

R. Reñé  
J. Campdelacreu  
A. Escrig  
J. Gascón-Bayarri  
M. Hernández-Pardo  
S. Jaumà  
F. Rubio

## Degeneración lobular frontotemporal: estudio descriptivo de 42 pacientes

Servicio de Neurología  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Demencias  
Hospital Universitario de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)

**Introducción.** La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) se considera la segunda causa de demencia presenil. A pesar del gran interés que ha generado en los últimos años existen pocos estudios publicados en España.

**Métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo de 42 pacientes con DLFT evaluados en nuestra unidad durante el período 1996-2006.

**Resultados.** Treinta y un pacientes presentaban la variante frontal de DLFT (DFT), ocho afasia progresiva no fluente y tres demencia semántica. La edad media de inicio fue 56 años, el retraso diagnóstico 3,5 años y la supervivencia media 6,8 años. El 35% tenían historia familiar indicativa de demencia. En los pacientes con DFT la expresión clínica fue una combinación de trastorno de conducta y personalidad junto con alteración del lenguaje. La resonancia magnética mostró atrofia frontal y/o temporal en el 62% de los casos y la SPECT hipoperfusión frontal y/o temporal en el 75%. En cuatro pacientes (dos de ellos hermanos) se detectó la mutación P301L de tau y en otro la mutación A303AfsX57 de progranulina (PGRN). Se realizó necropsia a cinco pacientes, encontrándose DLFT con inclusiones ubiquitina-inmunorreactivas (DLFT-U) y enfermedad de motoneurona en dos casos, DLFT-U con inclusiones intranucleares lanceoladas en el caso con mutación de PGRN y taupatía generalizada con predominio de isoformas 4R en los otros dos, ambos con la mutación P301L.

**Conclusiones.** Nuestros resultados son similares a los de las grandes series europeas. Debe sospecharse DLFT en pacientes preseniles con trastorno predominante y precoz de la conducta y/o del lenguaje. La neuroimagen apoya el diagnóstico en la mayoría de los casos. El gran impacto sociofamiliar de la DLFT, el inicio presenil, la alta frecuencia de antecedentes familiares de demencia y la posibilidad de realizar estudio y consejo genético realzan su importancia clínica.

**Palabras clave:**

Degeneración lobular frontotemporal. Afasia progresiva. Demencia semántica. Atrofia lobular. Mutaciones tau.

*Neurología 2008;23(8):511-517*

### Frontotemporal lobar degeneration: a descriptive study of 42 patients

**Introduction.** Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is considered to be the second cause of presenile dementia. In spite of the great interest it has generated over the last few years, few studies have been published in our country.

**Methods.** A descriptive retrospective study of 42 patients with FTLD evaluated in our unit during the period 1996-2006 was performed.

**Results.** Thirty one patients presented with frontal variant FTLD (FTD), eight with non-fluent progressive aphasia and three with semantic dementia. Mean age at onset was 56 years, diagnostic delay 3.5 years and mean survival 6.8 years. 35% had a family history suggestive of dementia. In patients with FTD the clinical expression was a combination of behavioral and personality disorders together with language impairment. Magnetic resonance imaging showed frontal and/or temporal atrophy in 62% of cases and SPECT showed frontal and/or temporal hypoperfusion in 75%. The P301L tau mutation was detected in four patients (two of them siblings) and the A303AfsX57 progranulin mutation in one. Necropsy was performed in five patients, revealing FTLD with ubiquitin-immunoreactive inclusions (FTLD-U) and motor neuron disease in two cases, FTLD-U with «cat's-eye» shaped intranuclear inclusions in the case with the progranulin mutation and FTLD tauopathy with predominance of 4R tau in the remaining two, both with the P301L mutation.

**Conclusions.** Our results are similar to those of the great European series. FTLD must be suspected in presenile patients with prominent behavioral and/or language disorders. Neuroimaging supports the diagnosis in the majority of cases. The huge sociofamilial impact of FTLD, presenile onset, high frequency of familial history of dementia and possibility of genetic study and counseling highlight its clinical relevance.

El presente trabajo ha sido presentado como comunicación oral en la LIX Reunión Anual de la SEN.

Correspondencia:  
Ramón Reñé

Servicio de Neurología  
Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Demencias  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Feixa Llarga, s/n  
08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona)  
Correo electrónico: rrene@sub.scs.es

Recibido el 10-7-07  
Aceptado el 6-5-08

**Key words:**

Frontotemporal lobar degeneration. Progressive aphasia. Semantic dementia. Lobar atrophy. Tau mutations.

**INTRODUCCIÓN**

La degeneración lobular frontotemporal (DLFT) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por un trastorno conductual o del lenguaje y una patología subyacente con atrofia focal frontal y/o temporal. Representa alrededor del 10% de las demencias degenerativas y hasta un 20% de los casos de demencia de inicio antes de los 65 años, y se considera la segunda causa de demencia presenil tras la enfermedad de Alzheimer<sup>1,2</sup>. En la práctica clínica se distinguen tres grandes síndromes: la variante frontal (DFT) cuando predomina el trastorno conductual y la demencia semántica (DS) y la afasia progresiva no fluente (APNF) cuando predomina el trastorno del lenguaje<sup>3</sup>.

Los estudios epidemiológicos sobre la DLFT son escasos y han mostrado resultados dispares. Las cifras de prevalencia han oscilado entre el 0% de un estudio japonés<sup>4</sup> y el 3% de un estudio sueco<sup>5</sup>. Un estudio reciente en El Prat de Llobregat (Barcelona)<sup>6</sup> en mayores de 70 años mostró una prevalencia del 0,3%, igual a la del estudio Islington (Londres)<sup>7</sup>.

Durante los últimos años los avances en clínica, neuropatología y genética han aumentado enormemente el interés por la DLFT. En España la DLFT ha sido motivo de debate en diferentes reuniones científicas auspiciadas por el Grupo de Estudio de la Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología, pero las aportaciones a la literatura han sido muy escasas. En este trabajo presentamos la experiencia en DLFT de la Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de las Demencias del Hospital Universitario de Bellvitge (UDTD-HUB) desde su creación en 1996.

**PACIENTES Y MÉTODOS**

Durante el período 1996-2006 fueron remitidos por los neurólogos del Área Sanitaria a la UDTD-HUB 69 pacientes con sospecha de DLFT. Un total de 42 pacientes cumplían los criterios clínicos de DLFT establecidos por Neary et al. (1998)<sup>3</sup> y fueron incluidos en la revisión. Aunque el estudio es de carácter descriptivo y fundamentalmente retrospectivo, en 33 de los 42 pacientes se había realizado una entrevista sistematizada recogiendo la presencia de síntomas frontales en base a los criterios de soporte de Neary y a los de Gregory-Hodges<sup>8</sup> para DFT. Se exigió además concordancia en la evaluación independiente de la clínica y la neuroimagen por al menos dos neurólogos expertos. La presencia de enfermedad de motoneurona (EMN) asociada se definió por los signos clínicos característicos y la confirmación electromiográfica.

Se practicó un estudio neuropsicológico a 28 pacientes tras  $3,8 \pm 2,7$  años (rango: 1-9) desde el inicio de los síntomas y que consistió en: a) una exploración inicial de cribado

cognitivo mediante la Exploración Cognitiva de Addenbrooke (ECA)<sup>9</sup>; b) una exploración cognitiva global mediante diferentes subtests del Test Barcelona<sup>10</sup>, y c) una exploración específica de la función frontal mediante el *Wisconsin Card Sorting Test* abreviado<sup>11</sup>, la Torre de Londres<sup>12</sup> y el *Rey Auditory Verbal Learning Test*<sup>13</sup>. Se realizó una exploración específica del lenguaje a dos de los ocho pacientes con APNF y a los tres pacientes con DS mediante el *Boston Naming Test*<sup>14</sup>, la lámina «Cookie Theft» del *Boston Diagnostic Aphasia Examination*<sup>15</sup>, el test de denominación de imágenes de Snodgrass<sup>16</sup> reducido, el test de Pirámides y Palmeras<sup>17</sup>, el *Token Test*<sup>18</sup> y subtests de la Evaluación del Proceso Lingüístico en la Afasia<sup>19</sup>.

Se realizó a todos los pacientes un estudio analítico general, incluyendo función tiroidea, niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> y folatos y serología luética, además de genotipado ApoE a 33 pacientes, electroencefalograma (EEG) a 15 y electromiograma (EMG) a 6 (2 con signos de EMN y 4 con disartria o disfagia en ausencia de debilidad muscular, atrofia o fasciculaciones).

De los 31 pacientes con DFT, se realizó tomografía computarizada (TC) craneal a 25 tras una media de  $4,5 \pm 6,3$  años de evolución de la enfermedad (repetida en 11 tras  $2,6 \pm 1,9$  años desde la primera exploración), resonancia magnética (RM) a 26 tras  $3,5 \pm 3,9$  años (repetida en 7 tras  $3,1 \pm 3$  años) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) cerebral de perfusión con <sup>99</sup>Tc-HMPAO a 28 tras  $4,7 \pm 6,2$  años (repetido en 9 tras  $2,1 \pm 0,9$  años). De los 8 pacientes con APNF se practicó TC a 4 tras una media de  $4,5 \pm 1,9$  años de evolución (repetida en un paciente 6 años más tarde), RM a 7 tras  $3,6 \pm 2,1$  años (repetida en uno 4 años más tarde) y SPECT a 7 tras  $4,3 \pm 3,4$  años (repetido en 2 pacientes tras 1 y 3 años, respectivamente). En los 3 pacientes con DS se practicó RM a los  $0,6 \pm 1,1$  años de evolución (repetida en un paciente tras 1 año y en otro tras 8 años) y SPECT a los  $1,3 \pm 1,1$  años (repetido en los 3 pacientes  $3 \pm 1,7$  años más tarde).

Treinta y dos pacientes donaron ADN al banco del HUB. Se estudiaron posibles mutaciones del gen tau en 27 de ellos analizando los exones 1 y 9-13 mediante métodos previamente descritos<sup>20</sup>. Además se realizó estudio mutacional del gen de la progranulina (PGRN) en una paciente con DFT<sup>11</sup> y del gen SOD1 en un paciente con DFT y EMN familiar asociada.

Hasta el momento han fallecido 10 pacientes, de los cuales 5 (2 con DFT-EMN y 3 con DFT) hicieron donación del cerebro. El estudio neuropatológico se realizó sobre múltiples bloques de parafina cuyas secciones fueron teñidas con hematoxilina-eosina y procesadas para inmunohistoquímica para amiloide beta-A4, pan-tau, tau AT8 y tau fosfoespecífica (Ser-422, Tre-181, Ser-262, Ser-396), ubiquitina, alfa-sinucleína, CD 68, GFAP, alfa-B-cristalina y TDP-43.

**RESULTADOS**

Los 42 casos de DLFT representaron el 3,5% de las demencias degenerativas diagnosticadas en la UDTD-HUB durante el

período 1996–2006. Treinta y ocho (90%) fueron diagnosticados durante el período 2001–2006. Treinta y un pacientes cumplían criterios de DFT (dos de ellos con EMN asociada), 8 de APNF y 3 de DS. Treinta y un pacientes eran hombres (73,8%) y 11 (26,2%) mujeres. La media de edad en el momento del inicio aparente de los síntomas fue de  $56,3 \pm 8,3$  años (rango: 33–72) y la media en el momento de la primera evaluación en la UDTD-HUB fue de  $60,7 \pm 8,5$  años (46–81). No hubo diferencias en la edad de inicio entre los tres subtipos. El retraso diagnóstico (tiempo entre el inicio de los síntomas y diagnóstico) fue de  $3,5 \pm 3,2$  años (1–17); el intervalo fue mayor en los pacientes con DFT ( $3,8 \pm 3,6$  años) que en los pacientes con APNF o DS ( $2,5 \pm 0,9$  años). La supervivencia media desde el inicio de los síntomas fue de  $6,8 \pm 4,8$  años (2–17). La supervivencia de los 2 pacientes con EMN asociada fue de 4 años en el paciente con inicio EMN y de 10 años en el paciente con inicio DFT.

Se recogió la historia familiar de demencia en 15 casos (35,7%), de los cuales 4 (9,5%) correspondían a demencia frontal (3 de ellos portadores de la mutación P301L: 2 hermanos con DFT y 1 paciente con DS), 1 a degeneración corticobasal y 10 a demencia no filiada (1 de ellas con mutación PGRN). En 1 paciente con DFT-EMN existía historia familiar de EMN. En 12 pacientes (28,5%) existían antecedentes familiares de enfermedad psiquiátrica o alteraciones conductuales (depresión grave, esquizofrenia, trastorno bipolar, suicidio, caracteropatía y exhibicionismo). En los casos familiares o con antecedentes familiares indicativos de demencia la edad media de inicio fue de  $57,9 \pm 5,5$  años (46–65), similar a los casos sin historia familiar en que fue de  $54,6 \pm 9$  años (33–72).

En la tabla 1 pueden apreciarse los síntomas más frecuentes a lo largo de la evolución de la enfermedad. En los 31 casos con DFT y en los 3 con DS la capacidad de introspección (*insight*) estuvo ausente desde el inicio de la enfermedad, estando conservada al inicio en 3 de los 8 pacientes con APNF. El motivo de consulta inicial en los pacientes con DFT fue: alteración de conducta (16), memoria (5), conducta y memoria (4), conducta y lenguaje (2), lenguaje (1), apatía (1), ideación paranoide (1) y depresión (1); en los pacientes con APNF fue alteración del lenguaje (6), de lenguaje y conducta (1) y memoria (1), y en los pacientes con DS fue anomia (1), trastorno de conducta (1) y de conducta y lenguaje (1). Trece pacientes (30,9%) refirieron quejas de memoria y en 10 casos (23,8%) éstas fueron la queja inicial de los familiares. En 26 pacientes se evidenció liberación de reflejos de la línea media y 6 presentaron signos de parkinsonismo rigidoacinetico no tremórico en ausencia de tratamiento con neurolépticos.

La depresión afectó a 15 pacientes, y 10 de ellos habían consultado a un psiquiatra por este motivo. En 6 casos coincidió con el inicio de la DFT, en 2 la precedió más de 10 años, en 1 apareció 6 años después y el resto eran crónicas con inicio incierto o reactivas. Además, 4 pacientes tenían historia de ludopatía y 4 de consumo excesivo de alcohol, anteriores al diagnóstico y al inicio de los síntomas salvo en 1 caso en que el enolismo coincidió con el inicio de la DFT.

Los estudios analíticos habituales no mostraron alteraciones relevantes. El EEG fue normal en 11 casos y mostró

Tabla 1	Frecuencia de los rasgos clínicos de soporte diagnóstico		
	DFT (n = 31)	APNF (n = 8)	DS (n = 3)
Alteración higiene/autodejatez	27*	1	3*
Rigidez/inflexibilidad	24*	0	2
Distraimiento	29*	1	3
Hiperoralidad/cambios dietéticos	25*	1	1
Perseverancia/estereotipias	19	1	1
Hiperutilización de objetos	6	0	0
Trastornos del lenguaje	28*	8*	3*
Lenguaje estereotipado	6	0	2
Ecolalia	16	2	1
Perseverancia verbal	15	2	1
Mutismo	10	1	1
Reflejos primitivos	23	1	2
Incontinencia	11	0	0
Acinesia, rigidez o temblor	6	0	0
Desinhibición	29*	1	2
Inquietud	29*	1	2
Labilidad emocional	21	3	2
Falta de empatía	27*	1	3*
Falta de planificación de conducta	31*	1	3*
Impulsividad	29*	2	2
Evitación social	10	1	1
Apatía	27*	2	3*
Reducción del lenguaje	27*	7*	3*
Estereotipias verbales/ecolalia	14	2	3*
Perseverancia verbal/motora	16	2	1

\* Rasgos presentes en al menos el 75% de los pacientes. DFT: variante frontal de degeneración lobular frontotemporal; APNF: afasia progresiva no fluente; DS: demencia semántica.

cambios inespecíficos en los 4 restantes. En los 2 pacientes con DFT-EMN el EMG confirmó el diagnóstico clínico.

## Neuropsicología

La puntuación en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en la primera visita fue igual o superior a 24 en 26/37 pacientes (70%) y en general se mantuvo por encima de 24 incluso hasta fases avanzadas de demencia. La puntuación media en el MMSE inicial en los pacientes con DFT fue de  $24,7 \pm 5$  (10–30), tras  $3,7 \pm 2,8$  años (1–9) desde el inicio de los síntomas. De manera característica, el dibujo de los pentágonos se mantuvo conservado a lo largo de la enfermedad. La prueba de cribado ECA detectó alteración cognitiva incluso en aquellos pacientes que habían obtenido puntuaciones normales en el MMSE. El perfil global en los pacientes con DFT se caracterizó por preservación de la orientación en persona, espacio y tiempo, del lenguaje automático y de las praxias gestuales y constructivas; el rendimiento en las pruebas de atención, control mental, fluencia

verbal, semejanzas-abstracción, cubos y clave de números y memoria verbal inmediata y diferida se encontraba moderadamente alterado. La exploración específica de la función frontal reveló un importante déficit en las funciones ejecutivas, flexibilidad mental y dificultad para la codificación y recuperación de la información verbal. El perfil del lenguaje de los pacientes con APNF se caracterizó por un lenguaje espontáneo no fluente y reducido, automatismos verbales, anomia que mejoraba con pistas fonológicas, ausencia de parafasias y una relativa preservación de la comprensión y la lectoescritura. En los pacientes con DS se observó un lenguaje espontáneo fluente con anomia y abundantes circunloquios y graves dificultades para acceder a la información semántica desde la modalidad visual y auditiva.

## Neuroimagen

### *Variante frontal de degeneración lobular frontotemporal*

La mayoría de pacientes mostró atrofia o hipoperfusión frontotemporal, siendo más inusual hallar una alteración focalizada en el lóbulo frontal o temporal, y predominó la afectación del lado derecho. La SPECT resultó alterada en todos los casos con RM patológica y en 7 casos con RM normal o inespecífica. En los pacientes en que se repitió la TC o la RM no se evidenciaron cambios significativos. Sin embargo, de los 9 pacientes en que se repitió la SPECT, 4 con una primera SPECT normal o inespecífica mostraron hiperfusión frontotemporal bilateral y uno mostró una afectación más extensa que en la primera exploración.

### *Afasia progresiva no fluente*

En general la neuroimagen mostró alteraciones de predominio temporal con afectación más frecuente del lado izquierdo. No se apreciaron cambios en los 2 pacientes en que se repitió la neuroimagen estructural. En cambio, la SPECT mostró progresión de la hipoperfusión de la región frontal frontotemporal derecha en un paciente a los 3 años de la primera exploración.

## *Demencia semántica*

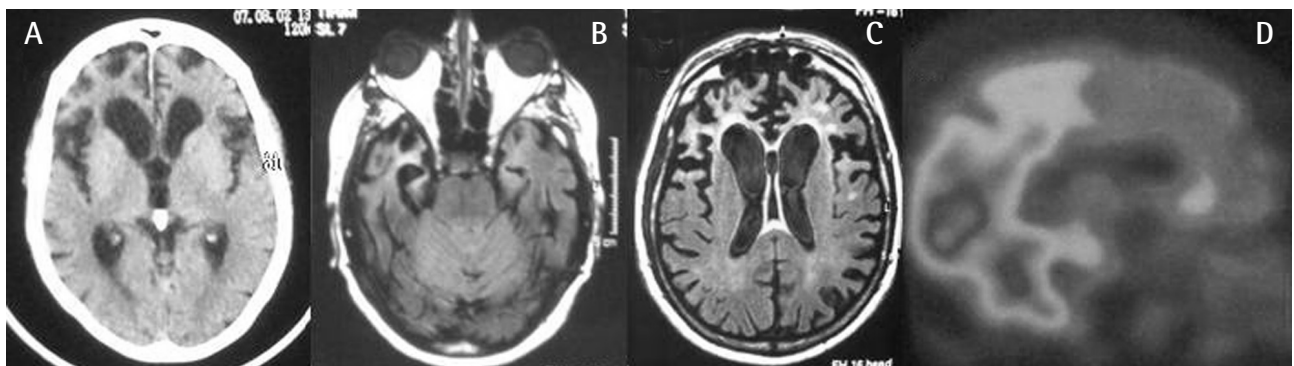
La RM mostró atrofia focal temporal izquierda en 2 pacientes y derecha en 1. En este último el examen se repitió 8 años más tarde y se observó ya una atrofia frontotemporal bilateral, mientras que en otro se repitió tras 1 año y no mostró cambios. La SPECT mostró hipoperfusión temporal izquierda en 1 caso y frontotemporal derecha en 2. La repetición de la prueba puso de manifiesto una progresión en los 3 casos. En la figura 1 se muestran algunos ejemplos de hallazgos típicos en la neuroimagen. La tabla 2 resume los hallazgos de neuroimagen.

## Genética

El genotipo ApoE más frecuente fue 3/3 (20/33, 60,6%), seguido de 4/3 (7/33, 21,2%), 2/3 (5/33) y 2/2 (1/33). La frecuencia del alelo E3 fue de 52/66 (78,8%) y del E4 7/66 (10,6%). De los 27 pacientes en que se buscaron mutaciones de tau, se hallaron 4 (2 de ellos hermanos) con la mutación P301L, correspondientes clínicamente a 3 DFT y 1 DS. Además otro paciente era portador de la mutación A303AfsX57 de PGRN, publicada recientemente<sup>21</sup>. En un paciente con DFT y EMN familiar se realizó estudio genético de SOD1, que fue negativo.

## Neuropatología

El examen neuropatológico mostró tres patologías diferentes: a) los dos casos con mutación P301L en el gen tau tenían taupatía generalizada, con predominio de isoformas 4R, caracterizada por inclusiones inmunorreactivas para tau fosforilada en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos en todas las regiones del encéfalo y con inclusiones semejantes a minicuerpos de Pick en el giro dentado; b) los dos casos con DFT-EMN tenían DLFT con inclusiones inmunorreactivas para ubiquitina en el neurópilo y en las neuronas de la neocorteza y del giro dentado, pérdida de motoneuronas e inclusiones *skein-like* inmunorreactivas para TDP-43 en el tronco del encéfalo y en otras regiones cerebrales, y c) el caso con muta-



**Figura 1** | Neuroimagen típica de variante frontal de degeneración lobular frontotemporal mostrando grave atrofia frontotemporal de predominio derecho en la tomografía computarizada (A) y resonancia magnética (B y C), y grave hipoperfusión frontotemporal en tomografía computarizada por emisión de fotón único de perfusión (D).



Tabla 2	Hallazgos habituales en neuroimagen			
		TAC	RMN	SPECT
<b>Neuroimagen estructural y funcional en la DFT</b>				
Frontal		2/25	2/26	3/28
Temporal		4/25	4/26	2/28
Frontotemporal		5/25	10/26	20/28
Derecho		—	6/26	11/28
Izquierdo		4/25	3/26	3/28
Bilateral simétrico		6/25	7/26	11/28
Normal/inespecífico		15/25	10/26	3/28
<b>Neuroimagen en la APNF</b>				
Frontal		—	—	3/8
Temporal		3/4	2/7	2/8
Frontotemporal		—	3/7	2/8
Derecho		—	—	2/8
Izquierdo		3/4	4/7	4/8
Bilateral simétrico		—	1/7	1/8
Normal/inespecífico		1/4	2/7	1/8
<b>Neuroimagen en la DS</b>				
Frontal		—	—	—
Temporal		—	3/3	1/3
Frontotemporal		—	—	2/3
Derecho		—	1/3	2/3
Izquierdo		—	2/3	1/3
Bilateral simétrico		—	—	—
Normal/inespecífico		—	—	—
Frontal: atrofia o hipoperfusión frontal o de predominio frontal; Temporal: atrofia o hipoperfusión temporal o de predominio temporal; Derecho: afectación focal D o bilateral de predominio D; Izquierdo: afectación focal I o bilateral de predominio I; Inespecífico: atrofia o hipoperfusión global o difusa. DFT: Variante frontal de degeneración lobular frontotemporal. APNF: Afasia progresiva no fluente. DS: Demencia semántica.				

ción de PGRN tenía DLFT con inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares en forma lanceolada inmunorreactivas para ubiquitina y también para TDP-43 en el neurópilo.

## DISCUSIÓN

Esta serie es, en nuestro conocimiento, la más amplia sobre DLFT publicada en la literatura española. Nuestros pacientes representaron el 3,5% del total de las demencias degenerativas diagnosticadas en la UDTD-HUB durante el período 1996-2006, un porcentaje muy similar a otras series<sup>22,24</sup>. El 90% de pacientes fueron diagnosticados en los últimos 6 años, probablemente debido al interés que han generado los nuevos conocimientos en la genética de la DLFT.

En nuestra serie la edad de inicio fue similar a la descrita en la literatura, sin diferencias entre los casos familiares y

esporádicos<sup>25</sup>, así como la supervivencia media<sup>26</sup>, sin grandes diferencias entre subtipos. En cambio resulta difícil de explicar el marcado predominio del sexo masculino (73,9%), a diferencia de las grandes series europeas<sup>27,28</sup> en que la proporción fue casi idéntica. En la serie de Johnson et al.<sup>29</sup> la proporción de hombres fue mayor en DFT (63,5%) y DS (66,7%) y menor en APNF (39,1%).

La variante frontal (DFT) es la presentación clínica más frecuente de la DLFT, aunque nuestra proporción de DFT (73,9%) es algo mayor a la de las grandes series europeas, en que representa alrededor del 57%<sup>26,29</sup>.

Alrededor del 40% de los casos de DLFT tienen historia familiar, con patrón autosómico dominante<sup>27,30</sup>. El 9,5% de nuestros pacientes tenía antecedentes familiares claros de DFT, aunque probablemente la cifra real sea superior, pues algunos familiares con demencia no filiada o síntomas psiquiátricos graves podrían corresponder también a DFT no diagnosticadas.

El diagnóstico clínico de DFT se realizó siguiendo los criterios de consenso revisados por Neary et al.<sup>3</sup> en 1998. No existen marcadores biológicos y la aplicación de estos criterios con el apoyo de la neuropsicología y la neuroimagen ha demostrado una sensibilidad del 85% y una especificidad del 99%<sup>31</sup>. El principal problema de diagnóstico diferencial se plantea con la enfermedad de Alzheimer (EA), especialmente con los casos de inicio focal, que comienzan con predominio de afasia o de síntomas frontales, o los casos de DFT evolucionados, que ya presentan afectación cognitiva de múltiples dominios en la primera evaluación. Ningún test neuropsicológico permite diferenciarlas con precisión. La pérdida de conciencia social, hiperoralidad o cambios dietéticos, conducta estereotipada y perseverante, lenguaje reducido y orientación espacial preservada son muy característicos de DFT<sup>32</sup>. También el trastorno del comportamiento social es un factor distintivo<sup>33</sup>. Estos rasgos estaban presentes en la mayoría de nuestros pacientes (tabla 1).

En nuestro estudio el retraso diagnóstico medio fue de 3,5 años, a lo que contribuye el hecho de que en la visita inicial pocas veces están presentes todos los rasgos necesarios para cumplir los criterios clínicos y además muchos síntomas iniciales son comunes a otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas, lo que dificulta el diagnóstico diferencial<sup>34</sup>.

La puntuación media en el MMSE inicial fue de 24,7, mayor que la que suele observarse en la EA<sup>35</sup>. En los pacientes con DFT la enfermedad comenzó principalmente con síntomas conductuales, pero la gran mayoría presentaron también alteraciones del lenguaje incluso como síntoma inicial y predominante. Asimismo, los pacientes con DS y uno con APNF desarrollaron síntomas frontales a pesar del inicio con alteración del lenguaje. La frecuencia de signos parkinsonianos fue similar a la descrita en otra serie francesa<sup>36</sup>.

El intento de clasificación en formas apáticas y desinhibidas que proponen algunos autores<sup>37</sup> no fue aplicable en nuestro estudio, pues la mayoría de pacientes presentan formas mixtas o bien el predominio de apatía o desinhibición

varía según el estadio evolutivo. Es frecuente que exista una historia de depresión, difícil de distinguir de la apatía propia de la DFT. También cabe destacar que, aunque el déficit de memoria no fue en ningún caso el síntoma dominante, las pruebas de memoria resultaron alteradas en la mayoría de los casos. El menor rendimiento en estas pruebas puede deberse en parte a la interferencia de la alteración frontal. Las quejas de memoria fueron motivo de consulta en el 23,8% de casos, aunque se han publicado cifras mayores<sup>31,36,39</sup>.

La neuroimagen estructural mostró atrofia focal o de predominio frontal, temporal o frontotemporal en el 62% de los pacientes, y en los casos en que se repitió la exploración tras unos años no hubo cambios significativos. La normalidad de la neuroimagen no descarta el diagnóstico y la progresión de la atrofia, cuando no es evidente en la primera exploración, puede ser lenta. Por ello la repetición sistemática de estas pruebas no parece aportar una mayor precisión diagnóstica.

La SPECT resultó patológica en el 89% de los pacientes, incluidos algunos con RM normal, e incluso pacientes con SPECT normal mostraron una segunda exploración patológica. Ésta resulta de utilidad para apoyar el diagnóstico, especialmente cuando existe sospecha clínica y la neuroimagen estructural no muestra atrofia focal<sup>31,40</sup>.

La neuroimagen funcional aumenta la sensibilidad para detectar DFT, y se ha sugerido incluirla como rasgo diagnóstico clave en los criterios clínicos, pero no aporta una mayor especificidad<sup>34</sup>. También se debe ser cauteloso al interpretar la SPECT en los pacientes con demencia que además tienen síntomas de depresión, ya que éstos pueden presentar una hipoperfusión frontal izquierda en la SPECT que es reversible al remitir la depresión<sup>41</sup>.

El diagnóstico definitivo de la DLFT requiere el examen neuropatológico. Se distinguen varios subtipos en función de la histología y la inmunohistoquímica, pero ni la clínica ni la neuroimagen pueden predecir el sustrato neuropatológico. El síndrome clínico de demencia frontotemporal parece abarcar varias enfermedades distintas y la neuropatología subyacente permite distinguir diversos sustratos. Las formas más frecuentes son la DLFT-U (con inclusiones ubiquitina+, tau- y sinucleína-), que puede asociarse a EMN, o a inclusiones neuronales intranucleares lanceoladas en el caso de mutaciones de PGRN, y el grupo de las taupatías, que incluye la DLFT con cuerpos de Pick y las formas familiares de DLFT por mutaciones de tau, entre otras.

Las frecuencias alélicas del gen apoE fueron similares a las descritas en la población general ([www.alzgene.org](http://www.alzgene.org)). A diferencia de la EA, la presencia del alelo E4 no aumenta el riesgo de desarrollar DLFT, aunque un estudio muestra un aumento selectivo del riesgo en hombres<sup>42</sup>. Sólo en el 10-30% de los casos con historia familiar se encuentran mutaciones del gen tau<sup>27,43-45</sup> en el cromosoma 17 y éstas son muy raras en la DLFT esporádica. Se han descrito ya más de 40 mutaciones patogénicas en unas 115 familias<sup>46</sup>, con un fenotipo clínico y neuropatológico muy variable<sup>47</sup>, siendo la más frecuente P301L, en el exón 10. Las mutaciones de PGRN,

también en el cromosoma 17, se han hallado en el 10% del total de los casos en una serie de la Clínica Mayo de 378 pacientes y en el 23% de los que tenían historia familiar<sup>48</sup>. En nuestra serie las mutaciones de tau y PGRN representaron un 9,5% del total de pacientes y un 26,7% de los casos familiares. La posibilidad de determinar la presencia de estas mutaciones debería impulsar el desarrollo de guías de consejo genético para los casos familiares, teniendo en cuenta que la probabilidad de encontrar una mutación es relativamente baja y no descarta la presencia de otras mutaciones no conocidas. Se han descrito también casos de DLFT por mutaciones de la proteína con valosina en el cromosoma 9, asociada a miopatía con cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget<sup>49</sup>, y del gen CHMP2B<sup>50</sup> en el cromosoma 3, que por su rareza no hacen recomendable su búsqueda en la práctica clínica.

Teniendo en cuenta que la DLFT representó alrededor del 3,5% de las demencias degenerativas visitadas en nuestra unidad especializada, creemos de interés la creación de un registro multicéntrico de casos, que facilitaría la futura realización de estudios coordinados de tipo clínico, epidemiológico y de investigación básica.

#### AGRADECIMIENTOS

A la doctora María Jesús Rey y al doctor Isidro Ferrer por el examen neuropatológico de los casos en el Banco de Tejidos Neurológicos de la Universidad de Barcelona-Hospital Clínic y en el Instituto de Neuropatología del Hospital Universitario de Bellvitge (HUB). A la doctora Judith Armstrong, del Instituto de Neuropatología del HUB, por los estudios genéticos de tau. A la doctora Raquel Sánchez-Valle, del Hospital Clínic, por la revisión crítica de este manuscrito. A los doctores B. Robles, A. Martínez-Yélamos, J. Prat, M. Huerta, M. Jato, M. A. Arribas, V. Casado y C. Almenar, que remitieron a algunos de los pacientes del estudio o colaboraron en su control.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002;58:1615-21.
2. Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:265-8.
3. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51:1546-54.
4. Yamada T, Hattori H, Miura A, Tanabe M, Yamori Y. Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:21-5.
5. Gislason TB, Sjogren M, Larsson L, Skoog I. The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:867-71.
6. Gascón-Bayarri J, Reñé R, del Barrio JL, Ramon JM, Hernández-Pardo M, Sánchez-Castañeda C, et al. THE PRATICON: Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain. *Neuroepidemiology* 2007: The PRATICON; 28:224-34.
7. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, Manela M, Walker Z, Katona C. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002;180:270-6.

8. Gregory CA, Hodges JR. Dementia of frontal type and the focal lobar atrophies. *Int Rev Psychiatry* 1993;5:397-406.
9. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000;55:1613-20.
10. Peña-Casanova, J. Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona. Barcelona: Masson, 1991.
11. Nelson HE. A modified card-sorting test. *Cortex* 1976;12:323-30.
12. Culbertson WC, Zilmer EA. The Tower of London DX (TOLDX) manual. North Tonawanda: Multi-Health Systems, 2001.
13. Rey A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Presses Universitaires de France, 1964.
14. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. The Boston Naming Test. Experimental Edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins, 1978.
15. Goodglass H, Kaplan E. Boston Diagnostic Aphasia Examination. Philadelphia: Lea and Febiger, 1983.
16. Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Psychol (Hum Learn)* 1980;6:174-215.
17. Howard D, Patterson K. Pyramids and Palm Trees: a Test of Semantic Access from Pictures and Words. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company, 1992.
18. DeRenzi E, Vignolo L. The Token Test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962;85:655-78.
19. Valle F, Cuetos F. EPLA: evaluación del procesamiento lingüístico en la afasia. Londres: Lawrence Erlbaum, 1995.
20. Rizzu P, Van Swieten JC, Joosse M, Hasegawa M, Stevens M, Tibben A, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 1999;64:414-21.
21. Lladó A, Sánchez-Valle R, Reñé R, Ezquerro M, Rey MJ, Tolosa E, et al. Late-onset frontotemporal dementia associated with a novel PGRN mutation. *J Neural Transm* 2007;114:1051-4.
22. Andreassen N, Blennow K, Sjodin C, Winblad B, Svardssudd K. Prevalence and incidence of clinically diagnosed memory impairments in a geographically defined general population in Sweden. The Pitea Dementia Project. *Neuroepidemiology* 1999;18:144-55.
23. López-Pousa S, Garré-Olmo J, Turon-Estrada A, Fajardo-Tibau C, Puig-Puig O, Lozano-Gallego M, et al. Incidencia clínica de la demencia frontal. *Rev Neurol* 2002;34:216-22.
24. Garré-Olmo J, López-Pousa S, Monserrat-Vila S, Pericot-Nierga I, Turon-Estrada A, Lax-Pericall C. Viabilidad de un registro de demencias: características clínicas y cobertura diagnóstica. *Rev Neurol* 2007;44:385-91.
25. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal Dementia. *Lancet Neurol* 2005;4:771-80.
26. Hodges JR, Davies R, Xuereb J, Kril J, Halliday G. Survival in frontotemporal dementia. *Neurology* 2003;61:349-54.
27. Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in the Netherlands: patients characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain* 2003;126:2016-22.
28. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. New York: Churchill Livingstone, 1996.
29. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, et al. Frontotemporal lobar degeneration: demographic characteristics of 353 patients. *Arch Neurol* 2005;62:925-30.
30. Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, Geschwind DH. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999;56:817-22.
31. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005;57:480-8.
32. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, et al. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single photon emission CT correlations. *Neurology* 1997;48:937-42.
33. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002;180:140-3.
34. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E, Miller BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007;64:830-5.
35. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:253-7.
36. Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, Volteau M, Thomas-Anterion C, et al. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006;129:3051-65.
37. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons ZC, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:323-32.
38. Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, Vonsattel JP, Growdon JH. Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch Neurol* 2000;57:225-32.
39. Pijnenburg YA, Gillissen F, Jonker C, Scheltens P. Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:302-6.
40. Waldemar G, Dubois B, Emre M, Georges J, McKeith IG, Rossor M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline. *Eur J Neurol* 2007;14:e1-e26.
41. Navarro V, Gastó C, Lomeña F, Mateos JJ, Marcos T, Portella MJ. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: a 12 month follow-up SPECT study. *Neuroimage* 2002;16:781-7.
42. Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, Payton A, Richardson AM, Varma A, et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:154-8.
43. Poorkaj P, Grossman M, Steinbart E, Payami H, Sadovnick A, Nochlin D, et al. Frequency of tau gene mutations in familial and sporadic cases of non-Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2001;58:383-7.
44. Stanford PM, Brooks WS, Teber ET, Hallupp M, McLean C, Halliday GM, et al. Frequency of tau mutations in familial and sporadic frontotemporal dementia and other tauopathies. *J Neurol* 2004;251:1098-104.
45. Rademakers R, Cruts M, van Broeckhoven C. The role of tau (MAPT) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 2004;24:277-95.
46. www.molgen.ua.ac.be/FTDmutations.
47. Lee VM, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.
48. Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J, et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006;15:2988-3001.
49. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004;36:377-81.
50. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005;37:806-8.

Copyright of Neurologia is the property of STM Editores and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use.