
DEMENCIA EN EL ADULTO JOVEN

Jordi Serra-Mestres

Médico Consultor Sénior en Psicogeriatría.

Central & North West London NHS Foundation Trust, Londres, RU.

jordi.serra-mestres@nhs.net

Resumen

Las demencias en el adulto joven tienen su inicio antes de los 65 años de edad y desde el punto de vista epidemiológico son menos frecuentes que las demencias en los adultos mayores. Los diagnósticos más frecuentes en clínicas especializadas son en primer lugar la enfermedad de Alzheimer, y en segundo lugar la demencia vascular o la demencia fronto-temporal según las series. Las demencias en el adulto joven se diferencian de las demencias en los adultos mayores por una serie de aspectos clínicos y asistenciales específicos. Por ejemplo, con debuts con formas clínicas inusuales o diferentes de las de la misma enfermedad en personas mayores, y con una mayor frecuencia de trastornos no-cognitivos que puede llegar hasta el 80% de los casos. Por desgracia, estas demencias tienden a diagnosticarse más tarde que las demencias de inicio tardío. Este retraso diagnóstico se ve facilitado por la falta generalizada de servicios especializados, y por la falta de con-

cienciación en la comunidad médica y en la sociedad en general acerca de estas enfermedades, lo cual contribuye también a un mayor estrés en familiares y cuidadores.

Palabras clave: demencia, adulto joven, diagnóstico, síntomas no cognitivos.

Abstract

Young-onset dementias begin before the age of 65 years and from an epidemiological point of view are less frequent than those dementias with an onset in later life. The most frequent diagnoses in specialist clinics are Alzheimer's disease in the first instance followed by vascular dementia or fronto-temporal dementia depending on the series. Young-onset dementias differ from those in older adults in a variety of specific clinical and service provision aspects. For example, with unusual or different presentations from those of the same illness in older adults, and

because of a greater frequency of non-cognitive disorders that can reach up to 80% of cases. Unfortunately, these dementias tend to be diagnosed later compared to those in older adults. This diagnostic delay is possible due to the lack of specialist services and the of awareness in the medical community and society at large regarding these conditions, something that also contributes to the raised burden of care in families and carers.

Key Words: dementia, Young-onset dementia, diagnosis, noncognitive disorders.

Aspectos generales

Por demencia en el adulto joven se entiende todo trastorno cognitivo mayor que tiene su inicio antes de los 65 años de edad. En este artículo serán denominadas demencias de inicio precoz (DIP). Desde el punto de vista epidemiológico las DIP son menos frecuentes que en los adultos mayores. En un estudio comunitario en Londres se observó una prevalencia de 54/100.000 en el grupo de edad 30-64 años, y de 98/100.00 en el de 45-64 [1]. En cuanto a su incidencia en la comunidad, en un estudio en Cambridgeshire, RU, fue de 11.5/100.000/año (45-64 años) [2], y en otro estudio en Girona, Catalunya, fue de 13.4/100.000/año (30-64 años) [3]. Los diagnósticos más frecuentes en clínicas especializadas son en primer lugar la enfermedad de Alzheimer (EA), y en segundo lugar la demencia vascular (DV) o la demencia frontotemporal (DFT) según las series [4, 5]. Las DIP se diferencian de las demencias en los adultos mayores por una serie de aspectos clínicos y asistenciales específicos. Por ejemplo, las DIP debutan a menudo con formas clínicas inusuales o diferentes de las de la misma enfermedad en personas mayores,

y con una mayor frecuencia de trastornos no-cognitivos que puede llegar hasta el 80% de los casos [6, 7]. El lector puede ver también las citas 8 y 9 para una relación de los trastornos no-cognitivos más frecuentes. En los individuos más jóvenes (menores de 35 años) existe una mayor frecuencia de formas tardías de enfermedades metabólicas hereditarias que causan trastornos cognitivos o demencia [10]. Entre las DIP se observa también una mayor proporción de demencias tratables y una mayor contribución de factores genéticos a su etiología.

Por desgracia, las DIP tienden a diagnosticarse más tarde que las demencias de inicio tardío. Se ha considerado que este retraso podría llegar a ser de hasta 1.6 años de media [11, 12]. Este diagnóstico tardío se ve facilitado por la falta generalizada de servicios especializados en DIP, y por la falta de concienciación en la comunidad médica y en la sociedad en general acerca de estas enfermedades, lo cual contribuye también a un mayor estrés en familiares y cuidadores. También se ha observado que las DIP tienden a cursar con un riesgo de mortalidad más elevado en comparación a controles de la misma edad [13]. La presencia, en fases iniciales, de mioclonus, parkinsonismo o temblor, ataxia, y/o signos bulbares, indicaría un mal pronóstico. Las posibilidades diagnósticas en las DIP son mucho mayores que en las demencias de inicio tardío, y por esta razón el clínico debe hacer un esfuerzo diagnóstico mayor. Algunas de estas DIP presentan un curso rápidamente progresivo, y algunas son potencialmente tratables. Estaríamos hablando de trastornos como el status epilepticus no-convulsivo, vasculitis cerebrales, hematomas subdurales, encefalitis límbicas autoinmunes y paraneoplásicas, o la encefalopatía de Hashimoto. Otros trastornos, como la apnea del sueño causan un trastorno cognitivo len-

tamente progresivo debido a hipoxia cerebral nocturna sostenida. Se ha comunicado que este trastorno se diagnosticó en hasta un 8% de casos en un servicio de DIP [14]. La epilepsia amnésica transitoria causa episodios fluctuantes de amnesia para periodos discretos. En adultos jóvenes el diagnóstico diferencial incluye también a un mayor número de trastornos psiquiátricos debido a la mayor frecuencia de presentaciones con trastornos no-cognitivos, y que como consecuencia, estos pacientes sean inicialmente derivados a psiquiatras de adultos. A esto debe añadirse la problemática del trastorno cognitivo que frecuentemente se asocia a enfermedades mentales graves crónicas.

Principios generales del manejo de las DIP

El manejo y tratamiento de las DIP estaría basado en tres pilares principales. El primero sería el diagnóstico precoz, que es valorado como la principal preocupación de pacientes y cuidadores [15]. El segundo se basa en la existencia de servicios especializados específicos y multidisciplinarios para DIP. Estos pueden residir dentro de servicios genéricos de demencia o bien ser servicios a parte. Cada distrito debería tener también un clínico coordinador responsable para estos pacientes. El tercero sería la creación de sistemas de apoyo para pacientes con DIP y para sus familiares y cuidadores.

Valoración de las demencias en el adulto joven

Es importante que la valoración de estos pacientes se lleve a cabo de una forma sistemática y estructurada. Antes de empezar

es importante que se tengan en consideración aspectos tales como barreras lingüísticas que por ejemplo requieran la ayuda de un intérprete profesional (no se considera buena práctica emplear a familiares o amigos para este menester), o bien el nivel cultural y educativo del paciente, o la presencia de disfunciones o déficits sensoriales que dificulten la comunicación. El clínico deberá también entrevistar al familiar o cuidador de forma separada. La valoración del paciente en sí se ha descrito en otros lugares por lo que no se discutirá aquí [16], pero deberá incluir necesariamente una valoración cognitiva, neuroconductual y psiquiátrica, una exploración neurológica y física general, y pruebas complementarias apropiadas al caso, tales como test sanguíneos, neuroimagen estructural (y funcional si es apropiada), neuropsicología, test genéticos, inmunológicos, electroencefalograma, análisis de líquido cefalorraquídeo, biopsias de tejidos, etc. Finalmente, los equipos multidisciplinarios deberán considerar aspectos médico-legales que puedan ser de importancia en estos pacientes, tales como la conducción de vehículos, finanzas, consentimiento informado, capacidad mental para toma de decisiones importantes, protección de menores, e infracciones de la ley.

La problemática del cuidador

El diagnóstico de DIP tiene un impacto significativo sobre las parejas de los pacientes; impacto que ya habría empezado en la fase pre-diagnóstica. Las preocupaciones más comunes de estas personas son el miedo a la dependencia y al futuro [17]. Esto a menudo causa cuadros depresivos [17], especialmente en parejas de pacientes con demencia frontotemporal [17]. En un estudio que incluía a 185 casos de DIP en Londres, se observó que

el 53% de los cuidadores de estos pacientes puntuaron como “casos” en el General Health Questionnaire (GHQ) [1]. En este mismo estudio, los predictores de estrés en el cuidador fueron el sexo femenino, la presencia de síntomas no-cognitivos en el paciente, y la existencia de problemas de relación previos al inicio de la demencia [1]. En otros estudios se ha observado que las mayores preocupaciones de familiares y cuidadores son: los problemas de los médicos en reconocer los estadios iniciales de las DIP, la ansiedad por conseguir un diagnóstico preciso, la disponibilidad de tratamiento, la priorización del apoyo a la familia, y la educación del público en general acerca de las DIP [15, 18].

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la DIP más frecuente. Sus síntomas están causados por la acumulación progresiva de proteína beta-amiloide anormalmente agregada en espacios sinápticos, la producción de una respuesta inflamatoria, y la ulterior acumulación de proteína Tau fosforilada en el citoplasma neuronal, que causan daño y ulterior muerte neuronal. Los marcadores neuropatológicos de esta enfermedad son las placas neuríticas extracelulares con un núcleo amiloide, y los ovillos neurofibrilares (intracelulares) compuestos de Tau fosforilada. Desde el punto de vista clínico, la EA de inicio precoz (EA-ip) tiene dos formas de presentación principales. La primera es la forma clásica o amnésica (que es la más frecuente en adultos ancianos), y la forma atípica o no-amnésica [19, 20, 21]. La variante amnésica debuta con un trastorno progresivo de la memoria episódica a causa de la afectación precoz y selectiva de la corteza temporal medial, especialmente del hipocampo y estructuras

circundantes, que ocasiona una amnesia anterógrada progresiva (déficits en el aprendizaje de nueva información), a la que poco a poco, con el avance de la patología a otras zonas corticales, se añadirán otros trastornos cognitivos. El factor de riesgo genético más importante en la EA-ip esporádica es el ser homocigoto para el gen que codifica para la apoproteína E4 (ApoE4). Este gen se halla en el cromosoma 19, y la presencia del genotipo ApoE4 se asocia a una edad de inicio más precoz de la enfermedad y a un aumento de la vulnerabilidad del lóbulo temporal medial a la patología de la EA [19, 20, 21]. Otros factores de riesgo pendientes de replicar, podrían ser la presencia de la variante R47H del gen TREM2 (en el cromosoma 6), que se asociaría también a la forma amnésica de la EA [Slattery, comunicación personal]. Las formas de presentación atípica de la EA-ip podrían ocurrir con una frecuencia de entre el 22 y el 64%. Estos pacientes no presentan afectación hipocámpica/temporal medial en fases iniciales por lo que su debut es con otros trastornos cognitivos como una afasia progresiva, alteración visuo-perceptual, apraxia, o disfunción ejecutiva [19, 22, 23]. Estos pacientes presentan un curso más agresivo, no poseen el genotipo ApoE4, y obviamente no tienen su lugar de afectación inicial en el lóbulo temporal medial [19, 22, 23]. Una de estas variantes atípicas, y la más frecuente, es la llamada atrofia cortical posterior (ACP), que presenta una atrofia occípito-parietal de predominio derecho, y que debuta con alteración visuo-perceptiva y apraxia [24], a las que se pueden asociar un síndrome de Balint (simultagnosia, ataxia y apraxia óptica), un síndrome de Gerstmann (desorientación derecha-izquierda, alexia, agrafia, y agnosia digital), o prosopagnosia. En segundo lugar, se encuentran las formas que afectan selectivamente al lenguaje, y

que causan una afasia progresiva de tipo no-fluente, entre las que se encuentran la variante anártrica de la afasia progresiva no-fluente (aunque algunas formas no son de EA sino variantes de la demencia frontotemporal), y la variante logopénica de la afasia progresiva no-fluente [25]. Al contrario de lo que ocurre en la EA de inicio tardío, la EA-*ip* tiene una causa familiar (genética) en un 5-10% de los casos, con un patrón de herencia autosómico dominante. La EA esporádica en menores de 50 años es muy infrecuente por no decir rara, por lo que las personas afectadas antes de esa edad suelen sufrir formas hereditarias. Se han descrito tres mutaciones principales; en el gen APP (cromosoma 21), en el gen PSEN 1 (cromosoma 14) que es la más frecuente, y en el gen PSEN 2 (cromosoma 1) que es la más infrecuente pero que cursa con una prevalencia alta de fenómenos psicóticos [ver 26, 27 y 28 para revisión]. Estos casos se conocen como enfermedad de Alzheimer familiar (EAF), y su patrón clínico suele ser el clásico, es decir, debutan con alteración prominente de la memoria episódica [29].

Demencia frontotemporal

La demencia frontotemporal (DFT) tiene una prevalencia comunitaria de 15-22/100.000 (45-65 años), y es la segunda DIP más frecuente y la tercera demencia degenerativa más común en todos los grupos de edad. Su debut es típicamente en la sexta década (3a-9a) pero un 25% tienen un inicio después de los 65 años. Alrededor de un 50% de los casos presentan un cuadro de cambio de conducta en fases iniciales (variante conductual o vc-DFT), y la otra mitad con un trastorno progresivo del lenguaje (variante temporal o vt-DFT) [30,31].

Ambas formas clínicas pueden asociarse a enfermedad de neurona motora (ENM). En este artículo sólo se tratará de la vc-DFT. La vc-DFT se caracteriza por un debut no-cognitivo caracterizado por un declive progresivo de las habilidades interpersonales y ejecutivas, una alteración de la responsividad emocional, y otras conductas anormales tales como apatía, desinhibición social, impulsividad, obsesionalidad, rituales y estereotipias, cambios en la conducta oroalimentaria, y conductas de dependencia ambiental [32, 33, 34]. El diagnóstico diferencial en fases iniciales es difícil ya que la vc-DFT comparte síntomas con varios trastornos psiquiátricos primarios (esquizofrenia, depresión, hipomanía, trastorno obsesivo-compulsivo, etc.), trastornos de la personalidad (disocial), y otros trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedades por prión, demencia vascular, y otras demencias subcorticales degenerativas). La patología inicial en esta enfermedad suele ocurrir en la corteza orbitofrontal, y de aquí se distribuye a otras zonas prefrontales y temporales anteriores [33, 34]. La neuroimagen estructural puede ser normal en estas fases iniciales [35], pero cuando se observa atrofia, ésta suele ser frontal y temporal anterior y hemisféricamente asimétrica con conservación de cortezas posteriores [33, 34]. La neuroimagen funcional suele demostrar hipoperfusión o hipometabolismo en las mencionadas zonas anatómicas [33, 34]. La clasificación neuropatológica de la vc-DFT se basa en los tipos de inclusiones celulares de proteínas anormalmente agregadas: TDP-43 que se halla en alrededor el 60% de los casos, Tau fosforilada en el 40% aproximadamente, y FUS en un porcentaje pequeño de casos pero asociado con inicio antes del

los 50 años y frecuentes síntomas psicóticos [32, 33, 34]. Entre un 20 y un 40% de casos de DFT son genéticos, con un patrón de herencia autosómico dominante, siendo la vc-DFT la más heredable con un 35% de los casos [27, 32, 34, 36, 37]. Hasta un 22% son casos de DFT-ENM. En casos de DFT con historia familiar existiría un riesgo de gen defectuoso en el 50% de los casos [38]. Existen tres mutaciones conocidas y bien caracterizadas: en el gen MAPT (cromosoma 17) que se asocia a neuropatología Tau, en el gen Progranulina (cromosoma 17), y en el gen C9ORF72 (cromosoma 9); estas dos últimas mutaciones se asocian a neuropatología TDP-43 [27, 32, 34, 36, 37]. Las formas asociadas a mutaciones C9ORF72 son las más frecuentes en la DFT y la ENM. Esta mutación se ha observado también entre el 2 y el 5% de casos de DFT esporádica (incluso en proporción más elevada en casos de vc-DFT). Esta forma genética también se asocia fuertemente a la presencia de psicosis (hasta el 50% de los portadores). Los síntomas más discriminantes de vc-DFT son la desinhibición social, la euforia, las conductas estereotípicas y aberrantes, y los cambios en la conducta oroalimentaria [39]. Se han descrito numerosos casos de pacientes que presentan un fenotipo de vc-DFT pero que cursan con una neuroimagen negativa y que no progresan clínicamente. Estos casos se han denominado fenocopias de la vc-DFT [40, 41]. Existe todavía un debate acerca de qué diagnósticos alternativos pueden encontrarse, pero los signos que indicarían un riesgo de progresión serían la historia familiar de DFT o de psicosis de inicio tardío, la presencia de parkinsonismo y/o dispraxia leve, y alteración mnésica en el momento del debut clínico [42].

Demencia vascular

Tal y como ocurre en adultos mayores, la demencia vascular como DIP también se asocia a la presencia de factores de riesgo vascular, y clínicamente se presenta con las variantes clásicas de demencia multi-infarto, demencia vascular subcortical y demencia vascular por infarto estratégico. Sin embargo, en adultos jóvenes deben considerarse y descartarse otras causas que no ocurren con la misma frecuencia en personas ancianas. Estas causas serían la enfermedad mitocondrial, las vasculitis sistémicas y cerebrales, y el llamado CADASIL que está causada por una mutación en el gen notch3 en el cromosoma 19, con un patrón de herencia autosómico dominante.

Encefalitis autoinmunes

En los últimos años ha surgido un gran interés por los trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos causados por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronal tales como los anti-NMDAr (contra el receptor NMDA) y los anti-VGKC (canales de potasio) [ver 43 y 44 para revisión]. Estos anticuerpos actúan contra antígenos situados en la membrana neuronal, responden a terapias inmunomoduladoras, y presentan manifestaciones psiquiátricas y trastornos cognitivos sustanciales en una gran proporción de casos [44, 45]. La encefalitis debida a anti-VGKC cursan en un 50-60% de los casos con un aumento de la señal en la zona temporal medial en la resonancia magnética, el análisis de líquido cefalorraquídeo tiende a ser normal, en el EEG presentan un enlentecimiento difuso o bien focos epileptogénicos ocasionales, y en un 60% de los casos cursan con hiponatremia. Sus dianas antigénicas principales son

el LGI1 (la más frecuente) y el CASPR2. Las relacionadas con la primera diana tienen una edad de inicio media de 65 años con una predominancia masculina. El 80% de casos debutan con crisis braquio-faciales (disonías breves en brazo y cara ipsilateral que responden mal a antiepilépticos y mejor a inmunomoduladores), que se siguen de un cuadro de encefalitis límbica con amnesia, confusión/psicosis, y crisis generalizadas. Las relacionadas con la CASPR2 tienen una edad media de presentación de 55 años y predominancia masculina. En un 40% de casos se encuentran tumores como timoma o bien carcinoma de pulmón "small-cell". La presentación clínica es con síndrome de Morvan: neuromiotonía, psicosis, insomnio, delirium, y disautonomía [43-46]. El tratamiento de estos cuadros debe empezar lo antes posible (por ejemplo, la identificación de crisis braquio-faciales lleva al tratamiento precoz y la prevención de trastorno cognitivo grave). El pronóstico es favorable con tratamiento con esteroides y/o inmunomoduladores [43-46].

La encefalitis debida a anti-NMDAR son más frecuentes en niños y gente joven con una preponderancia masculina (4:1). En hasta un 50% de mujeres jóvenes (18-40 años) afectadas existe un mayor riesgo de tumores asociados, siendo el teratoma ovárico el más descrito. Existen también formas tardías (con debut en mayores de 45 años) con predominio masculino, menos asociación a tumores, y pronóstico más benigno. Alrededor de un 60-80% de adultos con esta encefalitis son vistos inicialmente por psiquiatras por tener un debut con síndrome psiquiátrico aislado. La resonancia magnética suele ser poco informativa, y la observación de pleocitosis en líquido cefalorraquídeo es frecuente. La presentación clínica es con tres fases. La primera suele ser con síntomas pseudogripales que se siguen de psicosis, trastornos afecti-

vos, cambios de personalidad, amnesia, confusión y crisis epilépticas. La segunda fase se caracteriza por trastornos del movimiento tales como corea, rigidez, distonía, y catatonía. La tercera fase cursa con disautonomía (hipertermia, arritmias, tensión arterial hábil, hiperhidrosis, y sialorrea), alteraciones del nivel de consciencia, y muerte. En todos estos pacientes debe realizarse un screening tumoral. El tratamiento es con intercambio de plasma y/o inmunoglobulina intravenosa. En casos refractarios se emplean ciclofosfamida y rituximab. La mayor parte de casos responden al tratamiento. [Ver 43-46 para revisión]. El diagnóstico diferencial de las encefalitis autoinmunes incluye a las encefalitis infecciosas y a las causadas por anticuerpos onconeuronales, y también demencias como la DFT y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Los indicadores de demencia autoinmune son un debut subagudo, síntomas fluctuantes, progresión relativamente rápida, evidencia radiológica de inflamación, detección de anticuerpos anti-neuronales en plasma o LCR, y respuesta a inmunoterapia.

Conclusión

Las demencias que debutan en adultos jóvenes son un problema clínico y asistencial de gran envergadura, y presentan características que las diferencian claramente de las demencias que debutan en personas de edad avanzada. Lamentablemente, las economías sanitaria y social están poco preparadas para dar una respuesta asistencial apropiada. Es, pues, de vital importancia que los clínicos que habitualmente diagnostican y tratan a personas con demencia influyan en los gobiernos y autoridades sanitarias para desarrollar servicios asistenciales y de soporte para estos pacientes y sus familias.

Bibliografía

1. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1206-1209.
2. Mercy L, Hodges JR, Dawson K, Barker RA, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008; 71: 1496-1499.
3. Garre-Olmo J, Genís Batlle D, del Mar Fernández M, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology* 2010; 75: 1249-1255.
4. Picard C, Pasquier F, Martinaud O, Hannequin D, Godefroy O. Early onset dementia: characteristics in a large cohort from academic memory clinics. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011; 25: 203-205.
5. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2013; 9: 88-95.
6. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Cognitive and noncognitive neurological features of young-onset dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 27: 564-571.
7. van Vliet D, de Vugt ME, Aalten P, et al. Prevalence of Neuropsychiatric symptoms in young-onset compared to late-onset Alzheimer's disease - part 1: findings of the two-year longitudinal NeedYD-study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34: 319-327.
8. Ferran J, Wilson K, Doran M, et al. The Early Onset Dementias: A Study of Clinical Characteristics and of Clinical Characteristics and Service Use. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996;11: 863-869.
9. Harvey RJ, Rossor MN, Skelton-Robinson M, et al. Young-onset dementia: epidemiology, clinical symptoms, family burden, support and outcome. London: Dementia Research Group, 1998.
10. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008; 65: 1502-1508.
11. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, et al. Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia. *Psychol Med* 2013; 423-432.
12. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Kalkafis N, Vassilopoulos D. Frequency and causes of early-onset dementia in a tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 347-351.
13. Koedam EL, Pijnenburg YA, Deeg DJ, et al. Early-onset dementia is associated with higher mortality. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 26: 147-152.
14. Panegyres PK, Frenchman K. Course and causes of suspected dementia in young adults: a longitudinal study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2007; 22: 48-56.
15. Armani E, Jarmolowicz A, Panegyres PK. The needs of patients with early onset dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2013; 28: 42-46.

16. Serra-Mestres J. Valoración neuropsiquiátrica en las demencias y otros trastornos cognitivos. Barcelona: Editorial Glosa, 2007.
17. Kayser S, Panegyres PK. The psychosocial impact of young onset dementia on spouses. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006; 21: 398-402.
18. Chow TW, Pio FJ, Rockwood K. An international needs assessment of caregivers for frontotemporal dementia. *Can J Neurol Sci* 2011; 38: 753-757.
19. van der Flier WM, Pijnenburg YA, Fox NC, Scheltens P. Early-onset versus late-onset Alzheimer's disease: the case of the missing APOE e4 allele. *Lancet Neurol* 2011; 10: 280-288.
20. Kerchner GA, Berdnik D, Shen JC, et al. APOE e4 worsens hippocampal CA1 apical neuropil atrophy and episodic memory. *Neurology* 2014; 82: 691-697.
21. Liu Y, Yu JT, Han PR, et al. APOE genotype and neuroimaging markers of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 127-134.
22. Mendez MF. Early-onset Alzheimer's disease: nonamnestic subtypes and type 2 AD. *Arch Med Res* 2012; 43: 677-685.
23. Smits LL, Pijnenburg YA, Koedam EL, et al. Early onset Alzheimer's disease is associated with a distinct neuropsychological profile. *J Alzheimers Dis* 2012; 30: 101-108.
24. Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P, et al. Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Pract Neurol* 2015; 15: 5-13.
25. Chare L, Hodges JR, Leyton CE, et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 865-870.
26. Cruts M, van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Ann Med* 1998; 30: 560-565.
27. Rossor MN, Fox NC, Mummery CJ, Schott JM, Warren JD. The diagnosis of young onset dementia. *Lancet Neurol* 2010; 9: 793-806.
28. Canevelli M, Piscopo P, Talarico G, et al. Familial Alzheimer's disease sustained by presenilin 2 mutations: systematic review of literature and genotype-phenotype correlation. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;42: 170-179.
29. Ryan NS, Rossor MN. Correlating familial Alzheimer's disease gene mutations with clinical phenotype. *Biomark Med* 2010; 4: 99-112.
30. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1615-1621.
31. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 130-137.
32. Warren JD, Rohrer JD, Rossor MN. Clinical review: frontotemporal dementia. *BMJ* 2013; 347: f4827.

33. Pasquier F. New behavioral variant FTD criteria and clinical practice. *Rev Neurol (Paris)* 2013; 169: 799-805.
34. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioural variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 574-581.
35. Gregory CA, Serra-Mestres J, Hodges JR. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1999;12: 128-135.
36. Landqvist-Waldö M, Gustafson L, Nilsson K, et al. Frontotemporal dementia with C9ORF72 expansion in a Swedish family: clinical and neuropathological characteristics. *Am J Alzheimers Dis* 2013; 2: 276-286.
37. Devenney E, Hornberger M, Muireann I, et al. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. *JAMA Neurol* 2014; 71: 331-339.
38. Po K, Leslie FV, Gracia N, et al. Heritability in frontotemporal dementia: more missing pieces? *J Neurol* 2014; 261: 2170-2177.
39. Piguet O, Honberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10: 162-172.
40. Kipps CM, Hodges JR, Hornberger M. Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'. *Opin Neurol* 2010; 23: 628-32.
41. Salvat-Pujol N, Serra-Mestres J. Fenocopias de la variante conductual de la demencia frontotemporal. *Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2013; 53: 23-31.
42. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, et al. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 0: 1-5.
43. Lee R, Buckley C, Irani SR, Vincent A. Autoantibody testing in encephalopathies. *Pract Neurol* 2012; 12: 4-13.
44. Rickards H, Jacob S, Lennox B, Nicholson T. Autoimmune encephalitis: a potentially treatable cause of mental disorder. *Adv Psychiatric Treatment* 2014; 20: 92-100.
45. Zuliani L, Graus F, Giometto B, Bien C, Vincent A. Central nervous system neuronal surface antibody associated syndromes: review and guidelines for recognition. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 638-645.
46. Irani SR, Michell AW, Lang B, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Ann Neurol* 2011; 69: 892-900.