



## Caso de uma paciente com 65 anos com Demência Frontotemporal

Case of a 65-year-old patient with Frontotemporal Dementia

Caso de un paciente de 65 años con Demencia Frontotemporal

Ana Carolina Campos<sup>1</sup>, Adriano Ferreira da Silva<sup>1</sup>, Ana Gabrielle Rodrigues de Souza Rocha<sup>1</sup>,  
Bruna Carolina Barbosa de Freitas<sup>1</sup>, Geyce Kelly de Souza Rodrigues<sup>1</sup>, Igor Augusto de Oliveira<sup>1</sup>,  
Luís Felipe José Ravic de Miranda<sup>1\*</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar um caso de Demência Frontotemporal (DFT) de variante comportamental que, não raro, é erroneamente diagnosticado e tratado como Doença de Alzheimer (DA). **Detalhamento do caso:** Trata-se de uma paciente de 65 anos, a qual iniciou quadro demencial em 2019, manifestado por amnésia, irritabilidade e perda de funcionalidade associadas à mudança repentina de hábitos de vida (retomou o hábito de etilismo e obstinação/dependência amorosa). À nossa primeira avaliação em 2021, apresentava diagnóstico prévio de DA em tratamento com inibidor de colinesterase (IChE) há cerca de 1 ano, no entanto, com pouca ou nenhuma resposta. Após anamnese detalhada, aplicação de escalas psicométricas, exame de neuroimagem e análise líquórica, verificou-se que a hipótese diagnóstica principal é DFT, sendo possível, então, direcioná-la a um diagnóstico correto, suspenso o IChE e uma terapêutica mais adequada, ainda que limitada, tendo em vista que não há tratamento específico para a DFT. **Considerações finais:** DA e DFT podem ter sinais clínicos parecidos e causar dúvida e erro diagnóstico. O manejo e conduta assertivos são essenciais nesses casos, uma vez que o tratamento das duas condições é distinto, de forma que, seu correto diagnóstico e tratamento permitem um controle eficaz dos sinais e sintomas dessas condições.

**Palavras-chave:** Demência frontotemporal, Doenças neurodegenerativas, Doença de Alzheimer, Manifestações neurocomportamentais.

### ABSTRACT

**Objective:** To report a case of behavioral variant Frontotemporal Dementia (FTD) which not infrequently, is misdiagnosed and treated as if it were Alzheimer's disease (AD). **Clinical detail:** This is a 65-year-old patient, who started with dementia in 2019, manifested by amnesia, irritability and loss of functionality associated with a sudden change in lifestyle (severe alcoholism and obstinacy/love addiction). At our first evaluation in 2021 (Month), she had a previous diagnosis of AD being treated with a cholinesterase inhibitor (IChE) for about 1 year. However, with little or no response. After a detailed anamnesis, with psychometric scales administered, neuroimaging and CSF analysis, it was verified that the main diagnostic hypothesis is DFT, making it possible, then, to think about a right diagnosis, adapting the therapy. **Final considerations:** AD and FTD may have similar clinical signs and cause doubt and misdiagnosis. Assertive management and treatment are essential because they are different in both cases. Therefore, making the correct diagnosis and treatment allows effective control of the signs and symptoms of these conditions.

**Keywords:** Frontotemporal dementia, Neurodegenerative diseases, Alzheimer disease, Neurobehavioral manifestations.

<sup>1</sup> Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte – MG

## RESUMEN

**Objetivo:** Reportar caso de DFT variante de comportamento, que no pocas veces, es mal diagnosticado y tratado como enfermedad de Alzheimer (EA). **Detallamiento del caso:** Se trata de paciente de 65 años em que há sido diagnosticado quadro demencial en el año 2019, com sintomas de amnesia, irritabilidade y pérdida de funcionalidad asociada a un cambio brusco de estilo de vida (alcoholismo severo y obstinación/adicción amorosa). En nuestra primera evaluación en 2021(mês), tenía un diagnóstico anterior de EA y há sido medicada con un inhibidor de la colinesterasa (IChE) durante aproximadamente 1 año, sin embargo, con poca o ninguna respuesta. Luego de una detallada anamnesis, aplicación de escalas psicométricas, neuroimagen y análisis del líquido, se verificó que la principal hipótesis diagnóstica es la DFT, orientando la hacia un correcto diagnóstico y adecuada terapia. **Consideraciones finales:** la EA y la DFT pueden tener signos clínicos similares y causar dudas y diagnósticos erróneos. El manejo y la conducta asertiva son fundamentales en estos casos, ya que los tratamientos para las dos demencias son diferentes, por lo que su correcto diagnóstico y tratamiento permiten un control eficaz de los signos y síntomas de estas patologías.

**Palabras-Clave:** Demencia frontotemporal, Enfermedades neurodegenerativas, Enfermedad de alzheimer, Manifestaciones neurocomportamentais

---

## INTRODUÇÃO

O córtex pré-frontal (CPF) e o córtex temporal (CT) são estruturas responsáveis por integrar e redistribuir estímulos internos e externos. Recebem informações previamente processadas de áreas sensório-motoras secundárias e terciárias e se conectam com regiões límbicas, reticulares e hipocámpais, atuando como uma interface entre a percepção, a ação e, também, a memória. Dessa forma, possuem grandes implicações em aspectos comportamentais, tais como personalidade e regras sociais, e linguísticos. É principalmente nesses circuitos cerebrais que se dá a Demência Frontotemporal (DFT), um distúrbio neurodegenerativo que afeta o comportamento, a personalidade e a linguagem, tendo uma apresentação clínica e anatomopatológica heterogênea, uma vez que a degeneração lobar frontotemporal, nome dado ao padrão de alterações histopatológicas, existe como um espectro de diversos quadros clínicos que, por sua vez, não são específicos de nenhuma entidade neuropatológica (ou seja, depósitos anormais de proteínas) (CHRISTIDI F, et al., 2018; DEVENNEY EM, et al., 2019).

É a segunda enfermidade pré-senil mais comum em indivíduos com menos de 65 anos, podendo acometer de 1 a 4 indivíduos a cada 100.000 anualmente e com uma prevalência de 15 a 22 indivíduos a cada 100.000 (CRUZ DE SOUZA L, et al., 2022). Já em comparação com outros tipos de demência, a DFT representa cerca de 10% do número total de diagnósticos demenciais em indivíduos com menos de 65 anos, enquanto em maiores de 65 anos, essa estimativa é reduzida para 2,7% (OLNEY NT, et al., 2017; ONYIKE CU e DIEHL-SCHMID J, 2013). Os estudos apontam que em cerca de 10 a 40% dos indivíduos diagnosticados é possível encontrar uma herança autossômica dominante, sendo os genes GRN, C9orf72 e MAPT os mais atingidos.

Porém, a maioria dos casos é esporádica e determinar a natureza patológica durante a vida é complexo. Por meio de estudos post-mortem, observou-se uma forte associação da doença com inclusões celulares compostas por microtúbulos ligados à proteínas, principalmente Tau, TDP-43 e FUS, sendo que estas, de diferentes formas, contribuem para uma adequada sinalização interna e dendrítica, resultando em microvacuolização, morte neuronal, perda de mielina e gliose astrocítica. Por serem achados inespecíficos, os diferentes subtipos proteicos, o local de predominância das inclusões e, claro, a genética do indivíduo é que vão caracterizar a diversidade de sintomas clínicos encontradas e seus possíveis diagnósticos diferenciais (SWIFT IJ, et al., 2020; ERKKINEN MG, et al., 2018; MEETER LH, et al., 2017).

Cogita-se, além disso, que mutações em genes, como C9orf72 e TBK1, não apenas favorecem a formação desses corpos de inclusão patológicos, como também elevam a capacidade de ligação de tais proteínas à ubiquitina, de forma a contribuir para a disfunção celular e, assim, para a produção de processos neuroinflamatórios e degenerativos (PANG W e FENGHUA H, 2021). Durante o curso inicial da DFT há relativa preservação da memória episódica e das funções visuoespaciais, enquanto personalidade, comportamento e linguagem são profundamente afetados pela degeneração lobar. A apresentação clínica

pode se dar por meio de três variantes, sendo uma comportamental e outras duas relacionadas à linguagem, com perfis distintos: afasia progressiva não fluente e demência semântica (CHRISTIDI F, et al., 2018).

Haja vista a complexidade de seu diagnóstico, o objetivo do presente trabalho foi elucidar por meio da análise de um caso de DFT, demonstrando quando se deve suspeitar da doença em pacientes com quadros demenciais e como pode ser realizado o diagnóstico diferencial entre DA e DFT. A proposta deste trabalho foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina da UFMG e aprovada por esse, sob o número de CAAE 59578622.7.0000.5149, com parecer nº 5.596.647.

### DETALHAMENTO DO CASO

Paciente de 65 anos, do sexo feminino, chega à Unidade Básica de Saúde em janeiro de 2021, em Belo Horizonte/MG, acompanhada de sua filha, queixando-se de irritabilidade, amnésia e sonolência diurna, queixas estas corroboradas pela filha. O quadro de esquecimento surgiu em 2019 e, nesse mesmo ano, a paciente iniciou um novo relacionamento amoroso, foi demitida do trabalho devido a déficit funcional, desenvolveu alcoolismo e sofreu quedas por embriaguez. Em maio de 2020, após consulta médica, foi diagnosticada com Doença de Alzheimer (DA), após apresentar quadro persistente de esquecimento, principalmente para memórias recentes.

Nessa ocasião, então, o médico que a acompanhava anteriormente solicitou uma RM (**Figuras 1-4**), a qual revelou redução volumétrica encefálica difusa, correspondente à idade, e redução volumétrica temporal mesial com exacerbação à esquerda, além de pontos hipointensos que sugeriram isquemia/hemorragia talâmica.

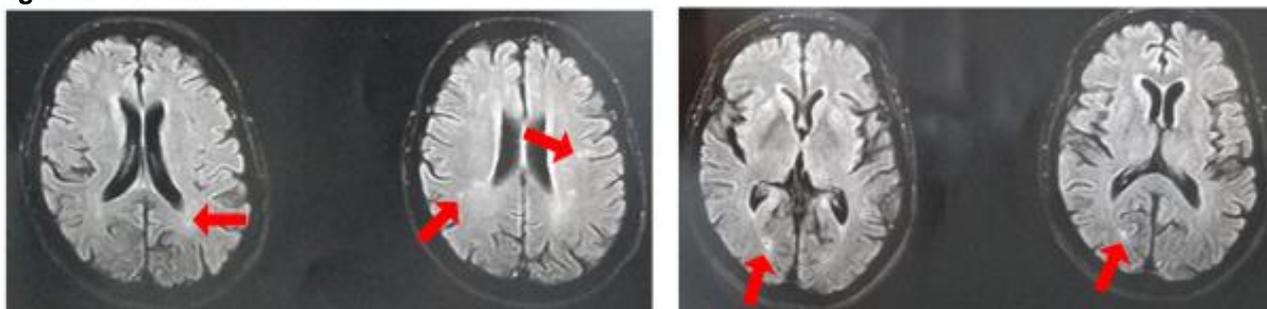
Outro achado relevante da neuroimagem foi a presença de corpos ovoides subcorticais e profundos em ambos hemisférios cerebrais, provavelmente relacionada à gliose perivascular ou a fenômenos isquêmicos em involução. Não houve indícios de evento recente, detectável à difusão, ao utilizar-se os parâmetros da Escala de Fazekas 2.

**Figura 1** - RM em T1 em corte coronal



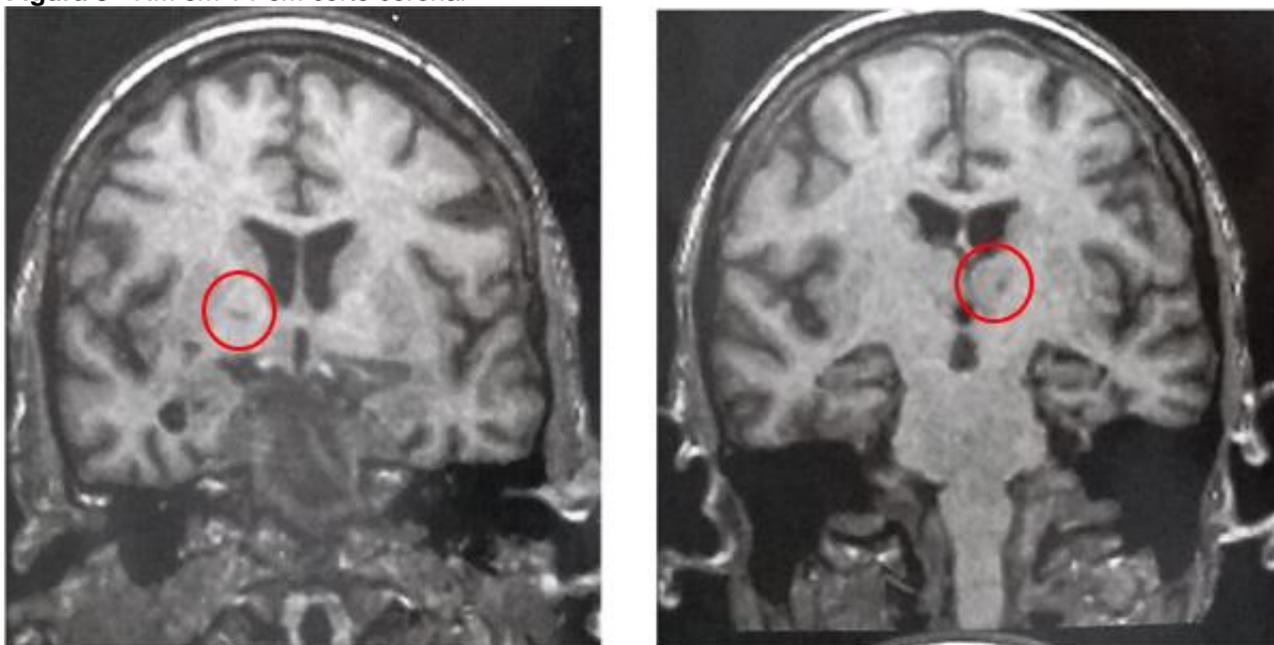
**Legenda:** maior exacerbação da redução volumétrica encefálica temporal mesial à esquerda – MTA 2.  
**Fonte:** Campos AC, et al., 2023.

**Figura 2** - RM em T1 em corte axial



**Legenda:** corpos ovoides subcorticais e profundos em ambos os hemisférios cerebrais, podendo relacionar-se à gliose perivascular ou fenômenos isquêmicos em involução, sem indícios de evento recente, detectável à difusão – Fazekas 2. **Fonte:** Campos AC, et al., 2023.

**Figura 3 - RM em T1 em corte coronal**



**Legenda:** pontos hipointensos, sugerindo isquemia/hemorragia talâmica.

**Fonte:** Campos AC, et al., 2023.

**Figura 4 - RM em T1 em corte sagital**



**Legenda:** redução volumétrica encefálica difusa proporcional à idade.

**Fonte:** Campos AC, et al., 2023.

Assim, naquela ocasião, foi prescrita Donepezila 5 mg 1 vez ao dia, fármaco indicado com o objetivo de retardar a evolução da DA, a qual, inicialmente, foi a principal hipótese diagnóstica do profissional anterior. O mecanismo de ação do Cloridrato de Donepezila, baseia-se na inibição da esterase de colina (AChE), enzima responsável pela degradação da acetilcolina (ACh), nas fendas sinápticas.

Haja vista que a menor ação colinérgica está relacionada à déficit de memória e de cognição nos pacientes, o fármaco, ao prevenir a degradação da ACh, cumpre sua função desacelerando a perda cognitiva de pacientes com sintomas leves a moderados da doença (CRISTINE SILVA P, 2022). Entretanto, a paciente não apresentou resposta clínica significativa. Após 7 meses, evoluiu com quadro persistente de anedonia e, mediante dosagem sérica, foi diagnosticada deficiência de vitamina B12, iniciando reposição injetável de 500 mcg/mL, 1 ampola por semana, durante 10 semanas. Em janeiro de 2021, a paciente apresentou episódios frequentes de irritabilidade (cerca de duas a três vezes por semana), nos quais havia recusa alimentar e isolamento voluntário.

Observou-se também outras mudanças de comportamento, tais como, colecionismo, predileção por doces, compulsão por uso de medicamentos, além da perda de 15 kg em 7 meses. Quanto às demais condições de saúde, possuía alopecia e hipertensão arterial bem controlada. Na tentativa de melhorar os sintomas de DA, a Donepezila foi aumentada para 10 mg 1 vez ao dia. Após um mês, houve agravamento da prostração, do desânimo e da sonolência diurna, entretanto com melhora da irritabilidade e da agitação.

Nas consultas, foram realizados alguns testes neurocognitivos. Dentre eles, o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), o qual avalia orientação, memória, atenção, nomeação e compreensão (BRUCKI SMD, et al., 2003). Nesse, à primeira consulta, a paciente obteve 14/30 pontos e, na segunda, 13/30 pontos. No Teste do Desenho do Relógio (CRITCHLEY M, 1953), solicitou-se à paciente que desenhasse um relógio, testando-se compreensão, planejamento, habilidade motora e ordem numérica.

Ela obteve 1 ponto (desenho semelhante ao relógio, mas com desorganização visuo-espacial grave). No Teste da Memória de Figuras, foram mostrados desenhos de animais e objetos e solicitou-se à paciente que os memorizasse; a folha foi escondida e se perguntou quais eram as figuras, repetindo-se por três vezes.

A paciente nomeou corretamente 9/10 imagens. Nas demais etapas (evocação), não alcançou o objetivo – lembrou-se de 2/10 figuras na 1ª tentativa, 5 figuras na 2ª, 5 figuras na 3ª, com intrusão de uma imagem inexistente e 3 figuras na 4ª tentativa, com uma intrusão.

Já no Teste da Fluência Verbal Semântica (MAGILA C e CARAMELLI P, 2001), solicita-se que o paciente diga o maior número de palavras pertencentes a um grupo semântico (por exemplo, nomes de animais) durante 1 minuto. A paciente referiu o nome de 6 animais e 9 frutas (este último, com 2 intrusões de palavras não pertencentes ao grupo).

Ela deveria atingir 13 pontos (para idosos com 8 anos de escolaridade ou mais), não alcançando o resultado esperado. No Teste de Lista de Palavras do Cerad (MORRIS JC, et al., 1989; BERTOLUCCI PHF, et al., 1998), o examinador lê em voz alta 10 palavras e solicita a evocação dessas por 90 segundos, repetindo-se o processo por duas vezes. A paciente não atingiu o mínimo esperado (4 palavras) na primeira tentativa – recordou-se de 1 palavra.

Na segunda e terceira tentativas, também não alcançou o esperado (6 e 7/8, respectivamente) – lembrou-se de 2 palavras em cada. Já na Escala CDR – Clinical Dementia Rating – de Comprometimento Funcional (BERTOLUCCI PHF, et al, 1998), a examinada apresentou comprometimento moderado (2 pontos) da memória, orientação, julgamento/resolução de problemas e de atividades básicas de vida diária; e comprometimento grave (3 pontos) das atividades comunitárias de vida diária.

O Questionário de Pfeffer (**Tabela 1**) demonstrou comprometimento funcional importante = 25. O Inventário Neuropsiquiátrico (**Tabela 2**) revelou, principalmente, sintomas ansiosos e apatia. Mediante os testes aplicados, observou-se comprometimento significativo da orientação tempo-espacial, capacidade de realizar cálculos, organização visuo-espacial e da cognição. Ademais, foi demonstrado comprometimento moderado da memória e da funcionalidade, boa capacidade de nomeação de objetos e percepção visual, além de moderada ansiedade e intensa apatia.

**Tabela 1** - Questionário de Atividade Funcional – PFEFFER.

Questionário de atividade funcional - PFEFFER						
	0	1	2	3	0	1
1. Capaz de preparar própria comida				X		
2. Manusear próprio dinheiro				X		
3. Manusear próprios remédios				X		
4. Comprar roupas, comida, coisas para casa sozinha				X		
5. Esquentar água para café e apagar fogo	X					
6. Manter-se em dia com atualidades				X		
7. Prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou tv				X		
8. Lembrar-se de compromissos, acontecimentos, datas		X				
9. Passear pela vizinhança e encontrar caminho de volta sozinho				X		
10. É deixada em casa sozinha de forma segura				X		
<b>Total</b>						25

**Legenda:** 0 – Normal 1- Faz com dificuldade 2- Necessita de ajuda 3- Não é capaz 0- Nunca o fez, mas poderia fazê-lo 1- Nunca o fez e agora teria dificuldade.

**Fonte:** Campos AC, et al., 2023. Fundamentado em: Pfeffer RI, et al., 1982.

**Tabela 2 - Inventário Neuropsiquiátrico**

Inventário neuropsiquiátrico								
Sintomatologia	Não	Intensidade			Frequência			
		1	2	3	1	2	3	4
Delírio: ideias de cunho persecutório, furto ou infidelidade	X							
Alucinações: visuais/auditivas/táteis/olfativas	X							
Agitação, inquietação e agressividade		X					X	
Depressão: baixa de humor e tristeza			X				X	
Ansiedade			X					X
Euforia	X							
Apatia: comportamento passivo e falta de iniciativa			X					X
Desinibição	X							
Irritabilidade/Labilidade emocional		X					X	
Atividade motora aberrante: perambulação	X							
<b>TOTAL</b>					35			

**Legenda:** Intensidade: 1- Leve, 2- Moderado, 3-Grave. Frequência: 1-Ocasionalmente, menos de uma vez por semana, 2- Pouco frequente, cerca de uma vez por semana, 3-Frequentemente, várias vezes por semana, mas não todo dia, 4- Muito frequentemente, uma ou mais vezes por dia ou continuamente.

**Fonte:** Campos AC, et al., 2023. Fundamentado em: Cummings JL, et al., 1994.

A anamnese detalhada, associada aos resultados psicométricos, convergiram para uma deterioração cognitiva comportamental progressiva, com apatia, perda de interesse social, comportamento compulsivo e mudança dietética. O líquido apresentou proteína  $\beta$ -amiloide de 548 ng/L, proteína Tau de 326 ng/L e proteína pTau de 106 ng/L. Ao realizar-se o cálculo Index Amyloid Tau (IAT), o resultado foi de 1,5, sugerindo outro quadro demencial diferente de DA. A RM mostrou uma maior exacerbação da redução volumétrica encefálica temporal mesial à esquerda (MTA 2), além de uma redução volumétrica encefálica difusa proporcional à idade.

Desse modo, devido ao IAT > 1, à proteína  $\beta$ -amiloide não estar muito reduzida, assim como, pelos sinais clínicos apresentados (desinibição comportamental com impulsividade, apatia, compulsão, alteração do paladar com preferência por doces, déficit funcional e executivo) e pelas alterações de neuroimagem, concluiu-se que a paciente possui diagnóstico provável de DFT de variante comportamental (DFTvc).

Assim, foi descontinuado o uso do inibidor de colinesterase Donepezila e iniciado uso de Trazodona 300 mg 1 vez ao dia e Quetiapina 50 mg 1 vez ao dia. Após a alteração realizada, a paciente apresentou estabilização do quadro comportamental, apresentando agitação e períodos confusionais esparsos. Com a evolução da doença, tem apresentado declínio cognitivo acentuado. Atualmente não consegue realizar o teste MEEM, e apresenta uma apatia pronunciada.

## DISCUSSÃO

A anamnese associada aos testes neurocognitivos demonstrou déficit cognitivo progressivo, com alterações de humor e comportamento. Contudo, apesar de serem parte do espectro de alterações presentes ao longo do desenvolvimento de DA, também são características típicas da variante comportamental de DFT (FOTEINI CHRISTIDI, 2018), o que foi o desafio deste caso.

Devido ao aparecimento tardio das queixas, ao resultado da neuroimagem (maior exacerbação da redução volumétrica encefálica temporal mesial à esquerda – MTA 2) e aos biomarcadores líquóricos (proteína  $\beta$ -amiloide mais elevada do que o previsto para pacientes com DA; cálculo IAT>1), a DFT foi aventada como hipótese mais provável. Vale ressaltar que, os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) estão sendo cada vez mais utilizados para apoiar ou descartar o diagnóstico de DA (PATERSON RW, et al., 2018).

Quanto à variante de DFT desenvolvida (comportamental), percebe-se que a paciente apresentou os seguintes sinais: desinibição comportamental com impulsividade, ao ter um relacionamento amoroso muito intenso (com comportamentos destoantes do seu padrão habitual); apatia e sintomas depressivos;

compulsão, com uso abusivo de medicamentos; alteração do paladar para alimentos doces; aumento do consumo de álcool; déficit executivo, demonstrado pela dificuldade em suas funções do trabalho e com suas próprias finanças; declínio funcional significativo, demonstrado pela alta pontuação no Questionário de Atividade Funcional - Pfeffer (25 pontos) e na Escala CDR de Comprometimento Funcional (2 pontos - grau de comprometimento funcional moderado).

O caso relatado nos exemplifica um erro diagnóstico recorrente quanto à etiologia das demências em nível de atenção básica, o que ocorre, até mesmo, na atenção secundária. Como demonstrado, com base em um quadro clínico sugestivo, mas não específico e embasado por alta prevalência, muitos pacientes são diagnosticados com DA de forma equivocada. Tal relação é evidenciada ao observar-se a epidemiologia, em que DA e as demências de origem vascular (DV) correspondem a 75% dos diagnósticos de demência em idosos, de forma isolada ou combinada (HERRERA EJ, et al., 2002 apud MATIOLI MNPS e CARAMELLI P, 2010).

Em relação às manifestações clínicas em ambas as doenças, encontra-se semelhança nas diferentes fases de progressão de DA e DV, o que pode contribuir para um diagnóstico equivocado, sem a realização de maiores investigações. Na Doença de Alzheimer encontra-se, em geral, alterações relativas à perda de memória, em especial a memória declarativa episódica, tendo como sintoma inicial recorrente a dificuldade em recordar datas, nomes ou compromissos.

Ainda nas fases iniciais é possível identificar uma dificuldade para lembrar palavras e um comprometimento na noção espacial, com dificuldade em recordar trajetos recorrentes, como o caminho para ir ao trabalho ou voltar para casa. Por fim, pode haver ainda algumas mudanças comportamentais, tais como: retraimento social, apatia e mudanças no humor (agitação ou irritabilidade). Em fases posteriores, espera-se um recrudescimento dos sintomas de memória e um maior prejuízo na linguagem, caracterizando neste momento, fases mais avançadas (CRUZ DE SOUZA L, et al., 2022).

Já nos casos de DFTvc, encontra-se uma maior prevalência de alterações comportamentais, principalmente pela irritabilidade, tendências compulsivas e comportamento antissocial. Ademais, também são sintomas característicos a apatia, ausência de empatia e o comprometimento de funções executivas, como a capacidade de planejamento e resolução de problemas, a atenção, abstração e memória de trabalho. É importante ressaltar que, pela natureza e gravidade das manifestações, a DFT representa uma causa de grande sofrimento para os familiares e cuidadores desses pacientes, e muitas vezes é esse sofrimento do círculo social mais próximo do idoso, que motiva a ida ao consultório médico.

Dessa forma, como pode ser observado, principalmente com relação aos sintomas comportamentais, há a possibilidade de uma sobreposição dos quadros clínicos nas duas demências, o que pode levar a um diagnóstico equivocado de DA ou DFT, caso não seja realizada a propedêutica complementar adequada: biomarcadores validados atualmente incluem atrofia de substância cinzenta, alterações no metabolismo cerebral detectados através de PET-Scan e alterações nas concentrações de peptídeo beta amiloide (A-B42), proteína Tau fosforilada (pTau) e proteína Tau total (Tau-t) encontrados no Líquido Cefalorraquidiano (LCR) (CRUZ DE SOUZA L, et al., 2022).

Vale ressaltar que a DFTvc é uma variante marcada pelo declínio cognitivo-comportamental progressivo e os critérios vigentes contemplam três níveis de probabilidade diagnóstica: (I) *diagnóstico possível*, que engloba o paciente que apresenta pelo menos três alterações cognitivo-comportamentais características (desinibição, apatia ou inércia, perda de simpatia ou empatia, comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo/ritualístico, hiperoralidade/mudanças dietéticas e déficits executivos poupando relativamente a memória e funções visuoespaciais); (II) *diagnóstico provável*, que além das manifestações cognitivo-comportamentais características citadas, contempla prejuízo da autonomia/funcionalidade e evidências de comprometimento frontotemporal à neuroimagem, como atrofia frontal e/ou temporal anterior em RM/TC e hipoperfusão ou hipometabolismo frontal e/ou temporal anterior em PET ou cintilografia de perfusão cerebral (SPECT); e (III) *diagnóstico definitivo*, quando se observam alterações histopatológicas à biópsia cerebral ou ao exame *post-mortem*, ou com comprovação de mutação patogênica (RASCOVSKY K, et al., 2011).

Com relação aos exames de neuroimagem, os achados estruturais fornecem evidências de suporte, mas não de diagnóstico definitivo, pois alterações anatômicas podem não ser encontradas no início do curso da doença, uma vez que, nas doenças neurodegenerativas, anormalidades estruturais normalmente são antecedidas por anormalidades funcionais (CHRISTIDI F, et al., 2018).

À medida que a doença progride, as evidências radiológicas reafirmam o diagnóstico: os pacientes com DA apresentam reduções de substância cinzenta no córtex temporo-parietal posterior e occipital; os pacientes com DFT apresentam atrofia no córtex pré-frontal e temporal medial, ínsula, hipocampo e amígdala (FALGÁS N, et al., 2019). Esses achados sugerem que DA e DFT são anatomicamente distintos, com degeneração de uma rede parietal posterior e degeneração de uma rede fronto-insular-estriatal paralímbica, respectivamente.

Os biomarcadores possuem papel muito importante na diferenciação de processos demenciais (PATERSON RW, et al., 2018). A função monoaminérgica e a concentração de proteínas no sistema nervoso central podem ter seu metabolismo alterado pela correspondência aos sintomas comportamentais. Desta maneira, neuroproteínas específicas, bem como seus metabólitos, podem ser medidos no LCR. A proteína Tau age controlando a dinâmica dos microtúbulos durante o processo de maturação dos neuritos.

Ela é a maior proteína do citoesqueleto e a sua hiperfosforilação influencia funções morfológicas e biológicas nos neurônios, principalmente no que se refere à estabilidade citoplasmática e à sinapse. Isso é visto por meio da sua presença na forma de filamentos anormais insolúveis e hiperfosforilados. A morte neuronal também é capaz de liberar quantidades anormais de proteína tau fosforilada no LCR e, como forma de diferenciação, seus níveis estarão substancialmente maiores na DA.

Ao contrário, a deposição de moléculas B-amilóides-42 em placas amiloides e/ou a limpeza deficiente dessa neuroproteína no parênquima cerebral em indivíduos com DA, faz com que seus níveis líquóricos estejam reduzidos, quando comparados à indivíduos com DFT.

Além disso, a ferramenta Index Amyloid Tau (IAT), uma medida de razão entre P-tau:A $\beta$ 1-42 ou T-tau:A $\beta$ 1-42, é necessária por representar um melhor desempenho diagnóstico do que os biomarcadores isolados, tendo especificidades e sensibilidades acima de 80% (MEETER LH, et al., 2017). Além disso, o estudo de Paterson *et al* verificou que a razão T-tau:A $\beta$ 1-42 e as concentrações de T-tau e de P-tau foram significativamente elevados na DA em comparação com DFT, o que pode ser útil no diagnóstico diferencial das duas demências (PATERSON RW, et al., 2018).

O estudo de Liscic RM, et al. (2007) comparou 48 pacientes com DFT com 27 pacientes com DA, ambos confirmados por autópsia. Nesse trabalho, verificou-se sobreposição de fenótipos clínicos de DFT e DA, com presença de DA histopatológica em quase um quarto dos participantes com DFT.

Os autores observaram que indivíduos com DFT (sem ou com DA) apresentaram maior impulsividade, desinibição e hiperoralidade e menor retração social, comparado ao grupo de DA, o que foi corroborado por outro estudo (FALGÁS N, et al., 2019). Além disso, muitos indivíduos com DFT (sem ou com DA) apresentaram déficit de linguagem (disfluência, agramatismo e hesitação na fala ou esforço para falar), o que foi raro naqueles com DA.

Verificou-se também um melhor desempenho do grupo de DFT no teste de memória episódica não verbal, o que sugere que o comprometimento da memória na DFT relaciona-se, especialmente, a esses indivíduos terem maior dificuldade em encontrar palavras, o que implica em maior déficit nos testes de memória verbal, contrastando com o déficit de memória episódica, que ocorreu frequentemente naqueles com DA (PATERSON RW, et al., 2018).

Portanto, o diagnóstico diferencial entre DFT e Doença de Alzheimer (DA) é um grande desafio, principalmente nos estágios iniciais de ambas as condições e esse se dá por meio de critérios clínicos, neurorradiológicos e de biomarcadores encontrados no líquido cefalorraquidiano (LCR). É essencial que haja um acompanhamento clínico longitudinal do paciente, já que mudanças morfológicas e metabólicas são precedidas por prejuízos comportamentais, estes apresentando extensa variabilidade, o que requer a cada visita uma investigação clínica minuciosa.

**REFERÊNCIAS**

1. BERTOLUCCI PHF, et al. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Revista de Psiquiatria Clínica*, 1998; 25(2): e80-83
2. BRUCKI SMD, et al. Sugestões para o uso do minixame do estado mental no Brasil. *Arq. Neuropsiquiatria*, 2003; 61(3B): e777-781
3. CHRISTIDI F, et al. Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behavioural Neurology*, 2018.
4. CRISTINE SILVA P. Medicamentos contendo cloridrato de Donepezila para tratamento da doença de Alzheimer, Monografia (Graduação em Farmácia) - Escola de Farmácia, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2022; 20-32p
5. CRITCHLEY M. The parietal lobes. London: Arnold, 1953; 480p
6. CRUTS M, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*, 2006; 442(7105): e920-924
7. CRUZ DE SOUZA L, et al. Diagnóstico da demência frontotemporal: recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement Neuropsychol*, 2022; 16(3): e40-52.
8. CUMMINGS JL, et al. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 1994; 44(12): e2308-2314
9. DEVENNEY EM, et al. Frontotemporal dementia. *Handb Clin Neurol*, 2019; 167: e279-299
10. ERKKINEN MG, et al. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018; 10(4): e033118.
11. FALGÁS N, et al. Hippocampal atrophy has limited usefulness as a diagnostic biomarker on the early onset Alzheimer's disease patients: A comparison between visual and quantitative assessment. *Neuroimage Clin*, 2019; 23: e101927.
12. FINGER E. Frontotemporal Dementias. *Continuum Journal*, 2016; 22(2): e464-489.
13. GROSSMAN M, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2005; 57(5): e721-729.
14. HERRERA EJ, et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2002; 16(2): e103-108.
15. IBAÑEZ A e MANES F. Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, 2012; 78(17): e1354-1362.
16. LISIC RM, et al. Clinical and Psychometric Distinction of Frontotemporal and Alzheimer Dementias. *Arch Neurol*, 2007; 64(4): e535-540.
17. MAGILA C e CARAMELLI P. Funções executivas no idoso. São Paulo: Atheneu, 2001; 517-525p.
18. MATIOLI MNPS e CARAMELLI P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. São Paulo: *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 2010; 68(2): e185-188.
19. MEETER LH, et al. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol*, 2017; 13(7): e406-419.
20. MILLER BL, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology*, 1997; 48: e937-942.
21. MORRIS JC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1989; 9: e1159-1165.
22. OLNEY NT, et al. Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics*, 2017; 35(2): e339-374.
23. ONYKE CU e DIEHL-SCHMID J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*, 2013; 25(2): e130-137.
24. PANG W e FENGHUA H. Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD. *J Neurochem*, 2021; 157(3): e334-350.
25. PATERSON RW, et al. O líquido cefalorraquidiano no diagnóstico diferencial da doença de Alzheimer: utilidade clínica de um extenso painel de biomarcadores em uma clínica cognitiva especializada. *Alz Res Therapy*, 2018;10(32).
26. PFEFFER RI, et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 1982; 37(3): e323-329.
27. RASCOVSKY K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 2011; 134(9): e2456-2477.
28. ROHRER JD, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 2009; 73(18): e1451-1456.
29. SWIFT IJ, et al. Fluid biomarkers in frontotemporal dementia: past, present and future. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2020; 92(2): e204-215.
30. WANG J, et al. The Advance on Frontotemporal Dementia (FTD)'s Neuropathology and Molecular Genetics. *Mediators Inflamm*, 2022; 2022: e500390.