

| | | |
|--|--|---|
| e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i> | Medical Sciences Official website: www.medicisciences.com |  |
|--|--|---|

Posterior cortical atrophy: case report and review of literature

Brigita Klimbytė¹, Greta Pšemeneckienė², Vytautas Steponavičius¹

¹ *Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania*

² *Department of Neurology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas Lithuania*

Abstract

Introduction: Posterior cortical atrophy (PCA) is an atypical variant of Alzheimer's disease first described in 1988. The disease manifests as an early onset of visuo-perceptual impairment without any organic changes in the visual organs, when neurodegenerative pathology is detected in the posterior parts of the brain. The disease usually occurs in 50-65 years of age and accounts for ~ 5% of Alzheimer's disease cases.

Clinical case: This article reviews a clinical case of a patient with PCA which was diagnosed 5 years after the initial visual disturbances which were typical of the described disease. The diagnosis of Alzheimer's disease was complicated by an atypical clinical manifestation and a concomitant pathology.

Conclusion: This case suggests that, even with classical PCA symptoms, diagnosis may be delayed due to a focus on an ophthalmological cause and symptoms of affective disorders. Also, a correct diagnosis can be delayed by cerebrovascular disorders while organic affective disorders are suspected. Early neuropsychological assessment and more detailed neuroradiological examination would help to avoid these diagnostic errors.

Keywords: posterior type of Alzheimer's dementia, posterior cortical atrophy, visual agnosia.

Užpakalinės žievės atrofija: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga

Brigita Klimbytė¹, Greta Pšemeneckienė², Vytautas Steponavičius¹

¹ Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

² Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Neurologijos klinika, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Įvadas: Užpakalinės žievės atrofija (angl. Posterior cortical atrophy) - tai atipinis Alzheimerio ligos variantas pirmą kartą aprašytas 1988 m. Liga manifestuoja kaip anksti prasidėjęs erdvinio suvokimo sutrikimas, be organinių regos organų pokyčių, kai neurodegeneracinė patologija aptinkama užpakalinėse smegenų dalyse. Paprastai liga pasireiškia 50-65 gyvenimo metais ir sudaro ~5% Alzheimerio ligos atvejų.

Klinikinis atvejis: Šiame straipsnyje apžvelgiamas klinikinis atvejis, kai pacientei, sergančiai posterior tipo Alzheimerio liga, diagnozė buvo nustatyta praėjus 5-iems metams nuo pirmųjų regos sutrikimų, būdingų aprašomai ligai. Alzheimerio ligos diagnostika buvo apsunkinta dėl netipinės klinikinės manifestacijos ir gretutinė pacientės patologijos.

Išvados: šis atvejis rodo, kad, net ir esant klasikinei užpakalinės žievės atrofijos (angl. PCA) simptomatikai, diagnozė gali būti uždelsta dėl susitelkimo į oftalmologinės priežasties paiešką ir afektinių sutrikimų simptomatiką. Taip pat teisingą diagnozę atidėti gali galvos smegenų kraujotakos sutrikimai, įtariant organinius afektinius sutrikimus. Ankstyvas neuropsichologinis vertinimas bei detalesnis neuroradiologinis ištyrimas padėtų išvengti šių diagnostikos klaidų.

Raktiniai žodžiai: posterior tipo Alzheimerio liga, užpakalinės žievės atrofija, regos agnozija.

Įvadas

Pirmieji užpakalinės žievės atrofiją (angl. *Posterior cortical atrophy*, PCA) aprašė D. F. Benson, R. J. Davis, ir B. D. Snyder 1988 m. kaip atipinį Alzheimerio ligos (AL) variantą, kuris kliniškai manifestuoja kaip anksti prasidėjęs regos sutrikimų kompleksas be oftalmologinės disfunkcijos, kai neurodegeneracinė patologija aptinkama momeninėje-pakaušinėje skiltyse [1].

Pacientams vaizdinio erdvinio suvokimo sutrikimai pasireiškia daiktų agnozija, sutrikusia orientacija aplinkoje. Taip pat aprašomas sutrikęs aritmetinių veiksmų atlikimas, skaitymas ir rašymas. Vaizdinio suvokimo ir neuropsichiatriniai simptomai dažnai stebimi ir tada, kai ankstyvose ligos stadijose dar nėra pasireiškę kalbos, atminties ar kiti suvokimo sutrikimai [2,3].

PCA yra presenilinė AL forma, paprastai pasireiškianti 50–65 gyvenimo metais [4]. Daugėja duomenų, kad PCA sindromo priežastimi gali būti kitos neurodegeneracinės patologijos, tokios kaip prionų ligos, kortikobazalinė degeneracija, Lewy kūnelių demencija bei frontotemporalinė degeneracija [4,5,6,]. Vis dėl to, AL išlieka dominuojanti PCA etiologinė priežastis, vyraujanti 62-100% atvejų [4,5,7]. PCA buvo pripažinta kaip atipinė Alzheimerio ligos forma [9] literatūroje taip pat įvardijama kaip vizualinis AL variantas (angl. *visual variant of AD*). Yra duomenų, kad PCA yra nustatoma ~5% AL atvejų [15,16].

Dėl specifinio pažinimo funkcijų sutrikimo spektro ir atipinės eigos bei ribotų galimybių diagnozę patvirtinti objektyviais tyrimais, PCA išlieka diagnostiniu iššūkiu klinikinėje praktikoje.

Atvejo aprašymas

53-jų metų moteris, šeimos gydytojo siuntimu (MMSE 28b.) , kreipėsi gydytojo neurologo ir psichiatro konsultacijai dėl pablogėjusio regėjimo, atsiradusio sunkumo atlikti aritmetines ar kitas paprastas logines užduotis, pablogėjusios atminties, dėmesio koncentracijos, pažemintos nuotaikos.

Minėti nusiskundimai ėmė ryškėti laipsniškai kelerių metų bėgyje. Pacientė minėtus nusiskundimus siejo su nuolatinė įtampa bei patiriamu stresu. Židininės neurologinės bei ekstrapiramidinės simptomatikos nerasta. Oftalmologo nustatytas regos aštrumo susilpnėjimas: OD – 0,04 (c.c.) = 0,2; OS – 0,03 (c.c.) = 0,2; Akispūdis: OD – 18,9 mmHg, OS – 24,4 mmHg. Tiriant kinetinės perimetrijos metodu, nustatytas kairės akies koncentrinio tipo akiplėčio sutrikimas. Nustatyta miopija ir kairės akies glaukoma. Galvos smegenų vaizdiniuose tyrimuose (KT bei MRT) rasti saikūs, be aiškios lokalizacijos degeneraciniai pakitimai galvos smegenyse, kitų struktūrinių pakitimų nenustatyta. Ambulatoriškai buvo numatyta atlikti pažinimo funkcijų vertinimą, tačiau pacientė tyrimui neatvyko. Todėl, diagnozei patikslinti, vyraujant psichikos ir elgesio simptomatikai, konsultavusio psichiatro nukreipimu, buvo hospitalizuota į Psichiatrijos skyrių. Psichiatriinio ištyrimo metu stebėtas sulėtėjęs, nenuoseklus mąstymas, apatija, nerimas, dirglumas, emocijų labilumas, sutrikęs miegas. Būklė traktuota kaip sąlygota sunkaus depresijos epizodo ir to nulemtu lengvo pažinimo funkcijų sutrikimo (MMSE – 22 balai, laikrodžio piešimo testo neįvykdė dėl regos sutrikimo). Gydimui skirtas SSRI grupės antidepresantas (Citalopram 20mg/d.) ir BZD pagal poreikį. Rekomenduota vertinti pažinimo funkcijas po 6 mėn.

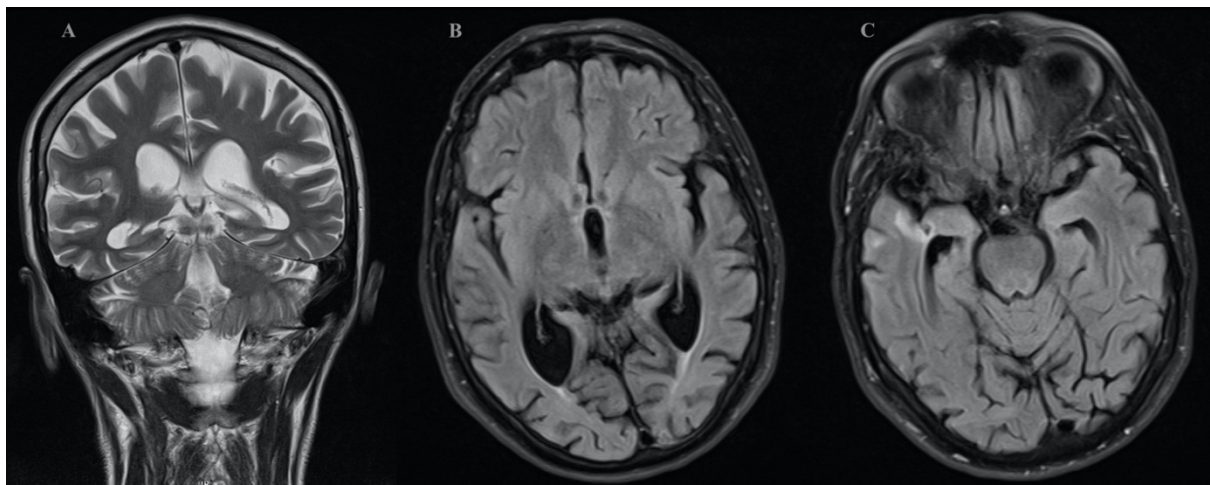
Praėjus 2 mėn. pacientė atvežta GMP dėl labai stipraus galvos skausmo kaktos srityje. Atlikus galvos smegenų kompiuterinę tomografiją rasta subarachnoidinė hemoragija. Atlikta kompiuterinė cerebrinė angiografija, nustatyta plyšusi dešiniuosios vidurinės smegenų arterijos, 3,1 x 2,8 cm dydžio, nukreipta lateraliai, aneurizma. Skubos tvarka atlikta osteoplastinė kraniotomija ir aneurizmos išjungimas klipsais. Pooperacinis periodas buvo sklandus, transkranijinės doplerografijos tyrimu kraujagyslių spazmo bei intrakranijinės hipertenzijos nenustatyta.

Po 2 mėn. pacientė atsiųsta psichiatru dėl sparčiai progresuojančių atminties bei regėjimo sutrikimų. Pacientės teigimu ypač blogai mato blizgančius daiktus taip pat nurodo nepasitikėjimą savimi, motyvacijos stygių. Atlikus kognityvinių funkcijų ištyrimą naudojant standartinius klausimynus (trumpąjį protinės būklės tyrimą (MMSE) , 10 žodžių testą ir kitus), pagal MMSE nustatyta 20 balų, Blessed'o demencijų skalę - 14 balų. Trumpalaikė mechaninė atmintis nusilpusi, fiksacinės atminties apimtis susiaurėjusi, įsiminimui būdinga plato kreivė. Informacijos perkėlimas į ilgalaike atmintį ženkliai sutrikęs. Orientacija laike dalinė, vietoje - pilna. Išryškėję dėmesio koncentracijos, skaičiavimo gebėjimų bei konstrukcinio prakšio sutrikimai. Kitų antrinėms demencijoms būdingų pakitimų kraujo ir kituose klinikinuose tyrimuose nebuvo. Nustatytas lengvas kognityvinis sutrikimas. Rekomenduota AKS kontrolė, oftalmologų stebėjimas dėl glaukomos, tęsti Citalopram 20 mg.

Dėl progresuojančio regos sutrikimo ir atminties susilpnėjimo pacientė pakartotinai tirta praėjus vieneriems metams. Pacientė hospitalizuota į Neurologijos skyrių detalesniam ištyrimui dėl subjektyvaus dvejinimosi akyse, sutrikusios orientacijos bei progresuojančios depresinės simptomatikos. Išsakė skundus, kad negali rasti daiktų savo kambaryje. Neurologinio ištyrimo metu nustatyta diplopija, simultanagnozija, aleksija, regos agnozija, ideomotorinė apraksija, erdvinio suvokimo sutrikimai. Emocinėje sferoje išlieka pažeminta nuotaika, emocijos prislopintos, kalba skurdi, susilpnėjusi perkėlimo funkcija. Psichiatro konsultacijos metu stebėtas lėtas, klampus, žemo produktyvumo, stokojantis nuoseklumo mąstymas, susiaurėjusi fiksacinė atmintis. Nustatytas koncentrinio tipo akiplėčio defektas kairėje bei, labiau iš medialinės pusės, dešinėje. Įtariamą centrinės kilmės aklumas ir regos nervo atrofija. Atlikus regos sukeltųjų potencialų tyrimą patologija neaptikta. Atlikus neuropsichologinius tyrimus nustatyta 17 balų pagal trumpąjį protinės būklės testą (MMSE) (vidutinio sunkumo pažintinių funkcijų sutrikimas), bei 11,5 balai Blessed'o demencijos skalėje. Atliktoje galvos smegenų MRT (1 pav.) rasti nedidelės apimties glioziniai pakitimai dešinėje. Remiantis vyraujančia psichikos ir elgesio simptomatika, nustatytas kognityvinių funkcijų blogėjimas, kuris buvo vertintas kaip pseudodemencija.

Praėjus 2 metams regėjimas, atminties, orientacijos, kalbos sutrikimas ryškėja. Pacientė pati negali pavalgyti, apsirengti, greitai pavargsta, labai greitai susijaudina, negali sutelkti dėmesio. Paprašyta nepataiko ranka į šviesos šaltinį. Atliktas psichologinis ištyrimas, kurio metu nustatytas fiksacinės atminties susiaurėjimas, žema įsiminimo kreivė, apsunkintas naujai išmoktos informacijos perkėlimas į ilgalaikę atmintį. MMSE 12b, tačiau kokybišką tyrimo atlikimą riboja sutrikusi rega, Blessedo skalė 16,5 balų (vidutinis pablogėjimas). Nustatyta demencija, sergant anksti prasidėjusia Alzheimerio liga. Pozitronų emisijos tomografijos

su fluorodeoksigliukoze (PET-FDG) tyrimu nustatyti išreikšto hipometabolizmo plotai abiejuose smegenų pusrutuliuose, apimantys parietalines skiltis ir temporalinių skilčių užpakalines dalis. Mažiau išreikštas hipometabolizmas okcipitalinėse skiltyse su išlikusiu, tačiau sumažėjusiu metabolizmu regimojoje žievėje. Galiausiai, remiantis kognityvinio sutrikimo profiliu ir jo dinamika, PET tyrimo duomenimis, ekskludavus kitas antrinių demencijų galimas priežastis, diagnozuota Alzheimerio liga, užpakalinio tipo žievinės atrofijos variantas, su vidutinio sunkumo demencija.



1 pav. Galvos smegenų MRT tyrimas praėjus 4 metams nuo simptomų pradžios. A - T2W koronarinis pjūvis, B, C – T2W/FLAIR aksialinis pjūvis.

1 lentelė. Užpakalinės žievės atrofijos diagnostiniai kriterijai (modifikuota pagal Tang–Wei [17]).

| |
|--|
| Pagrindiniai požymiai: |
| Regos sutrikimai, kai nėra oftalmologinių ar smegenų (insulto, navikų) pažeidimų, kurie galėtų paaiškinti simptomus |
| Neaiškios kilmės, progresuojantis regos sutrikimas |
| Nėra parkinsonizmo, haliucinacijų. Reliatyvus anterogradinės atminties ir supratimo išsaugojimas ankstyvose stadijose (diferencijuoti tarp Lewy kūnelių demencijos ir Alzheimerio ligos) |
| Simultanagnozija, optinė ataksija, okulinė apraksija, konstrukcinė dispraksija, regos lauko defektai, erdvinė dezorientacija ir Gerstmann'o sindromo požymiai |
| Papildomi požymiai: |
| Presenilinė simptomų pradžia, aleksija, apraksija (ideomotorinė, apsirengimo), prosopagnozija |
| Momeninės ir/ar pakaušinės žievės deficitas neuropsichologiniame ištyrime |
| Momeninės ir/ar pakaušinės žievės (židininis ar asimetrinis) deficitas struktūriniuose ar funkciniuose neuroradiologiniuose tyrimuose. |

Diskusija

Atipinė Alzheimerio ligos eiga būna 6-14% klinikinių atvejų ir paprastai prasideda anksčiau nei tipinės eigos Alzheimerio liga, bei pasireiškia kaktinių skilčių kognityvine disfunkcija, o ne epizodinės atminties sutrikimu, kuris būdingesnis vėlesnėms ligos stadijoms [1,3,9-14].

Retrogradiškai vertinant galima pastebėti, kad klinikiniai simptomai, pasireiškę pacientei, buvo tipiškai užpakalinės žievės atrofijai sergant posterior tipo Alzheimerio liga [17], tačiau galutinės diagnozės nustatymas užtruko ilgą laiką dėl susikoncentravimo į oftalmologinės organinės priežasties paiešką ir Alzheimerio liga buvo nustatyta praėjus 5 metams nuo regos sutrikimų ir afektinės simptomatikos pradžios. Nors liga prasidėjo klasikiniais regos sutrikimais be aiškios organinės priežasties, tačiau kartu buvę afektiniai sutrikimai dar labiau apsunkino diagnostiką. Šiuo metu yra nustatyti užpakalinės žievės atrofijos diagnostikos kriterijai, pateikti 1 lentelėje [17].

Kadangi regos sutrikimams diagnozuoti nebuvo rasta oftalmologinė priežastis, paaiškinanti pacientės nusiskundimus, o lydintys afektiniai sutrikimai išryškėjo pacientei patiriant sunkumus darbe, būklė buvo traktuota kaip sąlygota sunkaus depresijos epizodo ir to nulemtu lengvo pažinimo funkcijų sutrikimo. Atlikus galvos smegenų magnetinio rezonanso tomografiją ir neradus pakitimų, galinčių patvirtinti neurodegeneracinį arba demielinizuojantį susirgimą, šios diagnozės buvo ekskliudotos. Vėliau sekęs sunkus depresijos epizodas maskavo demencijos diagnozę, dėl galimai kartu su depresija buvusio kognityvinio pablogėjimo. Nors psichiatriniai simptomai sergant PCA literatūroje nėra plačiai aprašyti bei išskirti nuo tipinės AL, pacientei pasireiškę simptomai galėtų būti traktuojami kaip PCA ar ankstyvos eigos AL požymiai. 75% AL pacientų pasireiškia elgesio, emocijų sutrikimai bei kitokia neuropsichiatrine simptomatika [21]. Šių simptomų spektras gana platus, tačiau literatūroje dažniausiai minimi kludiesiai, apatija, dirglumas, haliucinacijos, agresyvumas, depresija, nerimas, miego bei valgymo sutrikimai [22]. Įvairiuose tyrimuose nėra pastebėta reikšmingo neuropsichiatrinio profilio simptomų skirtumo tarp PCA ir tipinės AL. Vis dėl to, tiriant PCA pacientus, buvo pastebėti 4 dažniausiai pasireiškiantys neuropsichiatriniai simptomai: depresija, dirglumas, nerimas ir apatija.

[23] Visi šie simptomai pasireiškė pacientei ir kognityvinių bei regos sutrikimų fone galėjo būti traktuojami kaip PCA simptomai.

Ligos eigoje pacientei pasireiškė simultanagnozija, aleksija, regos agnozija, ideomotorinė apraksija, erdvinio suvokimo sutrikimai. Skaitymo sutrikimas yra vienas dažniausių simptomų tarp sergančių PCA. Šis sutrikimas nustatomas apie 80% pacientų, sergančių posterior tipo Alzheimerio liga [24]. Tačiau literatūroje yra aprašyta atvejų, kuomet pacientų skaitymo sugebėjimas nėra sutrikęs, nors yra išreikštas platus regos sutrikimas [25]. Manoma, kad skaitymo sutrikimas atsiranda dėl simultagnozijos, okulinės apraksijos bei, galimai, dėl homoniminio akipločio defekto [26]. Regos lauko defektas vis dar išlieka kontraversiška tema užpakalinės žievės atrofijos diagnostikoje dėl pacientų dėmesio sutrikimų ir galimos optinės apraksijos. Kaip bebūtų, homoniminė hemianopsija arba kvadrantopsija yra nustatoma beveik 50% PCA atvejų. Tikėtina, kad apatiniai kvadrantai yra dažniau pažeidžiami, kai PCA etiologinė priežastis yra Alzheimerio liga [26]. Andrade ir kiti autoriai nurodo, kad pusinis neigimas (angl. *neglect*) dažnai pasireiškia užpakalinės žievės atrofijos pacientams. Neuroradiologiniais tyrimais patvirtinta, kad kairiosios pusės neglektas yra susijęs su momeninės-smilkininės skilčių bei priešskaitinės srities žievės atrofija ir hipoperfuzija [27].

Vidutinis amžius, kuomet pasireiškia pirmieji užpakalinės žievės atrofijos simptomai yra mažesnis, nei klasikinės Alzheimerio ligos atveju [18]. Yra aprašyta atvejų, kuomet liga prasidėjo 40 ir 85 metų amžiaus pacientams, tačiau liga dažniausiai prasideda nuo 50 iki 60 metų [18,19]. Beveik visi literatūroje minimi užpakalinės žievės atrofijos atvejai yra sporadiniai. Yra atvejų, kuomet atipine Alzheimerio liga sergančiųjų pacientų šeimos anamnezėje yra užfiksuota kitos formos vėlai prasidėjusi demencija, išskyrus Otsuki publikuotame klinikiniame dviejų seserų atvejyje, kuomet vienai iš seserų kliniškai manifestavus užpakalinės žievės atrofijai, kitai buvo rasti atrofiniai pakitimai užpakalinėse smegenų skiltyse [20].

Pacientės ligos eigoje įvykęs dešinėsios vidurinės smegenų arterijos aneurizmos plyšimas vedė prie organinės depresijos diagnozės, o dinamikoje ryškėjantis kognityvinių funkcijų

pablogėjimas sąlygotas afektinės simptomatikos buvo vertinamas kaip pseudodemencija. Tik praėjus 5 m. nuo pirmųjų regos sutrikimų pasireiškimo, kuomet MMSE balų įvertis sumažėjo iki 12 balų, kliniškai buvo nustatytas demencijos sindromas, atliktas pozitronų emisijos tomografijos tyrimas. Jo metu rasti abiejuose smegenų pusrutuliuose išreikšti hipometabolizmo plotai, būdingi pažengusiai posterior tipo Alzheimerio ligai.

Yra labai nedaug klinikinių duomenų apie užpakalinės žievės atrofijos gydymą. Įprastai pacientai, kurie serga posterior tipo Alzheimerio liga, yra gydomi cholinesterazės inhibitoriais, kaip tipinės AL metu, tačiau nėra klinikinių įrodymų apie cholinesterazės inhibitorių efektyvumą gydant užpakalinės žievės atrofiją [17]. Jungtinės Karalystės gydytojas neurologas McMonagle aprašė savo patirtį gydant Donepeziliu (cholinesterazės inhib.) 10 pacientų sergančių užpakaline žievės atrofija. Tyrimo metu pacientams pagerėjo kognityvinės funkcijos, tačiau vizualinių funkcijų pagerėjimo nebuvo stebima [21].

Išvados

Šis klinikinis atvejis rodo, kad net ir pacientų, turinčių tipiską užpakalinės žievės atrofijos regos sutrikimų simptomatiką, diagnostika gali užsitęsti dėl susitelkimo į regos sutrikimo oftalmologinės priežasties paiešką bei afektinės simptomatikos pagrindą. Kiekvienu atveju, kuomet pacientui pasireiškia regos sutrikimai be tiesioginės oftalmologinės priežasties, blogėja kognityvinės funkcijos, MRT tyrime nepakanka duomenų už demencijos diagnozę, reikėtų apsvarstyti netipinės eigos Alzheimerio ligos variantą. Įprasti rutininiai neuropsichologiniai testai taikomi AL diagnostikoje yra nepakankamai jautrūs kaktinių bei užpakalinių skilčių kognityvinių sutrikimų diagnostikai, todėl ankstyvas išplėstinis neuropsichologinis vertinimas bei detalesnis neuroradiologinis ištyrimas itin vertingi atipinių AL formų ir kitų neurodegeneracinių ligų diagnostikoje.

Literatūros šaltiniai

1. Benson, D. F., Davis, R. J., Snyder, B. D. Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*. (1988) 45, 789–793.
2. Suárez-González A, Crutch SJ, Franco-Macías E, Gil-Néciga E. Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychol Neuro*. 2015 29:65–71.
3. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol*. 2012 11:170–8.
4. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2004 ;63(7):1168–74.
5. Renner JA, Burns JM, Hou CE, McKeel DW Jr, Storandt M, Morris JC. Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series. *Neurology* 2004 63:1175–80.
6. Caroppo P, Belin C, Grabli D, Maillet D, De SA, Migliaccio R, et al. Posterior cortical atrophy as an extreme phenotype of GRN mutations. *JAMA Neurol* 2015 72:224–8.
7. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007 130:2636–45.
8. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014 13:614–29.
9. Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et al. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000 123:484–98.
10. Ross S, Graham N, Stuart-Green L, et al. Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 61:388–95.
11. Berthier ML, Leiguarda R, Starkstein SE, et al. Alzheimer's disease in a patient with posterior cortical atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 54:1110–11.
12. Victoroff J, Ross GW, Benson DF, et al. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1994 51:269–74.
13. Freedman L, Selchen DH, Black SE, et al. Posterior cortical dementia with alexia: neurobehavioural, MRI, and PET findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 54:443–8.
14. Greene JD, Patterson K, Xuereb J, et al. Alzheimer disease and nonfluent progressive aphasia. *Arch Neurol* 1996 53:1072–8.
15. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Lendon CL, Richardson AM, Varma A, Neary D, Mann D. Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*. 2007 43(7):835–845.
16. Koedam EL, Lauffer V, van der Vlies AE, van der Flier WM, Scheltens P, Pijnenburg YA. Early versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(4):1401–1408.
17. Reñé R, Muñoz S, Campdelacreu J, Gascon-Bayarri J, Rico I, Juncadella M et al. Complex Visual Manifestations of Posterior Cortical Atrophy. 2012.
18. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2006 66:331–338.
19. Delgado C, Donoso A. Atrofia cortical posterior. *Rev Méd Chile*. 2009 137:1482–1487.
20. Otsuki M, Soma Y, Tanaka M, Tanaka K, Tanno Y, Uesugi Y, Tsuji S. Familial posterior cortical atrophy with visual agnosia and Balint's syndrome. *No To Shinkei*. 1995 47:1185–1190.
21. Canevelli, M, Cesari, M, Lucchini, F. Need to recalibrate research outcomes in Alzheimer's disease: focus on neuropsychiatric symptoms. *J Am Geriatr Soc*. 2017 65(9):2071–2073.
22. Kiely, KM, Mortby, ME, Anstey, KJ. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and

without a neurocognitive disorder. *Int Psychogeriatr.* 2017 20:1–12.

23. Suárez-González A., Sebastian J. Crutch SJ, Franco-Macías E., Gil-Néciga, E. Neuropsychiatric Symptoms in Posterior Cortical Atrophy and Alzheimer Disease.

24. Borruat F. Posterior Cortical Atrophy: Review of the Recent Literature. 2013.

25. Yong KXX, Warren JD, Warrington EK, Crutch SJ. Intact reading in patients with profound early visual dysfunction. *Cortex.* 2013

26. Maia da Silva M, Millington R, Bridge H, James-Galton M, Plant G. Visual Dysfunction in Posterior Cortical Atrophy. 2017.

27. Andrade K, Samri D, Sarazin M, et al. Visual neglect in posterior cortical atrophy. *BMC Neurol.* 2010.