

Máster de Investigación en Neurociencias

Degeneración Lobar Frontotemporal

Heterogeneidad clínica y genética



Universidad de Oviedo

Dr Manuel Menéndez González
Servicio de Neurología, HUCA
Departamento de Morfología

Introducción

Visión global

Degeneración Lobar Frontotemporal

- Término “paraguas” que engloba un conjunto de enfermedades neurodegenerativas que afectan fundamentalmente a los lóbulos frontal y temporal del cerebro, produciendo fundamentalmente trastornos del comportamiento, del lenguaje y motores.
- Frecuentemente confundido con trastornos psiquiátricos o con Enfermedad de Alzheimer.
- Debut en la 5^a-6^a década de la vida.

Degeneración Lobar Frontotemporal

Lenguaje (APP)

Comportamiento

Motor

APP fluente
(D. semántica)

DFT
comportamental

Enfermedad de
motoneurona

APP no fluente

Degeneración
corticobasal

~~APP logopénica~~

Parálisis
supranuclear
progresiva

Clínica

Cognitiva, motora, conducta

Variante	Síntomas principales	Topografía
Conductual	Cambio de la personalidad y comportamiento	Corteza orbitofrontal bilateral
APP no fluente	Afasia no fluente, alteración en la expresión con comprensión preservada	Área perisilviana izquierda
APP fluente (Demencia Semántica)	Afasia anómica fluente con alteración en la comprensión y pérdida del significado	Corteza temporal inferolateral izquierda o bilateral

Criterios diagnósticos de los subtipos DFT

Criterios diagnósticos de DFT

1. Cambios conductuales o cognitivos que se expresan como:
 - Cambio precoz y progresivo de la personalidad, con dificultad en controlar la conducta, con respuestas o acciones inadecuadas
 - Cambio precoz y progresivo del lenguaje, con dificultad para expresarse, nominar o acceder al significado de las palabras
2. Estos cambios causan un defecto significativo en la actividad social y/o laboral, y representan una caída significativa con respecto al funcionamiento previo
3. El curso se caracteriza por un comienzo insidioso y pérdida progresiva de las capacidades
4. Los defectos no se presentan exclusivamente en el curso de un delirium
5. El diagnóstico no puede ser atribuido a otras afecciones psiquiátricas (por ejemplo depresión)

Variante frontal:

1. Comienzo insidioso y progresión gradual
2. Deterioro precoz de la conducta social
3. Deterioro precoz de la regulación de la conducta personal
4. Embotamiento emocional precoz
5. Pérdida precoz de la introspección

Demencia semántica:

1. Comienzo insidioso y progresión gradual
2. Defecto del lenguaje con discurso fluente vacío, pérdida del significado de las palabras o parafasias semánticas
3. Defectos en el reconocimiento de rostros familiares y objetos
4. Respeto del pareo visual y copia de dibujos
5. Respeto de la repetición de palabras
6. Conservación de la lectura en voz alta y de la escritura al dictado de palabras de ortografía regular

Afasia progresiva no fluente:

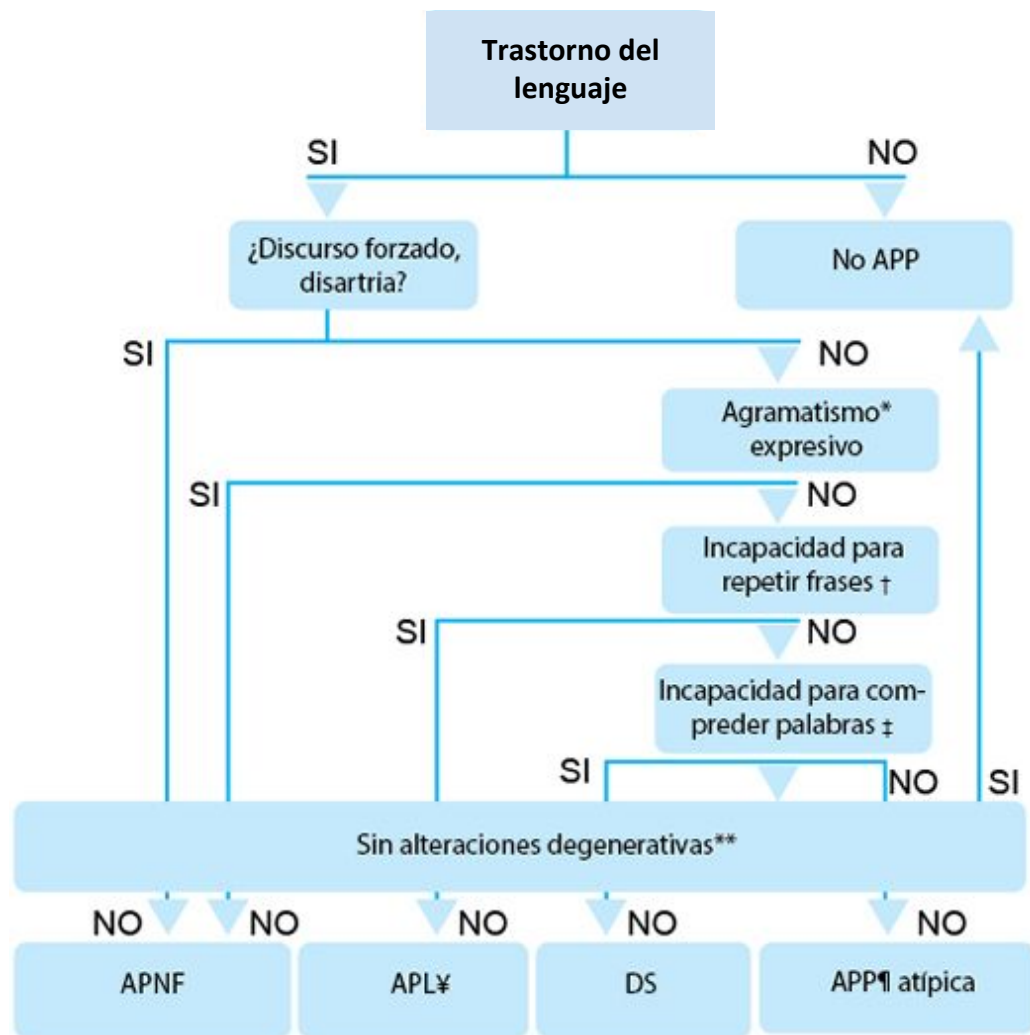
1. Comienzo insidioso y progresión gradual
2. Habla espontánea no fluente con agramatismo y/o parafasias fonémicas y/o anomia

Criterios de diagnóstico clínico de las tres variantes de APP

Variante agramatical/ no-fluente	Agramatismo en la producción del lenguaje o habla dificultosa, con esfuerzo, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)	Y 2 de los siguientes: Afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas Comprensión de palabras sencillas respetada Conocimiento de los objetos respetado
Variante semántica	Nominación por confrontación alterada y comprensión de palabras sencillas alterada	Y al menos 3 de los siguientes: Conocimiento de los objetos alterado, particularmente para términos poco utilizados o poco familiares Dislexia superficial o disgrafia Producción del lenguaje conservada (funciones gramatical y motora)
Variante logopénica	Recuperación de palabras individuales en el habla espontánea y nominación alteradas y repetición de frases y oraciones alterada	Y al menos 3 de los siguientes: Errores fonológicos en el habla espontánea y la nominación Comprensión de palabras sencillas y del conocimiento de los objetos respetados Función motora del habla respetada Ausencia de agramatismo franco

Diagnóstico Diferencial Afasias Progresivas

<i>Característica</i>	APP no fluente	Demencia semántica	Afasia progresiva logopénica
<i>Fluencia</i>	Alterada	Preservada	Fluente
<i>Denominación</i>	Algo de anomia	Anomia moderada	Anomia severa
<i>Repetición</i>	Alterada	Preservada	Preservada para palabras, alterada para frases
<i>Comprensión</i>	Preservada para elementos simples	Alterada incluso para palabras aisladas	Preservada para elementos simples, alterada para complejas o secuenciales
<i>Lectura</i>	Preservada para frases cortas	Dislexia superficial	Preservada para frases simples
<i>Agramatismo</i>	Marcado	No	No



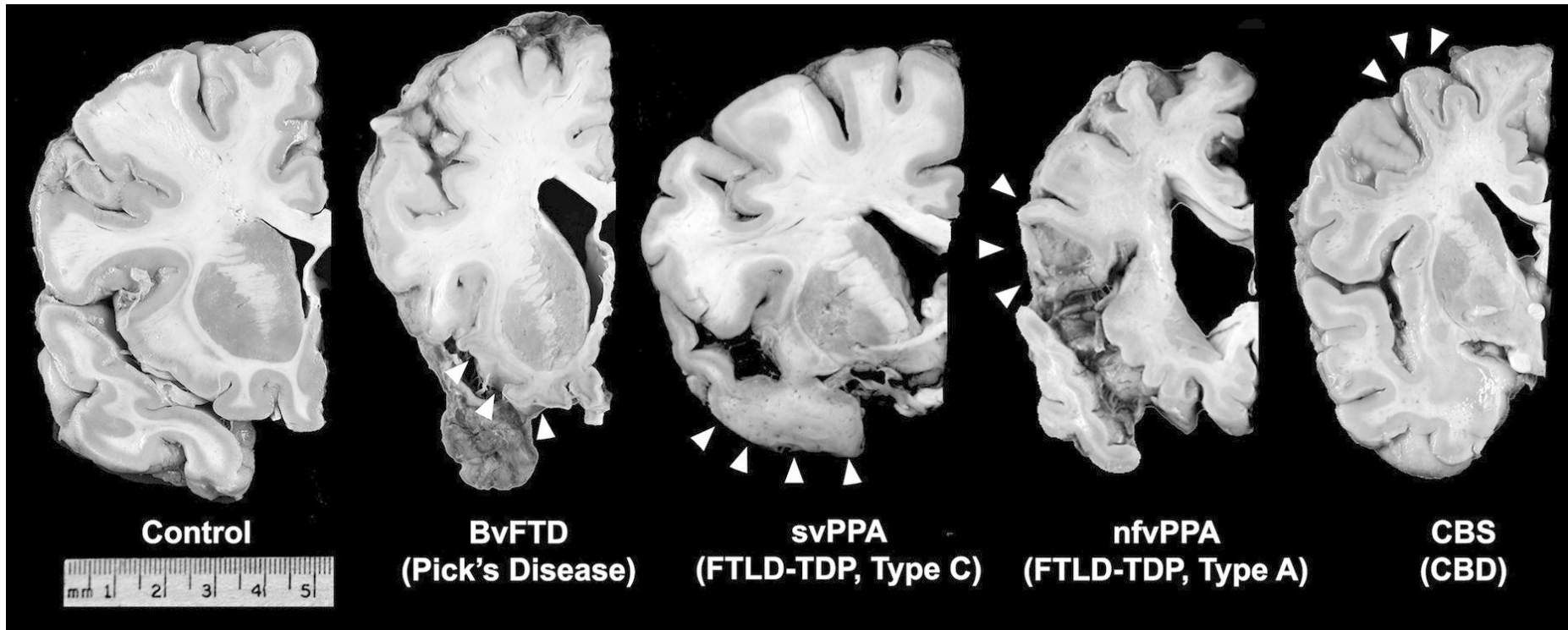
Síndromes de superposición

- El espectro DFT se superpone con los síndromes de parálisis supranuclear progresiva, síndrome corticobasal y DFT con enfermedad de la neurona motora.
- El síndrome de **parálisis supranuclear progresiva** se caracteriza por alteración de la mirada vertical, inestabilidad postural con caídas y cambios conductuales frontales con enlentecimiento cognitivo notable.
- Las características del **síndrome corticobasal** son apraxia asimétrica acompañada por rigidez y mioclonías y acciones involuntarias del miembro afectado. El fenotipo puede incluir deficiencias importantes de la conducta o del lenguaje.
- En el síndrome de **DFT con enfermedad de la neurona motora**, la disfunción de la conducta o el lenguaje puede evolucionar en tándem con la enfermedad de la neurona motora. En todos los pacientes con manifestaciones de DFT, se debe investigar si aparecen signos de la neurona motora (a menudo inicialmente fasciculaciones del deltoides o el tríceps).

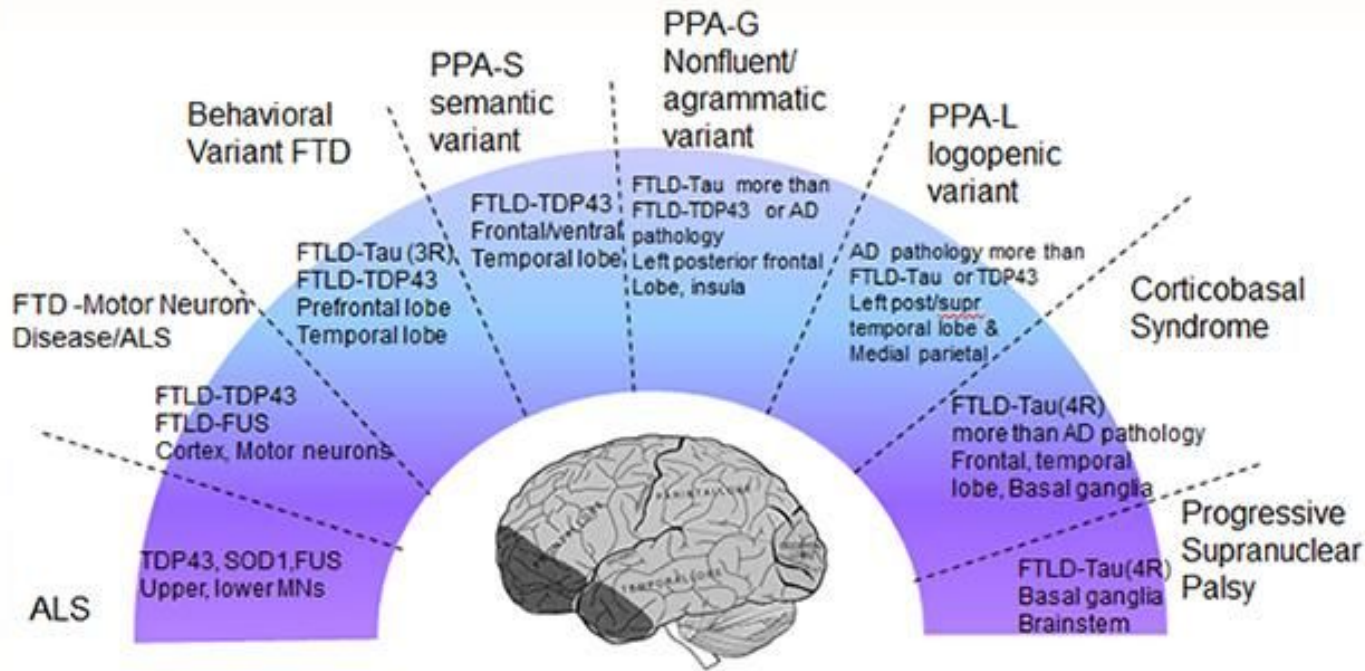
Neuropatología

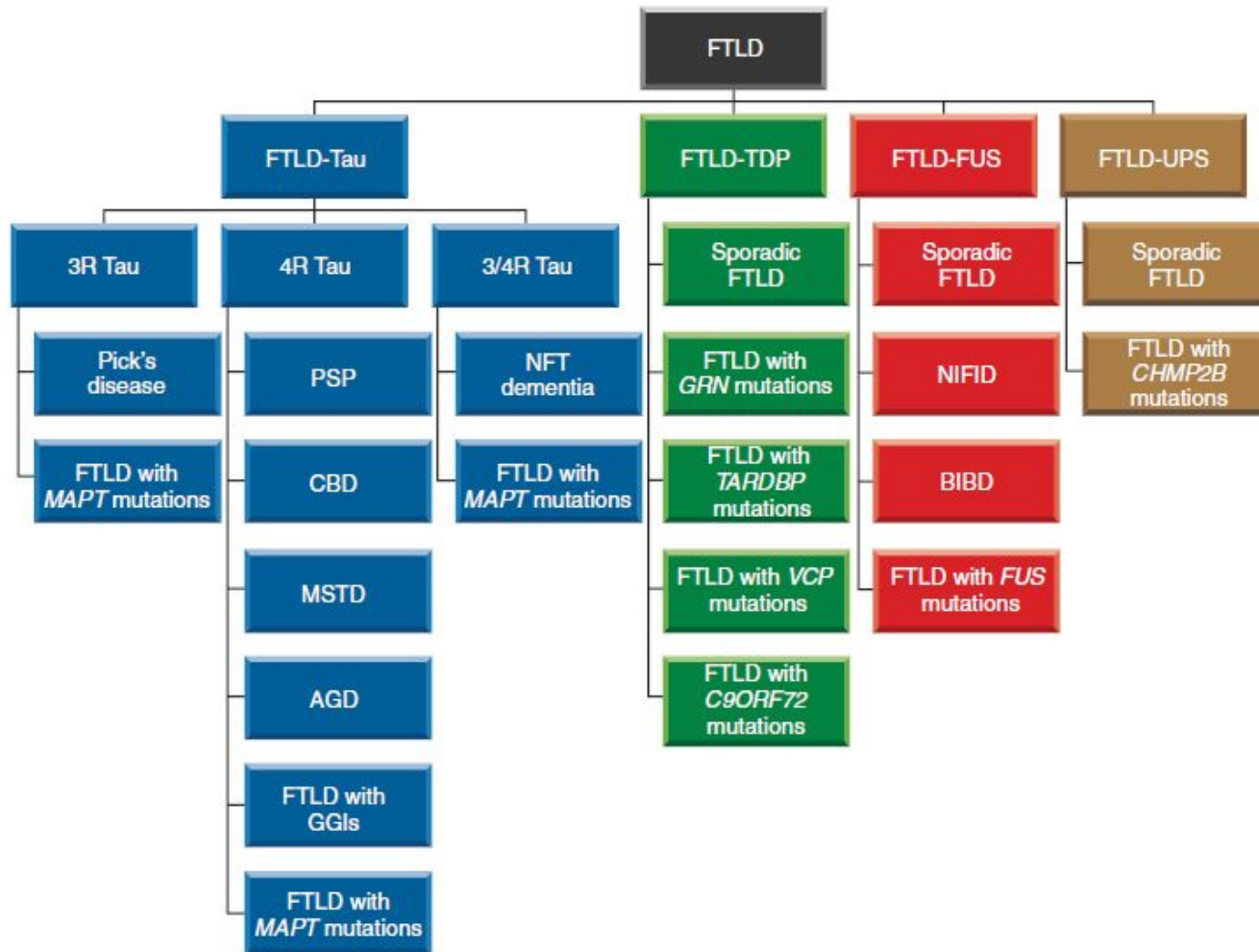
Topografía y Molecular

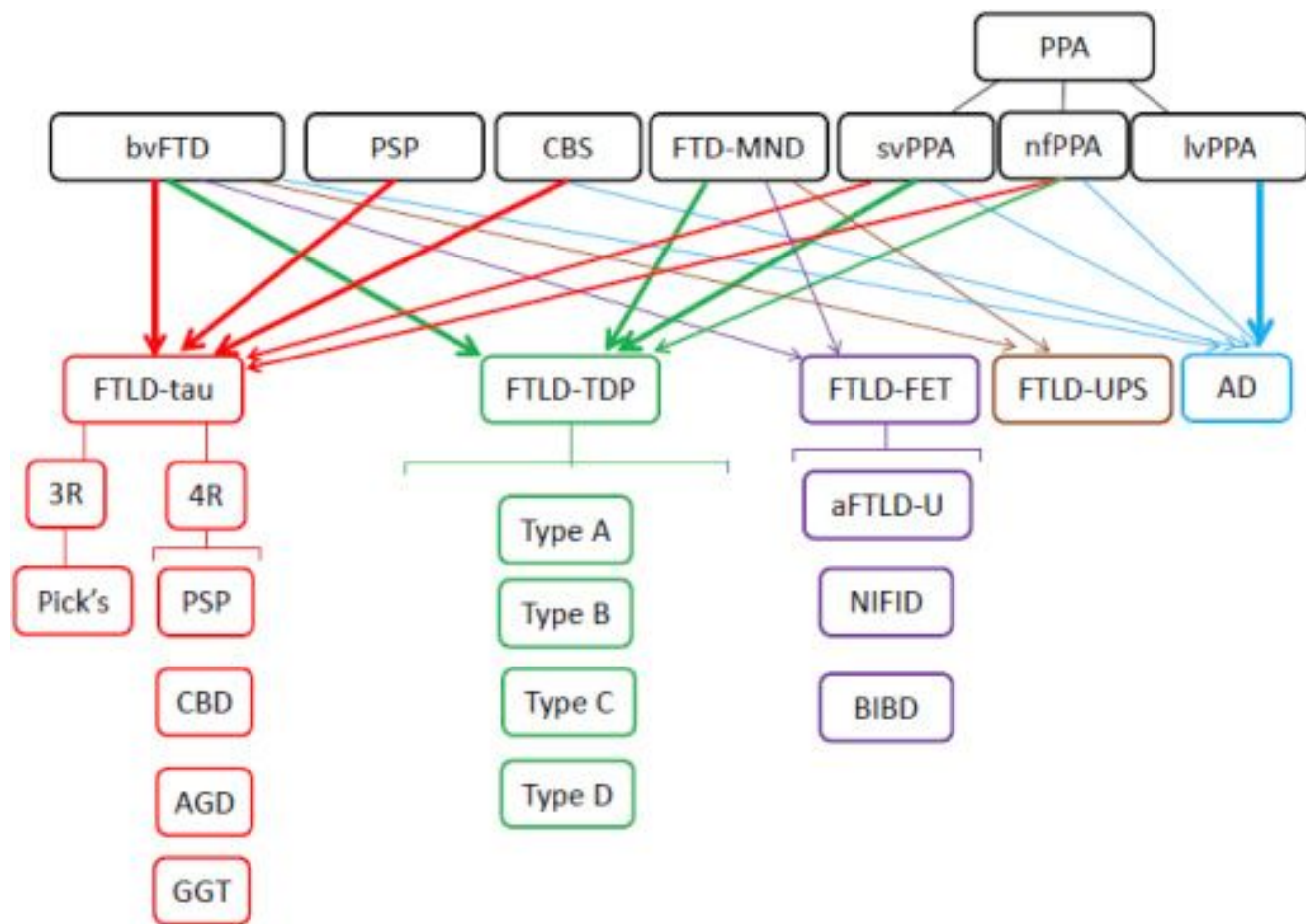
Core clinical features	Behaviour		Aphasia + behaviour		Extrapyramidal + behaviour		Motor + behaviour
Brain topography*	Prefrontal & anterior-temporal		Frontotemporal (left)	Temporal	Frontoparietal & basal ganglia	Basal ganglia & brainstem	Cortex & motor neurons
Clinical syndromes	FTD		Progressive aphasia (PPA)	Semantic dementia	CBD	PSP	FTD-MND
	FTLD						
Biochemistry & Neuropathological entities	FTLD- τ		FTLD-U [‡]		DLBD		FTLD-MND [‡]
	PiD	CBD	PSP	AGD			
Genetic etiology	MAPT PS1		PGRN, VCP, CHMP2B				C9orf72

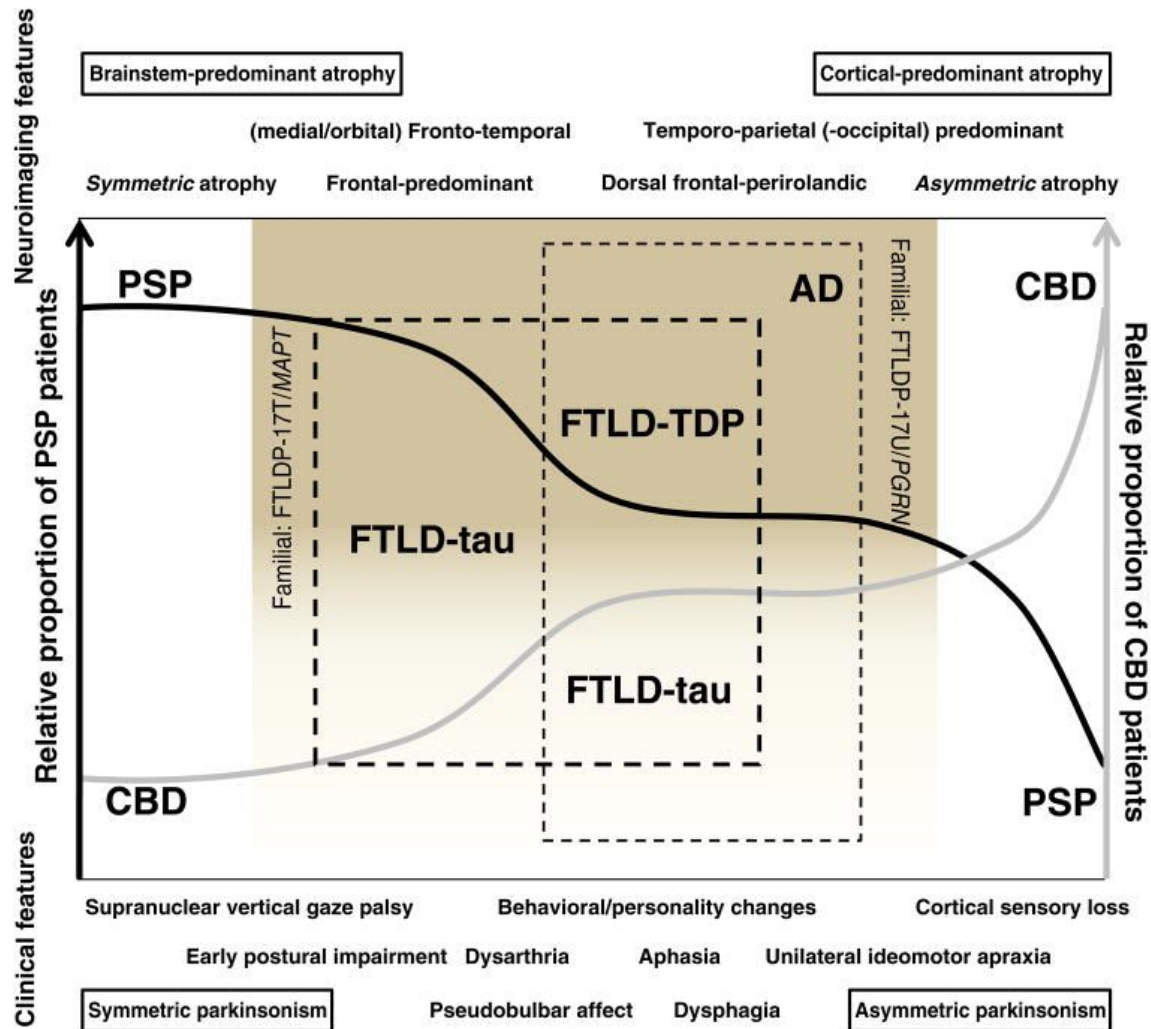


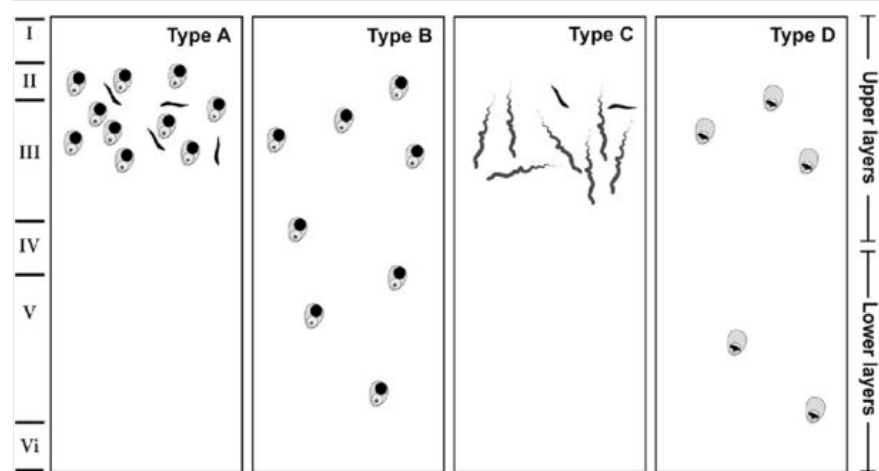
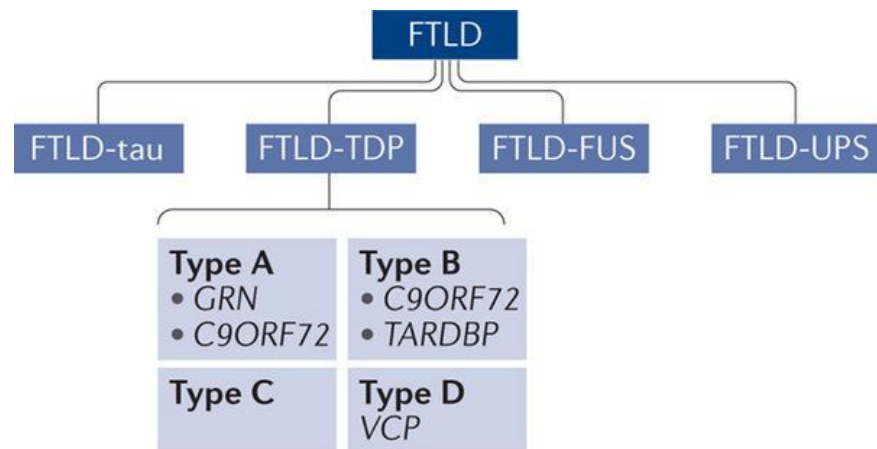
The FTD spectrum shares proteinopathies and anatomic loci







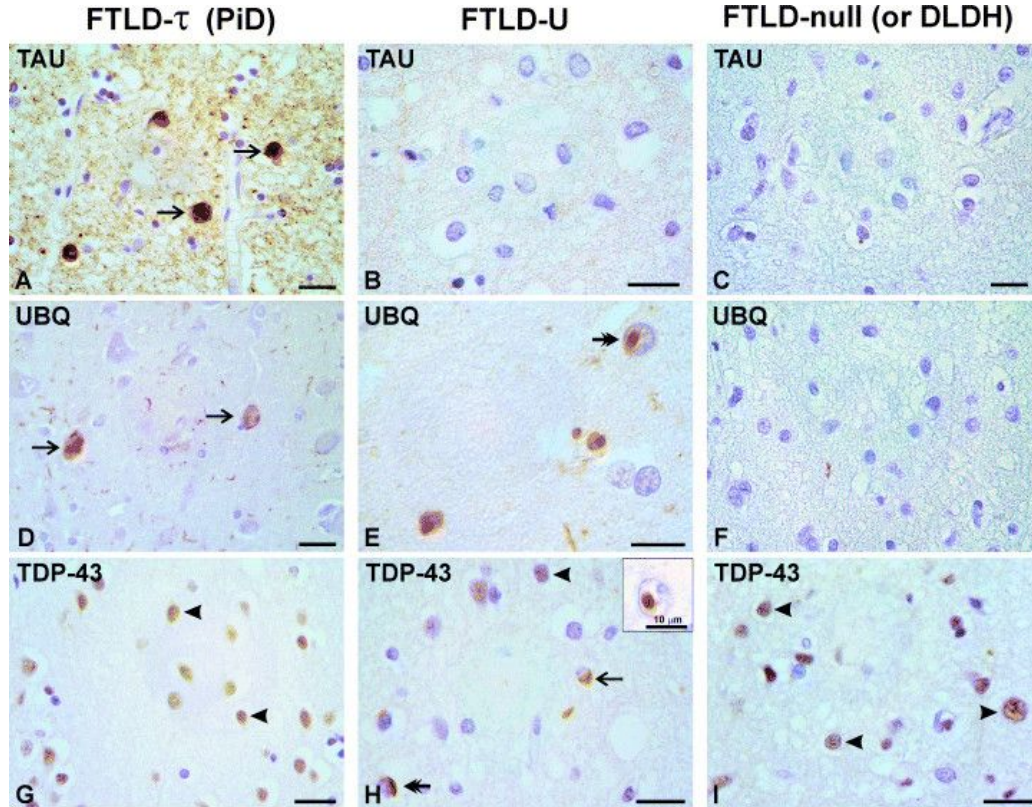


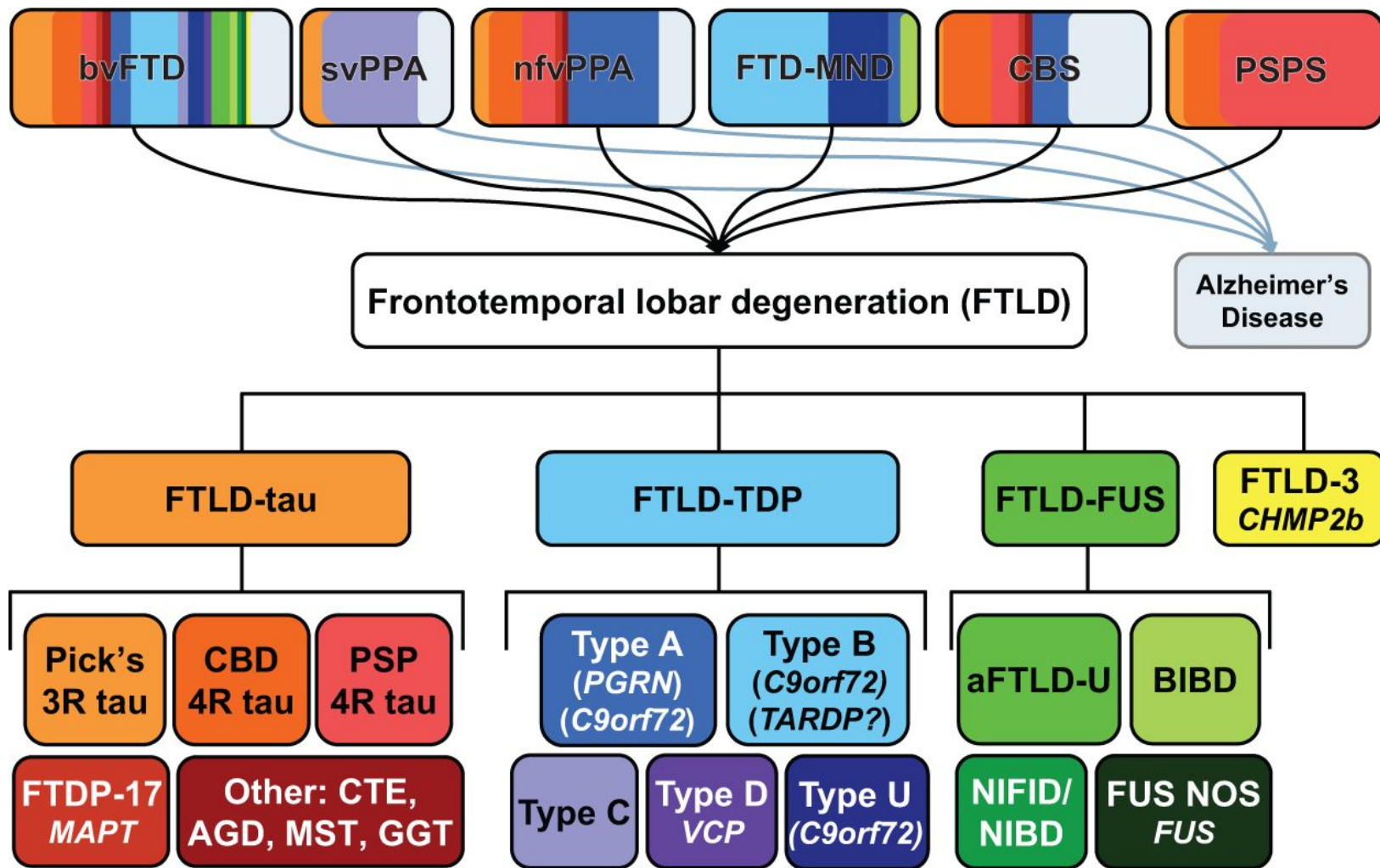


Clasificación	Inclusiones	Condición asociada
Tipo A	Numerosas INCs & NDs en lámina superficial cortical. Variable INIs	APNF DFT con mutación de gen PGRN
Tipo B	Moderada INCs en láminas corticales superficiales y profundas. Escasas NDs Escasa o ausente INIs	DFT-ELA ELA ligada a C9ORF72 DFTvc
Tipo C	Abundante NDs largas en lámina superficial cortical Pocas o ausente INCs or INIs	DS DFTvc
Tipo D	Numerosas INIs, ND cortas, escasas INCs	DFT con mutación gen VCP

DFT = demencia frontotemporal DFTvc = DFT variante conductual NDs = neuritas distróficas, ELA = esclerosis lateral amiotrófica, INCs = inclusiones neuronales citoplasmáticas, INIs = inclusiones neuronales intranucleares, PGRN = progranulina, APNF = afasia progresiva no fluente, SD = demencia semántica, VCP = valosin-containing protein.

Ejemplos





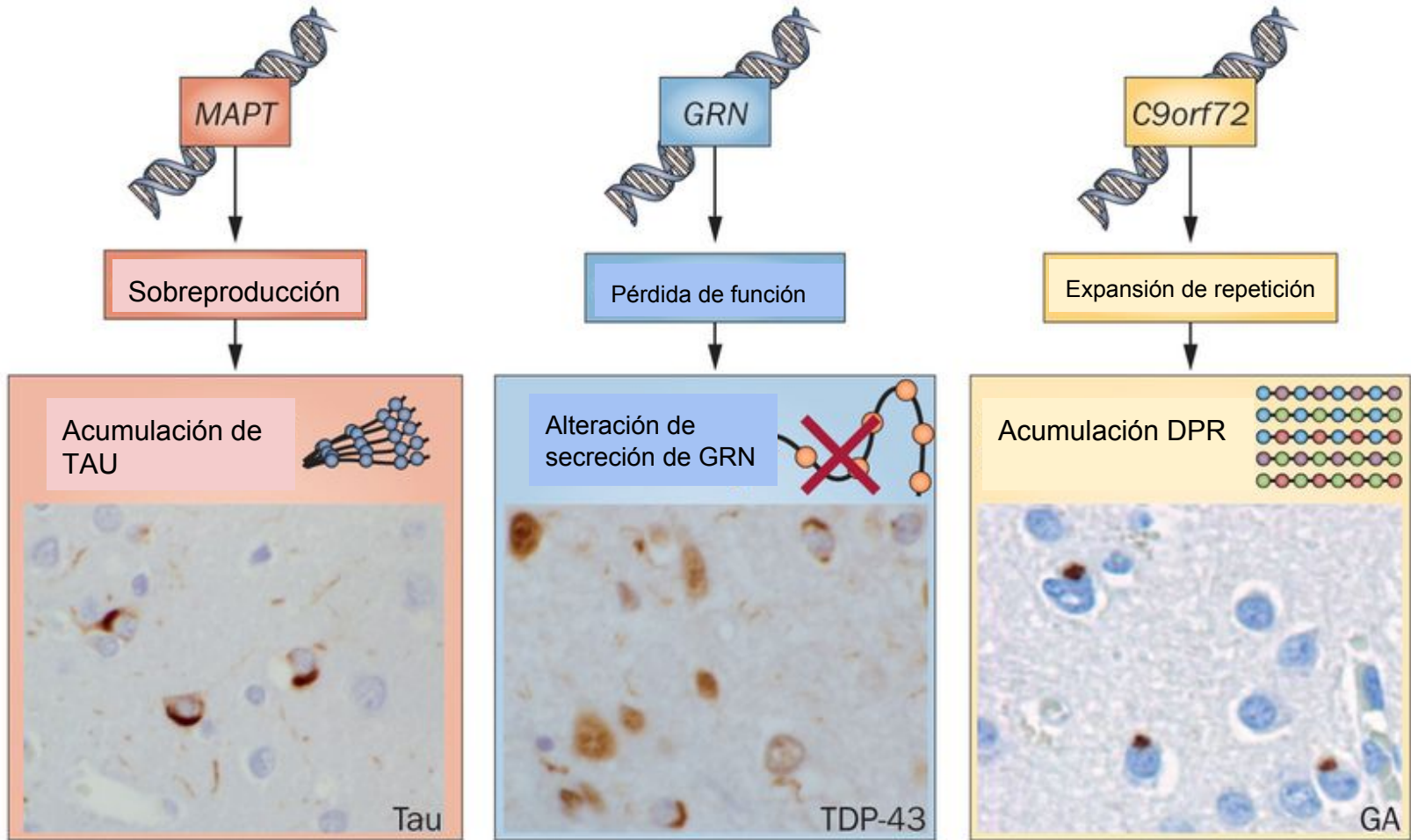
Genética

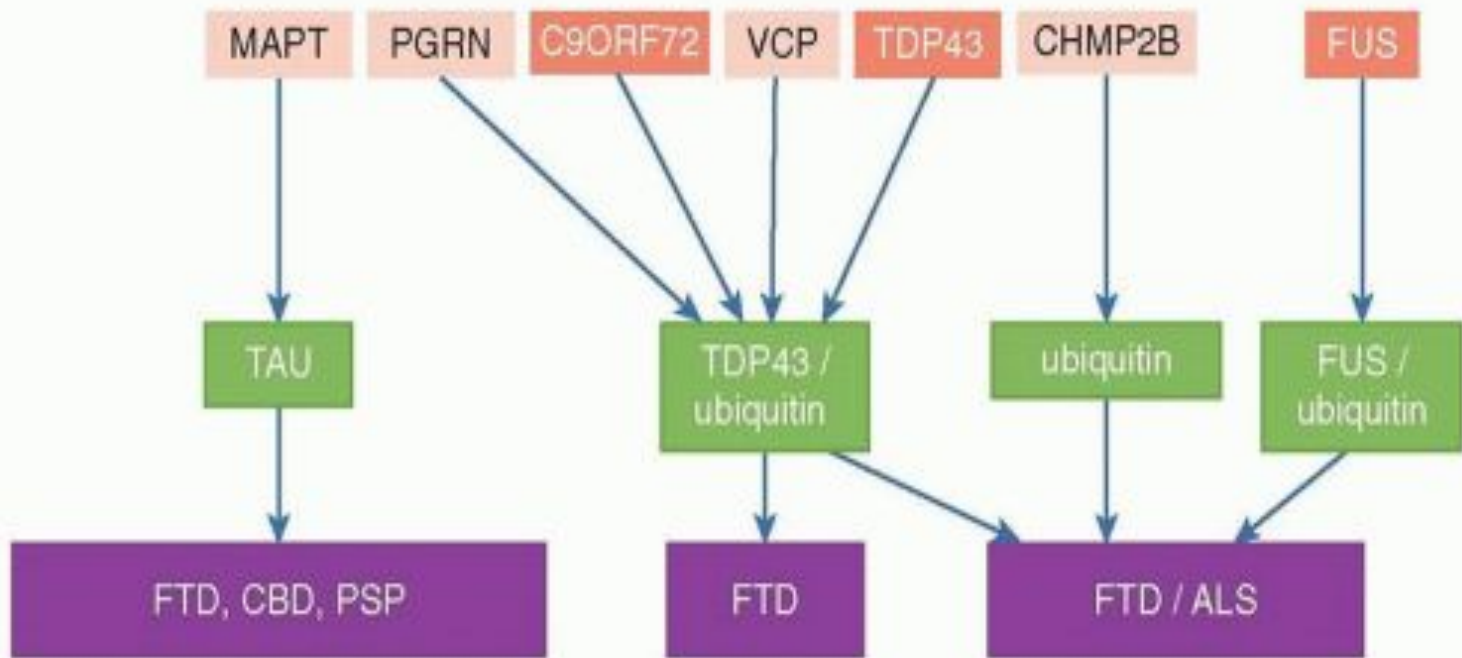
hasta el 50% de los casos

Gen

Mecanismo
patogénico

Patología





Demencia frontotemporal

Demencia frontotemporal y/o
enfermedad de motoneurona

Molécula	Locus	Herencia	Frecuencia
Proteínas de unión y/o procesamiento del RNA			
Proteína 43 TAR de unión al DNA (TDP43)	1p36.2	Dominante	1-5%
Proteína FUS de unión al RNA (FUS)	16p11.2	Dominante	1-5%
Angiogenina (ANG)	14q11.2	Dominante	<1%
Repetición de expansiones			
Cromosoma 9 marco abierto de lectura 72 (C9ORF72)	9p21.3-p13.3	Dominante	40-50%
Proteínas proteosómicas			
Ubiquilina 2 (UBQLN2)	Xp11	Dominante	<1%
Optineurina (OPTN)	10p15-p14	Dominante	<1%
Sequestosoma (SQSTM1)	5q35	Dominante	Desconocido
Proteína que contienen valosina (VCP)	9p13	Dominante	<1%
Proteína cargada 2b del cuerpo multivesicular (CHMP2B)	3p11	Dominante	Desconocido

Resumen

Ideas más importantes a partir de la clínica

Trastornos del comportamiento

Clínico

- Aislado: Enfermedad de Pick
- Asociado:
 - Trastorno del lenguaje: APP-NF
 - Trastorno piramidal
 - Trastorno extrapiramidal
 - PSP
 - DCB

Genético / Molecular

- Pick: _ / Tau 3R
- Asociada:
 - APPNF: GRN / TDP
 - Trastorno piramidal: C9orf72>GRN / TDP
 - Trastorno extrapiramidal _ / TAU4R

Trastornos del lenguaje

Clínico

Todas ellas pueden tener cierto grado de dificultad en la nominación

- APP-NF: agramatismo y trastorno de la pronunciación, así como dificultad para la repetición de palabras y frases.
- DS: dificultad en la comprensión del significado palabras y dislexia superficial.
- Logopénica: no puede comprender instrucciones complejas o repetir frases.

Genético / Molecular

- PNFA: PGRN / cualquiera (Tau)
- DS: _ / cualquiera (TDP43)
- Logopénica: _ / Tau 3R/4R, beta amiloide

Trastornos motores

Clínico

- Motoneurona se asocia con comportamental y semántica
- Extrapiramidal
 - Parkinsonismo r-a: se asocia con APNF y con comportamental
 - PSP: se asocia con comportamental
 - DCB: se asocia con APNF

Genético / Molecular

- MND: Gen c9orf72 / TDP43; nunca Tau.
- FTDP-17: Gen MAPT / Tau4R
- DCB: _ (Gen GRN) / Tau4R
- PSP: _ (Gen MAPT) / Tau4R

Interés

- Mejor diagnóstico (y tratamiento en el futuro)
 - Estudio genético
 - Predecir neuropatología
 - Tratamientos futuros: nivel genético/molecular
- Mejor pronóstico
 - Predecir asociación a otras entidades
 - Predecir velocidad de progresión

Referencias

Libros

- Alberca R, López-Pousa S. Enfermedad de Alzheimer y Otras Demencias. Panamericana, Madrid, 2011.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. Neurología Clínica, Quinta Edición. Elsevier, Barcelona, 2011
- Jankovic J, Tolosa E. Parkinson´s Disease and Movement Disorders. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2007.
- Menéndez-González M, Calatayud MT. Atención al paciente con deterioro cognitivo de origen neurodegenerativo. iMedPub, 2015
- Menéndez-González M. Atlas of biomarkers for Alzheimer´s disease. Springer 2014
- Zarranz JJ. Neurología. Elsevier, Barcelona, 2011.