

Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

Isabel Hernández Ruiz^{1,11}, Pablo Martínez-Lage Álvarez^{2,11}, Sergi Valero Ventura^{3,11}, Montserrat Alegret Llorens^{4,11}, M.^aJesús Rey Recio^{5,12}, Ana Espinosa Cardiel^{6,11}, Ana Mauleón Rubio^{7,11}, Georgina Viñas Junquè^{6,11}, Maitée Rosende-Roca Rodríguez^{7,11}, Lluís Tàrraga Mestres^{8,11} y Mercè Boada Rovira^{9,11,10,13}

¹Neuróloga. Jefe clínico de la Unidad de Diagnóstico. ²Neurólogo. Jefe de Investigación. ³Psicólogo bioestadístico.

⁴Neuropsicóloga. Responsable de Neuropsicología. ⁵Neuropatóloga. Responsable del Banco de Tejidos Neurológicos.

⁶Neuropsicóloga adjunta. ⁷Neuróloga adjunta. ⁸Psicólogo clínico. Director general. ⁹Neuróloga. Directora médica.

¹⁰Jefe clínico del Servicio de Neurología.

¹¹Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades. Barcelona.

¹²Universitat de Barcelona.

¹³Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Resumen

Se presenta un estudio de revisión retrospectivo de recogida de datos clínicos y de neuroimagen de todos los pacientes diagnosticados en la Fundació ACE de degeneración lobular frontotemporal (DLFT) en el período comprendido entre enero de 1996 y marzo de 2008. Se describen datos demográficos, historia familiar y MMSE (*Mini-Mental State Examination*) al diagnóstico para cada tipo de fenotipo: DFT-vc (demencia frontotemporal variante de conducta), APNF (afasia progresiva no fluente), DS (demencia semántica), SCB (síndrome corticobasal) y PSP (parálisis supranuclear progresiva). Los pacientes con atrofia cortical posterior fueron excluidos. Se describen los cambios clínicos durante el seguimiento, así como el análisis de los patrones de asimetría, gradiente anteroposterior y atrofia focal en las neuroimágenes disponibles (tomografía computarizada [TC] o resonancia magnética [RM]).

(*Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2010;44:5-14)

Palabras clave: degeneración lobular frontotemporal, fenotipos clínicos, patrones de neuroimagen.

Abstract

Retrospective review of clinical records and neuroimaging of all patients diagnosed of FTL D (frontotemporal lobar degeneration) from 1996 to 2008. Demographics, family history and MMSE (Mini-Mental State Examination) scores are described for each clinical phenotype: FTD-bv (frontotemporal dementia-behavioral variant), PNFA (Progressive Non Fluent Aphasia), SD (Semantic Dementia), CBDS (Corticobasal Syndrome) and PSP (Progressive Supranuclear Palsy). Patients with posterior cortical atrophy were excluded. Clinical syndrome changes at follow-up visits are described. Patterns of asymmetry, focal atrophy and anteroposterior atrophy gradient were analysed in available neuroimaging (CT or MRI).

(*Alzheimer. Real Invest Demenc.* 2010;44:5-14)

Keywords: frontotemporal lobar degeneration, clinical phenotype, neuroimaging patterns.

Introducción

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) es un término paraguas que agrupa diferentes clases de enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la degeneración de los lóbulos frontales y temporales predominantemente.

El concepto de DLFT ha experimentado un notable cambio en los últimos 15 años en su fenotipo clínico, histopatológico y genético, pero su gran variabilidad de presentación clínica es todo un reto para su correcto diagnóstico en las primeras fases de la enfermedad.

No se debe confundir con el concepto de demencia tipo frontal, ya que éste, además de las demencias corticales degenerativas, puede incluir otras demencias degenerativas subcorticales (p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson) o bien demencias secundarias (p. ej., hidrocefalia, demencia vascular, infecciosa). Estas entidades degenerativas subcorticales y secundarias que causan demencia no entran en la definición de DLFT específica de degeneración cortical.

Su prevalencia se calcula entre el 3,6 y el 15 por 100.000 habitantes y es la segunda causa de demencia degenerativa primaria en edades comprendidas entre los 45 y 65 años. Su presentación en comparación con la enfermedad de Alzheimer (EA), al igual que el predominio de sexo es de 1:1. Un gran número de casos (35-50%) tienen historia familiar de demencia¹.

Su forma de presentación clínica puede adoptar diferentes fenotipos y formas de presentación, y para tratar de unificar criterios diagnósticos, Neary et al. (1998)¹ propusieron los de degeneración frontotemporal (DFT), incluyendo tres síndromes clínicos que comparten similitudes neuropatológicas: la demencia frontotemporal variante conducta (DFT-vc) —también llamada variante frontal de la DFT—, la demencia semántica (DS)

—también llamada variante temporal de la DFT— y la afasia progresiva no fluente (APNF) —también llamada afasia progresiva primaria—.

Otros cuadros como los síndromes apráxicos y los parkinsonismos atípicos, que en numerosas ocasiones comparten neuropatología y suelen presentarse como signos asociados a los anteriores, fueron incorporados como síndromes clínicos por Kertesz y Muñoz² en el término «complejo Pick», dando cabida así a los síndromes corticobasales (SCB) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP).

Tanto la DFT-vc, como la APNF y la DS pueden asociarse a enfermedad de motoneurona (DLFT-EMN), ampliando así la diversidad fenotípica de estos síndromes.

En el año 1998, Hutton et al.³ identificaron las primeras mutaciones en el gen del cromosoma 17. Entre el 15 y el 20% de las formas familiares de DLFT son resultado de las mutaciones del gen *MAPT* (proteína tau asociada a microtúbulos), situado en el cromosoma 17q21. Se han publicado hasta la actualidad más de 35 mutaciones familiares de la *MAPT* en todo el mundo, en los exones 1, 9, 10, 11, 12 y 13.

En la figura 1 se detalla la clasificación clínica y neuropatológica según la presencia o ausencia de proteína tau⁴.

No obstante, las mutaciones de la *MAPT* no explicaban todos los casos de DLFT con historia familiar en los cuales no se observaban depósitos de tau. En 2006 Baker et al.⁵ describieron las mutaciones de la PGRN (progranulina), también localizadas en el cromosoma 17 y, paralelamente, Neumann et al.⁶ la TDP-43 (*TAR DNA binding protein-43*), proteína ubiquitinada presente en esta patología. Las mutaciones de la progranulina son las responsables del mayor número de casos familiares de DLFT, con más de 50 mutaciones descritas hasta la fecha. Según el depósito proteico (tau o TDP-43 [proteína ubiquitinada]) y su origen genético, las DLFT se clasifican en esporádicas y hereditarias (fig. 2).

Ante este nuevo cambio de escenario, los diferentes grupos de estudio proponen, por consenso, los nuevos criterios nosológicos y de clasificación neuropatológica de las DLFT⁷ (fig. 3).

Recibido para su publicación: 12 de marzo de 2009.

Aceptado para su publicación: 11 de noviembre de 2009.

Correspondencia: I. Hernández Ruiz.

E-mail: ihernandez@fundacioace.com

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

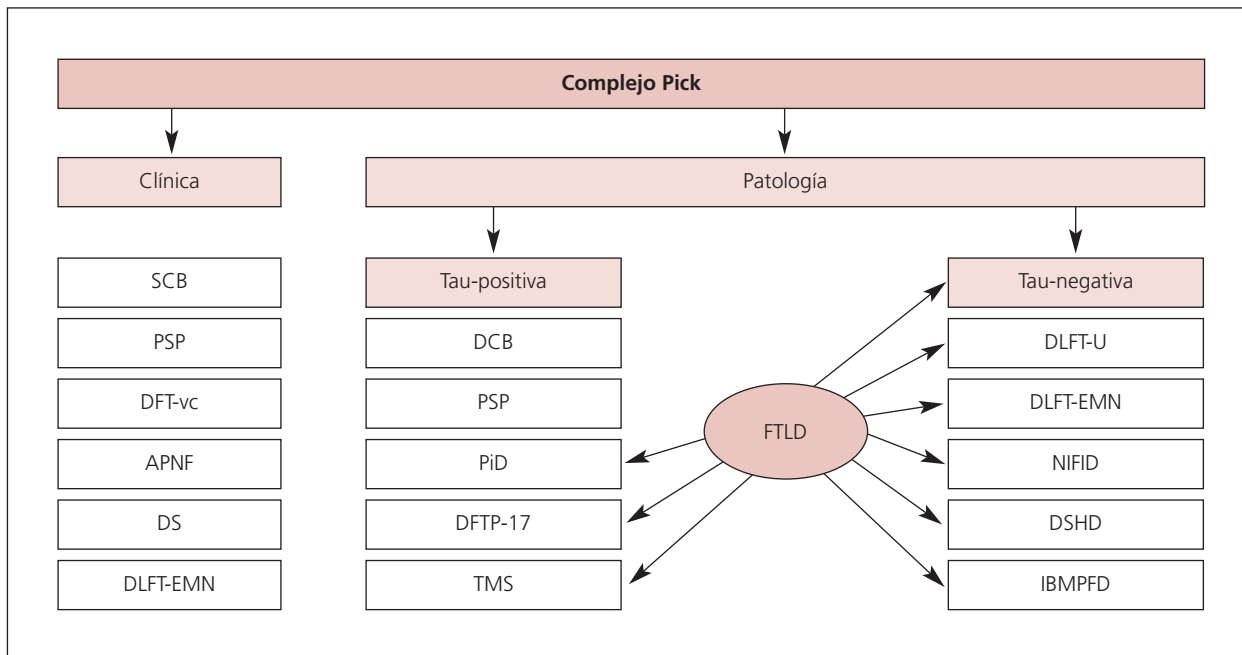


Figura 1. Correlación clínico-patológica según la presencia o ausencia de proteína tau.

APNF: afasia progresiva no fluente; DFT-EMN: degeneración lobular frontotemporal con enfermedad de motoneurona; DFT-vc: demencia frontotemporal - variante conducta; DFTP-17: DFT con parkinsonismo ligado al cromosoma 17; DLFT-U: degeneración lobular frontotemporal con cambios neuronales inmunorreactivos sólo a ubiquitina; DS: demencia semántica; DSDH: demencia sin histología definida; IBMPFD: DFT con enfermedad de Paget y cuerpos de inclusión miopáticos; NIBD: enfermedad por inclusión de filamentos neuronales intermedios; PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal; TMS: taupatía multisistémica.

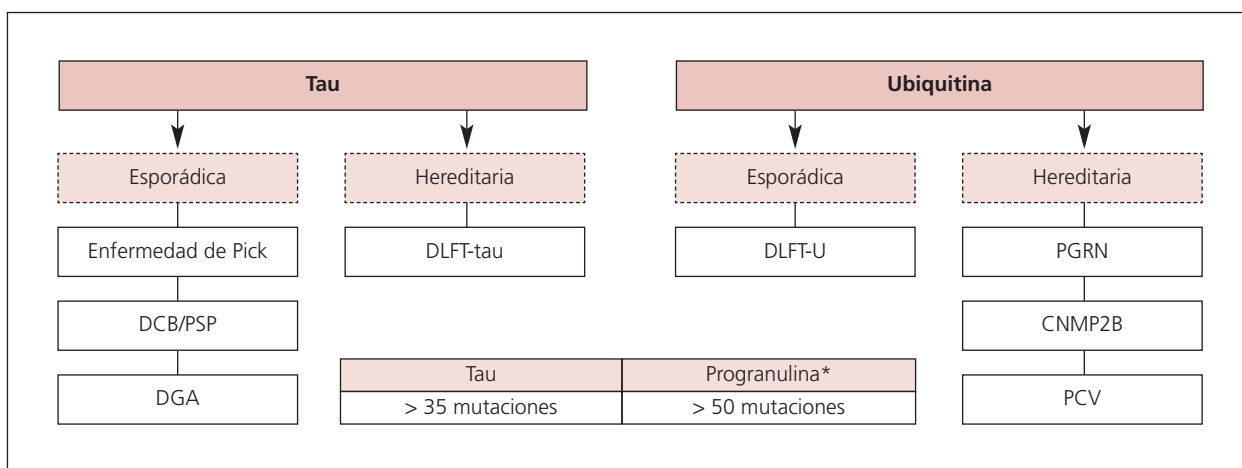


Figura 2. Genotipo de las degeneraciones lobulares frontotemporales.

CNMP2B: DLFT con mutación del gen «charged multivesicular body protein 2B»; DGA: demencia por granos argirófilos; DLFT-U: degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de ubiquitina; PCV: proteína que contiene valosina; PGRN: progranulina; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

*Todas debidas a haploinsuficiencia.

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

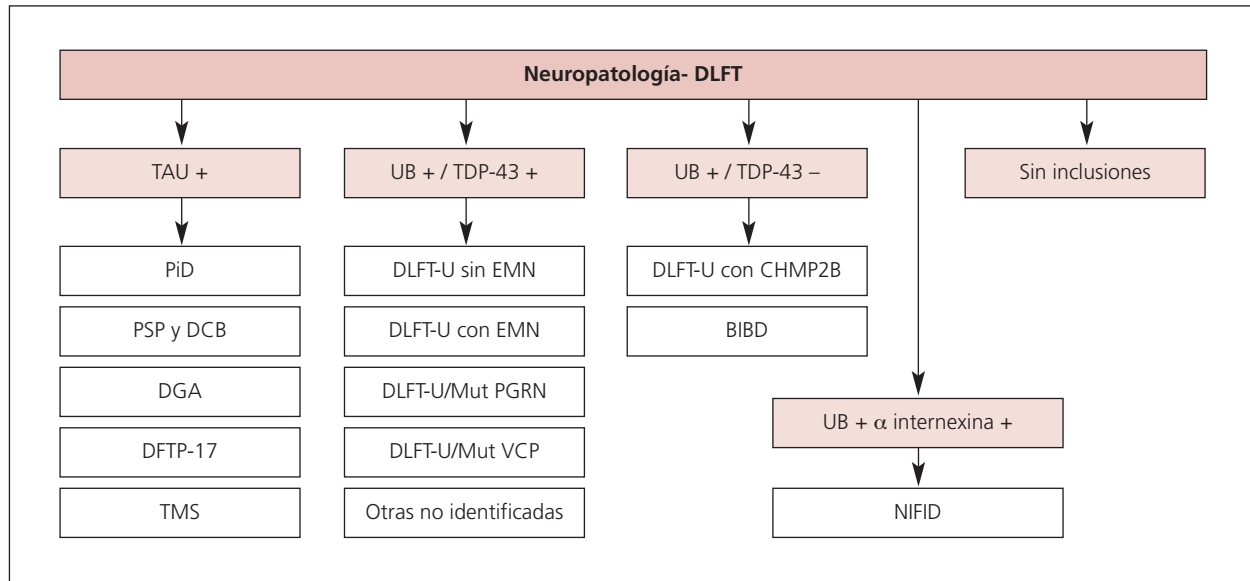


Figura 3. Clasificación neuropatológica de las degeneraciones lobulares frontotemporales.

BIBD: demencia por cuerpos de inclusión basofílicos; DCB: degeneración corticobasal; DFTP-17: demencia frontal con parkinsonismo asociado al cromosoma 17; DGA: demencia por granos argirófilos; DLFT-U con CHMP2B: degeneración lobular frontotemporal con mutación del gen «charged multivesicular body protein 2B»; DLFT-U con EMN degeneración lobular frontotemporal con enfermedad de motoneurona; DLFT-U sin EMN: degeneración lobular frontotemporal sin enfermedad de motoneurona; DLFT-U/Mut PGRN: degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de ubiquitina por mutaciones de progranulina; DLFT-U/Mut VCP: degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de ubiquitina por mutaciones de valosina; NIFID: demencia por inclusión de filamentos intermedios; PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; TMS: taupatía multisistémica.

Objetivos

1. Describir el fenotipo inicial de los pacientes que acudieron a la Unidad de Memoria de la Fundació ACE, en el período comprendido entre enero de 1996 y el primer trimestre de 2008, diagnosticados de DLFT en sus diferentes variantes fenotípicas.
2. Analizar su evolución clínica a lo largo del proceso.
3. Constatar su correlación clínico-patológica en los casos que hicieron donación de tejido neurológico.

Material y métodos

- Estudio retrospectivo de 9.242 sujetos visitados en el período descrito.
- Selección de sujetos con criterios de DLFT. Se excluyeron los casos con criterios de atrofia cortical posterior.

- Se realizó una descripción sociodemográfica, se recogieron los datos de historia familiar y el MMSE en la primera visita.
- Se revisaron los datos clínicos y se clasificaron por fenotipos:
 - a. DFT-vc (demencia frontotemporal variante conductiva)
 - b. APNF (afasia progresiva no fluente)
 - c. DS (demencia semántica)
 - d. SCB (síndrome corticobasal)
 - e. PSP (parálisis supranuclear progresiva)
- Todos los sujetos siguieron el protocolo específico de la Fundació ACE (valoración sociofamiliar, neurológica y neuropsicológica) y fueron diagnosticados por consenso de todos los profesionales y siguiendo los criterios publicados para cada variedad fenotípica:
 - a. DFT-vc: criterios de Neary et al.⁸
 - b. APNF: criterios de Mesulam^{9,10}
 - c. DS: criterios de Snowden¹¹
 - d. SCB: criterios de Litvan¹²
 - e. PSP: criterios de Litvan¹³

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

- Se analizaron los patrones de atrofia en las neuroimágenes disponibles (TC o RN) según criterios de:
 - f. Asimetría hemisférica
 - g. Atrofia focal
 - h. Gradiente anteroposterior
- Se analizó la correlación clínico-patológica de los pacientes de los que se obtuvo el tejido neurológico, a través de la donación al Banco de Tejidos Neurológicos de la Universidad de Barcelona.

Resultados

Se evaluaron 192 sujetos con criterios de DLFT.

De los 9.242 visitados en la Fundació ACE en el período descrito, las DLFT representaron el 2,14%, el 3,71% de todas las demencias y el 20,2% de las demencias no Alzheimer y no mixtas. Representaron la cuarta causa de demencia de la serie de pacientes visitados en la Fundació ACE. Las DFT-vc suponen el mayor número de casos (92) seguidas de las APNF (30) y las PSP (20).

Según la orientación diagnóstica inicial, la media de edad de inicio de los síntomas se situó en 67 años, siendo la FTD-vc y la SD las de inicio más precoz.

Algunos casos inicialmente diagnosticados de posible EA y DCL (deterioro cognitivo leve) evolucionaron clínicamente hacia alguno de los fenotipos valorados y por ello se incluyeron en los datos demográficos.

En nuestra serie se encontró una mayor frecuencia de hombres que de mujeres (103:89, tabla 1). La puntuación media del MMSE en la primera visita fue de 21. La media de seguimiento clínico se situó en 3,1 años. El 22,2% de los sujetos examinados tenían antecedentes familiares, siendo la DFT-vc la que presentaba mayor porcentaje (el 42,3% de los casos familiares, tabla 2).

Se valoraron radiológicamente 107 sujetos en los que se pudo recuperar la neuroimagen (TC / RM). Dos neurólogos de la Unidad revisaron las imágenes de forma ciega al diagnóstico clínico, clasificándolas en dos grupos: gradiente anteroposterior de atrofia y asimetría interhemisférica. En la figura 4 se muestra un ejemplo de los patrones radiológicos según grupos valorados.

El gradiente de atrofia anteroposterior estaba presente, como cabía esperar, en los casos de DFT-vc, APNF y DS, siendo simétrico en DFT-vc y asimétrico de predominio izquierdo en la APNF y DS (tabla 3).

El seguimiento clínico de los casos mostró diversidad de cambios en el fenotipo a lo largo de la enfermedad. Los casos de DFT-vc (n = 90) se mantuvieron como tales en un 81,5%, las APNF (n = 30) mantuvieron su fenotipo en un 60%, los SCB (n = 15) en un 80%, las PSP (n = 20) en un 95% y las DS (n = 14) en un 78,6%.

Los casos inicialmente diagnosticados de EA cambiaron en su fenotipo hacia DFT-vc en el 50% de casos, al igual que un 71,4% de los DCL (tablas 4 y 5).

Diagnóstico inicial	N	Sexo H:M	Edad de inicio (SD)	Inicio presenil (%)	Nivel de educación (%)			
					Analfabeto	Bajo	Medio	Alto
DFT-vc	92	53:39	64,8 (9,4)	50,0	9,8	32,5	43,5	14,1
APNF	30	9:21	67,8 (7,8)	33,3	10,0	23,3	46,7	20,0
SCB	15	8:7	69,1 (8,1)	30,8	0	40,0	60,0	0
PSP	20	12:8	70,1 (7,8)	20,0	20,0	40,0	30,0	10,0
DS	14	10:4	67 (12,3)	55,6	14,3	21,4	64,3	0
EA	14	9:5	65,3 (8,4)	36,4	7,1	28,6	50,0	14,3
DCL	7	2:5	68,4 (7,3)	40,0	28,6	57,1	14,3	0
Total	192	103:89	67 (8,7)	48	10,9	32,6	44,6	11,9

Tabla 1. Demografía por fenotipos al diagnóstico, sexo, edad de inicio y nivel educacional

APNF: afasia progresiva no fluente; DCL: deterioro cognitivo leve; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conducta; DS: demencia semántica; EA: enfermedad de Alzheimer; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

Diagnóstico inicial	N	MMSE en primera visita (SD)	Años de seguimiento (SD)	Historia familiar de demencia (%)		
				No	Sí	Desconocida
DFT-vc	92	21,3 (6,8)	2,7 (2,5)	46,7	42,3	10,8
APNF	30	20,2 (8,0)	2,7 (1,9)	70,0	23,3	6,6
SCB	15	21,1 (8,8)	4,0 (2,4)	80,0	20,0	0
PSP	20	21,8 (7,1)	1,6 (1,2)	80,0	20,0	0
DS	14	17,2 (6,0)	3,3 (1,9)	57,0	0	43,0
EA	14	23,9 (4,7)	4,1 (3,2)	64,2	21,4	14,2
DCL	7	22,1 (3,5)	3,7 (1,7)	42,8	28,5	28,5
Total	192	21,0 (6,4)	3,1 (2,1)	62,9	22,2	14,7

Tabla 2. Fenotipo inicial, MMSE, años de seguimiento e historia familiar

APNF: afasia progresiva no fluente; DCL: deterioro cognitivo leve; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conducta; DS: demencia semántica; EA: enfermedad de Alzheimer; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

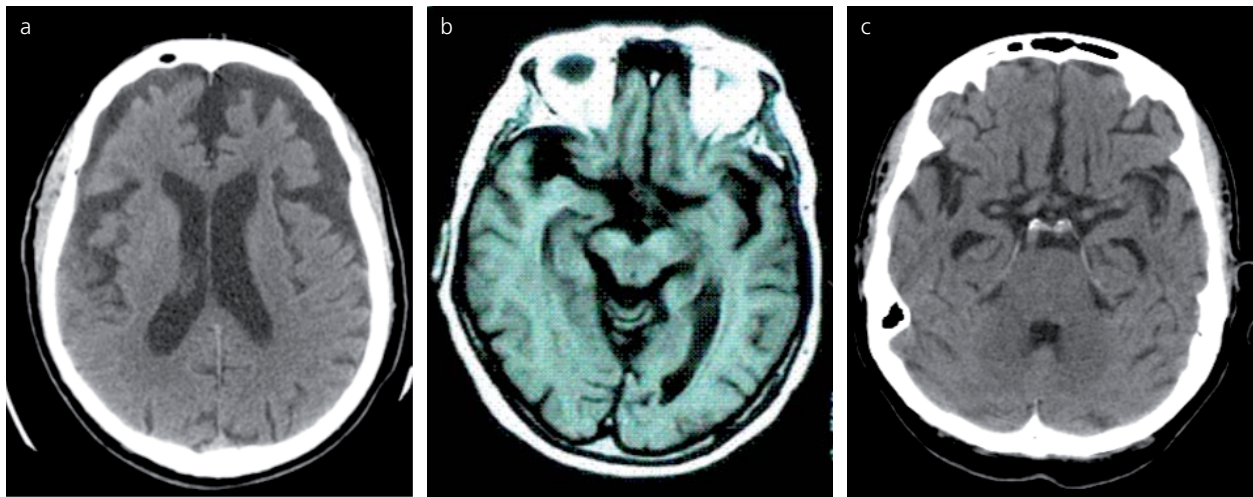


Figura 4. Patrones de neuroimagen. a) Atrofia anteroposterior. b) Atrofia asimétrica. c) Atrofia simétrica.

Fenotipo	N	Gradiente anteroposterior			Patrón de asimetría		
		Anterior	Posterior	No gradiente	Izquierdo	Derecho	Simétrico
DFT-vc	45	40 (88,9%)	2 (4,4%)	3 (6,7%)	5 (11,1%)	3 (6,7%)	37(82,2%)
APNF	16	11(68,8%)	1 (6,3%)	4 (25%)	12 (75,0%)	0	4 (25%)
DS	8	8 (100%)	0	0	6 (75%)	0	2 (25%)
DFT-EMN	5	4 (80%)	0	1 (20%)	1 (20%)	0	4 (80%)
SCB	17	4 (23,5%)	1 (5,9%)	12 (70,6%)	5 (29,4%)	1 (5,9%)	11 (64,7%)
PSP	13	4 (30,8%)	0	9 (62,2%)	0	1 (7,7%)	12 (92,3%)
EA	3	3 (100%)	0	0	0	0	3 (100%)
Total	107	74 (69,1%)	4 (3,7%)	29 (27,1%)	29 (27,1%)	5 (4,6%)	73 (68,2%)

Tabla 3. Comportamiento de los patrones de neuroimagen en los diferentes fenotipos clínicos

APNF: afasia progresiva no fluente; DFT-EMN: demencia frontotemporal con enfermedad de motoneurona; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conducta; DS: demencia semántica; EA: enfermedad de Alzheimer; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

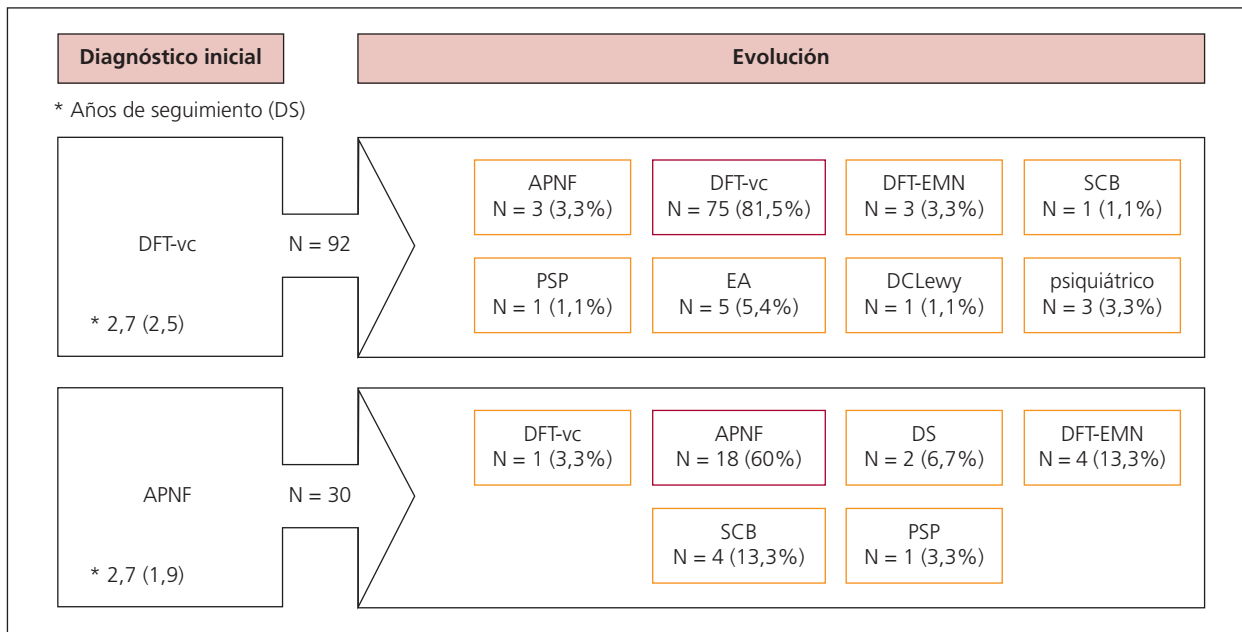


Tabla 4. Seguimiento de los diferentes fenotipos clínicos

APNF: afasia progresiva no fluente; DCLewy: demencia por cuerpos de Lewy; DFT-EMN: demencia frontotemporal con enfermedad de motoneurona; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductista; DS: demencia semántica; EA: enfermedad de Alzheimer; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

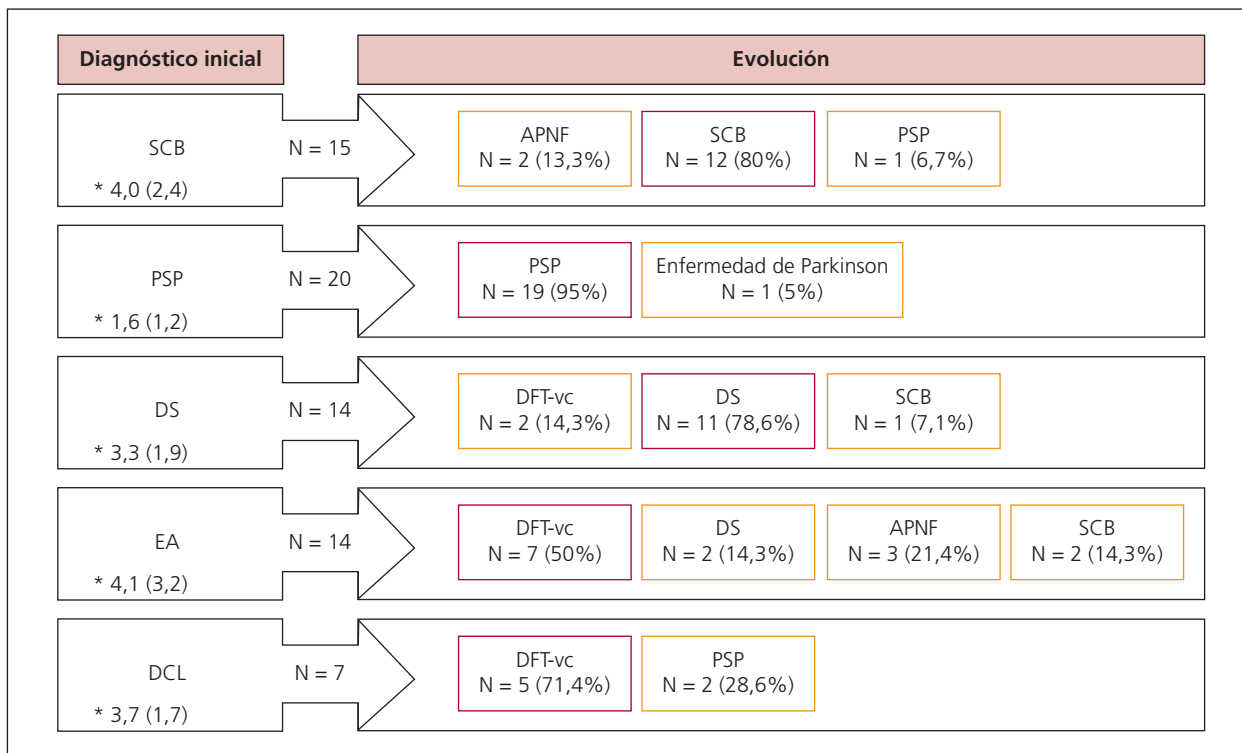


Tabla 5. Seguimiento de los diferentes fenotipos clínicos

APNF: afasia progresiva no fluente; DCL: deterioro cognitivo leve; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductista; DS: demencia semántica; EA: enfermedad de Alzheimer; PSP: parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal.

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

Fenotipo clínico		N = 16	Neuropatología		
DFT-vc	7	DLFT con mutación MAPT	2 DLDH	2 EA	
		DLFT con cuerpos de Pick	DLFT-TDP-43		
DFT-EMN	4	DLFT-U			
APNF	2	TMS	DCB + DGA+ α -sinucleinopatía		
DCB	1	DLFT-U, TDP-43 con tau +			
PSP	2	PSP, tau 4R	PSP tau 4R CLewy límbico		

Tabla 6. Correlación clínico-patológica

CLewy: cuerpos de Lewy; DCB: degeneración corticobasal; DGA: demencia con granos argirófilos; DLDH: demencia sin histología definida; DLFT-U: degeneración lobular frontotemporal con inclusiones de ubiquitina; EA: enfermedad de Alzheimer; MAPT: proteína tau asociada a microtúbulos; PSP: parálisis supranuclear progresiva; Tau 4R: proteína tau de 4 repeticiones; TDP-43: TAR DNA binding protein-43; TMS: taupatía multisistémica.

Se ha podido disponer del tejido neurológico de 16 casos. Las muestras fueron estudiadas en el Banco de Tejidos Neurológicos de la Universidad de Barcelona.

En el 87,5% se obtuvo correlación entre el fenotipo clínico al final del seguimiento y la neuropatología, siendo en el fenotipo DFT-vc donde se observó mayor diversidad de diagnósticos neuropatológicos (tabla 6).

Discusión

Hasta hace pocos años, la DLFT era considerada una enfermedad neurodegenerativa rara, con presentaciones fenotípicas diversas que complicaban el diagnóstico clínico y en las que no existían unos criterios internacionales bien definidos, hasta su consenso, por los

diferentes grupos de estudio, en 1998. En el presente estudio mostramos dicha heterogeneidad, tanto en la clínica de presentación como en el fenotipo evolutivo y su neuropatología.

La variante DFT-vc supone el 47,9% de nuestra muestra, algo menor que en el estudio de Johnson et al. (2005)¹⁴, realizado en una cohorte de 353 pacientes (aunque no se incluyeron la variantes fenotípicas PSP y SCB) en el que más de la mitad de los pacientes (56,7%) presentaban este fenotipo clínico. En otra serie publicada en 2007 sobre una cohorte de 319 pacientes, Kertesz et al.¹⁵, el porcentaje no alcanza el 40%.

La media de edad de inicio, en nuestra muestra, es algo más elevada en este fenotipo clínico (64,8 años) respecto a los estudios de Johnson et al. (2005, 57,5 años) y Kertesz et al.¹⁵ (57,18 años).

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

Para todos los fenotipos estudiados se ha observado un predominio del sexo masculino, excepto para el fenotipo de APNF (9:21) más frecuente en mujeres. El porcentaje es más elevado (70%) que en las series de Johnson et al. (2005, 39:41, 51,2%)¹⁴ y de Kertesz et al. (2007, 49:52, 51,4%)¹⁵.

En el 48% de los casos (para todas las variables fenotípicas) la edad de inicio de los síntomas se sitúa antes de los 65 años, siendo las más frecuentes las variantes DFT-vc (50%) y DS (55,6%). Estos resultados son similares al estudio de Kertesz et al. (57 y 58%, respectivamente)¹⁵.

Una proporción importante de nuestra muestra presenta (como en la serie de Kertesz et al. 2007) a lo largo del curso de la enfermedad, una gran variabilidad en la aparición de nuevos signos clínicos que pueden incluirse en todo el espectro de las DLFT (trastorno de conducta, del lenguaje, parkinsonismo, enfermedad de motoneurona y trastorno apráxico). Esto da lugar a que durante el seguimiento clínico se modifique en numerosas ocasiones la orientación diagnóstica inicial.

Cabe tener en cuenta que algunos pacientes inicialmente diagnosticados de EA pueden desarrollar signos típicos de DFT-vc, APNF o DS. Es importante estar alerta clínicamente a los cambios que se vayan observando a lo largo de la enfermedad.

Con respecto a los datos de neuroimagen, cabría destacar de la experiencia acumulada en este estudio la importancia de la valoración de los gradientes de atrofia anteroposterior y de la presencia de atrofia asimétrica. A diferencia de lo que se ha escrito en los pacientes con EA, la mayoría de los pacientes con DFT de este estudio mostraron más atrofia anterior que posterior, independientemente del fenotipo clínico. Quedarían excluidos de esta afirmación los pacientes con síndromes predominantemente motores (PSP y SCB) que mostraban atrofia global sin predominio anterior o posterior. Tal y como cabía esperar, una importante proporción de los pacientes con trastorno del lenguaje mostraron atrofia asimétrica añadida al predominio anterior de la atrofia cortical. Llamativamente este hecho no se observó entre los pacientes con SCB.

La DLFT está considerada la segunda causa de demencia en edad presenil, con una historia familiar positiva entre el 20 y el 40% dependiendo de las series consultadas¹⁶⁻¹⁸, lo que sugiere una contribución genética importante a la etiología de estas enfermedades.

Hasta el año 2007 habían sido identificados siete *locus* en los cromosomas 3, 9p (dos *locus*), 9q, 17q21 (dos *locus*) y 17q24, para cuatro genes identificados: MAPT (proteína tau asociada a microtúbulos), VCP (proteína con valosina), CHMP2b (proteína 2B modificadora de la cromatina) y PGRN (progranulina). Aproximadamente el 15-20% de las formas familiares resultaron mutaciones del gen MAPT, situado en el cromosoma 17q21 (Hutton et al., 1998)³. En 2006, Baker et al.⁵ y Cruts et al.¹⁹ describen un segundo gen en el cromosoma 17q21 llamado PGRN en una serie de familias que previamente no habían mostrado mutaciones en el gen MAPT. Neuropatológicamente, estas familias mostraban inmunorreactividad a la ubiquitina (ub-ir) en inclusiones citoplasmáticas neuronales (NCI) e inclusiones intranucleares (NII) ub-ir de características lentiformes que afectan a regiones del córtex cerebral e hipocampo.

Todas las mutaciones de la PGRN identificadas producen la creación de alelos nulos que dan lugar a una terminación prematura de la secuencia de codificación con la producción de un ARNm mutado sin capacidad para producir una proteína funcional. Como consecuencia, no se produce una proteína mutada ni un acúmulo de la misma a nivel de las inclusiones neuronales, sino una disminución de su función o *haploinsuficiencia* lo que a su vez condiciona un aclaramiento anormal, ubiquitinización y acúmulo de la proteína TDP43 en las inclusiones neuronales²⁰.

La TDP-43 es una proteína nuclear localizada en múltiples tejidos del organismo, como corazón, pulmón, bazo, riñón, músculo o cerebro²¹, codificada por el gen *TARDBP* localizado en el cromosoma 1. La identificación de la TDP-43 como el mayor componente de las inclusiones patológicas en muchas formas familiares y esporádicas de DLFT con inclusiones de ubiquitina (DLFT-U) resuelve un largo enigma concerniente a la naturaleza de las enfermedades con proteína ubiquitinada.

Hernández Ruiz I et al. Diagnóstico y evolución de la degeneración lobular frontotemporal en una unidad de demencia: 12 años de experiencia

La patología de TDP-43 es un hallazgo habitual en muchos casos del complejo ELA-parkinsonismo-demen- cia de Guam. También se ha publicado patología TDP- 43 en cerca del 20% de pacientes con EA, en el 70% de pacientes con esclerosis hipocampal y en algunos casos de enfermedad por cuerpos de Lewy, Pick, DCB, enfermedad de granos argirófilos y enfermedad de Huntington. A diferencia de la DLFT, la patología TDP- 43 en estas patologías está restringida en su mayor parte a las regiones temporales mesiales²².

En nuestra serie, el 22,2% presenta historia familiar de demencia, siendo la DFT-vc la que muestra mayor agregación familiar con un 42,3%.

La confirmación diagnóstica *post mortem* de los casos en los que se ha podido realizar estudio anatomopa- tológico ha sido del 87,5%. Seis pacientes mostraron patología tau y cinco patología TDP-43. Dos casos pre- sentaban DFT sin histología indefinida y otro caso cata- logado clínicamente como SCB presentaba patología mixta (DLFT-U, TDP-43 y tau). Dos casos cataloga- dos clínicamente como DFT-vc presentaban patología compatible con EA en estadio VI de Braak y Braak. Estos hallazgos vienen a confirmar también la gran variabilidad histopatológica que muestran los diferen- tes fenotipos clínicos.

Bibliografía

1. Neary D, Snowden JS, Gustafson U. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998;51:1546-54.
2. Kertesz A, Muñoz D, editors. *Pick's Disease and Pick Complex*. Nueva York: Wiley-Liss; 1998
3. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393:702-5.
4. 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;66:41-8.
5. Baker M, Mackenzie R, Pickering-Brown SM. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006;442:916-21.
6. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314:130-3.
7. Nigel J, Bigio E, Mackenzie I. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2007;114:5-22.
8. Neary D, Snowden JS, Northern B, Gouldin P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988; 51:353-61.
9. Mesulam M. Slowly progressive aphasia without demen- tia. *Ann Neurol*. 1982;11: 592-8.
10. Mesulam MM. Primary progressive aphasia-differentia- tion from Alzheimer's. *Ann Neurol*. 1987;22(4):533-4.
11. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol*. 1989;2:167-82.
12. Boeve B. Corticobasal degeneration: the syndrome and the disease. En: Litvan I, editor. *Atypical Parkinsonism Disorders*. Totawa: Humana Press; 200. p. 309-34.
13. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steel-Richardson- Olszewski syndrome). *Neurology*. 1996;47:1-9.
14. Johnson J, Diehl J, Mendez M, Neuhaus J, Shapira J, Forman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol*. 2005;62:925-30.
15. Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Muñoz D. The diagno- sis and course of frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21(2):155-63.
16. Seelaar H, Kamphorst W, Rosso S.M, Azmani A, Masdjedi R, Koning I, et al. Distinct genetic forms of frontotempo- ral dementia. *Neurology*. 2008;71:1220-6.
17. Chow T, Miller B, Hayashi V, Geschwind D. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 1999;56:817-22.
18. Spina S, Murrell JR, Huey ED, Wassermann EM, Pietrini P, Baraibar M.A, et al. Clinicopathologic features of fron- totemporal dementia with progranulin sequence variation. *Neurology*. 2007;68:820-7.
19. Cruts M, Gijselinck I, Van Der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D. Null mutations in progranulin cause ubiqui- tine-positive frontotemporal dementia linked to chromo- some 17. *Nature*. 2006;442:920-4.
20. Pickering-Brown S, Baker M, Gass J, Boeve B, Loy CL, Brooks W, et al. Mutations in progranulin explain atypical phenotypes with variants in MAPT. *Brain*. 2006;129(11): 3124-6.
21. Buratti E, Dork T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins pro- mote in vitro and in vivo CFTR exon skipping. *EMBO J*. 2001;20:1774-8.
22. Neuman M. Molecular neuropathology of TDP-43 protei- nopathies. *Int J Mol Sci*. 2009;10(1):232-46.