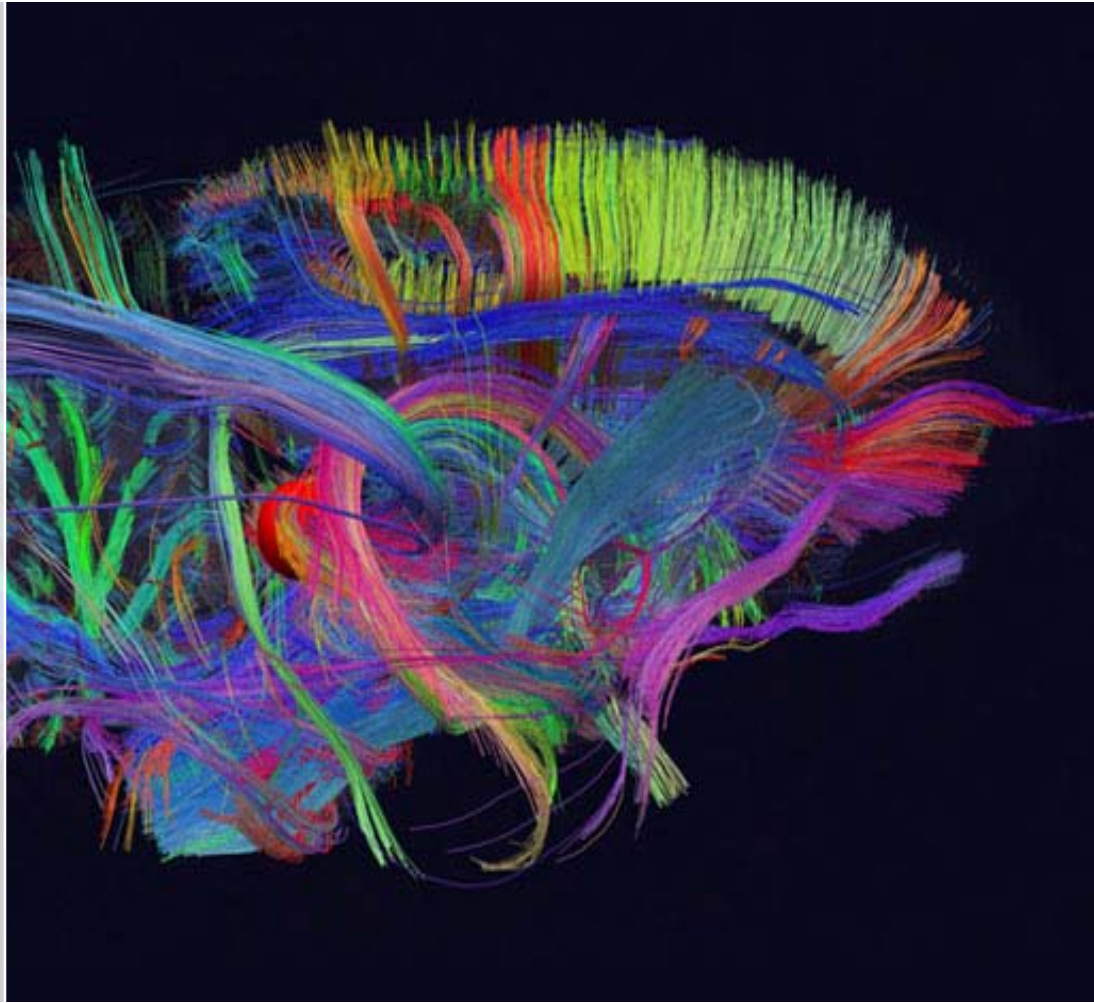


Degeneración Lobular Fronto-Temporal Fenotipos Clínicos y evolución

M^a Isabel Hernández Ruiz.
Licenciada en Medicina y Cirugía. Especialista en Neurología
Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades
Septiembre 2010
Trabajo de Suficiencia Investigadora



Universitat Autònoma de Barcelona. Facultat de Medicina

Tutor: Dr. Rafael Blesa.

Doctor en Medicina y Especialista en Neurologia
Professor Associat de la UAB
Cap de Servei de Neurologia. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Co-tutor: Dra. Mercè Boada.

Doctora en Medicina. Especialista en Neurologia.
Cap Clínic de Neurologia de l'Hospital de la Vall d'Hebró.
Hospital Vall d'Hebron - Institut de Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona.
(VHIR-UAB).
Directora Mèdica de Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades.

Resumen:

El siguiente estudio recoge los datos clínicos y de neuroimagen de pacientes diagnosticados de Degeneración Lobular Fronto-temporal (DLFT) en la clínica diaria, entre 1996 y 2008. Se describen datos demográficos y clínicos y se clasifican en fenotipos en el diagnóstico inicial según variantes de Demencia fronto-temporal variante de conducta (DFT-vc), Afasia Progresiva no fluente (APNF), Demencia Semántica (DS), Síndrome Córtrico-Basal (SCB) y Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP). Asimismo, se describen los cambios clínicos durante el seguimiento y se analizan de los patrones radiológicos en las neuroimágenes disponibles. Finalmente se incluyen datos de ApoE y el estudio anatomopatológico realizado a 17 de ellos.

Palabras clave: Degeneración Lobular Fronto-Temporal. Fenotipos. Evolución clínica

Resum:

El següent estudi recull de dades clíniques i de neuroimatge de pacients diagnosticats de Degeneració Lobular Fronto-Temporal (DLFT) en la clínica diària, entre 1996 2008. Es descriuen dades demogràfiques i clíniques i es classifiquen en fenotips al diagnòstic inicial segons variants de Demència fronto-temporal variant de conducta (DFT-vc), Afàsia Progressiva no fluent (APNF), Demència Semàntica (DS), Síndrome Còrtico-Basal (SCB) y Paràlisi Supranuclear Progresiva (PSP). Tanmateix es descriuen els canvis clínics durant el seguiment i s'analitzen els patrons radiològics en les neuroimatges disponibles. Finalment s'inclouen dades d'ApoE i l'estudi anatomopatològic realitzat a 17 d'ells.

Paraules clau: Degeneració Lobular Fronto-Temporal, Fenotips. Evolució clínica.

Índice

Introducción	pág. 4
Fenotipos	pág. 6
Genotipos	pág. 7
Proteotipos	pág. 11
Epidemiología	pág. 16
Descripción del estudio	
Objetivos	pág. 19
Material y métodos	pág. 19
Resultados	pág. 21
Discusión	pág. 30
Conclusión	pág. 36
Bibliografía	pág. 37

Introducción

Las enfermedades neurodegenerativas (END) se caracterizan por una progresiva y selectiva pérdida de poblaciones específicas de neuronas, pudiendo estar afectadas, las mismas poblaciones neuronales, por diferentes patologías.

Dado que la presentación clínica es la consecuencia de la afectación de una población neuronal particular, blanco del proceso degenerativo, está claro que más de una END puede explicar un determinado Síndrome Clínico. Además en la mayor parte de las END se encuentran cambios bioquímicos y proteínas específicas que a menudo producen característicos cuerpos de inclusión en neuronas, glía o ambas. La población neuronal afectada, vulnerable a estas enfermedades, determina la presentación clínica y cada una de las enfermedades específicas es definida por la combinación de los signos clínicos, patológicos y bioquímicos. Hay también causas genéticas en la mayor parte de ellas, pero sólo una pequeña proporción de casos son debidos a mutaciones en genes ya definidos (Dickson D.W, 2010)¹. Debido a esta ambigüedad clínica, actualmente las END son clasificadas atendiendo a su patología molecular más que a su presentación clínica. Así, podemos hablar de amiloidosis, Taupatías, α -Sinucleopatías, TDP-43 proteinopatías y FUSopatías (Tabla 1).

Las líneas actuales de investigación en END van encaminadas a determinar las bases moleculares de la vulnerabilidad selectiva de neuronas y el camino final común de la pérdida neuronal progresiva.

Las Taupatías, TDP-43 y FUS forman parte del complejo clínico de la Degeneración Lobular Frontotemporal (DLFT), detallándose a continuación su fenotipo, genotipo y proteotipo.

Tabla 1 : Clasificación proteica de las enfermedades neurodegenerativas

	Enfermedad	Población neuronal afectada	Signos clínicos
Amiloidosis			
Aβ	Enfermedad de Alzheimer	Corticolímbica	Demencia
ABri	Demencia Familiar Británica	Corticolímbica y cerebelosa	Demencia y ataxia
PrP	Creutzfeldt-Jakob	Cortical y gangliobasal	Demencia y movimientos anormales
	Gerstmann-Straussler-Scheinker	Cortical y Cerebelosa	Ataxia y demencia
Taupatías			
4R	Parálisis Supranuclear Progresiva	Ganglios basales y tronco cerebral	Parkinsonismo
	Degeneración Cortico Basal	Cortical y ganglio-basal	Sd. cortical focal y parkinsonismo
	Enfermedad de Granos argirófilos	Límbica	Deterioro cognitivo amnésico
3R	Enfermedad de Pick	Corticolímbica	Demencia y Sds. corticales focales
3R+4R	Demencia con predominancia de ovillos	Límbica	Demencia
	Complejo Parkinson demencia de Guam	Cortex y tronco cerebral	Demencia y parkinsonismo
α-Sinucleopatias			
	Enfermedad de Parkinson	Tronco cerebral	Parkinsonismo
	Demencia por Cuerpos de Lewy	Corticolímbica y Tronco cerebral	Demencia y Parkinsonismo
	Atrofia Multisistémica	Gangliobasal, Tronco cerebral y cerebelo	Parkinsonismo y atáxia
TDP-43 proteinopatias			
	Esclerosis Lateral Amiotrófica	Neuronas motoras	Espasticidad y debilidad muscular
	Degeneración Frontotemporal con inclusiones de ubiquitina y proteína TDP-43	Cortical y gangliobasal	Demencia y Sd. corticales focales
FUSopatias			
	Degeneración frontotemporal con inclusiones de ubiquitina y proteína FUS	Cortical , nigroestriatal y neuronas motoras	Demencia, Sds.corticales focales y enfermedad de motoneurona

Aβ: Beta amiloide, **ABri**: Protiena amiloidogenica británica, **PrP**: proteína prionica , **4R**: proteína Tau de 4 repeticiones, **3R**: proteína tau de tres repeticiones, **TDP-43**: TAR DNA binding protein-43, **FUS**: RNA-binding protein

Fenotipos

La DLFT es un término paraguas que agrupa aquellas END 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 deben confundir con el concepto de demencia tipo frontal, ya que éste, además de las demencias corticales degenerativas, puede incluir otras demencias degenerativas subcorticales (enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson) o bien demencias secundarias (hidrocefalia, demencia vascular, infecciosa...). Estas entidades degenerativas subcorticales y secundarias que causan demencia no entran en la definición de DLFT específica de degeneración cortical.

Se caracterizan por un síndrome clínico donde predominan cambios progresivos en la conducta, personalidad y/o lenguaje, con relativa preservación de la memoria. Como en muchas otras END, la patología de la mayoría de casos de DLFT también incluye la presencia de agregados anormales de proteínas intracelulares. Su manifestaciones clínicas adoptan diferentes fenotipos y formas de presentación.

Para tratar de unificar criterios diagnósticos, Neary y col., (1998)², propusieron los de Degeneración Fronto- Temporal (DFT), donde incluyeron tres síndromes clínicos que compartían similitudes neuropatológicas: la demencia frontotemporal (DFT-vc) (también llamada variante frontal de la DFT o variante de conduc-

ta), la demencia semántica (DS) (llamada variante temporal de la DFT) y la afasia progresiva no fluente (APNF). Tanto la DFT-vc, como la APNF y la DS pueden asociarse, a lo largo de la evolución, a enfermedad de motoneurona (EMN) ampliando así la diversidad fenotípica de estos síndromes.

Otros cuadros clínicos 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 Muñoz (1998)³ en el término “complejo Pick” dando cabida así a los Síndromes Córtico Basales (SCB) y la Parálisis Supranuclear progresiva (PSP)

Genotipos

Hutton y col., (1998)⁴ identificaron en pacientes con fenotipo de DLFT, las primeras mutaciones en el gen MAPT (proteína Tau asociada a microtúbulos). Entre el 15 y el 20% de las formas familiares de DLFT son resultado de las mutaciones del gen MAPT, situado en el cromosoma 17q21. Se han publicado hasta la actualidad más de 35 mutaciones familiares de la MAPT en todo el mundo, situadas en los exones 1, 9, 10, 11, 12 y 13. No obstante, las mutaciones del gen MAPT no explicaban todos los casos de DLFT con historia familiar en los cuales no se observaban depósitos de Tau. La explicación a estos casos se encuentra cuando Baker y col., (2006)⁵ describen las mutaciones de la progranulina (PGRN), también localizadas en el cromosoma 17, y Neumann y col., (2006)⁶ la proteína TAR DNA binding protein-43 (TDP-43).

Aproximadamente, el 50% de los casos clínicos de DLFT presentan patología TDP-43, mientras que el resto presentan patología Tau o FUS. La patología TDP-43 es observada en la mayoría de casos de Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) y DLFT con EMN. Un subtipo de individuos con DLFT-TAU tiene mutaciones MAPT, mientras que otros casos de DLFT-TDP están asociados con mutaciones de progranulina. Mutaciones en TDP-43 pueden encontrarse en las DLFT-TDP y ELA, aunque la mayoría de ellas se manifiestan clínicamente como ELA (Chen-Plotkin y col., 2010)⁷.

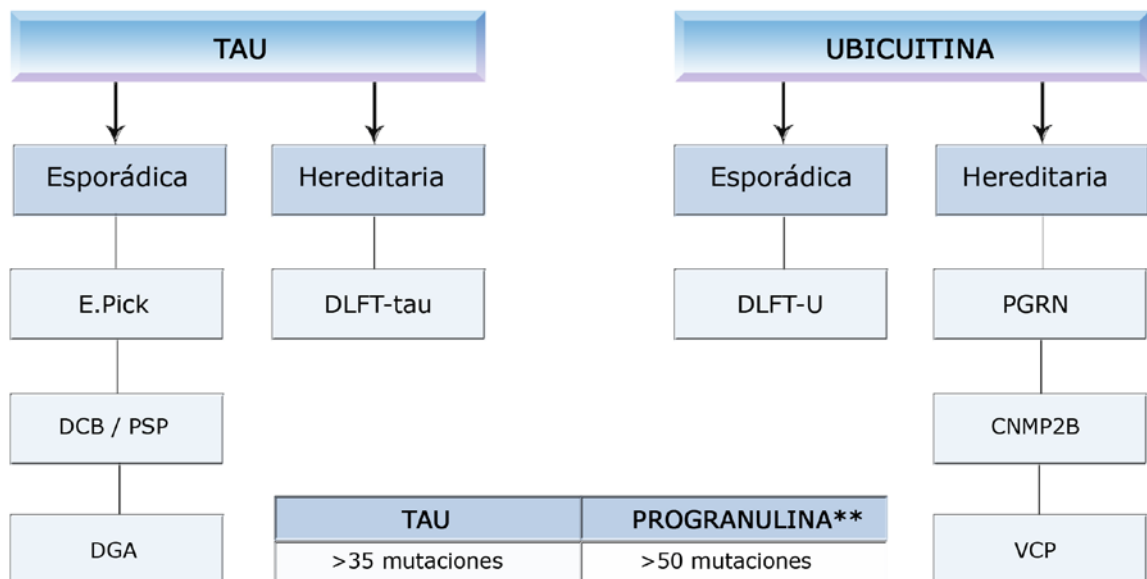
La TDP-43 es una proteína nuclear ubiquitinada, localizada en el cromosoma 1p36. Se han descrito 57 familias con 30 mutaciones en el fenotipo ELA (Gendron y col., 2010)⁸.

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 1).

En un reciente estudio genético, en el que colaboraron diversos centros de America Canadá y Alemania, se recogieron 545 casos con neurodegeneración (Yu CE. y col., 2010)⁹. Entre ellos, 434 casos presentaban DLFT en sus diferentes variantes fenotípicas (excluyeron los casos DLFT con mutaciones MAPT y ELA con mutaciones de SOD1) y 111 casos con depósitos de TDP-43, además de su histopatología característica, no DLFT se usaron como controles (ELA, EA, Atrofia Multisistémica y enfermedad de Granos Argirófilos). El objetivo era definir genes candidatos patógenos de variantes de PGRN poco comunes. Se identificaron 58 variantes genéticas de PGRN, incluidas 28 previamente desconocidas.

24 variantes aparecieron como patogénicas, incluyendo 8 nuevas mutaciones. La frecuencia de la mutaciones de PGRN fue del 6.9% en todo el espectro de DLFT, 21.0% en los casos con diagnostico de DLFT-U, 16.0% de las DLFT con historia familiar o END similar y 56.2% de los casos con historia familiar de DFT-U. Los autores concluyeron que las mutaciones patógenas se encuentran sólo en los casos que entran dentro del espectro de las DLFT y no en otras END relacionadas. La haploinsuficiencia en PGRN fue el mecanismo dominante ligado a las DLFT.

Fig 1. Genotipo de las DLFT
Adaptado de D. Muñoz



**TODAS DEBIDAS A HAPLOINSUFICIENCIA

DCB: degeneración Cortico-Basal. PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva. DGA: Demencia por Granos Argirófilos. DLFT-U : Degeneración Lobular Fronto-Temporal con inclusiones de ubiquitina. PGRN: Progranulina. CNMP2B: DLFT con mutación del gen "charged multivesicular body protein 2B. VCP: Valosin-containing-protein

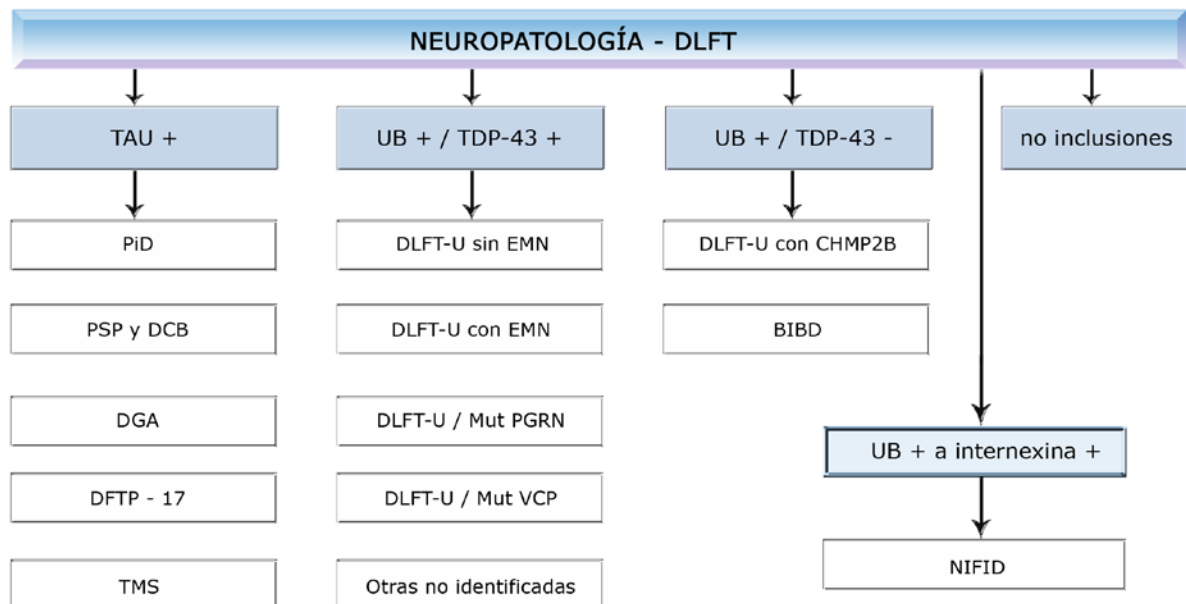
Aproximadamente el 50% de los casos con fenotipo clínico de DLFT son DLFT-TDP y de éstos hasta el 20% pueden presentar herencia autosómica dominante por mutaciones de PGNR. No obstante, el resto de los casos no se explican sólo por las mutaciones de PGRN, siendo además frecuente que una misma mutación de PGRN muestre diferencias en el fenotipo clínico y en la edad de inicio de los síntomas, lo que infiere la probable presencia adicional de otros genes implicados, así como factores ambientales que puedan estar modulando esta patología.

Ante estos datos, recientemente se ha llevado a cabo un estudio de asociación genómica (*Genome-Wide Association (GWAS)*) a través del *International FTLD Consortium* (Van Deerling VM. y col., 2010) ¹⁰ donde ha rastreado el genoma completo de 515 casos con diagnóstico postmortem de DLFT-TDP y el de 2509 controles, mediante el análisis de entre 500.000 y 1.000.000 de SPNs (*Single Nucleotide Polymorphism* o polimorfismo de un solo nucleótido, localizando un nuevo gen para DLFT-TDP, en el brazo corto del cromosoma 7 (7p21) llamado TMEM106B. Esta asociación ha sido posteriormente replicada en 89 casos contra 553 controles. El efecto se verifica como protector con un ratio de probabilidad (OR) que oscila entre 0.6 y 0.77. Esto se traduce como una reducción entre un 2.98% y un 66.6% del riesgo de padecer la enfermedad en los portadores de la variante génica beneficiosa (alelo C rs1990622), debido a una menor expresión del gen TMEM106B; mientras que los portadores de la variante que incrementa el riesgo (alelo T de rs1990622) tienen una expresión más elevada de TMEM106B. No obstante este estudio precisaría de una confirmación independiente dado que hay muy pocos casos en la réplica.

Proteotipos

A lo largo de los últimos 20 años y después de los hallazgos genéticos y inmuno histoquímicos, que han hecho cambiar el panorama de las DLFT, en el 2007 los diferentes grupos de estudio realizaron una propuesta de consenso con los nuevos criterios nosológicos y de clasificación neuropatológica de las Degeneraciones Lobulares Fronto-Temporales (Nijel J. y col., 2010) ¹¹ (Fig 2).

Fig 2. Clasificación Neuropatológica de las DLFT .



PiD: Ef.de Pick. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DCB:** Degeneración Córneo Basal. **DGA:** Demencia por Granos Argirófilos. **DFTP-17:** Demencia Frontal con parkinsonismo asociada al 17. **TMS:** Taupatía Multisistémica. **DLFT-U sin EMN:** Degeneración Lobular Fronto-Temporal sin Enfermedad de Motoneurona. **DLFT-U con EMN:** Degeneración Lobular Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona. **DLFT-U / Mut PGRN:** Degeneración Lobular Fronto-Temporal con inclusiones de ubiquitina por mutaciones de Progranulina. **DLFT-U / Mut VCP:** Degeneración Lobular Fronto-Temporal con inclusiones de ubiquitina por mutaciones de Valosina. **DLFT-U con CHMP2B:** Degeneración Lobular Fronto-Temporal con mutación del gen "charged multivesicular body protein 2B. **BIBD:** Demencia por Cuerpos de Inclusión Basofílicos. **NIFID:** Demencia por Inclusión de Filamentos Intermedios.

La DLFT también es un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas a nivel anatomopatológico. Inclusiones Ubicuitin positiva, que se encuentran predominantemente en el giro dentado y el neocortex frontotemporal, son las lesiones características del más común de los subtipos neuropatológicos de DLFT, término llamado DLFT con inclusiones de ubicuitina (DLFT-U).

Hasta la publicación de los actuales criterios neuropatológicos, las categorías de DLFT incluían las inclusiones Tau positiva (enfermedad de Pick), las inclusiones de neurofilamentos (NIFID) y los casos sin inclusiones detectables (DLFH o demencia sin histología definida). Mientras que hasta hace pocos años la DLFH era el mayor subtipo de DLFT, las nuevas técnicas inmunohistoquímicas han demostrado que la mayoría de los casos inicialmente catalogados como tal, tras posterior reevaluación son DLFT-U.

La TDP-43 ha sido identificada como la proteína anómala más frecuente en los casos de DLFT-U con y sin EMN así como en la ELA esporádica. Aunque algunos estudios han mostrado que la TDP-43 está presente en la mayoría de los casos ubicuitin positivos, recientemente han sido publicados algunos casos que no presentaban TDP-43 pero sí inclusiones ubicuitinadas con otro tipo de inclusiones atípicas (aDLFT-U). Todos los casos eran esporádicos y de inicio muy precoz, con importantes trastornos de conducta y ausencia de alteraciones significativas de lenguaje ni trastornos motores, (Mackenzie I. y col., 2008) ¹² constituyendo un nuevo subtipo clínico patológico de las DLFT (Roeber S. y col., 2008) ¹³ llamado FUSopatías.

Dos estudios han identificado mutaciones en el gen que codifica la proteína “*fused in sarcoma*” (FUS), también llamada “*translated in liposarcoma. TSL*” como

un causa familiar de EMN tipo 6 (Kwiatkowski TJ. y col. 2009)¹⁴ y (Vance C. y col. 2009)¹⁵ reportando un total de 14 mutaciones diferentes encontradas en 26 familias. El gen FUS está localizado en el cromosoma 16 y está compuesto de 15 exones que codifican a 526 aminoácidos.

Tanto la TDP-43 como la FUS participan en el transporte de tipos específicos de RNAm hacia espinas dendríticas, donde son trasladados en respuesta a la activación sináptica o despolarización. Ambas parecen estar involucradas en la regulación de la plasticidad sináptica.

La ubiquitina es sólo un etiqueta para nominar a las proteínas que son procesadas a través del sistema proteosómico de la Ubicuitina (UPS, también llamado *Ubiquitine proteosoma sistem*). La búsqueda de la proteína subyacente en las DLFT-U y las EMN/ELA llevó a la identificación de la TDP-43. Esta proteína es la mayor constituyente de las inclusiones intracitoplasmáticas (NCI) en la mayoría de los casos de DLFT-U y EMN/ELA, así como en aquellos sujetos portadores de mutaciones de progranulina (PGNR) y Valosina (VCP)

Sin embargo, el 15% de las DLFT-U no muestran, ni bioquímica ni inmunohistológicamente, anormalidades de la TDP-43. Estos casos incluyen la DLFT familiares causadas por mutaciones de CHMP2B y algunos casos esporádicos de DLFT-U. Una última entidad bien definida clínico-patológicamente y que se caracteriza por la presencia adicional de inclusiones intranucleares (NII) que muestra formas vermiformes (*vermiforme shape*) a sido llamada DLFT-U atípica (aDLFT-U).

Recientemente en término DLFT-UPS ha sido aplicado a todos aquellos casos TDP-43 negativos en los cuales los niveles de NCI sólo se pueden marcar con

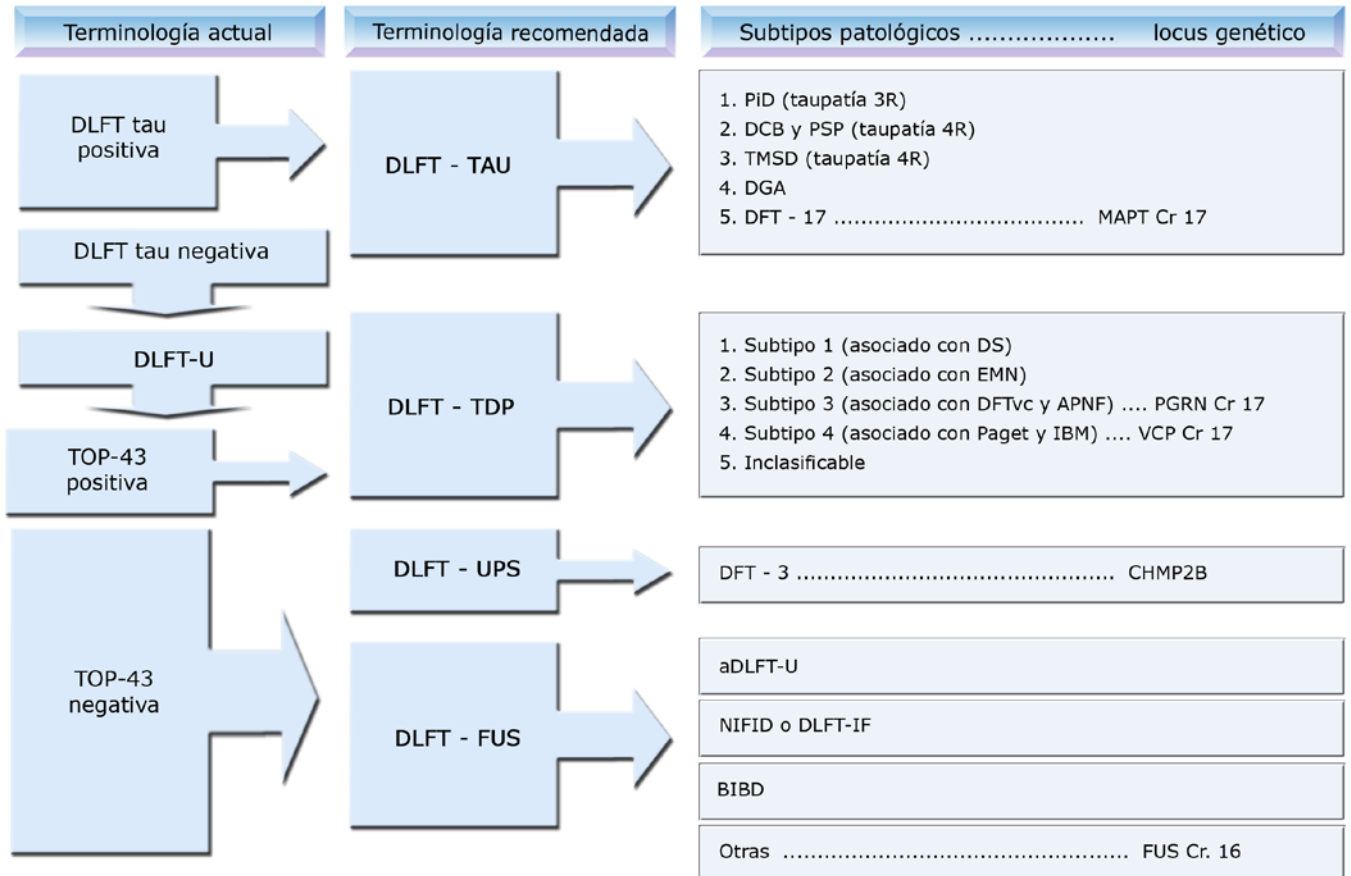
anticuerpos específicos para el UPS.

Las DLFT-UPS incluye la CHMP2B pero deja fuera la aDLFT-U, la enfermedad por inclusión de filamentos intermedios (NIFID o también llamada DLFT-IF) y la enfermedad por inclusión de cuerpos basófilos (BIBD), que se incluyen dentro de la patología FUS. Esta última es una rara entidad que puede presentarse como DFT, como EMN/ELA o como una combinación de ambas (Muñoz D. y col, 2009)¹⁶.

Sabemos que las formas familiares de ELA pueden estar causadas por mutaciones en diferentes genes (superóxido dismutasa (SOD1), angiogenina, dynactina y la TDP-43), pero se ha visto que las NCI están ausentes en los casos de ELA familiar por mutaciones de la SOD1. La búsqueda de otros genes en la región codificante en los casos familiares de ELA del cromosoma 16 fue lo que llevo al descubrimiento de las mutaciones de FUS. La FUS se expresa de forma ubicuítina y en muchos tipos de células está localizada en el núcleo y el citoplasma, pero la expresión nuclear predomina en neuronas y glía. Los procesos celulares en los cuales participa la FUS incluyen desde la proliferación celular, la reparación del ADN, la regulación de la transcripción y la unión al RNAm, así como el transporte del RNA entre el núcleo y el citoplasma.

Después de estos últimos descubrimientos, el grupo de consenso de las DLFT (Mackenzie I. y col. 2009)¹⁷ recomienda la siguiente nomenclatura (Fig 3).

Fig 3. Nueva nomenclatura recomendada para las DLFT



aDLFT-U: degeneración frontotemporal atípica con inclusiones de ubiquitina, APNF: Afasia Progresiva No Fluente, BIBD: Enfermedad por inclusiones de cuerpos basófilos, CHMP2b: gen "charged multivesicular body protein 2B", DCB: Degeneración Cortico Basal, DFT-3 : Demencia frontotemporal ligada al cromosoma 3, DGA: Demencia por Granos Argirófilos. DLDH : Demencia sin histología definida DLFT: Degeneración Lobular Fronto Temporal DLFT-TDP: Degeneración lobular Fronto Temporal con inclusiones TDP-43, DLFT-UPS: Degeneración Lobular Fronto temporal con inclusiones de Ubiquitina y otros componentes del "ubiquitin proteosoma system", DLFT-FUS : Degeneración lobar fronto temporal por depositos de proteína FUS DLFT-U: Degeneración Lobular Fronto temporal con inclusiones de Ubiquitina, DS: demencia semántica), EMN: enfermedad de motoneurona, IBM: "inclusions body miopathy", IF: filamentos intermedios, NI : no inclusiones, NIFID : Demencia por inclusión de filamentos intermedios. Tau : proteína Tau. TMSD: Taupatia multisistémica con demencia.

Epidemiología

La prevalencia de la DLFT, según las series clínico patológicas analizadas, se calcula entre 3.6 - 15 /100.000 habitantes y es la segunda causa de demencia degenerativa primaria en edades comprendidas entre 45 y 65 años (Ratnavalli y col., 2002)¹⁸.

En un estudio sobre una población aproximada de 124.000 personas de la ciudad de Rochester (Minnesota, EUA) durante el periodo de 1990-1994 (Knopman DS. Y col., 2004)¹⁹, la incidencia anual de DLFT fue de 2.2/100.000 en el grupo de edad de 40-49, 3.3 para el grupo de 50-59 y 8.9 para el de 60-69. Los rangos para EA fueron 0.0, 3.3 y 88.9 respectivamente

Quizás el estudio epidemiológico más amplio llevado a cabo ha sido el realizado en Netherlands (Zuid, Holanda) por Rosso y col., (2003)²⁰ sobre un total de 245 casos con diagnóstico de DLFT. La prevalencia estimada fue de 3.6/100.000 de 50-59 años, 9.4 de 60-69 años y de 3.8 de 70-79 años. 51% eran mujeres y la media de edad al inicio de los síntomas se estimó en 58 años (33-80). El 43% presentaban historia familiar en primer o segundo grado, con mutaciones en el gen tau en 34 casos (14% de la población total y el 32% de los casos con historia familiar). Fueron autopsiados 40 casos; 22% presentaban demencia sin histología definida (DLHD), 33% Demencia Fronto-temporal con inclusiones de Ubiquitina (DFT-U), 15% enfermedad de Pick y 30% Taupatías.

Recientemente se ha publicado otra serie amplia de DFT (Borrioni B. y col., 2010)²¹ en sus variantes DFT-vc, APNF y DS y agrupados por grupos etarios, en

la población de Brecia (Lombardía, Italia) recogidos durante 9 años. Sobre un censo de población de 1.211.617 habitantes se detectaron 213 pacientes con DLFT encontrado una prevalencia del 17.6/100.000 habitantes. La distribución por edad mostró 22/100.000 entre 45-65 años, 78/100.000 de 66-75 años y 54/100.000 en mayores de 75 años, sin diferencias significativas entre sexos. La edad de inicio de los síntomas fue de 65.6 ± 8.3 y una media al diagnóstico de 69.1 ± 8.1 . La historia familiar fue positiva en el 35.2%. Cuando los agruparon por edad y forma de inicio, no encontraron diferencias significativas respecto al fenotipo clínico ni a las características demográficas, excepto para el género: de 45-65 (55.6% mujeres) de 66-75 (38.1% mujeres y >75 (28.8% mujeres). Los autores atribuyen estos resultados a la amplia red de recogida de información entre centros de la que disponen en esta región, lo que reduce la posibilidad de que se escapen casos y a los criterios de inclusión clínicos más precisos determinados en la última década.

En uno de los primeros estudios anatomopatológicos realizados (Brun A., 1987)²² donde se examinaron 158 cerebros con diagnóstico de demencia, se encontraron 28 sujetos (13%) con lesiones compatibles con DLFT.

Otras series clínico-patológicas han encontrado una alta proporción de casos (Addenbrooke's Hospital, Cambridge, UK) donde el 33% de 169 pacientes con diagnóstico de demencia presenil, presentaban DLFT. Ambos sexos se afectan por igual y alrededor del 25-40 % tiene historia familiar de DFT, siendo el 10-30% mutaciones del gen Tau (Poorkaj P. y col. 2001)²³

Un estudio demográfico y de supervivencia (Hodges J. y col. 2010)²⁴ sobre 100 casos con fenotipo de demencia semántica seguidos a lo largo de 17 años mostró un predominio de varones (60%). La edad media de inicio de los síntomas fue de 60.3 años (± 7.1) con un intervalo de 4 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico y con un rango de edad de 40-79 años. De los 100 casos, 46 se diagnosticaron después de los 65 años y 7 después de los 75 años. 15 casos tenían antecedentes familiares de demencia en primer grado y no había familias con más de dos miembros afectados. La supervivencia fue del 50% a los 12.8 años. Se pudieron estudiar 24 casos a nivel anatomopatológico, siendo 18 casos DLFT-U (13 DLFT-TDP) 3 taupatías por enfermedad de Pick (PiD) y 3 con patología Alzheimer. Esto muestra una fuerte asociación de la demencia semántica con la DLFT-U.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Objetivos

- 1) Describir el fenotipo inicial de los pacientes que acudieron a la Unidad de Memoria de la Fundació ACE. Institut Català de Neurociències Aplicades, en el periodo comprendido entre enero de 1996 y marzo del 2008, diagnosticados de Degeneración Lobular Fronto-Temporal en sus diferentes variantes fenotípicas.
- 2) Analizar su evolución clínica y cambios fenotípicos a lo largo del proceso.
- 3) Constatar su correlación clínico-patológica en los casos que hicieron donación de tejido neurológico.

Material y Métodos

- Se han valorado retrospectivamente 9.242 sujetos visitados en Fundació ACE en el periodo descrito.
- Se han seleccionado los sujetos con criterios de DLFT. Se han excluido los casos con criterios de Atrofia Cortical Posterior.
- Se han analizado socio-demográficamente y se han recogido los datos de historia familiar y el MMSE a la primera visita.
- Se han revisado los datos clínicos y se han clasificado por fenotipos
 - a) DFT-vc (Demencia Fronto-Temporal variante de conducta)
 - b) APNF (Afasia Progresiva no fluente)
 - c) DS (Demencia Semántica)

- d) SCB (Síndrome Corticobasal)
 - e) PSP (Parálisis Supranuclear Progresiva)
-
- Todos los sujetos han seguido el protocolo específico de Fundación ACE (valoración socio-familiar, neurológica y neuropsicológica) y han sido diagnosticados por consenso de todos los profesionales y siguiendo los criterios publicados para cada variedad fenotípica.
 - DFT-vc: Criterios de Neary (1988)²⁵
 - APNF: Criterios de Mesulam (1982, 1987)^{26 27}
 - DS: Criterios Snowden (1989)²⁸
 - SCB: Criterios de Litvan (2005)²⁹
 - PSP: Criterios Steel J, Richardson J, Olszewski (1964)³⁰
 - Se han analizado los patrones de atrofia en las neuro-imágenes disponibles (TAC o RNM) según criterios de:
 - a) Asimetría hemisférica
 - b) Atrofia focal
 - c) Gradiente Antero-Posterior
 - Paralelamente se ha analizado el polimorfismo ApoE, en las muestras de ADN recogidas, previo consentimiento informado del paciente o familiar responsable.
 - Se ha analizado también la correlación clínico patológica de los pacientes en los que se obtuvo el tejido neurológico, a través de la donación al Banco de Tejidos neurológicos de la Universidad de Barcelona (UB).

Resultados:

Se han valorado 192 sujetos con criterios de Degeneración Lobular Fronto-Temporal (DLFT) en todas sus variantes fenotípicas.

De los 9.242 visitados, en Fundación ACE, en el periodo descrito, las DLFT representan en 2.14%, el 3.71% de todas las demencias y el 20.2% de las demencias no Alzheimer y no mixtas, siendo la 4ª causa de demencia de todos los pacientes visitados.

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

Casos inicialmente diagnosticados de posible Enfermedad de Alzheimer y DCL (Deterioro Cognitivo Leve) evolucionaron clínicamente hacia alguno de los fenotipos valorados y por ello se han incluido en los datos demográficos.

Las DFT-vc suponen el mayor número de casos (92) seguidas de la APNF (30) y las PSP (20)

En nuestra serie el género se distribuye a favor del sexo masculino (103:89) y en el nivel educacional predominan los estudios medios en un 44.6% (Tabla 2). La media del MMSE en la primera visita fue 21. La media de seguimiento clínico se situó en 3.1 años. La historia familiar estaba presente en el 22.2% de los sujetos examinados, siendo la DFT-vc la que presentaba mayor porcentaje con un 42.3% (Tabla 3).

Tabla 2. Demografía por fenotipos al diagnostico, sexo, edad de inicio y nivel educacional

Diagnóstico inicial N (%)		Sexo H:M	Edad de Inicio (SD)	Inicio presenil (%)	Nivel Educación (%)			
					Analfabeto	Bajo	Medio	Alto
DFT-vc	92 (47.9)	53:39	64.8 (9.4)	50.0	9.8	32.5	43.5	14.1
APNF	30 (15.6)	9:21	67.8 (7.8)	33.3	10.0	23.3	46.7	20.0
SCB	15 (7.8)	8:7	69.1 (8.1)	30.8	0	40.0	60.0	0
PSP	20 (10.4)	12:8	70.1 (7.8)	20.0	20.0	40.0	30.0	10.0
DS	14 (7.2)	10:4	67 (12.3)	55.6	14.3	21.4	64.3	0
EA	14 (7.2)	9:5	65.3 (8.4)	36.4	7.1	28.6	50.0	14.3
DCL	7 (3.6)	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

DFT-vc: Demencia Fronto-Temporal variante de conducta. **APNF:** Afasia Progresiva no Fluente. **SCB:** Síndrome Córtico-Basal. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DS:** Demencia Semántica. **EA:** Enfermedad de Alzheimer. **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve

Se valoraron radiológicamente 107 sujetos en los que se pudo recuperar la Neuroimagen (TAC/RNM). Dos neurólogos de la Unidad revisaron de forma ciega al diagnostico clínico las imágenes, clasificándolas en dos grupos: Gradiente antero-posterior de atrofia y asimetría inter-hemisférica. En la Figura 4 se muestra un ejemplo de los patrones radiológicos según grupos valorados.

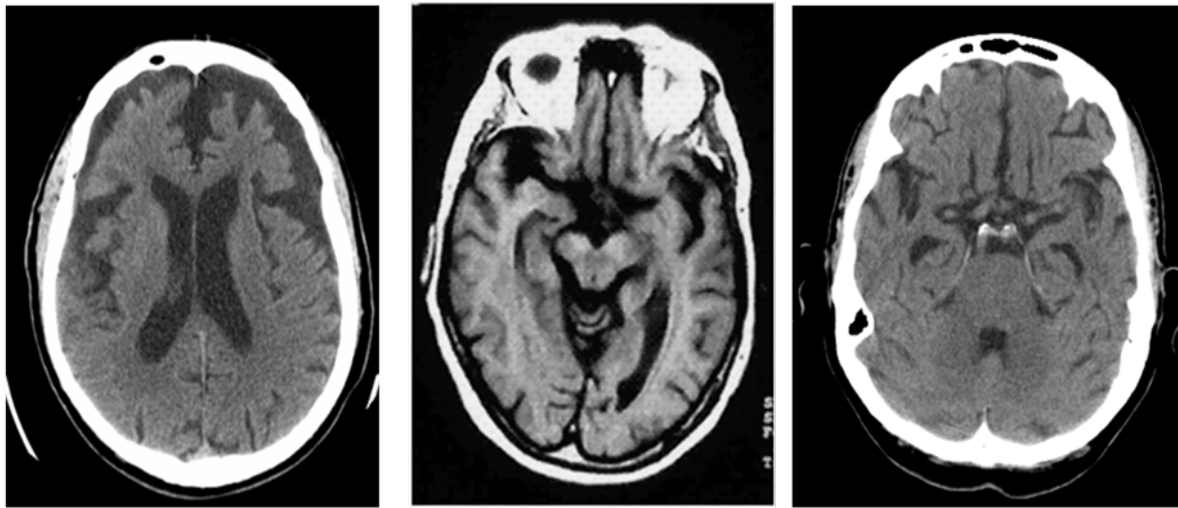
Tabla 3. Fenotipo inicial, MMSE, años de seguimiento e historia familiar

Diagnóstico inicial	N (%)	MMSE en primera visita (SD)	Años de seguimiento (SD)	Historia Familiar de Demencia (%)		
				No	Si	Desconocida
DFT-vc	92 (47.9)	21.3 (6.8)	2.7 (2.5)	46.7	42.3	10.8
APNF	30 (15.6)	20.2 (8.0)	2.7 (1.9)	70.0	23.3	6.6
SCB	15 (7.8)	21.1 (8.8)	4.0 (2.4)	80.0	20.0	0
PSP	20 (10.4)	21.8 (7.1)	1.6 (1.2)	80.0	20.0	0
DS	14 (7.2)	17.2 (6.0)	3.3 (1.9)	57.0	0	43.0
EA	14 (7.2)	23.9 (4.7)	4.1 (3.2)	64.2	21.4	14.2
DCL	7 (3.6)	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

DFT-vc: Demencia Fronto-Temporal variante de conducta. **APNF:** Afasia Progresiva no Fluente. **SCB:** Síndrome Córtico-Basal. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DS:** Demencia Semántica. **EA:** Enfermedad de Alzheimer. **DCL:** Deterioro Cognitivo Leve

El gradiente de atrofia anterior-posterior 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 4).

Fig 4. Patrones de Neuroimagen



Atrofia antero-posterior

Atrofia asimétrica

Atrofia simétrica

Tabla 4: Comportamiento de los patrones de neuroimagen en los diferentes fenotipos clínicos

Fenotipo	N	Gradiente antero-posterior			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%)

DFT-vc: Demencia Fronto-Temporal variante de conducta. **APNF:** Afasia Progresiva no Fluente. **SCB:** Síndrome Córtico-Basal. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DS:** Demencia Semántica. **DFT-EMN:** Demencia Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona. **EA:** Enfermedad de Alzheimer.

Se ha realizado el polimorfismo Apoε en 109 muestras de ADN con los siguientes resultados: 79 casos no presentaban ningún alelo 4 (72.4%) y 31 (39.2%) de ellos tenían historia familiar de demencia. 29 casos eran heterocigotos para Apo ε4 (26.6%) con historia familiar en 9 (23%) y sólo 1 era homocigoto (0.9%) y tenía historia familiar de demencia.

Por fenotipos clínicos evolutivos, el mayor porcentaje de portadores del alelo ε4 cabe esperarlos en las DFT-vc (17 casos – 58.6%) y todos heterocigotos, simplemente porque suponen el mayor número de casos de la muestra. Aun así, el único portador homocigótico corresponde a una APNF, lo que podría hacer pensar en una variante afásica de una EA de evolución atípica (Tabla 5).

 Tabla 5: Polimorfismo Apo E⁴ según fenotipos evolutivos y portadores

Fenotipo evolutivo (N / %)	No portador	Heterocigoto	Homocigoto	TOTAL
DFT-vc	34 (49.4%)	17 (58.6%)	0	56 (51.4%)
APNF	11 (13.9%)	2 (6.9%)	1 (100%)	14(12.8%)
DS	7 (8.9%)	3 (10.3%)	0	10 (9.2%)
DFT-EMN	1(1.3%)	1(3.4%)	0	2 (1.8%)
SCB	9 (11.4%)	3 (10.3%)	0	12 (11%)
PSP	10 (12.7)	2 (2.9%)	0	12 (11.0)
EA	1 (1.3%)	1(3.4%)	0	2 (1.8%)
Psiquiatrico	1 (1.3%)	0	0	1 (0.9%)
TOTAL	79 (72.4 %)	29 (26.6 %)	1 (0.9 %)	109 (100 %)

DFT-vc: Demencia Fronto-Temporal variante de conducta. **APNF:** Afasia Progresiva no Fluente. **SCB:** Síndrome Córtico-Basal. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DS:** Demencia Semántica. **DFT-EMN:** Demencia Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona. **EA:** Enfermedad de Alzheimer.

Por genotipos el $\epsilon 3/\epsilon 3$ es el más frecuente de la serie con un 67%, seguido del $\epsilon 3/\epsilon 4$ con un 23.9% (Tabla 6).

Tabla 6: Polimorfismo Apo $\epsilon 4$ según fenotipos evolutivos y genotipos

Fenotipo	$\epsilon 2/\epsilon 4$	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	TOTAL
DFT-vc	1 (0.9%)	4 (3.7%)	35 (32.1%)	16 (14.7%)	0	56 (51.4%)
APNF	0	0	11 (10.1%)	2 (1.8%)	1 (0.9%)	14 (12.8%)
DS	0	1 (0.9%)	6 (5.5%)	3 (2.8%)	0	10 (9.2%)
DFT-EMN	0	0	1 (0.9%)	1 (0.9%)	0	2 (1.8%)
SCB	0	0	9 (8.3%)	3 (2.8%)	0	12 (11.0%)
PSP	2 (1.8%)	1 (0.1%)	9 (8.3%)	0	0	12 (11.0%)
EA	0	0	1 (0.9%)	1(0.9%)	0	2 (1.8%)
Psiquiatrico	0	0	1 (0.9%)	0	0	1 (0.9)
TOTAL	3 (2.8%)	6 (5.5%)	73 (67.0%)	26 (23.9%)	1 (0.9%)	109 (100%)

DFT-vc: Demencia Fronto-Temporal variante de conducta. **APNF:** Afasia Progresiva no Fluente. **SCB:** Síndrome Córtico-Basal. **PSP:** Parálisis Supranuclear Progresiva. **DS:** Demencia Semántica. **DFT-EMN:** Demencia Fronto-Temporal con Enfermedad de Motoneurona. **EA:** Enfermedad de Alzheimer .

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 como enfermedad de Alzheimer (EA) cambiaron en su fenotipo hacia DFT-vc en el 50% de casos, así como un 71.4% de los Deterioros Cognitivos Leves (DCL) (Figura 5)

Se ha podido disponer del tejido neurológico de 17 casos. Las muestras fueron estudiadas en el Banco de Tejidos Neurológicos (UB).

En el 82.3% se obtiene correlación entre el fenotipo clínico al final del seguimiento y la neuropatología, siendo el fenotipo DFT-vc donde se observó más diversidad de diagnósticos neuropatológicos (Figura 6).

Figura 5 : Seguimiento de los diferentes fenotipos clínicos

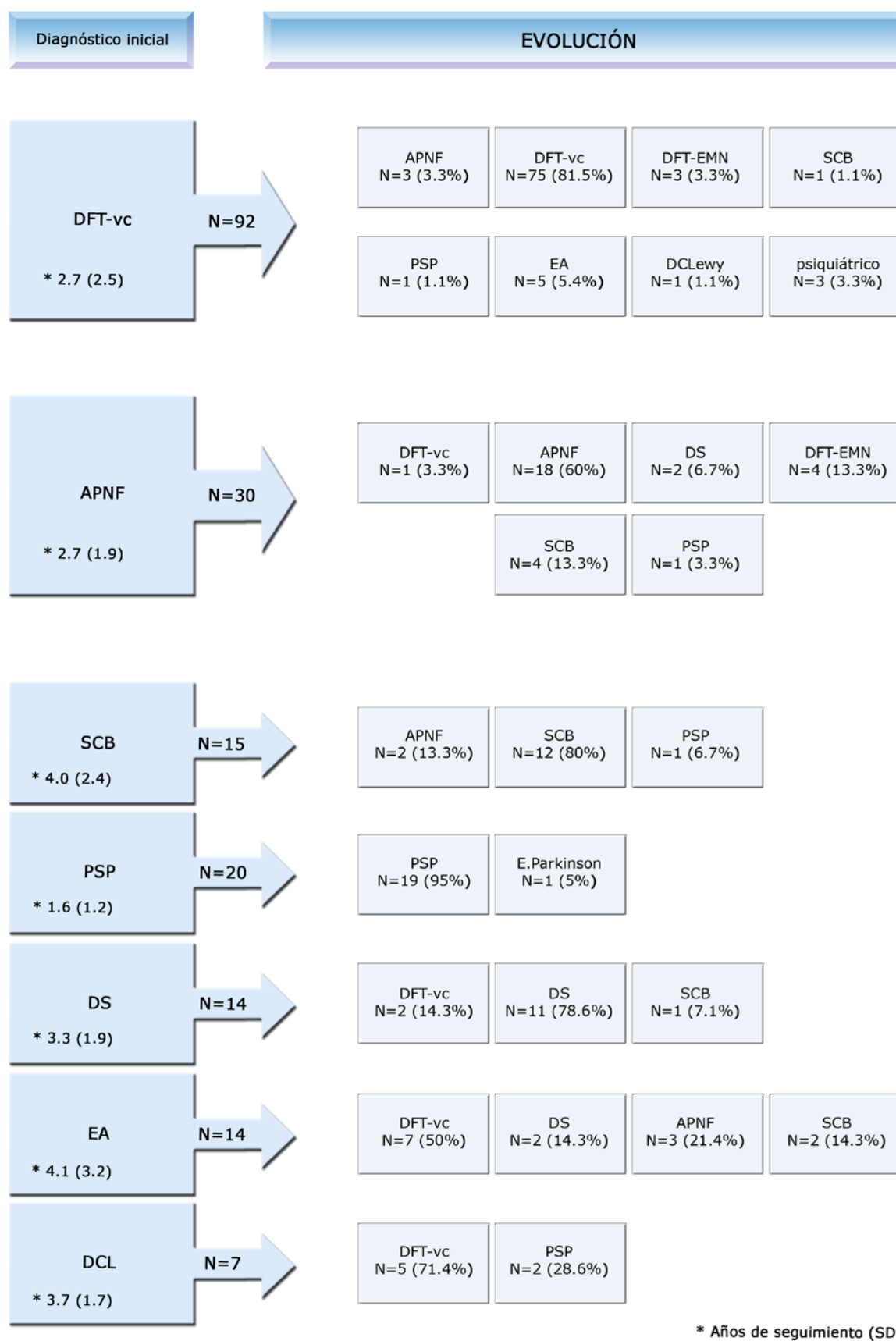
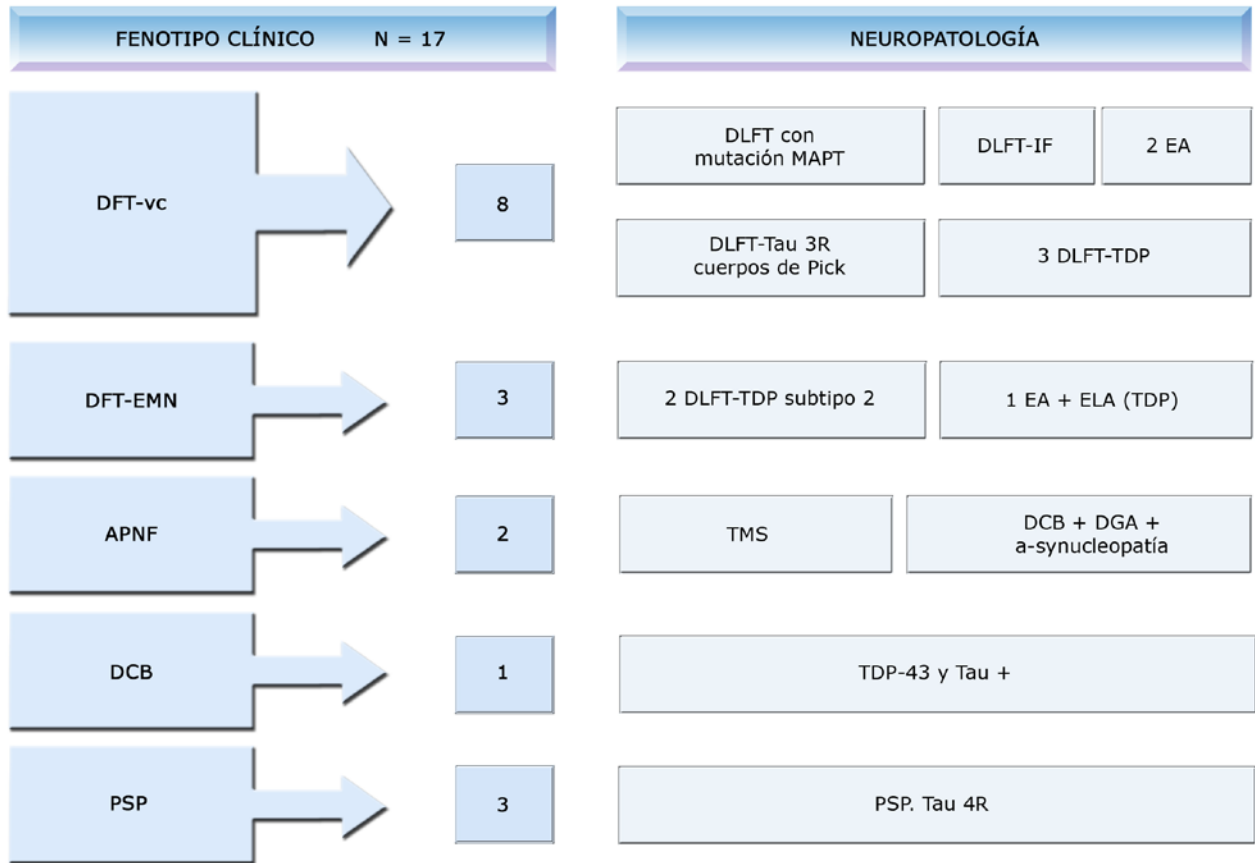


Figura 6. Correlación clínico Patológica



TDP: TAR DNA binding protein-43. MAPT: proteína Tau asociada a microtúbulos. CLewy: cuerpos de Lewy. Tau 4R : proteína Tau de 4 repeticiones. Tau 3R : taupatia de 3 repeticiones. DLFT-U: Degeneración lobar fronto temporal con inclusiones de ubiquitina. DLDH: Demencia sin histología definida. ELA: Esclerosis Lateral Amiotrofica. TMS: Taupatia Multisistémica. DCB: Degeneración Cortico Basal. PSP: Parálisis Supranuclear Progresiva. DLFT-IF: degeneración lobar fronto temporal por filamentos intermedios.

Discusión

Hasta hace pocos años, la Degeneración Lobar Fronto-Temporal (DLFT) era considerada una rara enfermedad neurodegenerativa, con presentaciones fenotípicas diversas que complicaban el diagnóstico clínico y en las que no había unos criterios internacionales bien definidos hasta 1998 cuando se llega a un consenso por los diferentes grupos de estudio.

En el presente estudio se muestra esta heterogeneidad tanto en la clínica de presentación como en el fenotipo evolutivo y su neuropatología.

La variante DFT-vc supone el 47.9% de la muestra, algo menor que en el estudio de Johnson J. y col. (2005)³¹, realizado sobre una cohorte de 353 pacientes (en la que no se incluyeron la variantes fenotípicas PSP y SCB) en el que más de la mitad de los pacientes (56.7%) presentaban el fenotipo DFT-vc. En otra serie publicada en 2007 sobre una cohorte de 319 pacientes, Kertesz A. y col. (2007)³², el porcentaje no alcanza el 40%. Aun así, si eliminamos de nuestro recuento los sujetos diagnosticados inicialmente como EA y DCL el porcentaje de DFT-vc alcanza el 52.8%.

La edad media de inicio es algo más elevada en el fenotipo clínico DFT-vc (64.8 años) respecto a los estudios de Johnson (57.5 años) y Kertesz (57.18 años).

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. Este porcentaje es más elevado (70%) que en las series de Johnson (39:41, 51.2%) y de Kertesz (49:52, 51.4%)

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 la más frecuentes las varian-

tes DFT-vc (50%) y DS (5.6%). Tanto en el estudio de Kertesz como en el de Johnson, también son los fenotipos con inicio más precoz de los síntomas.

En nuestra muestra, así como en la de Kerstesz, una proporción importante presenta 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) lo que 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 enfermedad de Alzheimer o DCL pueden desarrollar signos típicos de DFT-vc, APNF o DS, por lo que es importante estar clínicamente alerta 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 antero-posterior 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 DLFT 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.

El polimorfismo Apoε4 valorado en las 109 muestras de ADN recogidas muestra un porcentaje alto de no portadores (72.4%), sólo un paciente homocigótico y un 29% de heterocigóticos para el alelo 4.

Zinti M. y col. (2009)³³ encontraron un porcentaje de 13.6% de homocigóticos sobre una serie de 73 casos, el 35.6% tenían historia familiar de demencia y de éstos el 50% eran homocigotos para Apoε4. Los autores consideran este polimorfismo como revisable dentro de los criterios de DLFT.

Otros autores, Masullo C. y col.(2001)³⁴ estudiaron el polimorfismo ApoE de una población (N= 39) de Atrofias Corticales Focales, en las que incluyeron las Demencias Fronto Temporales (DFT), las Afasias Progresivas Primarias (APP) y las Degeneraciones Córtico Basales (DCB) y las compararon con 50 pacientes con EA de inicio precoz y 60 EA de inicio tardío. En su muestra el alelo ε2 fue significativamente alto en el grupo de DLFT (12.8%) respecto a los controles sanos (4.8%). El alelo ε4 sólo mostraba una prevalencia del 5.1%, comparándolo con el 21% en EA de inicio precoz y del 33.3% en EA de inicio tardío. Los autores concluyeron que el alelo ε4 no es un factor de riesgo para síndromes asociados a Atrofia Cortical Focal (DFT, APP y DCB) y sí potenciaban el papel del alelo ε2 en estos síndromes como necesario en futuras investigaciones.

Ya Minthon L. y col. (1997)³⁵, de la Universidad de Lund, señalaron que la frecuencia del alelo ApoE4 no es un factor de riesgo para las DLFT, pero su presencia puede precipitar un inicio más precoz en aquellos sujetos predispuestos.

Riemenschneider M. y col. (2002)³⁶, aportaron en su estudio sobre 52 DLFT que la edad de inicio fue más alta en los pacientes con genotipo ε2/ε3 (61.3 años) seguido de los portadores del genotipo ε3/ε3 (58.3 años), siendo los portadores de ε3/ε4 los de inicio más precoz (56.4 años).

Agosta F. y col. (2009)³⁷ han mostrado que los portadores del alelo $\epsilon 4$, tanto en EA como en DFTvc, se asocian con más atrofia cerebral en las regiones específicas de ambos tipos de demencia en comparación con los no portadores. Las EA mostraron una mayor atrofia de la corteza parietal bilateral y en el hipocampo derecho, y las DFTvc una atrofia mayor en el medial bilateral, dorsolateral y la corteza orbital frontal, ínsula anterior y la corteza cingulada de predominio derecho. Los efectos regionales de $\epsilon 4$ son coherentes con la hipótesis de que la ApoE puede afectar a la expresión morfológica de diferentes enfermedades neurodegenerativas, siendo los patrones de atrofia en portadores de $\epsilon 4$ muy indicativos de mayor riesgo de progresión clínica.

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 consultadas (Seelar H. y col., 2008³⁸; Tiffany W. y col., 1999³⁹; Spina S. y col., 2007⁴⁰), lo que sugiere una contribución genética importante a la etiología de éstas enfermedades.

Hasta 2007 habían sido localizados siete locus, repartidos en los cromosomas 3, 9p (dos locus), 9q, 17q21 (dos locus) y 17q24, para cuatro genes identificados: MAPT (proteína Tau asociada a microtúbulos), VCP (valosin-containing protein), CHMP2b (chromatin modifying protein 2B) y PGNR (Progranulina). Aproximadamente entre el 15 y el 20% de las formas familiares resultaron mutaciones del gen MAPT, situado en el cromosoma 17q21 (Hutton y col., 1998)³. En 2006 (Baker M. y col., 2005⁵ y Cruts M. y col., 2006⁴¹) describen un segundo gen en el cromosoma 17q21 llamado progranulina (PGNR) en una serie de familias que previamente no habían mostrado mutaciones en el gen MAPT. Neuropatológi-

camente, estas familias muestran inmunoreactividad a la ubiquitina (ub-ir) en inclusiones citoplasmáticas neuronales (NCI) y inclusiones intranucleares (NII) ub-ir de características lentiformes que afectan a regiones del cortex cerebral y hipocampo.

Todas las mutaciones de la PGNR identificadas producen la creación de alelos nulos que dan lugar a una terminación prematura de la secuencia de codificación con la producción de un mRNA 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 neuronales (Stuart M. y col., 2006)⁴².

La TDP-43 (proteína fijadora del ADN TAR 43) es una proteína nuclear localizada en múltiples tejidos del organismo incluyendo el corazón, pulmón, bazo, riñón, músculo o cerebro (Buratti E. y col., 2001)⁴³ 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 degeneración lobular fronto temporal con inclusiones de ubiquitina (DLFT-U) resuelve un largo enigma concerniente a la naturaleza de las enfermedades con proteína ubiquitinada. La patología de TDP-43 es un hallazgo habitual en muchos casos del complejo ELA-Parkinsonismo-demencia de Guam. También se ha publicado patología TDP-43 en cerca del 20% de pacientes con enfermedad de Alzheimer, en el 70% de pacientes con esclerosis hipocámpal y en algunos casos de enfermedad por Cuerpos de Lewy, Pick, Degeneración Cortico Basal, enfermedad de granos argirófilos y enfermedad de Huntington. A

diferencia de la DLFT, la patología TDP-43 en estos casos, está restringida en su mayor parte a las regiones temporales mesiales (Neumman M., 2009)⁴⁴.

En nuestra serie el 22.2% presenta historia familiar de demencia en primer o segundo grado, siendo la DFT-vc la que muestra mayor agregación familiar con un 42.3%. El grupo de Rohrer J. y col. (2009)⁴⁵ encontraron un 10.2% con herencia autosómica dominante en primer grado, pero la herencia aumentaba en un gran porcentaje cuando se consideraron en primero, segundo y tercer grado de herencia (41.8%). Las DFTvc en este estudio presentan una alta proporción de casos con historia familiar (58.0%) para todos los grados de herencia.

La confirmación diagnóstica post-mortem de los casos en los que se ha podido realizar estudio anátomo-patológico (N=17) ha sido del 82.3%. Siete pacientes mostraron patología Tau, seis patología TDP (2 de ellos TDP tipo II con patología de motoneurona asociada). Un caso que inicialmente presentaba DFT sin histología indefinida, una vez reevaluado mostró ser DLFT-FI (FUSopatía) y otro caso catalogado clínicamente como SCB presentaba patología mixta (DLFT-U, TDP-43 y Tau). Dos casos catalogados clínicamente como DFT-vc presentaban patología compatible con EA en estadio VI de Braak y Braak. Otro caso, con fenotipo clínico de DFT-EMN presentaba EA estadio C de Cerad y neocortical V Braak y Braak con enfermedad de motoneurona difusa.

Estos resultados vienen a confirmar también la gran heterogeneidad histopatológica que muestran los diferentes fenotipos clínicos de las Degeneraciones Lobulares Fronto Temporales.

Conclusiones

Este estudio aporta un importante número de casos con un seguimiento clínico exhaustivo. Esto me ha permitido aprender a conocerlos e identificarlos, valorando sus cambios fenotípicos en ocasiones cambiantes y adaptándome a las necesidades del paciente y la familia. El acompañamiento en la enfermedad también forma parte del proceso terapéutico (necesario para el cuidador), máxime en este tipo de enfermedades, en las que carecemos de tratamiento modificador, paliativo o curativo.

La DLFT muestra una diversidad fenotípica, genotípica y proteotípica no presente en otras END. Por sus formas de presentación clínica, el reconocimiento de sus síntomas y signos en etapas tempranas del proceso hace de su diagnóstico todo un reto para el especialista clínico de cara a proporcionar un pronóstico claro. Dado su alto porcentaje de casos familiares, el conocimiento del mapa genético ha permitido identificar muchas de sus mutaciones, pero sigue existiendo un porcentaje alto de casos esporádicos. El próximo reto vendría de la mano de poder identificar polimorfismos de riesgo y asociados, al igual que en la EA, tarea difícil pero no imposible, dado que sólo suponen menos del 10% de las END.

Importante también es concienciar a la población de la necesidad de que la comunidad científica pueda estudiar los cerebros de estos pacientes, donando de su tejido neurológico postmortem para la investigación.

Bibliografía

- 1 Dickson DW. Neuropathology of non-Alzheimer degenerative disorders. *Int J Clin Exp Pathol.* (2010) 3(1):1-23
- 2 Neary D, Snowden JS, Gustafson U. Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* (1998) 51:1546-1554.
- 3 Kertesz A, Muñoz DG, Pick's Disease and Pick Complex, New York: Willey_Liss, 1998, 301pp.
- 4 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* (1998) 393:702–705
- 5 Baker M, Mackenzie R, Pickering. Brown SM et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* (2006) 442:916-919
- 6 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* (2006) 314:130-133
- 7 Chen-Plotkin AS, Lee V.MY. and Trojanowski JQ, TAR DNA-binding protein 43 in neurodegenerative disease. *Nature Reviews. Neurology* (2010) 6:211-220, doi:10.1038/nrneurol.2010.18
- 8 Gendron TF, Josephs KA, Petrucelli L. TDP-43: Mechanisms of neurodegeneration . *Neuropathol Appl Neurobiol*, (2010) "Accepted Article", doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01060.x
- 9 Yu CE, Bird TD, Bekris LM, Montine TM, Leverenz JB et al. The Spectrum of Mutations in Progranulin. A Collaborative Study Screening 545 Cases of Neurodegeneration. *Arch Neurology*, 2010. 67 (2): 161-170
- 10 Van Deerling VM, Sleiman PMA, Martinez-Lage M, Chen-Plotkin A, Wang LS, Graff-Radford NR, Dickson DW et al. Common variants at 7p21 are associated with frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 inclusions. *Nature Genetics*, 2010, 2: 234-239, doi: 10.1038/ng.536

- ¹¹ Nigel J, Bigio, E, Mackenzie I, Nuemann M, Lee V, Hatanpaa K, White C, Schneider J, Grinberg L, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe J, Holm I, Tolnay M, kamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Muñoz D, Dickson D, Ince P, Trojanowski J, Mann D. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathologica* (2007) 114:5-22
- ¹² Mackenzie I, Foti D, Woulfe J, Hurwitz A. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain* (2008) 131:1282-1293
- ¹³ Roeber S, Mackenzie I, Kretschmar H, Neumann M,. TDP-43-negative FTLD-U is a significant new clinic-pathological subtype of FTLD . *Acta Neuropathol.* (2008) 116:147-157
- ¹⁴ Kwiatkowski TJ, Bosco DA, LeClerc AL, Tamrazian E, Vandenburg CR, Russ C. Mutations in the FUS/TLS) gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* (2009) 323:1205-8
- ¹⁵ Vance C, Rogelj B, Hortobaghy T, de Vos KJ, Nishimura AL, Sreedharan J , Mutations in FUS, an RNA processing protein , cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* (2009) 323:1208-11
- ¹⁶ Muñoz D, Neumann M, Kusaka H, Yokota O, Ishihara K, Terada S, Kuroda S, Mackenzie I. FUS pathology in basophilic inclusion body disease. *Acta Neuropathol* (2009) 118:617-627
- ¹⁷ Mackenzie I, Neumann M, Bigio E, Cairns N, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs G, Ghetti B, Halliday G, Holm I, Ince P, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller A, Sing S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson D, Trojanowski J, Mann D. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. *Acta Neuropathol* (2009) 117:15-18
- ¹⁸ Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR, The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* (2002) 58:1615-1621

- ¹⁹ Knopman DS, Petersen R.C., Eedland SD, Cha RH, Rocca WA. The incidence of fronto-temporal lobar degeneration in Rochester, Minnesota, 1990 through 1994. *Neurology* (2004) 62:506-508
- ²⁰ Rosso M, Donker L, Bahs, Joosse M, Koning I, Pijnenburg Y, Jong D, Dooijes D, Kamphorst W, Ravid R, Martinus F, Verheij F, Kremer H, Philip Scheltens, Duijn C, Heutink P, Swieten J. Fronto temporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* (2003) 126:2016-2022
- ²¹ Borroni B, Alberici Alberici, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, Dalla G, Rozzini R, Gilberti N, Bellelli G, Padovani A. Is Frontotemporal Lobar degeneration a rare Disorder ?. Evidence from a Preliminary Study in Brescia County, Italy. *Journal of Alzheimer's Disease* (2010) 19:111-116
- ²² Brun A, .Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer's type. I. Neuropathology. *Archives of Gerontology and Geriatrics* (1987) 6:209-33
- ²³ Poorkaj P, G. M. Frecuency of Tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Archives of Neurology* (2001) 58:383-387
- ²⁴ Hodges J, Mitchell J, Dawson K, Grazia M, Xuereb J, McMonagle P, Nestor P, Patterson K. Semantic dementia : demography, familiar factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* (2010) 133:300-306
- ²⁵ Neary D, Snowden JS, Northern B and Gouldin P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (1988) 51: 353-361.
- ²⁶ Mesulam M., Slowly progressive aphasia without dementia. *Ann Neuolo* (1982) 11:592-598
- ²⁷ Mesulam M., Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's. *Ann. Neurology* (1987) 22(4):533-534
- ²⁸ Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* (1989) 2:167-182

-
- ²⁹ Boeve B. Corticobasal degeneration: the syndrome and the disease. In: Litvan I, ed. *Atypical Parkinsonism Disorders*. Totawa: Humana Press, (2005) 309-334
- ³⁰ Steel J, Richardson J, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: a heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* (1964) 2: 473-486
- ³¹ Johnson J, Diehl J, Mendez M, Neuhaus J, Shapira J, Forman M, Chute, Roberson D, Pace-Savitsky Neumann M, Chow T, Rosen H, Forstl H, Kurz A, Miller B. Frontotemporal Lobar Degeneration Demographic Characteristics of 353 Patients. *Arch Neurol* (2005) 62:925-930
- ³² Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Muñoz D. The Diagnosis and Course of Frontotemporal Dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* (2007) 21 (2): 155-163
- ³³ Zintl M, Petkov M, Schmitz G, Hajak G, Klünemann HH. Frontotemporal dementia in association with a family history of dementia and APOE polymorphism. *Nervenarzt* (2009) 81(1):75-78
- ³⁴ Masullo C, Daniele A, Fazio VM, Seripa D, Gravina C, Filippini V, Grossi D, Fragassi N, Nichelli P, Leone M, Gainotti G. The Apolipoprotein E genotype in patients affected by syndromes with focal cortical atrophy. *Neurosci Lett*. (2001) 303(2):87-90
- ³⁵ Minthon L, Hesse C, Sjögren M, Englund E, Gustafson L, Blennow K. The apolipoprotein E epsilon4 allele frequency is normal in fronto-temporal dementia, but correlates with age at onset of disease. *Neurosci Lett*. (1997) 226(1):65-67
- ³⁶ Riemenschneider M, Diehl J, Müller U, Förstl H, Kutz A. Apolipoprotein E polymorphism in German patients with frontotemporal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (2002) 72(5):639-641
- ³⁷ Agosta F, Vessel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, Boxer AL, A Karydas, Possin KL, Gorno-Tempini ML. Apolipoprotein E epsilon4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2009) 106(6):2018-22
-

- ³⁸ H. Seelaar, W. Kamphorst, S. M. Rosso, A. Azmani, R. Masdjedi, I. de Koning, J. A. Maat-Kievit, B. Anar, L. Donker Kaat, G. J. Breedveld, D. Dooijes, J. M. Rozemuller, I. F. Bronner, P. Rizzu, and J. C. van Swieten. Distinct genetic forms of frontotemporal dementia. *Neurology* (2008) 71:1220-1226
- ³⁹ Tiffany W. Chow,; Bruce L. Miller,; Vivian N. Hayashi; Daniel H. Geschwind, Inheritance of Frontotemporal Dementia *Arch Neurol.* (1999) 56:817-822
- ⁴⁰ S. Spina, J. R. Murrell, E. D. Huey, E. M. Wassermann, P. Pietrini, M. A. Baraibar, A. G. Barbeito, J. C. Troncoso, R. Vidal, B. Ghetti, and J. Grafman Clinicopathologic features of frontotemporal dementia with Progranulin sequence variation *Neurology* (2007) 68:820-827
- ⁴¹ Cruts M, Gijselinck I, Van Der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D y col., Null mutations in progranulin cause ubiquitine-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* (2006) 442:920-924
- ⁴² Stuart M. Pickering-Brown, Matt Baker, Jenny Gass, Bradley F. Boeve, Clement T. Loy, William S. Brooks, Ian R. A. Mackenzie, Ralph N. Martins, John B. J. Kwok, Glenda M. Halliday, Jillian Kril, Peter R. Schofield, David M. A. Mann and Mike Hutton. Mutations in progranulin explain atypical phenotypes with variants in MAPT. *Brain* (2006) 129(11):3124-3126; doi:10.1093/brain/awl289
- ⁴³ Buratti E, Dork T, Zuccato E, Pagani F, Romano M, Baralle FE. Nuclear factor TDP-43 and SR proteins promote in vitro and in vivo CFTR exon skipping. *EMBO J* (2001) 20:1774-1778
- ⁴⁴ Neuman M. Molecular Neuropathology of TDP-43 Proteinopathies. Review. *Int. J. Mol. Sci.* (2009) 10(1): 232-246; doi:10.3390/ijms10010232
- ⁴⁵ Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcsa J, Uphill J, Reiman D, Beck J, Isaacs AM, Authier A, Ferrari R, Fox NC, Mackenzie IR, Warren JD, de Silva R, Holton J, Revesz T, Hardy J, Mead S, Rossor MN. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* (2009) 73(18):1451-6

Agradecimientos:

A todos los compañeros/as (Neurólogos/as, Neuropsicólogas, Trabajadoras Sociales, Enfermería, Administrativas y Estadístico) de la Unidad de Diagnóstico de Fundació ACE por su inestimable ayuda en la recogida de datos clínicos y demográficos, muestras de ADN y el procesamiento final de datos.

A todo el personal de las Unidades de Atención Diurna de Fundació ACE (Hospital de Día y Centro de Día) por la atención continuada realizada a muchos de los pacientes que han formado parte del estudio a lo largo de estos años.

A la Dra. M^a Jesús Rey y el Dr. I. Ferrer por los estudios anatomopatológicos.

A NeoCodex por el procesamiento y realización del polimorfismo Apo E y la guarda y custodia del ADN de los pacientes.

A Mercè Boada y Lluís Tarraga por su insistencia continuada en que llevara a cabo este trabajo, por su apoyo y reconocimiento.

A todos los pacientes y familiares mi más sentido agradecimiento por permitirme compartir y aprender con ellos todo lo que sé sobre esta terrible enfermedad.

A mi esposo e hijas por apoyarme a lo largo de estos años y acompañarme en mi aprendizaje.