



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE UNA COHORTE DE
DEMENCIA FRONTOTEMPORAL EN EL HOSPITAL
UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA**

**DESCRIPTIVE STUDY OF A COHORT OF
FRONTOTEMPORAL DEMENTIA AT THE MARQUÉS DE
VALDECILLA UNIVERSITY HOSPITAL**

Autor/a: Vanessa A. Crespo Mancini

Director/es: Dr. Eloy Rodríguez Rodríguez,
Dra. Marta Fernández Matarrubia

Santander, junio 2024

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
2.1. DEMENCIA.....	2
2.1.1. <i>Epidemiología</i>	2
2.1.2. <i>Etiología</i>	2
2.1.3. <i>Diagnóstico</i>	3
2.2. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL.....	3
2.2.1. <i>Epidemiología</i>	4
2.2.2. <i>Espectro clínico</i>	4
a. Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc).....	4
b. Afasia primaria progresiva no fluente (APPnf).....	5
c. Demencia semántica (DS).....	5
d. Fenotipos asociados	5
e. Fenocopias.....	5
2.2.3. <i>Genética</i>	6
a. C9orf72	6
b. GRN.....	6
c. MAPT	6
2.2.4. <i>Neuropatología</i>	7
a. DLFT-TDP.....	7
b. DLFT-Tau	7
c. DLFT-FUS.....	8
2.2.5. <i>Biomarcadores</i>	8
a. β -amiloide.....	9
b. NfL	9
c. Tau	9
d. TDP-43	9
e. Progranulina	9
f. Dipéptidos de repetición (DRPs)	10
2.2.6. <i>Neuroimagen</i>	10
a. Estructural	10
b. Funcional	11
c. Molecular	11

2.2.7. <i>Correlación entre clínica, neuropatología, genética y neuroimagen</i>	12
2.2.8. <i>Criterios diagnósticos</i>	12
OBJETIVOS	15
METODOLOGÍA	16
4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	16
4.2. PERIODO DE ESTUDIO	16
4.3. RECOGIDA DE DATOS.....	16
RESULTADOS	18
5.1. FENOTIPOS Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	18
5.2. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL	20
5.3. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL Y MOLECULAR	23
5.4. NIVELES DE BIOMARCADORES EN LCR.....	23
5.5. ESTUDIO GENÉTICO.....	24
5.6. EVOLUCIÓN DEL FENOTIPO CLÍNICO.....	26
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	31
AGRADECIMIENTOS	32
BIBLIOGRAFÍA	33

RESUMEN

Las demencias frontotemporales (DFT) son un conjunto de síndromes clínicos que se caracterizan por una alteración progresiva de la conducta o del lenguaje en relación con la degeneración de los lóbulos frontales y/o temporales del cerebro. Estos trastornos destacan por presentar una gran heterogeneidad desde el punto de vista clínico, genético y patológico por lo que suponen un desafío diagnóstico considerable.

Llevamos a cabo un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo, en el que analizamos las características fenotípicas, de neuroimagen, de marcadores de líquido cefalorraquídeo (LCR) y genéticas de una cohorte de 193 pacientes con diagnóstico de DFT (y de otros síndromes relacionados), evaluados en la Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV). Nuestro trabajo proporciona una descripción detallada de las características de estos pacientes y analiza la experiencia acumulada en nuestro centro, con el objetivo de mejorar la comprensión y el abordaje integral de esta enfermedad.

Palabras clave: Demencia frontotemporal, neuropatología, neuroimagen, genética

ABSTRACT

Frontotemporal dementias (FTD) are a group of clinical syndromes characterized by progressive behavioral or language impairment due to the degeneration of the frontal and/or temporal lobes of the brain. These disorders are notable for presenting significant heterogeneity from clinical, genetic, and pathological perspective, making them a considerable diagnostic challenge.

We conducted a descriptive observational longitudinal retrospective study, in which we analyzed the phenotypic, neuroimaging, cerebrospinal fluid (CSF) marker, and genetic characteristics of a cohort of 193 patients diagnosed with FTD (or related syndromes), evaluated at the Cognitive Impairment Unit of the Marqués de Valdecilla University Hospital (HUMV). Our work provides a detailed description of the characteristics of these patients and analyzes the accumulated experience at our center, aiming to improve the understanding and comprehensive approach to this disease.

Keywords: Frontotemporal dementia, neuropathology, neuroimaging, genetics

INTRODUCCIÓN

2.1. DEMENCIA

La demencia es un síndrome clínico que se caracteriza por una alteración progresiva de la cognición o conducta y que condiciona un deterioro respecto al nivel de funcionamiento previo. Esto ocurre en presencia de un nivel de conciencia y atención normales e interfiere con la realización de las actividades de la vida diaria, con el rendimiento y la autonomía de la persona que lo padece¹.

2.1.1. Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud, más de 55 millones de personas padecen de demencia a nivel mundial y cada año se diagnostican casi 10 millones de casos nuevos. Se considera una de las principales causas de discapacidad y dependencia, generando un gran impacto económico, no sólo para las familias afectadas, sino para la sociedad en general. Se prevé que la cifra de personas con demencia se duplique o incluso triplique en las próximas tres décadas, alcanzando los 130 millones de afectados en el año 2050^{2,3}.

2.1.2. Etiología

Las principales causas de demencia son^{1,4}:

- Enfermedades degenerativas:
 - Enfermedad de Alzheimer
 - Enfermedad por cuerpos de Lewy
 - Demencia frontotemporal
 - Enfermedad de Parkinson
 - Enfermedad de Huntington
 - Prionopatías
- Enfermedades vasculares
 - Demencia vascular por infarto estratégico
 - Infartos múltiples
 - Enfermedad de Binswanger
- Enfermedades desmielinizantes
 - Esclerosis Múltiple
 - Leucodistrofias
- Trastornos tóxico-metabólicos
 - Fármacos
 - Alcohol y otras drogas
 - Anoxia
 - Déficit de vitamina B12 o ácido fólico
 - Hipo o hipertiroidismo
- Infecciones
 - Infección por VIH
 - Neurosífilis
- Traumatismo craneoencefálico

- Neoplasias
- Enfermedades de depósito
- Hidrocefalia crónica del adulto

2.1.3. Diagnóstico

La aproximación diagnóstica inicial debe incluir en primer lugar una anamnesis detallada sobre el tipo de síntomas, el inicio de los mismos y su evolución, que ha de realizarse tanto al paciente como a un informador fiable. Debe acompañarse de una exploración física y neurológica exhaustiva. Esto facilitará el acercamiento hacia la identificación más precisa de un subtipo específico de demencia. También debe acompañarse de una valoración cognitiva inicial mediante el uso de test de cribado como el *Mini Mental State Examination* (MMSE), el *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), el *Addenbrooke's Cognitive Examination version III* (ACE-III) o similar.

Cabe destacar la importancia de realizar una analítica completa que incluya función tiroidea, hepática, vitamina B12, ácido fólico, entre otros parámetros que ayuden a descartar una causa secundaria y/o reversible, como puede ser un trastorno metabólico o infeccioso.

Asimismo, en el proceso diagnóstico deberá realizarse una prueba de neuroimagen estructural, bien una tomografía axial computarizada (TAC) craneal o, idealmente, una resonancia magnética (RM) cerebral, de cara a descartar causas secundarias y/o valorar el patrón de atrofia regional. Adicionalmente, en algunos casos puede estar indicado realizar pruebas adicionales, como técnicas de tomografía por emisión de positrones (PET) con diferentes radiotrazadores o estudio del LCR, bien con el objetivo de descartar causas secundarias, optimizar el diagnóstico diferencial, investigar el área cerebral afectada o analizar biomarcadores^{1,4}.

2.2. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

La demencia frontotemporal (DFT) constituye un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas⁵ que ocurren como consecuencia de una degeneración neuronal progresiva en los lóbulos frontales y temporales, y que se acompaña de una alteración del comportamiento, lenguaje y/o funciones ejecutivas, principalmente.

Su descubrimiento como entidad clínica distintiva es un proceso que se ha desarrollado a lo largo del tiempo a medida que los científicos han avanzado en la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas. Así, en 1892 el neurólogo Arnold Pick hizo la primera descripción de un caso y planteó por primera vez la posibilidad de que una demencia sea causada por una atrofia cerebral focal. En décadas posteriores, otros investigadores contribuyeron en su entendimiento, describiendo pacientes con características clínicas similares y adoptando el término de Enfermedad de Pick. Sin embargo, durante años se consideró como una variante de la Enfermedad de Alzheimer (EA), por lo que se perdió interés en su estudio hasta finales del siglo XX, cuando se diferenció como una entidad propia que incluía un grupo heterogéneo de demencias de tipo no Alzheimer. Finalmente, en los últimos 20 años es cuando se ha logrado el mayor

avance en la investigación, gracias a los avances en técnicas de imagen, inmunohistoquímica y genética⁵.

2.2.1. Epidemiología

La DFT constituye la tercera causa de demencia tras la EA y la demencia por cuerpos de Lewy, y la segunda causa de demencia presenil tras la EA, con una edad media de inicio entre los 45 y 60 años, afectando de forma similar a hombres y mujeres^{5,6}. Se estima una incidencia entre 1,61 y 4,1 por cada 100.000 personas/año y una prevalencia de aproximadamente 10,8 por cada 100.000 personas, alcanzando su punto máximo entre los 65 y 69 años⁷. En cuanto a la supervivencia, se estima entre 6 y 11 años desde el inicio de los síntomas y entre 3 a 4 años desde el diagnóstico⁸.

2.2.2. Espectro clínico

La DFT es una entidad muy heterogénea por sus características clínicas, genéticas e histopatológicas. Se distinguen así tres variantes principales en función del área cerebral afectada y los síntomas predominantes: demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc), afasia primaria progresiva no fluente (APPnf) y afasia primaria progresiva variante semántica o demencia semántica (DS) (figura 1).

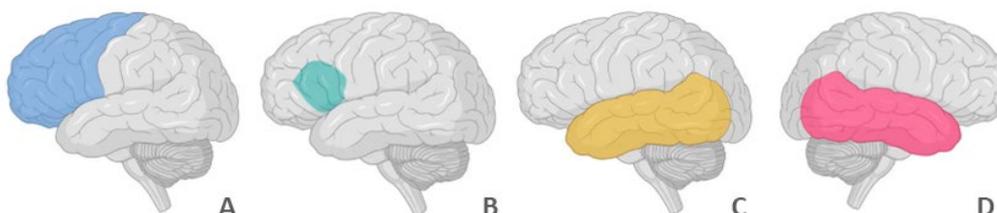


Figura 1. **A.** Corteza prefrontal - DFTvc. **B.** Opérculo frontal - APPnf. **C y D.** Lóbulo temporal - DS variantes izquierda y derecha (Adaptado de Antonioni et al.⁹)

a. Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc)

Se trata del fenotipo más frecuente. Se caracteriza por la aparición temprana de cambios conductuales y de la personalidad como consecuencia de la afectación de la corteza prefrontal. Las lesiones en la corteza frontal ventromedial se acompañan de una alteración en el procesamiento de las emociones, con apatía, abulia, mutismo y falta de empatía. La afectación de la corteza frontal orbitofrontal produce una conducta inapropiada, antisocial y desinhibida. Por otra parte, la afectación del córtex frontal dorsolateral produce una alteración de la atención selectiva y de la memoria de trabajo, con dificultades para la planificación, organización de tareas y rigidez cognitiva. Con la progresión de la enfermedad hacia la zona anterior del lóbulo temporal, aparecen hábitos alimenticios peculiares con mayor apetencia por dulces, así como también conductas compulsivas y estereotipias^{8,10,11}. En algunos casos se han reportado síntomas psiquiátricos como psicosis y alucinaciones⁶. Por este motivo, esta variante en ocasiones es diagnosticada erróneamente como un trastorno psiquiátrico¹².

b. Afasia primaria progresiva no fluente (APPnf)

Se caracteriza por una incapacidad para la planificación de la actividad motora del habla/lenguaje, por afectación del opérculo frontal y sus conexiones con el área motora suplementaria, el área premotora y la corteza insular¹⁰. Esto ocasiona una pérdida del lenguaje de forma progresiva, con apraxia del habla, parafasias fonémicas (sustitución de sílabas o palabras) y agramatismo¹¹. La emisión del lenguaje se vuelve muy laboriosa y aparecen errores gramaticales, por ejemplo, la omisión de preposiciones, artículos y verbos, entre otros. Por el contrario, la comprensión del lenguaje suele encontrarse conservada.

c. Demencia semántica (DS)

Estos pacientes, a diferencia de los anteriores, presentan un lenguaje sin alteraciones gramaticales ni afectación de la pronunciación. Se caracterizan por una afasia fluente y un trastorno de la memoria semántica, como consecuencia de una afectación asimétrica del lóbulo temporal anterior¹¹. Según el lado en que predomine, se distinguen dos subvariantes: la izquierda y la derecha.

En la variante izquierda (DS-i) hay una dificultad en la comprensión de palabras aisladas, en el reconocimiento de objetos o sonidos y anomia (incapacidad para la denominación, lo que lleva a un lenguaje pobre, repetitivo y con uso de circunloquios). Por otra parte, la variante derecha (DS-d) se caracteriza fundamentalmente por presentar prosopagnosia y alteraciones conductuales (depresión, irritabilidad, desinhibición, apatía)¹⁰.

d. Fenotipos asociados

Además de las tres variantes principales, existen otros síndromes que muchas veces se superponen con la DFT debido a la similitud en cuanto a su etiología y patogénesis. Estos son la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), y dos síndromes parkinsonianos: el síndrome corticobasal (SCB) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP)¹³. Por este motivo, el fenotipo clínico de la DFT puede cambiar en el curso de la enfermedad, desarrollando síndromes secundarios y terciarios¹⁴ (p.e., se ha demostrado que 1 de cada 7 pacientes con DFT desarrolla ELA¹⁰).

Con respecto a la clínica, la ELA consiste en afectación de primera y/o segunda motoneurona a cualquier nivel. En cuanto a los parkinsonismos, la PSP se caracteriza por rigidez axial, alteración de la motilidad ocular y distonía cervical, y el SCB por distonía, temblor postural o de acción, rigidez asimétrica o fenómenos de la mano ajena⁶.

e. Fenocopias

Son cuadros clínicos en los que los pacientes pueden presentar síntomas y características similares a los observados en la DFT, con ausencia de alteración (o mínima e inespecífica) en las pruebas de neuroimagen estructural y funcional, y sin deterioro progresivo durante al menos 3 años de seguimiento¹⁵. Es crucial diferenciar entre la DFT y las fenocopias debido a las implicaciones significativas que tiene en el pronóstico y el manejo del paciente.

2.2.3. Genética

Se han encontrado numerosas variantes patogénicas asociadas a las DFT, dentro de las cuales las más importantes son las que ocurren en el gen de la progranulina (GRN), el gen MAPT y el gen C9orf72, que explican aproximadamente el 80% de los casos genéticos de DFT. También se han descrito mutaciones en los genes VCP, CHMP2B, TIA1, TBK1, TARDBP, OPTN, FUS y UBQLN2, aunque éstas son mucho más infrecuentes¹⁶. El subtipo de DFT que presenta un mayor grado de heredabilidad es la DFTvc, y la menos propensa a presentar antecedentes familiares es la DS⁹.

Alrededor de un 40% de los pacientes con DFT presentan antecedentes familiares de DFT o patología psiquiátrica. No obstante, no todos los casos familiares son de herencia mendeliana. Se estima que aproximadamente el 20% de todos los casos de DFT son de herencia autosómica dominante¹³, y en ellos, la aparición de los síntomas comienza a una edad más temprana en comparación con los casos esporádicos, siendo la edad media de inicio de 49,5 años⁶.

El hecho de que sea frecuente la coexistencia de antecedentes familiares de otras enfermedades neurológicas degenerativas (p.e. ELA) y de trastornos psiquiátricos⁹ se explica por el solapamiento genético entre estas entidades¹³.

a. C9orf72

Las mutaciones asociadas al gen *Chromosome 9 Open Reading Frame 72* (C9ORF72) son la causa más frecuente de DFT genética. Este gen se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 9 y su mutación consiste en la expansión del hexanucleótido GGGGCC, que ocasiona un efecto deletéreo tanto por ganancia como por pérdida de función. La ganancia de función tóxica determina la acumulación de ARN tóxico y de dipéptidos de repetición (*dipeptide repeat proteins, DRPs*), los cuales se unen a proteínas de unión al ARN (*RBPs*) e interfieren en varios procesos, como el transporte núcleo-citoplasma¹⁷. Por otra parte, la pérdida de función conduce a una disminución de la proteína C9orf72, a una alteración de los endosomas, lisosomas y de la autofagia y a un defecto en la eliminación de agregados de proteínas y organelas dañadas¹⁸, lo que contribuye a la neurodegeneración.

b. GRN

La mutación en el gen GRN, localizado en el cromosoma 17, produce una haploinsuficiencia, disminución de los niveles plasmáticos y pérdida de función de la progranulina. Esta proteína se relaciona con acciones antiinflamatorias y con la diferenciación neuronal¹⁶, por lo que su mutación promueve la neurodegeneración.

c. MAPT

El *Microtubule Associated Protein Tau* (MAPT) también se encuentra en el cromosoma 17 y fue el primero en identificarse como causa genética de DFT, en varias familias con DFT y parkinsonismo asociado al cromosoma 17. Codifica las distintas isoformas de proteína tau, la cual se encuentra implicada en la estabilización del

citoesqueleto a nivel neuronal y en el transporte axoplásmico, gracias a la formación y mantenimiento de los microtúbulos¹⁶.

2.2.4. Neuropatología

A nivel histológico, las diferentes enfermedades asociadas a espongiosis con pérdida neuronal y gliosis de los lóbulos frontales y/o temporales se denominan degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT)¹⁹. En función de la proteína que se acumula de forma predominante, se pueden distinguir tres subtipos:

a. DLFT-TDP

Esta variante se caracteriza por presentar depósitos de TDP-43 (*Transactive response DNA binding Protein of 43 kDa*) en el citoplasma, dendritas, axones y, en ocasiones, dentro del núcleo celular. Constituyen alrededor del 50% de todos los casos de DLFT¹⁹.

En función de la forma y la localización de las inclusiones se pueden distinguir varios subtipos^{1,6,20}:

- Tipo A: se caracteriza por neuritas distróficas cortas, inclusiones citoplasmáticas e inclusiones intranucleares lentiformes, en las capas corticales superficiales (figura 2A).
- Tipo B: presenta inclusiones citoplasmáticas neuronales granulares de forma difusa por la corteza, con pocas neuritas distróficas (figura 2B).
- Tipo C: predominan las neuritas distróficas largas, con pocas inclusiones citoplasmáticas (figura 2C).
- Tipo D: presenta neuritas distróficas cortas e inclusiones intranucleares lentiformes.
- Tipo E: descrita más recientemente; se presenta con inclusiones granulares finas y filamentos en el soma neuronal.

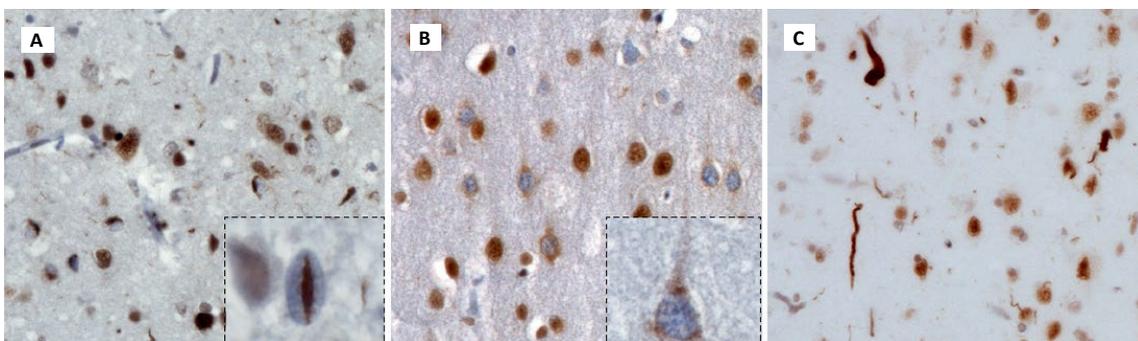


Figura 2. **A.** Tipo A - Inclusiones intranucleares lentiformes. **B.** Tipo B - Inclusiones citoplasmáticas granulares. **C.** Tipo C - Neuritas distróficas largas. (Adaptado de Grossman et al.⁶)

b. DLFT-Tau

En esta variante se encuentran depósitos de proteína tau (figura 3). Constituye aproximadamente el 45% del total de DLFT¹⁹.

A través del *splicing* alternativo del gen MAPT se pueden generar hasta seis isoformas de tau⁷, que según el número de dominios de unión a los microtúbulos se clasifican en tau de 3 y 4 repeticiones (3R y 4R). En condiciones fisiológicas, éstas se encuentran en una proporción 1:1, pero ante determinadas mutaciones esta ratio se altera, generando una mayor cantidad de una de las dos isoformas. Esto tiene como consecuencia una alteración en la unión de tau a los microtúbulos y un acúmulo de esta proteína en forma de agregados intracelulares que resulta neurotóxico²¹.

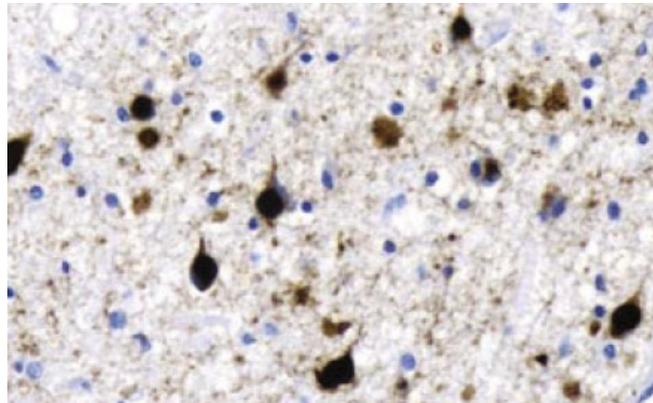


Figura 3. Inclusiones intraneuronales positivas para tau (Adaptado de Seltman et al.¹²)

c. DLFT-FUS

Se producen depósitos de la proteína FUS (*RNA-binding protein Fused in Sarcoma*), la cual se une al ADN y participa en la regulación transcripcional y en el crecimiento celular. Esta variante representa menos del 5% de las DLFT¹⁹, se asocia a una edad de inicio muy temprana de los síntomas (alrededor de los 40 años) y, en general, a ausencia de antecedentes familiares²⁰.

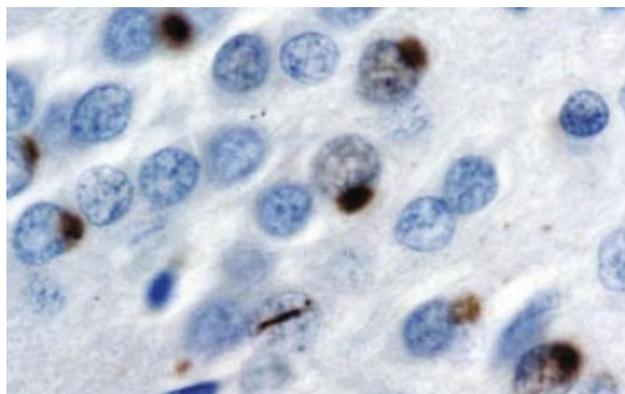


Figura 4. Inclusiones intraneuronales positivas para FUS (Adaptado de Seltman et al.¹²)

2.2.5. Biomarcadores

En las enfermedades neurodegenerativas, se pueden determinar biomarcadores tanto en sangre como en LCR. Sin embargo, los niveles en muestras de sangre periférica pueden verse influenciados por la presencia de diversas sustancias, como enzimas proteolíticas o anticuerpos, lo que puede aportar valores que no sean lo suficientemente fiables. Es por esto que actualmente las mediciones en la práctica clínica habitual se

realizan en LCR, ya que, al comunicarse directamente con el intersticio neuronal, existe una mayor concentración de moléculas⁹.

Actualmente no se dispone de marcadores biológicos específicos para la DFT. Los que se emplean en la práctica clínica son la proteína tau, el beta-amiloide ($A\beta$) para descartar EA, y los neurofilamentos de cadena ligera (NfL) como marcador inespecífico de neurodegeneración. Aunque otros biomarcadores pueden tener utilidad en el futuro, en la actualidad carecen de aplicación práctica.

a. β -amiloide

Para mejorar la capacidad de discriminación entre EA y DFT, se ha demostrado la utilidad de la medición de los péptidos $A\beta$ de 42 ($A\beta_{1-42}$) y 40 aminoácidos ($A\beta_{1-40}$). En la DFT, a diferencia de la EA, los niveles de $A\beta_{1-42}$ son normales. A su vez, en ambas entidades se observan niveles normales de $A\beta_{1-40}$. Por este motivo, el cociente $A\beta_{42/40}$ es mayor en los individuos con DFT en comparación con aquellos con EA^{6,12}.

b. NfL

La determinación de NfL es uno de los más útiles actualmente. Sus niveles se encuentran elevados en el LCR y en plasma, aunque en menor proporción en este último (1:40)⁹. La elevación de los niveles de NfL tiene una alta sensibilidad, pero baja especificidad, dado que también pueden encontrarse elevados en otras enfermedades neurodegenerativas. Por este motivo, no permiten discriminar entre la DFT y otras causas de neurodegeneración, ni entre las distintas variantes de DFT. No obstante, permite diferenciar estos pacientes de aquellos con EA en caso de encontrar niveles elevados de NfL en combinación con niveles normales de $A\beta$ ⁶. Además, pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre la DFT y trastornos psiquiátricos primarios^{9,13}, así como en la predicción de la progresión clínica en etapas prodrómicas de DFT genética en portadores asintomáticos²².

c. Tau

En los pacientes con DFT se puede encontrar una elevación de tau total (tau-t) y tau fosforilada (tau-p₁₈₁, tau-p₂₁₇ y tau-p₂₃₁). Sin embargo, dicho incremento no es tan evidente como el que se encontraría en la EA^{6,9} y no tiene utilidad clínica en la DFT.

d. TDP-43

Existen estudios que han demostrado su potencial utilidad como biomarcador, encontrando niveles aumentados tanto en plasma como en LCR, sobre todo en pacientes portadores de la mutación C9orf72⁹. Sin embargo, aún no ha demostrado suficiente evidencia para su uso en la práctica clínica.

e. Progranulina

Los niveles plasmáticos y de LCR de progranulina se encuentran disminuidos en pacientes con DFTvc y APPnf debido a mutaciones en el gen GRN, e incluso en portadores

asintomáticos de dichas mutaciones. Por tanto, puede ser de utilidad para identificar a portadores de esta mutación⁹.

f. Dipéptidos de repetición (DRPs)

Estos péptidos resultan de la mutación de C9orf72, por lo que su detección en el LCR presenta una alta especificidad. Además, se plantea que podría ser útil como marcador de la actividad de la enfermedad, ya que se han encontrado niveles particularmente elevados en portadores sintomáticos⁹.

2.2.6. *Neuroimagen*

a. Estructural

El uso de la RM es una herramienta importante para distinguir entre diferentes enfermedades neurodegenerativas, así como para descartar fenocopias u otras lesiones cerebrales (vascular, prionopatía, tumoral, hidrocefalia, etc.)^{10,22}.

En la DFT se demuestra una atrofia en las regiones cerebrales anteriores²³ (figura 5), con diferencias en el patrón de atrofia según el subtipo clínico. De esta manera, en la DFTvc hay una atrofia prefrontal bilateral, insular anterior, orbitofrontal y en el córtex del cíngulo anterior. También se ha encontrado atrofia a nivel del globo pálido, putamen y estriado. En la APPnf, la atrofia predomina en el lóbulo frontal inferior izquierdo, áreas perisilvianas izquierdas y, en particular, las áreas de Broca 44 y 45. Por último, en la DS se produce atrofia del lóbulo temporal anterior, de forma bilateral pero asimétrica y con expansión gradual hacia zonas posteriores, dando lugar así a las variantes DS-i o DS-d, según la afectación predomine del lado izquierdo o derecho, respectivamente⁹. Sin embargo, hay que tener en cuenta que, al inicio del cuadro clínico, el patrón de atrofia puede no ser muy evidente.

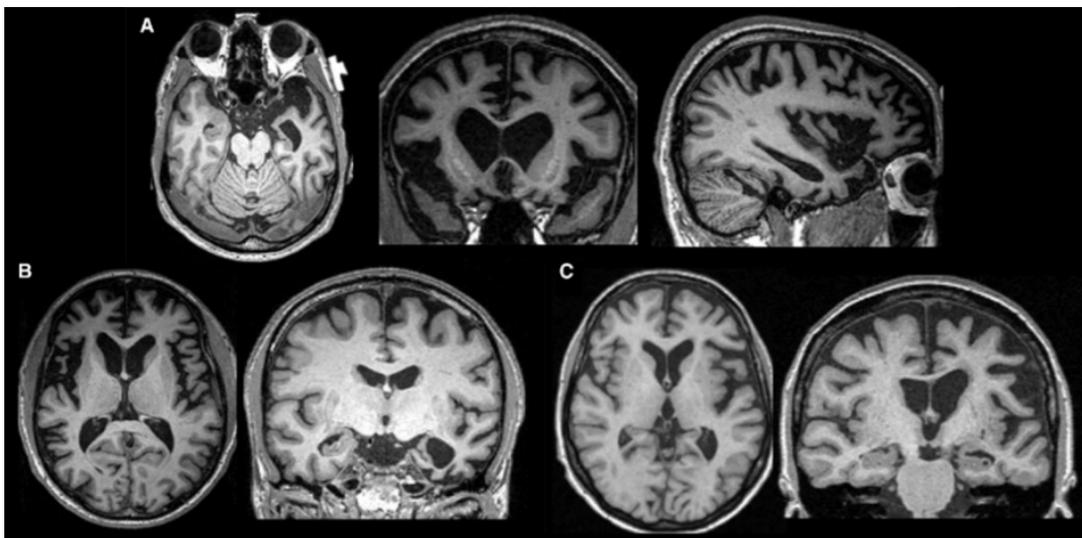


Figura 5. A. DFTvc con atrofia frontal y temporal bilateral. B. DS con atrofia temporal de predominio izquierdo. C. APPnf con atrofia perisilviana izquierda. (Adaptado de Erkinen et al.²⁴)

b. Funcional

Gracias a los estudios funcionales se ha podido demostrar una hipofunción de forma coincidente con las áreas atroficas²³. La principal prueba utilizada es la PET con fluorodesoxiglucosa (PET-FDG), siendo útil para demostrar hipometabolismo, sobre todo en casos donde la neuroimagen estructural no es concluyente²² (ver figura 6). En la DFTvc se suele encontrar afectación de las regiones frontales, en algunas ocasiones con extensión hacia lóbulos parietales y/o temporales. En la APPnf se objetiva hipometabolismo en lóbulo frontal inferior izquierdo, área perisilviana y área de Broca, pudiendo expandirse a lóbulo parietal. En la DS, se ven afectados los lóbulos temporales anteriores y región orbitofrontal. Tanto en la APPnf como en la DS pueden verse involucradas estructuras subcorticales⁹.

Además de la PET, se ha comenzado a emplear la RM funcional como una prueba secundaria para demostrar alteraciones en la conectividad de las redes neuronales¹².

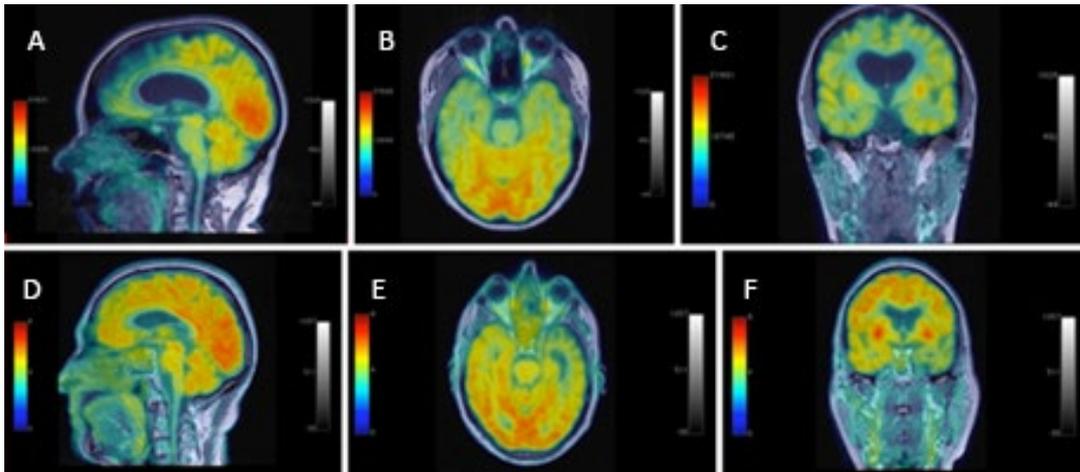


Figura 6. **A-C.** DFTvc con hipometabolismo frontal y temporal bilateral y simétrico. **D-F.** DS con hipometabolismo temporal de predominio izquierdo. (Adaptado de Hopkins et al.²⁵)

c. Molecular

Actualmente no hay marcadores moleculares específicos para la DFT. La PET-tau, inicialmente se consideró como un gran avance para diferenciar taupatías, pero no se emplea actualmente en la práctica clínica, ya que los ligandos desarrollados hasta la fecha (p.e. flortaucipir), inicialmente diseñados para identificar la patología tau de la EA, no presentan elevada afinidad para la proteína tau que se acumula en las DFT. No obstante, se están desarrollando nuevos radiotrazadores para tau y TDP-43 con resultados muy prometedores²².

La PET realizado con el compuesto B de Pittsburgh (PET-PiB) es utilizado para detectar el depósito neocortical de proteína A β , con un elevado valor predictivo negativo, de forma que cuando es negativa permite descartar la EA e inclinar el diagnóstico a favor de otras enfermedades neurodegenerativas, como la DFT. Sin embargo, un resultado positivo no diferencia si se está ante un caso de copatología o si se trata de una EA aislada²².

2.2.7. Correlación entre clínica, neuropatología, genética y neuroimagen

En la tabla 1 se muestra la correlación que existe en cuanto a la clínica, los dominios cognitivos, el síndrome asociado, la proteína acumulada, la alteración genética y el área cerebral afectada.

Tabla 1. Correlación entre las diferentes características de los fenotipos de DFT^{10,20,22,26}

	CLÍNICA	COGNICIÓN	SD. ASOCIADO	NEURO-PATOLOGÍA	GENES	ÁREA AFECTADA
DFTvc	Alt. Conducta y personalidad Descuido personal Alt. En reconocer emociones	Alt. Memoria Alt. Ejecutiva	Alt. De neurona motora (ELA)	Tau 3R o 4R	MAPT	Lóbulo frontal y temporal anterior
				TDP-43 tipo A	GRN	
				TDP-43 tipo B	C9orf72 TARDBP	
				TDP-43 tipo D	VCP	
				FUS	FUS	
APPnf	Lenguaje pobre, dificultoso y agramatical Frasas cortas	Apraxia del lenguaje Comprensión de palabras preservada Alt. Repetición Alt. Visoespacial Alt. Ejecutiva	Parkinsonismo (PSP y SCB)	TDP-43 tipo A	GRN	Lóbulo temporal izquierdo (área perisilviana)
				Tau 4R	MAPT	
DS-i	Lenguaje fluente pero repetitivo Alt. Reconocer objetos y sonidos Alt. Conducta y personalidad	Anomia Alt. Comprensión de palabras aisladas		TDP-43 tipo C	Raro	Lóbulo temporal izquierdo (anterior), amígdala
DS-d	Prosopagnosia Alt. Conducta y personalidad	Alt. Memoria Alt. Visoespacial		TDP-43 tipo C		Lóbulo temporal derecho (anterior), amígdala

2.2.8. Criterios diagnósticos

Para simplificar el diagnóstico de la DFTvc y distinguirla más fácilmente de otros tipos de demencia y trastornos psiquiátricos, se han propuesto unos criterios de consenso que permiten establecer el diagnóstico con diferentes grados de certeza: DFTvc posible, probable o definitiva (tabla 2). Los criterios diagnósticos para las diferentes variantes de las APP se exponen en las tablas 3 y 4. Todos estos criterios incluyen no sólo hallazgos clínicos, sino también genéticos, histopatológicos y de la neuroimagen.

En cuanto a los síndromes de superposición con la DFT, se utilizan los criterios de la Sociedad de Desórdenes Del Movimiento (MDS)²⁷ para el diagnóstico de PSP, los criterios de Armstrong et al.²⁸ para el SCB y los criterios de Gold Coast²⁹ para la ELA.

Tabla 2. Criterios diagnósticos de DFTvc (Adaptada de Rascovsky et al.³⁰)

DFTvc POSIBLE (3 o más)	
A.	Desinhibición conductual precoz (impulsividad, conducta socialmente inapropiada, pérdida de modales)
B.	Apatía o inercia precoz
C.	Pérdida de empatía precoz
D.	Comportamiento perseverante, compulsivo, estereotipado o ritualístico de forma precoz
E.	Cambios en la dieta (hiperoralidad, apetencia por dulces, apetencia por objetos no comestibles, aumento de consumo de tabaco o alcohol)
F.	Perfil neuropsicológico con disfunción ejecutiva y relativa conservación de memoria episódica y habilidades visoespaciales
DFTvc PROBABLE (todos)	
A.	Criterios de DFT posible
B.	Deterioro funcional significativo
C.	Atrofia (RM) o hipoperfusión/hipometabolismo (<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> -SPECT- o PET, respectivamente) en lóbulo frontal y/o temporal anterior
DFTvc DEFINITIVA (A + B/C)	
A.	Criterios de DFT posible o probable
B.	Hallazgos histopatológicos de DLFT en biopsia o autopsia
C.	Presencia de una mutación patogénica conocida

*Precoz: 3 primeros años.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de APP (Adaptado de Gorno-Tempini et al.³¹)

CRITERIOS GENERALES DE DIAGNÓSTICO DE APP	
De inclusión	Alteración del lenguaje como clínica principal Afectación de las actividades de la vida diaria causada por dicha alteración Afasia como déficit principal en las primeras fases de la enfermedad
De exclusión	El déficit se explica por otro trastorno no degenerativo del sistema nervioso La alteración cognitiva se explica por un trastorno psiquiátrico Deterioro prominente de memoria episódica, visual y visoperceptiva desde el inicio Deterioro prominente de la conducta desde el inicio

Tabla 4. Criterios diagnósticos de las variantes APP no fluente y demencia semántica (Adaptado de Gorno-Tempini et al.³¹)

	APPnf	DS
Clinicos	<p>1 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Agramatismo B. Apraxia del habla <p>2 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Alteración de comprensión de oraciones B. Preservación de comprensión de palabras C. Preservación de reconocimiento de objetos 	<p>Todos:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Alteración de nominación B. Alteración de comprensión de palabras <p>3 de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Alteración de reconocimiento de objetos B. Dislexia o disgrafía C. Preservación de repetición C. Preservación de producción del lenguaje
Neuroimagen	<p>Todos:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criterios de diagnóstico clínico B. Atrofia (RM) e hipoperfusión (SPECT) o hipometabolismo (PET) frontal e insular izquierda 	<p>Todos:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criterios de diagnóstico clínico B. Atrofia (RM) e hipoperfusión (SPECT) o hipometabolismo (PET) en lóbulo temporal anterior
Patológicos	<p>A + B/C:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Criterios de diagnóstico clínico B. Hallazgos histopatológicos de enfermedad neurodegenerativa C. Mutación patogénica conocida 	

OBJETIVOS

El objetivo principal de este Trabajo de Fin de Grado consiste en describir las características clínicas, fenotípicas, de imagen y de biomarcadores en LCR de una cohorte de pacientes con DFT, seguidos en la unidad de deterioro cognitivo del HUMV.

Asimismo, nos proponemos analizar la frecuencia de casos de origen genético y las diferentes variantes genéticas identificadas en nuestra muestra, así como estudiar sus características en comparación con los casos esporádicos.

METODOLOGÍA

Llevamos a cabo un estudio descriptivo observacional longitudinal retrospectivo de una serie de casos seguidos en la UDC del HUMV.

4.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Seleccionamos una muestra de 193 pacientes que habían sido valorados por un experto en trastornos de la cognición y conducta de la UDC y cumplían criterios diagnósticos de DFT^{30,31} u otros síndromes relacionados (PSP y SCB)^{27,28}. Todos los pacientes fueron estudiados mediante una evaluación clínica detallada, un examen neuropsicológico mediante test específicos y pruebas de imagen estructural (RM cerebral y/o TAC craneal).

4.2. PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de reclutamiento del estudio estuvo comprendido entre los años 1998 y 2023 (ambos inclusive).

4.3. RECOGIDA DE DATOS

Se recogieron las siguientes variables a partir de las historias clínicas:

- Datos demográficos: sexo, fecha de nacimiento.
- Antecedentes familiares de demencia o trastorno psiquiátrico.
- Fecha de la primera consulta en el servicio de Neurología y fecha de inicio de los síntomas.
- Datos clínicos: desinhibición, apatía, pérdida de empatía, conducta motora aberrante, alteración del apetito, alteración en la memoria para hechos recientes, síntomas de crisis convulsivas, alucinaciones o delirios.
- Datos de la exploración física: disfunción de motoneurona, tetra/paraparesia, criterios de ELA, signos de alteración del cerebelo, signos parkinsonianos.
- Resultado de la evaluación de los diferentes dominios cognitivos en la exploración neuropsicológica (memoria, lenguaje, función ejecutiva y visoespacial).
- Patrón de atrofia observado en las pruebas de neuroimagen estructural (RM o TAC) y fecha de realización de la prueba.
- Resultados de la PET-PiB, patrón de hipometabolismo observado en la PET-FDG y fecha de realización de las mismas.
- Fenotipo clínico en la visita inicial y durante el periodo de seguimiento.
- Niveles de biomarcadores en el LCR ($A\beta_{42}$, $A\beta_{40}$, cociente $A\beta_{42/40}$, t-tau, p-tau y NfL) y fecha de realización de la punción lumbar.
- Resultados del estudio de genes asociados a DFT (MAPT, GRN, expansión de C9orf72, entre otros).

Para la interpretación de los biomarcadores en el LCR se emplearon los siguientes puntos de corte:

- Ratio $A\beta_{42/40}$: normal $\geq 0,068$

- t-tau: normal ≤ 389 pg/ml
- p-tau: normal ≤ 55 pg/ml
- NfL: normal ≤ 890 pg/ml

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 193 pacientes con diagnóstico de DFTvc, APP o síndromes relacionados. Del total de la muestra, 112 (58%) fueron hombres y 81 (42%) mujeres.

La mediana de la edad de inicio de los síntomas fue de 68 años (rango 41-84 años). La mediana de edad en el momento de la primera consulta en el servicio de Neurología fue de 70 años (rango 44-85 años).

91 pacientes (47%) tenían antecedentes familiares de demencia o de trastorno psiquiátrico.

5.1. FENOTIPOS Y PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

En la figura 7 se representa la frecuencia de cada uno de los fenotipos clínicos diagnosticados en la muestra tras la visita inicial. La DFTvc fue la variante predominante, estando presente en 110 pacientes (57%), seguida de la DS con 54 pacientes (28%). 17 (9%) fueron diagnosticados de APPnf, 7 (4%) de SCB y 5 (2%) de PSP.

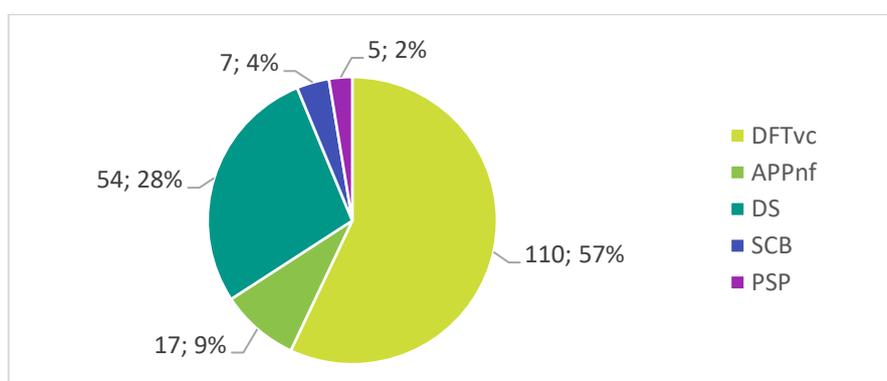


Figura 7. Fenotipos clínicos al diagnóstico

La distribución por sexo fue similar en todos los fenotipos clínicos excepto en la DFTvc, en la que se evidenció una predominancia de hombres (n=70; 64%) frente a mujeres (n=40; 36%).

En la figura 8 se pueden observar los síntomas y signos que presentaron los pacientes durante el periodo de seguimiento. Por orden de frecuencia, las manifestaciones clínicas predominantes en la muestra global fueron la alteración de la memoria para hechos recientes (n=130; 67%), la apatía (n=127; 66%) y la alteración del apetito (n=111; 58%), seguidos por la desinhibición (n=86; 45%) y la conducta motora aberrante en forma de estereotipias, coleccionismo, rituales, etc. (n=85, 44%).

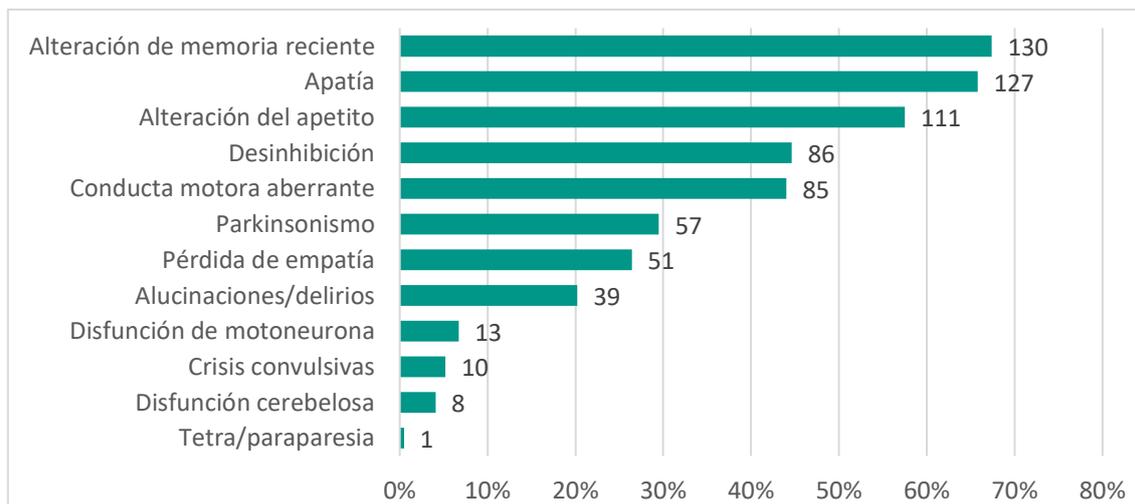


Figura 8. Síntomas y signos clínicos de la muestra global de pacientes

En la figura 9 se representan las manifestaciones clínicas presentes en cada uno de los fenotipos, por orden de frecuencia. La tabla 10 recoge los dominios cognitivos alterados en cada grupo diagnóstico según la exploración neuropsicológica.

En el grupo DFTvc las manifestaciones más frecuentes fueron la apatía (n=82; 75%), la alteración del apetito (n=73; 66%), la desinhibición (n=66; 60%) y la conducta motora aberrante (n=63; 57%). 11 pacientes (10%) con DFTvc presentaron signos de disfunción de primera y/o segunda motoneurona a lo largo del periodo de seguimiento. En el estudio neuropsicológico predominó la alteración de la memoria (n=90; 83%) y la disfunción ejecutiva (n=88; 81%).

En la APPnf, los síntomas conductuales predominantes fueron la apatía y la pérdida de empatía (n=6; 35%). 5 pacientes (29%) asociaron parkinsonismo a lo largo de la evolución. Desde el punto de vista neuropsicológico, todos los pacientes presentaron una alteración en el área del lenguaje, caracterizada por un lenguaje espontáneo hipofluente, asociado a disfunción ejecutiva en 12 pacientes (71%). Los pacientes con DS mostraron alteración del lenguaje y de la memoria semántica (n=50; 93%). La asociación con signos parkinsonianos fue menos frecuente (n=9; 17%) que en la APPnf.

Por otra parte, la apatía fue el síntoma conductual más prominente en la PSP (n=4; 80%), seguido de las alteraciones del apetito (n=2; 40%). En el caso del SCB, las alteraciones del apetito (n=3; 43%) fueron el síntoma conductual más frecuente mientras que la apatía fue infrecuente (n=1; 14%). Todos los pacientes con SCB y con PSP incluidos en nuestra muestra mostraron en la valoración cognitiva una disfunción ejecutiva y una alteración del lenguaje. Todos los pacientes con PSP y 5 (71%) de los pacientes con SCB asociaban parkinsonismo.

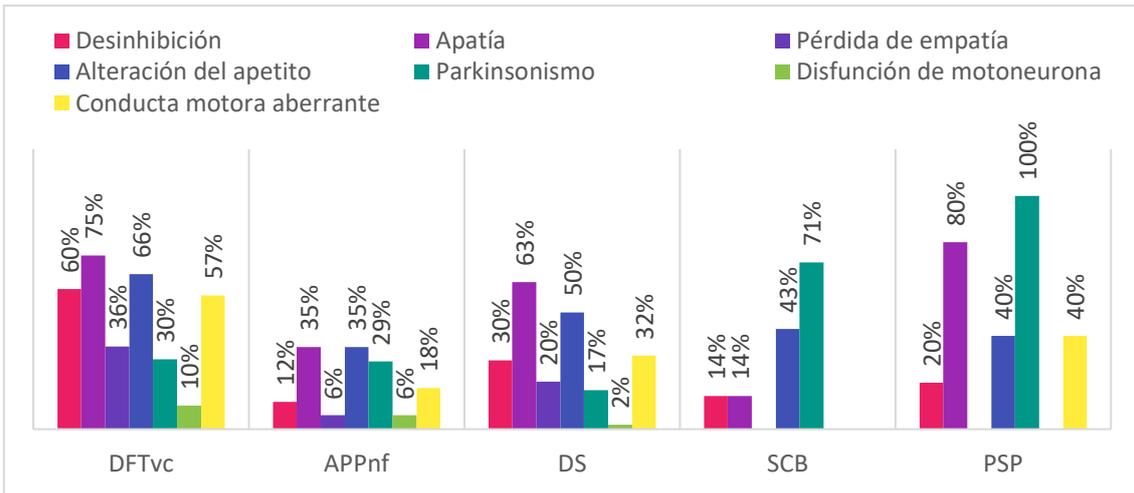


Figura 9. Síntomas y signos clínicos en función del fenotipo diagnóstico

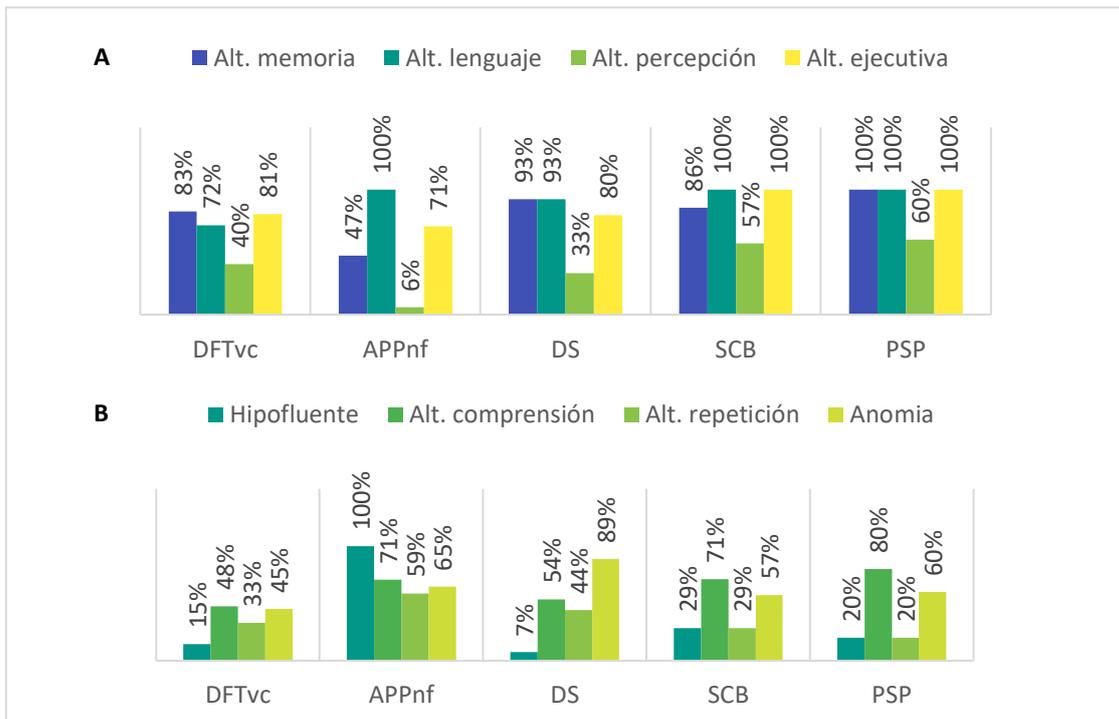


Figura 10. **A.** Dominios alterados en la exploración neuropsicológica mediante test específicos. **B.** Alteraciones en la evaluación específica del área del lenguaje

5.2. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL

175 pacientes (91%) mostraron signos de atrofia cerebral en las pruebas de imagen estructural (RM cerebral y/o TAC craneal), que se pueden clasificar en función de las regiones donde predomina la atrofia en uno de estos siete patrones: a) temporal predominante; b) frontotemporal; c) frontoparietotemporal; d) frontal predominante; e) frontoparietal; f) parietotemporal y g) parietal (véase figura 11). Además, estos patrones pueden clasificarse atendiendo a su carácter bilateral o unilateral (de predominancia izquierda o derecha).

Los patrones de atrofia más frecuentemente observados fueron, por este orden, el temporal predominante (n=64; 37%), frontotemporal (n=46; 26%) y el frontoparietotemporal (n=31; 18%).

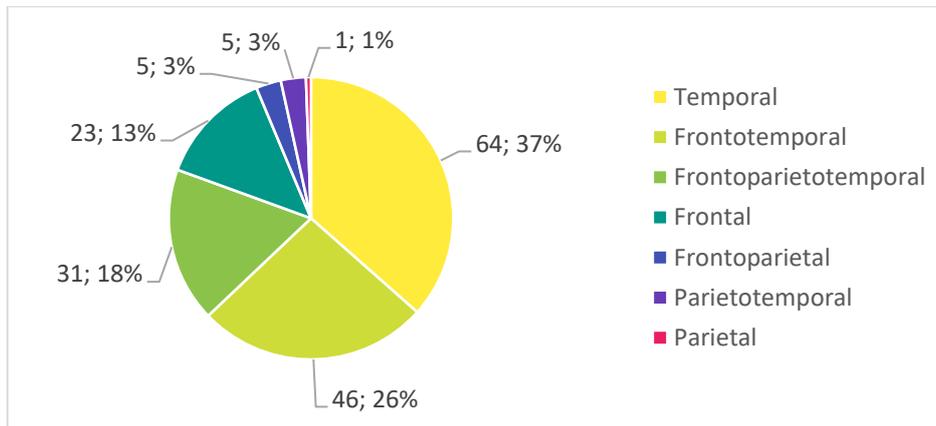


Figura 11. Patrones de atrofia de la muestra

Al analizar la frecuencia de los diferentes patrones de atrofia en función del fenotipo clínico (figura 12), observamos que en la DFTvc el patrón de atrofia más frecuente fue el frontotemporal (n=37; 38%), seguido por el frontoparietotemporal y el frontal (n=20; 20%). En la mayoría de ellos, la afectación fue bilateral. En la APPnf el patrón de atrofia más frecuente fue el frontotemporal izquierdo o el frontoparietotemporal bilateral (n=3; 23%). En la DS, casi la totalidad de los pacientes presentaban un patrón de atrofia temporal (n=44; 85%), izquierdo, derecho o bilateral, en similar proporción. El patrón de atrofia frontoparietotemporal bilateral fue el más frecuente tanto en el SCB (n=3; 43%) como en la PSP (n=2; 40%).

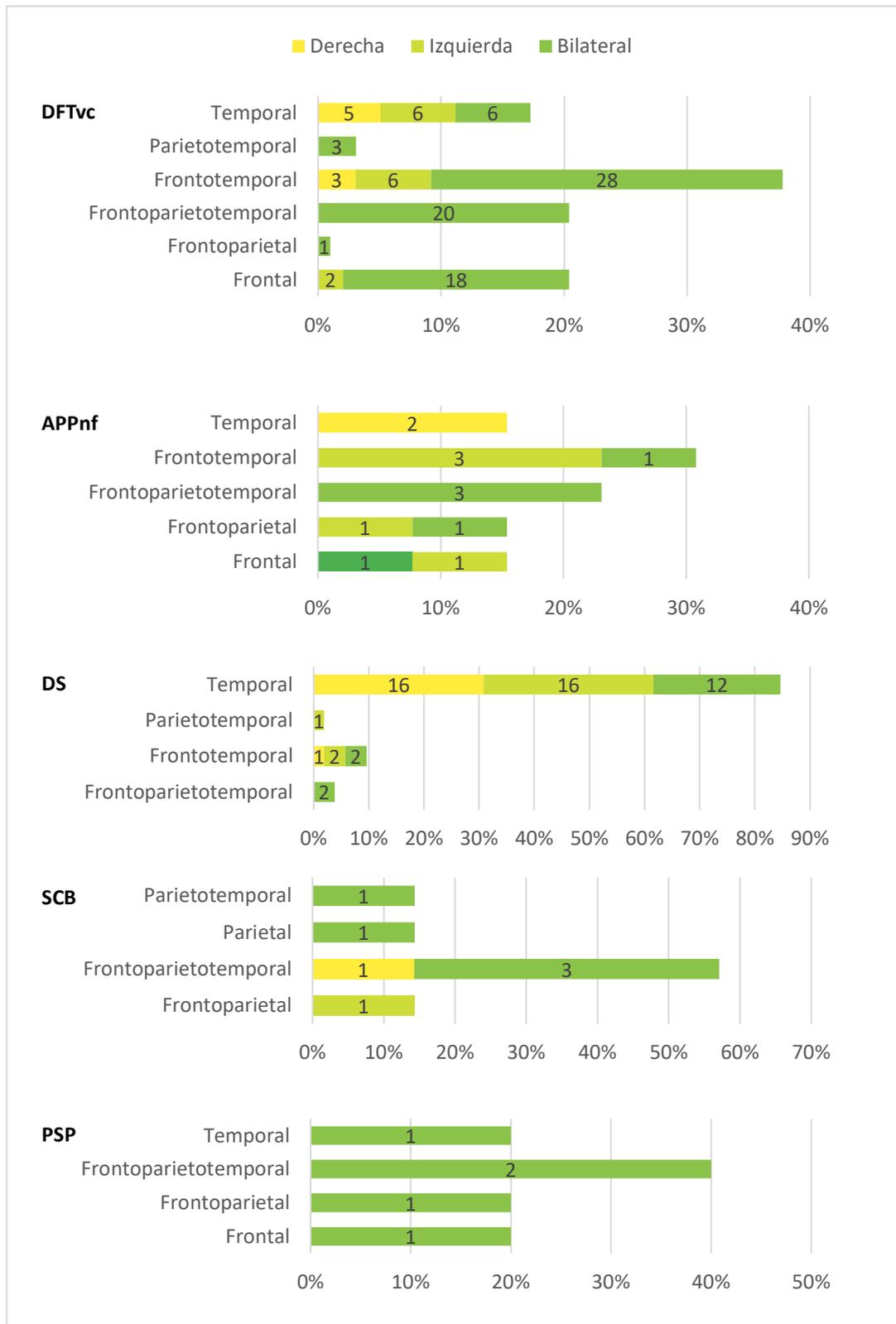


Figura 12. Patrones de atrofia según el fenotipo clínico

5.3. PRUEBAS DE NEUROIMAGEN FUNCIONAL Y MOLECULAR

Del total de la muestra, 164 individuos fueron estudiados mediante PET-FDG. En 44 (27%) no se observaron alteraciones en el metabolismo cerebral regional. 120 (73%) mostraron áreas de menor metabolismo cerebral en alguna región. De ellos, la mayoría (n=116; 97%) mostraban un patrón de hipometabolismo que involucraba a regiones frontales y/o temporales. Solo 4 pacientes (3%) mostraron un patrón hipometabolismo frontoparietal, con preservación del metabolismo en regiones temporales (véase figura 13).

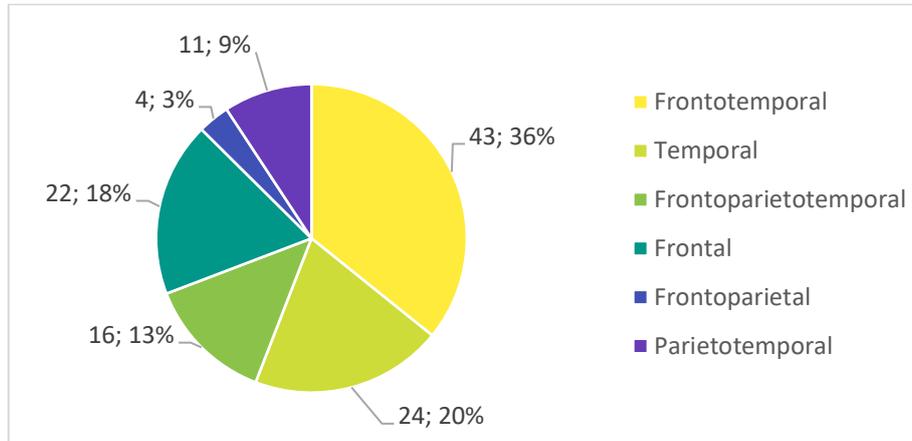


Figura 13. Patrones de hipometabolismo de la muestra

Adicionalmente, en 138 individuos se llevó a cabo una PET-PiB. De ellos, 108 (78%) presentaron un resultado negativo. En 30 individuos (22%), se evidenció depósito neocortical elevado de amiloide (PET-PiB positivo). En estos pacientes que mostraban copatología amiloide según la PET, los fenotipos más frecuentes fueron la DFTvc y la DS, estando presente en 13 pacientes (43%), en cada uno de ellos.

5.4. NIVELES DE BIOMARCADORES EN LCR

54 pacientes (28%) de nuestra muestra fueron sometidos a una punción lumbar para estudio de biomarcadores de EA (t-tau, p-tau, $A\beta_{42/40}$ y NfL). En 22 de ellos (41%), los resultados de laboratorio fueron normales. En 32 (59%), se detectaron alteraciones en alguno de los biomarcadores y, concretamente, en 15 pacientes (28%) se halló una ratio $A\beta_{42/40}$ alterada. De ellos, 5 (9%) presentaban amiloidosis aislada y 10 (19%) un patrón compatible con EA (ratio alterada y aumento de p-tau). Por otra parte, 39 individuos (72%) del total presentaban un patrón compatible con cambios patológicos no Alzheimer (*Suspected Non-Alzheimer Pathology* o SNAP), con aumento tanto de p-tau como de t-tau, sin alteración de la ratio, por lo que se descarta en estos la presencia de depósito amiloide. Véase la tabla 5.

Tabla 5. Clasificación ATN de los pacientes con biomarcadores de LCR

	Interpretación	n (%)
A+ T- N±	Amiloidosis aislada	5 (9%)
A+ T+ N±	EA (no descarta copatología)	10 (19%)
A- T± N±	Cambios patológicos no Alzheimer	39 (72%)

5.5. ESTUDIO GENÉTICO

Se realizó estudio genético en 114 (59%) individuos de la muestra, encontrándose en 9 (8%) de ellos una variante patogénica en alguno de los genes asociados a DFT. 4 pacientes mostraron una expansión del hexanucleótido GGGGCC en rango patológico en el gen C9orf72. Además, se identificaron mutaciones en el gen GRN en 3 pacientes, y en el gen MAPT en 2 pacientes (figura 14).

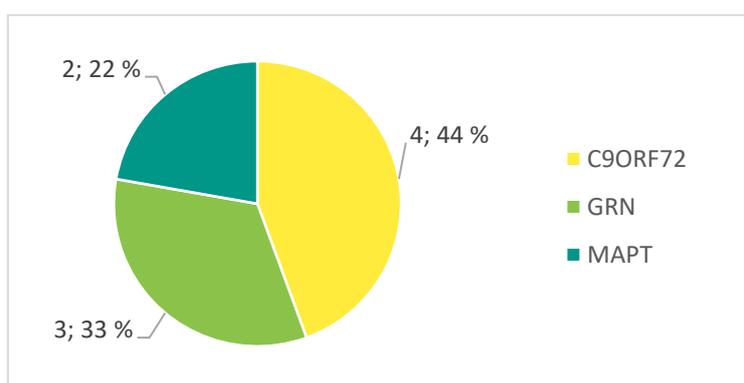


Figura 14. Mutaciones genéticas

De los 4 pacientes con mutación en el gen C9orf72, 2 presentaban un fenotipo de DFTvc y 2 de APPnf. Cada uno de los pacientes con mutación en el gen de la GRN exhibía un fenotipo diferente: DFTvc (n=1), APPnf (n=1) y DS (n=1). De los 2 pacientes con mutaciones en el gen MAPT, uno presentaba un fenotipo de DFTvc y otro de DS. Ninguno de los casos con genética confirmada mostró un fenotipo de PSP. En la figura 15 se representa la asociación genético-clínica entre las mutaciones identificadas y el fenotipo clínico correspondiente.

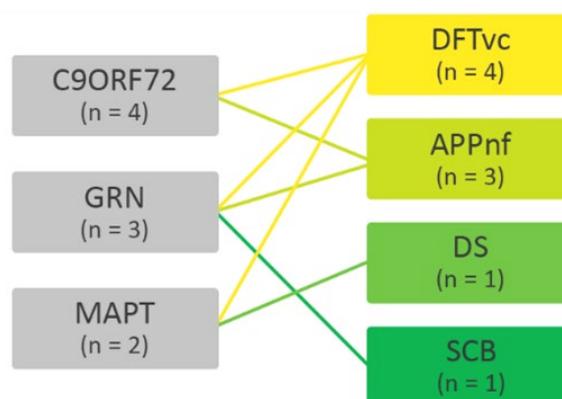


Figura 15. Relación entre genotipo y fenotipo en los casos con genética confirmada

Del total de pacientes con estudio genético, 61 (54%) eran casos con historia familiar y 53 (46%) carecían de antecedentes familiares de demencia o trastorno psiquiátrico. 2 (4%) de los casos aparentemente esporádicos resultaron tener una mutación en el gen C9orf72. Uno de ellos tenía un fenotipo DFTvc y otro una APPnf. Concretamente, se confirmó una mutación en C9orf72 en 1 paciente de 36 casos (3%) con DFTvc esporádica y en 1 de 3 pacientes con APPnf esporádicos (33%) a los que se realizó estudio genético.

Cabe mencionar que un paciente con la mutación c.709-1G>A en el gen GRN y fenotipo APPnf tenía ascendencia vasca. Además, dos pacientes con mutaciones en C9orf72 (uno con DFTvc y otro con APPnf) tenían ascendencia noruega y china, respectivamente. Ambos pacientes que presentaban la variante APPnf tenían antecedentes familiares de demencia.

Por otra parte, al comparar los 9 casos con mutaciones genéticas confirmadas con los 105 casos esporádicos, observamos que la DFTvc fue el fenotipo más frecuente en ambos grupos (n=4; 67% vs. n=70; 44%, respectivamente). Véase figura 16.

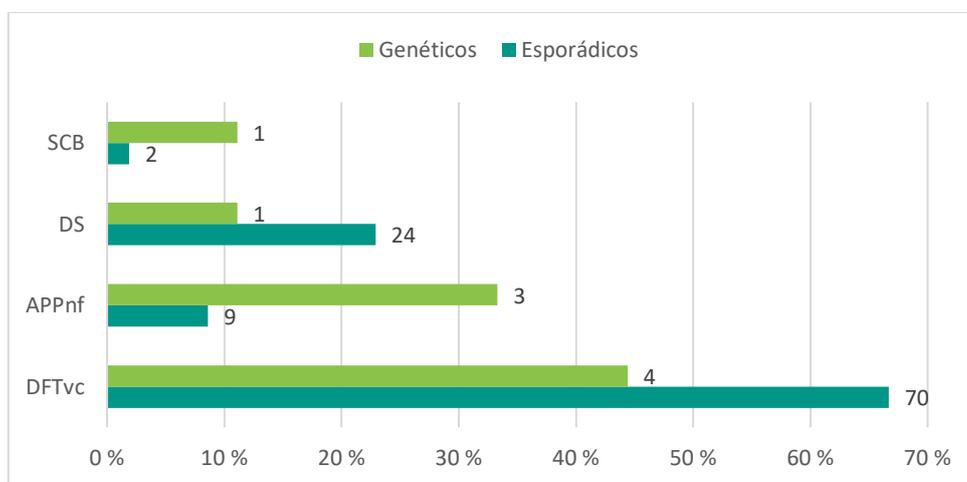


Figura 16. Frecuencia de fenotipos en pacientes con estudio genético realizado

La mediana de la edad de inicio de los síntomas en los casos genéticos fue de 62 años (rango 46-75 años), frente a los 67 años en los casos esporádicos (rango 47-84) (figura 17). La mediana de la edad en el momento de la primera consulta en el servicio de Neurología fue de 63 años (rango 46-76 años), frente a los 69 años en los casos esporádicos (rango 48-85 años).

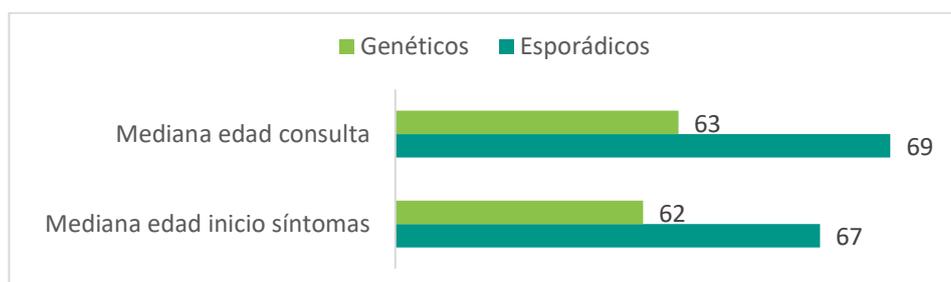


Figura 17. Edad de consulta y de inicio de síntomas en casos genéticos y esporádicos

5.6. EVOLUCIÓN DEL FENOTIPO CLÍNICO

15 pacientes (8%) del total de individuos incluidos en el estudio evolucionaron hacia un segundo fenotipo clínico del espectro de las DFT (figura 18). Concretamente, 11 (10%) de los 110 pacientes con diagnóstico inicial de DFTvc desarrollaron otro síndrome clínico con la evolución; 4 de ellos asociaron un segundo fenotipo compatible con DS, 4 un fenotipo PSP, 2 un síndrome compatible con una APPnf y 1 un SCB. Por otro lado, 4 (24%) de los 17 pacientes inicialmente diagnosticados de APPnf desarrolló un parkinsonismo atípico con la evolución; 2 de ellos cumplían criterios para SCB y 2 para PSP. De todos estos casos que presentaron un cambio en el fenotipo, 3 fueron de origen genético: 1 de DFTvc a APPnf, y los 2 casos de APPnf a SCB.

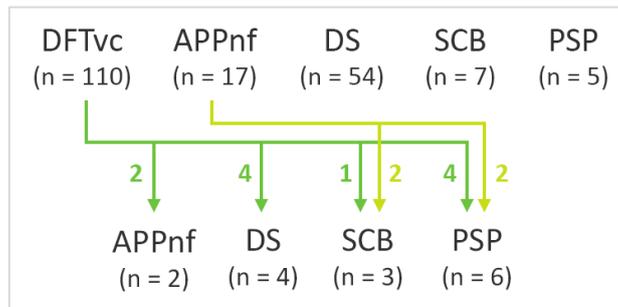


Figura 18. Evolución del fenotipo clínico

DISCUSIÓN

En este trabajo se analizaron las diferentes características clínicas de 193 pacientes seguidos en el HUMV y que cumplían criterios diagnósticos de alguna de las variantes incluidas dentro del espectro de las DFT.

En primer lugar, observamos un ligero predominio de hombres respecto a mujeres (58% vs. 42%) en la cohorte global, que se explica por una mayor frecuencia relativa de hombres (64%) en la DFTvc respecto a mujeres (36%). Esto está en consonancia con otros estudios^{5,6,24}, en los cuales se describe que en las DFT hay una distribución similar entre ambos sexos, con un predominio de hombres frente a mujeres en la variante conductual³².

En relación a la edad, se observó una mediana de inicio de los síntomas de 68 años, con una notable variabilidad que abarcó desde los 41 hasta los 84 años. Esta amplia dispersión en la edad de inicio sugiere que la DFT puede manifestarse tanto en edades preseniles como en edades más avanzadas. De hecho, aunque tradicionalmente se ha considerado como una demencia presenil, algunos estudios sugieren que su prevalencia en mayores de 65 años puede ser mayor a la esperada^{8,13}. Estos hallazgos también pueden reflejar la naturaleza progresiva y, a menudo, insidiosa de la enfermedad, lo que dificulta su identificación de forma precisa.

En concordancia con otros trabajos publicados^{12,13,20}, encontramos que 47% de los pacientes tenían antecedentes familiares, bien de demencia o bien de trastorno psiquiátrico. Esta observación es relevante por varias razones: algunos trastornos psiquiátricos y la DFT pueden compartir bases genéticas comunes; además de que algunos casos de DFT pueden ser inicialmente diagnosticados como trastornos psiquiátricos primarios de forma errónea por sus similitudes clínicas. Asimismo, los síntomas psiquiátricos podrían suponer en realidad una fase "prodrómica" de la enfermedad en algunos casos, lo que sugiere la posibilidad de la existencia de casos con enfermedades neurodegenerativas no detectadas¹³.

Con respecto a los fenotipos observados, la DFTvc fue el subtipo predominante (57%) tal y como está descrito en la literatura¹⁰. En ella, los síntomas más frecuentes fueron la desinhibición, apatía, alteración del apetito y la presencia de una conducta motora aberrante. El estudio neuropsicológico destacó, además de la disfunción ejecutiva, la alteración en el área de la memoria, objetivada en 83% de los casos. La disfunción de la memoria episódica está descrita en la DFTvc, presente hasta en un 50% de los casos según otros estudios, que sugieren una posible implicación de estructuras pertenecientes al circuito de Papez en su fisiopatología, tal y como ocurre en la EA³³. Como indican otros estudios^{10,20,26} esta variante presenta un importante solapamiento clínico, patológico y molecular con la enfermedad de la neurona motora. En nuestro trabajo, un 10% de los pacientes con DFTvc mostraron signos de disfunción de primera y/o segunda motoneurona en la exploración física, aunque ninguno de ellos cumplió criterios diagnósticos de ELA. Otros trabajos reportan que los pacientes con DFTvc asocian signos de disfunción de la motoneurona en un 20-40% y, aproximadamente, un 15% cumplen criterios de ELA^{10,34}. Es posible que menor frecuencia observada en nuestro estudio se deba al hecho de que la recogida de datos se ha realizado de forma

retrospectiva a partir de las revisiones clínicas, por lo que no podemos asegurar que se haya explorado la presencia de signos de motoneurona de forma sistemática en todos los casos.

La DS, el segundo síndrome en frecuencia de nuestra muestra, se caracterizó por una afectación en el lóbulo temporal, siendo bilateral o izquierda en la mayoría de los casos. Se observó una alta frecuencia de síntomas conductuales asociados, predominando la apatía (63%) sobre la desinhibición (30%). Esto contrasta con lo mencionado por otros autores, que refieren la presencia de alteraciones conductuales en fases avanzadas de DS, pero con predominio de la desinhibición¹⁰.

En la APPnf, se observó una afectación predominante del área frontotemporal bilateral o izquierda en la mayoría de los casos, lo que se traduce en la clínica en una dificultad para la emisión del lenguaje, al verse involucrada el área de Broca y regiones circundantes^{9,10}.

Basándonos en los resultados, observamos que los patrones de atrofia suelen presentar gran variabilidad y muchas veces se superponen entre los diferentes fenotipos clínicos, por lo que por sí misma, la prueba de neuroimagen estructural no sería suficiente para diferenciar entre estas variantes. Por este motivo, es importante resaltar la utilidad de otras pruebas complementarias como la neuroimagen funcional, molecular y el estudio de biomarcadores en el diagnóstico de la DFT. Los patrones de hipometabolismo cerebral identificados en la PET-FDG en nuestro estudio han mostrado concordancia con los patrones de atrofia, lo que implica que en casos donde los resultados de la neuroimagen estructural no sean concluyentes, especialmente en etapas tempranas de la enfermedad, se convierte en una prueba fundamental para poner de manifiesto los cambios metabólicos y funcionales, mejorando significativamente la precisión diagnóstica. Por otra parte, en la neuroimagen molecular, hemos comprobado que los marcadores de amiloide suelen ser negativos en la DFT. Esta característica resulta útil para diferenciar entre la DFT y la EA en casos de diagnóstico dudoso²³. Sin embargo, también permite establecer la presencia de copatología, lo cual tiene implicaciones significativas en el pronóstico y el manejo terapéutico de los pacientes.

En relación con el estudio del LCR, tras analizar los resultados de los biomarcadores en la muestra (ratio $A\beta_{42/40}$, p-tau y t-tau) hemos observado que un 28% de pacientes se pueden considerar parte del *continuum* de la EA, sin embargo, en un 72% se puede descartar copatología amiloide. Esto subraya la importancia de este estudio, ya que a pesar de que enfrenta desafíos significativos debido a la falta de biomarcadores específicos para la DFT⁹, tiene utilidad para el diagnóstico diferencial. Por lo tanto, investigaciones adicionales que puedan identificar biomarcadores específicos para la DFT podrían suponer un impacto considerable en el diagnóstico temprano, el seguimiento de la progresión de la enfermedad y la comprensión de los procesos patológicos subyacentes, además de facilitar la identificación de nuevas dianas terapéuticas en el futuro.

Además, en 9 individuos (8%) de los 114 sometidos a estudio genético se identificó una variante patogénica en alguno de los genes asociados a DFT. En estos

pacientes la edad de inicio de la enfermedad ocurrió en la mayoría de los casos antes de los 65 años. Es decir, los casos genéticos presentaron un inicio más temprano de los síntomas que los casos esporádicos (mediana de la edad de inicio en la muestra global: 68 años), tal y como describen otros autores⁶. Asimismo, 7 de los 9 pacientes presentaban antecedentes familiares, lo que apoya la importancia de realizar una buena historia familiar y un árbol genealógico detallado para orientar el diagnóstico genético de estos pacientes.

Las variantes patogénicas más frecuentes de nuestra muestra fueron las que afectaban al gen C9orf72, en primer lugar, seguidas de las mutaciones en el gen GRN y, en tercer lugar, de las asociadas al gen MAPT, tal y como está descrito en la literatura¹⁶. La mutación del gen C9orf72, consistente en la expansión del hexanucleótido GGGGCC en el primer intrón del gen, se asoció en el 50% de casos a un fenotipo DFTvc (n=2), lo cual está en consonancia con investigaciones anteriores^{6,9,10,20}. Sin embargo, también se encontró en 2 pacientes con APPnf, lo cual es llamativo dado que la asociación con APP es infrecuente en las expansiones de este gen, según la literatura¹⁰. La segunda mutación más frecuente afectó al gen GRN, asociándose con la DFTvc, APPnf y con el SCB. Finalmente, se identificó una mutación en el gen MAPT en un paciente con DFTvc y otro con DS. Desde el punto de vista anatomopatológico, las mutaciones de MAPT se asocian a DLFT-tau (taupatías), lo que explicaría su relación con los síndromes parkinsonianos atípicos en nuestra muestra. Es importante destacar que estos 3 genes son los más frecuentemente mencionados por otros autores como los más prevalentes en los estudios sobre DFT^{9,16}.

Por otra parte, en uno de los pacientes a los que se le realizó el estudio genético y que fue diagnosticado de APPnf, se encontró la mutación c.709-1G>A en el gen GRN. Resulta interesante que en el año 2008 otros autores describieron esta mutación en varias familias vascas (hecho que coincide con los orígenes demográficos de nuestro paciente) con depósitos de TDP-43 tipo A³⁵.

Destacar, por otra parte, que dos de los casos con mutaciones en C9orf72 no mostraban antecedentes familiares, es decir, eran casos aparentemente esporádicos. Concretamente, se confirmó una mutación en C9orf72 en 1 paciente de 36 casos (3%) con DFTvc esporádica y en 1 de 3 pacientes con APPnf esporádicos (33%) a los que se realizó estudio genético. La literatura recoge que las mutaciones de C9orf72 pueden explicar hasta un 6% de los casos de DFTvc aparentemente esporádicos, un porcentaje ligeramente superior al hallado en nuestra muestra. Nuestros resultados apoyan que en estudio genético de pacientes con DFTvc puede estar indicado, independientemente de que exista o no historia familiar con patrón de herencia autosómica dominante. En el caso de los pacientes con APP, la recomendación es individualizar en cada caso y realizar estudio genético solo si existe sospecha por la historia familiar^{36,37}. Es importante que en el estudio genético se especifique la necesidad de realizar análisis dirigidos a la expansión de C9orf72 y no solo estudios de secuenciación exómica masiva de paneles de genes de DFT, ya que con estos la expansión no es detectable. En la actualidad, se están realizando ensayos clínicos con oligonucleótidos antisentido y otras estrategias basadas en terapia génica para pacientes con mutaciones en los genes C9orf72 y GRN^{22,34}, lo que abre una nueva ventana de oportunidad en el tratamiento de estos

pacientes y obliga a realizar una adecuada identificación y asesoramiento genético de estos casos.

Finalmente, se ha observado que 11 pacientes (10%) diagnosticados de DFTvc y 4 (24%) diagnosticados de APPnf, presentaron una evolución fenotípica durante el seguimiento. Estos cambios fenotípicos traducen probablemente la progresión de la patología molecular a diferentes áreas cerebrales y subraya la complejidad clínica y patológica de esta enfermedad.

Como fortaleza de este trabajo, se encuentra en primer lugar el amplio periodo de reclutamiento de una muestra atendida en una unidad especializada. Al ser un estudio longitudinal se pudo analizar la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo. Además, se ha realizado una evaluación clínica detallada de los resultados de las pruebas neuropsicológicas, pruebas de imagen estructural y funcional, estudio de biomarcadores y estudio genético, lo que aporta mayor valor al estudio.

Como limitaciones del estudio, en primer lugar, hay que tener en cuenta que la recogida de datos se ha realizado de forma retrospectiva lo que puede conducir a un sesgo de información. Por otra parte, debemos mencionar que debido al tamaño limitado de la muestra de casos genéticos no es posible realizar comparaciones estadísticas entre estos y los casos esporádicos.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio proporciona una descripción detallada de las características fenotípicas y genéticas de una cohorte de pacientes con DFT y síndromes relacionados atendidos en una unidad especializada de un hospital terciario. Nuestros resultados muestran una predominancia de la variante conductual de la DFT en hombres, lo que está descrito en la literatura y sugiere posibles implicaciones del sexo en la patogénesis de esta enfermedad. Por otra parte, la amplia dispersión en la edad de inicio de los síntomas que encontramos pone de manifiesto que las DFT pueden presentarse no solo en edades preseniles sino también a edades más avanzadas, lo que resalta la importancia de pensar en este diagnóstico cuando existe clínica sugestiva con independencia de la edad de presentación. Por otra parte, la gran heterogeneidad en la presentación clínica y el solapamiento de síntomas con otras entidades supone un desafío diagnóstico y podría contribuir al retraso en la correcta identificación de la enfermedad. Esto recalca la importancia de llevar a cabo una evaluación clínica exhaustiva para evitar diagnósticos erróneos. Un porcentaje de pacientes de nuestra muestra evolucionaron hacia un segundo fenotipo clínico, lo que enfatiza la importancia de realizar una adecuada exploración clínica, evaluando no solo aspectos cognitivo-conductuales sino posibles síntomas motores que se asocien durante la evolución.

El elevado porcentaje de pacientes con antecedentes familiares de demencia o trastornos psiquiátricos destaca la importancia de la carga genética en la etiología de la enfermedad y resalta la necesidad de considerar estos antecedentes en el proceso diagnóstico. En nuestra muestra, hemos identificado nueve casos de causa genética, debidos a variantes patogénicas en los genes C9orf72, GRN y MAPT, por este orden de frecuencia. En la actualidad, se está investigando acerca de nuevas estrategias terapéuticas en pacientes y portadores asintomáticos de mutaciones en los genes C9orf72 y GRN^{22,34}, lo que abre una nueva ventana de oportunidad en el tratamiento de estos pacientes. Identificar correctamente los casos genéticos es, por tanto, de capital importancia. Dos de los pacientes de nuestra muestra (4%) que eran casos de DFT aparentemente esporádicos, resultaron tener una mutación en el gen C9orf72. En la literatura se describe que esto ocurre en un 6% de los casos^{36,37}. Esto destaca la importancia de plantear estudio genético en todos los individuos con este diagnóstico, incluso en ausencia de historia familiar.

En resumen, este estudio destaca la complejidad clínica y genética de la DFT, así como los desafíos diagnósticos asociados con el solapamiento entre las diferentes variantes de la enfermedad y los síndromes relacionados. Por este motivo, se necesitan estudios longitudinales con muestras amplias y tiempo de seguimiento prolongado, que contribuyan a mejorar el conocimiento de la biología e historia natural de la enfermedad, desarrollar biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz e investigar potenciales dianas terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a mis tutores, Marta y Eloy, por toda la ayuda que me han brindado para poder realizar este TFG. Gracias por estar siempre dispuestos a resolver mis dudas, por transmitirme sus consejos y conocimientos, y por ser un ejemplo a seguir.

También agradezco a los profesores de la universidad, por compartir todos sus conocimientos, experiencias y por su dedicación a la hora de formarnos como futuros profesionales.

Gracias a mi familia, especialmente a mi madre, por su apoyo incondicional, por siempre creer en mí y por ser una gran influencia en mi vida. Guille, gracias por haberme apoyado desde el primer momento que decidí embarcarme nuevamente en el camino del aprendizaje, por haber estado a mi lado en cada paso de este proceso y ayudarme en los momentos más difíciles.

Finalmente, quiero agradecer a mis amigos, que han estado ahí para escucharme, aconsejarme y motivarme en todo momento. Ana, gracias por todo lo que hemos compartido durante estos años y haber sido como una hermana para mí.

Muchas gracias a todos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zarranz J. Neurología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2018.
2. OMS. Demencia. 2023.
3. OMS. Global action plan on the public health response to dementia 2017 - 2025. 2017.
4. Jameson L, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de Medicina Interna. 20ª ed. McGraw-Hill; 2018.
5. Toribio-Díaz ME, Morera-Guitart J. Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. REV NEUROL. 2008;47(11).
6. Grossman M, Seeley WW, Boxer AL, Hillis AE, Knopman DS, Ljubenov PA, et al. Frontotemporal lobar degeneration. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1).
7. Rozman C, Cardellach F. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 19ª ed. Vol. II. Barcelona: Elsevier España; 2020. 1434-1435 p.
8. Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Biomarkers: a new approach to behavioural variant frontotemporal dementia. Neurologia. 2015;30(1):50-61.
9. Antonioni A, Raho EM, Lopriore P, Pace AP, Latino RR, Assogna M, et al. Frontotemporal Dementia, Where Do We Stand? A Narrative Review. Int J Mol Sci. 2023;24(14).
10. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: A clinical approach. Semin Neurol. 2014;34(2):189-201.
11. Carmona-Abellán M, Luquin M, Lamet I, Pujol Giménez N, Esteve-Belloch P, Rivero M. Perfil neuropsicológico de la degeneración lobar frontotemporal. An Sist Sanit Navar. 2015;38(1).
12. Seltman R, Matthews B. Frontotemporal Lobar Degeneration. Epidemiology, Pathology, Diagnosis and Management. CNS Drugs. 2012;26(10):841-70.
13. Cruzado L, Custodio N, Montesinos R, Lanata S. Demencia frontotemporal – variante conductual como diagnóstico diferencial de trastornos psiquiátricos primarios. Rev Neuropsiquiatr. 2021;84(3):183-204.
14. Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Munoz D. The Diagnosis and Course of Frontotemporal Dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2007;21(2):155-63.
15. Malagón Gómez T, Carvajal Castrillón J, Quintero Giraldo V, Yepes Paz J, José M, Arango Lopez M. Fenocopia de demencia frontotemporal-variante conductual:

- a propósito de un caso. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*. 2023;15(1):23-30.
16. Chatterjee A, Hirsch-Reinshagen V, Scott I, Cashman N, Hsiung GYR. A Systematic Review of the Genetics and Pathology of Psychosis in Frontotemporal Dementia. *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2023;29:1-10.
 17. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric presentations of C9orf72 mutation: What are the diagnostic implications for clinicians? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017;29(3):195-205.
 18. Pang W, Hu F. Cellular and physiological functions of C9ORF72 and implications for ALS/FTD. *J Neurochem*. 2021;157(3):334-50.
 19. Wang J, Wang B, Zhou T. The Advance on Frontotemporal Dementia (FTD)'s Neuropathology and Molecular Genetics. *Mediators Inflamm*. 2022;
 20. Snowden JS. Changing perspectives on frontotemporal dementia: A review. *J Neuropsychol*. 2023;17(2):211-34.
 21. Murray B, Lynch T, Farrell M. Clinicopathological features of the tauopathies The clinical picture of FTD (frontotemporal dementia), CBD (corticobasal degeneration) and PSP (progressive supranuclear palsy). *Biochem Soc Trans*. 2005;33(4).
 22. Rohrer JD, Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, Pijnenburg Y, Rohrer JD. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol*. 2022;21:258-72.
 23. Álvarez-Linera Prado J, Jiménez-Huete A. Neuroimaging in dementia. Clinical-radiological correlation. *Radiologia*. 2019;61(1):66-81.
 24. Erkkinen M, Kim M, Geschwind M. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:a033118.
 25. Hopkins S, Chan D. Key emerging issues in frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2016;263(2):407-13.
 26. Pan X, Chen X. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener*. 2013;2(1):8.
 27. Höglinger G, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs K, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement Disorders*. 2017;32(6):853-64.
 28. Armstrong M, Litvan I, Lang A, Bak T, Bhatia K, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.

29. Shefner J, Al-Chalabi A, Baker M, Cui L, de Carvalho M, Eisen A, et al. A proposal for new diagnostic criteria for ALS. *Clinical Neurophysiology*. 2020;131(8):1975-8.
30. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-77.
31. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006-14.
32. Pengo M, Alberici A, Libri I, Benussi A, Gadola Y, Ashton N, et al. Sex influences clinical phenotype in frontotemporal dementia. *Neurological Sciences*. 2022;43(9):5281-7.
33. Fernández Matarrubia M, Matías Guiu JA, Cabrera Martín MN, Moreno Ramos T, Valles Salgado M, Carreras JL, et al. Episodic Memory Dysfunction in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Clinical And FDG-PET Study. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(4):1251-64.
34. Broce IJ, Castruita PA, Yokoyama JS. Moving Toward Patient-Tailored Treatment in ALS and FTD: The Potential of Genomic Assessment as a Tool for Biological Discovery and Trial Recruitment. *Front Neurosci*. 2021;1(15):639078.
35. López de Munain A, Alzualde A, Gorostidi A, Otaegui D, Ruiz-Martínez J, Indakoetxea B, et al. Mutations in Progranulin Gene: Clinical, Pathological, and Ribonucleic Acid Expression Findings. *Biol Psychiatry*. 2008;63(10):946-52.
36. Koriath CAM, Kenny J, Ryan NS, Rohrer JD, Schott JM, Houlden H, et al. Genetic testing in dementia - utility and clinical strategies. *Nat Rev Neurol*. 2021;17:23-36.
37. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 2019;266(8):2075-86.