

一位进行性行为 and 语言异常的 34 岁男性

A 34-year-old man with progressive behavioral and language disturbance

Bruce L. Miller, MD; Keith A. Josephs, Jr., MD; Joseph E. Parisi, MD; and B. Mark Keegan, MD

NEUROLOGY 2007;68:68-74 顾朱勤 译; 宋海庆 校

病例报告

一位 34 岁的男性, 主因行为和语言障碍被收入梅约医学中心(Mayo Clinic)医院进一步检查治疗。患者的病史由其父母提供, 由于患者不能交流, 他的妻子还准备了一份病史记录。

在就诊的十四个月前, 患者出现了下胸段皮肤的带状疱疹。疱疹痊愈后, 患者却从此出现了人格和行为方面的进行性的改变。他的妻子感觉到, 他变得特别小气, 并且拒绝照看孩子。他会吃孩子们的食物, 打断他们的游戏。有一次他甚至将他的小女儿独自一人留在家。他开始变得爱争吵, 而且有乱花钱的倾向。他变得更加相信宗教, 并且买了很多宗教的摇滚 CD。他变得自私, 忽视个人卫生。他会一丝不苟地走出浴室。他会不断地往嘴里塞食物并且不停地嚼。他会来回地踱步, 收拾东西, 然后他变得成天想着检查所有的锁。如果一盒化妆纸放在他面前, 他会一张一张地拿出来直到所有纸都被拿走。

他的症状不断进展, 他看上去在嗜睡期和躁狂期之间交替转变。有时, 即使已经完成了很长的一段自行车旅程, 他还想要继续骑车, 然后他会每天睡上 12 到 18 个小时。他失去了工作, 但仍然和他的妻子生活在一起。到就诊前的六个月, 他开始出现进行性的发音困难, 并在 5 个月内, 他基本上无法说话。因此, 他只能发出呻吟声, 或偶尔地重复以前告诉过他的短语。

他的初诊医生给予其抗精神病药物治疗, 并两次要求其住院。他被诊断为双相情感障碍和精神分裂症并且服用了利眠宁、依地普仑、锂、奥氮平、齐拉西酮、托吡酯、苯丙胺/D-苯丙胺、氯硝西洋和文拉法辛。

他的用药史主要是皮肤带状疱疹感染的相关用药。他的家族史中包括一位酗酒的舅舅, 一位患阿尔茨海默病的爷爷, 和一位患有注意力缺陷多动障碍的儿子。他没有特殊的旅游史。他是一位非吸烟者, 没有饮酒或吸毒史。他在妊娠期均正常,

并且出生史、成长史和发育均正常。他接受了 17 年的教育, 获得了大学文凭, 成绩优秀。他在就诊时所用药物为氯氮平和丙戊酸。

神经系统检查

患者的认知状态检查不合作。他不能按要求执行命令, 并且容易冲动, 但他并没有不合适的或暴力的行为。他不能说话, 只能发出一些呻吟声和哼哼声。他的眼球运动正常, 但上视功能不是很确定。他无法按命令张口或闭眼。他拒绝进行指鼻试验。他可以行走, 没有力弱的迹象。他的肌张力和牵张反射正常并且对称。其跖反射双侧均屈曲。

辅助检查

其全血细胞计数、红细胞沉降率、电解质、血糖、维生素 B₁₂ 和 E、叶酸、肝酶、肌酐、丙酮酸激酶、血浆铜蓝蛋白、糖化血红蛋白、蛋白电泳、冷球蛋白、神经节苷脂抗体、类风湿因子、莱姆病筛查、HIV、弓形体血清学检查、腮腺炎和风疹病毒检查、肝炎筛查、可提取性核抗原的抗体检测、促甲状腺激素、甲状腺过氧化物酶抗体、血管紧张素转化酶、芳香基硫酸酯酶 A、己糖胺酶 A、 β -糖苷酶、脑苷脂 β -半乳糖苷酶、 α -半乳糖苷酶、胆固醇酯化、卟啉筛查、脂肪酸谱、氨基酸筛查和副肿瘤自身抗体筛查均正常。其抗核抗体水平升高至 1.7 U(正常 ≤ 1.0 U)。其对于 Huntington 病的基因筛查显示了正常的 CAG 重复序列长度。

患者的脑脊液检查显示, 其全血细胞计数、蛋白、糖、免疫球蛋白 G 指数、14-3-3 蛋白、神经元特异性烯醇化酶、莱姆抗体、VDRL 和副肿瘤筛查均正常, 并且其乳酸盐分析没有发现异常的寡克隆区带。

胸部、腹部和盆腔的 CT 扫描只发现了肺部右上叶斑片状浸润性病灶或肺不张。脑部的 SPECT 扫描(图 1A)显示了双侧额叶中至重度的弥漫性的摄取减少。其双侧顶叶和颞叶的摄取下降不如额叶

明显,在前部更显著一些。皮质下结构和小脑的摄取是正常的。头部MRI(图1B)显示中至重度的幕上性萎缩,额叶最为明显,而顶叶和颞叶较少累及。不对称的双侧尾状核萎缩可能是由于基底节区过量的铁沉积引起。

诊断过程在就诊后历时1个月。患者的病情仍在进行性恶化,并于8个月后死亡。随后对其进行了尸检。

讨论: Bruce L. Miller, 医学博士

这位34岁的男性表现为进行性的痴呆,其以人格改变起病,随后出现灾难性的社会行为能力下降。最初患者被诊断为精神分裂症和双相情感障碍的精神病,但尽管进行了强有力的药物治疗,其病情对治疗没有任何反应。在出现第一组症状的1年内,他变哑了,并且出现明显的认知功能损害。虽然其具有广泛的行为和认知功能障碍,在最终的评估中,其并未出现锥体系、锥体外系、小脑或运动神经元的异常。同样的,虽然进行了广泛的实验室检查,没有发现其有明显的代谢性的异常。诊断过程没有能够给予有效的治疗,病人死亡。

患者生前的诊断为进展性痴呆但并不完善。虽然将来非侵袭性的指标可以提供确诊信息,但现在,准确的诊断需要仔细地拼凑所有的症状及体征,使其集中至解剖定位。因此,在讨论这一病例时,我将首先根据这一患者的综合症状进行解剖定位。然后,我将对实验室检查进行讨论,以排除选择性影响额颞叶系统的疾病。最后,我将描述能够最好地解释患者症状的一组疾病,并在未知病理的情况下进行推测。

这位既往健康的男性在疾病初期表现为令人讨厌的、小气的和自私的,与其妻子争吵,拿走其孩子的礼物,并且碰翻他们的玩具。当失控行为出现,他开始轻率地花钱,并且在公共场所不着衣

物。他开始表现为贪吃的,并且发展为重复运动行为,不断检查锁和排列物体。最后,他变得极其缺乏判断力和自知力,并将无人看管的孩子独自留下。其核心的症状和行为可以归纳为**人格改变**包括自私和对别人缺乏移情,失控,贪吃,重复运动行为,情感淡漠和过度活动交替出现,以及判断力和自知力改变。

通常,这些症状的本质会被认为是**精神性的**,但是其人格的戏剧性改变需要考虑到作为**大脑功能或结构改变的一个信号**^[1]。非优势半球、边缘和副边缘结构,包括眶额的、岛叶的、前扣带回和前颞叶结构对于社会行为来说是“优势的”^[2]。当这些环路选择性地受损,个体将对其他人缺乏移情;变得失控;出现不恰当的和重复冲动行为包括与酒精、进食或吸烟相关的成瘾性行为;呈现较差的判断力并且对他们的行为的后果缺乏考虑。这一患者的最初行为症状提示其非优势半球额叶和前颞叶结构的进行性变性。随着1年的社会行为的下降,他变得哑了,虽然他并没有相关的运动系统的问题。语言功能的丧失证实其大脑功能的异常已经蔓延至优势半球的额岛叶区域^[3],而运动的正常提示相关运动传导束和锥体系统、基底节和小脑的正常。结构MRI和功能影像支持双侧额叶和前颞叶的定位。

实验室检查排除了电解质异常、糖尿病、B₁₂或甲状腺素缺乏和肝肾功能异常。由于患者尚年轻并且进展迅速,因为导致痴呆的罕见病因包括感染(莱姆、HIV、脑膜炎、梅毒、腮腺炎、风疹、肝炎)、自身免疫(狼疮、冷球蛋白、类风湿因子、抗甲状腺抗体、副肿瘤综合征)疾病被排除。目前来看,所有这些诊断都似乎无法解释选择性的额叶副边缘/边缘系统症状和MRI上的额叶萎缩。并且,典型的这些感染性和自身免疫性疾病在MRI上表现为局限性血管或感染病灶,而非萎缩。同样的,发生在成年早期的代谢/遗传性疾病可以被排除,包括异染性肌营养不良(芳香基硫酸酯酶A), Tay-Sachs(己糖胺酶C), Gaucher病(β -糖苷酶), Fabry(β -半乳糖苷酶), Krabbe(α -半乳糖苷酶), Niemann-Pick C(胆固醇脂化), Huntington和Wilson病。这些疾病中没有一种疾病是可能的,包括Huntington病,因为这些病典型者均在儿童时发病。同时,当一种痴呆疾病发生在成年人时,通常伴有运动的异常(Gaucher, Krabbe, Niemann-Pick C, Wilson和Huntington病),在MRI上显示出脱髓鞘病变(异染性脑白质营养不良,肾上腺脑白质营养不良和Krabbe病),或者表现出运动神经元或小脑的体征(成人Tay-Sachs)。

那么,其腹部的带状疱疹是否提示一种系统性疾病,或者一种可以侵犯额叶皮质的免疫相关性疾病?可能不是——疹子消退了,而腰穿并没

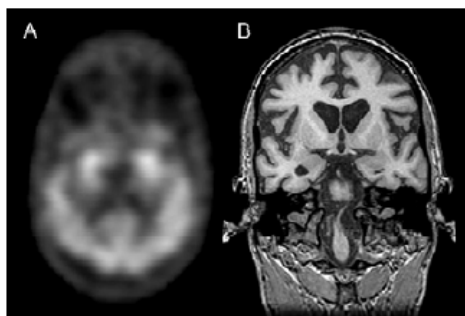


图1 (A) ^{99m}Tc -乙基半胱氨酸二聚体脑灌注研究显示双侧额叶区域中至重度的弥漫性的摄取减少。其双侧顶叶和颞叶的摄取下降不如额叶明显。皮质下结构和小脑的摄取表现为正常。(B) MRI冠状位T1相表现为中至重度的幕上性萎缩,额叶最为明显,而顶叶和颞叶较少累及。

有提示感染或免疫的异常。我同时考虑了此患者神经元蜡样脂褐质沉积症(NCL)和线粒体疾病的可能。NCL可以发生在成年人,表现为精神异常和进行性痴呆,虽然抽搐和运动障碍也很常见^[4]。血白细胞,直肠细胞,成纤维细胞,或脑细胞的检测可以发现形似蜡样质和脂褐质的发荧光的脂色素沉积物。此疾病是常染色体显性或隐性遗传,与六个不同的基因有关。然而,即使诊断了,NCL也是无法治疗的。关于线粒体疾病,患者脑脊液乳酸盐是正常的,而且我无法找到具有类似表现和病程的线粒体疾病的病例。

对于此病例的最佳诊断是额颞叶痴呆(FTD),其最早在1892年由Pick描述,并于20世纪八九十年代由瑞士隆德的Arne Brun和Lars Gustafson及来自英国曼彻斯特的David Neary, Julie Snowden和David Mann进一步描述和重新命名^[5]。此患者符合FTD所有核心的诊断标准(隐袭起病,社会和个人行为缺陷,情感钝化和自知力的减弱)以及几乎所有的支持特征(MRI上显示额叶明显萎缩,暴食和重复运动行为)。缺乏移情,失控,重复行为及情感淡漠和过度活动的交替都是FTD典型的特征。

FTD典型病例出现在六十年代,在男性中常见,男女比例为2:1,并且在诊断后平均3、4年即迅速发展至死^[6,7]。40岁以下的患者非常少见但也已经有过报道。遗传因素是FTD的一个危险因素,接近20%的病例具有常染色体显性遗传^[8]。最近,一些FTD相关的易感基因被报道。包含缬氨酸的蛋白质的突变与Paget病,包涵体肌炎,和FTD相关^[9],而在一些家系中已经发现FTD是由于带电荷的多泡体蛋白2B(CHMP2b)突变所致,呈现常染色体显性遗传的形式,此基因主要编码转运必需的胞内分选复合物(ESCRTII)^[10]。目前为止,还没有证据表明这些个体中存在骨骼或肌肉疾病,而

CHMP2b突变非常少见。

在考虑脑活检以前,需要首先检测导致FTD临床症状的基因,特别是导致FTD的两个主要基因:tau和progranulin。Tau基因的外显子和内含子的突变是FTD家系中最早发现的一类突变^[11]。大部分具有tau突变的患者在晚年才发病,但一些患者可在30或40岁时开始出现症状。其临床表现较多,可表现为典型的FTD(像此患者),进行性核上性麻痹或皮层底节变性^[12]。目前为止,tau突变非常少见(在旧金山的加州大学的FTD家系患者中所占比例<10%),并且基本上没有出现在没有提示具有FTD显性遗传可能的家族史的患者中。最近,有报道发现了progranulin基因的错义突变,并且这些患者在病理上表现为泛素阳性但tau阴性的神经元包涵体^[13,14]。缺乏常染色体显性遗传的家族史提示其不具有progranulin突变,即使这些突变并不完全外显。伴有运动神经元病的FTD(FTD-MND)具有很强的遗传性^[8],并且这些患者在尸检时表现为泛素包涵体^[15]。FTD-MND的少见病因包括Kennedy病和动力蛋白激活蛋白突变。导致FTD-MND的主要基因仍然未知,而且此患者并无MND的证据或是FTD-MND的家族史。同样,家族史的缺乏降低了常染色体progranulin1突变的可能。我猜测此患者的诊断手段为脑活检,因为其基因检测结果均为阴性。

综上所述,此患者表现提示其可能患有FTD类疾病。在神经病理上,这些患者与额叶和基底节萎缩,神经元缺失,神经胶质增生及常见的海绵状表面相关。Tau,泛素或者中间神经微丝包涵体^[16,17],或者无包涵体(痴呆缺乏特征性组织学变化)^[18],均可在FTD中出现,但目前还没有可能准确地预测会出现哪些组织学变化。在对旧金山加州大学的24例缺乏MND临床证据的FTD临床诊断病例的回顾中,6例为典型Pick病,具有tau包涵体,3例表

表 额颞叶痴呆:临床和病理亚型

FTD亚型	解剖/MRI	基因突变	包涵体	其他系统
FTD-tau(包括Pick病)	弥漫性额叶和基底节萎缩	Tau内含子和外显子突变	3R或4R tau为主,有时混合	帕金森病;与PSP/CBD重叠
FTD-MND(临床上终身以MND综合征为表现)	重度偏轻的皮质和脑干萎缩(可以为重度)	染色体9相关(等候基因);很少动力蛋白激活蛋白或CAG重复雄激素受体突变	Tau阴性,泛素阳性;脊髓和脑干受累	MNS;有些病例也表现为帕金森综合征
FTD-MND(临床上终身缺乏MND综合征的表现但尸检可见)	1)额颞叶萎缩较Pick病不严重;2)重度双侧额叶萎缩(额叶可变);3)病理上“包涵体肌炎, Paget病, FTD”	1)FTD样病例中的Progranulin基因突变;2) 缬氨酸(非常少见)	Tau阴性,泛素阳性	一些病例也可表现为帕金森综合征
神经微丝包涵体病	可以表现为基底节高强度	未知	中间微丝包涵体(α -internexin)	运动症状多见
痴呆缺乏特异性组织学特征	可以表现为较不广泛的萎缩	PS1突变?	无	一些表现为ALS,其他为帕金森

FTD=额颞叶痴呆;PSP/CBD=进行性核上性麻痹/皮层底节变性;MND=运动神经元病

现为进行性核上性麻痹(具有 tau 包涵体), 7 例具有泛素包涵体, 2 例痴呆缺乏特征性组织学变化, 1 例表现为进行性皮质下胶质增生, 4 例为阿尔茨海默氏病。此患者的病程进展迅速, 而没有包涵体或具有泛素包涵体的典型患者其病程将明显快于 tau 包涵体患者^[7]。然而, 在 MRI 上运动神经元疾病证据的缺乏和明显的萎缩及基底节的受累, 减少了泛素包涵体的可能而偏向于 tau 包涵体^[19]。中间微丝疾病罕见, 并且经常与运动症状相关。因此, 任何包涵体(或缺乏包涵体)都是可能的, 但根据其广泛的大脑萎缩和运动神经元病的缺乏, 我倾向于 tau 包涵体的组织学表现。

Miller 医生的诊断 额颞叶痴呆类疾病。

神经病理检查

右侧额叶脑活检显示非特异性的星形细胞增多, 没有发现血管炎或某种感染或肿瘤形成过程的证据。特殊染色包括 Bielschowsky 银染法, β -淀粉样蛋白、tau 蛋白、 α -突触核蛋白、神经微丝及朊病毒蛋白抗体检测均为阴性。然而, 泛素免疫组化提示散在的免疫反应的神经元内包涵体和神经炎过程。

关于尸检, 局限于脑的检查, 其左半球重为 650g, 并表现出中度程度额叶和颞叶大脑皮质的萎缩(图 2, A 和 B)。大体冠状位证实了其萎缩, 尤其在额叶部位, 伴随有脑室系统的扩大。在尾状核头部轻微变扁(图 2C), 而颞叶内侧结构相对保留(图 2D)。除了基底节一些轻度的色素脱失, 其脑干和小脑无明显异常。

萎缩的额叶和颞叶的组织学检查显示神经元的缺失和胶质增生, 伴有微空泡变, 以外侧皮层更为明显, 主要以第 II 层为中心(图 3A)。延髓舌下神经核有轻度的神经元缺失和胶质增生(图 3B), 一小部分神经元显示 Bunina 小体(图 3B, 插图)。在脑干水平, 轻度的微空泡变和稀疏的散在的巨噬细胞提示皮质脊髓束下行纤维的轻度变性。在外科活检取得的标本上, β -淀粉样蛋白、tau、 α -突触核蛋白、神经微丝及朊病毒蛋白的免疫活性均明显缺失。在额叶和颞叶的皮层神经元内(图 3, C 至 E), 发现稀疏的散在的具有泛素免疫活性的胞浆包涵体, 这些包涵体同样存在于海马齿状回的颗粒细胞中。这些包涵体在形态学上各不相同, 从颗粒状到圆形到新月形包涵体, 其中以颗粒状包涵体最常见。泛素免疫活性的神经炎过程同样表现在皮质萎缩区域, 特别是微空泡变的区域(图 3D)。

这些组织病理学的改变是额颞叶变性(FTLD)伴 MND 的特征性表现^[20,21]。舌下神经核的改变(神经元缺失, 胶质增生, Bunina 小体)是 MND 的病理性

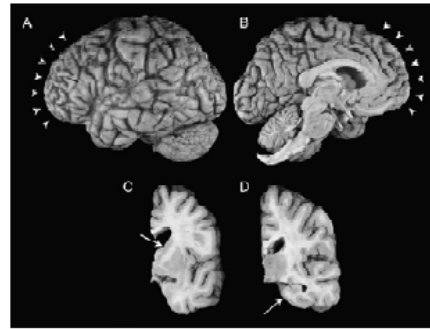


图 2 大体特征。(A 和 B)左半球的外侧位(A)和矢状位(B), 显示脑萎缩在额叶区域最显著(箭头所指)。(C 和 D)从外形上看, 冠状位证实了大体萎缩。注意在前联合水平, 尾状核头部轻微变扁(C), 而在海马后部水平, 颞叶内侧结构相对保留(D)。

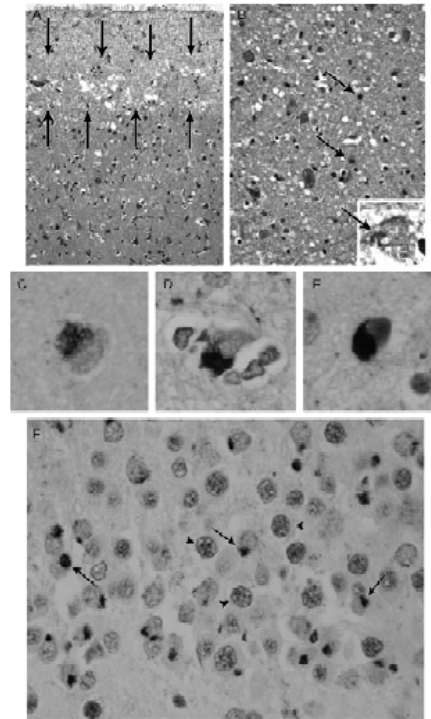


图 3 微观特征。

(A) 萎缩的额叶新皮质, 显示神经元的缺失和胶质增生, 伴有微空泡变, 以第 II 层为中心(箭头)。苏木素伊红染色法; $\times 100$ 。(B) 舌下神经核, 显示轻度的神经元缺失和胶质增生(箭头)。苏木素伊红染色法; $\times 200$ 。Bunina 小体存在于极少的存活神经元内(箭头)(插图, 苏木素伊红染色法; 原始放大倍数 $\times 400$)。(C 至 E) 额叶的新皮层内存在各种泛素免疫活性的胞浆包涵体, 包括颗粒状(C)、圆形(D)和新月形(E)。Dako 抗泛素; 原始放大倍数 $\times 400$ 。(F) 海马齿状回及抗 TAR-DNA 结合蛋白 43(抗 TDP-43)-免疫活性包涵体谱; 注意与正常神经元相比, 包涵体相关的颗粒状神经元中正常核 TDP-43 的缺乏(箭头所指)。Proteintech Group 公司抗 TDP-43; $\times 400$ 。

标志。近年来,尤其随着免疫组化的应用,不同种类的疾病基于病理损害的类型和分布被进一步分类。FTD的典型病理学分类包括tau阳性包涵体病例(如Pick病),神经微丝阳性包涵体(神经微丝包涵体病)^[16]和具有tau-及 α -突触核蛋白阴性而泛素阳性病理的病例,伴或不伴有MND(FTLD-MND/FTLD-U)^[20-22]。近来,泛素和多个显著单克隆抗体免疫组化的应用区分了至少三个FTLD-U亚型^[23,24]。特别是,针对TAR-DNA-结合蛋白43(TDP-43)的抗体显示在FTLD-U患者中选择性结合神经元内包涵体而不分亚型,其同样存在于散发ALS患者中。一些FTLD-U家系病例证实与17号染色体上的PGRN基因突变有关^[21];此疾病的包涵体同样显示出TDP-43阳性。有趣的是,在形成包涵体的病变细胞中,TDP-43针对核的正常定位功能丧失(图3F),提示可能的正常TDP-43功能的缺失。TDP-43有可能是FTLD-U和ALS包涵体的重要成分,可能成为这些疾病的可信的标志,并由此增加对其病理过程的了解。

神经病理诊断 额颞叶变性伴运动神经元病。

来自顾问医师 Keith A. Josephs, Jr., 医学博士的评论

该患者表现为严重的痴呆,诊断很困难。他在办公室内来回走动,如果他的父亲没有挡在门口,他多次企图逃走。有时,他会自发地吃吃地笑或大笑,但这并非理解的表现。因为其无法配合执行命令,神经系统的检查局限于对患者运动和行为的观察。需要进行全身麻醉才能进行神经影像检查。

因为患者具有明显的额叶症状和体征,我推测其为FTLD的变异型。采取脑活检的方法来确诊,一方面是为了排除可治疗疾病的可能,另一方面是因为患者年轻而且病情发展迅速。

虽然我一直通过电话与患者家庭保持联系直至其去世,患者没有办法回来进行随访评估。他的疾病进展非常快,而且他经历了明显的体重下降。在死前3个月,他妻子说他不能使用他的胳膊,并且由于呼吸困难在一家疗养所实行了双相正压通气。不久后他便去世了,总病程不到2年。

与以记忆力丧失和阿尔茨海默病为主的老年人的痴呆不同,青年起病的痴呆临床表现各异,同时可包括认知和行为的改变及精神和神经系统症状。其鉴别诊断较多,包括Miller医生所讨论的很多罕见的散发性和遗传性疾病。这需要广泛的,对应的,实验室和辅助检查以除外可治疗疾病;然而,在这一病例中,可能需要作病理检查来确定诊断。

参考文献

1. Rankin K, Kramer JH, Mychack P, Miller BL. Double dissociation of social

- functioning in frontotemporal dementia. *Neurology* 2003;60:266-271.
2. Rosen HJ, Allison S, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioral disorders in dementia. *Brain* 2005;128:2612-2625.
3. Gorno-Tempini ML, Ogar JM, Brambati SM, et al. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. *Neurology* 2006;67:1849-1851.
4. Josephson SA, Schmidt RE, Millsap P, McManus DQ, Morris JC. Autosomal dominant Kufs' disease: a cause of early onset dementia. *J Neurol Sci* 2001;188:51-60.
5. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51: 1546-1552.
6. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615-1621.
7. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 2005;65: 719-725.
8. Goldman J, Farmer JM, Wood BM, et al. Comparison of family histories in FTLD subtypes and related tauopathies. *Neurology* 2005;65:1817-1819.
9. 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.
10. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-808.
11. 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* 1998;393:702-705.
12. Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, et al. Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:667-677.
13. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, et al. Mutations in programulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006;442:916-919.
14. Cruts M, Guselink I, van der Zee J, et al. Null mutations in programulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006;442:920-924.
15. Lipton AM, White CL, 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.
16. Josephs KA, Holton JL, Rossor MN, et al. Neurofilament inclusion body disease: a new proteinopathy? *Brain* 2003;126:2291-2303.
17. Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, et al. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 2004;63:1376-1384.
18. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Rustan J. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251-256.
19. Whitwell JL, Jack CR, Senjem ML, Josephs K. Patterns of atrophy in pathologically confirmed FTLD with and without motor neuron degeneration. *Neurology* 2006;66:102-104.
20. Lowe J, Rossor MN. *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. Basel, Switzerland: ISN Neuropath Press, 2003:342-348.
21. 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.
22. Josephs KA, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC, Dickson DW. Clinically undetected motor neuron disease in pathologically proven frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease. *Arch Neurol* 2006;63:506-512.
23. Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 2006;169:1343-1352.
24. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006;314:130-133.

