



Introducción

Esta afección fue descrita por Arnold Pick en 1892 al estudiar un paciente con afasia progresiva y cambios de conducta. En su estudio *post mortem* se halló atrofia selectiva de los lóbulos frontales y temporales, pero no realizó en ese momento descripciones histopatológicas. Fue Alois Alzheimer en 1911, quien definió la enfermedad sobre sus bases histopatológicas al describir:

- neuronas abalonadas acromáticas (células de Pick)
- inclusiones argirófilas globulares (cuerpos de Pick)

Características Clínicas

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) engloba un grupo heterogéneo de síndromes que se caracterizan por:

- inicio PRESENIL (menores de 65 años)
- comienzo INSIDIOSO
- progresión GRADUAL
- trastornos de conducta TEMPRANOS, con relativa preservación de la memoria y otros dominios cognitivos
- patrón histopatológico con gliosis focal, inclusiones intraneuronales argirofílicas y células abalonadas

El término incluye:

- 1) VARIANTE CONDUCTUAL, frontal o demencia frontotemporal (DFT)
- 2) AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA, que a su vez se subdivide en:
 - AFASIA PROGRESIVA NO FLUENTE
 - DEMENCIA SEMÁNTICA

Suele asociarse también con otras afecciones neurológicas como enfermedad de motoneurona y parkinsonismos (atrofia multisistémica [AMS], parálisis supranuclear progresiva [PSP], degeneración corticobasal [DCB])

Epidemiología

La prevalencia exacta es incierta. Hay pocos estudios realizados sobre este aspecto, con cifras dispares. Los resultados más altos fueron aportados por ensayos realizados en los últimos años en Italia e Inglaterra, con valores de entre 15 y 22 casos cada 100 mil habitantes, cifra que representa cerca de la mitad de los casos de enfermedad de Alzheimer (EA).

Copia N°:	Representante de la Dirección:	Fecha:
	<i>Revisó</i>	<i>Aprobó</i>
<i>Nombre</i>	Dr. Leonardo Gilardi	Dra. Inés Morend
<i>Firma</i>		
<i>Fecha</i>	28/08	12/09



No se describieron diferencias significativas entre ambos sexos. La edad de inicio promedio es entre los 50 y 60 años, observándose sólo un 10% de casos en mayores de 70 años. Hay un alto porcentaje de casos familiares. Entre el 40% y el 50% de los pacientes tiene historia familiar de DFT o enfermedades relacionadas, generalmente con un patrón autosómico dominante, relacionado con mutaciones en cromosoma 17.

Variante Conductual, Frontal o DFT

Es la más frecuente y representa más del 50% de los casos. Se caracteriza principalmente por cambios de conducta tempranos y drásticos, con gran impacto en la vida social, familiar y laboral del paciente, pero relativa preservación de otros dominios cognitivos hasta estadios avanzados de la enfermedad. Suelen observarse desde los estadios iniciales:

- desinhibición
- impulsividad
- agresiones
- conductas groseras o inapropiadas, insultos, chistes agresivos, etc
- alteración en la higiene y el cuidado personal
- transgresiones alimentarias, con especial avidez por los hidratos de carbono, y la consecuente ganancia de peso
- hiperoralidad
- riesgo de adicciones y conductas delictivas
- apatía, indiferencia, carácter distante
- estereotipias motoras y verbales, presencia de rituales (lavarse las manos, aplaudir, incluso autoagredirse)
- rigidez mental, fijación de la atención en un solo eje temático

Más tardíamente en su evolución se asocian:

- disfunción ejecutiva, que afecta principalmente planificación, organización, resolución de problemas, juicio y flexibilidad mental, con preservación relativa de memoria y percepción visoespacial
- trastornos del lenguaje
- síntomas extrapiramidales
- apraxias
- trastornos oculomotores
- liberación de reflejos primitivos (succión, chupeteo)
- mutismo
- incontinencia



El inicio es generalmente asimétrico, afectando en forma predominante la región frontal y temporal anterior DERECHA, dando lugar a los trastornos conductuales descriptos. En caso de afectar inicialmente el lado izquierdo, las manifestaciones clínicas predominantes serán los trastornos progresivos del lenguaje.

Según la forma de presentación inicial puede subdividirse en:

1. variante apática, con mayor afectación dorsolateral y medial de lóbulo frontal
2. variante desinhibida, con mayor afectación fronto-orbitaria
3. síndrome compulsivo estereotipado, con mayor afectación de córtex frontal y temporal

Los trastornos conductuales pueden ir empeorando con preservación de otros dominios cognitivos o permanecer estables durante años (forma benigna o no progresiva). Los hallazgos de necropsias confirman que los criterios clínicos actuales clasifican correctamente entre 80% y 90% de los casos de DFT; el resto corresponde finalmente a EA. Sin embargo, estos criterios clínicos tienen baja sensibilidad (37%) en los estadios tempranos, por lo que se encuentran en revisión para incorporar datos de las neuroimágenes y la genética.

Demencia Semántica

Se caracteriza clínicamente por un lenguaje fluente, bien estructurado desde el punto de vista semántico y fonológico, pero anómico y progresivamente vacío de contenido. Se observa alteración progresiva en la comprensión aislada de las palabras y/o reconocimiento de los objetos, lo cual altera también la nominación. Hay un marcado déficit en la comprensión de las palabras descontextualizadas.

Como en los demás síndromes se describe relativa preservación de la memoria y otros dominios cognitivos. En su evolución pueden observarse trastornos de conducta similares a los señalados en la DFT, más tardíos, con cierta tendencia a desarrollar trastornos depresivos. Anatómicamente también se observa una afectación inicial asimétrica, a predominio temporal anterior e inferior IZQUIERDO.

Afasia Progresiva no Fluente

El síntoma cardinal es el empeoramiento progresivo de la expresión verbal:

- discurso espontáneo no fluente
- agramatismo, uso incorrecto de artículos, verbos, preposiciones, etc.
- parafasias fonémicas (“plato” por “pato”, “malo” por “palo”, etc.)
- tartamudeo
- anomias
- intrusiones parafásicas, lo cual compromete también la repetición, lectura y escritura



La comprensión y el reconocimiento de objetos se encuentran conservados hasta estadios tardíos. Como en los demás síndromes, hay relativa indemnidad de otros dominios cognitivos hasta etapas avanzadas, siendo en este caso menos frecuentes los trastornos conductuales. Anatómicamente también se observa una afectación inicial asimétrica, a predominio frontal inferior IZQUIERDO.

Afasia Logopélica o Fonológica

Es una tercera variante descrita de APP, con trastornos del lenguaje que no cumplen criterios de DS ni de APNF. Se caracteriza por una alteración del lenguaje más leve, con dificultad para hallar las palabras adecuadas, trastornos en la repetición de oraciones completas, errores fonémicos ocasionales dentro de un lenguaje espontáneo fluente pero pobre en caudal de palabras. Se preserva la articulación de la palabra, la expresión gramática y la comprensión aislada de la palabra.

Evaluación Neurocognitiva

La disfunción ejecutiva característica de la DFT incluye alteraciones en la planificación, organización, resolución de problemas, juicio y flexibilidad mental, con preservación de memoria y percepción visoespacial. No obstante, estas alteraciones pueden estar solapadas por los trastornos conductuales predominantes.

Los tests neurocognitivos estándar no permiten diferenciar con exactitud DFT y EA en estadios INICIALES, ya que no contemplan el procesamiento emocional y la presencia o ausencia de reconocimiento de pautas de comportamiento social, afectadas desde temprano en DFT. Los tests "TOM" (*theory of mind*) incluyen en la evaluación la interpretación de diferentes situaciones sociales y el procesamiento emocional por parte del paciente, detectando situaciones como:

- falta de habilidad para reconocer emociones negativas, tanto propias como ajenas (son incapaces de reconocer emociones negativas a través de los tonos de voz o de la mímica facial, ni sentimientos propios como vergüenza)
- falta de juicio social
- falta de flexibilidad mental; se obtienen en general interpretaciones literales y concretas.

Neuroimágenes

Con técnicas simples como la tomografía computada o la resonancia magnética, especialmente con cortes coronales, puede observarse atrofia cortical selectiva a nivel frontotemporal, a predominio de ciertas regiones según el subtipo clínico. Los estudios funcionales pueden ser de mayor utilidad en los estadios iniciales, cuando la atrofia

cortical aun no es evidente; se observa hipoperfusión mediante tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT) o hipometabolismo en imágenes de tomografía por emisión de positrones en dichas zonas.

Los patrones clásicos con:

- DFT: frontal y temporal anterior, asimétrico, predominio derecho
- DS: temporal anterior e inferior, asimétrico, predominio izquierdo
- APNF: frontal inferior, asimétrico, predominio izquierdo

Líquido Cefalorraquídeo y Marcadores Biológicos

Son de relativa utilidad dada la heterogeneidad histopatológica:

- niveles de tau: normales, disminuidos o aumentados
- niveles de beta-amiloide: normales o disminuidos
- niveles de progranulina: disminuidos

Histopatología

Se distinguen 2 grupos principales:

- 1) DLFT-TAU: grupo con inclusiones tau positivas. Incluye principalmente pacientes con mutaciones en el gen *MAPT* y con asociaciones clínicas con parkinsonismos.
- 2) DLFT-TDP: grupo con inclusiones ubiquitina positivas y tau negativas. Incluye principalmente pacientes con DS, mutaciones en genes *GRN* y asociaciones con enfermedad de motoneurona.

Genética

Se verifica gran heterogeneidad genética, con mutaciones en el cromosoma 17, principalmente para los genes *GRN* (que codifica la granulina, con más de 40 mutaciones descriptas) y *MAPT* (que codifica la proteína tau, con más de 60 mutaciones descriptas).

El beneficio del *screening* genético dependerá del subtipo clínico y el grado de antecedentes familiares de la enfermedad. Lo más frecuente es hallar defectos en los genes *GRN* o *MAPT* en pacientes con formas autosómicas dominantes de variante conductual.



Tratamiento

El tratamiento es sólo sintomático. Los antidepresivos pueden mejorar las conductas compulsivas, la desinhibición y los síntomas depresivos; sin embargo, es frecuente que se requieran antipsicóticos para los trastornos conductuales.

Los anticolinesterásicos utilizados en EA no han demostrado mejorar el estado cognitivo y pueden empeorar los síntomas conductuales, especialmente las agresiones, por lo que deben evitarse.

Es fundamental el enfoque multidisciplinario en el tratamiento del paciente con DFT, así como la contención de su familia o entorno, siendo de gran beneficio las terapias de tipo cognitivo-conductuales, fonoaudiología y terapia ocupacional.

La duración de la enfermedad oscila entre los 8 y 15 años desde el momento del diagnóstico.

Bibliografía

1. Seelaar H, Rohrer J, et al. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82:476-486.
2. Cummings J. La neurosiquiatría de la enfermedad de Alzheimer y demencias relacionadas, volumen 3, 2007.
3. Snowden J, Bathgate D, et al. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70: 323-32
4. Mangone C.A. y col. Demencia, enfoque multidisciplinario. Editorial Polemos, 2005;95-116
5. Cairns NJ, Bigio E, 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
6. Mackenzie IR, Neumann, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119:1-4