

Genetica van frontotemporale dementie

Y.A.L. Pijnenburg

Achtergrond	Frontotemporale dementie (FTD) is een neurodegeneratieve aandoening die leidt tot dementie en vanwege de op de voorgrond staande gedrags- en emotionele veranderingen ziet de psychiater regelmatig patiënten met FTD.
Doel	Een overzicht geven van de erfelijke achtergrond van FTD met handvatten voor de kliniek.
Methode	Review op basis van de internationale literatuur.
Resultaten	FTD is autosomaal dominant erfelijk in 10-25% van de gevallen. De klinische presentatie van erfelijke FTD is heterogeen. Met name de C9ORF72-mutatie kan zich manifesteren met een psychiatrisch beeld en bovendien een langzaam beloop hebben. Deze mutatie is eveneens geassocieerd met amyotrofe laterale sclerose (ALS).
Conclusie	Het verdient aanbeveling om bij een laat ontstaan psychiatrisch beeld een familieanamnese uit te voeren die gericht is op dementie, ALS en psychiatrische aandoeningen. Bij een onbegrepen neuropsychiatrisch beeld dient, ook bij een negatieve familieanamnese, erfelijkheidsonderzoek met in ieder geval bepaling van de C9ORF72-hexanucleotide-repeatlengte te worden overwogen.

Frontotemporale dementie (FTD) is een spectrum van neurodegeneratieve aandoeningen die met name de frontale en temporale hersengebieden aantasten. Samenhangend met de anatomische lokalisatie ontstaat een klinisch beeld gekenmerkt door stoornissen in de sociale cognitie, gedragsveranderingen, executieve functiestoornissen, taalstoornissen en in mindere mate geheugenstoornissen. FTD kan worden onderverdeeld in de gedragsvariant (gvFTD) die ongeveer 80% van de klinische presentatie beslaat en de taalvarianten semantische dementie en de progressieve niet-vloeiende afasie (Neary e.a. 1998). Daarnaast kunnen bij ongeveer 10% van de patiënten symptomen van ALS voorkomen en kan er bij een ander deel sprake zijn van parkinsonistische symptomen. Ook de ziektes *progressive supranuclear palsy* (PSP) en corticobasale degeneratie (CBD) worden tot het FTD-spectrum gerekend.

De klinische diagnostische criteria dateren uit 2011 en zijn deels gebaseerd op de klinische kenmerken van een cohort met post mortem bevestigd FTD (Rascovsky e.a. 2011) (tabel 1). De criteria worden gevormd door een set van 6 kernsymptomen waarvan er ten minste 3 aanwezig moeten zijn. Wanneer dit het geval is, spreekt men van *mogelijke gvFTD*. Deze klinische kenmerken zijn echter weinig specifiek omdat juist ook psychiatrische aandoeningen gedeeltelijke symptomatische overlap vertonen (Vijverberg e.a. 2016a).

Wanneer men bij beeldvormend onderzoek frontotemporale afwijkingen ziet (al dan niet symmetrische frontale/temporale atrofie op een MRI van de hersenen of

frontotemporaal hypometabolisme bij ^{18}F -FDG-PET-onderzoek), wordt het waarschijnlijker dat er ook echt onderliggende neurodegeneratie aanwezig is en spreekt men van *waarschijnlijke gvFTD*. Daarbij moet men echter wel in acht nemen dat alléén een afwijkende PET-scan bij een normale MRI-scan ook nog zou kunnen passen bij een primair psychiatrische ziekte (Vijverberg e.a. 2016a).

Van *definitieve gvFTD* kunnen we spreken wanneer de onderliggende pathologische diagnose is bevestigd. Dit kan in drie gevallen: 1. op basis van een hersenbiopt, 2. op basis van postmortale pathologische diagnostiek en 3. op basis van een aangetoonde pathogene mutatie leidend tot FTD.

In tegenstelling tot bijvoorbeeld de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson is het onderliggende pathologische substraat bij FTD niet uniform. Het pathologische spectrum bij FTD wordt frontotemporale lobaire degeneratie (FTLD) genoemd (Neary e.a. 1998). Grofweg zijn er twee eiwitten die geassocieerd zijn met het klinische beeld, te weten tau en *TAR-DNA binding protein 43* (TDP-43). Ieder van deze eiwitten kan in diverse vormen en volgens een diverse distributie in de hersenen neerslaan (Mackenzie & Neumann 2016). Daarnaast is er nog een kleinere restgroep van diverse eiwitten die in pathologische vorm betrokken kunnen zijn bij FTD, zoals het *fused in sarcoma* (FUS)-eiwit.

AUTEUR

Yolande A.L. Pijnenburg, hoogleraar Dementie op jonge leeftijd, Alzheimercentrum Amsterdam, afd. Neurologie, Amsterdam Neuroscience, Vrije Universiteit, Amsterdam UMC.

Correspondentie

Prof. dr. Yolande A.L. Pijnenburg
(yal.pijnenburg@amsterdamumc.nl).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-4-2022.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2022;64(5):306-311

Erfelijke oorzaken van frontotemporale dementie

In 10-25% van de gevallen vertoont FTD een autosomaal dominant overervingspatroon (Convery e.a. 2019). In 1998 werd voor het eerst een mutatie beschreven in het *MAPT*-gen, coderend voor het tau-eiwit, nadat de associatie tussen chromosoom 17 en erfelijke FTD al eerder gevonden werd (Foster e.a. 1997; Hutton e.a. 1998). Interessant genoeg is tau het eiwit dat zich bevindt in de neurofibrillaire *tangles* die bij de ziekte van Alzheimer in de hersenen gevonden worden. Hier gaat het echter niet om de ziekte van Alzheimer omdat er geen amyloïd-plaques bij betrokken zijn.

Mutaties in het *MAPT*-gen kunnen op verschillende plaatsen in het gen voorkomen (Spillantini e.a. 2013) en zorgen voor ofwel een niet goed functionerend eiwit, ofwel een verkeerde verhouding in de productie van tau-eiwittypes (zgn. isovormen). Dit kan vervolgens leiden tot diverse vormen van tau-neerslag in de hersenen, zoals *tangles*, lichaampjes van Pick of draadvormige afwijkingen.

In 2006 werd de progranuline(*GRN*)-mutatie ontdekt als oorzaak van familiale FTD (Cruts e.a. 2006). Hierbij kunnen diverse mutatietypes tot een te lage productie van progranuline leiden met als gevolg een verlaagd progranulineconcentratie in het bloed en in de liquor (Sleegers e.a. 2009; Goossens e.a. 2018). Het exacte ontstaansmechanisme van FTD ten gevolge van progranulinedeficiëntie is niet bekend. Progranuline heeft diverse functies waaronder groeifactor alsook ontstekingsmediator. Vermoed wordt dat er een relatie is tussen progranuline en het metabolisme van TDP-43 o.a. via lysosomale processen (Zhang e.a. 2020).

Een verlenging van de *C9ORF72*-hexanucleotide-repeat-expansie is de meest voorkomende oorzaak van erfelijke FTD in West- en Noord-Europa (DeJesus-Hernandez e.a. 2011; Ducharme e.a. 2020; Moore e.a. 2020). Gedacht wordt dat deze mutatie afkomstig is van de Vikingen.

Waar gezonde personen doorgaans minder dan 30 repeats hebben in dit deel van het DNA, zijn dit er bij dragers van de mutatie honderden tot duizenden. Het is niet precies bekend wat de functie is van het met het *C9ORF72*-gen

geassocieerde eiwit. Er wordt gedacht aan een rol in autofagie en endosomaal transport.

Er zijn drie mogelijke ziektemechanismen die mogelijk ook met elkaar interacteren: 1. haplo-insufficiëntie door verminderde expressie van *C9ORF72*; 2. vorming van repeatbevattende RNA-foci door bidirectioneel aflezen van de repeat; 3. vorming van pathologische dipeptide-repeat-eiwitten (Van der Ende e.a. 2020). Terwijl in aanwezigheid van een *MAPT*-mutatie intracerebrale tau-depositie ontstaat, is bij zowel de *GRN*- als de *C9ORF72*-mutatie het TDP-43-eiwit betrokken bij de FTLTLD. Op basis van de aanwezigheid van een autosomaal dominante mutatie kan dus het onderliggende pathologische substraat in de hersenen worden voorspeld.

Dit in tegenstelling tot de genetisch sporadische FTD, waarbij handvatten ontbreken om de onderliggende afwijking (FTLD-tau of FTLTLD-TDP) te voorspellen. Het is echter interessant dat juist de aanwezigheid van hallucinaties, die niet in de klinische diagnostische criteria voorkomt, voorspellend lijkt te zijn voor een onderliggende TDP-43-afwijking (Scarioni e.a. 2020). Wanen en hallucinaties worden bij ongeveer 10% van alle patiënten met FTD gerapporteerd, maar onderrapportage is mogelijk omdat hier niet altijd actief naar wordt gevraagd (Shinagawa e.a. 2014).

Bij alle drie de genoemde mutaties zijn de beginleeftijd en de klinische manifestatie sterk variabel, óók binnen families met dezelfde mutatie. Het meest op de voorgrond staat de enorme variatie binnen de klinische presentatie en het ziektebeloop van de *C9ORF72*-mutatie. Dragerschap van deze mutatie kan leiden tot FTD, ALS, of FTD-ALS. Bij FTD in combinatie met ALS is er vaak een snel progressief beeld waarbij de slechte prognose van ALS bijdraagt aan een overlijden binnen 2 jaar. In het andere uiterste van het spectrum bevinden zich ziektebeelden met een zeer langzaam progressieve FTD met een ziekte duur van wel 30 jaar, waarbij in sommige gevallen ook nog eens de bevindingen bij beeldvormend onderzoek normaal kunnen zijn (Khan e.a. 2012).

Als er atrofie op het beeldvormend onderzoek te zien is, hoeft deze zich niet te beperken tot de frontale en

Tabel 1. Klinische diagnostische criteria voor gvFTD (naar Rascovsky e.a. 2011)

- I. Patiënt voldoet aan de criteria voor dementie (met name gedrag en executieve functiestoornissen) en voldoet aan de volgende criteria, die niet verklaard worden door een niet-neurodegeneratieve of andere psychiatrische aandoening.
- II. Criteria voor mogelijke FTD (gedragsvariant): ten minste 3 van de volgende symptomen aanwezig:
 1. Vroeg in ziekte ontremd gedrag in ten minste 1 van de volgende drie domeinen:
 - 1a. Sociaal onaangepast gedrag;
 - 1b. Decorumverlies;
 - 1c. Impulsief/onnadenkend gedrag
 2. Vroege apathie/inertie;
 3. Vroeg verlies van sympathie of empathie (verminderd reagerend op andermans behoeftes) en gevoelens of verminderde sociale interesse
 4. Vroeg zich herhalend gedrag dat zich uit in 1 van de 3 kenmerken:
 - 4a. Simpele herhalende bewegingen;
 - 4b. Compulsieve, complexe rituelen;
 - 4c. Stereotypische spraak
 5. Hyperoraliteit en dieetverandering die zich uit in 1 van de 3 kenmerken:
 - 5a. Veranderde eetvoorkeuren;
 - 5b. Binge-eten;
 - 5c. Niet-eetbare voorwerpen in mond stoppen
 6. Stoornissen in executieve functies met relatief sparen van geheugen en visuospatiële functies
- III. Criteria voor waarschijnlijke FTD (aan 1, 2 en 3 moet voldaan zijn):
 1. Voldoet aan criteria mogelijke FTD;
 2. Er is sprake van klinisch relevante achteruitgang in het functioneren;
 3. Bij beeldvorming aanwijzingen voor FTD: ten minste 1 van de volgende:
 - 3a. Atrofie van frontale en/of anterieure temporaalkwab op CT/MRI;
 - 3b. Hypoperfusie of hypometabolisme van de frontale en/of anterieure temporaalkwab op PET/SPECT
- IV. Criteria voor definitieve FTD
 1. Voldoet aan criteria mogelijke of waarschijnlijke FTD;
 2. Histologische aanwijzingen voor FTLD-afwijkingen;
 3. Aanwezigheid van bekende pathogene mutatie
- V. Exclusiecriteria
 1. Symptomen worden beter verklaard door andere neurodegeneratieve of medische aandoening
 2. Symptomen worden beter verklaard door psychiatrische aandoening
 3. Biomarkers die sterk wijzen op de ziekte van Alzheimer of een ander neurodegeneratief proces

temporale gebieden, maar kan deze uitgebreid zijn met atrofie pariëtaal, cerebellair en ter plaatse van de thalamus (Whitwell e.a. 2012). Bij een kleine minderheid van de patiënten kan de aandoening zich presenteren met een beeld gelijkend op de ziekte van Huntington, inclusief een chorea (Hensman e.a. 2014; Martins e.a. 2018). Kenmerkend voor de *C9ORF72*-mutatie is bovendien dat deze zich kan presenteren met een psychiatrisch beeld (Snowden e.a. 2012; Ducharme e.a. 2017).

De genoemde mutaties zijn de drie meest voorkomende oorzaken van familiale FTD. Daarnaast kan FTD in zeldzame gevallen veroorzaakt worden door *CHMP2B*-, *VCP*-, *TBK1*-, *TIA1*-, *OPTN*-, *TARDBP*-, *CCNF*- en *CHCHD10*-mutaties. Hier ga ik in dit artikel niet verder op in.

Psychiatrische symptomen bij erfelijke FTD

Psychiatrische symptomen kunnen zowel bij sporadische als bij familiale FTD voorkomen. De prevalentie hiervan is het hoogst onder patiënten met de

C9ORF72-mutatie. Snowden e.a. (2012) vonden bij bijna 40% van de patiënten een psychiatrische manifestatie. Hierbij kan het zowel gaan om een psychiatrisch prodrome binnen enkele jaren voorafgaand aan de FTD-diagnose als om een lang bestaande psychiatrische diagnose die vele jaren aan het optreden van FTD voorafgaat. Een mogelijke hypothese is dat de mutatie eerst tot een cerebrale kwetsbaarheid leidt en vervolgens tot neurodegeneratie (Block e.a. 2016).

De variatie binnen de beschreven beelden is groot. Mede hierdoor is de familieanamnese niet altijd positief voor FTD. Ook het voorkomen van psychiatrische aandoeningen binnen de familie wordt niet altijd gemeld. In **tabel 2** geef ik een overzicht van de psychiatrische manifestaties van de *C9ORF72*-mutatie, waarbij psychose waarschijnlijk de meest gerapporteerde psychiatrische manifestatie is voordat de aandoening zich uiteindelijk evolueert tot frontotemporale dementie (Ducharme e.a. 2017). Daar staat tegenover dat men in diverse onderzoeken naar het voorkomen van deze mutatie binnen

Tabel 2. Psychiatrische symptomen bij de *C9ORF72*-mutatie

Klinisch symptoom	Referentie
Depressie	Van den Ende e.a. 2020
Psychotische depressie	Snowden e.a. 2012
Suïcidaliteit	Van den Ende e.a. 2020
Bipolaire stoornis	Ducharme e.a. 2017
Laat ontstane manie	Ducharme e.a. 2017
Paranoïde psychose	Snowden e.a. 2012
Geïsoleerde somatische waanstoornis	Van den Ende e.a. 2020
Andere waanstoornis, waaronder parasietenwaan	Snowden e.a. 2012
Obsessieve-compulsieve stoornis	Van den Ende e.a. 2020
Bizar gedrag, niet te verklaren uit cognitieve stoornis*	Snowden e.a. 2012
Katatonie	Van den Ende e.a. 2020

*Bijvoorbeeld tandenpoetsen met toiletborstel.

cohorten met schizofrenie, schizoaffectieve stoornis en bipolaire stoornis een voorkomen van minder dan 0,1% heeft gevonden (Ducharme e.a. 2017).

Hoewel diverse soorten wanen kunnen optreden in het kader van deze mutatie, is de geïsoleerde somatische waan zeer kenmerkend. Deze kan zeer hardnekkig zijn (de tweede patiënt uit de gevalbeschrijvingen).

Ten slotte is het in het geval van een *C9ORF72*-mutatie niet altijd gemakkelijk het ziektebegin te definiëren. Naast rapporteren regelmatig dat de persoon in kwestie 'altijd al' een wat bijzondere persoonlijkheid heeft gehad, zonder dat dit te vangen is in gespecificeerde diagnoses zoals autisme. Deze persoonlijke observaties hebben geleid tot biografisch onderzoek onder dragers van *C9ORF72*-mutatie van Gossink e.a. (2022). Hieruit kwam naar voren dat dragers van de mutatie relatief vaker werden beschreven als weinig empathisch en vasthoudend aan dagelijkse routines (de eerste patiënt uit de gevalbeschrijvingen). Tijdens hun ziekte, na het vaststellen van de FTD, kenmerkten zij zich bovendien door hun excessieve koopgedrag en obsessief sporten. Bij patiënten met een *GRN*-mutatie komen visuele hallucinaties en wanen tot in 25% van de gevallen voor en deze kunnen ook het eerste symptoom zijn (Snowden e.a. 2006; Le Ber e.a. 2008). Er bestaat een mogelijke relatie tussen (laat ontstane) bipolaire stoornis en de *GRN*-mutatie, op basis van enkele patiëntbeschrijvingen (Cerami e.a. 2011; Galimberti e.a. 2014). Bij patiënten met een *MAPT*-mutatie zijn wanen en hallucinaties relatief zeldzaam (Saito e.a. 2002; Spina e.a. 2007; Snowden e.a. 2015). De ervaring leert dat screenen op een *GRN*- of *MAPT*-mutatie alleen zinvol is in geval van een positieve familieanamnese voor FTD/dementie.

GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt B, een 61-jarige vrouw, werd op verzoek van haar zoon naar de geheugenpolikliniek verwezen in verband met cognitieve achteruitgang en gedragsproblemen. Ze had één broer. Naasten omschreven haar als 'vreemd' en 'moeilijk te lezen' vanaf haar vroege jeugd. Ze had haar

basisschool, middelbare school en vervolgopleiding zonder problemen voltooid. Ze had nooit vrienden of vriendinnen. Tijdens haar adolescentie had zij gedurende korte tijd een intieme relatie die resulteerde in de geboorte van haar enige zoon. Hierna had zij geen andere relaties en onderhield met niemand contact buiten haar familie. Haar familie hielp haar met de opvoeding van haar kind. Zij kreeg een baan in de gezondheidszorg. In haar vrije tijd was zij grotendeels thuis met de gordijnen dicht.

Zolang haar zoon zich kon herinneren verzamelde zij pennen en lege flessen. Sinds haar adolescentie knipte ze altijd de adressen van de enveloppen die zij ontving. In de laatste jaren was er excessief verzamelgedrag van onder andere tijdschriften. Dit resulteerde uiteindelijk in vervuiling van haar woning en ontruiming daarvan via het Leger des Heils.

De familieanamnese vermeldde 'Alzheimer' bij haar vader vanaf 58-jarige leeftijd en ALS bij een broer van vader. Op basis van het klinisch beeld (dwangmatig gedrag, verlies van empathie en executieve stoornissen bij het neuropsychologisch onderzoek) in combinatie met de familieanamnese werd genetische screening ingezet. Daarbij werd een *C9ORF72*-mutatie vastgesteld. (Deze casus werd eerder beschreven door Gossink e.a. (2022).)

Patiënt F, een 53-jarige man, werd verwezen naar de polikliniek psychiatrie in verband met onbegrepen somatische klachten. Sinds 3 jaar had hij pijn en een gevoel van zwakte in zijn bilspieren. Patiënt was ervan overtuigd dat zijn kringspier was aangetast en dat hij daardoor incontinent zou zijn voor feces. Deze incontinentie werd echter niet geobjectiveerd en bij diverse aanvullende onderzoeken bij meerdere medisch specialisten, waaronder een coloscopie en een MRI van het kleine bekken, werden geen afwijkingen vastgesteld. Diverse medicamenteuze regimes in gang gezet via het pijnteam hadden tot geen enkel resultaat geleid. De pijn rondom de anus stond voor patiënt zo centraal dat hij het bijna nergens anders meer over kon hebben.

Hij hield vrijwel continu zijn vinger in zijn anus om de gevreesde incontinentie tegen te gaan. Zijn kinderen schaamden zich voor zijn gedrag. Zij gaven aan dat patiënt zich verwaarloosde en ook geen enkele belangstelling meer toonde voor hen. Op de geboorte van het eerste kleinkind had hij lauwtjes gereageerd, zo kenden ze hem niet. Tijdens de anamnese viel het de psychiater op dat patiënt atrofie van de kleine handspieren had. Ook bespeurde deze daarin veelvuldige fasciculaties. In samenspraak met de neuroloog werd een EMG verricht, waarmee het vermoeden van ALS bevestigd werd. Bij analyse van het *C9ORF72*-gen werd een pathogene repeatexpansie vastgesteld. (Deze casus werd eerder beschreven door Snowden e.a. (2012).)

Behandeling van psychiatrische symptomen bij FTD

Er kan dus zowel sprake zijn van een psychiatrisch prodromen, psychiatrische manifestaties van een FTD-mutatie (bijvoorbeeld wanen) als van psychiatrische comorbiditeit (bijvoorbeeld depressie). Er is geen onderzoek verricht naar het effect van medicamenteuze therapie op psychiatrische symptomen bij FTD. Behandeling van psychiatrische symptomen in het kader van erfelijke FTD lijkt zinvol omdat hiermee de kwaliteit van leven en het niveau van functioneren verbeterd kunnen worden. Wel is bij FTD voorzichtigheid met antipsychotica geboden vanwege een verhoogde kans op bijwerkingen (Pijnenburg e.a. 2003).

Conclusie en aanbevelingen

Psychiatrische manifestaties van familiale FTD komen voor bij alle drie de mutaties die met de hoogste frequentie in Nederland voorkomen. Deze komen verreweg het meest voor in het kader van dragerschap van de *C9ORF72*-mutatie. Deze mutatie gedraagt zich als een wolf in schaapskleren omdat de knik in het functioneren niet altijd duidelijk hoeft te zijn, het beeldvormend onderzoek een normale of atypische uitslag kan hebben en de familieanamnese negatief kan zijn.

Het is belangrijk om bij volwassenen en ouderen met een nieuwe psychiatrische manifestatie in de familieanamnese dementie en ALS op te nemen, naast psychiatrische aandoeningen. Bij een onbegrepen neuropsychiatrisch beeld en bij een geïsoleerde somatische waanstoornis bij patiënten op middelbare en oudere leeftijd dient men screening op de *C9ORF72*-mutatie laagdrempelig in te zetten, zelfs bij een ogenschijnlijk negatieve familieanamnese (Renton e.a. 2011).

Het vaststellen van een *C9ORF72*-mutatie geeft een verklaring voor het klinisch beeld en brengt een prognose van te verwachten achteruitgang met zich mee. Hierbij is overigens nog niet met zekerheid te zeggen wanneer deze plaats zal vinden, wat door sommigen als een nadeel van testen wordt beschouwd. Bovendien heeft het vaststellen van een autosomaal dominante mutatie consequenties voor de eerstegraads familieleden van de

patiënt omdat hun genetische counseling kan worden aangeboden.

In het geval van een positieve familieanamnese voor FTD en/of ALS verdient het aanbeveling om een *whole exome sequencing*analyse in te zetten met analyse van de bekende genen die leiden tot neurodegeneratieve aandoeningen. Voor genetische screening en counseling kan men zich wenden tot een klinisch genetisch centrum.

LITERATUUR

- Block NR, Sha SJ, Karydas AM, e.a. Frontotemporal dementia and psychiatric illness: emerging clinical and biological links in gene carriers. *Am J Geriatr Psychiatry* 2016; 24: 107-16.
- Cerami C, Marcone A, Galimberti D, e.a. From genotype to phenotype: two cases of genetic frontotemporal lobar degeneration with pre-morbid bipolar disorder. *J Alzheimers Dis* 2011; 27: 791-7.
- Convery R, Mead S, Rohrer JD. Review: clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45: 6-18.
- Cruts M, Gijselink I, van der Zee J, e.a. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006; 442: 920-4.
- DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, e.a. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of *C9orf72* causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72: 245-56.
- Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, e.a. Psychiatric presentations of *C9orf72* mutation: what are the diagnostic implications for clinicians? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2017; 29: 195-205.
- Ducharme S, Dols A, Laforce R, e.a. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain* 2020; 143: 1632-50.
- Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, e.a. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997; 41: 706-15.
- Galimberti D, Prunas C, Paoli RA, e.a. Progranulin gene variability influences the risk for bipolar I disorder, but not bipolar II disorder. *Bipolar Disord* 2014; 16: 769-72.
- Goossens J, Bjerke M, Van Mossevelde S, e.a. Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Res Ther* 2018; 10: 31.
- Gossink F, Dols A, Stek ML, e.a. Early life involvement in *C9orf72* repeat expansion carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2022; 93: 93-100.
- Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, e.a. *C9orf72* expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014; 82: 292-9.
- Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, e.a. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393: 702-5.
- Khan BK, Yokoyama JS, Takada LT, e.a. Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with *C9orf72* hexanucleotide expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 358-64.
- Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, e.a. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008; 131: 732-46.
- Mackenzie IRA, Neumann M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J Neurochem* 2016; 138(Suppl 1): 54-70.
- Martins J, Damásio J, Mendes A, e.a. Clinical spectrum of *C9orf72* expansion in a cohort of Huntington's disease phenocopies. *Neurol Sci* 2018; 39: 741-4.

- Moore KM, Nicholas J, Grossman M, e.a. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19: 145-56.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, e.a. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
- Pijnenburg YA, Sampson EL, Harvey RJ, e.a. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 67-72.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, e.a. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-77.
- Renton AE, Majounie E, Waite A, e.a. A hexanucleotide repeat expansion in C9orf72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011; 72: 257-68.
- Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, e.a. Early onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation. *Neurology* 2002; 58: 811-3.
- Scarioni M, Gami-Patel P, Timar Y, e.a. Frontotemporal dementia: correlations between psychiatric symptoms and pathology. *Ann Neurol* 2020; 87: 950-61.
- Shinagawa S, Nakajima S, Plitman E, e.a. Psychosis in frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 485-99.
- Sleegers K, Brouwers N, Van Damme P, e.a. Serum biomarker for progranulin-associated frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009; 65: 603-9.
- Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, e.a. Progranulin mutations are associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain* 2006; 129: 3091-102.
- Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC, e.a. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9orf72 mutations. *Brain* 2012; 135: 693-708.
- Snowden JS, Adams J, Harris J, e.a. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 497-505.
- Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013; 12: 609-22.
- Spina S, Murrell JR, Yoshida H, e.a. The novel Tau mutation G335S: clinical, neuropathological and molecular characterization. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 461-70.
- Vijverberg EG, Dols A, Krudop WA, e.a. Diagnostic accuracy of the frontotemporal dementia consensus criteria in the late-onset frontal lobe syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41: 210-9.
- Vijverberg EG, Wattjes MP, Dols A, e.a. Diagnostic accuracy of MRI and additional [18F] FDG-PET for behavioral variant frontotemporal dementia in patients with late onset behavioral changes. *J Alzheimers Dis* 2016b; 53: 1287-97.
- Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, e.a. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain* 2012; 135: 794-806.
- Zhang J, Velmeshev D, Hashimoto K, e.a. Neurotoxic microglia promote TDP-43 proteinopathy in progranulin deficiency. *Nature* 2020; 588: 459-65.

SUMMARY

Genetics of frontotemporal dementia

Y.A.L. Pijnenburg

Background Frontotemporal dementia (FTD) is a neurodegenerative disorder leading to dementia. Because of predominant behavioural and emotional features it often presents to the psychiatrist.

Aim Provide an overview of the genetic background of FTD with recommendations for the clinician.

Method Review of the international literature.

Results FTD is autosomal dominant hereditary in 10-25% of cases. The clinical presentation of genetic FTD is heterogeneous. In particular, the C9ORF72 mutation can manifest as a psychiatric disorder and its disease course can be slow. This mutation is also associated with ALS.

Conclusion In case of a late-onset psychiatric disorder it is recommended to perform a detailed family history, including dementia, ALS and psychiatric disorders. In case of an undetermined neuropsychiatric disorder one should consider genetic testing at least including the C9ORF72 hexanucleotide repeat length, even when the family history is negative.