



박 희 경

인제대학교 일산백병원 신경과

Recent Updates in Movement Disorders

Hee Kyung Park, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University Ilsan-Paik Hospital, Goyang, Korea

This review will provide recent updates focusing on dystonia and corticobasal degeneration. Based on the recent progress in the genetics, neuroimaging, and neurophysiologic studies, the concept of movement disorders is continuously been changing. The first part briefly covers the new classification of dystonia and recent findings about GNAL mutation as an important cause of primary dystonia. In the second part, the clinical features and genetic causes of corticobasal syndrome, as well the new diagnostic criteria of corticobasal degeneration will be recapitulated.

서 론

이상운동질환 분야는 임상적 최종 진단과 병리학적 진단이 일치하지 않은 경우가 많다. 따라서 민감도와 특이도가 높은 임상적 진단 기준을 찾고자 지속적인 노력을 기울이고 있다. 또한 유전학과 뇌영상 기법의 발전에 힘입어, 운동 질환분야의 연구는 역동적으로 변화하고 있다. 첫째로, 최근에 발표된 근긴장 이상증(dystonia)의 진단 기준과 분류 기준에 대해 알아본다. 또한, dystonia에서 최근에 밝혀진 유전자 이상을 살펴 보고, 이러한 발견이 질환의 이해에 어떠한 영향을 미치는지 이해한다. 두 번째로, corticobasal syndrome에 있어서 영상 진단, 유전자 분석, 병리 소견 분석 등을 통해 새로이 밝혀진 내용을 알아 보고, corticobasal degeneration의 새롭게 제시된 진단 기준을 살펴보기로 한다.

Hee Kyung Park, MD, PhD

Department of Neurology, Inje University, Ilsan-Paik Hospital,
Juhwa-ro 170, Ilsanseo-gu, Goyang, Korea
Tel: +82-31-910-7275, FAX: +82-31-910-7368
E-mail: heekyungpark@paik.ac.kr

본 론

1. Dystonia의 최신 지견 (Recent updates on the classification and definition of dystonia)

1) 정의와 분류(Definition and classification)

1984년 Dystonia Medical Research Council에서는, dystonia “of sustained muscle contractions, frequently causing twisting and repetitive movements, of abnormal postures.”로 정의하였다.¹ 이 정의는 현재까지도 많이 쓰여지고 있지만, 몇 가지 단점이 있다. 이 정의의 표현 중에서 “sustained muscle contractions”이라는 문구는 dystonia의 하나의 특정 양상을 의미하지만, 덜 지속적인 양상을 보이는 증상을 배제할 우려가 있다. Blepharospasm의 경우에는 비연속적이고 불규칙하게 나타나므로 이러한 정의에 잘 부합하지 못할 수 있다. 두 번째로, “abnormal postures”를 구체적으로 묘사하지 않음으로써 spasmodic, tonic, dynamic or fixed 등의 여러 종류의 자세 변화를 의미할 수 있었다. 세 번째로, 1984년의 정의에 따르면, 비정상적인 운동 패턴과 overflow를 강조하지 않았을 뿐 아니라, dystonia와 혼동이 될 수 있는 다른

운동 질환들을 배제하지 않았다. 따라서 2013년 Consensus Committee는 dystonia의 정의를 아래와 같이 새로이 제시하였다.²

“Dystonia is a movement disorder characterized by sustained or intermittent muscle contractions causing abnormal, often repetitive, movements, postures, or both. Dystonic movements are typically patterned, twisting, and may be tremulous. Dystonia is often initiated or worsened by voluntary action and associated with overflow muscle activation.”

Dystonia와 연관된 운동 현상들에는 voluntary action, dystonic tremor, overflow, mirror dystonia가 있고 dystonia가 감소되는 것을 보이는 현상으로 sensory tricks 또는 gestures antagonistes가 있다.²

이전에 사용되던 Dystonia의 분류 기준은 원인, 발병 나이, 증상의 분포였다. 이번에 새로인 제시된 분류 기준은 임상 양상, 원인의 두 가지의 큰 축을 제시하였다.² 이후 이 두 가지를 조합할 경우, 훨씬 더 효과적인 정보를 얻을 수 있을 것으로 기대했다. 첫 번째 축인 임상 양상에 따른 분류는 발병 나이, 증상의 분포, 시간적 패턴, 연관 증상에 따라 다시 세분화하였다. 발병 나이(age at onset)는 infancy (출생-2년), childhood (3-12년), adolescence (13-20년), early adulthood (21-40년), late adulthood (>40년)으로 세분화하였다. 증상의 분포는 focal, segmental, multifocal, generalized, hemidystonia로 분류하였고, 시간적 패턴(temporal pattern)은 질병의 진행 경과에 따라, 증상 변동성에 따라 세분화하였다. 연관 증상의 유무에 따라 isolated dystonia와 combined dystonia를 구분하였고 isolated dystonia에는 tremor가 같이 동반될 수 있다. 두번째 축인 원인에 따른 분류는 확인 가능한 병변의 변화 여부와 유전 양상이 중요하다. 원인에 따라 분류할 때, nervous system pathology, inherited or acquired, idiopathic 으로 구분한다. 육안으로나 현미경으로나, 또한 분자 수준에서 퇴행성 변화의 존재는 dystonia를 퇴행성과 비퇴행성으로 구분할 수 있게 해 줄 것이다. 선천적 dystonia는 상염색체 우성유전, 상염색체 열성유전, X-연관 열성 유전, 미토콘드리아의 유전 이상들에 의한 dystonia가 포함되는 반면, 후천적 dystonia는 뇌의 외상, 감염, 약물, 독성 물질, 혈관성 손상, 종양 등의 알려진 원인들이 있다. 원인미상의 dystonia의 경우, 향후 유전 연구의 발전과 함께 inherited dystonia로 재분류될 수 있을 것이다.

2) 유전적 원인

Monogenic dystonia를 isolated dystonia와 combined dystonia로 분류할때, isolated dystonia에는 DYT1 (*Tor1A*), DYT2, DYT4 (*TUBB4*), DYT6 (*THAP1*), DYT7, DYT13, DYT17, DYT21, DYT23 (*CIZ1*), DYT24 (*ANO3*), DYT25 (*GNAL*)이 있고, combined dystonia는 다시 persistent (DYT2 (*TAF1*), DYT5 (*GCHI*, *TH*), DYT11 (*SGCE*), DYT12 (*ATPIA3*), DYT15, DYT16 (*PRKRA*))와 paroxysmal (DYT8 (*PNKD*), DYT10 (*PRRT2*), DYT18 (*SLC2A1*), DYT19, DYT20)로 분류할 수 있다. 현재까지 확인된 gene은 DYT1, DYT4, DYT5, DYT6, DYT 8, DYT10, DYT11, DYT12, DYT16, DYT18, DYT25이다.³ 향후 분자유전학이 더 발전하면서, 더 많은 유전자가 확인될 것으로 예측된다. 이 중에서도 DYT25 (*GNAL*)에 대해 언급하고자 한다.

GNAL 유전자는 18번 염색체의 단완에 위치하며, 유럽계와 아프리카계 미국인 환자에서 상염색체 우성 유전을 하는 primary torsion dystonia의 원인으로 알려졌다.^{4,5} 최근 독일과 일본 환자에서도 pathogenic mutation이 확인된 바 있다.⁶ 이 유전자는 G protein (guanine nucleotide binding protein)의 α subunit (α -activating activity polypeptide)의 olfactory type을 암호화하는 역할을 한다.⁴ $G_{\alpha_{olf}}$ subunit은 특히 striatum에 풍부하게 분포하고 도파민 D1 receptors와 adenosine A_2A receptors에 연결된다.⁴ 또한 후각 신호 전달과 관련이 있다.⁷

유전자 이상이 있을 경우, 평균 발병 연령이 31.3세이다. 진찰했을 때, 93%에서 cervical dystonia를 관찰할 수 있으며, cranial involvement도 57%에서, speech involvement도 44%에서 관찰할 수 있다.^{4,5} 현재까지 primary torsion dystonia의 원인 유전자로는 DYT1 (*TOR1A*), DYT6 (*THAP1*), *CIZ1*,⁸ *ANO3*,⁹ *TUBB4*,¹⁰ *GNAL*⁴이 있다. 후각신호전달과 관련이 있는 유전자임에도 불구하고, 아직까지 Parkinson's disease and hyposmia 환자에서는 이 유전자 이상이 발견되지 않았다.⁶

2. Corticobasal degeneration

1) Corticobasal degeneration에서 관찰되는 임상 증상들의 특징

현재까지는 CBD의 진단에 특이도가 높은, 신경 영상검사 또는 혈액이나 뇌척수액을 이용한 생체지표가 없다. 따라서, 임상적으로 corticobasal degeneration이 의심되는 환자에

서 pathologic diagnosis는 Alzheimer's disease (AD), progressive supranuclear palsy (PSP), corticobasal degeneration (CBD), frontotemporal lobar degeneration (FTLD) 등으로 다양하다.¹¹⁻¹³ 분명한 것은 tau pathology일 가능성은 약 80%로 높지만, corticobasal syndrome (CBS)를 보이는 환자가 병리학적 진단이 CBD일 가능성이 25% 정도로 낮다.¹² 병리 진단상 PSP인 환자 중 임상적으로 CBS인 환자와 Richardson's syndrome 환자를 비교하였을 때, 양 군간 전체 tau load는 차이가 없었으나 cortical tau load는 CBS를 보인 PSP 환자에서 약 3배 많았고, basal ganglia tau load는 Richardson's syndrome을 보인 PSP 환자에서 많았다.¹⁴ CBS는 cortical tau load가 높고, 임상적으로도 cortical symptoms을 보이기에 때문에 cortical variant PSP라고 불리기도 한다.¹⁵ 임상적으로, 질병의 초기에 vertical saccades의 slowness를 보이고, 초기 1년에 fall을 보인 경우에는 PSP pathology를 시사한다.¹⁴ CBS이지만 CBD pathology를 보인 경우에는 slow vertical saccades나 early falls 이 훨씬 드물었다.¹² 최근 anterior corpus callosum atrophy가 PSP에 비해 CBD에서 뚜렷한 특징이 보고되었다. 이러한 소견은 CBD-CBS와 CBD-Richardson's syndrome 두 군에서 PSP-Richardson's syndrome과 비교할 때 차이가 뚜렷하였다.¹⁶ Axial MRI의 midbrain atrophy는 CBD 환자에서도 약 67%에서 관찰할 수 있는데 반해 sagittal image에서 보이는 hummingbird sign은 PSP pathology에 훨씬 특이도가 높다. 즉, midbrain atrophy는 PSP phenotype을 의미할 수는 있지만, hummingbird sign이 없을 경우, PSP pathology를 의미하지는 않는다고 할 수 있다.¹⁷ 2003년 처음으로 진행형비유창성실어증 환자로 시작한 PSP환자가 보고된 이래로,¹⁸ case series 들이 잇따라 보고되었다.^{11,19} 처음 증상 발현시 파킨슨증상이 없으면서 말 실행증(apraxia of speech) 또는 비유창성 실어증 (nonfluent aphasia)로 시작하여, 최종 병리 진단이 PSP 또는 CBD인 경우들이 확인되면서^{11,19-21} speech or language impairment로 시작하는 CBD도 하나의 임상 양상으로 인정되었다.^{11,22} Corticobasal syndrome으로 임상적으로 진단하였지만 최종 병리 소견이 AD인 경우를 분석해 보았을 때 다음과 같은 특징들이 있었다. 첫 3년 이내에 myoclonus가 관찰되고, 질병의 초기에 episodic memory complaints가 있었고, 평균 이환 기간이 9년으로 평균 6년인 CBD에 비해 길었다. CBD-CBS가 발병 연령이 평균 69세인데 반해 AD-CBS는 55세로 더 어렸다.^{12,23} 또한, 뇌영상 소견에서 차이를 보였는데, AD-CBS는 hippocampal atrophy를 포함해 temporo-parietal atro-

phy가 뚜렷하였고,²⁴ amyloid positron emission tomography (PET)에서는 PiB 섭취가 증가되었다.²³ 이에 반해 CBD-CBS는 MRI상 focal atrophy를 보이고, amyloid PET 영상에서도 대개 섭취 증가를 보이지 않았다.²³

CBS환자에서 가족력이 있다면, 유전적 원인으로 *MAPT*,^{25,26} *PGRN*,²⁷ *C9ORF72*,^{28,29} *LRRK2*를³⁰ 고려해 볼 수 있다. CBS의 risk alleles로는 *MAPT*의 A152T 변이,³¹ H1/H1 haplotype³² 이 있으며, 증례보고들은 *Fus*,³³ *TDP-43*,³³ *CSFIR*,³⁴ *SCA8*³⁵ 등과 관련성을 보고한 바 있다. 이차적 원인에 의한 CBS는 cerebrovascular disease,³⁶ sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD)³⁷ 에서 보고되었고, 이외에도 드문 증례 보고로, neurosyphilis,³⁸ antiphospholipid syndrome,³⁹ Fahr's disease,⁴⁰ leukodystrophies,⁴¹ cerebrotendinous Xanthomatosis⁴² 등이 있다.

*C9ORF72*의 repeat expansion은 9번 염색체에 위치하고 2011년 처음 Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia (ALS-FTD) 가계의 중요한 원인 유전자로 확인되었다.^{43,44} 이후 많은 연구들이 진행되면서, 이 유전자와 관련된 임상 표현형이 더 다양하다는 것이 알려졌다. 이 유전자와 관련된 임상 양상으로는 FTD, ALS 뿐만 아니라, AD에서도 발견되고 parkinsonism,²⁹ Huntington's disease phenocopies,⁴⁵ corticobasal syndrome²⁸ 등과의 관련성도 보고되었다. 덴마크에서 보고된 CBS환자에서 이 유전자 이상이 보고되었고, 임상 진단이 ALS with CBS, ALS with PSP에서⁴⁶ 보고된 바 있다. 더 나아가 *C9ORF72*유전자 이상이 있는 환자들에서 다양한 운동 증상을 보이는데, Chorea, dystonia, myoclonus, tremor 등이 관찰되고 akinetic-rigid type 의 parkinsonism 이 관찰된다. *C9ORF72*의 이상이 있을 경우 파킨슨증상의 동반은 약 25% 정도로 보고되고 있는데 반해, CBS는 덜 흔하게 보고된다.

2) 새로운 진단 기준

Corticobasal degeneration (CBD)의 이전 진단 기준에 따른 경우, 실제 병리 소견에서 CBD를 진단하는 경우는 약 50% 정도이다.¹³ 또한 최근, 많은 행동 증상들이 CBD의 중요한 특징임이 밝혀지고, dementia가 exclusion해야 하는 특징이 아니고 질환의 초기 증상이면서 두드러진 증상인 경우가 많음이 알려졌다. 따라서 행동신경학, 신경심리학, 운동질환 전문가들의 국제적인 협력을 통해, brain banks에서 확진된 CBD 증례들의 임상 보고 및, 실제 brain banks의 자료 분석을 하였다. 이 자료를 바탕으로 하여 CBD의 병리 소견과 연

관된 주요한 네 가지 임상 양상을 제시하였다.⁴⁷ 첫 번째는 corticobasal syndrome이다. Corticobasal syndrome (CBS)의 중요한 증상으로는 (1) 사지의 경축(rigidity) 혹은 운동불능증(akinesia), (2) 사지의 근긴장이상(dystonia), (3) 사지의 근간대경련(myoclonus), (4) 구강불 또는 사지 실행증(orobuccal or limb apraxia), (5) 피질감각소실(cortical sensory deficit), (6) 통제불능 사지 현상(alien limb phenomena)가 있다. 이 중에서 possible CBS는 (1)-(3) 중에서 한 가지 증상과 (4)-(6) 중에서 한 가지 증상이 있으면서 증상이 비대칭일 수 있고, 아닐 수 있다. Possible CBS는 증상의 차이가 양쪽의 차이가 뚜렷해야 하고 (1)-(3) 중에서 두 가지 증상과 (4)-(6) 중에서 2가지 증상이 있어야 한다. 두 번째부터 네 번째의 임상양상은, 이전의 진단기준에서 포함되지 않았던 세 가지의 새로운 임상양상이다. 두 번째의 임상 양상은, frontal behavioral-spatial syndrome이다. 이는 실행기능 이상(executive dysfunction), 행동 변화 또는 성격 변화(behavioral or personality changes), 시공간 기능이상(visuospatial deficits) 중 두 가지 이상이 있을 때를 의미한다. 세 번째의 임상 양상은, 일차성 진행성 실어증(primary progressive aphasia, PPA)의 비유창성/비문법 아형(nonfluent/agrammatic variant)이다. 힘들게 말하면서 문법에 맞지 않는 발화를 하면서 동시에 다음 두 가지 중 한 가지는 동시에 존재해야 한다. 하나는 상대적으로, 하나의 단어에 대한 의미 이해는 보존되어 있으면서, 문법, 문장에 대한 이해가 저하되어 있는 것이고, 다른 하나는 말 실행증(apraxia of speech)이다. 마지막으로 진행핵상마비증후군(progressive supranuclear palsy, PSP)이다. 5가지 임상 양상 중 3가지를 만족할 경우 진행핵상마비증후군이라고 한다. 5가지는 (1) 축성 또는 대칭적 사지 경축 또는 운동불능증(axial or symmetric limb rigidity or akinesia), (2) 자세 불안정 또는 낙상(postural instability or falls), (3) 요실금, (4) 행동변화, (5) 핵상 수직 안구운동 마비 또는 수직 신속보기(vertical saccades)에서 속도감소이다. Probable sporadic CBD의 임상 연구 기준은 이러한 변화가 서서히 발생하고 서서히 진행하며, 최소 1년 이상 경과를 보이고, 50세 이상에서 발병한다. 가족력이 있을 경우와 타우와 관련된 유전자 이상이 알려져 있는 경우에는 제외한다. 임상양상은 probable CBS 또는 적어도 하나의 CBS의 증상이 있으면서 frontal behavioral-spatial syndrome 또는 nonfluent/agrammatic variant of PPA를 보이는 것이다. Possible CBD에 대한 임상적 기준은 임상연구 기준과 달리 발병연령에 대한 제한이 없고, 가족력과 유전자 이상이 있어도 배제하

지 않는 것과 함께 임상 양상에 대한 기준이 더 관대하다. Possible CBD에 대한 임상적 기준에서 인정하는 임상양상은 (1) possible CBS, 또는 (2) frontal behavioral-spatial syndrome 또는 nonfluent/agrammatic variant of PPA, (3) PSP syndrome과 동시에 적어도 하나의 CBS증상 ((2)에서 (6)중의 하나)이다. 2014년 초에 발표된 validation study에 의하면, 새로운 진단 기준이 CBD의 임상 양상을 더 넓게 볼 수 있도록 기여하긴 했지만, 진단의 특이도에 있어서는 변화가 없었다.⁴⁸

결 론

지금까지 살펴본 바와 같이, 최근에 dystonia의 새로운 진단과 분류를 정립함으로써, 이전의 진단과 분류가 갖는 단점을 보완하였다. Dystonia는 유전학의 발달이 특히 중요한 분야이고, 최근에 발견된 *GNAL* 유전자 역시 primary dystonia의 중요한 원인 유전자로 알려졌다. Corticobasal syndrome의 임상 양상을 보이는 원인 질환들이 다양함을 살펴 보았고, 임상적 특징으로 병리 소견을 잘 예측하기 위한 소견들을 알아보았다. 마지막으로 corticobasal denegeration의 새로운 진단 기준을 알아보았다. 이상 운동 질환은 정확한 임상 양상 분석, 뇌영상 분석, 유전 분석, 병리 소견이 모두 중요하며, 최근 이러한 분야에서의 괄목할만한 발전을 통해, 매우 역동적으로 변화하고 있다. 향후, 지식의 발전에 힘입어, disease-modifying therapy에 한 발 더 다가설 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. Fahn S. Concept and classification of dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:1-8.
2. Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, DeLong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. *Mov Disord* 2013;28:863-873.
3. Morgante F, Klein C. Dystonia. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19:1225-1241.
4. Fuchs T, Saunders-Pullman R, Masuho I, Luciano MS, Raymond D, Factor S, et al. Mutations in *GNAL* cause primary torsion dystonia. *Nat Genet* 2013;45:88-92.
5. Vemula SR, Puschmann A, Xiao J, Zhao Y, Rudzinska M, Frei KP, et al. Role of *Galpha(olf)* in familial and sporadic adult-onset primary dystonia. *Hum Mol Genet* 2013;22:2510-2519.
6. Kumar KR, Lohmann K, Masuho I, Miyamoto R, Ferbert A, Lohnau T, et al. Mutations in *GNAL*: A Novel Cause of Cranio-cervical Dystonia. *JAMA Neurol* 2014.

7. Jones DT, Reed RR. Golf: an olfactory neuron specific-G protein involved in odorant signal transduction. *Science* 1989;244:790-795.
8. Xiao J, Uitti RJ, Zhao Y, Vemula SR, Perlmuter JS, Wszolek ZK, et al. Mutations in CIZ1 cause adult onset primary cervical dystonia. *Ann Neurol* 2012;71:458-469.
9. Charlesworth G, Plagnol V, Holmstrom KM, Bras J, Sheerin UM, Preza E, et al. Mutations in ANO3 cause dominant cranio-cervical dystonia: ion channel implicated in pathogenesis. *Am J Hum Genet* 2012;91:1041-1050.
10. Castro LS, Poyares D, Leger D, Bittencourt L, Tufik S. Objective prevalence of insomnia in the Sao Paulo, Brazil epidemiologic sleep study. *Ann Neurol* 2013;74:537-546.
11. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-48.
12. Ling H, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LA, Williams DR, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
13. Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, DeArmond SJ, et al. Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 2011;70:327-340.
14. Ling H, de Silva R, Massey LA, Courtney R, Hondhamuni G, Bajaj N, et al. Characteristics of progressive supranuclear palsy presenting with corticobasal syndrome: a cortical variant. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2014;40:149-163.
15. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2010;23:394-400.
16. Kouri N, Murray ME, Hassan A, Rademakers R, Uitti RJ, Boeve BF, et al. Neuropathological features of corticobasal degeneration presenting as corticobasal syndrome or Richardson syndrome. *Brain* 2011;134:3264-3275.
17. Massey LA, Micallef C, Paviour DC, O'Sullivan SS, Ling H, Williams DR, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2012;27:1754-1762.
18. Boeve B, Dickson D, Duffy J, Bartleson J, Trenerry M, Petersen R. Progressive nonfluent aphasia and subsequent aphasic dementia associated with atypical progressive supranuclear palsy pathology. *Eur Neurol* 2003;49:72-78.
19. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006;129:1385-1398.
20. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.
21. Sanchez-Valle R, Forman MS, Miller BL, Gorno-Tempini ML. From progressive nonfluent aphasia to corticobasal syndrome: a case report of corticobasal degeneration. *Neurocase* 2006;12:355-359.
22. Murray R, Neumann M, Forman MS, Farmer J, Massimo L, Rice A, et al. Cognitive and motor assessment in autopsy-proven corticobasal degeneration. *Neurology* 2007;68:1274-1283.
23. Hassan A, Whitwell JL, Josephs KA. The corticobasal syndrome-Alzheimer's disease conundrum. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1569-1578.
24. Josephs KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, Hu WT, et al. Anatomical differences between CBS-corticobasal degeneration and CBS-Alzheimer's disease. *Mov Disord* 2010;25:1246-1252.
25. Bugiani O, Murrell JR, Giaccone G, Hasegawa M, Ghigo G, Tabaton M, et al. Frontotemporal dementia and corticobasal degeneration in a family with a P301S mutation in tau. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:667-677.
26. Rossi G, Marelli C, Farina L, Laura M, Maria Basile A, Ciano C, et al. The G389R mutation in the MAPT gene presenting as sporadic corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2008;23:892-895.
27. Passov V, Gavrilova RH, Strand E, Cerhan JH, Josephs KA. Sporadic corticobasal syndrome with progranulin mutation presenting as progressive apraxic agnosia. *Arch Neurol* 2011;68:376-380.
28. Boeve BF, Boylan KB, Graff-Radford NR, DeJesus-Hernandez M, Knopman DS, Pedraza O, et al. Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* 2012;135:765-783.
29. Lesage S, Le Ber I, Condroyer C, Broussolle E, Gabelle A, Thobois S, et al. C9orf72 repeat expansions are a rare genetic cause of parkinsonism. *Brain* 2013;136:385-391.
30. Chen-Plotkin AS, Yuan W, Anderson C, McCarty Wood E, Hurtig HI, Clark CM, et al. Corticobasal syndrome and primary progressive aphasia as manifestations of LRRK2 gene mutations. *Neurology* 2008;70:521-527.
31. Coppola G, Chinnathambi S, Lee JJ, Dombroski BA, Baker MC, Soto-Ortolaza AI, et al. Evidence for a role of the rare p.A152T variant in MAPT in increasing the risk for FTD-spectrum and Alzheimer's diseases. *Hum Mol Genet* 2012;21:3500-3512.
32. Houlden H, Baker M, Morris HR, MacDonald N, Pickering-Brown S, Adamson J, et al. Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype. *Neurology* 2001;56:1702-1706.
33. Huey ED, Ferrari R, Moreno JH, Jensen C, Morris CM, Potocnik F, et al. FUS and TDP43 genetic variability in FTD and CBS. *Neurobiol Aging* 2012;33:1016 e1019-1017.
34. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nat Genet* 2012;44:200-205.
35. Baba Y, Uitti RJ, Farrer MJ, Wszolek ZK. Sporadic SCA8 mu-

- tation resembling corticobasal degeneration. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:147-150.
36. Miyaji Y, Koyama K, Kurokawa T, Mitomi M, Suzuki Y, Kuroiwa Y. Vascular corticobasal syndrome caused by unilateral internal carotid artery occlusion. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22:1193-1195.
 37. Lee W, Simpson M, Ling H, McLean C, Collins S, Williams DR. Characterising the uncommon corticobasal syndrome presentation of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2013;19:81-85.
 38. Benito-Leon J, Alvarez-Linera J, Louis ED. Neurosyphilis masquerading as corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2004;19:1367-1370.
 39. Lee DW, Eum SW, Moon CO, Ma HI, Kim YJ. Corticobasal syndrome associated with antiphospholipid syndrome without cerebral infarction. *Neurology* 2014;82:730-731.
 40. Warren JD, Mummery CJ, Al-Din AS, Brown P, Wood NW. Corticobasal degeneration syndrome with basal ganglia calcification: Fahr's disease as a corticobasal look-alike? *Mov Disord* 2002;17:563-567.
 41. Guerreiro R, Kara E, Le Ber I, Bras J, Rohrer JD, Taipa R, et al. Genetic analysis of inherited leukodystrophies: genotype-phenotype correlations in the CSF1R gene. *JAMA Neurol* 2013;70:875-882.
 42. Rubio-Agusti I, Kojovic M, Edwards MJ, Murphy E, Chandra-shekar HS, Lachmann RH, et al. Atypical parkinsonism and cerebrotendinous xanthomatosis: report of a family with corticobasal syndrome and a literature review. *Mov Disord* 2012;27:1769-1774.
 43. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72:245-256.
 44. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72:257-268.
 45. Hensman Moss DJ, Poulter M, Beck J, Hehir J, Polke JM, Campbell T, et al. C9orf72 expansions are the most common genetic cause of Huntington disease phenocopies. *Neurology* 2014;82:292-299.
 46. Ticozzi N, Tiloca C, Calini D, Gagliardi S, Altieri A, Colombrita C, et al. C9orf72 repeat expansions are restricted to the ALS-FTD spectrum. *Neurobiol Aging* 2014;35:936 e913-937.
 47. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.
 48. Alexander SK, Rittman T, Xuereb JH, Bak TH, Hodges JR, Rowe JB. Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014.