Capítulo 9
Degeneración frontotemporal

J. M. Manubens

Introducción

La degeneración lobar frontotemporal es la tercera causa más frecuente de demencia degenerativa cortical, después de la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad con cuerpos de Lewy.

La primera descripción clínica de pacientes con degeneración lobar frontal selectiva se atribuye a Arnold Pick en 1892. Pocos años más tarde Alois Alzheimer describió en dos de los pacientes estudiados por Pick la presencia en las neuronas corticales de inclusiones citoplasmáticas abalonadas, a las que llamó «cuerpos de Pick». De este modo, *enfermedad de Pick* pasó a ser sinónimo de demencia frontal hasta hace menos de tres décadas, en que se describieron otros tipos de demencia del lóbulo frontal con sustratos patológicos diferentes [1].

En las últimas décadas se han publicado un buen número de pacientes con demencia progresiva de tipo frontal con pérdida neuronal, gliosis y macrovacuolización, pero que, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer, en sus cerebros no hay placas ni ovillos neurofibrilares, por lo que Brun en 1987 propuso el término *demencia frontal de tipo no Alzheimer* [2].

Teniendo en cuenta que solamente un 20% de casos de demencia frontal tenían cuerpos de Pick, Neary en 1988 acuñó el término general *demencia de tipo frontal* [3].

En 1994 los grupos de Lund y Manchester, considerando que muchos de estos pacientes tenían también afectados los lóbulos temporales en su parte anterior, propusieron finalmente el término *demencia frontotemporal* [4].

Mientras algunos autores como Brun [5] sugieren clasificar los pacientes según tengan o no cuerpos de Pick, otros como Kertesz y Muñoz, teniendo en cuenta la variabilidad de los datos clínicos y neuropatológicos, proponen el término global de *complejo Pick* [1, 6].

El concepto de complejo Pick unifica los diversos síndromes clínicos y sus sustratos patológicos. Tres son los principales síndromes clínicos de este complejo: 1) la demencia frontotem-

poral «típica»; 2) la afasia progresiva primaria (incluyendo trastornos de lenguaje en forma de afasia progresiva no fluente y la demencia semántica), y 3) combinaciones de apraxia y alteraciones motoras piramidales y extrapiramidales (degeneración corticobasal) [6].

Exceptuando la historia familiar (entre un 20% y un 60% de los pacientes tienen historia familiar de demencia o enfermedad de motoneurona, en muchos casos con un patrón autosómico dominante), no se conocen otros factores de riesgo.

Los rápidos avances en la caracterización genética de estos procesos permitirán probablemente en los próximos años establecer clasificaciones definitivas [7]. El locus genético identificado con mayor frecuencia está en el cromosoma 17, a pesar de que se ha demostrado otro locus en el cromosoma 3, y recientemente en el cromosoma 9 en algunos casos de esclerosis lateral amiotrófica con demencia frontotemporal.

Epidemiología

La frecuencia de la enfermedad no está bien establecida. Algunos autores consideran que cerca de una cuarta parte de todas las demencias preseniles son de tipo frontotemporal. Muchos pacientes probablemente se diagnostican en vida como enfermedad de Alzheimer, siguiendo los criterios NINCDS-ADRDA, hasta que el estudio neuropatológico hace cambiar el diagnóstico clínico [8].

No se ha descrito un predominio en hombres o mujeres, ni en ningún grupo social o racial. La edad de inicio se sitúa en la quinta o sexta década de la vida, con una edad media de comienzo inferior a la de la enfermedad de Alzheimer, pero con un rango muy amplio, de 21 a 80 años. Su duración es variable, entre tres y 17 años, con un valor medio de unos ocho años, algo menor que la enfermedad de Alzheimer. Es más frecuente en el varón y su duración media es mucho más corta cuando se asocia a enfermedad de motoneurona [9, 19].

Hechos clínicos

Los síntomas clínicos producidos por la degeneración lobar frontotemporal pueden agruparse en tres síndromes neuroconductuales prototípicos: demencia frontotemporal, afasia progresiva no fluente y demencia semántica, a los que puede asociarse una afectación de la neurona motora.

Estos síndromes delimitan un amplio espectro de síntomas que pueden prevalecer en un determinado paciente, dependiendo de qué regiones anatómicas estén más afectadas.

La sistematización en la descripción clínica y su correlación neuropatológica se debe fundamentalmente a dos grupos de trabajo independientes, uno de ellos en el Hospital Universitario de Lund, en Suecia, y el otro en la Universidad de Manchester, en el Reino Unido. Como resultado de dos conferencias internacionales celebradas en Lund en 1986 y 1992 se publicaron unos criterios para ayudar al diagnóstico clínico y neuropatológico [4]. Posteriormente, y tras una nueva reunión de consenso, se publicó en diciembre de 1998 la hasta ahora última revisión y actualización de los criterios diagnósticos (tablas 1, 2, 3).

Tabla 1 Rasgos clínicos diagnósticos de la demencia frontotemporal. Grupos de Lund y Manchester [4]

Rasgos diagnósticos principales

- Inicio insidioso y progresión lenta.
- Pérdida temprana de la higiene y cuidado personal.
- Pérdida temprana del tacto social y del respeto a las normas.
- Signos tempranos de desinhibición: sexualidad incontrolada:
  - conductas violentas;
  - bromas inapropiadas;
  - vagabundeo continuo.
- Rigidez y falta de flexibilidad mental.
- Hiperoralidad: cambios dietéticos:
  - exceso de ingesta;
  - manías alimentarias;
  - exceso de tabaco o alcohol;
  - exploración oral de los objetos.
- Conductas estereotipadas y repetitivas: vagabundeo:
  - manierismos;
  - rituales.
- Conducta de utilización de los objetos.
- Distractibilidad, impulsividad e impersistencia.
- Pérdida temprana del *insight*.

Síntomas afectivos

- Depresión, ansiedad, sentimentalismo excesivo.
- Ideas fijas o de suicidio, delirios.
- Hipocondriasis, preocupaciones somáticas bizarras.
- Desinterés emocional: indiferencia emocional:
  - falta de empatía y simpatía;
  - apatía.
- Amimia, inercia, falta de espontaneidad.

Trastorno del habla

- Reducción progresiva del habla.
- Estereotipias del habla.
- Ecolalia y perseveración.
- Mutismo tardío.

Orientación espacial y praxias

- Conservadas.

Signos físicos

- Reflejos primitivos al inicio.
- Incontinencia precoz.
- Acinesia, rigidez y temblor tardíamente.
- Tensión arterial baja y lábil.

Datos complementarios

- EEG normal a pesar de la demencia evidente.
- Neuroimagen estructural y/o funcional:
  - anomalías frontotemporales predominantes.
- Neuropsicología: fallos intensos en los «test frontales»:
  - ausencia de amnesia importante;
  - afasia;
  - trastorno perceptivoespacial.

Datos que apoyan el diagnóstico

- Inicio antes de los 65 años.
- Historia del mismo cuadro en familiares de primer grado.
- Enfermedad de motoneurona.

Rasgos de exclusión diagnóstica

- Comienzo abrupto con un ictus.
- Traumatismo craneal inicial.
- Amnesia intensa temprana.
- Pérdida temprana de la orientación espacial.
- Apraxia grave temprana.
- Lenguaje logoclónico.
- Mioclonías.
- Defectos corticobulbares y espinales.
- Ataxia cerebelosa.
- Coreoatetosis.
- EEG notablemente patológico tempranamente.
- Defecto estructural o funcional predominantemente posterior.
- Lesiones cerebrales multifocales.
- Indicadores de trastorno inflamatorio cerebral.

Rasgos de exclusión diagnóstica relativa

- Historia típica de alcoholismo crónico.
- Hipertensión mantenida.
- Historia de enfermedad vascular (angor, claudicación).

Tabla 2 Afasia progresiva [11]

I. Rasgos esenciales para el diagnóstico:
- Inicio insidioso y progresión gradual.
- Lenguaje espontáneo no fluente con al menos una de las siguientes características: agramatismo, parafasias fonémicas, anomia.

II. Hallazgos que apoyan el diagnóstico:
- Lenguaje:
  1. Tartamudeo o apraxia oral.
  2. Repetición alterada.
  3. Alexia, agrafia.
  4. Preservación inicial del significado verbal.
  5. Mutismo tardío.
- Conducta:
  1. Preservación del rendimiento social en las fases iniciales.
  2. Cambios similares a la DFT en fases avanzadas.
- Signos físicos: reflejos arcaicos contralaterales en fases avanzadas, acinesia, rigidez, temblor.
- Exploraciones complementarias:
  1. Neuropsicología: afasia no fluente en ausencia de amnesia grave o alteración perceptiva o espacial.
  2. EEG: normal o mínimo enlentecimiento asimétrico.
  3. Neuroimagen (estructural o funcional): alteración asimétrica afectando predominantemente al hemisferio dominante (generalmente el izquierdo).

Demencia frontotemporal

Los síntomas (tabla 1) se inician generalmente antes de los 65 años, progresando de forma lenta, con rasgos que traducen la afectación del lóbulo frontal (pérdida de la higiene y cuidado personal, transgresión de las normas sociales, conducta desinhibida, a veces violenta, con sexualidad incontrolada, estereotipias y vagabundeo continuo, hiperoralidad, rigidez y falta de flexibilidad mental, distractibilidad, etc.). Al contrario de lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer, la memoria y las capacidades visuoespaciales están relativamente conservadas [9-11].

Durante la exploración el paciente puede estar desinhibido, mostrándose impulsivo y contestando rápidamente a las preguntas sin meditar la respuesta, o, por el contrario, tener un comportamiento apático, con gran lentitud o incluso negativismo. Con frecuencia estos pacientes tienen dificultades para mantener la atención, con impersistencia en sus conductas.

Cabe destacar la aparición relativamente precoz de reflejos de desinhibición frontal, como los de prensión y peribucales, y también pueden encontrarse ocasionalmente signos de liberación piramidal (Babinski).

Tras varios años de evolución, puede hacerse evidente un parkinsonismo progresivo de predominio rígido-acinético, en ocasiones con ligera alteración supranuclear de la mirada vertical o apraxia de la apertura palpebral.

En la exploración neuropsicológica se puede comprobar una alteración en la capacidad de expresión del lenguaje, con pérdida de la fluidez espontánea y concreción del mensaje, llegando en las fases avanzadas a una situación de mutismo. Son frecuentes la ecolalia y alteraciones per-

Tabla 3 Demencia semántica [11]

I. Rasgos esenciales para el diagnóstico:
   A. Inicio insidioso y progresión gradual.
   B. Alteración del lenguaje caracterizada por:
      1. Lenguaje vacío, fluente, progresivo.
      2. Pérdida del significado de las palabras, manifestado por denominación y comprensión alteradas.
      3. Parafasias semánticas.
   C. Alteración perceptiva caracterizada por:
      1. Prosopagnosia: alteración en el reconocimiento de caras familiares y/o
      2. Agnosia asociativa: alteración del reconocimiento de objetos.
   D. Conservación de la capacidad de reproducción al dibujo.
   E. Repetición de palabras conservada.
   F. Capacidad preservada de leer en voz alta y de escribir al dictado palabras con ortografía regular.

II. Hallazgos que apoyan el diagnóstico:
   A. Lenguaje:
      1. Lenguaje impulsivo.
      2. Empleo idiosincrático del lenguaje.
      3. Ausencia de parafasias fonémicas.
      4. Dislexia y disgrafia.
      5. Cálculo conservado.
   B. Conducta:
      1. Pérdida de la empatía.
      2. Visión estrecha de la vida:
   C. Signos físicos:
      1. Ausencia de reflejos arcaicos.
      2. Acinesia, rigidez y temblor.
   D. Exploraciones complementarias.
      • Neuropsicología:
        1. Alteración semántica grave con dificutlad en la compresión de los palabras y reconocimento y denominación de objetos y caras.
        2. Conservación de la sintaxis y fonología y procesamiento perceptual elemental, rendimientos espaciales y memorización del día a día.
      • EEG: normal.
      • Neuroimagen: alteración temporal anterior (simétrica o asimétrica).

severativas. Son características las alteraciones en aquellas tareas ejecutivas que requieren planificación, organización estratégica, secuenciación, abstracción y flexibilidad mental [12,13].

Excepto en los estadios finales, en que además son signos difíciles de valorar, en la demencia frontotemporal no hay agnosia visual ni alteraciones del procesamiento visuospacial. Los errores que comete el paciente en las pruebas de praxias son generalmente de omisión o de perseveración, o de dilación por defecto en la planificación, pero no por desorientación topográfica.

La memoria episódica está poco alterada. Los errores en los test de memoria corresponden sobre todo a falta de atención o a una dificultad en la evocación, mejorando notablemente cuando se aplican pruebas de reconocimiento y cuando se facilitan pistas de ayuda [13].

Afasia progresiva no fluente

En estos casos la alteración del lenguaje es el rasgo predominante al inicio de la enfermedad y durante toda la evolución, permaneciendo intactos o relativamente preservados otros aspectos cognitivos (tabla 2). Suele comenzar con tartamudeo o dificultad para pronunciar algunas palabras. Inicialmente se conserva la comprensión del significado y puede alterarse la repetición. Con la evolución el lenguaje se hace menos fluente, con dificultad para denominar objetos (anomia) y presencia de parafasias fonémicas (sustitución de una palabra por otra de sonido similar). Se asocian dificultades crecientes en la lectura y escritura.

Durante años el paciente puede desempeñar adecuadamente las actividades cotidianas y llevar una vida prácticamente normal, sin que cumpla criterios de demencia [10, 13, 14].

Demencia semántica

Se caracteriza por un trastorno grave del lenguaje con alteración en la comprensión del significado de las palabras y/o identidad de los objetos (tabla 3). Este trastorno está presente desde el inicio del proceso y durante todo el curso clínico. Se conservan intactos o relativamente preservados otros aspectos cognitivos, incluyendo la memoria autobiográfica [13, 15].

Según refiere Peña-Casanova [13], el término demencia semántica fue acuñado por Snowden en 1989 para referirse a un trastorno selectivo de la memoria semántica, con pérdida de los conceptos verbales y también no verbales. En 1992 Hodges y cols. establecieron una clara correlación con la atrofia localizada en el lóbulo temporal y definieron la afasia como de tipo progresivo pero fluente, en contraposición con la afasia progresiva no fluente. El caso publicado por Hodges tenía como sustrato patológico una enfermedad de Pick.

Destaca un lenguaje espontáneo aparentemente normal, pero puede haber pausas y circunloquios ya evidentes en las fases iniciales, debido a la falta de vocablos, con parafasias de tipo semántico (a diferencia de la afasia progresiva primaria, estos pacientes no tienen parafasias de tipo fonémico). La comprensión está bien conservada a nivel sintáctico, pero gravemente alterada a nivel léxico. La repetición de palabras aisladas está conservada, al igual que cualquier tarea que pueda realizarse sin implicación del sistema semántico (lectura-escritura de palabras regulares y logatomos), pero en cuanto se requiere la participación del sistema semántico (denominación, evocación categorial, comprensión lectora) los rendimientos disminuyen claramente [13, 15, 16].

Estos enfermos están bien orientados en persona, tiempo y espacio. El rendimiento en los test de memoria episódica puede ser adecuado, pero fracasan en pruebas de memoria verbal, y conservan mejor las vivencias recientes que las autobiográficas, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con demencia de tipo Alzheimer [17].

Demencia frontotemporal con enfermedad de la neurona motora

Los casos con enfermedad de la neurona motora cursan con amiotrofia neurógena, que asemeja a la de una enfermedad de motoneurona/ELA o la de una atrofia muscular espinal. Aunque pueden verse casos familiares, en el 80% o más de los casos es de tipo esporádico[10, 18].

La edad de presentación, generalmente entre los 50 o 60 años, es similar a la de la demencia frontotemporal y de la esclerosis lateral amiotrófica clásica. En cambio, la duración de la enfermedad (dos a tres años) es claramente inferior a la demencia frontotemporal sin afectación de neurona motora. Es aproximadamente dos veces más frecuente en el hombre que en la mujer, al igual que ocurre en la esclerosis lateral amiotrófica [19].

Casi siempre la enfermedad se inicia por los trastornos mentales, que son superponibles a los descritos previamente, aunque en ocasiones pueden aparecer los síntomas espinales simultáneamente. Los trastornos de lenguaje pueden ocurrir ya desde las fases iniciales, cursando ocasionalmente como una afasia progresiva. La afectación bulbar puede provocar disartria y parálisis bulbar progresiva [4, 10, 19].

Pueden apreciarse fasciculaciones en los músculos de brazos o piernas, con amiotrofia y debilidad, así como disartria y disfagia con amiotrofia y fasciculaciones en la lengua en las fases más avanzadas. Los reflejos osteotendinosos están exaltados y la respuesta plantar es en extensión. No suele haber espasticidad, pero aparecen precozmente reflejos de prensión patológica (*grasping*). En aquellos casos cuya evolución es más prolongada se han descrito también signos de tipo extrapiramidal en las fases más avanzadas, pero no al inicio [10, 19].

Neuroimagen

En la práctica clínica, a diferencia de lo que ocurre con otras enfermedades degenerativas, las pruebas de neuroimagen generalmente ayudan mucho a corroborar el diagnóstico de DFT, sobre todo en fases avanzadas, pero también en las fases iniciales.

Se suele observar una atrofia en los lóbulos frontales y/o en las regiones temporales anteriores (TAC, RM), o una hipoperfusión (SPECT) o hipometabolismo (PET) en esas regiones. Si se hacen estudios seriados, puede comprobarse la progresión relativamente rápida de la atrofia [20].

Estas lesiones de atrofia pueden ser más o menos simétricas, con predominio en uno u otro hemisferio, siendo posible correlacionar estos hallazgos con los síntomas clínicos predominantes.

En un estudio comparativo de los hallazgos de RM en 11 pacientes con demencia frontotemporal, nueve con parálisis supranucelar progresiva, 16 Alzheimer y 23 controles se demostró que los patrones de atrofia del cuerpo calloso son distintos entre estas entidades y los controles. Mientras que en la demencia frontotemporal se afecta fundamentalmente la parte anterior del cuerpo calloso y en la enfermedad de Alzheimer la atrofia es más llamativa en la parte posterior, en la parálisis supranuclear progresiva es más evidente la afectación en el tercio medial anterior [21].

Galton y cols. [22] han desarrollado una escala cuantitativa para valoración visual del lóbulo temporal en RM, validando su utilidad al comparar un grupo de 30 pacientes con enfermedad de Alzheimer, 17 pacientes con demencia semántica, 13 con demencia frontal y 13 controles.

Los hallazgos que aporta el SPECT cerebral [21] realizado con tecnecio permiten una diferenciación entre pacientes con demencia frontotemporal y enfermedad de Alzheimer, de modo

que aplicando un análisis discriminante es posible clasificar corrrectamente el 100% de las demencias frontales y 90% de los casos con Alzheimer.

Laboratorio (genética)

Los análisis de sangre y orina realizados de modo protocolizado en el diagnóstico diferencial de las demencias no muestran alteraciones. A pesar de que se ha comunicado la posibilidad de diferenciar la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal mediante la determinación en el líquido cefalorraquídeo de niveles de proteína tau y proteína NFL (*light neurofilament protein*), no existe por el momento ningún marcador específico [24].

Los estudios genéticos pueden demostrar la presencia de mutaciones en el cromosoma 17 en la zona correspondiente al gen tau. La relación de este cromosoma con la demencia frontotemporal se publicó en 1994 en una familia cuyos miembros afectados tenían un síndrome que cursaba con desinhibición, demencia, parkinsonismo y amiotrofia. Posteriormente se describieron otras familias con demencia frontotemporal y parkinsonismo ligadas al cromosoma 17, y se han podido demostrar varias mutaciones precisamente en el gen que regula el metabolismo de la proteína asociada al microtúbulo, la proteína tau [7, 25, 26].

La alteración en el metabolismo de esta proteína tau conduce a la formación de depósitos anómalos de agregados fibrilares en la demencia frontotemporal, al igual que en otras enfermedades degenerativas (enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal y complejo demencia-parkinsonismo de Guam).

A partir del mismo gen tau se expresan seis isoformas diferentes, tres de ellas contienen cuatro dominios de unión a microtúbulos y otras tres solamente tienen tres dominios de unión. El cerebro normal del adulto tiene niveles similares de las isoformas con tres o con cuatro dominios. Las mutaciones del gen tau conducen a que se segregen niveles anómalos de las distintas isoformas (sobreproducción de las isoformas con cuatro dominios), de tal manera que la agregación de las proteínas para formar microtúbulos se altera y se generan filamentos anormales. Por otra parte, las mutaciones que se producen en la región codificadora provocan una disminución de la capacidad de la proteína tau para interactuar con los microtúbulos [7, 25, 26].

En algunos casos de demencia frontotemporal familiar se ha descrito ligamiento con el cromosoma 3. Estos pacientes no tienen hallazgos específicos, pero podrían tener un origen familiar común, ya que se han descrito en el norte de Europa (Dinamarca, Suecia y norte de Inglaterra).

Recientemente, en un estudio dirigido a identificar marcadores genéticos para la esclerosis lateral amiotrófica en el que se han investigado 16 familias de Boston y cuatro de Chicago con dos o más miembros afectados, se ha encontrado ligamiento genético con el cromosoma 9, específicamente en el subgrupo de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica y demencia frontotemporal [27].

Un reciente avance en las posibilidades de investigar la patogénesis de las enfermedades con formación de neurofilamentos anómalos de tau es la consecución de un ratón que expresa

una de las mutaciones de tau (P301L), desarrollando las alteraciones clínicas y neuropatológicas de la demencia frontotemporal [28].

Diagnóstico y diagnóstico diferencial

Ya se mencionó previamente que muchos de estos pacientes se diagnostican en vida como enfermedad de Alzheimer, puesto que cumplen adecuadamente los criterios NICDS-ADRDA. No es infrecuente que por causa de los problemas de conducta o alcoholismo compulsivo sean catalogados como enfermos psiquiátricos. El diagnóstico diferencial deberá realizarse, además, con la mayoría de entidades que cursan con deterioro cognitivo o demencia [29-31].

La presencia de alteraciones predominantes en el lenguaje puede hacer sospechar inicialmente una causa tumoral o vascular, sobre todo cuando se acompañan de signos motores (paresia, acinesia, rigidez, temblor) o sensitivos (apraxia, mano alienígena). Las pruebas de neuroimagen confirman la normalidad o la presencia de atrofia cortical más o menos simétrica y más o menos localizada en región frontal y temporal (o parietal en la degeneración corticobasal) (figuras 1 a 4). Los estudios de neuroimagen funcional (SPECT y PET) pueden mostrar precozmen-

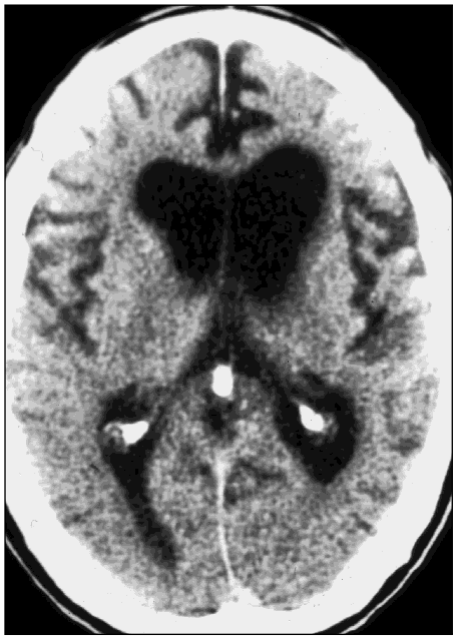

Figura 1 TAC craneal de un paciente que cursó con afasia progresiva sin demencia durante más de seis años de seguimiento. Atrofia frontal de predominio izquierdo con dilatación del asta frontal del ventrículo homolateral.

Figura 2 TAC craneal del mismo paciente en un corte más alto. Puede apreciarse la atrofia del lóbulo frontal.

Figura 3 TAC craneal de un paciente con antecedente de traumatismo craneal con lesión temporal izquierda que inicialmente se diagnosticó de demencia postraumática. La evolución fue progresiva y las imágenes sugieren una etiología degenerativa (imagen cedida por los doctores Soriano y Olier, del Hospital de Navarra).

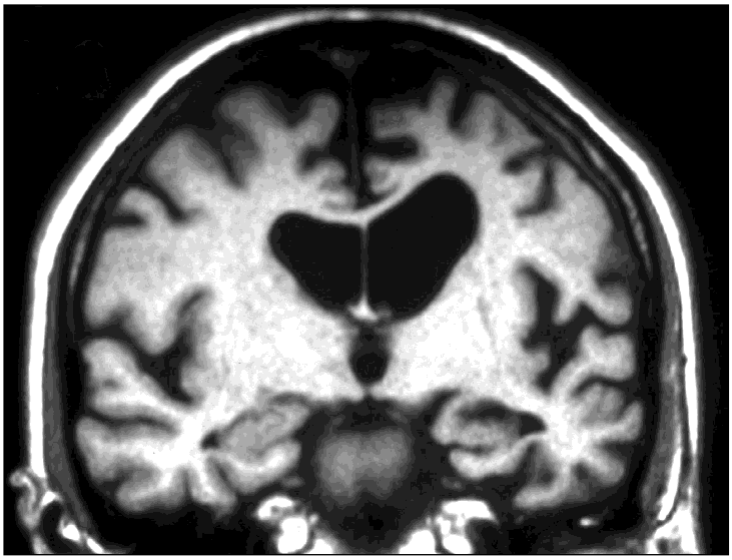

Figura 4 Resonancia magnética (corte coronal) del mismo paciente presentado en las figuras 1 y 2. Es considerable la asimetría con mayor atrofia del lóbulo temporal izquierdo con afectación del hipocampo del mismo lado.

te zonas de hipofunción de claro predominio frontal o temporal con un patrón distinto al de las fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer (figs. 5 y 6).

Las demencias debidas a lesión vascular generalmente tienen un perfil clínico diferente con evolución progresiva más escalonada. La existencia de cuadros ictales facilita el diagnóstico de la

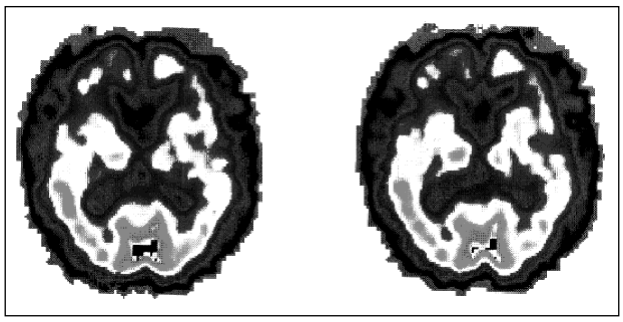

Figura 5 SPECT cerebral de un paciente con demencia frontotemporal (imágenes cedidas por los doctores J. M. Martínez Lage y J. Arbizu, de la Clínica Universitaria de Navarra).

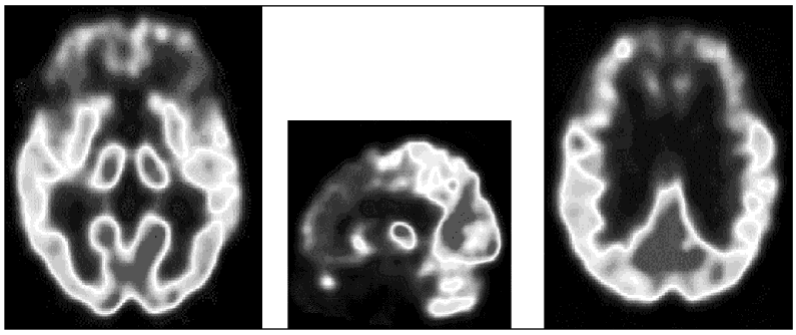

Figura 6 PET cerebral de un paciente con demencia frontotemporal (imágenes cedidas por los doctores J. M. Martínez Lage y J. Arbizu, de la Clínica Universitaria de Navarra).

etiología vascular, pero incluso en ausencia de accidentes cerebrovasculares los estudios de neuroimagen demostrarán la presencia de lesiones compatibles con infartos corticales o subcorticales, así como la coexistencia de una alteración más o menos extensa de la sustancia blanca (leucoaraiosis).

Otras demencias degenerativas pueden ser difíciles de diferenciar clínicamente de la enfermedad de Alzheimer o de la demencia frontotemporal. La demencia con cuerpos de Lewy, la parálisis supranuclear progresiva y la enfermedad de Creutzfeld-Jakob se revisan en otros capítulos de esta publicación. En todos los casos deben evaluarse adecuadamente –y a la luz de los criterios diagnósticos vigentes– los datos clínicos y de neuroimagen, así como los hallazgos neuropsicológicos y neurofisiológicos. Habitualmente el diagnóstico realizado en vida será de alta probabilidad, ya que la certeza únicamente se alcanza mediante el estudio neuropatológico.

Para realizar el diagnóstico diferencial en los pacientes con afasia progresiva es imprescindible llevar a cabo un estudio neuropsicológico detallado. En la tabla 4, reproducida de Peña Casanova y Böhm [13], se presentan los rasgos diferenciales más importantes entre la afasia progresiva no fluente, la demencia semántica y la afasia progresiva que desemboca en enfermedad de Alzheimer. En muchas ocasiones es necesario un seguimiento con estudios repetidos periódicamente para poder precisar el tipo de alteración y matizar la evolución clínica.

Recientemente se han publicado los resultados de aplicar una batería neuropsicológica fácil de administrar y sensible a la disfunción frontal [32]. Dubois y cols. estudiaron con esta *Frontal Assessment Battery* (FAB) a 24 pacientes con enfermedad de Parkinson, seis con atrofia multisis-

Tabla 4 Diagnóstico neuropsicológico en las afasias progresivas (Peña Casanova y Böhm) [13]

	Demencia semántica	Afasia progresiva no fluente	Demencia tipo Alzheimer
Lenguaje espontáneo	Fluente. Vacío Gramática +	Laborioso, pausas, telegráfico	Inicialmente normal en la mayoría
Parafasias	Semánticas	Fonológicas	Semánticas (inicio) Fonológicas (post)
Comprensión palabras	Alterada	Preservada	Preservada (inicio)
Comprensión sintaxis	Preservada	Alterada	Preservada (inicio)
Repetición	Normal (palabras aisladas)	Errores fonémicos	Preservada (generalmente)
Memoria episódica	Preservada (para hechos recientes)	Intacta	Gravemente afectada
Función frontal	Preservada (inicio)	Preservada	Frecuente: afectada
Visuoespacial y perceptivo	Preservado	Preservado	Frecuente: afectado
Conducta	Adecuada (inicio) Frontal (avanzada)	Adecuada hasta fases avanzadas	Normal en el inicio

témica, 21 con degeneración corticobasal, 47 con parálisis supranuclear progresiva, 23 con degeneración frontotemporal y 42 controles. La concordancia entre observadores fue buena (kappa: 0,87). Esta batería tiene en cuenta en su diseño la exploración de las diferentes funciones frontales, como se muestra en la tabla 5.

En esta misma dirección destaca también otra batería de test breves publicada por el grupo de Perry, Hodges y cols. [33], con mayor sensibilidad que el Mini Mental para diagnosticar demencia y con buena capacidad de discriminar demencia frontotemporal de enfermedad de Alzheimer. Estos autores estudiaron 69 pacientes con Alzheimer, 14 con demencia vascular, 29 con demencia frontotemporal, 27 demencias de otra etiología y 24 sujetos sin demencia.

En otra publicación estos mismos autores [34] comprueban la posibilidad de diferenciar con esta batería de test la variante frontal y temporal de la demencia frontotemporal en 10 pacientes con Alzheimer, cinco con la variante temporal, 10 con la forma frontal y 10 controles. Los rendimientos en memoria semántica y atención/función ejecutiva distinguen las formas frontal y temporal y ayudan claramente a diferenciar ambas del Alzheimer.

Los perfiles neuropsicológicos reflejan la distribución de las lesiones: la memoria semántica correlaciona con la lesión temporal inferolateral, mientras que la memoria episódica se afecta

Tabla 5 Batería de valoración frontal [32]

- Semejanzas (conceptualización).
- Fluidez verbal (flexibilidad mental).
- Series motoras (programación).
- Instrucciones conflictivas (interferencia).
- «Go-No Go» (control inhibitorio).
- Conducta de prensión (autonomía del entorno).

más en las lesiones localizadas en la parte temporal medial y las funciones ejecutivas en los sujetos con lesión del lóbulo frontal.

La degeneración corticobasal se caracteriza por la combinación de un parkinsonismo rigidoacinético asimétrico con trastornos neuropsicológicos que van desde la apraxia o trastornos sensitivos corticales hasta la demencia. La presencia de una mano alienígena o la demostración de mioclonías reflejas, junto a una apraxia más intensa de la que puede explicarse por el trastorno motor parkinsoniano, pone generalmente sobre la pista de este diagnóstico [35-37].

El hallazgo de alteraciones en la motilidad ocular hace sospechar una parálisis supranuclear progresiva, pero los pacientes con degeneración corticobasal con frecuencia tienen anomalías en los movimientos oculares sacádicos. De nuevo el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades solamente puede confirmarse mediante el estudio neuropatológico, ya que la expresión clínica puede ser totalmente superponible en ambas.

En todos los pacientes se debe buscar la presencia de fasciculaciones musculares o amiotrofia en la lengua y en los músculos de las extremidades. Cuando aparecen y el estudio neurofisiológico demuestra la presencia de un patrón de denervacion compatible con afectación de asta anterior, se plantea el diagnóstico de demencia frontotemporal con afectación de neurona motora. En estos casos se comprueba también la existencia de alteración atrófica frontal y parietal, sobre todo en RM, y el patrón de hipocaptación o hipofunción en el SPECT o PET, respectivamente.

Neuropatología

No existe una correlación directa entre los síndromes clínicos hasta aquí referidos y los hallazgos histopatológicos. Cada uno de los sustratos estructurales puede asociarse con cualquiera de los cuadros clínicos y las publicaciones más recientes apoyan la hipótesis propuesta por Kertesz y Muñoz [6] de unificar los diversos síndromes bajo el concepto de complejo Pick.

Lesiones macroscópicas

La atrofia lobar es la característica macroscópica más llamativa de todas las formas del complejo Pick. Mientras que en la fase inicial a través de los estudios de neuroimagen se demuestra una asimetría importante, en los estudios de autopsia en pacientes ya muy evolucionados los dos hemisferios se encuentran afectados casi por igual (fig. 7).

La demencia con cuerpos de Pick suele provocar una atrofia generalmente localizada en los lóbulos frontales (con una clara delimitación a nivel del surco prerrolándico) y temporales (fig. 8).

Las regiones corticales afectadas en la degeneración corticobasal son mucho más variables, con límites menos precisos, y suelen estar en relación con el cuadro clínico (frontal en la demencia frontal, opérculo anterior en la afasia progresiva primaria y parietal y central en la apraxia).

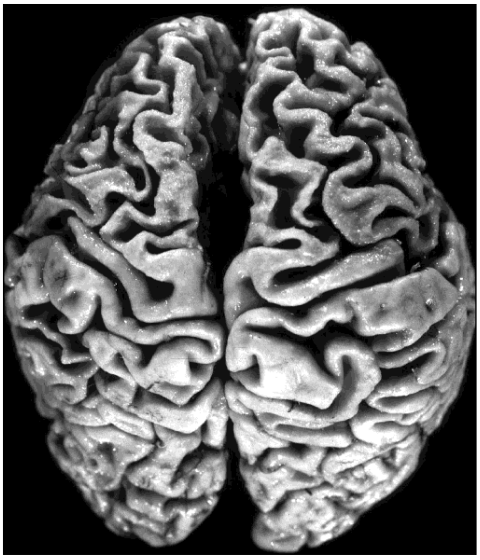

Figura 7 Atrofia frontal visible macroscópicamente.

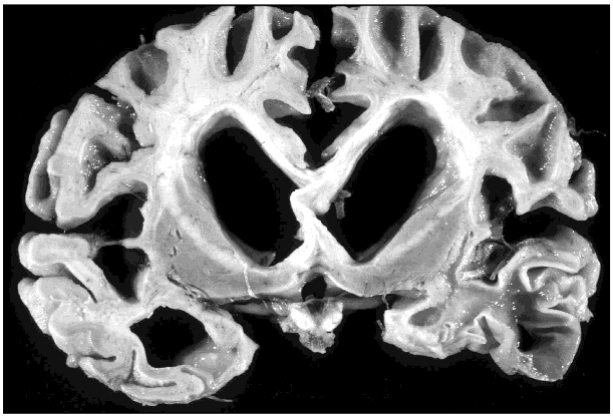

Figura 8 Atrofia temporal. En este caso existía además un antecedente traumático con lesión en lóbulo temporal izquierdo.

En la demencia con inclusiones tau y sinucleína negativas (ITSNU) y en la demencia carente de histopatología específica los hallazgos varían entre una atrofia intensa similar a la de Pick o una atrofia mínima difícil de diferenciar de la normalidad.

Lesiones microscópicas

En las zonas afectadas existe una pérdida neuronal, sobre todo en las capas superficiales con un grado mayor o menor de espongiosis y gliosis astrocítica.

Con frecuencia se aprecian neuronas acromáticas en las capas profundas de la corteza llamadas células de Pick, que pueden verse en todas las formas histológicas del complejo Pick, a diferencia de los cuerpos de Pick de localización cortical más superficial, que caracterizan a la demencia con cuerpos de Pick.

Los cuerpos de Pick son inclusiones redondeadas de gran tamaño localizadas en el interior del citoplasma neuronal que son mucho más evidentes cuando se emplean las tinciones de plata (fig. 9). Están constituidos por polímeros de proteína tau y su demostración en la capa granular de la circunvolución dentada del hipocampo es imprescindible para realizar el diagnóstico de demencia con cuerpos de Pick (figs. 10 y 11).

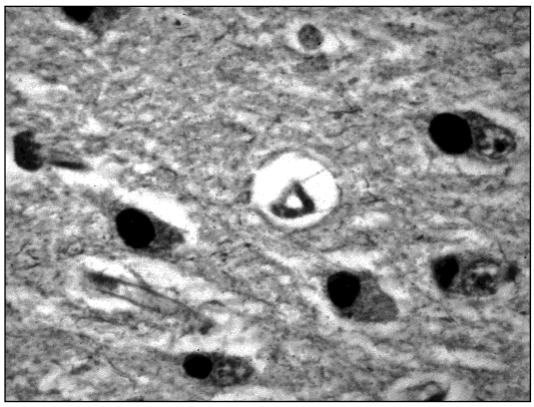

Figura 9 Cuerpos de Pick corticales. Tinción de plata que demuestra inclusiones argirófilas intraneuronales.

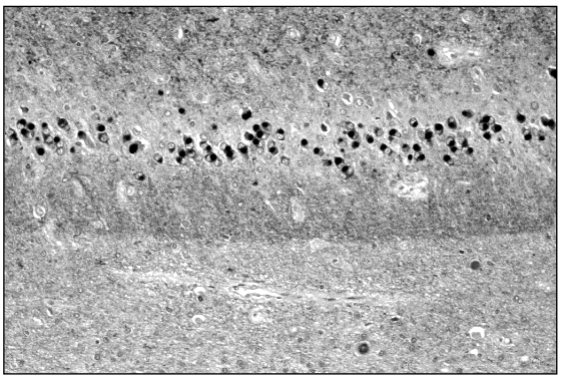

Figura 10 Capa granular del giro dentado del hipocampo. Cuerpos de Pick con tinción tau positiva.

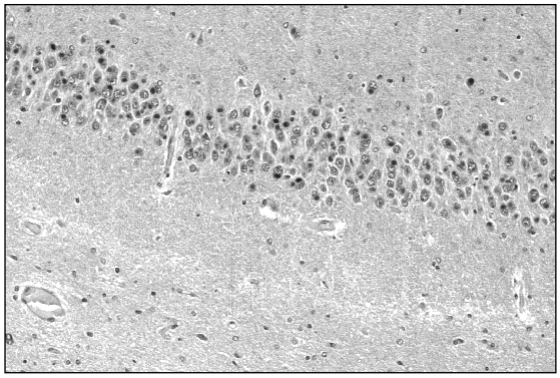

Figura 11 Capa granular del giro dentado del hipocampo. Cuerpos de Pick con tinción para ubicuitina positiva.

En contraste con la enfermedad de Alzheimer, las neuronas piramidales de las capas III y V están parcialmente preservadas y no existe una clara correlación entre el número de cuerpos de Pick y la distribución de la atrofia, por lo que no parece que éstos intervengan directamente en el mecanismo de muerte neuronal.

La degeneración corticobasal se caracteriza por la combinación de abundantes neuronas abalonadas con acromasia, es decir, apenas se tiñen con hematoxilina eosina. En contraste con los cuerpos de Pick, las inclusiones neuronales se tiñen por el método Gallyas, con el que aparecen con frecuencia como anillos paranucleares o perinucleares. Tanto las inclusiones corticales como las subcorticales carecen de ubiquitina. Las placas seniles que se observan en esta enfermedad suelen ser incompletas y formadas únicamente por procesos gliales.

La demencia con enfermedad de motoneurona muestra inclusiones tau sinucleína negativas, ubicuitinadas (ITSNU). Es esencial emplear anticuerpos frente a ubicuitina para reconocerlos, ya que son muy difíciles de identificar en tinciones ordinarias. Estas inclusiones se encuentran sobre todo en la circunvolución dentada del hipocampo, pero también en la corteza del lóbulo frontal y el cíngulo, pero no en todo el hipocampo.

Los cuerpos de inclusión basófilos se encuentran en pacientes jóvenes y no se tiñen con métodos de plata ni tampoco tienen inmunorreactividad frente a tau o frente a neurofilamentos, pero expresan cromogranina A.

Los casos definidos como demencia carente de histología específica muestran atrofia lobar que se acompaña de pérdida neuronal, espongiosis y gliosis en las capas I y II de la corteza, con o sin neuronas abalonadas [6, 38, 39] (tabla 6).

Tabla 6 Clasificación inmunohistoquímica para el diagnóstico diferencial de la demencia frontotemporal [39]

Enfermedad	Inclusiones	Topografía	Tau	Ubiquitina
Enfermedad de Pick	Cuerpos de Pick	Hipocampo y neocórtex	++	+
Degeneración corticobasal	Inclusiones	Capa II neocórtex, S. negra	++	–
Demencia tipo enf. neurona motora	Inclusiones neurona motora	Capa II neocórtex, cél. granulares hipocampo	–	++
Enfermedad de Alzheimer	Ovillos neurofibrilares neocórtex	Hipocampo	++	+
Demencia frontal	Ninguna	–	–	–

Tratamiento

Teniendo en cuenta las importantes alteraciones de las funciones intelectuales y los trastornos conductuales, el plan terapéutico deberá adaptarse a las condiciones de cada paciente y su entorno, incluyendo la valoración social, tratamiento conductual, rehabilitación cognitiva y medidas farmacológicas específicas en cada momento (para una revisión completa véase el capí-

tulo de A. Robles Bayón [40], publicado en la monografía de la revista de *Neurología* «Demencia frontotemporal»).

Las medidas de rehabilitación cognitiva consiguen mejorar la capacidad de concentrar la atención. Debe tenerse en cuenta que algunos pacientes conservan capacidades artísticas visuales y musicales que pueden emplearse en el diseño de tareas específicas. Los métodos de estimulación de la memoria implícita (juegos y habilidades conocidas por el paciente) que se mantiene indemne durante mucho tiempo han logrado mejoría de los trastornos conductuales.

Entre los fármacos que pueden emplearse en situaciones concretas cabe señalar los neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina y clozapina), que mejoran los síntomas conductuales (logorrea, deambulación excesiva, agresividad), sin empeoramiento de las alteraciones cognitivas y con efectos parkinsonizantes menores que los neurolépticos clásicos. No se han publicado datos acerca de la posible utilización en esta entidad del nuevo fármaco quetiapina, recientemente comercializado en nuestro país.

Los inhibidores de la recaptación de la serotonina (fluoxetina, sertralina y paroxetina) consiguen mejoría de los síntomas depresivos, compulsiones, glotonería y desinhibición. En general, son bien tolerados y producen su efecto sin empeorar las funciones cognitivas.

El idazoxán, antagonista de los receptores noradrenérgicos alfa$_2$, ha demostrado mejorías en la capacidad de planificación, fluidez verbal y mantenimiento de la atención.

Las anfetaminas pueden ensayarse en casos en que predomine la apatía. Otros fármacos que se han comunicado eficaces en casos aislados son la bromocriptina, pergolide, amantadine, y selegilina, por su amento de la actividad noradrenégica; no obstante, no existen estudios controlados de su eficacia, por lo que no pueden recomendarse de forma generalizada.

Finalmente, en la dirección de internet http://www.pdsg.org.uk puede encontrarse información actualizada, así como una lista de discusión para pacientes y cuidadores.

Bibliografía

1. Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's Disease and Pick Complex.* Nueva York: Wiley-Liss, 1998.
2. Brun A: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Y Neuropathology Arch Gerontol Geriatr* 1993; 6:193-208.
3. Neary D, Snowden JS, Northen B, Goulding PJ: Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51:353-361.
4. Brun A, Englund E, Gustafson L, Passant U, Mann DMA, Neary D, Snowden JS: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-418.
5. Brun A: Frontal lobe dementia revisited. *Dementia* 1993; 4:126-131.
6. Muñoz DG: Neuropatología de la demencia frontotemporal. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):2-8.
7. Oliva R: Genética de la demencia frontotemporal y alteraciones del gen *tau. Neurología* 2000; 15(supl. 1):33-37.
8. Varma AR, Snowden JS, Loyd JJ, Talbot PR, Mann DMA, Neary D: Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66:184-188.
9. Del Ser T: Clínica de la demencia frontotemporal. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):9-16.
10. Robles Bayón R: Degeneración frontotemporal. *Guías en demencia. Conceptos, criterios y recomendaciones para el estudio del paciente con demencia.* Grupo de Estudio de Neurología de la Conducta y Demencias. Barcelona: Masson, 2000; 67-75.
11. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, y cols.: Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-1554.
12. Miller BL, Boone K, Mishkin F, Swartz R, Koras N, Kushii J: Clinical and Neuropsychological features of frontotemporal dementia. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 23-32.
13. Peña-Casanova J, Böhm P: La exploración neuropsicológica en las degeneraciones frontotemporales. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):17-29.
14. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie Y, Muñoz D: The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44:2065-2072.
15. Snowden JS, Neary D, Mann DMA, Goulding PJ, Testa HJ: Progresssive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992; 31:174-183.
16. Hodges JR, Garrard P, Patterson K: Semantic dementia. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 84-104.
17. Graham KS, Hodges JR: Differentiating roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 1997; 11:77-89.
18. Mitsuyama Y: Presenile dementia with motor neuron disease. *Dementia* 1993; 4: 137-142.
19. Neary D, Mann DMA, Snowden JL: Frontotemporal dementia with motor neuron disease. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 145-158.
20. Blesa R: Neuroimagen de la demencia frontotemporal. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):30-32.

21. Yamauchi H, Fukuyama H, Nagashama Y, Katsumi Y, Hayashi T, Oyanagi C, Konishi J, Shio H: Comparison of the pattern of atrophy of the corpus callosum in frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:623-629.

22. Galton CJ, Gómez-Ansón B, Antoun N, Scheltens P, Patterson K, Graves M, Sahakian BJ, Hodges BJ: Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:165-173.

23. Charpentier P, Lavenu I, Defebvre L, Duhamel A, Lecouffe P, Pasquier F, Steinling M: Alzheimer's disease and frontotemporal dementia ate differentiated by discriminant analysis applied to 99mTc HmPAO SPECT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:661-663.

24. Rosengren L, Minthon L, Davidsson P, Blenow K, Wallin A: Cytoeskeleton proteins in CSF distinguish frontotemporal dementia from AD. *Neurology* 2000; 54:1960-1964.

25. Lynch T, Sano M, Marder KS, Bell K, Foster N, Defendini R, Sima A, Keonane C, Nygaard TG, Fahn S: Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44:1878-1884.

26. Wilhelmsen K, Lynch T, Pavlou E, Nygaard TG: Localization of desinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994; 55:1150-1165.

27. Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, y cols.: Linkage of familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21-q22. *JAMA* 2000; 284:1664-1669.

28. Lewis J, McGowan E, Rockwood J, Melrose H, Nacharaju P, van Slegtenhorst M, y cols.: Neurofibrillary tangles, amyotrophy and progressive motor disturbance in mice expressing mutant (P301L) tau protein. *Nat Genet* 2000; 25:402-405

29. Gustafson R, Brun A: Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type and its relation to other frontotemporal dementias and Alzheimer disease. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 33-46.

30. Mendez MF, Selwood A, Mastri AR, Frey WH: Pick's disease *versus* Alzheimer's disease: A comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993; 43:289-292.

31. Litvan I, Agid Y, Sastrj N, Jankovic J, Wenning GK, Goetz CG, y cols.: What are the obstacles for an accurate clinical diagnosis of Pick's disease? A clinicopathologic study. *Neurology* 1997; 49:62-69.

32. Dubois B, Slachevsky A, Litvan Y, Pillon B: The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000; 55:1621-1626.

33. Perry RJ, Hodges JR: Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer disease. *Neurology* 2000; 54:2277-2284.

34. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR: A brief cognitive test battery to defferentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55:1613-1620.

35. LeWitt PA: The movement disorders of corticobasal degeneration. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 105-119.

36. Kertesz A, Martínez-Lage P: Cognitive changes in corticobasal degeneration. En: Kertesz A, Muñoz DG (eds.): *Pick's disease and Pick complex.* Nueva York: John Wiley & Sons, 1998; 121-128.

37. Kertesz A, Martínez-Lage P, Davidson W, Muñoz DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 2000; 55:1368-1375.

38. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, Sung JH, Rustan T: Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990; 40:251-256.

39. Jackson M, Lowe J: The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 1996; 91:127-134.

40. Robles A: Demencia frontotemporal: posibilidades terapéuticas. *Neurología* 2000; 15(supl. 1):38-42.