolução diagnóstica e classificatória, o estudo de grandes séries ainda não havia sido possível no Brasil. Os conhecimentos adquiridos através do presente estudo tanto em termos teóricos como

metodológicos contribuirá diretamente para a caracterização das DLFT na série do GEEC.

Ao mesmo tempo, considerando-se o grande número de casos sem manifestação clínica ou controles pertencentes ao BEHGEEC, possivelmente serão caracterizados vários casos de DLFT em estágios pré-clínicos. São esses os melhores casos para se estudar os mecanismos iniciais que causam disfunção no sistema nervoso central e que provavelmente se relacionam os mecanismos envolvidos n envelhecimento cerebral.

7. CONCLUSÕES

Os conhecimentos sobre DLFT estão aumentando a medida que que novos métodos de estudo são desenvolvidos e as revisões de series clinicopatológicas são publicadas.

Ainda que a DLFT-U seja a entidade mais freqüente no grupo das DLFTs, entidades menos freqüentes que não haviam sido considerados nas recomendações de McKhann, com DGA, MCIDPDFT e LDEA devem ser consideradas no diagnóstico diferencial do grupo. A inclusão destas novas entidades é mais uma evidência de que os sintomas clínicos são mais dependentes das áreas acometidas do que da entidade em si, sugerindo que à despeito da vulnerabilidade seletiva das células neurais a danos específicos, um mesmo grupo celular pode ser atingido e sofrer degeneração de várias maneiras distintas.

Ademais, o conceito de que as DLFT são raras após os 65 anos de idade deve ser revisto. Alguns dos eventos fisiopatológicos envolvidos nas DLFTs se assemelham aqueles observados no cérebros de indivíduos idosos sem déficits cognitivos.

A melhor compreensão desses mecanismos tem um grande potencial em auxiliar no desenvolvimento de medidas que possam modular ou retardar os efeitos do envelhecimento no cérebro, além é claro de trazer possibilidade de tratamento, hoje inexistente, para os pacientes acometidos.

8. ANEXOS

8.1 - ANEXO I – PROTOCOLOS DE COLORAÇÃO HISTOQUÍMICAS

8.1.1 – Hematoxilina-eosina (HE)

8.1.1.1 - Staining procedur:

1. Run slide down to DH20
2. Place in Hematoxylin for 10 min
3. Rinse in DH20 for 5 min, 1 dip in acid alcohol, wash in DH20, 8 dips in ammonia water, wash in DH20 for 15 min
4. Dip 1-3 times in 95% alcohol
5. place in Eosin for 3 min
6. Wash in DH20 for 3-5 min
7. Quickly run down to xylene and coverslip

8.1.2 - Bielschowsky Modificado

8.1.2.1 - Soluções:

20% Silver Nitrate Solution (impregnation solution)

20gr. Silver Nitrate add to
100 ml DH20, stir till dissolved

20% Silver Nitrate Ammonical Silver

20 gr. Silver Nitrate add to
100ml DH2O, stir till dissolved
Add vacuumed ammonia to 20% silver drop by drop until Sol. gets cloudy then turns clear, filter before use

5% Hypo Solution

5 gr Sodium Thiosulfate add to
100 ml DH2O, stir till dissolved

Developer Solution

100ml DH20
20 ml 35-37%Formeldahyde
0.5 gr Citric Acid
1 drop of Nitric Acid
mix in order stir till clear

8.1.2..1 - Staining procedure:

1. Hydrate slides to DH2O and rinse for 5min
2. Impregnate slides in 20% Silver Nitrate for 20 min at room temp.
3. Rinse in DH2O approximately 5 min
4. Pour Ammonical Silver Sol (filtered) on slides, let sit for 15 min.
5. Pour Amm. Silver Sol. to a clean container, wash slides in a weak ammonia sol. for 3-5 min.

6. Add 3 drops of Developer per 100ml Silver Sol. Stir
7. Pour off wash sol. and pour on Developer sol. Developing takes about 5-10 minutes
8. Rinse in DH₂O for about 5 min
9. Place in Hypo sol for 30 sec. to 3min watch till turn a nice brown color
10. Rinse in DH₂O for about 3-5 min then dehydrate back to Xylene, coverslip

8.1.3 – Técnica de Gallyas

8.1.3.1 - Soluções:

Stock Solution #1

Anhydrous Sodium Carbonate.....50gm
 Distilled water.....1000ml
 Stir until dissolved. Stable for 3 months

Stock Solution #3

Ammonium Nitrate.....2gm
 Silver Nitrate.....2gm
 Tungstosilic Acid.....10gm
 35% Formaldehyde.....7.3ml
 Distilled water.....1000ml
 Consecutively dissolve each. Store in the refrigerator. Stable for 3 months

Silver Iodide Solution

Dissolve 40gm Sodium Hydroxide in 500ml of distilled water, add 100gm Potassium iodide, stir and wait until dissolved. Slowly add 35ml of a 1% aqueous solution of Silver Nitrate and stir vigorously until clear. Add distilled water to achieve final volume of 1000ml.
 Store in the refrigerator. Stable for 3 months

5% Periodic Acid

Periodic Acid..... 5gm
 Distilled Water.....100ml
 Stable for 1 month

0.2% Gold Chloride

Gold Chloride1 gm
 Distilled water.....500ml
 Stable for 3 months

1% Hypo

Sodium Thiosulfate.....1 gm
 Distilled water.....100ml
 For best results make fresh

0.5% Acetic Wash

0.5% Acetic Acid Wash.....5ml
 Distilled water.....1000ml

Make fresh

8.1.3.2 - Staining procedure

1. Deparaffinize and hydrate to distilled water.
2. Place sections in a 5% periodic Acid Solution for 5 minutes at room temperature
3. Wash in distilled water for 5 minutes.
4. Transfer sections into the Silver Iodide for 1 minute at room temperature
5. Wash in a 0.5% aqueous solution of acetic acid for about 10 minutes
6. Prepare developer by slowly adding equal parts of Solution #3 into Solution#1, stirring vigorously and wait until clear.
7. Develop, the tissue should turn a brownish-gray color. It takes approximately 10-15 minutes.
8. Wash in 0.5% acetic acid for 3 minutes
9. Wash in distilled water for 5 minutes
10. Stabilize and tone sections in a 0.2% solution of Yellow Gold Chloride. This step turns the brown color to grey - black color.
11. Wash in distilled water for 5 minutes
12. Fix sections in 1% Hypo (Sodium Thiosulfate) for 5 minutes.
13. Wash in distilled water for 5 minutes
14. Dehydrate and clear in Xylene
15. Mount in Cytoseal or Permount and coverslip

8.2 - ANEXO I – Protocolos das técnicas de imunoistoquímica

8.2.1 - β -amilóide

4G8-Monoclonal -1:40k (40,000)

8.2.1.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

30% Hydrogen peroxide 1ml

Absolute Alcohol..... 100ml

Make fresh

6.0 ph Citrate Buffer -Stock Solution

Citric Acid..... 0.38gm

Sodium Citrate..... 2.41gm

Distilled water..... 1000ml

Store in the refrigerator. Stable for 3 months

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

Citrate Buffer Stock Solution..... 50ml

Distilled Water..... 950ml

Store in the refrigerator. Stable for 1 month

PBS Solution

PBS ph 7.4..... 1pkg

Distilled water..... 1000ml

For best results make fresh

1% BSA Solution

BSA..... 1.0gm
 PBS Solution.....100ml
 Thimerasol..... 0.3gm
 Store in the refrigerator. Stable for 3 months

8.2.1.2 - *Staining procedure:*

- DIA 1

1. Deparaffinize and hydrate to distilled water
2. Pretreat in 3% Hydrogen Peroxide Solution for 30 minutes at room temperature.
3. Rinse in distilled water for 5 minutes.
4. Pretreat with 88% Formic Acid for 3 minutes at room temperature
5. Rinse in distilled water for 5 minutes
- 6.. Steam for 30 min in Citrate Buffer
7. Cool to room temperature
- 8.. Rinse in distilled water
9. then transfer to PBS
10. Circle PAP pen around tissue
11. Put on Blocking Solution (milk 5% in PBS) for 1 hour at room temperature,
12. drain (DO NOT RINSE)
13. Put on 4G8 antibody 1:40K (diluted in 1% BSA) leave on overnight. Use a wet paper towel on the bottom of staining dish for humidity chamber

- Dia 2

1. Rinse in PBS for 5 minutes - 2 times
2. Put on Biotinylated Solution (Mouse Kit) for 1 hour at room temperature
3. Rinse in PBS for 5 minutes -2 times
3. Put on ABC solution (Mouse Kit) for 1 hour at room temperature
4. Rinse in Trizma for 5 minutes
5. Mix DAB (1 tablet per 50ml Trizma) add 1 drop of Hydrogen peroxide per DAB tablet, FILTER
6. Pour on slides, develop for 5 - 20 minutes. Check microscopically for plaques (should be dark brown-black)
7. Rinse in distilled water for 5 minutes
8. Counterstain in Instant Hematoxylin for 30 seconds
9. Rinse in distilled water
10. 1 dip in acid alcohol (1% hydrochloric acid /70%alcohol)
11. Rinse in distilled water
12. 3-5 dips in ammonia water (3-drops/100ml distilled water)
13. Rinse in distilled water
14. Dehydrate in 70%, 95%, absolute alcohol, and clear in xylene, 2 changes each
15. Coverslip in Cytoseal or Permount

8.2.2 -Tau fosforilada

PHF-1(MONOCLONAL) 1:500

8.2.2.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Stock Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

PBS Solution

1% BSA Solution

8.2.2.2 - Staining procedure:

- Dia 1

1. Hydrate slides to DH20;
2. Put slides in the Citrate Buffer solution
4. Steam for 30 min, let slides cool to room temp. , then wash in DH20, then place in PBS
5. Put on the Blocking Sol (milk 5% in PBS) for 1 hour at room temp, from the DAKO mouse kit,rinse in PBS
6. Using a dropper, drop PHF-1 antibody on the tissue then place in refrigerator overnight in a humidity chamber

- Dia 2

7. Wash in PBS 2x5min
8. Put on the Labelled Polymer-HRP anti-mouse solution for 30 min at room temperature
9. Wash with Trizma 7.4ph 9. Wash with Trizma 7.4ph
10. Develop in DAB
13. Wash in DH20
14. Counterstain in Hematoxylin for 30 sec, 1 dip in Acid alcohol, 8 dips in Ammonia water, wash in DH2O
15. Run down to xylene then coverslip

8.2.3 -Alfa- sinucleína

ALPHA-SYNUCLEIN 1:100 (MONOCLONAL)

8.2.3.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Stock Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

PBS Solution

1% BSA Solution

8.2.3.2 - Staining procedures:

- Dia 1

1. Hydrate slides to DH20;
2. Put slides in the Citrate Buffer solution
4. Steam for 30 min, let slides cool to room temp. , then wash in DH20, then place in PBS
5. Put on the Blocking Sol (milk 5% in PBS) for 1 hour at room temp, from the DAKO mouse kit, rinse in PBS
6. Using a dropper, drop a-synuclein antibody on the tissue then place in refrigerator overnight in a humidity chamber

- Dia 2

7. Wash in PBS 2x5min
8. Put on the Labelled Polymer-HRP anti-mouse solution for 30 min at room temperature
9. Wash with Trizma 7.4ph
10. Develop in DAB
13. Wash in DH20
14. Counterstain in Hematoxylin for 30 sec, 1 dip in Acid alcohol, 8 dips in Ammonia water, wash in DH20
15. Run down to xylene then coverslip

8.2.4 -Ubiquitina

UBIQUITIN-1:8000(polyclonal)

8.2.4.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Stock Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

PBS Solution

1% BSA Solution

8.2.4.2 - Staining procedures:

- Dia 1

1. Hydrate slides to DH2O , pretreat with 3% hydrogen peroxide(in absolute) for 30 min, rinse in DH2O, place in Citrate Buffer then steam for 30 min, let cool to room temperature, wash in DH2O , then PBS
2. Place Blocking Sol. (milk 5% in PBS) on tissue for 1 hour at room temperature, drain
3. Place Ubiquitin antibody on tissue, then place in refrigerator overnight

- Dia 2

4. Wash slide in PBS 2x5min
5. Put Biotinytilated Sol. on tissue for 1 hour at room temperature, wash in PBS
6. Place ABC on tissue for 1 hour at room temperature
7. Wash in TRIZMA
8. Develope in DAB(1 tab per 50ml of Trizma plus 1 drop of hydrogen peroxide),FILTER, for 5-15 min
9. Wash in DH2O
10. Counterstain in Hematoxylin for 30 sec. then wash in DH2O for 2-5 min,1 dip in acid alcohol, wash in DH2O, 8dips in ammonia water, wash in DH2O
11. Run down to CLEAN xylene, then coverslip

8.2.5 -PCV

VCP- 1:1000(polyclonal)

8.2.5.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Stock Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

PBS Solution

1% BSA Solution

8.2.5.2 - Staining procedures:

- Dia 1

1. Hydrate slides to DH2O;
2. Put slides in the EDTA solution
4. Steam for 30 min, let slides cool to room temp. , then wash in DH2O, then place in PBS
5. Put on the Blocking Sol (milk 5% in PBS) for 1 hour at room temp, from the DAKO rabbit kit,rinse in PBS

6. Using a dropper, drop VCP antibody on the tissue then place in refrigerator overnight in a humidity chamber

- Dia 2

7. Wash in PBS 2x5min

8. Put on the Labelled Polymer-HRP anti-rabbit solution for 1 hour at room temperature

9. Wash with Trizma 7.4ph 2x5min

10. Develop in DAB

13. Wash in DH20

14. Counterstain in Hematoxylin for 30 sec, 1 dip in Acid alcohol, 8 dips in Ammonia water, wash in DH20

15. Run down to xylene then coverslip

8.2.6 -Alfa-internexina

Mouse-anti-Alpha-Intenexin 1:1000(mouse)

8.2.6.1 - Soluções:

3% Hydrogen Peroxide Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Stock Solution

6.0 ph Citrate Buffer-Working Solution

PBS Solution

1% BSA Solution

8.2.6.2 - Staining procedures:

- Dia 1

1. Hydrate slides to DH20;

2. Put slides in the Citrate Buffer working Solution

3. Steam for 30 min, let slides cool to room temp. , then wash in DH20, then place in PBS

4. Put on the Blocking Sol (milk 5% in PBS) for 1 hour at room temp, from the DAKO Mouse kit, rinse in PBS

5. Using a dropper, drop Internexin antibody on the tissue then place in refrigerator overnight in a humidity chamber

- Dia 2

6. Wash in PBS 2x5min

7. Put on the Labelled Polymer-HRP anti-mouse solution for 1 hour at room temperature

8. Wash with Trizma 7.4ph 2x5min

RESULTADOS

9. Develop in DAB
10. Wash in DH2O
11. Counterstain in Hematoxylin for 30 sec, 1 dip in Acid alcohol, 8 dips in Ammonia water, wash in DH2O
12. Run down to xylene then coverslip

9. REFERENCES

1. Almeida Filho N; Santana VS, and Pinho AR. Estudo epidemiológico dos transtornos mentais em uma população de idosos: área urbana de Salvador. J Bras Psiqu. 1984;33:11-120
2. Almeida,OP and Shimokomaki,CM. Apolipoprotein E4 and Alzheimer's disease in Sao Paulo-Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 1997;55:1-7
3. Alzheimer,A. Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters. Zeitschrift fur die Gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1911;4:356-385
4. American Psychiatric Association. Dementia. 2000;147-171
5. Arima,K and Akashi,T. Involvement of the locus coeruleus in Pick's disease with or without Pick body formation. Acta Neuropathol.(Berl). 1990;79:629-633
6. Armstrong,RA; Cairns,NJ, and Lantos,PL. Laminar distribution of pick bodies, pick cells and Alzheimer disease pathology in the frontal and temporal cortex in Pick's disease. Neuropathol.Appl.Neurobiol. 1999;25:266-271
7. Axelsson,R; Roytta,M; Sourander,P et al.. Hereditary diffuse leucoencephalopathy with spheroids. Acta Psychiatr.Scand.Suppl. 1984;314:1-65
8. Baba,Y; Ghetti,B; Baker,MC et al.. Hereditary diffuse leucoencephalopathy with spheroids: clinical, pathologic and genetic studies of a new kindred. Acta Neuropathol.(Berl). 2006;111:300-311
9. Baker,M; Kwok,JB; Kucera,S et al.. Localization of frontotemporal dementia with parkinsonism in an Australian kindred to chromosome 17q21-22. Ann Neurol. 1997;42:794-798

10. Baker,M; Litvan,I; Houlden,H et al.. Association of an extended haplotype in the tau gene with progressive supranuclear palsy. *Hum.Mol.Genet.* 1999;8:711-715
11. Bancher,C; Egensperger,R; Kosel,S et al.. Low prevalence of apolipoprotein E epsilon 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia. *Acta Neuropathol.(Berl).* 1997;94:403-409
12. Bancher,C and Jellinger,KA. Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type: a rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol.(Berl).* 1994;88:565-570
13. Barker,WW; Luis,CA; Kashuba,A et al.. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 2002;16:203-212
14. Berchtold,NC and Cotman,CW. Evolution in the conceptualization of dementia and Alzheimer's disease: Greco-Roman period to the 1960s. *Neurobiol.Aging.* 1998;19:173-189
15. Berg,L. Clinical Dementia Rating. *Br.J.Psychiatry.* 1984;145:339-
16. Berg,L; Hughes,CP; Coben,LA et al.. Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population. *J.Neurol Neurosurg.Psychiatry.* 1982;45:962-968
17. Berg,L; McKeel,DW, Jr.; Miller,JP et al.. Clinicopathologic studies in cognitively healthy aging and Alzheimer's disease: relation of histologic markers to dementia severity, age, sex, and apolipoprotein E genotype. *Arch.Neurol.* 1998;55:326-335
18. Bergeron,C; Morris,H, and Rossor,M. Pick's Disease. 2003;124-131

19. Bergeron,C; Pollanen,MS; Weyer,L et al.. Cortical degeneration in progressive supranuclear palsy. A comparison with cortical-basal ganglionic degeneration. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 1997;56:726-734
20. Bigio,EH; Johnson,NA; Rademaker,AW et al.. Neuronal ubiquitinated intranuclear inclusions in familial and non-familial frontotemporal dementia of the motor neuron disease type associated with amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 2004;63:801-811
21. Binetti,G; Locascio,JJ; Corkin,S et al.. Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch.Neurol.* 2000;57:225-232
22. Bird,T; Knopman,D; VanSwieten,J et al.. Epidemiology and genetics of frontotemporal dementia/Pick's disease. *Ann.Neurol.* 2003;54 Suppl 5:S29-S31
23. Bird,TD; Wijsman,EM; Nochlin,D et al.. Chromosome 17 and hereditary dementia: linkage studies in three non-Alzheimer families and kindreds with late-onset FAD. *Neurology.* 1997;48:949-954
24. Blay,SL. Psychogeriatric activity in Brazil. *Int.Psychogeriatr.* 1989;1:107-111
25. Bower,JH; Maraganore,DM; McDonnell,SK et al.. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology.* 1997;49:1284-1288
26. Braak,H and Braak,E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 1989;15:13-26
27. Braak,H and Braak,E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.(Berl).* 1991;82:239-259

28. Braak,H and Braak,E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. J.Neural Transm. 1998;105:801-819
29. Brun,A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. Arch.Gerontol.Geriatr. 1987;6:193-208
30. Brun,A and Passant,U. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. Structural characteristics, diagnostic criteria and relation to other frontotemporal dementias. Acta Neurol.Scand.Suppl. 1996;168:28-30
31. Cairns,NJ; Grossman,M; Arnold,SE et al.. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. Neurology. 26-10-2004;63:1376-1384
32. Cairns,NJ; Uryu,K; Bigio,EH et al.. alpha-Internexin aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol.(Berl). 2004;108:213-223
33. Cairns,NJ; Zhukareva,V; Uryu,K et al.. alpha-interneixin is present in the pathological inclusions of neuronal intermediate filament inclusion disease. Am.J.Pathol. 2004;164:2153-2161
34. Caixeta,L and Nitrini,R. [Clinical subtypes of frontotemporal dementia]. Arq Neuropsiquiatr. 2001;59:577-581
35. Caramelli,P and Barbosa,M. How to diagnose the four most frequent causes of dementia? Rev Bras Psiquiatr. 2002;24:7-10
36. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. J.Neural.Neurosurg.Psychiatry. 1994;57:416-418
37. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group

- on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol.Aging*. 1997;18:S1-S2
38. Constantinidis,J; Richard,J, and Tissot,R. Pick's disease. Histological and clinical correlations. *Eur.Neurol*. 1974;11:208-217
39. Cooper,PN; Jackson,M; Lennox,G et al.. Tau, ubiquitin, and alpha B-crystallin immunohistochemistry define the principal causes of degenerative frontotemporal dementia. *Arch.Neurol*. 1995a;52:1011-1015
40. Cooper,PN; Siddons,M, and Mann,DM. Normal frontal cortex histology and immunohistochemistry in patients with motor neuron disease. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 1995b;59:644-
41. Corey-Bloom,J; Sabbagh,MN; Bondi,MW et al.. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in the elderly. *Neurology*. 1997;48:154-160
42. Crystal,HA; Dickson,DW; Sliwinski,MJ et al.. Pathological markers associated with normal aging and dementia in the elderly. *Ann.Neurol*. 1993;34:566-573
43. Davis,PB; White,H; Price,JL et al.. Retrospective postmortem dementia assessment. Validation of a new clinical interview to assist neuropathologic study. *Arch.Neurol*. 1991;48:613-617
44. de,SR; Lashley,T; Strand,C et al.. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 2006;111:329-340
45. Dickson,DW; Bergeron,C; Chin,SS et al.. Office of Rare Diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J.Neuropathol.Exp.Neurol*. 2002;61:935-946

46. Dickson,DW; Wertkin,A; Kress,Y et al.. Ubiquitin immunoreactive structures in normal human brains. Distribution and developmental aspects. Lab Invest. 1990;63:87-99
47. Engelhardt E; Lacks J; Rozenthal M et al.. Idosos institucionalizados: rastreamento cognitivo. Rev Psiq Clín. 1998;25:74-79
48. Erkinjuntti,T; Ostbye,T; Steenhuis,R et al.. The effect of different diagnostic criteria on the prevalence of dementia. N.Engl.J.Med. 4-12-1997;337:1667-1674
49. Feany,MB and Dickson,DW. Widespread cytoskeletal pathology characterizes corticobasal degeneration. Am.J.Pathol. 1995;146:1388-1396
50. Feldman,H; Levy,AR; Hsiung,GY et al.. A Canadian cohort study of cognitive impairment and related dementias (ACCORD): study methods and baseline results. Neuroepidemiology. 2003;22:265-274
51. Ferri,CP; Prince,M; Brayne,C et al.. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet. 17-12-2005;366:2112-2117
52. Flament,S; Delacourte,A; Verny,M et al.. Abnormal Tau proteins in progressive supranuclear palsy. Similarities and differences with the neurofibrillary degeneration of the Alzheimer type. Acta Neuropathol.(Berl). 1991;81:591-596
53. Folstein,MF; Folstein,SE, and McHugh,PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J.Psychiatr.Res. 1975;12:189-198
54. Foster,NL; Wilhelmsen,K; Sima,AA et al.. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. Ann.Neurol. 1997;41:706-715

55. Frisoni,GB; Pizzolato,G; Geroldi,C et al.. Dementia of the frontal type: neuropsychological and [99Tc]-HM-PAO SPET features. J.Geriatri.Psychiatry Neurol. 1995;8:42-48
56. Fujihara,S; Brucki,SM; Rocha,MS et al.. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. Arq Neuropsiquiatr. 2004;62:592-595
57. Gallyas,F. Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. Acta Morphol.Acad.Sci.Hung. 1971;19:1-8
58. Ganz,A. Batrachungen uber Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Athopie des Stirnhirns. Ztschr f.d.ges.Neurol.u.Psychiatr. 1922;80:10-28-
59. Ghetti,B; Hutton,M, and Wszolek,Z. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17 associated with Tau gene mutations (FTGP-17). 2003;86-102
60. Giannakopoulos,P; Hof,PR; Surini,M et al.. Quantitative immunohistochemical analysis of the distribution of neurofibrillary tangles and senile plaques in the cerebral cortex of nonagenarians and centenarians. Acta Neuropathol.(Berl). 1993;85:602-610
61. Gibb,WR; Luthert,PJ, and Marsden,CD. Corticobasal degeneration. Brain. 1989;112 (Pt 5):1171-1192
62. Goedert,M. Introduction to the Tauopathies. 2003;82-85
63. Goedert,M and Jakes,R. Expression of separate isoforms of human tau protein: correlation with the tau pattern in brain and effects on tubulin polymerization. EMBO J. 1990;9:4225-4230
64. Goedert,M and Klug,A. Tau protein and the paired helical filament of Alzheimer's disease. Brain Res.Bull. 15-11-1999;50:469-470

65. 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;3:519-526
66. Grossman,M; McMillan,C; Moore,P et al.. What's in a name: voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and corticobasal degeneration. *Brain*. 2004;127:628-649
67. Gunnarsson,LG; Dahlbom,K, and Strandman,E. Motor neuron disease and dementia reported among 13 members of a single family. *Acta Neurol.Scand*. 1991;84:429-433
68. 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;14:1-6
69. Hatanpaa,KJ; Blass,DM; Pletnikova,O et al.. Most cases of dementia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology*. 10-8-2004;63:538-542
70. Hauw,JJ and Agid,Y. Progressive Supranuclear Palsy or Steele-Richardson-Olszewski Disease. 2003;103-114
71. Hauw,JJ; Daniel,SE; Dickson,D et al.. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology*. 1994;44:2015-2019
72. Hedreen,JC; Raskin,LS; Struble,RG et al.. Selective silver impregnation of senile plaques: a method useful for computer imaging. *J.Neurosci.Methods*. 1988;25:151-158

73. Herrera E Jr; Caramelli,P; Silveira,AS et al.. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 2002;16:103-108
74. Heston,LL; White,JA, and Mastri,AR. Pick's disease. Clinical genetics and natural history. *Arch.Gen.Psychiatry.* 1987;44:409-411
75. Heutink,P; Stevens,M; Rizzu,P et al.. Hereditary frontotemporal dementia is linked to chromosome 17q21-q22: a genetic and clinicopathological study of three Dutch families. *Ann Neurol.* 1997;41:150-159
76. Hodges,JR; Davies,R; Xuereb,J et al.. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology.* 12-8-2003;61:349-354
77. Hodges,JR; Davies,RR; Xuereb,JH et al.. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann.Neurol.* 2004;56:399-406
78. Hof,PR; Giannakopoulos,P; Vickers,JC et al.. The morphologic and neurochemical basis of dementia: aging, hierarchical patterns of lesion distribution and vulnerable neuronal phenotype. *Rev.Neurosci.* 1995;6:97-124
79. Hong,M; Zhukareva,V; Vogelsberg-Ragaglia,V et al.. Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17. *Science.* 4-12-1998;282:1914-1917
80. Horoupian,DS; Thal,L; Katzman,R et al.. Dementia and motor neuron disease: morphometric, biochemical, and Golgi studies. *Ann.Neurol.* 1984;16:305-313
81. Hughes,CP; Berg,L; Danziger,WL et al.. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br.J.Psychiatry.* 1982;140:566-572

82. Hutton,M; Lendon,CL; Rizzu,P et al.. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 18-6-1998;393:702-705
83. Ikeda,K; Akiyama,H; Arai,T et al.. A subset of senile dementia with high incidence of the apolipoprotein E epsilon2 allele. *Ann.Neurol*. 1997;41:693-695
84. Ikeda,K; Akiyama,H; Iritani,S et al.. Corticobasal degeneration with primary progressive aphasia and accentuated cortical lesion in superior temporal gyrus: case report and review. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 1996;92:534-539
85. Ikeda,K; Akiyama,H; Kondo,H et al.. Thorn-shaped astrocytes: possibly secondarily induced tau-positive glial fibrillary tangles. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 1995;90:620-625
86. Ikeda,M; Ishikawa,T, and Tanabe,H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement.Geriatr.Cogn Disord*. 2004;17:265-268
87. Ishizawa,K; Ksiezak-Reding,H; Davies,P et al.. A double-labeling immunohistochemical study of tau exon 10 in Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy and Pick's disease. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 2000;100:235-244
88. Jackson,M; Lennox,G, and Lowe,J. Motor neurone disease-inclusion dementia. *Neurodegeneration*. 1996;5:339-350
89. Jellinger,KA and Bancher,C. Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol*. 1998;8:367-376
90. Johnson,JK; Head,E; Kim,R et al.. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch.Neurol*. 1999;56:1233-1239
91. Jorm,AF; Korten,AE, and Henderson,AS. The prevalence of dementia: a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr.Scand*. 1987;76:465-479

92. Josephs,KA; Holton,JL; Rossor,MN et al.. Frontotemporal lobar degeneration and ubiquitin immunohistochemistry. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 2004;30:369-373
93. Josephs,KA; Jones,AG, and Dickson,DW. Hippocampal sclerosis and ubiquitin-positive inclusions in dementia lacking distinctive histopathology. *Dement.Geriatr.Cogn Disord.* 2004;17:342-345
94. Josephs,KA; Petersen,RC; Knopman,DS et al.. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology.* 10-1-2006;66:41-48
95. Josephs,KA; Tsuboi,Y; Cookson,N et al.. Apolipoprotein E epsilon 4 is a determinant for Alzheimer-type pathologic features in tauopathies, synucleinopathies, and frontotemporal degeneration. *Arch.Neurol.* 2004;61:1579-1584
96. Kalache,A; Veras,RP, and Ramos,LR. [The aging of the world population. A new challenge]. *Rev.Saude Publica.* 1987;21:200-210
97. Katsuse,O and Dickson,DW. Ubiquitin immunohistochemistry of frontotemporal lobar degeneration differentiates cases with and without motor neuron disease. *Alzheimer Dis.Assoc.Disord.* 2005;19 Suppl 1:S37-S43
98. Keller,I; Makipaa,A; Kalenscher,T et al.. *A. Global Survey on Geriatrics in the Medical Curriculum.* 2002;1513-1520
99. Kersaitis,C; Halliday,GM; Xuereb,JH et al.. Ubiquitin-positive inclusions and progression of pathology in frontotemporal dementia and motor neurone disease identifies a group with mainly early pathology. *Neuropathol.Appl.Neurobiol.* 2006;32:83-91

100. Khachaturian,ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch.Neurol.
1985;42:1097-1105
101. Kimonis,VE and Watts,GD. Autosomal dominant inclusion body
myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. Alzheimer
Dis.Assoc.Disord. 2005;19 Suppl 1:S44-S47
102. King,ME; Gamblin,TC; Kuret,J et al.. Differential assembly of human
tau isoforms in the presence of arachidonic acid. J.Neurochem. 2000;74:1749-
1757
103. Knibb,JA and Hodges,JR. Semantic dementia and primary progressive
aphasia: a problem of categorization? Alzheimer Dis.Assoc.Disord. 2005;19
Suppl 1:S7-14
104. Knopman,DS; Mastri,AR; Frey,WH et al.. Dementia lacking
distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia.
Neurology. 1990;40:251-256
105. Komori,T. Tau-positive glial inclusions in progressive supranuclear
palsy, corticobasal degeneration and Pick's disease. Brain Pathol. 1999;9:663-
679
106. Kosaka,K; Ikeda,K; Kobayashi,K et al.. Striatopallidonigral
degeneration in Pick's disease: a clinicopathological study of 41 cases. J.Neurol.
1991;238:151-160
107. Kovach,MJ; Waggoner,B; Leal,SM et al.. Clinical delineation and
localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four
families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and
frontotemporal dementia. Mol.Genet.Metab. 2001b;74:458-475

108. Kovach,MJ; Waggoner,B; Leal,SM et al.. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-p12 of a unique dominant disorder in four families: hereditary inclusion body myopathy, Paget disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol.Genet.Metab.* 2001a;74:458-475
109. Kovari,E; Gold,G; Giannakopoulos,P et al.. Cortical ubiquitin-positive inclusions in frontotemporal dementia without motor neuron disease: a quantitative immunocytochemical study. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 2004;108:207-212
110. Ksiezak-Reding,H; Morgan,K; Mattiace,LA et al.. Ultrastructure and biochemical composition of paired helical filaments in corticobasal degeneration. *Am.J.Pathol.* 1994;145:1496-1508
111. Kusaka,H; Matsumoto,S, and Imai,T. An adult-onset case of sporadic motor neuron disease with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 1990;80:660-665
112. Lang-Rollin,I; Rideout,H, and Stefanis,L. Ubiquitinated inclusions and neuronal cell death. *Histol.Histopathol.* 2003;18:509-517
113. Lantos,PL; Cairns,NJ; Khan,MN et al.. Neuropathologic variation in frontotemporal dementia due to the intronic tau 10(+16) mutation. *Neurology*. 23-4-2002;58:1169-1175
114. Lendon,CL; Lynch,T; Norton,J et al.. Hereditary dysphasic disinhibition dementia: a frontotemporal dementia linked to 17q21-22. *Neurology*. 1998;50:1546-1555
115. Lipton,AM; White,CL, III, and Bigio,EH. Frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease-type inclusions predominates in 76

- cases of frontotemporal degeneration. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 2004;108:379-385
116. Litvan,I; Grimes,DA, and Lang,AE. Phenotypes and prognosis: clinicopathologic studies of corticobasal degeneration. *Adv.Neurol*. 2000;82:183-196
 117. Love,S; Saitoh,T; Quijada,S et al.. Alz-50, ubiquitin and tau immunoreactivity of neurofibrillary tangles, Pick bodies and Lewy bodies. *J.Neuropathol.Exp.Neurol*. 1988;47:393-405
 118. Mackenzie,IR; Baker,M; West,G et al.. A family with tau-negative frontotemporal dementia and neuronal intranuclear inclusions linked to chromosome 17. *Brain*. 2006;129:853-867
 119. Mackenzie,IR and Feldman,H. Neuronal intranuclear inclusions distinguish familial FTD-MND type from sporadic cases. *Dement.Geriatr.Cogn Disord*. 2004;17:333-336
 120. Malamud,N and Wagoner,R. Genealogy and clinicopathologic study of Pick's disease. *Arch.Neurol.Psych*. 1943;40:288-303
 121. Mann,DM and South,PW. The topographic distribution of brain atrophy in frontal lobe dementia. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 1993;85:334-340
 122. Mansvelt,JV. Pick's disease. A syndrome of lobar cerebral atrophy, its clinicics, co-anatomical and histopathological types; (1954). 1954;
 123. Matsumoto,S; Kusaka,H; Murakami,N et al.. Basophilic inclusions in sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis: an immunocytochemical and ultrastructural study. *Acta Neuropathol.(Berl)*. 1992;83:579-583
 124. McKhann,G; Drachman,D; Folstein,M et al.. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the

- auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939-944
125. McKhann,GM; Albert,MS; Grossman,M et al.. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch.Neurol*. 2001;58:1803-1809
126. Meguro,M; Meguro,K; Caramelli,P et al.. Elderly Japanese emigrants to Brazil before World War II: I. Clinical profiles based on specific historical background. *Int.J Geriatr.Psychiatry*. 2001;16:768-774
127. Mendez,MF. The accuracy of clinical criteria for the diagnosis of frontotemporal dementia. *Int.J.Psychiatry Med*. 2004;34:125-130
128. Mesulam,MM. Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1987;22:533-534
129. Meyer,A. Über eine der amyotrophischen Lateralsklerose nahestende Erkrankung mit psychischen Störungen. *Z Ges47. Savioz A. Z.Ges Neurol Psychiat*. 1929;121:107-128
130. Mirra,SS; Heyman,A; McKeel,D et al.. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1991;41:479-486
131. Mitsuyama,Y and Takamiya,S. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch.Neurol*. 1979;36:592-593
132. Mizutani,T and Shimada,H. Neuropathological background of twenty-seven centenarian brains. *J.Neurol.Sci*. 1992;108:168-177
133. Montgomery,GK and Erickson,LM. Neuropsychological perspectives in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol.Clin*. 1987;5:61-81

134. Morishima-Kawashima,M; Hasegawa,M; Takio,K et al.. Ubiquitin is conjugated with amino-terminally processed tau in paired helical filaments. *Neuron*. 1993;10:1151-1160
135. Morris,JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-2414
136. Morris,JC; Cole,M; Banker,BQ et al.. Hereditary dysphasic dementia and the Pick-Alzheimer spectrum. *Ann.Neurol*. 1984;16:455-466
137. Mott,RT; Dickson,DW; Trojanowski,JQ et al.. Neuropathologic, biochemical, and molecular characterization of the frontotemporal dementias. *J Neuropathol.Exp.Neurol*. 2005;64:420-428
138. Munoz-Garcia,D and Ludwin,SK. Classic and generalized variants of Pick's disease: a clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Ann.Neurol*. 1984;16:467-480
139. Murayama,S; Mori,H; Ihara,Y et al.. Immunocytochemical and ultrastructural studies of Pick's disease. *Ann Neurol*. 1990;27:394-405
140. Murrell,JR; Spillantini,MG; Zolo,P et al.. Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant pick body-like inclusions and axonal deposits. *J.Neuropathol.Exp.Neurol*. 1999;58:1207-1226
141. Nath,U and Burn,DJ. The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). *Parkinsonism.Relat Disord*. 1-7-2000;6:145-153
142. Neary,D; Snowden,JS; Gustafson,L et al.. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-1554

143. Neary,D; Snowden,JS, and Mann,DM. Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry. 1993;56:1122-1125
144. Nelson,JS and Prensky,AL. Sporadic juvenile amyotrophic lateral sclerosis. A clinicopathological study of a case with neuronal cytoplasmic inclusions containing RNA. Arch.Neurol. 1972;27:300-306
145. Nitrini,R; Caramelli,P; Herrera E Jr et al.. Mortality from dementia in a community-dwelling Brazilian population. Int.J.Geriatr.Psychiatry. 2005;20:247-253
146. Nitrini,R; Mathias,SC; Caramelli,P et al.. Evaluation of 100 patients with dementia in Sao Paulo, Brazil: correlation with socioeconomic status and education. Alzheimer Dis.Assoc.Disord. 1995;9:146-151
147. Okamoto,K; Hirai,S; Yamazaki,T et al.. New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci.Lett. 19-8-1991;129:233-236
148. Onari,K and Spatz,H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrindenatrophie (Picksche Krankheit). Z Gesamte Neurol Psychiatr. 1926;101:470-511-
149. Pick,A. Über die beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prag Med Wochenschr. 1892;17:165-167
150. Poorkaj,P; Bird,TD; Wijsman,E et al.. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. Ann Neurol. 1998;43:815-825
151. Ramos,LR; Veras,RP, and Kalache,A. [Population aging: a Brazilian reality]. Rev.Saude Publica. 1987;21:211-224

152. Rascovsky,K; Salmon,DP; Ho,GJ et al.. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 25-6-2002;58:1801-1808
153. Ratnavalli,E; Brayne,C; Dawson,K et al.. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 11-6-2002;58:1615-1621
154. Rebeiz,JJ; Kolodny,EH, and Richardson,EP, Jr. Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Trans.Am.Neurol Assoc*. 1967;92:23-26
155. Rizzini,C; Goedert,M; Hodges,JR et al.. Tau gene mutation K257T causes a tauopathy similar to Pick's disease. *J.Neuropathol.Exp.Neurol*. 2000;59:990-1001
156. Rojo,A; Pernaute,RS; Fontan,A et al.. Clinical genetics of familial progressive supranuclear palsy. *Brain*. 1999;122 (Pt 7):1233-1245
157. Rosen,HJ; Kramer,JH; Gorno-Tempini,ML et al.. Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia. *Am.J.Geriatr.Psychiatry*. 2002;10:89-97
158. Rosso,SM; Donker,KL; Baks,T et al.. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016-2022
159. Rosso,SM; Kamphorst,W; de,GB et al.. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive inclusions is linked to chromosome 17q21-22. *Brain*. 2001;124:1948-1957
160. Rosso,SM; Kamphorst,W; Ravid,R et al.. Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations. *Ann.N.Y.Acad.Sci*. 2000;920:115-119
161. Santos,JLF. Demografia: Estimativa e projeções. 1978;

162. Schenk,VW. Re-examination of a family with Pick's disease.
Ann.Hum.Genet. 1959;23:325-333
163. Schneider,C. Über Picksche Krankheit. Monatsschr Psychiatr Neurol.
1927;65:230-275
164. Schneider,C. Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickschen Krankheit. Z
Gesamte Neurol Psychiatr. 1929;120:340- 384-
165. Schrag,A; Ben-Shlomo,Y, and Quinn,NP. Prevalence of progressive
supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet.
20-11-1999;354:1771-1775
166. Schroder,R; Watts,GD; Mehta,SG et al.. Mutant valosin-containing
protein causes a novel type of frontotemporal dementia. Ann Neurol.
2005;57:457-461
167. Shi,J; Shaw,CL; Du,PD et al.. Histopathological changes underlying
frontotemporal lobar degeneration with clinicopathological correlation. Acta
Neuropathol.(Berl). 2005;110:501-512
168. Silverman,JM; Raiford,K; Edland,S et al.. The Consortium to Establish
a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part VI. Family history
assessment: a multicenter study of first-degree relatives of Alzheimer's disease
probands and nondemented spouse controls. Neurology. 1994;44:1253-1259
169. Smith,TW; Lippa,CF, and De,GU. Immunocytochemical study of
ballooned neurons in cortical degeneration with neuronal achromasia.
Clin.Neuropathol. 1992;11:28-35
170. Spillantini,MG; Bird,TD, and Ghetti,B. Frontotemporal dementia and
Parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. Brain
Pathol. 1998;8:387-402

171. Steele,JC; Richardson,JC, and Olszewski,J. Progressive supranuclear palsy. a heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch.Neurol. 1964;10:333-359
172. Stertz,G. Ueber die Picksche Atrophie. Z Gesamte Neurol Psychiatr.1926;101:729-47-
173. Tissot,R; Constantinidis,J, and Richard,J. La maladie de Pick. 1975;
174. Trojanowski,JQ and Dickson,D. Update on the neuropathological diagnosis of frontotemporal dementias. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 2001;60:1123-1126
175. Tsuchiya,K; Ikeda,K; Haga,C et al.. Atypical amyotrophic lateral sclerosis with dementia mimicking frontal Pick's disease: a report of an autopsy case with a clinical course of 15 years. Acta Neuropathol.(Berl). 2001;101:625-630
176. Uchihara,T; Tsuchiya,K; Nakamura,A et al.. Silver staining profiles distinguish Pick bodies from neurofibrillary tangles of Alzheimer type: comparison between Gallyas and Campbell-Switzer methods. Acta Neuropathol.(Berl). 2005;109:483-489
177. Ulrich,J. [Pathological anatomy in senile dementia]. Aktuelle Gerontol. 1982;12:158-161
178. van der Knaap,MS; Naidu,S; Kleinschmidt-Demasters,BK et al.. Autosomal dominant diffuse leukoencephalopathy with neuroaxonal spheroids. Neurology. 25-1-2000;54:463-468

179. van der, ZJ; Rademakers, R; Engelborghs, S et al.. A Belgian ancestral haplotype harbours a highly prevalent mutation for 17q21-linked tau-negative FTL D. Brain. 2006;129:841-852
180. Vance, C; Al-Chalabi, A; Ruddy, D et al.. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. Brain. 2006;129:868-876
181. Veras, RP. Brazil is getting older: demographic changes and epidemiological challenges. Rev Saude Publica. 1991;25:476-488
182. Verpillat, P; Camuzat, A; Hannequin, D et al.. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. Eur.J.Hum.Genet. 2002;10:399-405
183. Wang, Q; Song, C, and Li, CC. Molecular perspectives on p97-VCP: progress in understanding its structure and diverse biological functions. J.Struct.Biol. 2004;146:44-57
184. Warrington, EK. The selective impairment of semantic memory. Q.J.Exp.Psychol. 1975;27:635-657
185. 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;36:377-381
186. Wightman, G; Anderson, VE; Martin, J et al.. Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. Neurosci.Lett. 25-5-1992;139:269-274
187. Wilhelmsen, KC; Lynch, T; Pavlou, E et al.. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. Am.J.Hum.Genet. 1994;55:1159-1165

188. Wojcik,C; Yano,M, and Demartino,GN. RNA interference of valosin-containing protein (VCP/p97) reveals multiple cellular roles linked to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis. J.Cell Sci. 15-1-2004;117:281-292
189. World Health Report 2003-Shaping the future. Geneva. 2003
190. Woulfe,J; Kertesz,A, and Munoz,DG. Frontotemporal dementia with ubiquitinated cytoplasmic and intranuclear inclusions. Acta Neuropathol.(Berl). 2001;102:94-102
191. Yamada,T and McGeer,PL. Oligodendroglial microtubular masses: an abnormality observed in some human neurodegenerative diseases. Neurosci.Lett. 11-12-1990;120:163-166
192. Yamashita,M and Yamamoto,T. Neuroaxonal leukoencephalopathy with axonal spheroids. Eur.Neurol. 2002;48:20-25