

¿«Viejitos verdes», o el inicio de la expresión clínica de un tipo de demencia escasamente reconocida?: la degeneración lobar frontotemporal

Nilton Custodio^{1,2,3}, Sheyla Castro⁴, Juan Lazo-Velásquez⁵, David Lira^{1,2,3}, Rosa Montesinos^{1,6}

RESUMEN

Algunos síntomas conductuales en personas de la tercera edad, como cambios recientes relacionados a la desinhibición social, podrían representar el estadio inicial de una demencia degenerativa escasamente reconocida por la comunidad médica: la antigua enfermedad de Pick. La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un desorden neurodegenerativo progresivo que compromete los lóbulos frontal y temporal anterior. Se caracteriza por desórdenes conductuales y del lenguaje. Existen cuatro variantes clínicas: demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), demencia semántica (DS), afasia progresiva no fluente (APNF) y afasia logopénica (AL). La DLFT puede ser confundida con la enfermedad de Alzheimer (EA) o con desórdenes psiquiátricos, especialmente en estadios tempranos. Describimos en detalle las características epidemiológicas, aspectos etiológicos y cuadro clínico, y con especial énfasis, los criterios de diagnóstico y algunas pautas del tratamiento.

Palabras clave: Degeneración lobar frontotemporal. Demencia frontotemporal. Enfermedad de Alzheimer. Enfermedad de Pick. Síntomas conductuales.

‘Dirty old men’, or the beginning of the clinical expression of a poorly recognized form of dementia?: frontotemporal lobar degeneration

ABSTRACT

Some behavioral symptoms in elderly people, such as recent changes related to social disinhibition, could represent an early stage of a degenerative dementia, barely recognized by medical community: the former Pick's disease. Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is a progressive neurodegenerative disorder that involves the frontal and anterior temporal lobes. It is characterized by prominent behavioral and language disorders. There are four variants of FTLD: behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD), semantic dementia (SD), progressive non-fluent aphasia (PNFA) and logopenic aphasia (LA). FTLD may be mistaken for Alzheimer's disease (AD) or psychiatric disorders especially in the early stages. We describe in detail epidemiologic characteristics, etiologic aspects, and clinical features; with special emphasis on diagnosis criteria and some treatment guidelines.

Key words: Alzheimer's disease. Behavioral symptoms. Frontotemporal dementia. Frontotemporal lobar degeneration. Pick's disease.

1. Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia. Clínica Internacional. Lima, Perú.

2. Unidad de Investigación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

3. Servicio de Neurología. Clínica Internacional. Lima, Perú.

4. Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

5. Servicio de Neurología. Hospital Nacional Arzobispo Loayza. Lima, Perú.

6. Unidad de Medicina Física y Rehabilitación. Clínica Internacional. Lima, Perú.

Cómo citar el artículo: Custodio N, Castro S, Lazo-Velásquez J, Lira D, Montesinos R. ¿«Viejitos verdes», o el inicio de la expresión clínica de un tipo de demencia escasamente reconocida?: La degeneración lobar frontotemporal. *Interciencia*. 2012;3(4): 10 - 20

INTRODUCCIÓN

Con frecuencia escuchamos decir que el «abuelo se ha convertido en un tipo buena onda» cuando los adultos mayores son menos rígidos, espontáneos y tratan de adaptarse a los fenómenos tecnológicos y culturales de la juventud. En ocasiones se les suele definir como «abuelos que se pasan de vueltas», pues se han tornado desinhibidos, les gusta «timbear» y tomarse unos tragos los fines de semana, pero sobre todo, contar «chistes colorados». En otras oportunidades incluso son llamados «abuelos calentones», cuando modifican su conducta para vivir una segunda juventud vistiendo a la moda, siendo enamoradores, tomando la iniciativa en las conversaciones (sobre todo con mujeres jóvenes), y recurriendo frecuentemente a temas sexuales en sus conversaciones. Muchas veces exageran sus supuestas experiencias personales, acuden con frecuencia a clubes nocturnos, adquieren videos pornográficos, y sus esposas se quejan de sus excesivos requerimientos sexuales, por lo que los llaman «viejos verdes». Estos síntomas conductuales, deben llamar la atención cuando el cambio se produce claramente a partir de un patrón distinto y cuando progresa en el tiempo, llegando a afectar las habilidades cognitivas y las actividades de la vida diaria; pues pueden representar el inicio de un tipo frecuente de demencia degenerativa, pero escasamente reconocida, que lleva el nombre de demencia frontotemporal (DFT), antiguamente conocida como enfermedad de Pick, cuya variante conductual es la actualmente denominada degeneración lobar frontotemporal (DLFT). Una de las probables explicaciones para su escaso reconocimiento y detección temprana por la comunidad médica, es que a diferencia de la demencia de la enfermedad de Alzheimer (EA), la memoria episódica (el recuerdo de un episodio particular de nuestra vida, como compartir una cena con nuestro mejor amigo) no se ve afectada hasta estadios muy avanzados.

La DLFT constituye un grupo de desórdenes de características clínicas, genéticas y patológicamente heterogéneas, que constituyen una causa común de demencia con inicio usualmente anterior a los 65 años de edad¹. DLFT es un término descriptivo macroanatómico que refleja el relativo compromiso selectivo de los lóbulos frontal y temporal², y es la segunda causa

más común de la demencia de inicio temprano, después de la demencia de la EA^{3,4}.

Arnold Pick, en el año 1892, fue el primero en describir el caso de un paciente con un inusual y severo desorden del lenguaje, caracterizado por un marcado déficit en la comprensión, parafasias semánticas y fonémicas, pero con relativa preservación de la repetición, es decir un característico cuadro clínico de lo que hoy conocemos como demencia semántica^{2,5}. Diecinueve años después, fue Alois Alzheimer, quien examinó detenidamente los casos descritos clínicamente por Pick, y describió las características inclusiones neuronales citoplasmáticas, argirófilas, conocidas hoy como cuerpos de Pick, dentro de unas neuronas «abalonadas», conocidas luego como células de Pick⁵. Actualmente, la enfermedad de Pick ha sido restringida según la literatura europea, sobre todo la alemana, a la descripción clínica de una demencia frontal, independientemente de la demostración patológica; mientras que para la literatura americana la enfermedad de Pick se restringe al diagnóstico patológico sin tener en cuenta las características clínicas.

El espectro clínico de la DLFT comprende dos síndromes claramente definidos en función de los síntomas clínicos y el patrón regional de atrofia cerebral. El primero, caracterizado por el predominio de síntomas conductuales, se denomina degeneración frontotemporal variante conductual (DFTvc)⁶, y el segundo, caracterizado por el predominio del compromiso del lenguaje, se denomina afasia progresiva primaria (APP)⁷, e incluye a la afasia progresiva no fluente (APNF), la demencia semántica (DS), y la afasia logopénica (AL). También suele compartir algunas características con la enfermedad de la motoneurona (EMN), y con síndromes parkinsonianos como la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración corticobasal². Una gran proporción de pacientes con DLFT tienen una historia familiar que muestra un patrón autosómico dominante. Las tres mutaciones genéticas más conocidas en estos pacientes son encontradas en el gen MAPT de la proteína Tau asociada a microtúbulos, en el gen GRN de la Progranulina y en el gen C9ORF72. MAPT y GRN están localizados en el segmento 21 del brazo largo del cromosoma 17, y el C9ORF72 está localizado en el cromosoma 9².

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DLFT

Los estudios epidemiológicos sugieren que la DFT es la segunda causa más común de demencia de inicio temprano, después de la demencia de la EA^{3,4}; estudios europeos del Reino Unido revelan una prevalencia de 15 casos por 100 000 habitantes entre 45 y 64 años de edad (95 % IC = 8-27 por 100 000)⁸, no obstante, parece ser una causa rara de demencia después de los 65 años de edad. La DLFT podría ser más común que lo esperado, pues un estudio italiano en Brescia ha demostrado que la prevalencia de la DLFT fue alta en pacientes de 66 a 75 años de edad (78 por 100 000 habitantes, 95 % IC = 62-94), y fue menos alta en el grupo de más de 75 años de edad (54 por 100 000 habitantes, 95 % IC = 36-69)⁹, por lo que también debería ser considerada como una alternativa diagnóstica en demencias de inicio tardío. Las tasas de incidencia en el grupo etario de 45 a 65 años, van desde 2,7 hasta 4,1 por 100 000 habitantes, por cada año¹⁰. Las bajas tasas de Girona, España, parecen obedecer al hecho de que solo la DFTvc y la DS fueron consideradas (y no la APNF)¹¹. De hecho, la DFTvc es la variante más frecuente; así en un estudio en Cambridge, Reino Unido, ésta representó el 76 % de todos los casos¹².

La tasa de prevalencia global de demencia en individuos mayores de 65 años de edad de ocho estudios realizados en Latinoamérica (LA) basados en comunidad (estudios puerta a puerta), es de 7,1 %. Si bien es cierto existe una considerable diferencia en la prevalencia, que va del 2 % en un estudio brasileño a 13 % en un estudio venezolano, esta misma fluctuación se observa en los estudios realizados en países europeos, diferencias que pueden ser atribuidas a los diferentes criterios utilizados para el diagnóstico de demencia; debemos resaltar el hecho de que por lo menos tres estudios latinoamericanos usaron las mismas pruebas de cribado para el diagnóstico de demencia¹³. En LA solo existe un reporte de prevalencia de demencia presenil (individuos menores de 65 años de edad), realizado en un centro especializado en el este de Sao Paulo, Brasil, donde se encontró una prevalencia de DLFT del 5 %, después de demencia vascular (36,9 %), EA (21,3 %) e injuria cerebral traumática (9,2 %)¹⁴. En el Cercado de Lima, Perú, en una población de 1 532 individuos mayores de 65 años de edad, se encontraron 105 casos de

demencia, lo que corresponde a una prevalencia de 6,85 %, siendo la EA el diagnóstico más frecuente (56,2 %), y habiendo solo dos casos de DLFT, es decir, 1,9 %¹⁵, porcentaje menor al encontrado en Catanduva, Sao Paulo, el cual demostró 2,6 % de casos de DLFT (3 casos de 1 656 evaluados)¹⁶. Sin embargo, la proporción de casos indeterminados en los 8 estudios de LA alcanza el 12 %, lo cual haría suponer que algunos casos de DLFT podrían encontrarse en ese grupo^{13,15}.

ETIOLOGÍA DE LA DLFT

Se han identificado múltiples defectos genéticos asociados con la patología de la DLFT que involucran formas hereditarias, siendo las más frecuentes y estudiadas el gen MAPT (gen de la proteína Tau asociada a microtúbulos, que se localiza en el segmento 21 del brazo largo del cromosoma 17) y el gen GRN (Progranulina)¹⁷. El gen MAPT juega un rol importante en el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos, y existen más de 40 mutaciones patogénicas que afectarían la función normal de la proteína Tau^{18,19}. La presentación clínica de la DLFT asociada a mutación del gen MAPT se correlaciona con la DFTvc y se relaciona con el inicio temprano de los síntomas (la edad de inicio está siempre por debajo de los 65 años)²⁰. Entre el 15 % y 20 % de los casos de DFT son el resultado de esta mutación^{2,19}.

Otro gen relacionado es el gen GRN de la Progranulina, localizado también en el cromosoma 17^{18,19}, que pertenece a una familia de proteínas involucradas en funciones biológicas que controlan el ciclo y la motilidad celular con un rol en la supervivencia neuronal; no obstante, dicha función no es totalmente clara aún²⁰; sin embargo, la mutación del gen GRN que también se encuentra en el cromosoma 17 está asociada con el hallazgo neuropatológico de inclusiones Ubiquitina-positiva cuyo componente principal es la proteína TDP-43. Esta mutación representa el 5 % a 10 % de todas las DFT¹⁷, desde el punto de vista clínico está asociada con fenotipos heterogéneos, y la mutación del gen GRN se encuentra presente a menudo en mayores de 65 años^{2,19,20}.

Existen algunas mutaciones, como la del gen CHMP2B que modifica la cromatina 2B localizada en el

cromosoma 3 (cuatro mutaciones), que está relacionada a la DFTvc en familias danesas, se relacionan con la presencia de inclusiones Ubiquitina-positiva y TDP43 negativo²⁰; otras mutaciones, como la del gen que contiene Valosina (VCP), están asociadas a enfermedad de Paget y miopatía por cuerpos de inclusión. Se han reportado aproximadamente 17 mutaciones diferentes, además de la repetición de un hexanucleótido en el gen C9ORF72, que ha sido encontrado en algunos casos asociado a esclerosis lateral amiotrófica, similar al fenotipo por mutaciones en el cromosoma¹⁸⁻²¹.

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS

Los mecanismos fisiopatológicos muestran que del 60 % al 80 % de DLFT son casos esporádicos, y es posible que factores de riesgo de tipo genético, médico y medioambiental, no conocidos hasta el momento, contribuyan en su desarrollo. Los factores de riesgo medioambientales y médicos son menos conocidos, sin embargo un estudio realizado por Yogeshwar y cols. en Houston, EE. UU., en una población de veteranos con DLFT encontró que el riesgo de DFT fue 4,4 veces mayor en individuos con traumatismo craneoencefálico⁵, hallazgo también demostrado por Rosso y cols. quienes asumen que el traumatismo craneoencefálico es un factor de riesgo independiente para DFT^{22,23}. Esta asociación podría estar relacionada con la relativa sensibilidad de los lóbulos frontal y temporal a los traumatismos craneanos o que estos traumatismos resultan en la activación de la microglía que libera elastinas, las cuales actuarían sobre la Progranulina, produciendo deficiencia de sus niveles y ésta a su vez incrementaría la susceptibilidad a la DLFT.

Estilos de vida: Se ha demostrado también que la asociación entre DFT, factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia y tabaquismo), y enfermedades cardíacas tiene una baja prevalencia²².

Factores hereditarios (Consejo genético): El primer factor estudiado fue el alelo APOE4 del cual se tienen resultados heterogéneos de su posible asociación con la DLFT^{3,7}; posteriormente se estudió el alelo APOE2 y otros¹⁹, pero ninguno de ellos ha demostrado al momento ser un factor de riesgo asociado a la DFT^{19,21}. Debido a su elevado costo y su escasa aplicación clínica, en estos momentos no es recomendable realizar rutinariamente pruebas para demostrar la asociación con los genes MAPT, GRN y C9ORF72.

CUADRO CLÍNICO DE LA DFTvc

Debido a que los pacientes con DFTvc, pierden frecuentemente la conciencia de enfermedad en forma precoz, se crean diversas barreras para aceptar su enfermedad, y por lo tanto, no aceptan una evaluación para un diagnóstico oportuno y sobre todo la necesidad de apoyo. Los pacientes con DFTvc, constantemente son mal diagnosticados como portadores de trastornos psiquiátricos u otras enfermedades neurológicas, porque su presentación involucra cambios conductuales y de la personalidad^{18,20}. La apatía es un síntoma temprano muy común de la DFTvc, sin embargo, suele ser catalogada erróneamente como depresión. Se manifiesta como inercia, escasa motivación, falta de interés por las actividades de entretenimientos previos y aislamiento social progresivo¹⁸⁻²⁰, diferenciándose de la depresión, en que la apatía no presenta el estado de ánimo depresivo ni tristeza². Puede coexistir desinhibición, la cual suele ser confundida con un episodio maniaco, trastorno obsesivo-compulsivo o un trastorno de la personalidad. La desinhibición lleva a acciones impulsivas que conllevan falta de tacto o sutileza para hacer o decir lo que realmente se piensa, excesos en los gastos, actos con contenido sexual inapropiado y un amplio rango de conductas socialmente embarazosas (comportamientos pueriles, excesiva e inapropiada familiaridad con extraños, desobediencia a las normas, entre otras). En ocasiones, es posible que el síntoma inicial se manifieste como juego patológico o en otros casos, como hiperreligiosidad^{18,19}. Por otro lado, los pacientes presentan conductas estereotipadas, las que pueden ir desde rutinas motoras repetitivas hasta complejas obsesiones.

Se evidencia una alteración en la llamada teoría de la mente, originando falta de empatía y una conducta social deficiente^{6,7}. Los pacientes presentan una alteración en sus hábitos alimenticios: aumento de apetito, ingesta de alimentos entre comidas, y al momento de comer, hacerlo en exceso y sin guardar las normas sociales; suelen pedir raciones mayores o platos adicionales, haciendo necesario limitarles el acceso al alimento. Sus preferencias para la alimentación cambian, buscando con frecuencia alimentos dulces. Pierden la compostura en la mesa, tendiendo a llenarse la boca con el alimento, o en otras ocasiones, se llevan objetos a la boca sin el propósito de comerlos (hiperoralidad)⁶.

CARACTERÍSTICAS NEUROPSICOLÓGICAS DE LA DFTvc

El perfil neuropsicológico típico de la DFTvc muestra relativa preservación de la memoria y de las habilidades visoconstructivas y espaciales, con deterioro del funcionamiento ejecutivo^{2,6}. Típicamente se ha señalado que la memoria se mantiene preservada, sin embargo hasta el 15 % de casos con DLFT confirmada por patología²⁴, presenta déficit de memoria tan severo como en EA, aunque los criterios diagnósticos definidos exigen preservación de la misma. Quizá el hallazgo más consistente en DFTvc es la relativa preservación de la memoria episódica, y su correcta evaluación puede ser particularmente útil para el diagnóstico diferencial en demencia⁶. Hodges y cols.²⁵ reportaron que los pacientes con DFTvc tenían menor compromiso en memoria episódica que pacientes con DS y EA, y además tenían rendimiento normal en las pruebas de memoria semántica, mientras que los pacientes con DS y EA presentaban compromiso de ambos tipos de memoria. Glosser y cols.²⁶ también encontraron que los pacientes con DFTvc obtuvieron altos puntajes en las pruebas de recuerdo libre, recuerdo con claves y reconocimiento, comparado con los pacientes con EA. Además, reportaron que el recuerdo por series fue más comúnmente afectado en pacientes con DFTvc, sugiriendo estrategias menos eficientes de aprendizaje. Kramer y cols.²⁷ demostraron que los pacientes con EA y DS, en comparación con el grupo de DFTvc, presentaron una relativa afectación de la memoria verbal; mientras que solo el grupo de EA presentó compromiso de la memoria visual, sugiriendo la importancia de la evaluación de memoria tanto en su aspecto verbal, como en modalidad espacial. Como ya adelantamos, la memoria semántica tiende a estar intacta en pacientes con DFTvc y muestra un aparente compromiso en DS y EA²⁵. Rascovsky y cols.²⁸ estudiaron 16 casos de DLFT y 32 casos de EA confirmados por autopsia, con tareas de fluencia categorial fonémica y semántica. A pesar de un adecuado pareo por edad, educación y severidad de demencia, los pacientes con DLFT mostraron peor desempeño, pero similar compromiso en la fluencia categorial por letras y semántica; mientras que los pacientes con EA mostraron peor compromiso en la fluencia categorial de

letras. La medición de la disparidad entre la fluencia categorial por letras y semántica (índice semántico), fue efectiva en la diferenciación de pacientes con EA y DFTvc. Los pacientes con DFTvc también tuvieron un mejor desempeño que los pacientes con DS en las tareas semánticas como memoria autobiográfica y denominación²⁷.

Las funciones ejecutivas (FE) son el resultado final de una secuencia coordinada de procesos cognitivos que tienen la finalidad de alcanzar un objetivo particular de manera flexible y la corteza prefrontal es esencial en estos procesos. Se conoce que pacientes que desarrollan DFTvc tienen un compromiso temprano y prominente en las FE debido a cambios tempranos en la estructura del lóbulo frontal; mientras que los pacientes con EA pueden presentar una muy leve disfunción ejecutiva, pero no se caracterizan, al menos durante los estadios tempranos, por prominentes problemas ejecutivos²⁹. Actualmente se acepta que las clásicas tareas de función ejecutiva como el *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST), fluencia verbal o el *Trail Making Test* (TMT) fallan en las evaluaciones rutinarias para detectar el síndrome disejecutivo mostrado tempranamente por los pacientes con DFTvc³⁰, y teniendo en cuenta que los nuevos criterios consideran características nucleares a las deficiencias en las tareas ejecutivas y la cognición social⁶, es pertinente considerar una batería cognitiva que explore detalladamente las funciones ejecutivas y la cognición social. Se recomienda, que se incluya³¹: 1) *La Frontal Assessment Battery* (FAB), la cual incluye seis dominios: conceptualización, flexibilidad mental, programación motora, sensibilidad a la interferencia, control inhibitorio y autonomía ambiental; 2) *Span* de dígitos en orden inverso, el cual explora manipulación mental y memoria de trabajo; 3) *Span* de letras y números, que también explora manipulación mental; 4) Fluencia verbal, que explora la producción espontánea de palabras que empiezan con una letra determinada o una clase semántica dada en una calidad limitada de tiempo; 5) TMT parte B, que explora velocidad de atención, secuencia, flexibilidad mental, búsqueda visual y programación de cambios sobre la marcha; 6) WCST, que explora la capacidad de abstracción, y la capacidad para cambiar de estrategias cognitivas;

7) Test de diligencias múltiples versión del hospital y las tareas del hotel, que involucran una serie de tareas simulando una situación real, donde inconvenientes de último minuto se pueden presentar; 8) *Iowa gambling task*, que explora la capacidad de toma de decisiones personales de la vida real que incluye recompensa y castigo; 9) *The mind in the eyes test*, (o test de la lectura de la mente a través de los ojos), consiste en 17 fotografías de la región ocular de diferentes rostros humanos, y los participantes son requeridos para elegir entre dos opciones que mejor describen lo que los individuos están pensando o sintiendo; y 10) *Faux Pas Test* o el test de las «metidas de pata», en donde los participantes leen historias que puedan contener una «metida de pata» social, después de lo cual se interroga si algunos hechos inapropiados se han cometido, y si este ha sucedido, se solicita una explicación de por qué el hecho es inapropiado.

Para pruebas cognitivas breves de cribado en las fases tempranas, el clásico y difundido *Mini Mental State Examination* (MMSE) no es sensible a los cambios del paciente con DFTvc, pues no incluye una evaluación detallada de la memoria, habilidades del lenguaje (denominación), habilidades visoespaciales y ejecutivas (esta última, característicamente comprometida en DLFT), que están incluidas en el *Addenbrooke's cognitive examination* (ACE), y puede administrarse en un tiempo breve (15 a 20 minutos)³². La versión peruana del ACE, con un punto de corte de 86, es capaz de detectar demencia con una sensibilidad y especificidad del 100 %, y usando el coeficiente VLOM (fluidez verbal, lenguaje, orientación, memoria), para discriminar pacientes con EA de DLFT, se encontró que un coeficiente de 2,84 se asocia con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 100 % para diferenciar estos dos tipos de demencia entre sí³³. No obstante, debe tenerse en cuenta que no brinda información sobre la naturaleza de estas diferencias entre cuadros de demencia. Por lo tanto es conveniente complementar el ACE con una herramienta de cribado como el *INECO frontal screening* (IFS)³⁴ que aporte información acerca del funcionamiento ejecutivo diferencial; aunque una alternativa puede ser la evaluación ejecutiva con el FAB³⁵.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DFTvc

Los criterios del consorcio internacional para DFTvc, distinguen con claridad las categorías posible, probable y definitiva. Tres de un grupo de seis síntomas tienen que ser positivos para alcanzar la categoría diagnóstica de DFTvc posible. Estos grupos de síntomas son más intuitivos, fáciles de memorizar y sobre todo, fáciles de aplicar y usar en la práctica clínica diaria. Ellos están referidos a dominios globales de la cognición social, el funcionamiento cognitivo y el conductual. Mientras que en los anteriores criterios de Lund-Manchester, los hallazgos en las imágenes cerebrales eran una característica de soporte; hoy en día los hallazgos positivos en las imágenes cerebrales son obligatorios para un diagnóstico de DFTvc. Por otro lado, un nuevo elemento clave en estos criterios es la necesidad de excluir demencia asociada a la EA, lo cual se hace evidente cuando tenemos algún biomarcador para EA, basados en el hallazgo de amiloide o Tau en el líquido cefalorraquídeo (LCR) o una imagen de amiloide positivo en la tomografía por emisión de positrones (PET). De todos los casos de DLFT confirmados por neuropatología en 16 diferentes centros de investigación, entre los casos con enfermedad iniciada antes de los 65 años de edad; solo el 60 % reunió los criterios de Lund-Manchester, comparado con el 90 % y 85 % de casos usando los criterios del consorcio internacional para DFTvc posible y probable respectivamente.

Criterios para DFTvc posible

Tres de los siguientes síntomas cognitivo-conductuales tienen que estar presentes. Los síntomas deben ser persistentes o recurrentes, y no un evento raro o único. El término «temprano», se referirá a la presentación de los síntomas dentro de los tres primeros años:

A. Inicio temprano de desinhibición conductual: uno de los siguientes síntomas (a, b o c) tiene que estar presente:

- a. Conducta social inapropiada (violación de normas sociales): se refiere a propuestas «indecentes» de contenido sexual, «tocamiento» o besos con extraños, agresividad verbal o física,

nudismo o micción ante público, actos sexuales inapropiados, conducta criminal (robos menores en tiendas por departamentos, irse sin haber pagado por servicios recibidos).

- b. Pérdida de las maneras o el decoro (violación de las «gracias sociales»): referido a risas «escandalosas», proferir maldiciones o palabras de «grueso calibre», bromas u opiniones ofensivas, tendencia a hablar sobre temas sexuales, no respetar el orden en la línea de espera, o hablar mientras se come, no parar de hablar, interrumpir la conversación, estar sucios, malolientes o con vestimenta inapropiada, emitir flatulencias, rascarse o acariciar sus genitales, hurgar entre los dientes, o escupir en forma reiterada.
- c. Actos impulsivos menores: se puede manifestar al conducir un auto en forma imprudente o temeraria, reciente tendencia a participar de juegos, robo de cubiertos, compra o venta de objetos personales, descuido de información personal (tarjetas bancarias, llaves de auto, etc.).

B. Inicio temprano de apatía o inercia: uno de los siguientes síntomas (a o b) tiene que estar presente:

- a. Apatía: manifestada por desinterés en aprender tareas nuevas, o dejar de realizar las tareas habituales (como las realizadas para entretenimiento), y no se nota esfuerzo en realizar las pocas que finalmente lleva a cabo; desconoce planes y objetivos para el futuro, tiene escasa energía para las actividades de la vida diaria (AVD), es indiferente a «todo», no se siente ni feliz, ni triste, tan solo en un punto intermedio, profundo desinterés personal y a pesar de ello, no se considera apático.
- b. Inercia: se evidencia porque el individuo requiere de un «empujoncito» para realizar sus AVD, necesita instrucciones para iniciar y terminar algunas de estas (como el lavado de dientes), no logra iniciar una conversación o mantener una conversación sostenida.

C. Inicio temprano de pérdida de la simpatía o empatía: uno de los siguientes síntomas (a o b) tiene que estar presente:

- a. Respuesta disminuida a las necesidades y sentimientos de los demás, evidenciada por los comentarios dañinos o inexplicables respecto al

sufrimiento de otras personas «conocidas».

- b. Disminución del interés social o de la calidez personal, manifestada por emitir opiniones o juicios contra las campañas de apoyo social, así como por lejanía y frialdad emocional. Los familiares y amigos se quejan, pues se ha transformado en un «sujeto creído, frío y distante».

D. Inicio temprano de conducta perseverante, estereotipada o compulsivo-ritualista: uno de los siguientes síntomas (a, b o c) tiene que estar presente:

- a. Movimientos repetitivos simples: manifestados por ejecutar movimientos a manera de pinzas con los dedos pulgar e índice, aplaudir, frotar manos, movimientos simulando «rascado», hurgar la piel o sus prendas de vestir, tararear, mecer su silla, balancear, «carraspeos» frecuentes (aclarar la voz), morder o jugar con los labios, o realizar soplidos.
- b. Conductas compulsivas o ritualistas complejas: puede ser evidente porque el individuo se dedica a contar unidades sin un objetivo definido, limpiar, coleccionar o acumular objetos de escaso valor, comprobar idas y venidas a los servicios higiénicos sin necesidad, ordenar objetos, rutas fijas de caminatas. En este ítem, no se debe incluir a la acatisia.
- c. Estereotipia del habla: se refiere al uso habitual de palabras únicas o frases cliché, temas o historias que el paciente habitualmente repite sin un valor comunicativo.

E. Hiperoralidad y cambios en la dieta: uno de los siguientes síntomas (a, b o c) tiene que estar presente:

- a. Alteración en las preferencias por ciertos alimentos: apetito voraz por carbohidratos (sobre todo golosinas), o alimentos «de moda» (inicialmente en restaurantes, y luego en casa).
- b. Consumo excesivo y no controlado de alimentos, alcohol o cigarrillos.
- c. Exploración oral o consumo de objetos no comestibles: se refiere a la exploración oral irresistible de objetos de uso diario, como lapiceros, cucharas o utensilios de costura; y en casos extremos se progresa a la ingestión de dichos objetos, como se observa en el síndrome de Kluver-Bucy.

F. Perfil neuropsicológico: déficit ejecutivo con relativa preservación de las funciones de memoria y visoespaciales: todos los siguientes síntomas (a, b y c) tienen que estar presentes:

- Déficit en tareas ejecutivas: evidenciado al realizar la batería ejecutiva y de cognición social, que incluye al FAB, *Span* de dígitos en orden inverso y fluencia fonológica con la letra P, TMT parte B, WCST, test de diligencias múltiples versión del hospital y tareas del hotel, *Iowa Gambling Test*, el test de la lectura de la mente a través de los ojos, y el test de las «metidas de pata».
- Relativa preservación de la memoria episódica: se observa tanto en los dominios verbales (test de aprendizaje auditivo verbal de Rey y test de la figura de Rey) y no verbales (evaluación de la memoria lógica a través del recuerdo de una historia).
- Relativa preservación de las habilidades visoespaciales: se puede evidenciar cuando se realiza la copia del dibujo del reloj, copia del cubo de Necker, copia de la figura compleja de Rey, o al realizar los diseños con cubos y rompecabezas del *Weschler Adult Intelligence Scale* (WAIS).

Criterios para DFTvc probable

Todos los siguientes síntomas (A, B y C) tienen que estar presentes:

- Criterios para DLFT conductual posible.
- Declinación funcional significativa, reportada por el cuidador, o evidenciada por el *Clinical Dementia Rating Scale* (CDR), o el cuestionario de actividades funcionales.
- Una de las imágenes cerebrales compatibles con DFTvc:
 - Atrofia frontal y/o temporal anterior en imágenes de resonancia magnética (IRM) o tomografía computarizada (TC).
 - Hipoperfusión o hipometabolismo frontal y/o temporal anterior en PET o tomografía por emisión de fotón único o SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*).

DFTvc con patología de DLFT definitiva

El criterio A y criterios B o C deben estar presentes:

- Criterios para DFTvc posible o probable.
- Evidencia histopatológica de DLFT en la biopsia o *post mortem*.

C. Presencia de una mutación patogénica conocida.

Criterios de exclusión para DFTvc

Los criterios A y B tienen que ser negativos para cualquier diagnóstico de DFTvc. El criterio C puede ser positivo para DFTvc posible, pero tiene que ser negativo para DFTvc probable.

A. Los patrones de la deficiencia son mejor explicados por otro desorden médico o del sistema nervioso no degenerativo.

B. Los disturbios conductuales son explicados mejor por un diagnóstico psiquiátrico.

C. Los biomarcadores son claramente indicativos de EA u otro proceso neurodegenerativo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DFTvc

El síndrome de DLFT se superpone con la EMN, tanto clínica como patológicamente, y con algunos de los desórdenes motores extrapiramidales. Alrededor del 10 % de pacientes con DFT desarrolla evidencia clínica y neurofisiológica de EMN^{36,37}, y similarmente pacientes con EMN muestran cambios conductuales y/o del lenguaje, que en algunos pacientes son lo suficientemente severos como para el diagnóstico de DFT³⁸. De los desórdenes extrapiramidales, la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva muestran superposición sustancial con DLFT y comparten los hallazgos de patología Tau anormal³⁹.

EXÁMENES AUXILIARES DE DFTvc

Patología clínica: La DLFT se caracteriza por atrofia frontotemporal bilateral con pérdida neuronal, microvacuolación, y un grado variable de gliosis astrocítica⁴⁰. Según la evaluación por histoquímica, las inclusiones de la proteína asociada a microtúbulos Tau, está presente en 40 % de los casos (DLFT-Tau). Los casos Tau-positivos incluyen un grupo de pacientes con mutaciones en el gen MAPT. Además, una subclasificación está basada en los criterios morfológicos y la predominancia de Tau con tres repeticiones asociadas a microtúbulos (Tau 3R), o cuatro repeticiones asociadas a microtúbulos (Tau 4R)⁴¹. La mayoría de los casos restantes

son Tau- negativos, Ubiquitina-positivos, y tienen inclusiones que comprometen a la proteína de 43 kD TAR asociada a DNA (TDP-43; DLFT-TDP)⁴², pero una minoría (alrededor del 5 % al 10 %) son negativos, tanto para Tau como para TDP-43. Luego, se han descrito inclusiones de proteínas asociadas a RNA fusionadas en sarcomas (FUS) han sido encontradas en muchos de estos casos (DLFT-FUS)⁴³. A la fecha de elaboración del presente reporte, no se dispone de estos estudios en nuestro país.

Neuroimágenes: A través del uso de IRM estructurales del cerebro, en planos coronales se puede demostrar atrofia frontal mesial, orbitofrontal, y de la corteza anterior de la ínsula. Sin embargo, una aparente IRM normal no excluye completamente el diagnóstico de DFTvc, debido a que los cambios pueden ser sutiles en estadios tempranos. La IRM con seguimiento longitudinal muestra significativa atrofia con el paso del tiempo⁴⁴. La tasa anual de atrofia cerebral global puede alcanzar el 8 %, casi dos veces tan severa como la documentada en EA; sin embargo, algunos pacientes con DFTvc muestran tasas de atrofia similares a la observada en controles saludables (0,3 % por año), la cual puede deberse a la inclusión de casos de fenocopias⁴⁵. Las técnicas de neuroimágenes funcionales con SPECT y PET, demuestran hipoperfusión e hipometabolismo frontal, los cuales difieren del patrón de compromiso temporoparietal y de cíngulo posterior de EA⁴⁶.

Exámenes especializados complementarios: Es recomendable que pacientes con uno o más familiares de primer grado con alguna expresión clínica del espectro de DLFT deban ser evaluados para descartar las mutaciones genéticas de MAPT y GRN después de un apropiado consejo genético²⁰, sin embargo, los test genéticos no se encuentran disponibles en nuestro país a la fecha.

TRATAMIENTO DE LA DLFT

Farmacológico

Cognitivo: los inhibidores de colinesterasa (ICHÉ), no tienen un rol establecido en el tratamiento de la DFTvc. Un estudio reportó mejoría en las mediciones de disturbo conductual y carga del cuidador con

rivastigmina⁴⁷, no obstante el deterioro en los síntomas neuropsiquiátricos sin compromiso cognitivo se observó con donepezilo⁴⁸.

Síntomas psicológicos y conductuales: los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina se usan para tratar desinhibición y cambios de conducta, pero las evidencias para su uso son controversiales⁴⁹. Antipsicóticos atípicos como olanzapina han sido usados para pacientes con agitación, conducta agresiva o psicosis⁵⁰.

Modificación de la evolución de la enfermedad: varias drogas se encuentran en desarrollo para intentar reducir la agregación de Tau o TDP-43, con la finalidad de enlentecer el proceso patológico fundamental de la DLFT.

No farmacológico

Dado que la carga sobre el cuidador en DLFT es mucho mayor que en EA, la clave para reducir el estrés de estas personas radica en incrementar sus conocimientos de los síntomas y las formas de lidiar con los cambios conductuales. Se ha demostrado que estos cambios, más que los niveles de discapacidad, parecen correlacionar con estrés y carga del cuidador de pacientes con DFTvc⁵¹.

EVOLUCIÓN DE LA DFTvc

Con frecuencia, hasta antes del 2010, se usaba el CDR para medir la severidad de la DFT, a pesar de que ésta fue originalmente desarrollada para EA, por lo tanto subestimaba los niveles de severidad de la demencia de DFTvc. Mucho tiempo después, se adaptó una versión para DFT, que incluyó dominios del lenguaje y la conducta. Más recientemente, la *Frontotemporal Dementia Rating Scale* (FRS) fue desarrollada específicamente para DFT⁵². FRS confirma que CDR tiende a subestimar la severidad de la demencia en DFTvc, con una gran proporción de casos moderados y severos en FRS, que estaban siendo catalogados como «demencia cuestionable» o «leve» en el CDR.

REFERENCIAS

- Pasquier F, Delacourte A. Non-Alzheimer degenerative dementias. *Current Opinion in Neurology*. 1998;11:417-27.
- Ravinovici G, Miller B. Frontotemporal lobar degeneration: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010;24:375-98.
- Rosso S, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003;126:2016-22.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges J. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58:1615-21.
- Spatt J. Arnold Pick's concept of dementia. *Cortex*. 2003;39:525-31.
- Rascovsky K, Hodges J, Knopman D, Mendez M, Kramer J, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-77.
- Gorno-Tempini M, Hillis A, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa S, et al. Classification of primary progressive and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
- Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal dementia. *BJP*. 2002;180:140-3.
- Borroni B, Alberici A, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, et al. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:111-6.
- Knopman D, Roberts R. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci*. 2011;45:330-5.
- Garre-Olmo J, Genis Battle D, Del Mar Fernandez M, Marquez Daniel F, De Eugenio Huélamo R, Casadevall T, et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology*. 2010;75:1249-55.
- Mercy L, Hodges J, Dawson K, Barker R, Brayne C. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology*. 2008;71:1496-9.
- Nitrini R, Bottino C, Albala C, Custodio N, Ketzoian C, Llibre Rodriguez J, et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. *International Psychogeriatrics*. 2009;21:622-30.
- Fujihara S, Brucki S, Rocha M, Carvalho A, Piccolo A. Prevalence of presenile dementia in a tertiary outpatient clinic. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:592-5.
- Custodio N, García A, Montesinos R, Escobar J, BendeZú L. Prevalencia de demencia en una población urbana de Lima-Perú: Un estudio puerta a puerta. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2008;69:233-8.
- Herrera E, Caramelli P, Barreiros S, Nitrini R. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2002;16:103-8.
- Rohrer JD. Behavioural variant fronto-temporal dementia-defining genetic and pathological subtypes. *J Mol Neurosci*. 2011;45:583-8.
- Pickering-Brown S. The complex aetiology of frontotemporal lobar degeneration. *Exp Neurol*. 2007;206:1-10.
- Arighi A, Fumagalli G, Jacini F, Fenoglio C, Ghezzi L, Pietroboni A, et al. Early Onset Behavioral Variant Frontotemporal Dementia due to the C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansion: Psychiatric Clinical Presentations. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:447-52.
- Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges J. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging and management. *Lancet Neurol*. 2011;10:162-72.
- Goldman J, Rademakers R, Huey E, Boxer A, Mayeux R, Miller B, et al. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2011;76:475-83.
- Kalkonde Y, Jawaid A, Qureshi S, Shirani P, Wheaton M, Pinto-Patarroyo G, et al. Medical and environmental risk factors associated with frontotemporal dementia: a case-control study in a veteran population. *Alzheimers Dement*. 2012;8:204-10.
- Galimberti D, Scarpini E. Clinical phenotypes and genetic biomarkers of FTL. *J Neural Transm*. 2012;9:851-60.
- Rascovsky K, Salmon D, Ho G, Galasko D, Peavy G, Hansen L, et al. Cognitive profiles differ in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and AD. *Neurology*. 2002;58:1801-8.
- Hodges J, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology*. 1999;13:31-40.
- Glosser G, Gallo J, Clark C, Grossman M. Memory encoding and retrieval in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002;16:190-6.
- Kramer J, Jurik J, Sha S, Rankin K, Rosen H, Johnson J, et al. Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16:211-8.
- Rascovsky K, Salmon D, Hansen L, Thal L, Galasko D. Disparate letter and semantic category fluency deficits in autopsy-confirmed frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2007;21:20-30.
- Rascovsky K, Hodges J, Kipps C, Johnson J, Seeley W, Mendez M, et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): current limitations and future directions [Review]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:S14-8.
- Gregory C, Serra-Mestres J, Hodges J. Early diagnosis of the frontal variant of frontotemporal dementia: how sensitive are standard neuroimaging and neuropsychologic tests? *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1999;12:128-35.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132:1299-309.
- Sarasola D, De Lujan M, Sabe L, Crivelli L, Torralva T, Roca M, et al. El Addenbrooke's Cognitive Examination en Español para el diagnóstico de demencia y para la diferenciación entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal. *Rev Neurol*. 2005;41:717-21.
- Custodio N, Lira D, Montesinos R, Gleichgerrcht E, Manes F. Utilidad del Addenbrookes's Cognitive Examination versión en español en pacientes peruanos con enfermedad de Alzheimer y demencia frontotemporal. *Vertex Rev Arg de Psiquiat*. 2012;XXIII:165-72.
- Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): A brief, sensitive and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Society*. 2009;15:777-86.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55:1621-6.
- Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak T, Hodges J. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67:326-30.
- Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;59:1077-9.
- Lillo P, Mioshi E, Ziong M, Kiernan M, Hodges J. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler*. 2011;12:45-51.
- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz D. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996-2005.
- Broe M, Hodges JR, Schofield E, Shepherd C, Kril J, Halliday

- G. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2003;60:1005-11.
41. Cairns NJ, Bigio E, Mackenzie I, Neumann M, Lee V, Hatanpaa K, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;114:5-22.
 42. Mackenzie IR, Foti D, Woulfe J, Hurwitz TA. Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions. *Brain*. 2008;131:1282-93.
 43. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar H, Mackenzie I. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain*. 2009;132:2922-31.
 44. Kipps C, Davies R, Mitchell J, Kril J, Halliday G, Hodges J. Clinical significance of lobar atrophy in frontotemporal dementia: application of an MRI visual rating scale. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23:334-42.
 45. Chan D, Fox N, Jenkins R, Scahill R, Crum W, Rossor M. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2001;57:1756-63.
 46. Varma A, Adams W, Lloyd J, Carson K, Snowden J, Testa H, et al. Diagnostic patterns of regional atrophy on MRI and regional cerebral blood flow change on SPECT in young onset patients with Alzheimer's disease, frontotemporal dementia and vascular dementia. *Acta Neurol Scand*. 2002;105:261-9.
 47. Moretti R, Torre P, Antonello R, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging*. 2004;21:931-7.
 48. Mendez M, Shapira J, McMurtry A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15:84-7.
 49. Deakin J, Rahman S, Nestor P, Hodges J, Sahakian B. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172:400-8.
 50. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Griggio S, Bava A. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2003;18:205-14.
 51. Mioshi E, Bristow M, Cook R, Hodges J. Factors underlying caregiver stress in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:76-81.
 52. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges J. Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:1591-7.

Ayudas o fuentes de financiamiento: Ninguna

Conflictos de interés: Ninguno

Correspondencia:

Nilton Custodio

Servicio de Neurología

Clínica Internacional

Av. Garcilaso de la Vega 1420. Lima, Perú.

Tel: (511) 6196161

Fax: (511) 4319677

E-mail: niltoncustodio@neuroconsultas.com