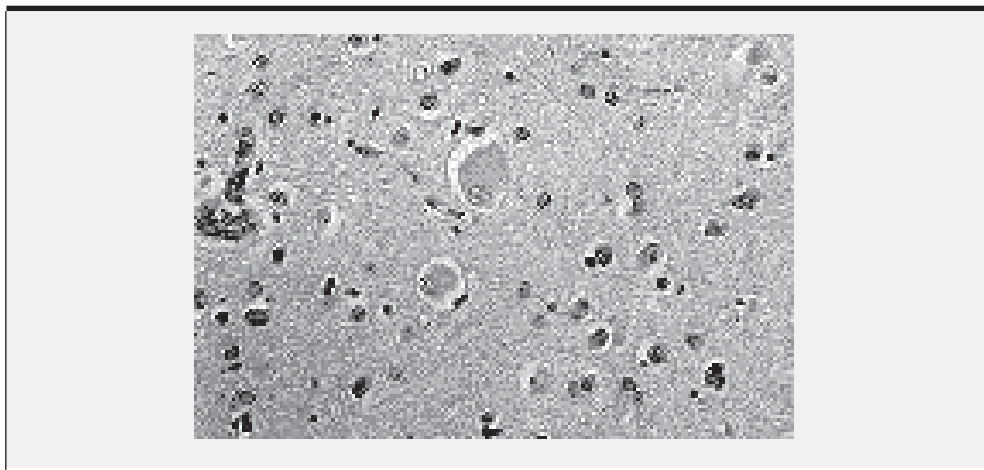


## Introducción

El término de demencia fronto-temporal (DFT) se refiere a un grupo de enfermedades neurodegenerativas en que el lóbulo frontal, la región anterior del lóbulo temporal, ganglios basales y neuronas motoras están más comprometidos que el resto del cerebro, frecuentemente de manera asimétrica. La primera descripción de las alteraciones del comportamiento resultantes de daño frontal fue hecha con el famoso caso de Phineas Gage en 1848, quien sufrió un trauma craneoencefálico con una barra de acero que lesionó su lóbulo frontal en una explosión accidental y posterior a esto presenta un cuadro clínico caracterizado por cambios en su personalidad, con irresponsabilidad, irreverencia y pérdida del respeto por las normas sociales, en palabras de sus amigos "...Gage was no longer Gage" "Gage no tiene medida". Posteriormente, entre 1882 y 1906 el neuropsiquiatra Arnold Pick describe una serie de casos de pacientes con cambios en el comportamiento y alteración del lenguaje quienes en sus autopsias presentaban marcada atrofia del lóbulo temporal y algunos con compromiso del lóbulo frontal o ambos. Más adelante, Alzheimer describe en estos pacientes cambios histopatológicos que consistían en neuronas redondas, con inclusiones citoplasmáticas a las que denominaron cuerpos de Pick en honor a quien describió por primera vez la patología. El término de enfermedad de Pick es usado para describir casos de demencia presenil con síntomas que resultan de la atrofia frontal y temporal y en que las placas y los ovillos neurofibrilares característicos de la enfermedad de Alzheimer están ausentes y los cuerpos de Pick predominan en la histopatología. Aunque se han descrito casos de enfermedad de Alzheimer en que se observan tanto las placas y los ovillos neurofibrilares como los cuerpos de Pick. Hoy día se ha visto que la mayoría de los pacientes con DFT no presenta los cuerpos de Pick descritos anteriormente. Brun en los 90 hizo una descripción más exacta de las alteraciones histopatológicas de estas demencias en donde predominaba la gliosis astrocítica, espongirosis de las capas frontales y ausencia de cuerpos de Pick en los casos típicos de DFT (Figura 1).

El término de síndrome de lóbulo frontal aparece sólo hasta mediados del siglo XX y aún más reciente es el concepto de demencia fronto-temporal. El primero en identificar la afasia progresiva primaria fue Mesulam en 1982 y es considerada como una subcategoría de la demencia frontotemporal. Lynch y Wilhelmsen en 1994 hacen por primera vez la asociación genética autosómica dominante de la DFT al cromosoma 17 ingresando esta patología al grupo de las Taupatías. La proteína Tau está asociada al microtúbulo, es codificada en el cromosoma 17 y juega un papel importante en el ensamblaje y en la estabilización de la neurona. En el adulto existen seis isoformas



**Figura 1.** Micrografía electrónica de neuronas de la neocorteza en paciente con demencia frontotemporal (NEUROBASE 2002).

de esta proteína que difieren en el número de aminoácidos que contienen cada una. Se han descrito tres tipos de Taupatías según las isoformas hiperfosforiladas (patológicas) que prevalezcan y según éstas se ha hecho la agrupación de las diferentes Taupatías. La demencia frontotemporal se ha catalogado como una Taupatia del tipo II donde prevalecen las isoformas patológicas: 2+4 hiperfosforiladas y 1 hiperfosforilada.

## Epidemiología

La DFT constituye 16 a 25% de todas las demencias, es una demencia de inicio temprano, su edad de inicio está entre los 35 y los 75 años, afecta ambos sexos por igual. Entre 20 y 40% de pacientes tienen una clara asociación genética con el cromosoma 17, con un patrón autosómico dominante. La duración de la enfermedad está en un rango entre 3 y 17 años con una duración media de 8 años. La prevalencia estimada de la demencia fronto-temporal es 10,7 por 100.000 entre los 50 a 60 años y 28 por 100.000 entre 55+/- 8 años.

## Clasificación y criterios clínicos

Se han identificado tres tipos básicos de DFT:

- Demencia frontotemporal
- Afasia primaria progresiva (demencia de Mesulam)
- Demencia semántica

Las tres entidades tienen en común su inicio insidioso, con una lenta progresión a un síndrome fronto-temporal, donde al inicio prevalece alguna de las tres entidades.

A continuación presentamos los criterios clínicos para el diagnóstico de la demencia fronto-temporal vigentes actualmente.

## **Criterios Clínicos para la degeneración Lobar Frontotemporal (FTLD)**

### **I. Demencia frontotemporal (FTP)**

Cambios de la personalidad y trastornos de la conducta social son los hallazgos dominantes al inicio y a través del curso de la enfermedad.

#### **A. Criterios principales.**

1. Inicio insidioso, progresión gradual
2. Alteración temprana de la conducta social (incongruentes, con comportamientos premórbidos del paciente)
  - a. Declinamiento en las costumbres y decoro
  - b. Actividad antisocial y desinhibición verbal, física y sexual.
3. Deterioro temprano de la conducta personal
  - a. Inactividad, pasividad, logorrea, hipersexualidad
4. Apatía temprana
5. Pérdida temprana de la introspección

#### **B. Criterios de soporte**

1. Conducta
  - a. Deterioro en la higiene personal
  - b. Rigidez mental (incapacidad para adaptarse a nuevas circunstancias y puntos de vista).
  - c. Distractibilidad e impersistencia
  - d. Hiperoralidad
  - e. Perseverancia, comportamientos estereotipados
  - f. Utilización conductual (repetido uso de objetos que son irrelevantes a las tareas que realiza).
2. Habla y lenguaje
  - a. Alteración en la producción del lenguaje de la conversación).
  - b. Estereotipia (repetición habitual de palabras o frases).
  - c. Ecolalia
  - d. Perseveración
  - e. Mutismo
3. Signos físicos
  - a. Reflejos “primitivos”
  - b. Incontinencia
  - c. Aquinesia, temblor y rigidez
4. Estudios
  - a. Neuropsicología: deterioro en la ejecución de las tareas frontales, en la ausencia de severa amnesia, afasia o alteraciones percepto-espaciales

- b. Electroencefalografía: normal
- c. Neuroimágenes: anormalidades predominante frontales y/o temporal anterior.

## II. **Afasia progresiva no fluida**

### A. **Criterios principales**

1. Inicio insidioso, progresión gradual
2. No fluidez en el lenguaje espontáneo con por lo menos uno de los siguientes:
  - a. Agramatismo (omisión o uso incorrecto de artículos, preposiciones y derivaciones).
  - b. Parafasias fonéticas

### B. **Criterios de soporte**

1. Habla y lenguaje
  - a. Apraxia oral o tartamudeo
  - b. Deterioro en la repetición
  - c. Alexia, agrafia
  - d. Comprensión de las palabras preservada
  - e. Mutismo tardío
2. Conducta
  - a. Preservación en el inicio de la destreza social
  - b. Desarrollo tardío de DFT
3. Signos físicos
  - a. Reflejos contralaterales “primitivos”
  - b. Aquinesia, temblor y rigidez
4. Estudios
  - a. Neuropsicología: Afasia no fluida en ausencia de amnesia severa o alteración percepto-espacial
  - b. EEG: normal o enlentecimiento asimétrico
  - c. Neuroimágenes: anormalidades asimétricas en el hemisferio

## III. **Afasia semántica**

Deterioro en la comprensión del significado de las palabras y/o de la identidad del objeto, lo cual es el hallazgo dominante al inicio y en el curso de la enfermedad.

### A. **Criterios principales**

1. Inicio insidioso, progresión gradual
2. Lenguaje alterado
  - a. Lenguaje vacío, fluido
  - b. Pérdida del sentido de las palabras
  - c. Parafasias semánticas
3. Alteraciones perceptuales
  - a. Prosopagnosia
  - b. Agnosia asociativa
4. Reproducción de trazados preservada
5. Repetición de palabras únicas preservada
6. Lectura y escritura para palabras regulares preservada

### B. **Criterios de soporte**

1. Habla y lenguaje

- a. Lenguaje comprimido
- b. Uso de palabras idiosincrásicas
- c. Parafasias fonéticas ausentes
- d. Errores disléxicos
- e. Cálculo preservado
2. Conducta
  - a. Indiferencia a las necesidades de otros
  - b. Rango de interés estrecho
  - c. Parsimonia
3. Signos físicos
  - a. Reflejos “primitivos” ausentes o tardíos
  - b. Aquinesia, temblor y rigidez
4. Estudios
  - a. Neuropsicología: Deterioro semántico profundo; fonología, sintaxis y proceso perceptual elemental preservados
  - b. EEG: normal
  - c. Neuroimágenes: anormalidades simétricas o asimétricas,

#### IV. Criterios en común para los síndromes de FTDL

##### **A. De soporte**

1. Inicio antes de los 65 años
2. Historia familiar positiva (afectados en primer grado)
3. Parálisis bulbar, atrofia muscular, fasciculaciones

##### **B. De exclusión**

1. Clínica
  - a. Inicio abrupto
  - b. Amnesia temprana (severa)
  - c. Habla logoclonica (Repetición de la sílaba final de una palabra) o pérdida del “tren” del pensamiento.
  - d. Desorientación espacial
  - e. Mioclonus
  - f. Debilidad córticoespinal
  - g. Ataxia
  - h. Coreoatetosis

##### **C. Estudios**

1. Neuroimágenes: anormalidades estructurales (o funcionales) multifocales o post-centrales
2. Evidencia en laboratorio de alteraciones cerebrales inflamatorias

## Características clínicas

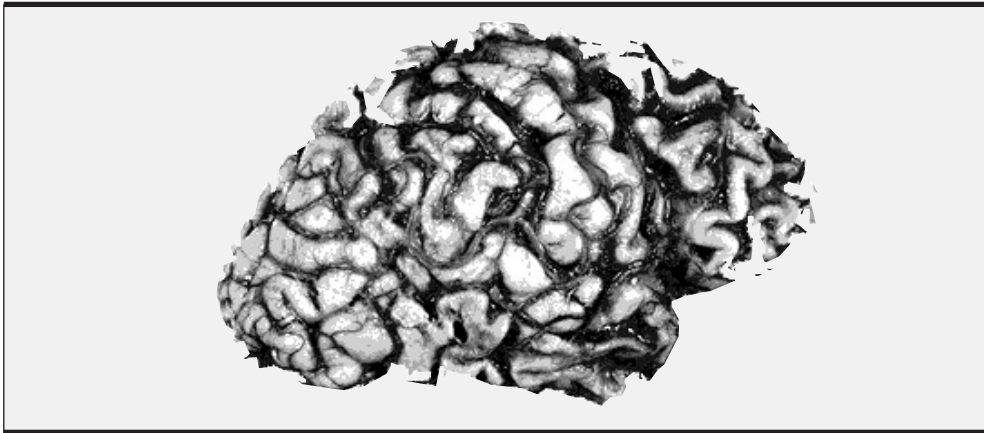
Las características clínicas se presentan según la topografía del proceso patológico, fueron ya descritas ampliamente en la clasificación anterior, según el tipo de demencia fronto-temporal. Según la región comprometida se puede ver la clínica predominante así:

- A. **Corteza prefrontal dorsolateral:** Perseveración, deterioro en el juicio, pobre planeación, lenguaje escaso verbal y no verbal, con deterioro en la abstracción.
- B. **Corteza orbitofrontal:** Desinhibición, impulsividad, euforia, comportamiento social inapropiado.
- C. **Región frontal media:** Apatía, motivación disminuida, desinterés.
- D. **Corteza temporal anterior:** Hiperoralidad, hipersexualidad, hiperreligiosidad, anomia semántica.

Es de destacar que algunos pacientes tienen como primera manifestación el surgimiento de talento artístico que antes no se había demostrado ya que estos pacientes tienen preservada la región posterior del lóbulo temporal que se encarga de la memoria visual y las habilidades para dibujar, por ejemplo, se han descrito casos en donde los pacientes presentan habilidades artísticas como la pintura y la escultura, que se presentan al tiempo con el inicio de los síntomas de compromiso fronto-temporal por apatía, desinhibición y descuido personal.

## Cambios histopatológicos

Las características centrales en este grupo de enfermedades son, la atrofia cerebral, más marcada en la región anterior de los hemisferios con degeneración microvacuolar de la corteza cerebral, ausencia de placas seniles, presencia de Células de Pick, pérdida neuronal y gliosis. Estos cambios son más prominentes en la neocorteza entre las capas II y VI y en el hipocampo. Uno de los componentes de los cuerpos de Pick es la proteína Tau ya descrita (Figura 2).

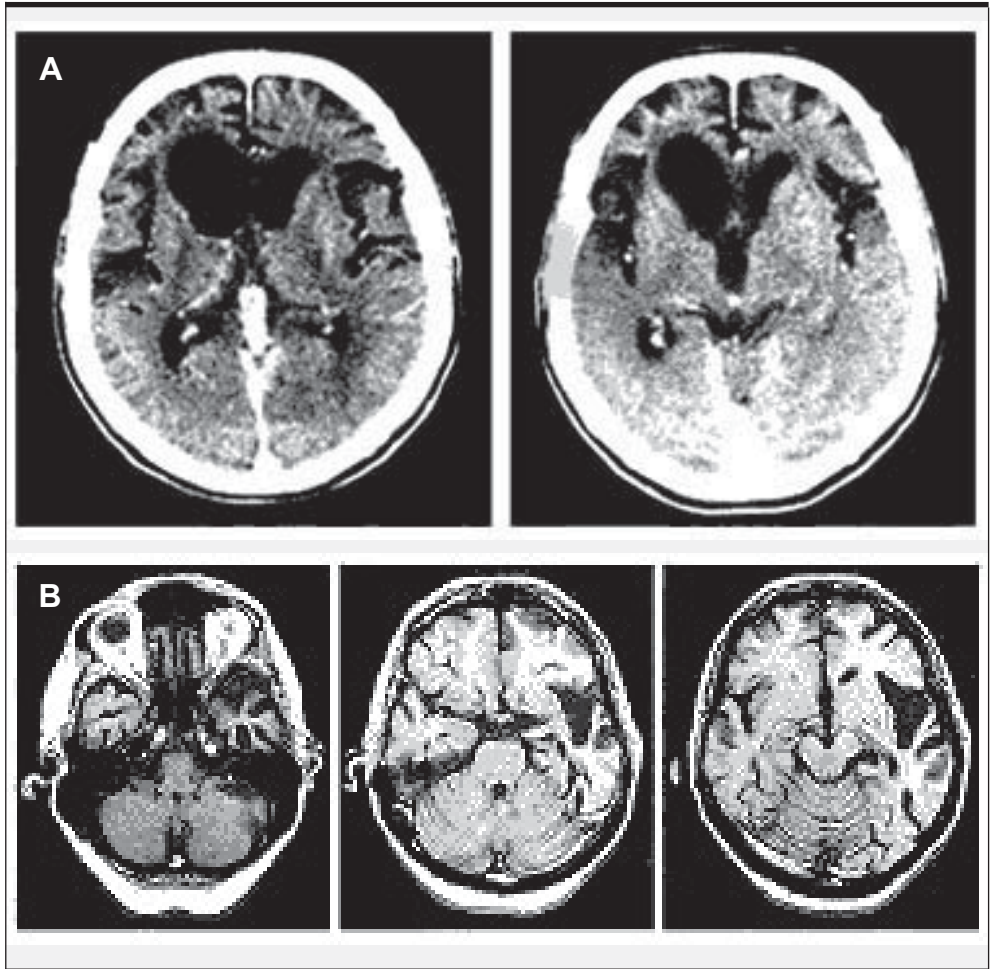


**Figura 2.** Vista lateral de cerebro de paciente con enfermedad de Pick. Obsérvese la atrofia difusa de predominio en los lóbulo frontal y temporal (NEUROBASE 2002).

## Métodos diagnósticos

El diagnóstico de demencia fronto-temporal se hace con los criterios clínicos ya mencionados; para lo cual el paciente debe ser enviado a pruebas neuropsicológicas

específicas para tal fin. Como ayudas imagenológicas tenemos el TAC y la RMN, en donde como hallazgos principales se encuentra atrofia predominantemente en el lóbulo frontal y temporal. El SPECT por su parte evidencia zonas de hipoperfusión en estos sitios en 90% de los casos, el SPECT es más sensible que la RMN para detectar asimetrías que pueden pasar desapercibidas (Figura 3).



**Figura 3. A.** TAC de cráneo de paciente con demencia frontotemporal, nótese la atrofia de predominio frontotemporal con asimetría entre los lóbulos. **B.** Asimetría en el valle silviano izquierdo que se ve más atrófico en paciente con afasia primaria progresiva (NEUROBASE 2002).

## Diagnóstico diferencial

Las demencias fronto-temporales no son fáciles de diagnosticar, pues existen muchas otras patologías, especialmente psiquiátricas, que son motivo de confusión tales como depresión mayor, manía, trastorno obsesivo compulsivo y esquizofrenia;

también es importante descartar otras causas de demencia como Alzheimer, Parkinson, demencia de cuerpos de Lewy, vascular, la parálisis supranuclear progresiva y por supuesto demencias tratables. Hay que tener en cuenta que aproximadamente 10% de los pacientes con Alzheimer puede presentar inicialmente síntomas de compromiso frontal.

## Pronóstico y complicaciones

La demencia fronto-temporal es inevitablemente progresiva, su duración promedio es de 8 años con un rango que puede ir desde 3 hasta 17 años. Sus complicaciones están dadas básicamente por el compromiso en la marcha, al aumento de peso y los problemas relacionados con el deterioro neurológico progresivo a que están expuestos estos pacientes.

## Tratamiento

No existe hasta el momento un tratamiento farmacológico específico para la demencia fronto-temporal. El tratamiento está encaminado al manejo sintomático y cuidados paliativos. Se ha intentado el uso de medicamentos anticolinesterásicos, pero su beneficio aún no es muy claro. Los pacientes con episodios súbitos de agitación o furia pueden ser manejados con propranolol por ejemplo; también se ha propuesto el uso de antipsicóticos, en el manejo sintomático. La terapia ideal estaría encaminada a inhibir la agregación de la proteína tau pero aún faltan muchos estudios para lograr esto.

## Bibliografía

- **Clark C, Trojanowski J.** Neurodegenerative Dementias. Chicago: McGraw-Hill; 2000: 279-299.
- **Grazia M, Goedert M.** Tau protein pathology in neurodegenerative diseases. *Trends Neurosci* 1998; 21: 428-433.
- **Hodges J.** Frontotemporal dementia (Pick's disease): Clinical features and assessment. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 4) : S6-S10.
- **Knopman D.** Frontotemporal dementias. *Neurobase* 2002. Abr-Jul. (290.10)
- **McKhann G, Marilyn S, Grossman M, et al.** Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol* 2001; 58: 1803-1809.
- **Miller B.** Frontotemporal dementia: Clinical and behavioral features. 54th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Denver 2002. 3PC.007-11.
- **Miller B.** Pick's Disease and frontotemporal dementias: Clinical and biological overview. 54th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Denver 2002. 2FC.005-123.
- **Miller B, Cummings J, Mishkin F, et al.** Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998; 51: 978-982.
- **Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al.** Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-1554.
- **Perry R, Miller B.** Behavior and treatment in frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 56 (Suppl 4): S46-S51.
- **Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR.** The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1615-1621.
- **Rosen H, Lengenfelder J, Miller B.** Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2000; 18: 979-992.