

Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Ахметьянов М.А., Мокин. Е.А.,  
Козлов М.В., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Аутлев М.К.,  
Могилевец П.В.

УДК 616.895.87(615.2)  
DOI 10.25694/URMJ.2019.04.26

## Фузопатии как тип фронтотемпоральной деменции (литературный обзор)

ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет, Тюмень

Autlev K.M., Kruchinin E.V., Akhmetianov M.A., Mokin E.A., Kozlov M.V., Alekberov R.I.,  
Lukashenok A.V., Autlev M.K., Mogilevets P.V.

## Fusopathies as a type of frontotemporal dementia (literature review)

### Резюме

Фронтотемпоральная деменция является второй по частоте формой пресенильной деменции после болезни Альцгеймера. Выделяют несколько основных клинических форм: поведенческий вариант фронтотемпоральной деменции, первичная прогрессирующая афазия, которая в свою очередь разделяется на прогрессирующую афазию с нарушением плавности речи семантическую деменцию. Общим признаком для всех вариантов ФТД считается атрофия лобной и передней части височных долей коры больших полушарий. Каждая из форм отличается особенностями клинической картины и преимущественной локализацией поражения. Один из типов деменции, характеризующийся нейродегенерацией лобной и передней части височных долей коры больших полушарий, мутациями в гене FUS и накоплением FUS-позитивных включений в нейронах и глиальных клетках, получил название фузопатии. В обзоре представлены обобщающие сведения о данной патологии, рассмотрены основные патоморфологические и патогенетические механизмы, а также редкие клинические случаи заболевания, описанные в мировой литературе.

**Ключевые слова:** деменция, нейродегенерация, фузопатии

### Summary

Frontotemporal dementia is the second most common formal presenile dementia after Alzheimer's disease. There are several main clinical forms: a behavioral version, which is a progressive aphasia, which in turn is divided into aphasia with a violation of the fluency of speech, semantic dementia. A common feature of all options is that the front of the hemisphere. Each of the forms differs from the features of the clinical picture and the predominant localization of the lesion. One type of dementia, characteristic of the neurodegeneration of the frontal and anterior parts of the temporal valley, mutations in the FUS gene and accumulation of FUS-positive inclusions in neurons and glial cells, has been called fusopathy. The reviews contain generalized information about this pathology, consider the main pathological and pathogenetic mechanisms, as well as rare clinical cases of diseases described in the world literature.

**Key words:** dementia, neurodegeneration, fusopathy

### Введение

Фронтотемпоральная деменция (ФТД, в англоязычной литературе FTLD – frontotemporal lobar degeneration) – вторая по частоте форма пресенильной деменции после болезни Альцгеймера. Распространенность составляет около 15 случаев на 100 тыс. населения [1, 16]. Выделяют несколько основных клинических форм ФТД: поведенческий вариант фронтотемпоральной деменции (пвФТД); первичная прогрессирующая афазия, которая в свою очередь разделяется на прогрессирующую афазию с нарушением плавности речи (ПАНПР) и семантическую деменцию (СД) [2]. Существует значительный перекрест

клинических проявлений между описанными вариантами ФТД, болезнью мотонейрона, кортикобазальной нейродегенерацией, а также другими атипичными экстрапирамидными синдромами [3]. Поведенческая форма ФТД устанавливается на основании разработанных критериев, для постановки диагноза возможной пвФТД требуется наличие 3 критериев на протяжении первых трех лет болезни. К критериям относят: расторможенность поведения; апатию; снижение эмпатии или симпатии; персеверации, стереотипии или компульсивное/ритуальное поведение; изменение пищевого поведения; подтвержденное нейропсихологическими тестами нарушение

исполнительных функций при отсутствии тяжелой амнезии и оптико-пространственных нарушений. Диагноз вероятной пвФТД, кроме вышеописанных критериев, подтверждается наличием следующих признаков: снижение способности к самообслуживанию в связи с утратой физических и когнитивных функций; обнаружение атрофии лобной и/или передней части височных долей при использовании методов нейровизуализации. Определенный диагноз устанавливается при соблюдении критериев возможной/вероятной пвФТД в сочетании с гистопатологическим подтверждением (при проведении биопсии или посмертно) или обнаружением патогенной мутации [4]. Характерным для пвФТД признаком считается ранняя дегенерация передней части островка и передней поясной коры [1]. Синдром первичной прогрессирующей афазии определяется как выраженный речевой дефицит в начальной стадии заболевания с постепенным появлением симптомов. К диагностическим критериям семантической деменции относятся утрата понимания значения отдельных слов и нарушения называния и как минимум три следующих признака: дислексия или дисграфия, ухудшение узнавания объектов, сохранение способности повторять слова и/или сохранность речевой продукции. При нейровизуализации обнаруживаются атрофия лобной и/или области передних височных долей. Прогрессирующая афазия с нарушением плавности диагностируется при наличии аграмматизма и/или апраксии речи и по меньшей мере двух последующих признаков: ухудшение понимания сложных предложений, сохранность понимания отдельных слов и узнавания объектов. При использовании методов нейровизуализации, как правило, обнаруживается преимущественное поражение левой задней фронтоинсулярной области [5]. ФТД классифицируют по наличию в патологических нейрональных и глиальных включениях основного компонента [6], таким образом, выделяя следующие типы: ФТД с включениями тау-протеина или тау-позитивный вариант (FTLD-Tau); ФТД, имеющая включения ДНК-связанного белка с молекулярной массой 43 кДа (TDP-43) – FLTD-TDP; с включениями РНК-связывающего белка саркомы (белок FUS – fused in sarcoma protein) – FTLD-FUS [7]. FTLD-TDP является наиболее распространенным типом, который встречается в 50% случаев фронтотемпоральной деменции; FTLD-Tau регистрируется у 45% пациентов с ФТД; FTLD-FUS составляет лишь около 5% в общей структуре ФТД [8]. Компоненты патологических включений верифицируют с помощью иммуногистохимического исследования.

Фузопатии. Группа заболеваний (тип ФТД), характеризующаяся нейродегенерацией лобных и передней части височных долей коры больших полушарий, мутациями в гене FUS и накоплением FUS-позитивных включений в нейронах и глиальных клетках, получила название фузопатии. Последняя включает в себя несколько подтипов в зависимости от состава включений: атипичная FTLD с включениями убиквитина (aFTLD-U); заболевание, сопровождающееся включениями базофильных телец (basophilic inclusions body disease – BIBD); болезнь с включениями промежуточного нейрофиламента (neuronal

intermediate filament inclusion disease – NIFID) [13]. FUS является ДНК и РНК-связывающим белком семейства протеинов FET, участвующим в процессах экспрессии генов, регуляции транскрипции, сплайсинге РНК, трансляции и переносе через ядерную мембрану [9]. Наряду с протеинами EWS и TAF 15, являющимися представителями того же семейства, проявляет склонность к агрегации [10]. Белок FUS является преимущественно ядерным, но способен перемещаться между цито- и кардиоплазмой, связывая большое количество различных молекул РНК [11]. Ген FUS является протоонкогеном и ассоциирован с развитием ряда сарком и лейкозов. Патогенные мутации в нем чаще всего возникают в пределах 15 экзона, что в результате нарушает связывание белка FUS с транспортин-1. Последний способствует переносу различных РНК-связывающих протеинов в ядро клетки. Нарушение связывания белка FUS и транспортин-1 приводит к накоплению первого вне ядра, что связано с развитием нейродегенерации [12]. Среди пациентов с семейной формой бокового амиотрофического склероза (БАС) мутации в гене FUS обнаружены у 4%, для спорадической формы этот показатель составляет менее 1% [1].

Болезнь с включениями промежуточного нейрофиламента (neuronal intermediate filament inclusion disease – NIFID) – прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся ранним началом и клиническими проявлениями в виде фронтотемпоральной деменции, пирамидных и экстрапирамидных нарушений [14]. Продолжительность заболевания в большинстве случаев составляет 3-5 лет с момента манифестации, после чего неизбежно наступает летальный исход [15]. NIFID отличается разнообразием симптоматики. Наиболее часто клиническая картина соответствует поведенческому варианту фронтотемпоральной деменции, прогрессирующей афазии с нарушением плавности речи и болезни мотонейрона [6]. Для пвФТД присущи личностные и поведенческие изменения, сопровождающиеся нарушением социального взаимодействия. У пациентов могут наблюдаться следующие клинические проявления: расторможенность поведения, апатия, эмоциональное оскудение, стереотипии или компульсивное/ритуальное поведение, изменение пищевого поведения, ухудшение способности к планированию, расстройства сна и сексуального поведения [17]. Прогрессирующая афазия с нарушением плавности речи у пациентов выражается в апраксии речи, аграмматизме, ухудшении понимания сложных предложений. При этом у больных сохраняется способность к пониманию отдельных слов и узнаванию объектов. ФТД ассоциированная с болезнью мотонейрона проявляется двигательными и поведенческими расстройствами [2]. К наиболее характерным симптомам относятся: дисграфия, дизартрия, слабость в конечностях, фасцикуляции. Встречаются такие признаки поражения пирамидного тракта, как спастичность, гиперрефлексия, положительный симптом Бабинского и миоклонус [18]. Нейродегенеративные изменения обнаруживаются в коре больших полушарий с потерей нейронов лобной, височных и теменных долей; полосатом теле и стволе мозга [14, 19]. Агрегаты

белков промежуточного нейрофиламента, накапливаясь в виде цитоплазматических включений в нейронах и глиальных клетках, становятся причиной нейродегенерации [19]. Помимо этого, в пораженных областях мозга выявляются патологически увеличенные нейроны и реактивный глиоз. В составе включений при NIFID обнаруживаются альфа-интернексин (INA) и фосфорилированный эпителиальный тяжелого полипептида нейрофиламента (NEFH) [20]. Цитоплазматические включения могут содержать FUS-позитивные включения, что является общим признаком для всех фузопатий. FUS-позитивные включения образуют кластеры, которые в большинстве случаев характеризуются регулярным пространственным расположением параллельно границе ткани [14]. Сходный паттерн распространения обнаруживается как при INA- и NEFH-позитивных цитоплазматических включениях, так и при таупатиях и синуклеинопатиях [21, 22]. При изучении небольшого количества клинических случаев, описаны большие размеры кластеров FUS-позитивных цитоплазматических включений по сравнению с таковыми, содержащими INA- и NEFH-позитивные включения [14].

Атипичный вариант FTLD-U. Атипичный вариант FTLD-U имеет характер спорадичности и раннего начала, а клинически предстает как агрессивная форма поведенческого варианта FTD. [23]. Средний возраст начала заболевания около 40 лет, а интервал расположен в пределах 28-66 лет [24]. Типичная манифестация заболевания проявляется в виде постепенно прогрессирующей психической и поведенческой декомпенсации при отсутствии значительных когнитивных и интеллектуальных нарушений, за исключением ослабленного внимания. Пациенты демонстрируют раннее снижение личных стандартов гигиены и самообслуживания. Также проявляются нарушения межличностных отношений в виде социальной навязчивости, грубости, неуместного пения и воспроизведения звуков, бесконтрольный смех и повышенное сексуальное влечение. Последнее может активно проявляться в виде навязчивых физических контактов с окружающими начиная от недвусмысленных прикосновений до поцелуев [25]. У некоторых пациентов выявлялись обсессии не только речевого характера. Они проявлялись в форме ритуалов и привычек (постоянный счет, прикосание к объектам определенного цвета, плевание, поджигательство, включение/выключение света и другие) [26]. Изменяется также пищевое поведение в форме перепадов, возможен гиперорализм. Некоторые пациенты проявляют агрессивное и антисоциальное поведение, которое включает в себя жесткое обращение с животными, нападение на окружающих. Речевая дисфункция ограничена аспонтанностью, стереотипией, персеверацией и эхолалией. Не типичны для данного заболевания моторные дисфункции. Многие пациенты с aFTLD-U проходили или находятся на стационарном психиатрическом лечении. В поздних стадиях заболевания прогрессирует неврологическое ухудшение и психоповеденческая регрессия. Возможно развитие немоты, нарушения функции тазовых органов в виде недержания мочи и кала, появление примитивных рефлексов. На данной стадии больные нуждаются в полном уходе

[25]. При нетипичном FTLD-U, после раннего начала, течение более длительное чем при NIFID. Выраженная атрофия, включающая лобную долю и хвостатое ядро, может быть асимметричной. Потеря нейронов является довольно серьезной [27]. Патоморфологически aFTLD-U характеризуется нейрональными цитоплазматическими включениями, содержащими убиквитин, и наиболее выделяются наличием редких и уникальных нейрональных внутриядерных включений [24, 28]. Включения выявляются в широком спектре нейроанатомических областей. Несмотря на различия в задействованных образованиях среди разных случаев, имеются следующие наиболее часто задействованные регионы: кора головного мозга, зубчатая извилина гиппокампа и околосредоводного серое вещество. Ядра ствола головного мозга, таламус бледный шар и пирамидный слой гиппокампа так же часто бывают вовлеченными в патологический процесс, но в меньшей степени. При выявлении поражения спинного мозга, скрытые включения обнаруживались в небольшом количестве нижних мотонейронов. Также описано небольшое число случаев накопления включений в зубчатом ядре мозжечка, при том что в коре мозжечка данные изменения никогда не выявлялись. Во всех анатомических областях морфология включений довольно типична: компактные, круглые, овальные или почковидные образования размером меньше ядра. Также имеются полулунные (стриатум), некомпактные агрегаты FUS-гранул (пирамидальные нейроны гиппокампа и околосредоводного серого вещества), филаментные или червеобразные морфологические формы включений [29].

Болезнь с включением базофильных телец (БВБТ). Болезнь с включениями базофильных телец (БВБТ) является тау-негативной формой фронтотемпоральной лобарной дегенерации, характеризующееся нейрональными цитоплазматическими включениями (НЦВ), которые видны на окрашивании гематоксилином и эозином, содержат РНК и являются убиквитин-иммунореактивными. Ядерная экспрессия TDP-43 при данной форме болезни не изменена [30]. БВБТ - это общее название для редкого состояния, которое может проявляться как фронтотемпоральной деменцией или синдромом поражения мотонейрона/БАС (MND/ALS). Впервые БВБТ была описана в ювенильной форме синдрома MND / ALS и затем выявлялась у взрослых с данным синдромом [31]. В небольшом исследовании были выявлены клинические особенности заболевания. Средний возраст начала был  $46,8 \pm 11,6$  лет. Средняя продолжительность заболевания составила  $7,8 \pm 2,8$  года. Наиболее частым начальным синдромом был лобный. Кроме того, имелись случаи с симптомами мышечной слабости, феноменами дизартрии и нарушениями памяти. Дизартрия, дисфагия, признаки поражения верхних и нижних двигательных нейронов, нарушение походки, паркинсонизм и теменные симптомы были отмечены на разных этапах развития заболевания [32]. Наличие паралича зрения или развитие недержания мочи намекает на нетипичный характер течения синдрома MND / ALS у некоторых из этих пациентов. Случаи БВБТ с поведенческими симптомами были изна-

чально названы генерализованным вариантом болезни Пика, и впоследствии описывались под этим и другими именами [31]. В качестве клинического маркера также рассматривался хореоатетоз, типичный для поведенческого варианта FTD. Причиной хорей в данном случае предполагается атрофия хвостатого ядра, но при условии относительной сохранности дофаминергической регуляции, что обуславливает отсутствие паркинсонизма [33]. Патоморфологическая картина БВБТ характеризуется лобно-височной кортикальной атрофией, которая может распространяться на теменную долей и сопровождаться выраженным поражением неостриатума и черной субстанции. Также отмечено вовлечение хвостатого ядра. Базофильные НЦВ, в честь которых названа болезнь похожи по размеру и форме таковым при болезни Пика и обнаруживаются при окраске гематоксилином и эозином и по методу Ниссля, но не вбирают серебро. Морфология включений различна и характеризуется кольцевой, серповидной, зернистой, округлой и неправильной формами [35]. Базофильные включения описывались как убиквитин-положительными так и убиквитин-негативными. Данное несоответствие, может быть объяснено данными ультраструктурного исследования, о том, что гранулы состоят из случайно ориентированных фибрилл толщиной в 12-25 нм, покрытых плотным гранулярным веществом, предположительно происходящим из рибосом. Ранее исследование с использованием грубых гистохимических процедур предположило, что базофильные включения содержат РНК. А в более современных исследованиях было обнаружено присутствие мРНК-связанных белков, как составляющих. Распространенность включений при БВБТ включает в себя локализацию в коре головного мозга, базальных ганглиях, стволе мозга, и спинном мозге при БВБТ, что не характерно для классического синдрома MND / ALS [31].

Медикаментозные методы лечения. Основным направлением в лечении фронтотемпоральных деменций на сегодняшний день является купирование психиатрических проявлений заболевания. В нескольких работах был проанализирован эффект различных групп препаратов на активность определенных проявлений заболевания. При исследовании эффективности антидепрессантов с наличием антихолинергических свойств, небольшую пользу показал лишь ривастигмин, тогда как галантамин и донепезил положительного эффекта не имели [36]. В другом небольшом исследовании была выявлена способность тразодона уменьшать поведенческие симптомы FTD, а именно пищевое поведение, раздражительность, возбудимость и депрессию. Также положительный эффект был обнаружен у метилфендата. Эффект проявился в снижении риска у пациентов с пвFTD прогрессирования поведенческих симптомов, индуцированных деменцией [36]. Соединениями, требующими дальнейшего исследования являются дофаминергические селегил и декстроамфетамин. На фоне приема данных препаратов наметилась положительная динамика относительно поведенческих симптомов, включая растормаживание. К числу препаратов, эффективность которых не была выявлена относятся

пароксетин и мепамтин [37]. Однако, стоит отметить, что исследования, в которых принимали участие вышеперечисленные препараты, характеризовались малой выборкой, в связи со спецификой изучаемого заболевания.

## Заключение

Фронтотемпоральная деменция (ФТД, в англоязычной литературе FTLD) является второй по частоте формой пресенильной деменции после болезни Альцгеймера. Выделяют несколько основных клинических форм ФТД: поведенческий вариант фронтотемпоральной деменции (пвФТД); первичная прогрессирующая афазия, которая в свою очередь разделяется на прогрессирующую афазию с нарушением плавности речи (ПАНПР) и семантическую деменцию (СД). Общим признаком для всех вариантов ФТД считается атрофия лобной и передней части височных долей коры больших полушарий. Каждая из форм отличается особенностями клинической картины и преимущественной локализацией поражения. Так, при пвФТД уже на ранних стадиях заболевания обнаруживаются нейродегенеративные изменения в передней части островка и передней поясной коре, СД характеризуется преимущественным поражением передней части височной доли, а при ПАНПР характерным признаком является дегенерация левой задней фронтоинсулярной области. Согласно нейропатологической классификации, учитывающей наличие в патологических нейрональных и глиальных включениях основного компонента, описаны следующие типы: ФТД с включениями тау-протеина или тау-позитивный вариант (FTLD-Tau); ФТД, имеющая включения ДНК-связанного белка с молекулярной массой 43 кДа (TDP-43) – FTLD-TDP; с включениями РНК-связывающего белка саркомы (белок FUS – fused in sarcoma protein) – FTLD-FUS. FTLD-TDP является наиболее распространенным типом, который встречается в 50% случаев фронтотемпоральной деменции; FTLD-Tau регистрируется у 45% пациентов с ФТД; FTLD-FUS составляет лишь около 5% в общей структуре ФТД. Группа заболеваний (тип ФТД), характеризующаяся нейродегенерацией лобной и передней части височных долей коры больших полушарий, мутациями в гене FUS и накоплением FUS-позитивных включений в нейронах и глиальных клетках, получила название фузопатии. Последняя включает в себя несколько подтипов в зависимости от состава включений: атипичная FTLD с включениями убиквитина (aFTLD-U); заболевание, сопровождающееся включениями базофильных телец (basophilic inclusions body disease – BIBD); болезнь с включениями промежуточного нейروفилламента (neuronal intermediate filament inclusion disease – NIFID). Как и для всех типов ФТД, при фузопатиях нейродегенеративный процесс локализуется в лобной и височных долях коры больших полушарий, затрагивая и другие области головного мозга в зависимости от клинического варианта заболевания. Кроме того, общий признак всех фузопатий – накопление FUS-позитивных внутриклеточных включений. Каждый подтип, в свою очередь, отличается наличием специфического компонента в составе патологических включений. Так, при

aFTLD-U включения содержат убиквитин, BIBD характеризуется включениями базофильных телц, а в случае NIFID в составе включений обнаруживаются альфа-интернексин (INA) и фосфорилированный эпителиоидный белок тяжелого полипептида нейрофиламента (NEFH).■

Аутлев К.М., Кручинин Е.В., Ахметьянов М.А., Мокин Е.А., Козлов М.В., Алекберов Р.И., Лукашенко А.В., Аутлев М.К., Мозилевец П.В. ФГБОУ ВО Тюменский Государственный Медицинский Университет. Адрес: 625023, Россия, г. Тюмень ул. Одесская д.54

## Литература:

1. Bahia VS, Takada LT *Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration: a review. Dement Neuropsychol* 2013; 7(1): 19-26.
2. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. *Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
3. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. *The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Neurology* 2002; 59: 1077-1079.
4. Rascofsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. *Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain* 2011; 1-22.
5. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. *Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology* 2011; 76: 1006-1014.
6. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. *Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. Acta neuropathol.* 2011; 122:137-153.
7. Kwiatkowski TJ, Jr, Bosco DA, Leclerc AL, et al. *Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. Science.* 2009; 323:1205-8.
8. Boxer AL, Gold M, Huey E, et al. *Frontotemporal degeneration, the next therapeutic frontier: Molecules and animal models for frontotemporal degeneration drug development. Alzheimers Dement.* 2012 (12): 01750-01755.
9. Andersson MK, Stahlberg A, Arvidsson Y. *The multifunctional FUS, EWS and TAF15 proto-oncoproteins show cell type-specific expression patterns and involvement in cell spreading and stress response. BMC Cell Biology* 2008; 9: 37.
10. Lee EB, Russ J, Jung H, et al. *Topography of FUS pathology distinguishes late-onset BIBD from aFTLD-U. Acta Neuropathol Commun.* 2013; 1(9): 1-11.
11. Ishigaki S, Masuda A, Fujioka Y. *Position-dependent FUS-RNA interactions regulate alternative splicing events and transcriptions. Sci Rep.* 2012 ;2: 529.
12. Dormann D, Madl T, Valori CF, Bentmann E. *Arginine methylation next to the PY-NLS modulates Transportin binding and nuclear import of FUS. EMBO J.* 2012; 31: 4258-4275.
13. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. *Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. Acta Neuropathol.* 2010;119: 1-4.
14. Armstrong RA, Gearing M, Bigio EH, et al. *Spatial patterns of FUS-immunoreactive neuronal cytoplasmic inclusions (NCI) in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID). J Neural Transm (Vienna).* 2011; 118(11) :1651-7.
15. Cairns NJ, Uryu K, Bigio EH, Mackenzie IR. *Alpha-Internexin aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. Acta Neuropathol.* 2004; 108: 213-223.
16. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. *The prevalence of frontotemporal dementia. Neurology* 2002; 58: 1615-1621.
17. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J. *Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. Arch Neurology* 2005; 62:925-930.
18. Josephs KA, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF. *Clinically undetected motor neuron disease in pathologically proven frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease. Arch Neurology* 2006; 63: 506-512.
19. Cairns NJ, Jaros E, Perry RH, Armstrong RA. *Temporal lobe pathology of human patients with neurofilament inclusion disease. Neurosci Lett.* 2004; 354: 245-247.
20. Armstrong RA, Kerty E, Skullerud K, Cairns NJ. *Neuropathological changes in ten cases of neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID): a study using alpha-internexin immunohistochemistry and principal components analysis (PCA). J Neural Transm.* 2006; 113: 1207-1215.
21. Armstrong RA, Lantos PL, Cairns NJ. *Spatial patterns of alpha-synuclein positive glial cytoplasmic inclusions in multiple system atrophy. Move Disord.* 2004; 19:109-112.
22. Armstrong RA, Cairns NJ. *Topography of alpha-internexin-positive neuronal aggregates in 10 patients with neuronal intermediate filament inclusion disease. Eur J Neurol.* 2006; 13: 528-532.
23. Lee EB, Russ J, Jung H, Elman LB. *Topography of FUS pathology distinguishes late-onset BIBD from aFTLD-U. Acta Neuropathol Commun.* 2013 9;1(9):1-11.
24. Liu MN, Lau CI, Lin CP. *Precision Medicine for Frontotemporal Dementia. Front Psychiatry* 2019; 10:75.
25. Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA. *Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. Brain* 2008 131:1282-93.
26. Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, Halliwell N, Robinson

- A, Davidson YS, Momeni P, Baborie A, Griffiths TD. The most common type of FTL D-FUS (aFTLD-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol.* 2011 122(1): 99-110.
27. Seilhean D, Bielle F, Plu I, Duyckaerts C. Frontotemporal lobar degeneration: diversity of FTL D lesions. *Rev Neurol (Paris).* 2013 Oct; 169(10): 786-92.
  28. Olney NT, Spina S2, Miller BL3. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* 2017 May; 35(2): 339-374.
  29. Mackenzie IR, Munoz DG, Kusaka H, Y. Distinct pathological subtypes of FTL D-FUS. *Acta Neuropathol.* 2011; 121(2): 207-18.
  30. Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T. Pathological features of FTL D-FUS in a Japanese population: analyses of nine cases. *J Neurol Sci.* 2013 15; 335(1-2): 89-95.
  31. Munoz DG, Neumann M, Kusaka H. FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 118(5) :617-27.
  32. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol.* 2008; 115(5) :561-75.
  33. Kawakami I, Kobayashi Z, Arai T, Yokota O. Chorea as a clinical feature of the basophilic inclusion body disease subtype of fused-in-sarcoma-associated frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun.* 2016; 4:36.
  34. Wharton SB, Verber NS, Wagner BE. Combined fused in sarcoma-positive (FUS+) basophilic inclusion body disease and atypical tauopathy presenting with an amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease (ALS/MND)-plus phenotype. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2019; 19.
  35. Buoli M, Serati M, Caldiroli A, Galimberti D. Pharmacological Management of Psychiatric Symptoms in Frontotemporal Dementia: A Systematic Review. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2017; 30(3): 162-169.
  36. Nardell M, Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2014; 29(2): 123-32.
  37. Buoli M, Dell'osso B, Bosi MF, Altamura C. Slow vs standard uptitration of paroxetine in the treatment of panic disorder: a prospective randomized trial. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010; 64(6): 612-619.