



FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Degeneración Lobar Frontotemporal:
correlación clínico-neuropatológica y
perspectivas de tratamiento**

**Frontotemporal Lobar Degeneration:
clinical-neuropathological correlation and
perspective of treatment.**

Autor: D. Óscar Álvarez Jiménez

Director/es: D^a. Nuria Terán Villagrà

Santander, Junio 2018

ÍNDICE

Resumen/ <i>Abstract</i>	Pág. 5
Objetivos.....	Pág. 6
Metodología	Pág. 6
Introducción.....	Pág.7
Demencia.....	Pág.7
Demencia lobar frontotemporal.....	Pág.10
Historia.....	Pág.10
Epidemiología.....	Pág.12
Clínica.....	Pág.12
Neuropatología.....	Pág.17
Genética.....	Pág.23
Discusión.....	Pág.25
Correlación/ausencia clínico patológica.....	Pág.25
Teorías patogénicas basadas en casos de origen genético.....	Pág.29
Terapia/tratamiento de DLFT y otras formas clínicas asociadas.....	Pág.35
Bibliografía.....	Pág.38
Agradecimientos.....	Pág.41

RESUMEN

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) representa un grupo de enfermedades neurodegenerativas con gran heterogeneidad clínica, neuropatológica y genética. La clasificación clásica se basa en los datos clínicos. La caracterización neuropatológica define actualmente los tipos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) y el genotipo afina la definición de cada entidad. Sin embargo, la correlación clínico-neuropatológica y genética es limitada.

La atrofia circunscrita de los lóbulos frontales y temporales de la DLFT se caracteriza por la pérdida de neuronas, degeneración neuroglial con o sin inclusiones celulares, presencia de neuronas balonadas y astrocitosis reactiva en diferentes áreas neuroanatómicas. Las inclusiones celulares que concentran proteínas clave, además de la ubiquitina, permite establecer la clasificación actual: *DLFT-tau*, *DLFT-U*, *DLFT-TDP*, *DLFT-FUS*, *DLFT-IF (NIFID)*... Las DLFT sin inclusiones celulares son denominadas demencia sin cambios histopatológicos definidos (FTLD-ni).

Las familias con DFT con herencia autosómica dominante presentan, con mayor frecuencia, mutaciones en los genes MAPT y PGRN. Otros genes están siendo descritos en asociación también con casos de agregación familiar.

La caracterización genética ha supuesto un gran avance en la última década ya que ha permitido definir mecanismos patogénicos que han servido para investigar sobre posibles vías de tratamiento.

Palabras clave: demencia frontotemporal, enfermedad de Pick, TDP-43, tau.

Abstract

Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) represents a group of neurodegenerative diseases with great clinical, neuropathological and genetic heterogeneity. Classical classification is based on clinical data. The neuropathology characterization currently defines the types of FTLD and the genotype refines the definition of each entity. However, the clinical-neuropathological and genetic correlation is limited.

The circumscribed atrophy of the frontal and temporal lobes of the FTLD is characterized by the loss of neurons, neuroglial degeneration with or without cellular inclusions, presence of balloonary neurons and reactive astrocitosis in different neuroanatomical areas. The cellular inclusions that concentrate key proteins, in addition to ubiquitin, allows to establish the current classification: FTLD-tau, FTLD-U, FTLD-TDP, FTLD-FUS, FTLD-IF (NIFID)... The FTLD without cellular inclusions are called dementia without definite histopathological changes (FTLD-ni).

Families with FT dementia with autosomal dominant inheritance present, most frequently, mutations in the MAPT and PGRN genes. Other genes are being described in association also with cases of familial aggregation.

The genetic characterization has been a great advance in the last decade since it has allowed to define pathogenic mechanisms that have served to investigate possible ways of treatment.

Key words: frontotemporal dementia, Pick's disease, TDP-43, tau.

OBJETIVOS

El objetivo fundamental de este Trabajo de Fin de Grado analizar mediante revisión bibliográfica de la literatura médica la DFT, por ser este uno de los procesos neurodegenerativos más complejos por su forma de presentación clínica y los diferentes fenotipos neuropatológicos.

Los objetivos específicos planteados son:

- Revisión bibliográfica de la evolución histórica del concepto de DFT.
- Actual clasificación clínica, neuropatológica y genética de la DFT.
- Correlación clínico-neuropatológica y genética.
- Revisión de las líneas de investigación en busca de tratamiento etiológico de la DFT y sus formas clínicas asociadas.

METODOLOGÍA

La realización de este Trabajo de Fin de Grado se ha basado en una revisión bibliográfica de artículos científicos basados en demencia frontotemporal, sus formas clínicas, neuropatológicas y genéticas, así como el análisis de las líneas de investigación que actualmente buscan un tratamiento que frene la enfermedad.

La búsqueda de artículos científicos se ha llevado a cabo en las bases de datos de PubMed y de UpToDate, seleccionándose artículos de revisión y trabajos originales que tratan sobre la DFT desde el punto de vista clínico, la DLFT y su análisis neuropatológico, estudios genéticos relacionados y líneas de investigación sobre terapias.

INTRODUCCIÓN

DEMENCIA

Concepto y epidemiología

Se define como un deterioro crónico y adquirido de las funciones intelectuales superiores que interfiere con las actividades básicas de la vida diaria. Es adquirido (a diferencia de la discapacidad intelectual) y en presencia de un nivel de consciencia y atención normales (a diferencia del delirium).

La demencia constituye la causa principal de incapacidad a largo plazo en la tercera edad. Afecta al 2% de la población entre 65-70 años y al 20% de los mayores de 80 años.

Las funciones intelectuales superiores o funciones cognitivas incluyen: orientación, atención, memoria (episódica, de trabajo, semántica), lenguaje, praxias, gnosias, función ejecutiva, capacidad visuoespacial, personalidad y conducta.

La memoria es la capacidad cognitiva que más a menudo se pierde con la demencia; 10% de las personas mayores de 70 años y del 20 a 40% de los individuos mayores de 85 años tienen una amnesia identificable en clínica. Además, también resultan afectadas otras facultades mentales, como el lenguaje, la capacidad visuoespacial, el cálculo, el juicio y la resolución de problemas. Los déficit neuropsiquiátricos y sociales se presentan en muchos síndromes de demencia y dan origen a depresión, aislamiento, alucinaciones, delirios, agitación, insomnio y desinhibición.

El deterioro cognitivo leve se ha definido como un déficit cognitivo (usualmente focalizado en la memoria) de una y media desviación estándar por debajo del rendimiento cognitivo de sujetos normales. No se acompaña de alteraciones funcionales para la vida diaria. Se considera un factor de riesgo para la demencia, ya que el 5% de estos pacientes progresan a demencia en un año y a largo plazo (5 años) lo hace el 30-50%.

Etiología

Las causas más frecuentes de demencia progresiva se agrupan en:

* Degenerativas

- **Enfermedad de Alzheimer** (50-90%)
- **Enfermedad de Parkinson**
- Degeneración lobar fronto-temporal
- Enfermedad de Huntington
- Prionopatías esporádicas y genéticamente determinadas

* Vasculares

- **Infartos cerebrales múltiples o demencia vascular** (5-10%)
- Hematoma subdural crónico

* Infecciones del sistema nervioso central

- VIH
- Sífilis
- Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

* Tóxicos

- **Alcohol** (5-10%)

* Trastornos endocrinometabólicos

- Hipotiroidismo
- Deficiencia de vitamina B12.

* Otras

- Neoplasias intracraneales
- Hidrocefalia a presión normal

Aunque la mayor parte de las demencias son irreversibles (70%) y no tienen tratamiento, salvo el sintomático, es importante identificar aquellos que son potencialmente tratables (1).

<i>Causas de demencia</i>		
Irreversibles		Potencialmente reversibles
<i>Degenerativas</i>	<i>Vasculares</i>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pseudodemencia progresiva ✓ Tumores cerebrales ✓ Hidrocefalia crónica del adulto ✓ Hematoma subdural ✓ Estados carenciales (B1, B6, B12) ✓ Alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, Cushing, Addison) ✓ Enfermedad de Wilson ✓ Complejo demencia-sida ✓ Meningitis crónica ✓ Encefalopatía de Hashimoto ✓ Encefalitis límbica ✓ Vasculitis ✓ Sarcoidosis
Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia frontotemporal, demencia por cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal, enfermedad de Huntington, Parálisis supranuclear progresiva		

Tabla 1: causas de demencia. (Ilustración propia, adaptación de (1)).

Diagnóstico

El diagnóstico de las demencias es eminentemente clínico: una historia clínica detallada es fundamental. El esfuerzo inicial debe ir encaminado a intentar identificar aquel grupo de demencias tratables. Por ello, un primer abordaje debe contemplar al menos, una analítica completa incluyendo hemograma, electrolitos séricos, bioquímica sanguínea, pruebas de función renal, pruebas de función hepática y tiroidea (TSH), niveles de vitamina B12, TAC craneal y serología, al menos para VIH y sífilis (1–3).

La alteración de niveles de biomarcadores en LCR (beta amiloide 42 disminuida y Tau aumentada) se han demostrado en pacientes con demencia tipo Alzheimer con un nivel de evidencia II-III, pero actualmente no son parte del estudio rutinario, ya que no hay resultados concluyentes de los estudios realizados hasta la fecha (3–5).

Entre los estudios neuropsicológicos, el más extendido es el *minimal test* (tabla 2), que de forma rápida permite estudiar la memoria, la orientación temporoespacial, el lenguaje, la escritura, la lectura, el cálculo y las praxias visuoespaciales e ideomotoras. Se puntúa de 0 a 30 puntos, considerándose normal de 27 a 30 puntos, deterioro cognitivo leve de 24 a 27 puntos y demencia por debajo de 24 puntos.

Funciones cognitivas	Puntos
<u>Orientación</u>	
Nombre: estación/fecha/día/mes/año	5 (1 por cada nombre)
Nombre: piso del hospital/ciudad/país	5 (1 por cada nombre)
<u>Registro o rememoración</u>	
Identificar tres objetos por su nombre y pedir al paciente los repita	3 (1 por objeto)
<u>Atención y cálculo</u>	
Sietes en serie; restar de siete en serie a partir de 100 (ej. 93-86-79-72)	5 (1 por cada resta)
<u>Memoria/repetición</u>	
Recordar los tres objetos presentados antes	3 (1 por cada objeto)
<u>Lenguaje</u>	
Nombrar lápiz y reloj	2 (1 por cada objeto)
Repetir: “Dos y dos son cuatro, cuatro y dos son seis”	1
Obedecer una orden de tres pasos (ej. “coge este papel, dóblalo y colócalo en la mesa”)	3 (1 por cada orden)
Escribir “cierra los ojos” y pedir al paciente que obedezca la indicación dada por escrito	1
Pedir al paciente que escriba una oración	1
Pedir al paciente que copie un dibujo (ej. Intersección de pentágonos)	1
TOTAL	30

Tabla 2: *minimal test*. (Ilustración propia, adaptación de (1)).

En los últimos años, se han aplicado técnicas radiológicas al diagnóstico de las demencias; fundamentalmente se han realizado estudios con resonancia magnética y volumetría de hipocampo o pruebas nucleares (SPECT/PET) que miden la perfusión cortical o el depósito de beta amiloide. Sin embargo, salvo la resonancia magnética, estas pruebas están aún reservadas para la investigación y no se incluyen en guías clínicas en la actualidad. En las pruebas de imagen es característica la atrofia temporal y las disfunciones temporoparietales en la fase inicial de la enfermedad de Alzheimer, o la atrofia y disfunción frontal en la demencia frontotemporal. Normalmente se piden pruebas de neuroimagen en el estudio inicial de rutina para descartar patologías que produzcan un deterioro cognitivo secundario, ya que no se han descrito hallazgos patognomónicos que permitan hacer el diagnóstico de demencia (3,5,6).

Pueden diferenciarse dos tipos de demencia, en función de la localización de las lesiones: corticales y subcorticales. Cuando desde el principio aparecen signos de ambos grupos, se está ante una degeneración corticobasal (ver tabla 3).

	Corticales	Subcorticales
Anatomía patológica	<ul style="list-style-type: none"> • Corteza de lóbulos frontales, parietales y temporales • Hipocampo 	<ul style="list-style-type: none"> • Núcleos grises profundos del encéfalo
Clínica	<ul style="list-style-type: none"> • Afasia • Apraxia • Agnosia • Acalculia 	<ul style="list-style-type: none"> • Retardo psicomotor • Movimientos anormales • Disartria • Alteraciones posturales • Depresión
Ejemplos	Alzheimer, demencia frontotemporal, Creutzfeldt-Jakob, meningoencefalitis, hipoxia, vascular, neoplasias, postraumática	Huntington, Parkinson y Parkinson plus, Wilson, VIH, vascular, neoplasias y postraumáticas

Tabla 3: diferencias entre demencia cortical y subcortical (ilustración propia adaptación de (1)).

En este trabajo nos centraremos en uno de los trastornos degenerativos, como es la degeneración lobar frontotemporal. Haremos mención en los diferentes aspectos de la enfermedad, la correlación clíniconeuropatológica y las perspectivas de tratamiento.

DEMENCIA LOBAR FRONTOTEMPORAL

Historia

La demencia frontotemporal es un término usado recientemente para designar la enfermedad de Pick clínica. La confusión surgió debido a que la enfermedad de Pick se usa tanto para designar casos clínicamente definidos de degeneración temporal y

frontal progresiva, tal y como describió Arnold Pick en 1892, como una entidad patológica definida histológicamente por la presencia de inclusiones globulares argirófilas (cuerpos de Pick) y neuronas acromáticas tumefactas (células de Pick) (4,6).

Arnold Pick, profesor de psiquiatría de la Universidad Carolina, fue quien descubrió y describió por vez primera la enfermedad en el año 1892 tras examinar los daños cerebrales de algunos pacientes fallecidos con un historial de demencia. Como resultado, las características histológicas más destacadas de esta enfermedad son las citadas en el párrafo anterior. En el año 1911, Alois Alzheimer comprobó asimismo la ausencia total en estos pacientes de ovillos neurofibrilares y placas seniles (signos característicos de la enfermedad de Alzheimer), así como la presencia de los cuerpos de Pick, y ocasionalmente, de neuronas tumefactas o células de Pick.

Al paciente inicial de Pick, que presentaba afasia progresiva, con una alteración conductual y sus ulteriores casos de demencia del lóbulo frontal, solo se le practicaba un examen anatómico; la descripción histológica surgió posteriormente (Alois Alzheimer en 1911). También se observó que los casos de enfermedad de Pick clínica con atrofia del lóbulo temporal y frontal podían no presentar el típico cuadro histológico al realizarse la autopsia. Muchas publicaciones posteriores de la enfermedad de Pick se basaron en hallazgos postmortem y se disponía retrospectivamente de rasgos clínicos variables. Ello dio lugar a la noción de que es difícil diagnosticar la enfermedad de Pick in vivo. Tras revisar varios casos, la enfermedad de Pick se clasificó en:

- a) Con cuerpos de Pick.
- b) Solo con neuronas balonadas.
- c) Solo gliosis.

Muchos autores creyeron que, a pesar de las diferencias entre estas formas, considerando la ausencia de conocimiento suficiente sobre la patogénesis, parece prudente mantener la unicidad de la entidad de Pick.

Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, se demostró el aumento de la frecuencia in vivo de la atrofia temporal y frontal. Sin embargo, en vez de derivar de nuevo el diagnóstico de la enfermedad de Pick al clínico, estudios más recientes aplicaron nuevas denominaciones tales como demencia tipo lobulofrontal o demencia del lóbulo frontal y afasia progresiva primaria como nuevas entidades, mientras que se reservaba el diagnóstico de enfermedad de Pick para el patólogo (2,5,6).

Esta restricción arbitraria impedía el reconocimiento de una forma importante de demencia degenerativa. No está respaldada por ninguna distinción clínica y puede que no sea válida desde el punto de vista biológico. Los grupos que describieron la demencia del lóbulo frontal cambiaron el término y pasaron a denominarla degeneración frontotemporal. Ambos grupos reconocieron que el síndrome clínico era el mismo tanto si los casos presentaban cuerpos de Pick, como si solo presentaban pérdida neuronal y gliosis en el córtex frontal o sin alteraciones espongiiformes o

neuronas balonadas. Calcularon su incidencia entre las demencias degenerativas en un 20%. El término de degeneración o demencia frontotemporal no incluía la afectación subcortical, ni la sintomatología extrapiramidal que frecuente es observada en otros síndromes ahora incluidos desde el punto de vista neuropatológico (7).

Epidemiología

Por lo general, la demencia frontotemporal comienza en el rango entre la quinta y séptima década de vida. La prevalencia ha sido estimada alrededor de 10,8 por 100000.

Después de la enfermedad de Alzheimer, es la segunda causa más común de demencia temprana, por lo tanto constituye una de las causas principales de demencia precoz, suponiendo un importante aumento socioeconómico. En los pacientes con más de 65 años, la incidencia se encuentra en cuarto lugar, detrás de la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy y la demencia vascular.

Desde el comienzo de la aparición de los síntomas hasta la muerte transcurre un periodo de ocho años, pero hay una gran variación, ya que la progresión puede ser más lenta o más rápida según los pacientes. Los estudios iniciales sugirieron que la demencia frontotemporal puede ser más frecuente en varones, aunque los informes más recientes hacen dudar de este hallazgo (4).

Clínica

Existen tres síndromes clínicos y los hallazgos encontrados dependen de la localización anatómica del trastorno.

Entidad clínicamente heterogénea

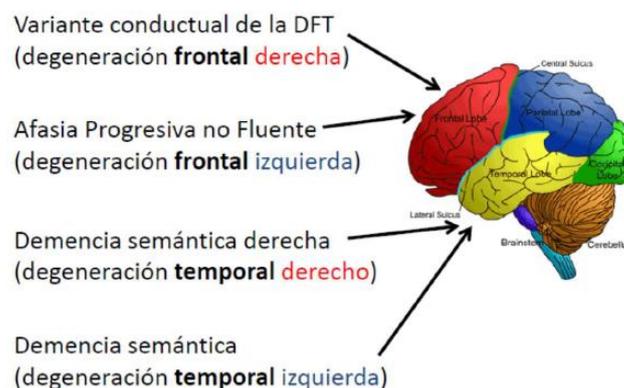


Figura 1: relación clínico-patológica "Ilustración obtenida por cortesía del servicio de neurología HUMV"

1. Variante conductual (bvFTD)

Es el síndrome clínico que acontece con mayor frecuencia. Está caracterizado cambios en el comportamiento y la asociación con la atrofia de los lóbulos frontal y porción anterior del temporal.

La base del criterio diagnóstico clínico actual se corresponde con las siguientes características: desinhibición, apatía, embotamiento emocional con pérdida de simpatía y empatía hacia otros, comportamientos obsesivos y estereotipados, y cambios en el hábito de alimentación como realizar atracones o una marcada preferencia por los alimentos dulces. Los pacientes varían en términos de relativa preponderancia de estas conductas, ya que, algunos pacientes son más profundamente apáticos, mientras que otros tienen una actitud más hiperactiva o desinhibida socialmente.

Otra de las características, observadas en algunos pacientes, incluye la hipersensibilidad o la hiposensibilidad al dolor, sonidos u otros estímulos sensoriales. Sin embargo, actualmente se está reconociendo que estos pacientes pueden experimentar síntomas psicóticos tales como alucinaciones o ilusiones. Los cambios conductuales pueden ir acompañados de alteraciones cognitivas en funciones ejecutivas tales como abstracción, organización, atención, razonamiento y juicio (4).

2. Demencia semántica (SD)

Es el siguiente síndrome clínico, después de la variante conductual, más frecuente. Está caracterizado por la alteración de la comprensión o reconocimiento del significado de palabras, rostros, objetos y otros estímulos sensoriales. También es conocida como la variante semántica primaria de la afasia progresiva debido a la prominencia de los problemas relacionados con el lenguaje.

La neuroimagen muestra atrofia bilateral de los lóbulos temporal, a menudo de forma asimétrica. Los pacientes en los que predomina la atrofia del lado izquierdo muestran dificultad para el entendimiento de palabras, mientras en los que la dominancia de la alteración es el lado derecho se puede observar que tienen dificultad para el reconocimiento de rostros (prosopagnosia), pero en ambos en ambos grupos hay una gradual pérdida de la comprensión conceptual que en última instancia afecta a todos los dominios sensoriales (4).

3. Afasia progresiva no fluente (PNFA)

Es el síndrome menos frecuente y muestra un deterioro progresivo de la producción del lenguaje, con habla poco fluida y trabajosa. Se asocia con una atrofia asimétrica del hemisferio frontal izquierdo, aunque la atrofia cerebral varía mucho en extensión y gravedad según los pacientes.

En algunos pacientes la característica dominante son los errores en el sonido (fonémicos) o articulatorios (fonéticos, apraxia del habla); en otros domina la falta de

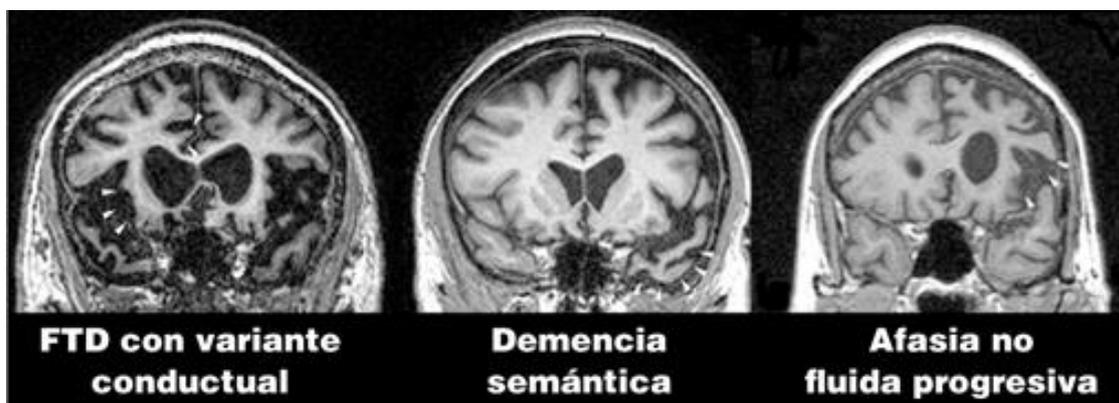
gramática expresiva con frases telegráficas. Estas características suelen coexistir a medida que la enfermedad evoluciona.

La apraxia de otros movimientos orofaciales o de la deglución a menudo acompaña a la apraxia del habla. La prueba es pedir al paciente que bostece o tosa, órdenes que no puede obedecer, aunque lo puede hacer como reflejo. El deterioro de la comprensión sintáctica se demuestra con pruebas neuropsicológicas.

También las habilidades para la lectoescritura se ven afectadas en la mayoría de los casos. La afasia no fluente progresiva puede anunciar el inicio de un síndrome neurológico de superposición con el parkinsonismo atípico o con la enfermedad de la neurona motora.

Un tercer síndrome clínico de afasia progresiva, la afasia logopéica, se manifiesta con habla vacilante, pero gramaticalmente correcta, con pausas para hallar las palabras, anomia y deterioro de la memoria de trabajo fonológica, que se manifiesta como gran dificultad para repetir frases, desproporcionadamente mayor que para las palabras aisladas.

Los tres síndromes clínicos descritos muestran una correlación con las imágenes radiológicas que ponen de manifiesto los signos de atrofia en las áreas neuroanatómicas específicas (figura 2).



Fuente: Dan L. Longo, Anthony S. Fauci, Dennis L. Kasper, Stephen L. Hauser, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 18e:

Figura 2: Tres principales síndromes clínicos de demencia frontotemporal (FTD). Cortes de la imagen por resonancia magnética coronal de pacientes representativos con FTD variante conductual (izquierda), demencia semántica (centro) y afasia no fluída progresiva (derecha). Están resaltadas las áreas de atrofia temprana y grave en cada síndrome (puntas de flecha blancas). La variante conductual presenta atrofia del cíngulo anterior y frontoinsular, con diseminación a la corteza orbitaria y dorsolateral. La afasia progresiva primaria (PPA) variante semántica muestra atrofia prominente del polo temporal, más a menudo del lado izquierdo. La PPA variante no fluída/agramática guarda relación con degeneración opercular frontal y de la ínsula dorsal [Ilustración extradida de manual Harrison edición 18 (1)].

4. Síndrome de superposición

El espectro de DFT se puede superponer entre los distintos síndromes clínicos, es decir, no siempre se manifiestan de forma pura. Además se pueden asociarse con los síndromes parkinsonianos atípicos (síndrome de parálisis supranuclear progresiva, síndrome corticobasal) y con la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (4).

Aunque los términos parálisis supranuclear progresiva y síndrome corticobasal son utilizados actualmente en el ámbito neuropatológico (al igual que la enfermedad de Pick), se van a incluir en este apartado con el fin de definir a que perfiles clínicos correspondían estos términos.

Parálisis supranuclear progresiva

El síndrome de parálisis supranuclear progresiva (PSP), también llamado síndrome de Steele-Richardson-Olzewski, es un trastorno degenerativo que afecta al tronco del encéfalo, ganglios basales, estructuras límbicas y áreas específicas de la corteza. El cuadro clínico de la parálisis supranuclear progresiva comienza con caídas y cambios en la ejecución o modificaciones sutiles en la personalidad (como rigidez mental, impulsividad o apatía). Poco después aparece un síndrome oculomotor progresivo que inicia con sacudidas de onda cuadrada, seguida por movimientos sacádicos lentos (peor en la vertical que en la horizontal) antes de llegar a la oftalmoparesia supranuclear progresiva. La disartria, disfagia y rigidez axial simétrica pueden ser manifestaciones sobresalientes que aparecen en cualquier etapa de la enfermedad. Son características una postura rígida e inestable con hiperextensión del cuello y una marcha lenta, con sacudidas y tambaleos. Las caídas inexplicables frecuentes y a veces espectaculares son habituales por la combinación de rigidez axial, incapacidad para mirar hacia abajo y falta de criterio. Incluso una vez que los pacientes tienen movimientos voluntarios oculares muy limitados, conservan reflejos oculocefálicos (demostrados con la maniobra vertical de ojos de muñeca); por tanto, el trastorno oculomotor es supranuclear (1,4).

Síndrome corticobasal

El síndrome corticobasal es un trastorno del movimiento y de demencia de progresión lenta relacionada con la atrofia grave de la corteza perirrolándica y de los ganglios basales (sustancia negra y estriado-pálido). Lo habitual es que el paciente se presenta con inicio asimétrico de rigidez, distonía, mioclono y apraxia de una extremidad, a veces con fenómenos de “extremidad ajena”, en el que la extremidad tiene actividad motora no intencional, como la de sujetar, tocar, mover sin rumbo o deshacer. Al final, el cuadro clínico se vuelve bilateral y causa disartria, marcha lenta, temblor de acción y casi siempre, demencia de predominio frontal (1,2,8).

Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)

Algunos pacientes, aproximadamente un 15%, desarrollan ELA, proporcionando evidencia clínica de la unión entre ambos trastornos. Clínicamente, la ELA se caracteriza por debilidad, agotamiento y fasciculaciones musculares cuya evolución es progresiva e

inexorable. Al comienzo puede involucrar la musculatura bulbar, alterando la producción del habla y produciendo problemas de disfagia, y dbilidad de la musculatura de las extremidades, inicialmente distal para progresar hasta afectar a los músculos respiratorios, conllevando por lo tanto una gran morbilidad. La presencia de ELA acorta la supervivencia de la demencia, generalmente, por afectación precoz de la función respiratoria y las complicaciones asociadas. Cuando se desarrolla la ELA junto con demencia frontotemporal, existe degeneración de las neuronas corticales frontotemporales y la atrofia cortical correspondiente.

En la anatomía patológica de los trastornos degenerativos de las neuronas motoras, el rasgo distintivo es la muerte de las neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tronco encefálico que inervan la musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descienden a través de la piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas). Aunque en un inicio la esclerosis lateral amiotrófica puede suponer la pérdida de función selectiva solo de las neuronas motoras superiores o solo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afectación de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de esta entidad puede ser cuestionable.

En un subgrupo de casos, la esclerosis lateral amiotrófica se desarrolla con demencia frontotemporal. En estos casos, existe degeneración de las neuronas corticales frontotemporales y atrofia cortical correspondiente. Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras. Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal se afectan sobre todo las neuronas motores inferiores del tronco encefálico y de la médula espinal, respectivamente. Por el contrario, en la parálisis pseudobulbar, en la esclerosis lateral primaria y en la paraplejía espástica familiar se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tronco encefálico y la médula espinal.

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general con acumulación de un lípido pigmentado (lipofuscina) que por lo general se presenta con el envejecimiento de en dichas neuronas. En la esclerosis lateral amiotrófica tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos “esferoides” están formados por acúmulos de neurofilamentos y otras proteínas. A menudo en la esclerosis lateral amiotrófica esporádica y familiar, las neuronas afectadas muestran agregados positivos para ubiquitina, casi siempre relacionados con la proteína TDP-43. También se observa en las células de la astrogliá y la microglía que participan en proceso de degeneración (4,6,8–10).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tronco encefálico y de la médula espinal provoca la denervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las

primeras fases de la enfermedad, el músculo denervado puede reinervarse por la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es siempre menos extensa en este trastorno que en la mayor parte de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras. A medida que la denervación avanza, se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descienden a través de la cápsula blanca interna y del tronco encefálico hasta los cordones laterales de sustancia blanca de la médula espinal. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*).

Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento y los componentes del cerebro implicados en los procesos cognitivos aparecen intactos. Salvo en casos de demencia frontotemporal, también se conservan los componentes del cerebro requeridos para el procesamiento cognitivo. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubiquitina, un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican asimismo disfunción neuronal fuera del sistema motor. Dentro del sistema motor también se produce afectación selectiva. Por tanto, las neuronas motoras necesarias para la movilidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

Los trastornos de degeneración lobar frontotemporal afectan por igual a hombres y mujeres, excepto en los que se acompaña de enfermedad de la motoneurona, donde hay más prevalencia en el sexo masculino. Sin embargo, la presencia de ELA tiene más concordancia dependiendo del síndrome clínico. Es más común ver la asociación cuando se trata de la variante conductual de la DFT, mientras que una asociación con la demencia semántica podría ocurrir pero sería muy improbable.

La heterogeneidad clínica, patológica y genética dentro del espectro de la degeneración lobar frontotemporal, trae como consecuencia la necesidad de destacar la importancia de obtener información mediante biomarcadores para ser capaces de distinguir las diferentes patologías en vivo. Pese a que esto es un objetivo importante, ya poseemos algunas claves mediante una examinación minuciosa. Los subtipos patológicos tienen asociaciones clínicas y genéticas, y gracias a este tipo de información podemos llegar a entender los mecanismos de neurodegeneración (3,5).

Neuropatología

Las enfermedades neurodegenerativas son clasificadas por la pérdida y la disfunción neuronal asociadas con el depósito patológico de proteínas alteradas.

En general, las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por depósitos proteicos (figura 3) tanto a nivel extracelular (como es el caso de β -amiloide y las proteínas priónicas) como intracelularmente (ubiquitina, Tau, α -sinucleína, TDP-43, FUS, etc.), y aquellas asociadas con trastornos por repetición de trinucleótidos o enfermedades raras hereditarias (6).

Concretamente, la atrofia circunscrita de los lóbulos frontales y temporales de la DLFT se caracteriza por la pérdida de neuronas, degeneración neuroglial con o sin inclusiones celulares, presencia de neuronas balonadas y astrocitosis reactiva en diferentes áreas neuroanatómicas. Las inclusiones celulares que concentran proteínas clave además de la ubiquitina, permiten establecer la clasificación actual, inicialmente en base a la existencia de tau: DLFT-tau y DLFT ubiquitina. Este último grupo a su vez se define por la presencia de otras proteínas que se han ido identificando como: DLFT-TDP, DLFT-FUS, DLFT- filamentos intermedios...). Los casos de DLFT sin inclusiones celulares se denominan Demencia sin cambios histopatológicos definidos (DLDH) (6,8). DLFT-tau y DLFT-TDP constituyen cerca del 90% de los pacientes, mientras que el 10% restante muestra inclusiones que contienen otras proteínas (11).

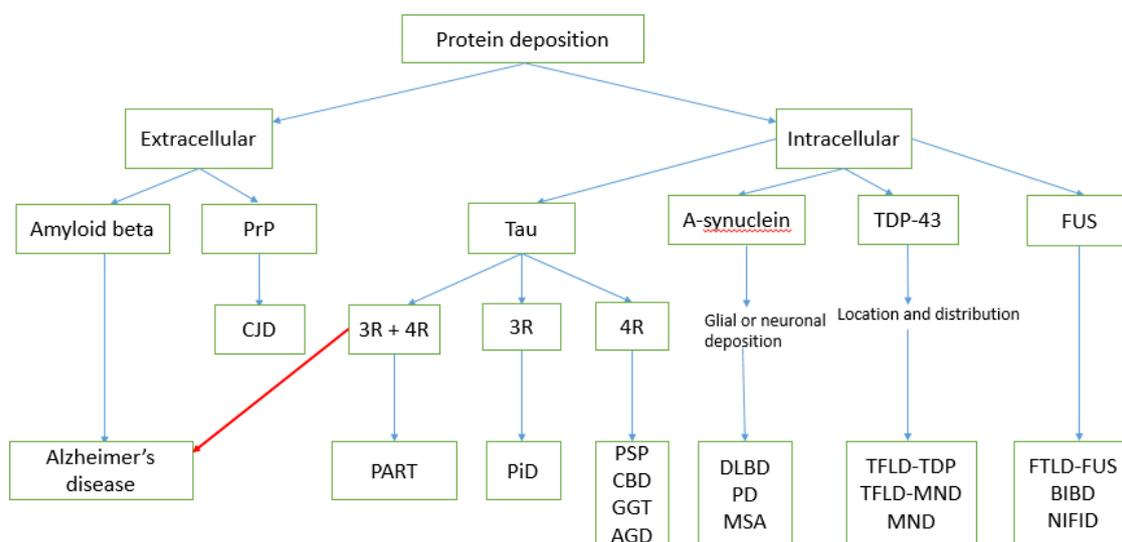


Figura 3. Representación esquemática de la patología según la proteína depositada. PiD (enfermedad de Pick), PSP (parálisis supranuclear progresiva), CBD (degeneración corticobasal), AGD (enfermedad por granos argirófilos), PART (taupatía relacionada con la edad NFT-demencia) y GGT (taupatía glial globular), MND (motor neuron disease), 3R (tau-3R), 4R (tau-4R). (Ilustración propia).

Es posible, por lo tanto, que DLFT sea un reflejo de la disfunción del sistema lisosomal/proteasomal (ver figura 4) para eliminar agregados potenciales neurotóxicos, (como por ejemplo TDP-43 o Tau), que sobrepasan la capacidad de función (4).

Tau y degeneración lobar frontotemporal

En aproximadamente un 45% de los casos las inclusiones nucleares intracitoplasmáticas (NCI) están compuestas de tau, denominándose DLFT-tau. Tau es una proteína asociada

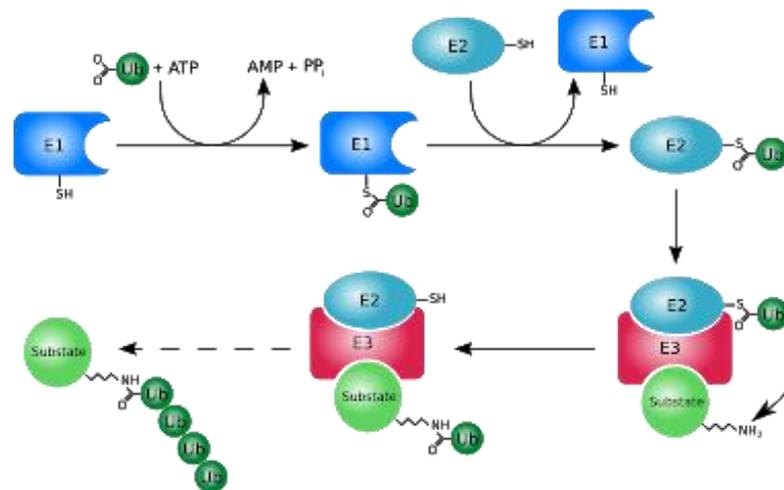


Figura 4 Representación del sistema Ubiquitina proteasoma, papel de las inclusiones celulares: Los sistemas intracelulares proteolíticos extralisosomales reconocen y degradan proteínas alteradas o en exceso. La vía de la ubiquitina proteasoma se encuentra implicada en metabolismo proteico mediante la degradación de proteínas implicadas en procesos celulares tales como: regulación del ciclo celular, modulación de los receptores de superficie y canales iónicos, procesamiento y presentación de antígenos y activación de factores de transcripción. Esta vía utiliza una cascada enzimática mediante la cual moléculas de ubiquitina se insertan covalentemente a la proteína sustrato. Es fundamental para la cascada proteolítica el reconocimiento del sustrato por las ubiquitina ligasas, E3, lo cual conduce a la poliubiquitinación o señal de degradación. La modificación por poliubiquitinación marca a la proteína para su destrucción conduciéndola al complejo proteasoma 26S para su proteólisis. (Ilustración fuente <https://sites.google.com/a/uabc.edu.mx/enfermedad-de-parkinson2012/fisiopatologia-de-la-enfermedad-de-parkinson/la-disfuncion-del-proteasoma-en-la-enfermedad-de-parkinson>).

a microtúbulo (MAP) cuya función se corresponde con el ensamblaje y estabilización de la red de microtúbulos neuronal. Estas taupatías son caracterizadas por el depósito anormal de la proteína tau hiperfosforilada en las neuronas y en las células gliales (astrocitos y oligodendrocitos). Éstas son clasificadas como primarias/espóricas (donde tau es la única proteína alterada) o secundarias (donde además de tau, existen otras proteínas de depósito).

Las taupatías primarias incluyen las enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal, la enfermedad de granos argirófilos, la taupatía primaria relacionada con la edad previamente conocida como demencia de ovillos neurofibrilares (demencia-NFT), y recientemente se describió una taupatía globular glial. A diferencia de la DLFT, la enfermedad de Alzheimer es considerada como una taupatía secundaria, ya que además de tau, tiene depósitos de β -amiloide.

Las taupatías que definen la DFT y otras taupatías muestran depósito de tau con diferentes características en función del *splicing* alternativo de la síntesis de la proteína. Este proceso da lugar a isoformas 3R (con 3 repeticiones de aminoácidos) y

4R (que contienen cuatro repeticiones) -véase página 23-. En la enfermedad de Alzheimer, tanto 3R como 4R están presentes, mientras que en la enfermedad de Pick se observan únicamente la isoforma 3R, y las formas 4R son exclusivas de las entidades de parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y enfermedad por granos argirófilos.

Las inclusiones de tau, mayoritariamente neuronales pero también gliales, incluyen: **cuerpos de Pick** (figura 5a), **ovillos neurofibrilares** (NFT) (figura 5b), **placas astrocíticas**, **astrocitos en penacho**, **coiled bodies** (ver figura 8). Los cuerpos de Pick se corresponden con el hallazgo más frecuente, con aproximadamente el 50% de casos tau-positivos.

Actualmente, sólo se utiliza el término enfermedad de Pick para referirse a una entidad histopatológica DLFT-tau específica. Los cuerpos de Pick típicos son argirófilos, se tiñen de manera positiva con el método de plata de Bielschowsky (pero no con el método de Gallya) y también con la inmunotinción para tau hiperfosforilada (4,12).

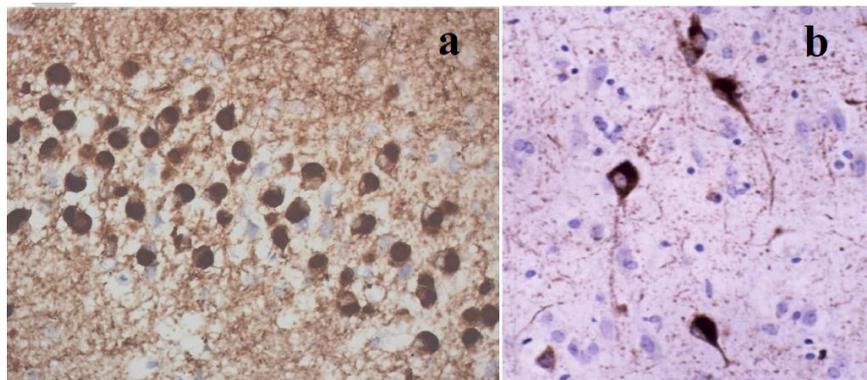


Figura 5. a) inclusiones tau neuronales (cuerpos de Pick). b) inclusiones tau neuronales (ovillos neurofibrilares), inclusiones gliales e hilillos neuropílicos. [Ilustración obtenida de artículo (4)]

TDP-43 y degeneración lobar frontotemporal

TDP-43 es el componente principal tau-negativo e inclusiones ubiquitina-positivo que caracteriza a ELA. TDP-43 pertenece al grupo de proteínas de unión a regiones de RNA y está involucrada en múltiples procesos celulares. Las formas familiares de DLFT están asociadas a varios genes (GRN, VCP, TARDBP, C9orf72), dando lugar al denominado grupo TDP-proteinopatías (DLFT-TDP).

El espectro incluyen las inclusiones neuronales [citoplasmáticas, intranucleares y neuritas distróficas (DN)] y las inclusiones gliales (mayoritariamente en oligodendrocitos). La patología de TDP-43 puede coexistir con otras entidades tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy y esclerosis hipocampal. Hay cuatro subtipos reconocidos (A-D) que se basan en la predominancia y distribución de las inclusiones neuronales (4,6,9,10,13,14):

- El subtipo A: se asocia cuando tanto NCI como DN están presentes en una proporción similar.
- El subtipo B: NCI predomina sobre DN.
- El subtipo C: predomina DN sobre NCI
- El subtipo D: cuando las inclusiones intranucleares son el tipo histológico común.

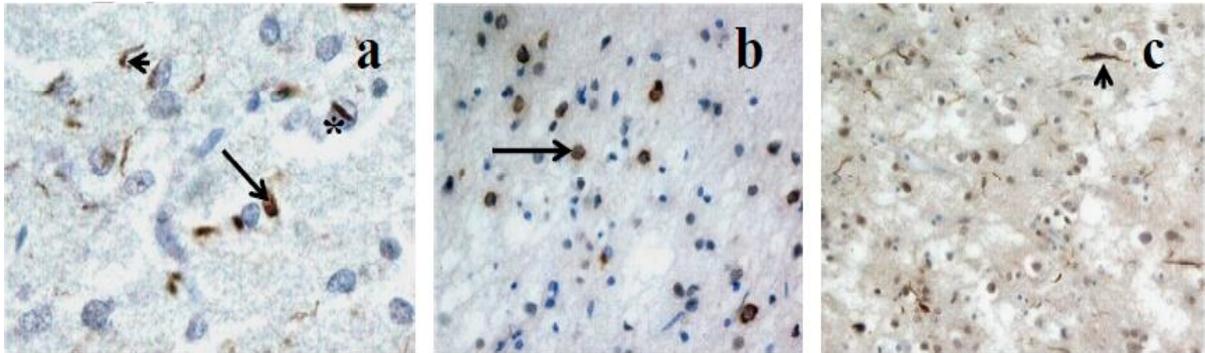


Figura 6. TDP inclusiones. a) subtipo A es caracterizado por NCI (flecha inferior) y DN (flecha superior) e inclusiones nucleares (asterisco*, subtipo D) cuando la mutación GRN está presente. b) subtipo B, predomina NCI. c) subtipo C, predomina DN. [Ilustración obtenida de artículo (4)]

FUS y degeneración lobar frontotemporal

Además, hay un pequeño grupo de casos con inclusiones tau y TDP-negativas que son inmunorreactivas a componentes del sistema ubiquitina-proteasoma y proteína asociada a sarcoma (FUS). Además, otras proteínas de la familia FET, como transportin-1, TAF15 y proteína del Sarcoma de Edwing han sido descritas colocándose en este tipo de inclusiones celulares. Se definen tres variantes histopatológicas:

- DLFT-U atípica (aDLFT-U)
- Enfermedad de los cuerpos de inclusión de filamentos intermedios neuronales (NIFID).
- Enfermedad de los cuerpos de inclusión basófilos (BIBD).

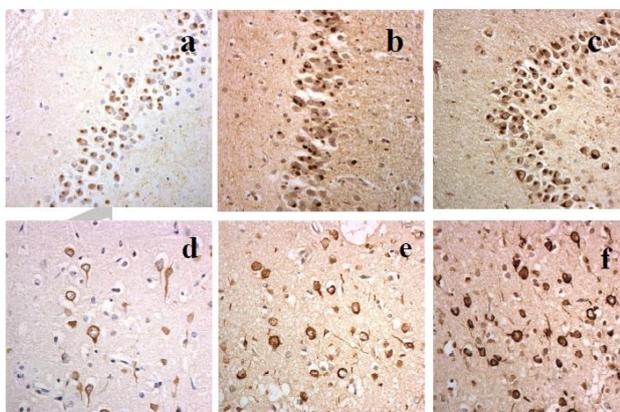
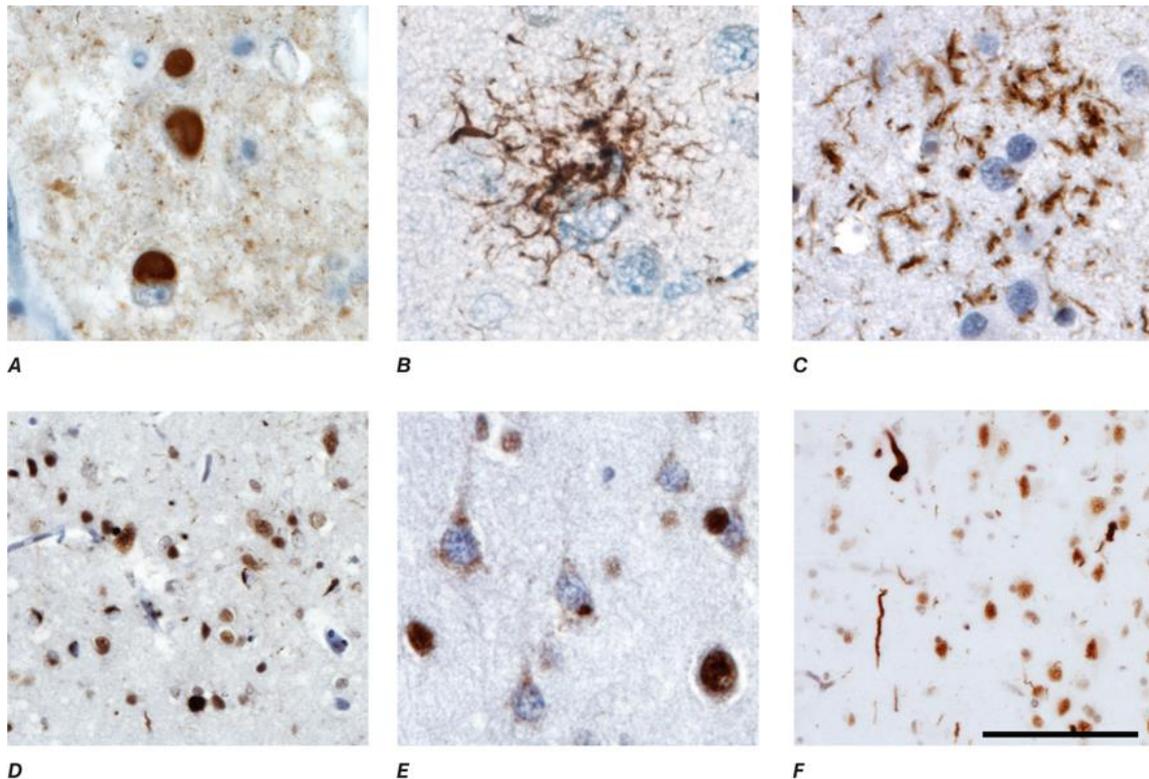


Figura 7 Patología FUS en aDLFT-U (a-c) y NIFID (d-f), mostrado por tinción inmunohistoquímica para proteína FUS (a-d), transportin-1 (b,e) y TAF15 (c,e). [ilustración obtenida de artículo (4)]

Aunque el propósito de esta clasificación es agruparlos en la categoría de DLFT-FUS, debido a la presencia común de la proteína FUS en dichas inclusiones, realmente la manifestación clínica es distinta y por lo tanto, presumiblemente refleja mecanismos patogénicos diferentes (4,15).

Degeneración lobar frontotemporal sin inclusiones

Hay un pequeño número de casos en los que se evidencian los cambios neurodegenerativos pero no es posible identificar inclusiones (DLFT-ni), (4).



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 8. Neuropatología en la degeneración lobular frontotemporal (FTLD). FTLD-tau (A-C) y FTLD-TDP (D-F) representan más de 90% de los pacientes con FTLD, y la prueba inmunohistoquímica muestra lesiones características en cada uno de los subtipos histopatológicos en cada clase; (A) cuerpos de Pick en la enfermedad de Pick; (B) un astrocito en penacho en la parálisis supranuclear progresiva; (C) una placa astrocítica en la degeneración corticobasal; (D) inclusiones citoplásmicas neuronales compactas pequeñas o semilunares ("coiled bodies") e hilillos neuropílicos (D). FTLD-TDP, tipo A; (E) inclusiones citoplásmicas neuronales difusas/granulares (con escasez relativa de hebras de neuropílicos) en FTLD-TDP, tipo B, y (F) neuritas distróficas largas y tortuosas en la FTLD-TDP, tipo C. La TDP puede verse en el núcleo de las neuronas que no tienen inclusiones, pero se localiza mal en el citoplasma y forma inclusiones en FTLD-TDP. Las tinciones inmunitarias son tau 3-repeticiones (A), fosfo-tau (B y C) y TDP-43 (D-F). Los cortes están contrateñidos con hematoxilina. La barra de escala se aplica a todos los paneles y representa 50 μ m en A, B, C y E, y 100 μ m en D y F. [Ilustración obtenido de Harrison edición 19 (1)]

Genética

Hasta un 40% de los pacientes con DLFT presentan historia familiar de neurodegeneración, y aproximadamente 1/3 de los casos familiares muestran un patrón de herencia autosómico dominante. En estas dos últimas décadas, varios genes causativos y susceptibles para esta entidad han sido descubiertos, apoyando la noción de que los factores genéticos son importantes contribuyentes al proceso de la enfermedad.

Las variantes genéticas *MAPT*, *GNR* y *C9orf72*, representan la mitad de los casos familiares de DLFT. Además, defectos menos comunes en genes *CHMP2B*, *VCP*, *TARDBP*, *SQTM1*, *FUS*, *UBQLN*, *OPTN*, *TREM2*, *CHCD10* y *TBK1* han sido descritos, aunque es previsible que esta lista se vea incrementada por el fácil acceso a los estudios genéticos (4,16).

MAPT

El gen *MAPT* fue el primer gen mutado identificado, descubierto entre familias que presentaban demencia frontotemporal y Parkinson. Se localiza en el cromosoma 17q21 y consta de un exón no codificante seguido de 14 exones codificantes.

MAPT codifica la proteína tau asociada a microtúbulos (*MAPT*), cuya principal función es estabilizar y promover el ensamblaje de los microtúbulos. *MAPT* juega también un papel en la modulación de las vesículas y transporte de organelas mediada por proteínas a través de microtúbulos. Tau puede ser encontrado en el sistema nervioso periférico y central, localizado principalmente en axones neuronales, astrocitos y oligodendrocitos. El proceso de *splicing* de exones 2, 3 y 10 del gen *MAPT* da lugar a seis isoformas proteicas principales: tres isoformas contienen tres repeticiones de aminoácidos (3R), y tres isoformas contienen cuatro repeticiones (4R). Más específicamente, el *splicing* del exón 10 decide el número de repeticiones (3R o 4R), mientras que el *splicing* de 2 y 3 establece las inserciones amino-terminal, que median las interacciones tau con la membrana plasmática. Se conoce que la proteína tau se somete a una hiperfosforilación en más de 25 sitios y, notablemente, el depósito de tau hiperfosforilada es una característica común en varias patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal, degeneración corticobasal o la enfermedad de Niemann-Pick (4,16).

GRN

GRN está localizado en el cromosoma 17p21 y consta de 13 exones. Este gen codifica a la proteína progranulina, un precursor de factor de crecimiento ubiquitinado, implicada en un amplio rango de procesos biológicos como inflamación y reparación de tejidos, además de procesos patológicos incluyendo la tumorigénesis (16,17).

C9orf72

El gen *C9orf72* se encuentra en el cromosoma 9p21 contiene 12 exones codificantes para tres transcripciones diferentes y dos isoformas proteicas, llamadas a y b, cuya

distribución y función en las estructuras cerebrales siguen siendo sujeto de investigación. La isoforma a, la de mayor tamaño (481 aminoácidos), es originada por los transcritos 1 y 3, mientras que el transcrito b codifica la isoforma b (222 aminoácidos).

Aunque la función de la proteína C9orf72 es actualmente incierta, estudios recientes la clasifican como homóloga a la clase proteica DENN (*differentially expressed in normal and neoplastic cells*). Estas proteínas trabajan como factores intercambiadores GDP/GTP para pequeñas GTPasas de la familia Rab, con un papel en la regulación de la circulación vesicular y autofagia neuronal. Además otro papel a tener en cuenta es el de la hipótesis en la que hay una acumulación de agregados de RNA tóxicos, los cuales no son capaces de eliminarlos (10,16,18).

Gen FUS

Fusionado en sarcoma (FUS) es una proteína ubiquitinada, altamente conservada, codificada por un gen localizado en el cromosoma 16p11.2. La proteína FUS forma parte del complejo hnRNP y de la familia FET, donde también están incluidas la proteína del sarcoma de Edwing y la proteína de unión TATA asociado al factor 15 (TAF 15). Son proteínas nucleares multifuncionales de predominio de unión a DNA/RNA (como TDP-43), implicadas en procesos celulares que incluyen la expresión de genes, mantenimiento de la integridad genómica y procesamiento del RNAm/microRNA. La forma purificada de FUS, es extremadamente propensa a la agregación y de forma más rápida que TDP-43.

En 2009, mutaciones en FUS fueron descubiertas como la causa del 3% de los casos familiares de ELA, y poco después, las inclusiones compuestas de FUS justificaban el volumen pendiente de casos de DLFT tau/TADP-negativo, que incluyen DLFT-U atípica, enfermedad de las inclusiones de los cuerpos basófilos y enfermedad de inclusión de los filamentos intermedios. En la mayoría de los tipos celulares, FUS está presente tanto en el núcleo como en el citoplasma, pero en las neuronas hay mayor proporción en el núcleo, con menor cantidad en el citoplasma, y expresión en la glía puede incluso ser exclusivamente nuclear.

En DLFT, la capacidad de trasladarse al núcleo está dañado debido al defecto de una transportina inespecífica; este resultado acumula gránulos en el citoplasma.

Las mutaciones causantes de enfermedad, están localizadas mayoritariamente en el C-terminal de la proteína, parece causar deslocalización citoplasmática. Esto puede ocurrir por dos mecanismos diferentes: un defecto en la transportina, reduciendo la eficacia del importe nuclear de las proteínas FET, o modificaciones postraduccionales desconocidas de las proteínas FET, con descenso de su solubilidad.

DLFT-FUS debería esperarse en pacientes con síntomas precoces, por debajo de los 40 años, sin historia familiar de DLFT y con atrofia de la corteza frontoinsular, cíngulo y la cabeza del núcleo caudado en los estudios de neuroimagen. La existencia de casos de afasia progresiva primaria con inclusiones FUS queda por demostrarse (15,16).

DISCUSIÓN

CORRELACIÓN/AUSENCIA CLÍNICO-PATOLÓGICA

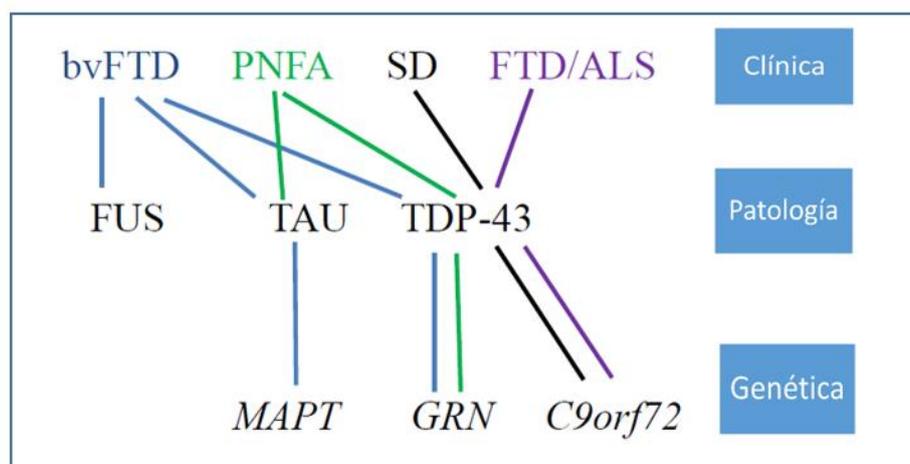


Figura 9: Correlación clínica-patología y genética de DLFT
[Ilustración obtenida de artículo (4)]

El trastorno del comportamiento de la bvFTD puede estar asociado con DLFT-tau, DLFT-TDP o patología FUS. Por lo tanto la presencia de un trastorno de la conducta *per se* no distingue entre patologías. Sin embargo, cuando esto ocurre en combinación con ELA, la bvDFT está asociado de forma más consistente DLFT-TDP que con la patología tau. De modo que, la presencia de ELA es un consistente predictor de TDP más que con otras patologías. Por otro lado, los signos neurológicos de la PSP (parálisis de la mirada vertical) y la DCB predicen patología tau. Un comienzo temprano de la enfermedad, antes de los cuarenta años es un importante predictor de patología FUS.

La demencia semántica (en su forma pura) está asociada consistentemente con una TDP patología. La PNFA puede ser apoyada tanto por DLFT-Tau como por DLFT-TADP aun habiendo características específicas del trastorno del lenguaje que van más a favor de una patología que otra. En particular, la dificultad en el lenguaje y la apraxia del habla es más predecible en tau que en TDP-43 patología. La producción de un lenguaje no fluente desencadena una a una anomia severa que hay sido relacionada con patología TDP-43.

BvFDT, PNFA y SD, como ha sido señalado anteriormente, pueden estar en relación con la patología DLFT-TDP. Pero, de forma interesante, las características patológicas no son idénticas. El fenotipo clínico prevé un subtipo de TDP patología. La PNFA está asociada específicamente con el subtipo A, en la que existe numerosos pequeños DN y NCI, mayoritariamente en la capa 2 del córtex frontal y temporal, asociada con la pérdida neuronal desde esa capa y aspecto tisular vacuolizado (microvacuolización). La demencia frontotemporal, cuando está asociada a ELA presume el subtipo histológico B, caracterizado por una predominancia de NCI, también en gran parte en la capa 2, pero además involucrando capas del córtex más profundas, DN son relativamente

escasos. La demencia semántica se relaciona con el subtipo C de DLFT-TDP, donde la patología predominante es aquella donde los perfiles neuríticos atraviesan completamente el espesor de la corteza cerebral.

Las variantes histológicas de DLFT-FUS también se asocian a diferentes fenotipos clínicos. Pacientes con aDLFT-FUS presentan un prominente trastorno del comportamiento de la bvFTD, mientras que en NIFID y BIBD los síntomas motores son los protagonistas. Pacientes con aDLFT típicamente presentan comportamientos obsesivos y estereotipados, que son más marcados que en otras formas de bvFTD. Se describen que pueden verse síntomas psicóticos. La atrofia del núcleo caudado está comúnmente descrita. Es por esto, que la forma aDLFT de la patología FUS está asociada de forma particular al comienzo muy precoz de la enfermedad, en la cuarta o quinta década de la vida.

Patología (tipo y subtipo)									
Fenotipo clínico	Tau		TDP-43				FUS		
			A	B	C	D	aFTLD-U	NIFID	BIBD
bvFTD	NFT	PB	NCI/DN	NCI	-	NII	NCI/NII	NCI	NCI
bvFTD/ELA	-	-	-	NCI	-	-	-	-	-
PNFA	-	PB	NCI/DN	-	-	-	-	-	-
SD	-	-	-	-	DN	-	-	-	-

Tabla 4: relaciones clínico-patológicas. bvFTD (variante conductual de la demencia frontotemporal); ELA (esclerosis lateral amiotrófica); PNFA (afasia progresiva no fluente); SD (demencia semántica); aFTLD-U (DLFT-U atípica); NIFID (enfermedad por cuerpos de inclusión de filamentos intermedios neuronales); BIBD (enfermedad por cuerpos de inclusión basófilos); NFT (ovillos neurofibrilares); PB (cuerpos de Pick); NCI (cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos); DN (neuritis distróficas); NII (inclusiones intranucleares neuronales) [Ilustración obtenida de artículo (4)].

A pesar de las mejorías en el diagnóstico clínico de los síndromes, un pequeño porcentaje de pacientes con algunos síndromes de demencia frontotemporal muestran la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en la necropsia.

Como la enfermedad de Pick, cada vez se usa más el término de **parálisis supranuclear progresiva** para referirse a una entidad histopatológica específica en la clase de DLFT-tau. En la parálisis supranuclear progresiva se observa acumulación de tau-4R hiperfosforilada dentro de las neuronas y células gliales. Las inclusiones neuronales a menudo adquieren la forma de NFT, que pueden ser grandes, esféricas (“globosas”) y gruesas en el tronco del encéfalo, núcleo dentado cerebelar y neuronas diencefálicas. El depósito de tau no es prominente en las estructuras subcorticales (incluido en el núcleo subtalámico, globo pálido, locus cerúleo, sustancia gris periacueductal, techo,

núcleos oculomotores). Las NFT neocorticales, como las de enfermedad de Alzheimer, a menudo adquieren una morfología en flama, pero al microscopio electrónico, puede demostrarse que las marañas de la parálisis supranuclear progresiva consisten en túbulos rectos, en lugar de los filamentos helicoidales pareados que se encuentran en la enfermedad de Alzheimer. Además, la parálisis supranuclear progresiva se relaciona con prominentes rasgos patológicos gliales positivos a tau, como astrocitos en penacho, astrocitos espinosos e inclusiones oligodendrogliales helicoidales (“coiled bodies”). En la mayoría de los pacientes con parálisis supranuclear progresiva en la necropsia, aunque un pequeño porcentaje, muestra otra taupatía (degeneración corticobasal o enfermedad de Pick).

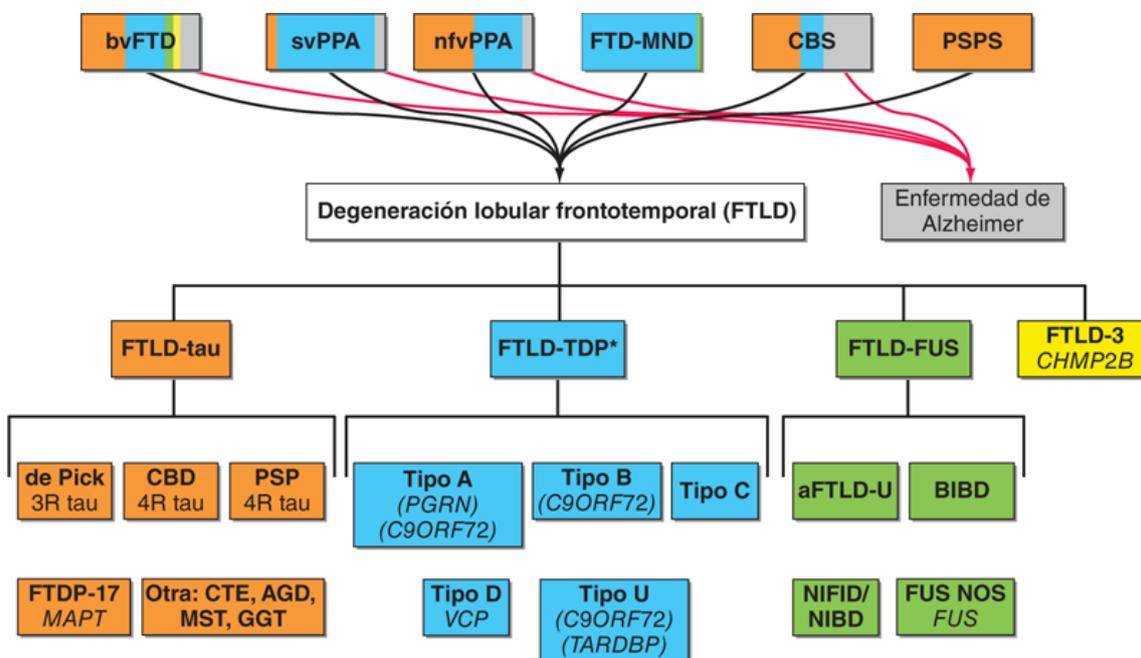
Además de su superposición con demencia frontotemporal y degeneración corticobasal (esta última descrita con más detalle posteriormente), la parálisis supranuclear progresiva a menudo se confunde con la enfermedad de Parkinson idiopática. Aunque los pacientes ancianos con enfermedad de Parkinson pueden tener limitación para la mirada superior, no desarrollan paresia para la mirada inferior ni las otras alteraciones de los movimientos oculares voluntarios típicos de la parálisis supranuclear progresiva. Existe demencia en aproximadamente el 20% de los pacientes con enfermedad de Parkinson, a menudo por desarrollo de un síndrome completo semejante a demencia por cuerpos de Lewy.

En tanto que el **síndrome corticobasal** se refiere al síndrome clínico, la degeneración corticobasal se refiere a una entidad DLFT-tau con rasgos histopatológicos específicos. Aunque antes se pensaba que el síndrome corticobasal era patognomónico de degeneración corticobasal, cada vez se reconoce más que el síndrome corticobasal puede deberse a la degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, DLFT-TDP e incluso enfermedad de Alzheimer. En la degeneración corticobasal, las manifestaciones microscópicas incluyen neuronas globosas, acromáticas y positivas para tau; placas astrocíticas y otras morfologías patológicas gliales distróficas de tau que se superponen con las observadas en parálisis supranuclear progresiva. En particular, la degeneración corticobasal ocasiona una carga grave de depósito de tau en la sustancia blanca subcortical, consistente en “*coiled bodies*” helicoidales. Como se muestra en el esquema de la figura 10, los pacientes con la variante conductual de la demencia frontotemporal, afasia progresiva primaria no fluente/agramática y parálisis supranuclear progresiva también pueden tener degeneración corticobasal en la necropsia, lo que subraya la importancia de la caracterización clínica y neuropatológica para definir correctamente la terminología (2,4,6–9,12,15).

Enfermedad familiar vs enfermedad esporádica

Definir si la DFT es esporádica o familiar forma parte del estudio de cada caso, ya que identificar mutaciones subyacentes es fundamental para poder dar consejo genético a los miembros de la familia y tomar las medidas oportunas. La prevalencia de la enfermedad familiar difiere de acuerdo al fenotipo clínico, por ejemplo, la bvFTD es más propensa a ser de carácter familiar, mientras que la SD en su forma pura, raramente lo es. También hay diferencias en función del tipo de patología subyacente.

Los subtipos A y B de la DLFT-TDP están más en relación con los casos familiares que los del tipo C.



Fuente: Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo: Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e: www.accessmedicina.com
Derechos © McGraw-Hill Education. Derechos Reservados.

Figura 10: aFTLD-U, degeneración lobular frontotemporal atípica con inclusiones positivas para ubiquitina; AGD, enfermedad de granos argirófilos; BIBD, enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos; bvFTD, demencia frontotemporal variante conductual; CBD, degeneración corticobasal; CBS, síndrome corticobasal; CTE, encefalopatía traumática crónica; FTD-MND, demencia frontotemporal con enfermedad de neurona motora; FTDP-17, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17; FUS, fusionado en sarcoma; GGT, taupatía glial globular; MST, taupatía multisistémica; nvPPA, afasia progresiva primaria variante no fluida/agramática; PSPS, síndrome de parálisis supranuclear progresiva; svPPA, afasia primaria progresiva variante semántica; tipo U, tipo inclasificable. [Ilustración obtenida de Harrison edición 19 (1)]

En términos de patología tau, las formas familiares de DLFT pueden ser integradas tanto con los ovillos neurofibrilares como con cuerpos de Pick, dependiendo de la localización de la mutación genética. La localización de la mutación influye en el desarrollo del tipo celular y el tipo de inclusión neuronal. Mutaciones en el exón 1 y 10 son asociados con depósito tau neuronal y glial, mientras que mutaciones en exones 9, 11, 12 y 13 favorecen el depósito de tau mayoritariamente en neuronas. Mutaciones en exones 12 y 13 guían la formación de neurofilamentos (indistinguibles de los vistos en enfermedad de Alzheimer).

Desde que las mutaciones en MAPT son típicamente asociadas con los depósitos neuronales y gliales, el cuadro clínico puede parecerse a otras taupatías esporádicas tales como la parálisis supranuclear o la degeneración corticobasal. Aunque el fenotipo

clínico es altamente variable, el comienzo precoz, parkinsonismo y déficit oculomotor deberían llevarnos a sospechar mutación MAPT en dicho paciente. Sin embargo, la falta de correlación entre las mutaciones genéticas *MAPT* y las características clínicas, hacen indicar que otros genes adicionales y factores medioambientales pueden producir variantes fenotípicas. Las formas esporádicas están más aliadas con la presencia de cuerpos de Pick como forma histológica. (4,16).

ELA familiar

No se ha identificado la causa de ELA esporádica. Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora. La esclerosis lateral amiotrófica familiar afecta tanto a las neuronas motoras corticoespinales, como a las neuronas motoras inferiores. Aparte de su herencia como rasgo autosómico dominante, es indistinguible de la ELA esporádica desde el punto de vista clínico. Los estudios genéticos identificaron mutaciones en múltiples genes (*véase en teorías en casos genéticas*), incluidos los que codifican la proteína **C9orf72** (marco de lectura abierto 72 en el cromosoma 9), la enzima citosólica **SOD1** (superóxido dismutasa), las proteínas de unión TDP-43 (**TAR-DNA-Binding protein-43**) y **FUS/TLS** (fusionada en el sarcoma/traslocada en el liposarcoma), como las causas más frecuentes de ELA familiar. Las mutaciones en C9orf72 representan cerca de 45 a 50% de la ELA familiar y quizá 4 a 5% de los casos de ELA esporádicos. Las mutaciones en SOD1 explican otro 20% de los casos de ELA familiar, mientras que TAR-DNA y FUS/TLS representan alrededor de 5% cada una de los casos familiares. En fecha reciente se informó que alrededor de 1 a 2% de los casos se debe también a mutaciones en los genes que codifican las proteínas **optineurina** y **profilina-1**.

Otros cuadros clínicos similares a ELA han sido relacionados con mutaciones raras en otros genes como uno que codifica una proteína de unión a vesículas, el gen de la dinactina (enfermedad predominantemente en la neurona motora inferior, con ronquera precoz), mutaciones en senataxina (ELA de inicio en el adulto y evolución lenta), o en el síndrome de Kennedy es un trastorno, ligado a X, de inicio en el adulto que puede simular también una ELA.

Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que se inician en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente incapacitante, que comienza en el primer decenio de la vida, es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señales con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada alsina (1,10,13,16,18).

TEORÍAS PATOGENICAS BASADAS EN CASOS GENÉTICOS

Recientemente ha habido una sorprendente evolución de la metodología genética que puede ser usada para identificar genes que contribuyen a trastornos neurodegenerativos. Estudios de asociación del genoma completo (GWAS), han

proporcionado acercamientos para detectar variantes genéticas que contribuyen al riesgo de padecer DLFT.

Dentro de los pacientes con degeneración lobar frontotemporal, un porcentaje variable, entre un 20-40%, presentan historia familiar. La variante conductual se corresponde con un gran porcentaje de historia familiar, alrededor de un 30-50% de los pacientes, mientras que pacientes con demencia semántica o afasia progresiva no fluente es mucho menor. Sin embargo, solo el 10-30% de las formas puras establecen un claro patrón de herencia autosómica dominante.

Un estudio reciente (Borroni et al., 2014) sugirió que, incluso en pacientes con aparición tardía de la enfermedad, la degeneración lobar frontotemporal es una enfermedad con base genética con diferentes modalidades de herencia. En las últimas dos décadas se han estudiado importantes avances en la valoración clínica, genética y patología molecular de la degeneración frontotemporal, de este modo ofreciendo esperanzas para el desarrollo de estrategias terapéuticas racionales (16).

C9orf72

En esta última década se han visto fuertes evidencias de que el locus en el cromosoma 9p21 es un pivote importante en la combinación entre la DLFT y ELA. En 2011, mediante las técnicas de PCR y *Souther Blot* descubrieron que la enfermedad estaba relacionada con un hexanucleótido repetido (GGGGCC) localizado en una región no codificante del gen C9orf72.

En sujetos sanos, el número de repeticiones es menor de 10, aunque 30 es aceptado universalmente como no patológico. Por otra parte, en sujetos enfermos, el número de repeticiones oscila desde un mínimo de 400 hasta varios miles de repeticiones. Diferentes estudios han demostrado que la expansión patológica de C9orf72 es la principal causa tanto de DLFT familiar (12%) y ELA (22,5%), con una gran prevalencia en el Norte de Europa, concretamente en poblaciones genéticamente aisladas como Sardinia (Cerdeña, Italia) y Finlandia. Aunque la mayoría de los pacientes incluidos en los estudios eran de origen caucásico, la expansión de C9orf72 también ha sido identificada en pacientes con procedencia de oriente medio, afroamericana y asiática. Es interesante resaltar que, independientemente de la presentación clínica o el origen étnico, todos los pacientes portadores de la variante C9orf72 heredan la expresión en el mismo *background* genético, sugiriendo la presencia de un *founder effect* (fenómeno que ocurre cuando un pequeño grupo de individuos se aísla procedente de una población mayor), o alternativamente, la presencia de múltiples expansiones independientes de un haplotipo frágil que predispone a la enfermedad.

Recientemente, la primera evidencia experimental ha emergido en el papel de C9orf72 en la regulación de tráfico endosomal y autofagia neuronal. La expansión patológica de C9orf72 está localizada entre exones no codificantes, 1a y 1b, y actualmente hay tres principales hipótesis sobre la influencia en los productos de transcripción y el consecuente mecanismo de enfermedad.

La primera hipótesis, una síntesis reducida de la isoforma *C9orf72* provoca haploinsuficiencia, y como consecuencia provoca una disfunción del tráfico transmembrana exocítico/endocítico. El hexanucleótido expandido reside en la región *core* del promotor de transcripción 1, cuya reducción de al menos un 50% ha sido demostrado en diversos estudios. Sin embargo, desde que la expansión en los transcritos 2 y 3 son incorporados al intrón 1, produciéndose una transcripción aberrante. La segunda hipótesis sugiere una ganancia del mecanismo de función. Por último, la acumulación de agregados de repeticiones GGGGCC de RNA nucleares ("foci") fueron encontrados en el córtex frontal y medula espinal de algunos portadores de la mutación *C9orf72*, sugiriendo a este RNA tóxico como tercera hipótesis. De forma similar a lo que ocurre en otros trastornos, los agregados RNA pueden producir alteraciones en la expresión de los genes y/o *splicing* alternativos de transcripción, o interrumpir la funcionalidad de una o más proteína de unión a RNA.

En última instancia, se ha demostrado que las repeticiones intriónicas GGGGCC pueden ser aberrantemente traslocadas a proteínas con repetición de dipéptidos de variable longitud, poly- (Gly-Ala) y, de forma menos extendida, poly-(Gly-Pro) y poly-(Gly-Arg) que pueden conferir neurotoxicidad. Es posible que todos los mecanismos mencionados anteriormente contribuyan, en mayor o menor medida, en los diferentes fenotipos clínicos (13,16,18,19).

TARDBP

TARDBP es un gen constituido por seis exones localizados en el cromosoma 1p36.22. La proteína que codifica es TDP-43, uno de los principales agregados proteicos que constituyen el espectro del DLFT asociado a depósito de ubiquitina (DLFT-U). TDP-43 es capaz de formar compuestos de ribonucleoproteínas heterogéneas nucleares (hnRNP) con numerosas funciones relacionadas con la regulación del RNA, tales como el control de *splicing*, estabilidad y transporte y otras funciones que aún se siguen investigando.

Recientemente, en modelos de animales, se ha estudiado que TDP-43 regula el crecimiento axonal *in vitro* e *in vivo*, un hallazgo que sugiere que la capacidad de las neuronas motoras de la médula espinal para producir y mantener el axón es el compromiso de la regulación de TDP-43.

Mutaciones en TARDBP han sido asociadas tanto en ELA como en la asociación DLFT-ELA, sugiriendo que la disfunción de TDP-43 es un mecanismo causante de enfermedad. Pero mientras que un 5% de los casos familiares de ELA tienen mutación TARDBP, raramente son encontrados en DLFT y DLFT asociado con la enfermedad de la motoneurona (DLFT-ELA).

Desde que TDP-43 forma parte de hnRNPs, es razonable plantear hipótesis sobre si estas moléculas pudieran estar implicadas en el proceso de degeneración neuronal. Se sabe que más de 6000 RNAs interactúan con TDP-43, pero, hasta la fecha, pocos han sido estudiados como posibles causantes de la enfermedad. No está claro cuál es el principal mecanismo patogénico que involucra a TDP-43 y la muerte celular, pudiéndose tratar de la pérdida o la ganancia de función, o ambas. De hecho, mientras

La identificación de mutaciones TARDBP proporciona evidencia que la disfunción de TDP43 está asociada a neurodegeneración, sus consecuencias funcionales aún siguen bajo investigación. Actuales modelos in vivo muestran que tanto la expresión de niveles elevados o reducidos de TDP-43 pueden ser nocivos para las células, pero ningún modelo ha sido capaz de reproducir las características neuropatológicas y bioquímicas relacionadas con la enfermedad de TDP-43 en humanos.

La forma patológica de la acumulación de TDP-43 en neuronas e inclusiones gliales en DLFT y ELA consiste en fragmentos C-terminal ubiquitinados de forma anormal e hiperfosforilados, después de una redistribución del mismo TDP-43 desde el núcleo hasta el citoplasma. Aunque en la literatura, mutaciones en TARDBP han sido apreciadas como una causa de más fenotipos de ELA que de la forma DLFT pura, éstas, pueden dar origen al continuo DLFT-ELA, incluso en la forma temprana de DLFT pura sin evidencia de ELA o en los estadios avanzados de DLFT. He aquí, que el screening de TARDBP puede ser considerado en pacientes jóvenes con síntomas neuropsiquiátricos puros y no historia de enfermedad neurodegenerativa en su linaje (10,16,19,20).

GRN

En 2006 ocurrió un importante avance cuando los científicos encontraron que el gen de la progranulina (*GRN*) era responsable de otro 5-20% de los casos familiares de DLFT y del 1-5% de casos esporádicos.

La progranulina está predominantemente expresada a nivel de células activadas de la microglía, y este hecho parece apuntar que juega un papel en la regulación de la respuesta inflamatoria cerebral. Aunque se conoce un rol neuroprotector de la progranulina, el mecanismo de esta función es aún incierto. Algunos experimentos han mostrado que, en neuronas con depleción o saturación de progranulina, se obtuvo crecimiento de redes neuronales al añadir dicha proteína, probablemente debido a la activación de mecanismos de supervivencia celular.

Los receptores de progranulina son desconocidos en la actualidad. Únicamente sortilin-1 (SORT1), un receptor de factores de crecimiento cerebral, demostró regular los niveles de progranulina en plasma. Más recientemente, una directa interacción con receptores para TNF- α ha sido también descrita, junto con mecanismos de excitotoxicidad y transmisión sináptica.

Mundialmente, 149 mutaciones de GRN han sido descritas, de las que 67 son definidas como patogénicas. Consecuentemente las mutaciones, incluso asintomáticas, pueden ser identificadas como concentrados de progranulina en plasma, suero y fluidos cerebroespinales. La penetrancia de la mutación es muy alta, con un 90% de los portadores manifiestan los síntomas en la edad de 75 años, y los fenotipos asociados poseen una variabilidad notable, entre familias con diferentes mutaciones en *GRN* y entre miembros de la misma familia (16,17).

CHMP2B

En 2005, mediante un análisis de asociación, DLFT fue relacionada con el cromosoma 3 en una familia danesa (FTD-3). Consecuentemente, una mutación fue identificada en el gen de la proteína 2B modificadora de la cromatina (CHMP2B) en el cromosoma 3p11.2. Este gen codifica un componente altamente conservado ESCRT-III (*endosomal sorting complex required for transport III*) complejo heteromérico, que juega un papel en el reciclaje o degradación de los receptores de la superficie celular, en los mecanismos de degradación lisosomal y autofagia, y crecimiento de la medula espinal. CHMP2B tiene seis exones y es expresado en neuronas de las principales regiones cerebrales.

La observación histológica muestra vacuolas aumentadas en el córtex frontal y parietal, neuronas temporales y occipitales, probablemente debido a la alteración de la fusión endosoma-lisosoma y deficiencia del mecanismo de autofagia. Las inclusiones citoplasmáticas son negativas para tau. TADP-43 y FUS, formando parte de la clasificación patológica DLFT-U.

Clínicamente, cambios tempranos en el comportamiento al comienzo de la sintomatología, sugieren la variante conductual, pero una minoría de pacientes ha sido descrita con una particular afasia progresiva caracterizada por una reducción espontánea del habla con preservación de la capacidad de leer e imitar. Este cuadro no puede ser asociado a diagnóstico específico de afasia progresiva no fluente o demencia semántica, es más sugestivo de "afasia dinámica". Más tarde en el curso de la enfermedad, parkinsonismo, distonía, signos mioclónicos y piramidalismo puede ser observado. La edad de comienzo está entre los 46 y 65 años, en una media de 58 años (16).

VCP

Mutaciones en proteína que contiene valosina (VCP), una proteína codificada por un gen localizado en el cromosoma 9p13.3, fue identificada en 2004 por un estudio de asociación, presentando IBMPFD, un cuadro clínico complejo caracterizado por debilidad muscular debido a los cuerpos de inclusión miopáticos (IBM), lesiones osteolíticas compatibles con la enfermedad de Paget y demencia frontotemporal autosómica dominante. Recientemente, mutaciones VCP también han sido encontradas en Charcot-Marie-Tooth tipo 2, en ELA y esquizofrenia.

La proteína VCP es un miembro de una familia que incluye proteínas unión a ATP involucradas en el transporte y fusión de vesículas, y en el funcionamiento del proteasoma. También juega un papel en la génesis de las dendritas neuronales, varios eventos relacionados con la mitosis y degradación proteína dependiente de ubiquitina.

A día de hoy, hay 18 mutaciones conocidas en este gen, identificada en 41 familias independientes. La penetrancia es incompleta para los tres estados clínicos y pueden presentar solamente un fenotipo clínico. Sin embargo, las mutaciones en VCP son raras y justifican menos del 1% de los casos familiares de DLFT.

Patológicamente, los pacientes portadores de la mutación muestran varias inclusiones citoplasmáticas y nucleares intraneuronales, neuritas disfrólicas congruente con una proteinopatía TDP-43. Los síntomas ocurren en la sexta década de la vida en un 25-30% y la penetrancia de los tres estados clínicos es independiente de la mutación subyacente. La variante conductual y la demencia semántica son los subtipos de DLFT más frecuentes asociados (16).

SQSTM1

Mutaciones en el gen SQSTM1 fueron inicialmente identificadas como causa de enfermedad de Paget y más recientemente, han sido descritos pacientes con ELA. Finalmente en 2012, mutaciones en dicho gen también fueron encontradas en pacientes con DLFT.

SQSTM1 es un gen con 11 exones localizado en el cromosoma 5q35 y codifica p62, una proteína de anclaje que contiene varios dominios de interacción proteína-proteína con múltiples funciones en la regulación de la transducción de señales de la diferenciación, actividad y supervivencia de los osteoclastos. P62 también actúa como factor transportador que dirige proteínas ubiquitinadas a la degradación mediante la autofagia o vía proteasoma, jugando un papel clave en la formación de inclusiones proteicas ubiquitina-positiva en neuronas con defectos en la autofagia. La proteína también tiene una función importante como proteína de anclaje en sintonía con el receptor de TNF asociado a factor 6, mediando la activación de NF- κ B en respuesta de señales de activación.

Hay un crecimiento en la evidencia de la implicación de p62 en neurodegeneración: ratones knock-out SQSTM1 desarrollaron déficits asociados con la acumulación de tau hiperfosforilada y ovillos neurofibrilares. Además, estudios patológicos en humanos, han demostrado el incremento de inmunorreactividad para p62 en varias enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, DLFT, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Huntington. Agregados de TDP-43, la principal proteína en la acumulación neuronal tanto de DLFT y ELA, puede ser reducida significativamente por la sobreexpresión de p62.

Investigaciones en autopsias han mostrado que pacientes con DLFT o ELA que sean portadores de expansiones C9orf72 tienen un gran número de inclusiones p62-positivas. De acuerdo con descripciones recientes del nuevo papel de p62 en el mantenimiento de la integridad mitocondrial, una porción de p62 se localiza directamente dentro de la mitocondria y estabiliza el transporte de electrones para formar complejos proteicos. P62 interacciona con varias proteínas oxidables, incluidas algunos componentes de la cadena transportadora de electrones, chaperonas y enzimas reguladoras de fórmulas redox.

La posible relación de mutaciones del gen SQSTM1 asociadas a DLFT induce a pensar que podrían existir alteraciones en el metabolismo óseo en pacientes que tienen signos o síntomas de DLFT o ELA, así como los pacientes con enfermedad de Paget deberían

ser evaluados cuidadosamente en busca de signos de demencia o enfermedad de la motoneurona (16).

OPTN

OPTN es un gen de 16 exones localizado en el cromosoma 16p13 que codifica a una proteína con forma de hélices superenrollada, optineurina.

Este gen tiene funciones en mantener la tensión ocular y se relaciona con la aparición del glaucoma de ángulo abierto en el adulto joven. También puede estar involucrado en procesos de morfogénesis celular, tráfico vesicular y transmembrana, y activación de la transcripción mediante interacciones con proteínas RAB8, huntingtin y factor de transcripción IIIA. Como otras proteínas ya descritas, optineurina también parece estar implicada en la degradación proteica vía autofágica.

El mecanismo patogénico causante de enfermedad puede ser diferente dependiendo de si la naturaleza de la mutación subyacente en OPTN es de herencia recesiva o dominante. Por ejemplo, se sabe que ELA con mutación y herencia recesiva suele mostrar pérdida de función procedente del deterioro de RNAm en la transcripción; en cualquier caso, es complejo confirmar cualquier hipótesis porque la ausencia de material de autopsia en estas familias con patrón recesivo impiden hacer amplios análisis histopatológicos. Curiosamente, OPTN también ha sido relacionada con la enfermedad de Paget. OPTN colocaliza con TDP-43 en los cuerpos de inclusión de la forma esporádica de ELA. De forma más generalizada, TDP-43, FUS y OPTN son componentes de inclusiones patológicas vistas en la forma familiar ELA SOD-1 negativo, ELA esporádica y DLFT-ELA, pero no en ELA con mutación en SOD1 (16).

Además de los genes mencionados con anterioridad, varios factores genéticos han sido estudiados como modificadores de la enfermedad. El primer gen candidato fue APOE, conocido por ser un factor de riesgo en enfermedad de Alzheimer. Algunos autores encontraron una asociación significativa entre el alelo E4 del gen APOE y el riesgo a desarrollar la enfermedad (16).

TERAPIA/TRATAMIENTO DE DLFT Y OTRAS FORMAS CLÍNICAS ASOCIADAS

Las enfermedades neurodegenerativas suponen una importante carga socioeconómica. Su incidencia y prevalencia ha aumentado debido a la ampliación de la esperanza de vida y a la mejora en los tratamientos médicos paliativos. Desde que fueron descritas clínica y neuropatológicamente hace más de 100 años, no se ha descubierto un tratamiento para ninguna de estas enfermedades. Por ello, cada vez se hace más necesario dedicar más esfuerzos a definir los mecanismos patogénicos iniciales, encontrar dianas terapéuticas y diseñar tratamientos eficaces con los que controlar enfermedades como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la DLFT, la ELA, etc.

En las últimas décadas se han desarrollado los biobancos de cerebros cuya labor consiste en el estudio, procesamiento, almacenaje y cesión de muestras humanas con fines de investigación. Estos centros concentran múltiples casos perfectamente caracterizados desde un punto de vista neuropatológico, con datos clínicos asociados, tejido neurológico preservado en diferentes medios, sangre periférica, líquido cefalorraquídeo, etc. Esto ha permitido disponer de grupos de casos amplios (incluso de enfermedades raras) junto con casos controles en condiciones óptimas para llevar a cabo estudios neuropatológicos, moleculares, genéticos, etc. Esta situación ha propiciado el avance que en poco tiempo se ha dado en el conocimiento de la clasificación de las enfermedades neurodegenerativas, descripción de nuevas moléculas implicadas y caracterización genética.

Múltiples estudios han identificado moléculas claves en el proceso neurodegenerativo, tales como β -amiloide, tau, proteínas implicadas en el estrés oxidativo, o en los mecanismos de inflamación, etc sin que se haya podido definir una diana terapéutica y un fármaco eficaz en cualquiera de las enfermedades.

Encontrar mutaciones genéticas con herencia autosómica o no aporta datos muy importantes a la hora de investigar rutas metabólicas donde la proteína alterada esté implicada. Además, mutaciones genéticas que reproducen la enfermedad en animales son un modelo ideal para investigar, aunque no siempre representan un sistema exactamente igual a la enfermedad en humanos. En el caso de las enfermedades relacionadas con la DLFT, es SOD1, más relacionado con ELA, el que más resultados está ofreciendo (21). Las mutaciones en SOD1 representan aproximadamente el 20% de ELA familiar y el 2% de los casos de ELA esporádico. La etiología de la ELA sigue sin estar clara, pero se sabe que la agregación de proteínas mal conformadas, el estrés del retículo endoplásmico y apoptosis neuronal están implicados, y donde se observa un efecto neuroprotector por parte de los miembros de la familia PDI (22,23), el grupo de investigación australiano de Julie Atkin, de enfermedades de la motoneurona, demuestran en cultivos celulares y ratones con mutación de SOD1 que la sobreexpresión de ERp57 en cultivo inhibe la formación de inclusiones, el estrés del retículo endoplásmico, la disfunción de UPS y apoptosis, mientras que su silenciamiento aumenta la formación de inclusiones SOD1, el estrés ER y toxicidad, lo que indica un papel protector para ERp57 contra agregación de SOD1. ERp57 también inhibió la formación de inclusiones de SOD1 y la apoptosis en las neuronas corticales primarias de ratones mutados SOD1, confirmando los resultados obtenidos en líneas celulares (24).

Otra línea de tratamiento aplicada en mutantes de SOD1 es el tratamiento con retinoides. Análisis bioquímicos han analizado algunas vías potenciales que pudieran estar involucradas en la patogénesis de la ELA, donde los retinoides juegan un papel importante. En este sentido, se ha observado que los ratones *“wild-type”* alimentados con una dieta libre de retinoides desarrollan una clínica semejante a ELA, con pérdida de motoneuronas del asta anterior y parálisis de extremidades. Por lo tanto, los retinoides pudieran estar involucrados en la patogenia de ELA, por actuar como antioxidantes y/o modular el sistema ubiquitina-proteasoma y la vía de autofagia lisosomal. Los resultados obtenidos del tratamiento de ratones con una mutación del

SOD1 ofrecen también datos esperanzadores, con una reducción de la degeneración de las neuronas del asta anterior, una mejoría en el estado general del animal y un incremento de la vida media con respecto a controles (25).

El área de la terapia génica y la aplicación de biomarcadores en el campo de la medicina personalizada también es una línea de investigación que trata de encontrar una solución al devastador pronóstico de las enfermedades neurodegenerativas (26). Por ejemplo, la vehiculización de oligonucleótido antisentido y ARN pequeños de interferencia en modelos de ratones con mutación en SOD1, TDP-43 y C9orf72 ha demostrado efectos eficaces en modelos animales mutados en SOD1, TDP-43, C9ORF72 y FUS (27–34).

La aplicación de factores tróficos al cerebro mediante el uso de progenitores neurales derivados de células madre permite eludir la barrera hematoencefálica. El tratamiento de neuronas degeneradas mediante esta tecnología es una terapia prometedora para enfermedades neurodegenerativas. El factor neurotrófico obtenido de una línea celular glial (GDNF) ha proporcionado beneficios a los pacientes parkinsonianos y se utilizó en un ensayo clínico para la esclerosis lateral amiotrófica. Sin embargo, el tratamiento crónico con GDNF no permite ajustar las dosis, genera autoanticuerpos frente a células de Purkinje, etc planteando inconvenientes que son necesarios resolver (35,36). En este sentido, se proponen sistemas de expresión regulada, inducible y reversible de GDNF que podrían solucionar los problemas encontrados hasta el momento (37).

En el ámbito de la nanomedicina se están buscando mecanismos de vehiculización de fármacos en nanopartículas administradas vía nasal que permita sortear la barrera hematoencefálica con el fin de conseguir un efecto selectivo en el sistema nervioso central (38). Además, la funcionalización de las nanopartículas recubriéndolas con anticuerpos frente a proteínas estratégicas específicas del área neuronal implicada facilita la llegada al foco clave en mayor concentración y evita efectos secundarios (39).

Por lo tanto, hay varias líneas de investigación y desde diferentes enfoques que tratan de abordar el estudio de las enfermedades neurodegenerativas. Muchas de estas líneas se basan en mecanismos de última generación que proporcionan la esperanza de encontrar nuevas vías de tratamiento que pudieran ser eficaces para combatir estas enfermedades tan devastadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Harrison TR, Kasper DL. Harrison Principios de medicina interna [Internet]. 19ª. México, D.F. [etc.] : McGraw-Hill/Interamericana ; 2015. Disponible en: http://unican.summon.serialssolutions.com/2.0.0/link/0/eLvHCXMwY2AwNtlz0EUrE1LMUkyBLQWj1FSzRPBuUaNUU6NUYF2RAmohGIL2DbtEmPt5Wwb7mPkidktDhzDy9cA7JfL0UovhfcBJGDxHdSvtHd0drZ18YfOrlQUF6ZZWtqC6iFLA1Cpn6fHDEz2JqBj9T3cDRDDL6agGSQTaD_NAlTzQU-AgvNNGJUSxF6kGsdNkIEF
2. Ethel, C; Vargas, O; González-Hernández J. Enfrentamiento diagnóstico y clínico de las Demencias Frontotemporales. Rev Memoriza.com [Internet]. 2009;4(0718-7203):22-35. Disponible en: http://memoriza.com/documentos/revista/2009/DFT2009_4_22-35.pdf
3. Borroni B, Benussi A, Premi E, Alberici A, Marcello E, Gardoni F, et al. Biological, Neuroimaging, and Neurophysiological Markers in Frontotemporal Dementia: Three Faces of the Same Coin. J Alzheimer's Dis [Internet]. 2017;1-11. Disponible en: <http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-170584>
4. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype [Internet]. Vol. 27, Brain Pathology. 2017 [citado 8 de febrero de 2018]. p. 723-36. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bpa.12486>
5. Sheikh-Bahaei N, Sajjadi SA, Pierce AL. Current Role for Biomarkers in Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia. Curr Treat Options Neurol. 2017;19(12).
6. Brett FM, Kearney H. Neuropathology correlates of cognitive assessments. Ir J Med Sci. 2018;1-10.
7. Cano C, Ramírez R. Avances nosológicos de las demencias. Caracterización de los pacientes con demencia frontotemporal. MedUNAB [Internet]. 2010;Vol 7(No 20):5. Disponible en: [http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path\[\]=225](http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path[]=225)
8. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations. Ann Neurol. 2006;59(6):952-62.
9. Tan RH, Yang Y, Kim WS, Dobson-Stone C, Kwok JB, Kiernan MC, et al. Distinct TDP-43 inclusion morphologies in frontotemporal lobar degeneration with and without amyotrophic lateral sclerosis. Acta Neuropathol Commun [Internet]. 2017;5(1):76. Disponible en: <http://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-017-0480-2>
10. Neumann M. Molecular neuropathology of TDP-43 proteinopathies. Int J Mol Sci. 2009;10(1):232-46.
11. A. Armstrong R. Neuronal cytoplasmic inclusions in tau, TDP-43, and FUS molecular subtypes of frontotemporal lobar degeneration share similar spatial patterns. Folia Neuropathol [Internet]. 2017;3:185-92. Disponible en: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/fn.2017.70482>
12. Kovacs GG. Invited review: Neuropathology of tauopathies: Principles and practice.

- Neuropathol Appl Neurobiol. 2015;41(1):3-23.
13. Lorena A, Rodríguez R. Bases biológicas y patobiológicas humanas de la esclerosis lateral amiotrófica. *Univ Médica*. 2006;47:35-54.
 14. McKee A, Gavett B. TDP-43 proteinopathy and motor neuron disease in chronic traumatic encephalopathy. *J ...* [Internet]. 2010;69(9):918-29. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2951281/>
 15. Seelaar H, Klijnsma KY, De Koning I, Van Der Lugt A, Chiu WZ, Azmani A, et al. Frequency of ubiquitin and FUS-positive, TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol*. 2010;257(5):747-53.
 16. Rainero I, Rubino E, Michelerio A, D'Agata F, Gentile S, Pinessi L. Recent advances in the molecular genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Funct Neurol* [Internet]. 2012 [citado 8 de febrero de 2018];32(1):7-16. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28380318>
 17. Chitramuthu BP, Bennett HPJ, Bateman A. Progranulin: A new avenue towards the understanding and treatment of neurodegenerative disease. *Brain*. 2017;140(12):3081-104.
 18. MacKenzie IR, Arzberger T, Kremmer E, Troost D, Lorenzl S, Mori K, et al. Dipeptide repeat protein pathology in C9ORF72 mutation cases: Clinico-pathological correlations. *Acta Neuropathol*. 2013;126(6):859-79.
 19. Deshaies J-E, Shkreta L, Moszczynski AJ, Sidibé H, Semmler S, Fouillen A, et al. TDP-43 regulates the alternative splicing of hnRNP A1 to yield an aggregation-prone variant in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* [Internet]. 2018;(March):1-14. Disponible en: <https://academic.oup.com/brain/advance-article/doi/10.1093/brain/awy062/4942288>
 20. Sumi H, Kato S, Mochimaru Y, Fujimura H, Etoh M, Sakoda S. Nuclear TAR DNA Binding Protein 43 Expression in Spinal Cord Neurons Correlates With the Clinical Course in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* [Internet]. 2009;68(1):37-47. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19104447>
 21. Rosen DR, Siddique T, Patterson D, Figlewicz DA, Sapp P, Hentati A, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* [Internet]. 4 de marzo de 1993;362:59. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/362059a0>
 22. Jessop CE, Watkins RH, Simmons JJ, Tasab M, Bulleid NJ. Protein disulphide isomerase family members show distinct substrate specificity: P5 is targeted to BiP client proteins. *J Cell Sci* [Internet]. 2009;122(23):4287-95. Disponible en: <http://jcs.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jcs.059154>
 23. Perri E, Parakh S, Atkin J. Protein Disulphide Isomerases: emerging roles of PDI and ERp57 in the nervous system and as therapeutic targets for ALS. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2 de enero de 2017;21(1):37-49. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14728222.2016.1254197>
 24. Parakh S, Jagaraj CJ, Vidal M, Ragagnin AMG, Perri ER, Konopka A, et al. ERp57 is protective against mutant SOD1-induced cellular pathology in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2018;(February). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29409023>

25. Riancho J, Ruiz-Soto M, Berciano MT, Berciano J, Lafarga M. Neuroprotective Effect of Bexarotene in the SOD1G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Cell Neurosci* [Internet]. 2015;9(July):1-17. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2015.00250>
26. Picher-Martel V, Valdmanis PN, Gould P V., Julien J-P, Dupré N. From animal models to human disease: a genetic approach for personalized medicine in ALS. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2016;4(1):70. Disponible en: <http://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-016-0340-5>
27. Patel P, Kriz J, Gravel M, Soucy G, Bareil C, Gravel C, et al. Adeno-associated virus-mediated delivery of a recombinant single-chain antibody against misfolded superoxide dismutase for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Ther*. 2014;22(3):498-510.
28. Ralph GS, Radcliffe PA, Day DM, Carthy JM, Leroux MA, Lee DCP, et al. Silencing mutant SOD1 using RNAi protects against neurodegeneration and extends survival in an ALS model. *Nat Med* [Internet]. 13 de marzo de 2005;11:429. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1205>
29. Thomsen GM, Gowing G, Latter J, Chen M, Vit J-P, Staggenborg K, et al. Delayed Disease Onset and Extended Survival in the SOD1G93A Rat Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis after Suppression of Mutant SOD1 in the Motor Cortex. *J Neurosci* [Internet]. 2014;34(47):15587-600. Disponible en: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.2037-14.2014>
30. Foust KD, Salazar DL, Likhite S, Ferraiuolo L, Ditsworth D, Ilieva H, et al. Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS. *Mol Ther*. 2013;21(12):2148-59.
31. Smith RA, Miller TM, Yamanaka K, Monia BP, Condon TP, Hung G, et al. Antisense oligonucleotide therapy for neurodegenerative disease 12. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2290-6.
32. Tradewell ML, Yu Z, Tibshirani M, Boulanger MC, Durham HD, Richard S. Arginine methylation by prmt1 regulates nuclear-cytoplasmic localization and toxicity of FUS/TLS harbouring ALS-linked mutations. *Hum Mol Genet*. 2012;21(1):136-49.
33. Nishimura AL, Shum C, Scotter EL, Abdelgany A, Sardone V, Wright J, et al. Allele-specific knockdown of ALS-associated mutant TDP-43 in neural stem cells derived from induced pluripotent stem cells. *PLoS One*. 2014;9(3):1-9.
34. Kim E, Ilagan JO, Liang Y, Daubner GM, Stanley C, Ramakrishnan A, et al. HHS Public Access. 2016;27(5):617-30.
35. Tenenbaum L, Humbert-Claude M. Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor Gene Delivery in Parkinson's Disease: A Delicate Balance between Neuroprotection, Trophic Effects, and Unwanted Compensatory Mechanisms. *Front Neuroanat* [Internet]. 2017;11(April):1-12. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnana.2017.00029/full>
36. Cortés D, Carballo-Molina OA, Castellanos-Montiel MJ, Velasco I. The Non-Survival Effects of Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor on Neural Cells. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2017;10(August):1-13. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2017.00258/full>

37. Akhtar AA, Gowing G, Kobritz N, Savinoff SE, Garcia L, Saxon D, et al. Inducible Expression of GDNF in Transplanted iPSC-Derived Neural Progenitor Cells. *Stem cell reports* [Internet]. 2018;0(0):1-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29706501>
38. Yan X, Xu L, Bi C, Duan D, Chu L, Yu X, et al. Lactoferrin-modified rotigotine nanoparticles for enhanced nose-to-brain delivery: LESA-MS/MS-based drug biodistribution, pharmacodynamics, and neuroprotective effects. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:273-81.
39. Rockenstein E, Ostroff G, Dikengil F, Rus F, Mante M, Florio J, Adame A, Trinh I, Kim C, Overk C, Masliah E, Rissman RA. Combined Active Humoral and Cellular Immunization Approaches for the Treatment of Synucleinopathies. *J Neurosci*. 2018. 24;38(4):1000-1014.

AGRADECIMIENTOS

En este apartado quería reflejar el valor que ha significado este trabajo fin de grado para mí. Me ha dado una visión amplia de un campo tan complejo y con mucho futuro en la medicina, tanto en el diagnóstico como en la terapia, como son las demencias. La dificultad para encontrar una correlación clínica-patológica y una terapia eficaz hace que pueda parecer un castigo para el paciente y personas que le rodean, pero para el médico es un reto el saber desempeñarse ante esta situación. La investigación es un pilar fundamental para aproximarnos a un posible tratamiento para estos pacientes.

Quería agradecer todo el apoyo que la facultad de medicina ha depositado en mí, sobre todo mi directora del trabajo Dra. Nuria Terán Villagrà. Además no quería dejar la oportunidad de alabar el trabajo del servicio de la biblioteca de la facultad de medicina, en especial Roberto Martín. Ha demostrado una paciencia y empatía sobresaliente, siempre con la disposición de colaborar con mi trabajo.