

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Clasificación clínica, neuropatológica y molecular de las demencias frontotemporales: análisis de características comunes y específicas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María José Gil Moreno

Directores

Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo

María Sagrario Manzano Palomo

María Luz Cuadrado Pérez

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**CLASIFICACIÓN CLÍNICA, NEUROPATOLÓGICA Y
MOLECULAR DE LAS DEMENCIAS
FRONTOTEMPORALES: ANÁLISIS DE
CARACTERÍSTICAS COMUNES Y ESPECÍFICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María José Gil Moreno

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



**CLASIFICACIÓN CLÍNICA, NEUROPATOLÓGICA Y
MOLECULAR DE LAS DEMENCIAS
FRONTOTEMPORALES: ANÁLISIS DE
CARACTERÍSTICAS COMUNES Y ESPECÍFICAS**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María José Gil Moreno

Directores

Dr. Alberto Rábano Gutiérrez del Arroyo

Dra. María Sagrario Manzano Palomo

Prof. María Luz Cuadrado Pérez

INFORME DE LOS DIRECTORES DE TESIS

D. ALBERTO RÁBANO GUTIÉRREZ, DIRECTOR DEL BANCO DE TEJIDOS
FUNDACIÓN CIEN, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III

DRA. MARIA SAGRARIO MANZANO PALOMO, MÉDICO ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA, HOSPITAL INFANTA CRISTINA

DRA. MARÍA LUZ CUADRADO PÉREZ, PROFESORA TITULAR, DEPARTAMENTO
DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICAN: Que Doña María José Gil Moreno ha realizado bajo nuestra dirección su
Tesis Doctoral titulada: “CLASIFICACIÓN CLÍNICA, NEUROPATOLÓGICA Y
MOLECULAR DE LAS DEMENCIAS FRONTOTEMPORALES: ANÁLISIS DE
CARACTERÍSTICAS COMUNES Y ESPECÍFICAS”.

Revisada la misma, reúne las condiciones necesarias para obtener el Grado de Doctor, por
lo que damos nuestra conformidad para su presentación a tal fin.

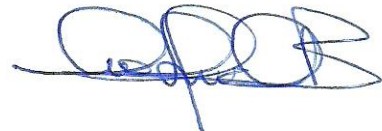
En Madrid, a 15 de Octubre de 2015.



Fdo.: Dr. Alberto Rábano
Gutiérrez Del Arroyo



Fdo.: Dra. María Sagrario
Manzano Palomo



Fdo.: Profª María Luz Cuadrado
Pérez

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Alberto Rábano, director de este trabajo, por su apoyo y confianza depositada en este proyecto. Gracias por transmitirme su vocación y entusiasmo por la neuropatología.

A la Dra. Sagrario Manzano, directora de este trabajo, por su apoyo y colaboración constante y cuya contribución al mismo ha sido fundamental para llevarlo a término.

A la Prof. María Luz Cuadrado, directora de este trabajo, por su motivación y cariño para la consecución de esta Tesis Doctoral, sin cuya ayuda no hubiera sido posible.

Al personal del Banco de cerebros de la Fundación CIEN, especialmente a Elena Gómez, Alicia Jalvo e Izaskun Rodal, por su excelente trabajo neurohistológico. A Emi García por su colaboración en la recogida de información del banco.

Al personal del biobanco del Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia, en especial a su directora Teresa Escámez, a las técnicas Lourdes Peyres y Vicky Martínez y al neuropatólogo, David López.

Al personal del biobanco del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, a su directora María Luisa Casas y especialmente a Rosa Tolón y Julia Molina.

A Carmen Matesanz y muy especialmente por su inmensa ayuda a Miguel Calero, del Instituto de Salud Carlos III y a Alberto García Redondo, Alexandra Juárez y Daniel Borrejo, del Hospital 12 de Octubre, por su colaboración en los análisis genéticos.

A la Dra. Cristina Fernández e Ignacio Casanova por su asesoramiento metodológico y estadístico.

A Sara García, por su ayuda en el tramo final de esta tesis.

A mis compañeros neurólogos y otros especialistas, por facilitarme información clínica sobre casos incluidos en esta tesis, especialmente a Araceli Alonso, Ana Gago, Estrella Gómez, Lidia Gómez, Ana Pinel y Paloma Montero.

A la Fundación Reina Sofía, y en especial a su directora, M^a Angeles Pérez, por permitirme realizar esta tesis en un centro de investigación de referencia en el campo de las enfermedades neurodegenerativas.

A los donantes, familiares y clínicos que han puesto su confianza en los distintos bancos de cerebros a lo largo de estos años.

A mis compañeros del Hospital de Getafe, por inculcarme la vocación por la neurología y la importancia de la investigación.

A mis compañeros del Hospital de Móstoles y del Hospital de Torrejón, por su cariño y apoyo, en especial a Marta González, por brindarme toda la ayuda que he necesitado.

Por último, quiero expresar un especial agradecimiento a mis padres, a mi familia, a mis amigos y a todos los que me han ayudado a llegar hasta aquí. Y muy especialmente, agradecer a mi marido, Gonzalo, su esfuerzo y apoyo incondicional.

Índice

Índice.....	i
Índice de Figuras.....	iv
Índice de Tablas.....	vi
Abreviaturas.....	viii
1 Introducción.....	1
1.1 Recuerdo histórico	1
1.2 Definición y epidemiología.....	3
1.3 Características clínicas.....	5
1.3.1 Variante conductual	5
1.3.2 Demencia semántica	7
1.3.3 Afasia progresiva no fluente.....	8
1.3.4 Demencia frontotemporal y enfermedad de motoneurona	9
1.3.5 Demencia frontotemporal y síndrome corticobasal.....	10
1.3.6 Demencia frontotemporal y parálisis supranuclear progresiva	11
1.3.7 Demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17.....	11
1.4 Neuroimagen.....	12
1.5 Anatomía patológica	13
1.5.1 Generalidades	13
1.5.2 Criterios diagnósticos y nomenclatura	14
1.5.3 DLFT-Tau.....	14
1.5.4 DLFT-TDP	17
1.5.5 DLFT-FUS.....	18
1.5.6 Otras DLFT.....	20
1.5.7 Correlación clínico-patológica	20
1.6 Genética molecular	21
1.6.1 Mutaciones en <i>MAPT</i>	24
1.6.2 Mutaciones en <i>PGRN</i>	25

1.6.3	Mutaciones en <i>C9orf72</i>	26
1.6.4	Mutaciones en <i>VCP</i>	27
1.6.5	Mutaciones en <i>CHMP2B</i>	28
1.6.6	Mutaciones en <i>FUS</i>	29
1.6.7	Mutaciones en <i>TARDBP</i>	29
1.6.8	Correlación clínico-patológica de las variantes genéticas	29
1.6.9	Genes modificadores de la enfermedad	32
2	Justificación. Hipótesis. Objetivos	34
3	Material y Métodos	37
3.1	Diseño de la investigación	37
3.2	Periodo del estudio.....	37
3.3	Series de casos	37
3.4	Variables sociodemográficas y clínicas	38
3.5	Variables neuropatológicas	39
3.6	Protocolo del estudio.....	42
3.7	Procedimientos neuropatológicos básicos	42
3.8	Técnicas histológicas	43
3.8.1	Generalidades	43
3.8.2	Técnicas histológicas del estudio	44
3.9	Estudio de polimorfismos genéticos	46
3.10	Estudio de mutaciones genéticas	46
3.11	Análisis estadístico.....	47
3.12	Aspectos éticos.....	48
4	Resultados	49
4.1	Descripción de la muestra	49
4.2	Datos clínico-epidemiológicos.....	49
4.3	Hallazgos neuropatológicos	57
4.3.1	Perfil neuropatológico	57
4.3.2	Clasificación neuropatológica	61
4.3.3	Correlación clínico-patológica	63
4.3.4	Patología combinada.....	64
4.4	Análisis de polimorfismos genéticos	73

4.5	Análisis de mutaciones genéticas.....	80
5	Discusión	83
5.1	Hallazgos clínico-epidemiológicos.....	83
5.2	Hallazgos neuropatológicos	88
5.3	Asociación a polimorfismos genéticos	92
5.4	Hallazgos genéticos	94
5.5	Consideraciones metodológicas.....	95
5.6	Perspectivas futuras	95
6	Conclusiones	97
7	Resumen	99
8	Bibliografía	107
9	Anexos	129

Índice de Figuras

Figura 1.1. Correlación molecular y genética de las DLFT (adaptado de Josephs <i>et al.</i> , 2011).....	23
Figura 1.2. Correlación clínica, molecular y genética de las DLFT (adaptado de Sieben <i>et al.</i> , 2012).....	31
Figura 3.1. Protocolo común de procesamiento inmediato del tejido tras la extracción.	43
Figura 4.1. Distribución por grupo de edad al diagnóstico según el sexo (hombre, mujer).....	50
Figura 4.2. (a) Edad de inicio de la enfermedad (distribución normal) y (b) edad de éxitus (distribución normal).....	50
Figura 4.3. Clasificación según síntoma inicial.....	54
Figura 4.4. Córtex frontal lateral: atrofia cortical intensa. (a) hematoxilina-eosina (H/E); (b) tinción de Nissl.	58
Figura 4.5. Enfermedad de Pick: cuerpos de Pick. (a) Tau, (b) TDP.	58
Figura 4.6. (a) PSP: Astrocitos en penacho, ovillos globoides, preovillos, inclusiones oligodendrogiales y hebras neuropílicas Tau +; (b) DCB: cuerpos corticobasales; (c) DCB: ovillos y preovillos en giro dentado TAU AT8.	59
Figura 4.7. Granos argirófilos: (a) tinción Gallyas, (b) Tau+ en hipocampo.	59
Figura 4.8. TDP-43 (inmunohistoquímica): (a) Inclusiones TDP+ en giro dentado, (b) detalle de inclusiones tipo intranucleares en giro dentado, (c) inclusiones TDP+ en hipocampo CA1, (d) inclusiones en córtex del hipocampo.	60
Figura 4.9. DLFT-FUS: (a) Inclusiones citoplasmáticas basófilas en células piramidales del córtex, (b) inmunotinción+ para FUS.	60
Figura 4.10. Peso encefálico global (gramos; distribución normal).....	62
Figura 4.11. Relación entre peso encefálico global y el tiempo de evolución de la enfermedad.	62
Figura 4.12. Patología tipo Alzheimer: (a) Placas difusas con inmunohistoquímica para β -amiloide, (b) córtex frontal Tau AT100, (c) placas neuríticas Gallyas y (d) ovillos neurofibrilares Gallyas (d).	65

Figura 4.13. Distribución de casos de EGA según diagnóstico neuropatológico.....	68
Figura 4.14 Proporción de casos con EGA para cada grupo de edad.....	68
Figura 4.15. Esclerosis del hipocampo: (a) y (b) imagen macrosópica, (c) y (d) tinción hematoxilina-eosina (H/E).....	71
Figura 4.16. Distribución de casos de EH según diagnóstico neuropatológico.	71
Figura 4.17. Proporción de casos con EH para cada grupo de edad.....	72
Figura 4.18. Análisis de los polimorfismos <i>APOE</i> mediante amplicación selectiva de alelos utilizando RT-PCR con iniciadores específicos para cada haplotipo. Genotipos: A. $\epsilon 3/\epsilon 3$; B. $\epsilon 3/\epsilon 4$; C. $\epsilon 4/\epsilon 4$	74
Figura 4.19. Distribución (porcentaje) del polimorfismo H1/H2 del gen <i>MAPT</i> en cada grupo de diagnóstico neuropatológico.....	77
Figura 4.20. Síntomas iniciales en los polimorfismos <i>MAPT</i> : H1/H1, H1/H2.....	78

Índice de Tablas

Tabla 1.1. Síndromes prefrontales	6
Tabla 1.2. DLFT-TDP: Nuevo sistema de clasificación comparado con los existentes (Mackenzie <i>et al.</i> , 2011).	18
Tabla 1.3. Perfil de las principales mutaciones genéticas y sus posibles mecanismos patogénicos en la DLFT.....	22
Tabla 3.1. Series de casos de referencia y distribución por biobancos de origen.....	37
Tabla 3.2. Distribución de casos por diagnóstico neuropatológico principal en las series de origen.	38
Tabla 3.3. Técnicas histológicas realizadas por bloques de tejido en la serie de casos.	45
Tabla 4.1. Datos sociodemográficos de la serie.	51
Tabla 4.2. Antecedentes personales y factores de riesgo cardiovascular.	53
Tabla 4.3. Clasificación según síntoma inicial.	54
Tabla 4.4. Evolución de la enfermedad según el síntoma inicial.	55
Tabla 4.5. Clasificación según síntomas durante la evolución de la enfermedad.	56
Tabla 4.6. Clasificación de los síntomas conductuales durante la evolución de la enfermedad.	57
Tabla 4.7. Distribución por grupos de patología asociada.	61
Tabla 4.8. Diagnóstico clínico y diagnóstico neuropatológico.	63
Tabla 4.9. Datos referentes a la patología tipo Alzheimer.	65
Tabla 4.10. Datos referentes a la patología vascular. Estadiaje vascular de Deramecourt.	67
Tabla 4.11. Patología de granos argirófilos: datos sociodemográficos, clínicos y anatomopatológicos.	70
Tabla 4.12. Esclerosis del hipocampo y subgrupos según diagnóstico molecular: datos sociodemográficos, clínicos y anatomopatológicos.	73
Tabla 4.13. Distribución de genotipos de <i>APOE</i> en función del diagnóstico neuropatológico.	74
Tabla 4.14. Gen <i>APOE</i> : datos clínico-epidemiológicos.	76

Tabla 4.15. Distribución (porcentaje) de los casos de acuerdo con el estatus del polimorfismo H1/H2 <i>MAPT</i>	77
Tabla 4.16. Polimorfismos H1/H1 y H1/H2 del gen <i>MAPT</i> : datos clínico-epidemiológicos.	79
Tabla 4.17. Distribución (porcentaje) de los casos de acuerdo con el estatus del polimorfismo M129V del gen <i>PRNP</i>	80
Tabla 4.18. Polimorfismos del gen <i>PRNP</i> : datos clínico-epidemiológicos.	80

Abreviaturas

a-DLFT-U	Demencia lobar frontotemporal atípica con ubiquitina
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALZH	Alzheimer
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AMS	Atrofia multisistémica
APNF	Afasia progresiva no fluente
APOE	Apolipoproteína E humana
BIBD	<i>Basophilic inclusion body disease</i> (Enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos)
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease</i>
CHMP2B	<i>Charged multivesicular body protein 2B</i>
DCB	Degeneración corticobasal
DCL	Demencia por cuerpos de Lewy
DE	Desviación estándar
DFT	Demencia frontotemporal
DFT-ELA	Demencia frontotemporal – esclerosis lateral amiotrófica
DFT-vc	Demencia frontotemporal variante conductual
DLFT-17	Degeneración frontotemporal ligada al cromosoma 17
DLFT	Degeneración lobar frontotemporal
DLFT-FUS	Degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma
DLFT-Tau	Degeneración lobar frontotemporal con patología tau
DLFT-TDP	Degeneración a lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN TAR-43
DLFT-U	Degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de ubiquitina
DLFT-UPS	Degeneración lobar frontotemporal con inmunohistoquímica frente a las proteínas del sistema proteosoma-ubiquitina
DNs	<i>Dystrophic neurites</i> (Neuritas distróficas)
DS	Demencia semántica
EA	Enfermedad de Alzheimer

ECJ	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
EGA	Enfermedad de granos argirófilos
EH	Esclerosis del hipocampo
ELA	Esclerosis lateral amiotrófica
EMN	Enfermedad de motoneurona
FUS	<i>Fused in sarcoma protein</i> (proteína de fusión en sarcoma)
¹⁸ F-FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con flúor 18-fluorodesoxiglucosa
GA	Granos argirófilos
GAIs	<i>Globular astrocytic inclusions</i> (Inclusiones astrogliales no argirófilas)
GGT	<i>Globular glial tauopathy</i> (Tauopatía con inclusiones globulares gliales)
GOIs	<i>Globular oligodendroglial inclusions</i> (Inclusiones oligodendrogliales argirófilas)
H/E	Tinción de hematoxilina-eosina
IBMFPD	<i>Inclusion body myopathy with early-onset Paget disease and frontotemporal dementia</i> (Miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal)
IPV	Índice de patología vascular
MAPT	<i>Microtubule-associated protein</i> (Proteína asociada a microtúbulos)
NIA	<i>National Institute of Aging</i>
NCIs	<i>Neuronal cytoplasmic inclusions</i> (Inclusiones neuronales citoplasmáticas)
NFT Dementia	<i>Neurofibrillary tangle dementia</i> (Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares)
NIFID	<i>Neuronal intermediate filament inclusion disease</i> (Enfermedad por inclusión de filamentos intermedios neuronales)
NIIIs	<i>Neuronal intranuclear inclusions</i> (Inclusiones neuronales intranucleares)
PA	Patología tipo Alzheimer
PART	<i>Primary age-related tauopathy</i> (Tauopatía primaria asociada a la edad)
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i> (Reacción en cadena de la polimerasa)
PET	<i>Positron emission tomography</i> (Tomografía por emisión de positrones)
PGRN	Progranulina
PiD	Enfermedad de Pick
PN	Placas neuríticas
PRNP	Gen de la proteína priónica
PSP	Parálisis supranuclear progresiva
PV	Patología vascular

RIC	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética
SPECT	<i>Single photon emission computed tomography</i> (Tomografía por emisión de fotón único)
TARDP	<i>TAR DNA binding protein</i> (Proteína fijadora de ADN TAR 43)
TDP-43	Proteína fijadora de ADN TAR-43
VCP	<i>Valosin-containing protein</i>
3R	Isoformas de tau de 3 repeticiones
4R	Isoformas de tau de 4 repeticiones

1 Introducción

1.1 Recuerdo histórico

La perspectiva histórica de la demencia frontotemporal (DFT) se caracteriza por el interés en definirla como una entidad independiente frente a la creencia clásica de considerarla como una variante de la enfermedad de Alzheimer (EA).

Arnold Pick describió a comienzos del siglo XIX diferentes cuadros clínicos con síndromes localizados asociados con atrofia circunscrita de los lóbulos frontales y temporales (Pick, 1892; Pick, 1905). En 1892 describió el primer caso clínico: se trataba de un paciente con afasia progresiva y alteraciones del comportamiento con una atrofia cerebral focal. Describió también casos de atrofia focal del lóbulo temporal izquierdo con un cuadro de afectación del lenguaje similar a los casos de demencia semántica (DS).

La descripción clínica y su relación con la atrofia focal macroscópica eran las bases de este síndrome, en contra de la creencia previa de la distribución difusa de la atrofia cerebral senil (Binetti *et al.*, 1988). Pick postulaba que la degeneración podía producir déficits focales como la afasia.

Posteriormente Alzheimer, en 1911, realizó una descripción histopatológica detallada de estos casos: describió la ausencia de placas seniles y ovillos y, junto con Altman, describió las características clave de las inclusiones argirófilas (posteriormente conocidas como cuerpos de Pick), así como las células acromáticas de Pick. Además, describieron la existencia de un cambio abrupto entre las áreas cerebrales afectadas y las no afectadas, junto con la relativa preservación del hipocampo, a diferencia de los pacientes con EA (Alzheimer, 1911; Altman, 1923).

Gans introdujo el epónimo enfermedad de Pick (PiD) en referencia a casos con atrofia focal frontotemporal (Gans, 1922). Posteriormente, en 1926, Onari y Spatz definieron las características histológicas de la PiD. Reexaminaron los casos de las series de Pick y otros con un especial interés en el estudio histológico asociado a la atrofia focal. Era característica la presencia de atrofia focal sin placas ni ovillos, pero el papel de los cuerpos y células de Pick estaba menos claro (Onari *et al.*, 1926).

En varias descripciones de los casos de Pick se presentaban casos de afasia progresiva y apraxia con importantes alteraciones conductuales. Schneider describió varios estadios de la PiD: en primer lugar, una alteración del juicio y carácter asocial, seguido por afasia y, posteriormente, por demencia generalizada. También distinguió formas de evolución rápida y lenta (Schneider, 1927).

El estudio histológico de estos casos mostraba que los cuerpos de Pick se encontraban en un porcentaje bajo. Este hecho motivó diferentes opiniones: algunos utilizaban el término PiD únicamente si existían cuerpos de Pick, mientras que otros se basaban en los hallazgos clínicos y de atrofia focal utilizados previamente por Pick. Resultaba evidente la dificultad diagnóstica *in vivo* de estos pacientes.

Constantinidis y su grupo intentaron resolver este problema: realizaron una división en tres categorías en función de los cambios patológicos asociados. En el grupo 1 se englobaban los casos típicos con cuerpos de Pick. Los casos del grupo 2 se caracterizaban por la presencia de córtex gliótico atrófico con células de Pick. El grupo 3 no presentaba ninguna de estas características. Actualmente el grupo 1 correspondería a la enfermedad de Pick clásica y algunos de los incluidos en el grupo 2 serían casos de degeneración corticobasal (DCB). El grupo 3 sería un grupo heterogéneo en el que se incluirían casos de gliosis progresiva subcortical (Constantinidis *et al.*, 1974).

A nivel histológico el diagnóstico de los casos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) resultaba complejo, por lo que progresivamente se fue haciendo más hincapié en la definición de los síntomas clínicos asociados a la atrofia frontotemporal.

En 1994 se publicaron los criterios de Lund-Manchester de DFT, que definían las características clínicas y neuropatológicas de esta entidad (The Lund and Manchester Groups, 1994). Estos criterios fueron posteriormente redefinidos por Neary (Neary *et al.*, 1998), clasificando las descripciones clínicas en las tres formas de presentación más frecuentes: demencia frontotemporal variante conductual (DFT-vc), demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF). El término DFT-vc incluía a pacientes con un síndrome frontal disejecutivo, trastornos de conducta y desinhibición. Los pacientes con APNF eran similares a los descritos por Mesulam como afasia primaria progresiva (Mesulam, 1982). Los pacientes con DS presentaban afasia fluente con preservación de la memoria verbal semántica. El objetivo de estos criterios fue mejorar el reconocimiento

clínico y ayudar a la investigación de las DFT. Se reconoce ya, sin embargo, que este grupo y sus subtipos prototípicos engloban una gran variedad de entidades neuropatológicas.

En los últimos 20 años los grandes avances en biología molecular nos han permitido tener un mayor conocimiento sobre la etiología y las bases genéticas de la enfermedad. Por una parte, los avances genéticos con el descubrimiento del gen *MAPT* (*Microtubule-associated protein*; Rademakers *et al.*, 2004) y el gen de *PGRN* (progranulina; Baker *et al.*, 2006), así como de sus mutaciones, responsables de un porcentaje elevado de las DLFT hereditarias. Por otra parte, el desarrollo de nuevas técnicas inmunohistoquímicas con la detección de la proteína TDP-43 (proteína fijadora de ADN TAR-43) como principal integrante de las inclusiones neuronales en las DLFT tau-negativas (Trojanowski *et al.*, 2001) y, finalmente, el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen como la resonancia magnética (RM) funcional, la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (Alonso-Navarro *et al.*, 2006).

1.2 Definición y epidemiología

El término DFT se utiliza para describir un grupo de enfermedades neurodegenerativas cuya característica común es la atrofia focal de los lóbulos frontal y temporal, ya sea simétrica o asimétrica, lo cual determina la aparición de tres cuadros clínicos diferentes: DFT-vc y otros dos con predominio de afectación del lenguaje, APNF y DS (Neary *et al.*, 1998).

La DFT representa el 10-15% de los casos de demencia y es la segunda causa más frecuente antes de los 65 años de edad (Snowden *et al.*, 2002). Resulta complicado determinar la incidencia y prevalencia de los distintos subtipos patológicos de DFT debido a los frecuentes cambios de clasificación y criterios de selección. Los datos de prevalencia son altamente variables en diferentes estudios poblacionales. Uno de los estudios, realizado en los Países Bajos, mostró una prevalencia de 3,6 por cada 100.000 habitantes en edades entre 50-59 años; 9,4 por cada 100.000 habitantes en edades entre los 60-69 y 3,8 por cada 100.000 habitantes en edades entre 70-79 años (Ratnavalli *et al.*, 2002). Otro estudio, realizado en Cambridge, Reino Unido, reveló que la DFT constituye el 15,7% de todas las demencias de inicio temprano (<65 años) con una prevalencia de 15 (8,4-27) por cada 100.000 personas con edades comprendidas entre los 45 y los 65 años, tasa similar a la prevalencia de EA de inicio temprano. Este mismo estudio mostró también una mayor

prevalencia entre los hombres, con una razón de 14:3; sin embargo, esta afirmación es contraria al resultado de otros estudios en los que no se han objetivado diferencias entre sexos (Rosso *et al.*, 2003).

Los estudios sobre incidencia son escasos, pero se encuentran valores de incidencia anual similares en casos de inicio temprano (<65 años) de 2,7-4,1 casos /100.000 persona-año en el grupo de 45-64 años (Onyike *et al.*, 2013).

No se han observado variaciones en la incidencia y prevalencia de DFT entre diferentes poblaciones, aunque no se disponen de trabajos suficientes en este campo.

Aunque clásicamente se ha considerado una causa de demencia rara después de los 65 años, en los últimos años diferentes estudios han proporcionado datos sobre los casos de DFT de inicio tardío: para algunos autores podrían suponer alrededor del 20-25% de todos los casos de demencia en mayores de 65 años (Ratnavalli *et al.*, 2002; Hodges *et al.*, 2007a). Varios estudios poblacionales han mostrado una mayor incidencia en casos de inicio tardío en comparación con casos de aparición temprana (16,7/100.000 frente a 1,3/100.000 persona-año), indicando, por tanto, que la DFT posiblemente esté infradiagnosticada en población de mayor edad (Garre-Olmo *et al.*, 2020; Borroni *et al.*, 2010a). Un reciente estudio poblacional realizado en Suecia mostró que la incidencia de DFT aumentaba con la edad y que la mayoría de casos se diagnosticaban en mayores de 65 años (Nilsson *et al.*, 2014). Es posible, por tanto, que la edad juegue un papel relevante y pueda considerarse un factor de riesgo en la DFT, al igual que ocurre en otras enfermedades neurodegenerativas como la EA.

Una alta proporción de pacientes con DFT, aproximadamente un 40%, presenta antecedentes familiares de demencia en familiares de primer grado. No existen diferencias relevantes entre los casos de inicio temprano o tardío en cuanto a la historia familiar. Algunas familias muestran un patrón de herencia autosómico dominante (Hodges *et al.*, 2007a). La presencia de mutaciones con herencia autosómico dominante e historia familiar positiva son más frecuentes en la DFT-vc (Rademakers *et al.*, 2012).

La presentación clínica más frecuente es la DFT-vc. Se estima que esta variante clínica afecta aproximadamente a tres cuartas partes de los casos, aunque es posible que la prevalencia de este subtipo de DFT esté infraestimada. Los casos de APNF suelen debutar a una edad más avanzada que los casos DFT-vc y DS (Snowden *et al.*, 2002).

En el momento actual no existe evidencia de diferencias de sexo en los casos de DFT-vc y APFN, pero en los casos de DS existe una predominio femenino del orden de 2:1 (Snowden *et al.*, 2002; Ratnavalli *et al.*, 2002).

Un estudio retrospectivo de casos y controles investigó factores ambientales de riesgo en la DFT esporádica (Rosso *et al.*, 2003). En 80 pacientes y 124 controles, el traumatismo craneoencefálico se relacionó con un incremento de riesgo de 3,3 y la enfermedad tiroidea con un 2,5. Otros factores asociados con otras enfermedades neurodegenerativas como tabaco, alcohol, exposición a agentes químicos o pesticidas no mostraron una asociación significativa.

Los datos con respecto al pronóstico de la DFT sugieren una supervivencia media de 8 años, con una amplia variabilidad de la progresión entre pacientes: 2-20 años en DFT-vc, 3-15 años en DS y 4-12 años en APNF (Alonso-Navarro *et al.*, 2006). La supervivencia es menor en los casos que asocian enfermedad de motoneurona (EMN), con unos 2-3 años de supervivencia desde el diagnóstico.

1.3 Características clínicas

La DFT incluye un grupo de entidades clínicas caracterizadas por cambios conductuales progresivos, disfunción ejecutiva y afectación del lenguaje. A diferencia de la EA, los síntomas conductuales predominan en las primeras etapas de la enfermedad. La característica principal de la DFT es su gran heterogeneidad clínica, tanto en las formas familiares como en las formas esporádicas.

1.3.1 Variante conductual

La variante conductual de la DFT (DFT-vc) constituye el síndrome clínico más frecuente, aproximadamente 70% de los casos. Se caracteriza por la aparición precoz de cambios insidiosos en la personalidad y conducta (Piguet *et al.*, 2011). La enfermedad comienza habitualmente antes de los 65 años, con una edad media al inicio alrededor de los 58 años.

Las alteraciones son muy variables y dependen de las áreas prefrontales afectadas (Mega *et al.*, 1994) conformando tres síndromes prefrontales o frontosubcorticales típicos: dorsolateral, orbitomedial y mesiofrontal (Serra-Mestres, 1996) (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Síndromes prefrontales**SÍNDROME MESOLÍMBICO O MESIOFRONTAL** (tipo apático, hipocinético o de la circunvolución cingulada)

Abulia, falta de espontaneidad, apatía y desinterés
 Reducción de la fluencia verbal (hasta llegar al mutismo)
 Reducción de la conducta motora (con acinesia)
 Reducción de la prosodia espontánea
 Incontinencia urinaria

SÍNDROME ORBITOFRONTAL (tipo desinhibido, pseudomaniaco u orbitomedial)

Cambio de personalidad
 Falta de juicio social y de sensibilidad interpersonal
 Incapacidad para el control de los impulsos con brotes de agresividad, hilaridad desmesurada o labilidad emocional
 Inatención
 Déficits éticos con falta de respeto por las normas sociales

SÍNDROME DORSOLATERAL (disejecutivo, pseudodepresivo o de la convexidad frontal)

Trastorno predominante en las funciones ejecutivas: incapacidad para generar hipótesis, planificar acciones, tomar decisiones, ordenar temporalmente los hechos o mantener la atención
 Alteración de la programación motora
 Inercia, irritabilidad y apatía
 Autodejadedez
 Impersistencia cognitiva y concretización del pensamiento

La principal característica de este tipo de demencia es la existencia de un cambio insidioso en la personalidad, conducta interpersonal y modulación emocional. La apatía es un síntoma muy común, e implica una pérdida de motivación e interés por las actividades personales y un aislamiento social progresivo. Otros síntomas son la desinhibición, que conduce a la realización de actos compulsivos, y la perseveración, con conductas repetitivas y estereotipadas. Es habitual la falta de adaptación a nuevas situaciones y rutinas, derivadas de la rigidez y escasa flexibilidad mental. Existen también trastornos afectivos que varían desde el aplanamiento afectivo y la frialdad emocional hasta el afecto expansivo con rasgos de hipomanía. Son frecuentes también los trastornos de conducta alimentaria.

De todas las manifestaciones conductuales descritas, la apatía, la desinhibición social, la euforia, las conductas motoras estereotipadas y los cambios en la conducta alimentaria son las más específicas para distinguirla de otras enfermedades neurodegenerativas (Liu *et al.*, 2004).

Con la progresión de la enfermedad, se suelen observar también otras alteraciones cognitivas, especialmente en la expresión del lenguaje (estereotipado, con pérdida de espontaneidad, ecolalia, perseveración y mutismo tardío). Generalmente la memoria se afecta en etapas más avanzadas de la enfermedad.

La mediana de supervivencia es variable, 6-10 años desde el inicio de los síntomas y 3-4 años desde el diagnóstico. Se han propuesto varios factores que podrían reducir la supervivencia: asociación con EMN y presencia de alteración del lenguaje al diagnóstico. Josephs y su grupo (Josephs *et al.*, 2011) analizaron posibles variables predictoras de la evolución de la enfermedad, afirmando que el subtipo anatómico era el predictor más potente. Se observó que los casos que presentaban un patrón de atrofia frontotemporal o frontal predominante y menor pérdida de volumen lobar temporal presentaban una progresión más rápida. Otros factores predictores de rápida progresión fueron: mayor edad al inicio, menor desinhibición, agitación y conductas motoras y mayor afectación de funciones ejecutivas, lenguaje y función visuoespacial al inicio, así como la presencia de mutaciones en el gen *MAPT* (Josephs *et al.*, 2011).

El diagnóstico de esta entidad es clínico, sobre la base de los criterios establecidos en 1998 por Neary (Neary *et al.*, 1998) (Anexo 1). Recientemente se han propuesto unos nuevos criterios diagnósticos, publicados por Racovsky en 2007 (Racovsky *et al.*, 2007) (Anexo 2). Estos criterios, más flexibles y menos restrictivos, han demostrado ser más sensibles que los previos, aunque la sensibilidad parece disminuir en los pacientes mayores de 65 años.

1.3.2 Demencia semántica

La demencia semántica (DS) representa la conjunción de dos déficits separados con una base neural independiente: un trastorno del lenguaje por afectación de las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo y un trastorno en el reconocimiento de objetos secundario a patología temporal inferior bilateral. Los criterios clínicos utilizados son los descritos por Neary (Neary *et al.*, 1998) (Anexo 3).

La anomia es la característica definitoria de la DS. Se produce una pérdida progresiva del conocimiento semántico, lo que se manifiesta clínicamente como un lenguaje fluente y gramaticalmente correcto, pero con alteración en la nominación, comprensión de palabras sencillas y reconocimiento de objetos, con un discurso con escaso

significado, con circunlocuciones y parafasias semánticas. La comprensión de frases y repetición están conservadas (Snowden *et al.*, 1989).

En algunos casos los pacientes pueden presentar quejas de pérdida de memoria que definen como “una dificultad para encontrar la palabra adecuada”, pero esto no refleja una verdadera amnesia.

Los cambios de personalidad y trastornos de conducta asociados con la DFT-vc son frecuentes en la DS, tanto al inicio como durante la progresión de la enfermedad. Es característica la aparición de conductas compulsivas, desinhibición, falta de empatía y trastornos de la conducta alimentaria.

Existe una variante temporal derecha de DS caracterizada por prosopagnosia progresiva, un trastorno de la percepción consistente en dificultad para reconocer las caras. Puede aparecer también agnosia visual asociativa y alexia superficial (Hodges *et al.*, 2007b). Los cambios de personalidad y trastornos de conducta asociados con la DFT-vc son más frecuentes en esta variante que en la DS izquierda.

1.3.3 Afasia progresiva no fluente

La afasia progresiva no fluente (APNF) se caracteriza por una alteración del lenguaje expresivo con preservación de las demás funciones cognitivas. Estos pacientes presentan un lenguaje con una fluencia disminuida: la conversación se reduce, con tendencia a hablar en frases cortas, el inicio de la conversación es más complicado y aparecen pausas frecuentes.

Es frecuente la aparición de parafasias fonéticas, agramatismo y anomia (Grossman *et al.*, 1996). Existe dificultad en la construcción y comprensión de frases. La repetición de palabras multisilábicas y frases está alterada de forma casi invariable en la APNF aunque, a diferencia de lo que ocurre en la DS, los pacientes recuerdan el significado de las palabras. En algunos pacientes puede existir apraxia del habla. La comprensión de palabras es normal en estadios iniciales (Gorno-Tempini *et al.*, 2011). Como en los trastornos anteriormente comentados, el diagnóstico de la APNF es clínico y los criterios más utilizados son también los de Neary *et al.* (Anexo 4).

En fases avanzadas pueden aparecer alteraciones conductuales similares a las de la DFT-vc, siendo la apatía un síntoma común. En fases moderadamente avanzadas de la enfermedad es frecuente la presencia de signos parkinsonianos, fundamentalmente en forma

de síndrome corticobasal; en otros casos la progresión es similar a la de la EA, en forma de demencia global.

1.3.4 Demencia frontotemporal y enfermedad de motoneurona

Las enfermedades que afectan a la motoneurona (EMN) son clínica y patogénicamente muy heterogéneas. Suelen clasificarse de acuerdo con la afectación de la primera motoneurona, de la segunda o de ambas, siendo la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) la forma más frecuente. La ELA es una enfermedad degenerativa caracterizada por debilidad, amiotrofia, signos de neurona motora superior (hiperreflexia, respuesta cutáneo plantar extensora o espasticidad) y síntomas bulbares (disartria, disfagia y disnea). La mayor parte de los casos de ELA son esporádicos, si bien alrededor de un 10% presenta una historia familiar positiva, siendo aproximadamente 20% de estos debidos a una mutación en el gen de la Superóxido Dismutasa (SOD1) (Gros-Louis *et al.*, 2006). Recientemente se ha descrito una nueva mutación, C9orf72, relacionada con ELA familiar (DeJesús-Hernández *et al.*, 2011). Se trata de la primera mutación que vincula la ELA con la DFT, especialmente con la variante conductual.

Clínicamente hasta el 20% de los casos presentan demencia de tipo frontal y en torno al 50% presentarán deterioro cognitivo en mayor o menor grado a lo largo de su evolución (Talbot *et al.*, 2006).

La EMN se ha descrito en un 40% de los pacientes con DFT, aproximadamente, configurando el síndrome conocido como DFT-ELA (Bak *et al.*, 2001). La enfermedad comienza de forma insidiosa en el periodo presenil, generalmente en la sexta década. El patrón de déficit cognitivo se caracteriza por cambios de personalidad, irritabilidad y conducta obsesiva. Los periodos de apatía se pueden alternar con episodios de irritabilidad y agresividad. Es característica la aparición de conductas obsesivas con la comida y tendencia a acumular objetos innecesarios. Algunos pacientes pueden desarrollar síntomas psicóticos (ideas paranoides, alucinaciones visuales) o comportamientos bizarros. Esta “fase psicótica” generalmente se resuelve espontáneamente en pocos meses. Dependiendo de los síntomas predominantes, el diagnóstico inicial puede ser DFT-vc ó APNF. Sin embargo, la progresión de esta variante es mucho más rápida que las DFT-vc ó APNF clásicas, lo que obliga a incluir en el diagnóstico diferencial a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

En la mayoría de los casos los síntomas cognitivos y de comportamiento suelen preceder a los síntomas motores en varios meses o, incluso, años (Bak *et al.*, 2001). Generalmente el patrón de afectación bulbar es el que más se ha relacionado con la DFT (Abrahams *et al.*, 1997). La progresión es rápida, con una supervivencia media de 2-3 años desde el inicio de los síntomas.

1.3.5 Demencia frontotemporal y síndrome corticobasal

Los núcleos subcorticales y los sistemas motores están relacionados con variantes de la DFT. Algunas entidades relacionadas con la DFT incluyen el síndrome corticobasal, la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y la DLFT ligada al cromosoma 17 (DLFT-17).

La degeneración corticobasal (DCB) se caracteriza por la combinación de sintomatología extapiramidal y déficits corticales sugerentes de disfunción frontal y parietal asimétrica (Riley *et al.*, 1990).

El perfil clínico más característico de la DCB consiste en un síndrome rígido-acinético asimétrico, con distonía y mioclonías focales, y la presencia de dificultades dispráxicas globales y asimétricas en forma de apraxia (ideatoria, ideomotora, constructiva y/o del vestido), heminegligencia y síndrome de mano ajena. Estas manifestaciones pueden asociarse con un síndrome frontal de perfil dorsolateral caracterizado por apatía, irritabilidad y desinhibición (Lippa *et al.*, 1991). Estos síntomas aparecen hasta en un 58% de los pacientes y se han relacionado con una menor supervivencia. Los trastornos del lenguaje son muy variables, desde una leve dificultad en la nominación hasta una afasia grave que afecta a todos los dominios lingüísticos.

El subtipo de DFT más frecuentemente asociado con DCB es la APNF. A diferencia de ésta, los síntomas conductuales suelen ser menos frecuentes, siendo la apatía y la depresión los más característicos.

Los criterios diagnósticos propuestos recientemente para DCB (Amstrong *et al.*, 2013) incluyen esta heterogeneidad de síntomas cognitivos: los déficits frontales disejecutivos se consideran como esenciales y se incluyen también los trastornos visuoespaciales y del lenguaje.

Existe una gran heterogeneidad tanto a nivel clínico como patológico. La DFT no es el único tipo de demencia descrita en la DCB; existen casos de EA e incluso EMN. Los pacientes con diagnóstico in vivo de DCB presentan histopatología de EA, PiD, PSP ó ECJ.

1.3.6 Demencia frontotemporal y parálisis supranuclear progresiva

La presentación clínica de la parálisis supranuclear progresiva (PSP) se caracteriza por parkinsonismo y aparición precoz de alteraciones posturales y caídas, junto con alteraciones conductuales y cognitivas sugerentes de afectación frontosubcortical, a lo que se añaden posteriormente alteraciones de la mirada y parálisis pseudobulbar (Steel *et al.*, 1964).

Aproximadamente la mitad de los casos de PSP se presentan con la forma clásica, para la cual se ha propuesto el epónimo de síndrome de Richardson (Williams *et al.*, 2005). Se ha descrito además una forma parkinsoniana, de evolución más lenta, que aparecería en un tercio de los casos, aproximadamente, y que se caracteriza por un predominio de los rasgos parkinsonianos y ausencia de alteraciones posturales y oculomotoras. En la variante frontal (Kaat *et al.*, 2007) predominan las alteraciones cognitivas y conductuales y, más excepcionalmente, cursa como apraxia progresiva del lenguaje con o sin APNF (Josephs *et al.*, 2006a) o acinesia pura (Williams *et al.*, 2007).

La relación clínica entre la DFT y la PSP es menos evidente que entre la DFT y la DCB. Se caracteriza por dos fenómenos diferentes: por una parte, el patrón de afectación subcortical o frontoestriatal descrito por Steel y Richardson (Steel *et al.*, 1964) y que aparece en casi todos los pacientes, incluso al inicio de la enfermedad, con lentitud mental, disminución de la fluencia verbal y apatía; por otra parte, un pequeño número de casos de PSP se pueden presentar en forma de DFT-vc ó APNF.

La tendencia actual es referirse a estas dos entidades como síndrome corticobasal y síndrome de parálisis supranuclear progresiva debido a la existencia de casos con manifestaciones similares en las que el estudio neuropatológico posterior no ha permitido su confirmación.

1.3.7 Demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17

En 1994 se describió por primera vez una enfermedad familiar ligada al cromosoma 17q21 caracterizada por desinhibición, demencia, parkinsonismo y amiotrofia (Wilhemsen *et al.*, 1994), denominada posteriormente demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17 con parkinsonismo (DLFT-17). El gen *MAPT*, encargado de la codificación de la proteína asociada a los microtúbulos, se localizó en este cromosoma en el año 1998, y se estableció su relación con la DLFT (Hutton *et al.*, 1998).

La mayoría de los pacientes presentan síntomas conductuales que recuerdan a la DFT-vc: cambio de personalidad, agresividad, irritabilidad, desinhibición, falta de espontaneidad e iniciativa, y apatía. Existen también signos de un síndrome disejecutivo, como fluencia verbal disminuida, perseveración y dificultades en la planificación y organización. Se ha descrito también alteración de memoria anterógrada en una primera etapa, y posterior afectación visuoespacial, de orientación y de memoria global. Los síntomas motores incluyen típicamente una bradicinesia simétrica sin temblor, junto con rigidez axial e inestabilidad postural. Actualmente existen dos subtipos, uno en el que predominan los síntomas de demencia y otro en el que los síntomas parkinsonianos son los predominantes.

1.4 Neuroimagen

Los estudios de neuroimagen estructural ponen de manifiesto que los pacientes con DFT presentan un patrón de atrofia con afectación frontal y temporal anterior. Existe una relación bien establecida entre los diferentes síndromes de DFT y el patrón de atrofia (Cardenas *et al.*, 2007).

En la DFT-vc la atrofia en estadios iniciales suele afectar al córtex cingulado anterior y frontoinsular. Estas regiones representan los componentes básicos del procesamiento social y emocional, particularmente afectado desde el inicio de la enfermedad. Posteriormente puede afectar al lóbulo frontal y temporal anterior, de forma asimétrica, con predominio en el hemisferio no dominante. La atrofia en la DFT-vc no se limita únicamente al córtex cerebral: también afecta a varias regiones cerebrales subcorticales, incluyendo amígdala, hipocampo, caudado, estriado, putamen, tálamo e hipotálamo. De hecho, la atrofia de la amígdala puede ser un marcador útil para diferenciar la DFT-vc de la EA (Barnes *et al.*, 2006).

La DS se asocia con cambios anatómicos más estereotipados y constantes: atrofia asimétrica que afecta a la región anteroinferior de los lóbulos temporales con relativa, pero no absoluta, preservación del giro temporal superior (Chan *et al.*, 2001).

Desde el punto de vista de la neuroimagen, la APNF es la más problemática de los tres grupos. En la RM se puede detectar atrofia global, atrofia de hemisferio izquierdo y atrofia bifrontal. El hallazgo más específico es la atrofia asimétrica (más marcada en el hemisferio dominante) del córtex perisilviano anterior.

El patrón de atrofia es útil para la estadificación de la enfermedad (Roberson *et al.*, 2005). En fases iniciales la atrofia afecta a regiones mesioorbitarias del lóbulo frontal. Posteriormente se afectan el polo temporal, la formación hipocampal, el córtex frontal dorsolateral y los ganglios basales. Este patrón de progresión se ha relacionado con el volumen de regiones corticales y subcorticales y con la pérdida neuronal subyacente.

Las pruebas de neuroimagen funcional, como el SPECT o la tomografía por emisión de positrones con flúor 18-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG-PET) pueden poner de manifiesto alteraciones en la perfusión y/o el metabolismo en áreas frontales y temporales más precozmente, y tienen mayor sensibilidad que las pruebas de neuroimagen estructural (Mendez *et al.*, 2007; Kanda *et al.*, 2008). La ¹⁸F-FDG-PET es también importante en la detección de fenocopias, que mostrarán un metabolismo conservado en regiones frontales. Existen técnicas con PET que emplean nuevos radioisótopos, como el compuesto C11-Pittsburgh B, que se une al β-amiloide y que resulta muy útil en el diagnóstico diferencial de la EA y la DFT, especialmente en los casos con afectación del lenguaje (Rabinovichi *et al.*, 2007).

1.5 Anatomía patológica

1.5.1 Generalidades

A nivel macroscópico, la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) se caracteriza por una atrofia simétrica global de los lóbulos frontales y/o temporales. Sin embargo, algunos pacientes presentan una marcada asimetría, especialmente en la región perisilviana. En algunos casos existe también una atrofia de los ganglios basales y una despigmentación de la sustancia negra.

A nivel microscópico las tinciones con hematoxilina-eosina (H/E) muestran una microvacuolización y pérdida neuronal, que es más evidente en la capa II del córtex (Broe *et al.*, 2003). También puede existir pérdida neuronal en los ganglios basales y sustancia negra, en la que se puede apreciar además pérdida de mielina y gliosis astrocítica. La clasificación patológica de los pacientes con DLFT está basada en el patrón de depósito de una proteína. El diagnóstico específico de la entidad causante de DFT requiere estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos específicos (anti-tau, anti-ubiquitina, anti-β-

amiloide, anti- α -sinucleína, anti-TDP-43, anti- α -internexina) y estudios genéticos (*MAPT*, *PGRN*, *VCP*, *CHMP2B*).

1.5.2 Criterios diagnósticos y nomenclatura

El diagnóstico definitivo de la DLFT requiere un examen neuropatológico e incluye diferentes grupos de enfermedades neurodegenerativas con afectación predominante de los lóbulos frontal y temporal. En 2007, el grupo de Cairns *et al.* llevó a cabo una revisión y actualización de los criterios diagnósticos neuropatológicos utilizados hasta la fecha (McKhann *et al.*, 2001) con el objetivo de incluir las nuevas entidades descritas, las alteraciones genéticas causantes de la enfermedad y los nuevos avances en genética molecular (Cairns *et al.*, 2007a; Mackenzie *et al.*, 2010) (Anexo 5).

En la clasificación de Cairns se establecieron cuatro subtipos principales en función de la proteína acumulada: taupatías (DLFT-Tau), DLFT con inclusiones positivas para ubiquitina (DLFT-U), demencia sin hallazgos histopatológicos específicos y enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios. A partir de los criterios neuropatológicos descritos por Cairns (Cairns *et al.*, 2007a), se han añadido nuevas entidades basadas en el descubrimiento de otras proteínas de depósito (Figura 1.1 y Figura 1.2).

Actualmente la DLFT se clasifica en tres grupos patológicos principales: DLFT asociada a tau (DLFT-Tau), DLFT asociada a la proteína fijadora de ácido desoxirribonucleico ADN TAR-43 (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS). Un pequeño porcentaje se englobaría en la categoría DLFT-otros (Mackenzie *et al.*, 2010). La clasificación dentro de estos subgrupos está basada en la morfología de las inclusiones y en la distribución lesional, aunque se consideran también otras características como la isoforma dominante de tau, el estado de fosforilación y ubiquitinización y los sitios de enclavaje (Anexo 6). Según estos datos pueden subclasificarse casi el 100% de los casos de DLFT.

1.5.3 DLFT-Tau

Las taupatías son un grupo de enfermedades en las que la proteína tau aparece hiperfosforilada formando parte de agregados insolubles, lo que permite su detección por métodos bioquímicos e histopatológicos. Estos agregados se acumulan en las neuronas o células gliales conformando depósitos o inclusiones con una morfología típica según las

distintas enfermedades, alterando la estabilidad de los microtúbulos y, por tanto, del citoesqueleto.

La proteína tau se encuentra en el cerebro adulto en seis isoformas diferentes, en función de la inclusión o exclusión de ciertos exones durante el procesamiento del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) (Goedert *et al.*, 1989). Tres de ellas, con una carencia del exón 10 del gen Tau, presentan tres repeticiones de una región de unión a microtúbulos (Tau 3R). Las otras tres isoformas que sí incluyen el exón 10 contienen cuatro repeticiones de esta región (Tau 4R). Según el predominio de cada una de estas isoformas, podemos hablar de los siguientes tipos de taupatías (Cairns *et al.*, 2007a; Kovacs, 2015).

I. Predominio de formas 3R en tau insoluble:

- DLFT con cuerpos de Pick: Caracterizada por la presencia de cuerpos de Pick en las células granulares del giro dentado, área CA1 del hipocampo y áreas corticales y subcorticales. Algunas de las neuronas restantes son balonizadas y se corresponden con las células de Pick (Dickson, 2001).

II. Predominio de formas 4R en tau insoluble:

- Degeneración corticobasal (DCB): Caracterizada por la presencia de ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical, depósito tau en astrocitos en forma de corona y depósitos en oligodendrocitos (*coiled bodies*) (Dickson *et al.*, 2002).
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP): Destaca la presencia de ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical y astrocitos en forma de penacho (*tufted astrocytes*) (Hauw *et al.*, 1994).
- Enfermedad por granos argirófilos (EGA): Caracterizada por atrofia del *gyrus ambiens* y la presencia de lesiones argirófilas (granos argirófilos y *coiled bodies*) y no argirófilas (preovillos y astrocitos tau+) en córtex entorrinal, CA1 y amígdala (Braak *et al.*, 1987). Existen varios sistemas de estadiaje; el más utilizado es el de Thal y colaboradores, basado en diferentes estadios según la progresión de la patología (Thal *et al.*, 2005):
 - Estadio 0: No se observan granos argirófilos (GA)

- Estadío I: Presencia de GA en CA1 y córtex entorrinal en fase no argirófila, es decir, sólo escasos GA identificales mediante Gallyas.
- Estadío II: Presencia de abundantes GA en Gallyas (+) en CA1 y córtex entorrinal.
- Estadío III: Alta densidad de GA y progresión significativa al giro parahipocampal.
- Taupatía con inclusiones globulares gliales (GGT): Caracterizada por inclusiones oligodendrogliales argirófilas (GOIs) e inclusiones astrogliales no argirófilas (GAIs) (Ahmed *et al.*, 2013). Su distribución se correlaciona con el síntoma clínico predominante. Según criterios de consenso, se proponen al menos tres subtipos:
 - Tipo 1: presencia de GOIs a nivel frontotemporal y sustancia blanca.
 - Tipo 2: presencia de GOIs y GAIs restringida a córtex motor y tracto corticoespinal.
 - Tipo 3: abundantes GAIs en a nivel frontotemporal, córtex motor y tracto corticoespinal.

Se considera una entidad poco frecuente, pero estudios recientes han mostrado asociación con casos de edad avanzada y patología EA.

III. Predominio de formas 3R-4R en tau insoluble:

- Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares (NFT dementia): Se caracteriza por degeneración neurofibrilar, incluyendo ovillos extracelulares restringidos al hipocampo y lóbulo temporal medial, lo que correspondería a un estadío III-IV de Braak pero sin placas β -amiloide (Kosaka, 1994). Recientemente se ha introducido un nuevo término denominado taupatía primaria asociada a la edad (PART) que corresponde al estadio inicial de la NFT (Crary *et al.*, 2014).

IV. Depósito Tau 3R, 4R ó 3R/4R:

- DLFT ligada al cromosoma 17 por mutación del gen *MAPT* (Rademakers *et al.*, 2004).

1.5.4 DLFT-TDP

En el año 2006, Neumann y colaboradores identificaron la proteína TDP-43 (proteína fijadora del ADN TAR 43) como la principal proteína acumulada en la demencia lobar frontotemporal con inclusiones inmunorreactivas a la ubiquitina (DLFT-U) (Neumann *et al.*, 2006).

La TDP-43 es una proteína nuclear localizada en diferentes tejidos del organismo (corazón, pulmón, riñón, bazo, músculo y cerebro), y está codificada por el gen *TARDBP* del cromosoma 1. Esta proteína está implicada en mecanismos reguladores de la transcripción del ARNm y del ensamblaje de diversas proteínas. El secuestro de la TDP-43 en inclusiones ubiquitinadas citoplasmáticas o intranucleares produce una pérdida de función de esta proteína, lo que se traduce en una alteración de la transcripción del ARNm y un ensamblaje aberrante del pre-ARNm. Esta proteína juega un papel muy relevante en la disfunción neuronal de un grupo heterogéneo de enfermedades como son la DLFT-U esporádica y familiar con y sin EMN y las formas familiares y esporádicas de ELA.

La principal característica histológica de estas enfermedades viene determinada por la presencia de inclusiones neuronales citoplasmáticas (NCIs), inclusiones neuronales intranucleares (NIIs), neuritas distróficas (DNs) e inclusiones citoplasmáticas gliales (GCIs), cuyo rasgo principal es presentar inmunorreactividad positiva para ubiquitina y TDP-43 y negativa para tau, α -sinucleína, β -amiloide, filamentos neuronales intermedios y poliglutaminas.

La variedad de los tipos morfológicos de las inclusiones, su distribución, densidad y perfil inmunohistoquímico ha llevado a proponer una clasificación en cuatro subtipos patológicos (Cairns *et al.*, 2007b; Neumann *et al.*, 2007a), que a su vez responden a dos modelos histológicos de DLFT-U: el elaborado por Sampathu y colaboradores, basándose únicamente en la distribución de la patología cortical (Sampathu *et al.*, 2006), y el elaborado por Mackenzie y colaboradores (Mackenzie *et al.*, 2006a), considerando las inclusiones tanto a nivel cortical como a nivel del giro dentado. En el año 2011, Mackenzie propuso un nuevo sistema de clasificación en el que los diferentes subtipos se designan con letras para diferenciarlos de los sistemas numéricos previos (Mackenzie *et al.*, 2011) (Tabla 1.2).

En la escala de Mackenzie, la DFT-TDP tipo A se caracteriza por una combinación de inclusiones citoplasmáticas neuronales y DNs cortas en forma de coma en el córtex

frontotemporal, así como inclusiones intranucleares. En la DFT-TDP tipo C existe un predominio de DN más largas y gruesas y escasas o ausentes NCIs en córtex frontotemporal. El tipo B se caracteriza por un predominio de NCIs en córtex frontotemporal o en la capa de células granulares del giro dentado del hipocampo y escasas o ausentes DN en córtex. La DFT-TDP tipo D está caracterizada por un predominio de inclusiones intranucleares, DN y escasas NCIs, y está asociado a mutaciones del gen de la valosina. Existe una buena asociación entre los subtipos de DLFT-TDP y los síndromes clínicos.

Tabla 1.2. DLFT-TDP: Nuevo sistema de clasificación comparado con los existentes (Mackenzie *et al.*, 2011).

Nuevo sistema	Mackenzie	Sampathu	Patología cortical	Fenotipo	Gen
Tipo A	Tipo 1	Tipo 3	+++ NCI +++ DN cortas Capa II	DFT-vc	<i>PGRN</i>
Tipo B	Tipo 3	Tipo 2	++ NCI + DN Todas capas	DFT-vc ELA-DFT	<i>C9orf72</i>
Tipo C	Tipo 2	Tipo 1	+++ DN largas + NCI Capa II	DS DFT-vc	
Tipo D	Tipo 4	Tipo 4	+++ DN cortas +++ NII lentiformes + NCI Todas capas	IBMPFD	<i>VCP</i>

DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN TAR-43; DN: neuritas distróficas; NCI: inclusiones neuronales citoplasmáticas; NII: inclusiones neuronales intranucleares. DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductual; DS: demencia semántica; ELA-DFT: Demencia frontotemporal enfermedad de neurona motora; IBMPFD: Enfermedad de Paget ósea y demencia frontotemporal; *PGRN*: progranulina; *C9orf72*: cromosoma 9; *VCP*: Valosin-containing protein.

El subtipo más frecuente es el tipo A, que aparece en un 41-49% de los casos, seguido del subtipo B, que se encuentra en un 28-34%, y el subtipo C, que aparece en el 17-25%. No se han descrito casos del subtipo D en ninguna de las series clinicopatológicas más extensas.

1.5.5 DLFT-FUS

Esta nueva categoría de DLFT engloba tres raras patologías:

1. Enfermedad de inclusión de filamentos intermedios neuronales (NIFID) (Cairns *et al.*, 2004a).
2. Enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos (BIBD) (Kusaka *et al.*, 1990).
3. DLFT atípica con ubiquitina (a-DLFT-U) (Josephs *et al.*, 2008a).

Todas ellas presentan inmunorreactividad con FUS pero existen diferencias que permiten considerarlas como patologías diferentes.

La primera, NIFID, se caracteriza por ser una enfermedad muy infrecuente con una amplia variabilidad clínica, en la que se incluye una demencia de perfil frontotemporal de inicio precoz junto a la presencia de signos piramidales y extrapiramidales. A nivel microscópico, se caracteriza por la presencia de inclusiones eosinofílicas con H/E, inmunorreactividad variable a ubiquitina, y una sorprendente inmunorreactividad a filamentos intermedios, incluyendo neurofilamentos y α -internexina (Molina Porcel *et al.*, 2008; Cairns *et al.*, 2004b). Si bien la presencia de inclusiones positivas para α -internexina es el marcador histopatológico de este tipo de demencia, se han podido encontrar pequeños acúmulos de esta proteína en las inclusiones neuronales de otras enfermedades neurodegenerativas como la EA, la demencia por cuerpos de Lewy (DCL) o la EMN (Cairns *et al.*, 2004b).

De forma similar a la NIFID, en la BIBD las inclusiones son también visibles con H/E, aunque son más basófilas y la inmunorreactividad para ubiquitina es variable. A diferencia de la NIFID, no aparece inmunotinción para filamentos intermedios neuronales. Clínicamente la BIBD se caracteriza por una sintomatología atípica al inicio, con debilidad, disartria y pérdida de memoria. La demencia aparece al año de evolución y asocia signos de afectación de las neuronas motoras superior e inferior, parkinsonismo, síntomas parietales y movimientos anormales (Yokota *et al.*, 2008).

La tercera entidad, a-DLFT-U, se diferencia de las otras dos en que las inclusiones no se ven con H/E y no son inmunorreactivas a filamentos intermedios. En un 50% de los casos de NIFID y BIBD se observa degeneración de neurona motora, no así en a-DFT-U. Una característica diferencial de este grupo es la atrofia temprana del caudado (Josephs *et al.*, 2010), que adopta una apariencia cóncava.

1.5.6 Otras DLFT

Esta categoría está reservada para patologías en las que la proteína principal asociada sigue siendo desconocida.

Actualmente se engloban en este grupo dos entidades poco frecuentes: DLFT sin inclusiones y DLFT con inmunohistoquímica frente a las proteínas del sistema proteosoma-ubiquitina (DLFT-UPS) (Urwin *et al.*, 2010). La primera se diagnostica cuando existe una pérdida neuronal a nivel frontotemporal y gliosis pero no se evidencian inclusiones con las técnicas inmunohistoquímicas utilizadas actualmente. En DLFT-UPS se observan inclusiones positivas para ubiquitina p62 y negativas para tau, α -sinucleína, α -internexina, TDP-43 y FUS. La mayoría de estos casos se asocian con mutaciones del gen *CHMP2B* (*Charged multivesicular body protein 2B*) (Holm *et al.*, 2009), aunque existen también casos esporádicos.

1.5.7 Correlación clínico-patológica

Existen asociaciones entre los subtipos clínicos de DFT y las proteinopatías subyacentes, pero no una relación estricta entre ellas.

La DFT-vc se asocia principalmente con TDP43 y algunos casos se relacionan con patología tau (subtipo PiD). La proteinopatía DLFT-FUS se relaciona de forma invariable con el diagnóstico clínico de DFT-vc, con signos de EMN asociados o no. En estudios clinicopatológicos recientes se ha identificado, por ejemplo, un síndrome clínico caracterizado por síntomas conductuales, hipersexualidad e hiperfagia que se ha relacionado con la patología a-DLFT-U (Snowden *et al.*, 2011). Estos pacientes suelen ser jóvenes, con un inicio de la enfermedad en torno a los 40 años. Otra relación bien establecida es la existente entre DFT-vc con síntomas psicóticos y el subtipo 3 TPD-43 con EMN (Lillo *et al.*, 2010).

La APNF se relaciona comúnmente con patología tau, especialmente si asocia apraxia del habla u orofacial. Dentro de las taupatías, se asocia con más frecuencia con DCB y PSP. Predecir PSP sobre DCB o viceversa puede resultar complicado en la APNF, aunque existen evidencias que sugieren que la presencia de apraxia dominante o pura del habla se asocia preferentemente con PSP, mientras que la apraxia del habla asociada a afasia se suele asociar con DCB, especialmente si existe apraxia del habla u orofacial (Josephs *et al.*, 2008b). En la mayoría de los casos la patología subyacente en los casos de

APNF es mixta e incluye patología tau y TDP-43, aunque hay un predominio de patología tau.

La DS está ligada en la mayoría de los casos a patología TDP-43, generalmente al subtipo 2 (Hodges *et al.*, 2010), aunque en algunas ocasiones se observa patología tau. En algunos casos el lóbulo temporal derecho se afecta de forma predominante, y en ocasiones es más atrófico que el izquierdo. En estos casos de predominio de atrofia temporal derecha la presentación clínica se caracteriza por prosopagnosia y cambios de carácter. Aunque la presentación anómica de la DS se ha relacionado con TDP-43 tipo 2, la presentación conductual/prosopagnósica de DS a menudo se confunde con DFT-vc. Algunos estudios muestran que esta variante está ligada también a la patología TDP-43 tipo 2. Un estudio mostró que la presencia o ausencia de prosopagnosia podría ayudar a diferenciar DS con atrofia temporal derecha y alteración conductual de la DFT-vc con atrofia temporal derecha (Josephs *et al.*, 2009). Esta distinción es importante, dado que la DFT-vc con atrofia temporal derecha se ha relacionado con patología tau. Los pacientes con DS que presentan acalculia presentan patología tau.

La patología tau se asocia también con casos de DFT y parkinsonismo: PSP, DCB, EGA y PiD.

Los casos de EMN asociados o no a DFT se relacionan con patología TDP-43 y FUS, aunque la mayoría de casos de DFT-EMN pertenecen al grupo TDP-43 (Cairns *et al.*, 2007b). En cuanto a los subtipos TDP-43, el tipo 1 está asociado con DFT-vc y APNF, el tipo 2 con DFT-vc y DFT-EMN, el tipo 3 con DS, y el tipo 4 con la miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y DFT.

Aunque estas asociaciones son fuertes, no son absolutas, y actualmente no es posible predecir con certeza la patología subyacente específica en los distintos síndromes de DFT.

1.6 Genética molecular

Aunque la mayoría de los casos de DLFT son esporádicos, se ha descrito historia familiar en un 40% de los pacientes, aproximadamente (Rosso *et al.*, 2003). En su mayoría presentan un patrón de herencia autosómico dominante. En los últimos años los estudios de genética molecular han identificado una serie de mutaciones más frecuentes, que suponen al

menos un 17% de los casos familiares (*MAPT*, *PGRN*, *C9orf72*), y otras más raras (*VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP*, *FUS*) que se describen a continuación (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Perfil de las principales mutaciones genéticas y sus posibles mecanismos patogénicos en la DLFT.

Símbolo	Entidad clínica	Localización	Función y mecanismo	Frecuencia mutación
<i>MAPT</i>	DFT con parkinsonismo ligado al cromosoma 17	17q21.32	Estabilización y ensamblaje de microtúbulos	0-50%
<i>PGRN</i>	DFT ligada al cromosoma 17 con inclusiones tau negativas, ubiquitina positivas	17q21.32	Factor de crecimiento epidérmico y hematopoyético ¿Promotor de supervivencia neuronal?	3-26%
<i>C9orf72</i>	DFT	9p21.2		14-48%
<i>VCP</i>	DFT ligada a cromosoma 3	9p13.3		<1%
<i>CHMP2B</i>		3p11.2	Forma parte del ESCRT-III, complejo implicado en la degradación de receptores de superficie y en la formación de cuerpos endocíticos multivesiculares	<1%

DLFT: Degeneración lobar frontotemporal; *MAPT*: *Microtubule-associated protein*; *PGRN*: Progranulina; *VCP*: *Valosin-containing protein*; *CHMP2B*: *Charged multivesicular body protein 2B*.

En la Figura 1.1 se muestra la clasificación actual de las DLFT y su correlación molecular y genética.

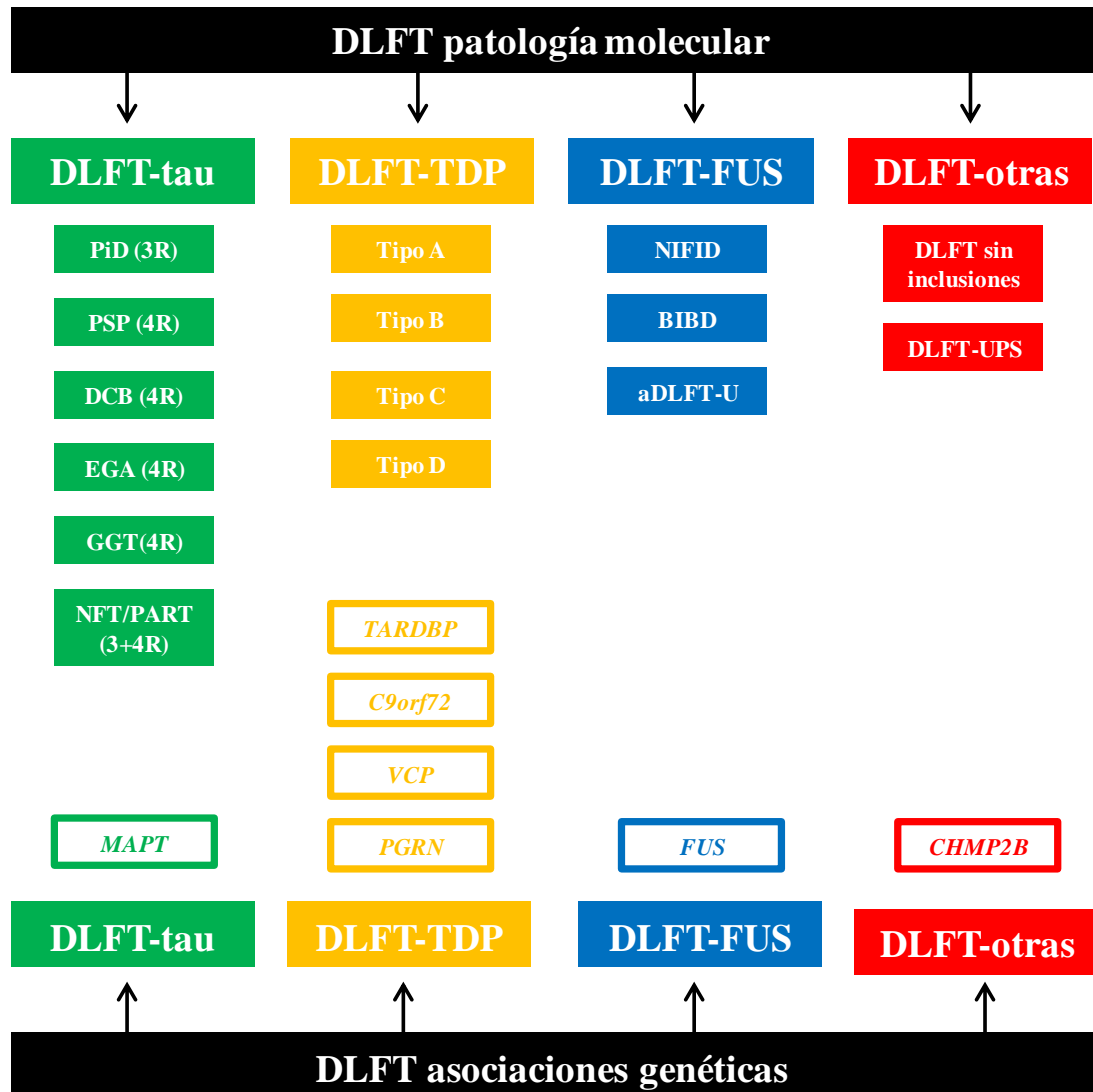


Figura 1.1. Correlación molecular y genética de las DLFT (adaptado de Josephs *et al.*, 2011).

DLFT-Tau: degeneración lobar frontotemporal con patología tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR 43; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma. PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; EGA: enfermedad por granos argirófilos; GGT: taupatía con inclusiones globulares gliales; NFT: demencia con predominio de ovillos; NIFID: enfermedad por inclusión de filamentos intermedios neuronales; BIBD: enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos; a-DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal atípica con ubiquitina; DLFT-UPS: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones de ubiquitina. *MAPT*: proteína asociada a microtúbulos; *TARDBP*: proteína fijadora de ADN TAR 43; *VCP*: *Valosin-containing protein*; *PGRN*: progranulina; *FUS*: proteína de fusión en sarcoma; *CHMP2B*: *Charged multivesicular body protein 2B*.

1.6.1 Mutaciones en *MAPT*

En 1998 se descubrió el gen *MAPT* en el cromosoma 17q21.32, que codifica para la proteína tau (Hutton *et al.*, 1998). Su función es la codificación de la proteína asociada a los microtúbulos de tau. Hasta el momento se han descrito más de 53 mutaciones patogénicas en este gen, que causan disfunción de la proteína por diferentes mecanismos (Ghetti *et al.*, 2015; Irwin *et al.*, 2015). Estas mutaciones representan aproximadamente el 5-10% de las formas hereditarias de DLFT.

Cualquier mutación del gen *MAPT* determina la formación de agregados insolubles de proteína tau hiperfosforilada en las neuronas y en la glía en forma de patología tau 3R, 4R ó 3R/4R. La mayoría de las mutaciones están localizadas en los exones 9-13 y sus intrones adyacentes. Estas mutaciones se dividen en dos grupos: las que tiene un efecto primario a nivel de proteína y las que afectan al corte y empalme alternativo de pre-ARNm tau. Las mutaciones que afectan a las proteínas cambian o eliminan aminoácidos simples en tau. Esto reduce la capacidad de tau de interaccionar con los microtúbulos, siendo esta interacción crucial para prevenir el auto-ensamblaje de tau. Algunas mutaciones también promueven el ensamblaje de tau en filamentos. Las mutaciones que tienen su efecto principal a nivel de ARN son intrónicas o exónicas, y aumentan el corte y empalme alternativo del exón 10 de ARNm. Esto modifica la *ratio* de 3 a 4 repeticiones de isoformas de tau y la formación de inclusiones filamentosas de 4R tau. Los casos de mutación de *MAPT* muestran abundantes inclusiones filamentosas de tau hiperfosforilada en neuronas y células gliales.

En 1994 se describió por primera vez una enfermedad familiar ligada al cromosoma 17q21 de inicio aproximado a los 50 años y caracterizado por alteración conductual, demencia, parkinsonismo y amiotrofia, lo que posteriormente se denominaría como DLFT ligada al cromosoma 17 con parkinsonismo (DLFT-17) (Wilhelmsen *et al.*, 1994). La alteración conductual más característica es la desinhibición. La mayoría de los pacientes presentan este fenotipo, aunque el espectro es muy amplio y se pueden encontrar distintos fenotipos clínicos DLFT-Tau (PiD, PSP, DCB y, menos frecuentemente, EGA) (Rademakers *et al.*, 2004). Una misma mutación puede producir diferentes fenotipos clínicos en la misma familia. En RM se observa una atrofia temporal asimétrica bilateral. A

nivel histopatológico existe una marcada heterogeneidad dentro del grupo Tau (3R, 4R ó las 2).

La región que incluye *MAPT* se puede dividir en dos haplotipos mayores, H1 y H2, en función de varios polimorfismos y una inversión de 900 Kb. El genotipo H1/H1 se ha asociado a un riesgo elevado de padecer PSP y DCB, pero su implicación en la DFT es más inconsistente (Williams *et al.*, 2009). Por otro lado, se ha sugerido que este genotipo podría influir en el fenotipo de los portadores de mutaciones en *MAPT*. Así, tras analizar 61 casos de pacientes con mutaciones en *MAPT* (P301L, P301S, N279K, +16), Baba y colaboradores encontraron que existe una asociación entre el genotipo H1/H1 y un fenotipo parkinsoniano, por una parte, y entre el genotipo H1/H2 y un fenotipo con predominio de síntomas cognitivos, por otra. Estas descripciones sugieren que el genotipo H1/H1 podría predisponer a una sintomatología específica al inicio de la enfermedad (Baba *et al.*, 2005). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada por otros autores (Tsuboi *et al.*, 2002).

1.6.2 Mutaciones en *PGRN*

Tras la descripción de las mutaciones *MAPT*, se describieron familias con DLFT y herencia autosómica dominante que no presentaban mutaciones para el gen *MAPT*, a pesar de estar ligadas a la misma región cromosómica (Rademakers *et al.*, 2002). Además se observó que estos casos presentaban un patrón histológico específico en el que se encontraban inclusiones positivas para ubiquitina/TDP-43 y negativas para tau y α -sinucleína localizadas en el citoplasma, placas neuríticas e intranucleares. La ausencia de mutaciones del gen *MAPT* y la presencia de una histopatología DLFT-U indicaba que debía de existir otro gen implicado en la génesis de este subtipo, con una localización en la misma región del cromosoma 17. En el año 2006 Baker y colaboradores demostraron cómo el gen de la progranulina (*PGRN*), situado a 1,7 Mb del gen *MAPT*, era el responsable de este subtipo de DLFT (Baker *et al.*, 2006).

La *PGRN* es una proteína con un peso molecular de 68,5 kDa, que está codificada por un único gen localizado en el cromosoma 17q12, se expresa en múltiples tejidos y está implicada en diversas funciones (He *et al.*, 2003). En el sistema nervioso central las concentraciones de *PGRN* son bajas; sin embargo, son abundantes en ciertos grupos celulares: neuronas piramidales corticales, células de Purkinje en cerebelo, neuronas

piramidales del hipocampo y microglía. En rasgos generales puede afirmarse que tiene efecto antiinflamatorio.

Las mutaciones en el gen *PGRN* representan aproximadamente un 5-10% de las formas hereditarias de DLFT. Su herencia es autosómico dominante y presentan una elevada penetrancia (90% a los 75 años). Hasta el momento se han descrito más de 70 mutaciones patogénicas en más de 230 familias (Irwin *et al.*, 2015). En todas ellas se producen alelos nulos, dando lugar a una terminación prematura de la secuencia de codificación con la producción de un ARNm mutado sin capacidad para producir una proteína funcional (Gass *et al.*, 2006). La consecuencia es la disminución de su función o haploinsuficiencia, lo que a su vez condiciona un aclaramiento anormal, ubiquitinización y acúmulo de la proteína TDP-43 en las inclusiones neuronales.

El fenotipo clínico de esta mutación está caracterizado por una combinación de trastorno conductual y de personalidad, siendo la apatía un síntoma característico. En un 15% puede asociar alteración del lenguaje en forma de APNF. Es frecuente la asociación con parkinsonismo siendo excepcional la asociación con EMN (Gass *et al.*, 2006). Existe una marcada variabilidad entre diferentes familias e, incluso, en la misma familia. El inicio de los síntomas se sitúa alrededor de los 60 años (rango 35-87 años).

Todos los casos de DFLT con mutación *PGRN* son proteinopatías DLFT-TDP. A nivel neuropatológico, esta mutación se caracteriza por:

- Marcada atrofia a nivel frontal, núcleo caudado, sustancia negra y región medial del tálamo.
- Afectación de capas corticales superficiales del neocórtex frontotemporal y estriado con abundantes NCIs ubiquitina/TPD-43 positivas.
- Presencia de NIIs con forma lenticular o de ojo de gato como principal característica (Mackenzie *et al.*, 2006b).

De acuerdo con la clasificación histopatológica de las TDP-34, se correspondería con el subtipo A ó 1 de Mackenzie y el 3 de Sampathu.

1.6.3 Mutaciones en *C9orf72*

El gen *C9orf72* está localizado en el brazo corto del cromosoma 9. La mutación es una repetición del hexanucleótido de la cadena de seis nucleótidos GGGGGCC (De Jesús-

Hernández *et al.*, 2011). En condiciones normales se pueden encontrar hasta 30 repeticiones de este hexanucleótido, pero en las personas con mutación pueden aparecer en el orden de cientos de repeticiones. Cuando el número de repeticiones es elevado (entre 700 y 1600), se produce una agregación del ARN en el núcleo y una supresión de la expresión génica a través de un *splicing* (corte y empalme) del ARN aberrante.

Dentro de las mutaciones conocidas, la mutación en el gen *C9orf72* es la que se asocia con mayor frecuencia a ELA y DFT-ELA y es la segunda mutación más frecuente en la DLFT, después de las mutaciones en *PGRN*. Supone un 29% de las DFT familiares y un 88% de las DFT-ELA. En el caso de ELA sin DFT supone un 40% de los casos familiares y un 7% de los esporádicos. Los portadores presentan una edad de inicio de la enfermedad muy variable (entre 30 y 70 años), con una supervivencia media de 5 años que disminuye a menos de 3 años si asocia ELA. Los fenotipos clínicos más comunes son DFT-vc, ELA ó DFT-ELA. En pacientes con DFT-vc, la mutación *C9orf72* es más común que *MAPT* ó *PGRN*. Las características clínicas más frecuentes son ansiedad o agitación y alteración de la memoria (habitualmente, de la memoria episódica). En algunos casos esta mutación está relacionada con presentaciones tempranas de síntomas psiquiátricos, fundamentalmente psicosis (Arighi *et al.*, 2012). En neuroimagen destaca la presencia de atrofia simétrica frontal y/o temporal, pero también se pueden detectar atrofia parietal, occipital y cerebelosa.

A nivel histopatológico se caracteriza por la presencia de inclusiones TDP-43 positivas con abundantes NCIs y escasas DN/NIs de acuerdo con el subtipo histológico tipo B ó 3 de Mackenzie y el 2 de Sampathu. En algunos casos de DFT-ELA es característica la sobreexpresión de cuerpos de inclusión p62 en la capa granular del cerebelo y la capa de neuronas piramidales del hipocampo y la negatividad para TDP-43 (Al-Sarraj *et al.*, 2011).

1.6.4 Mutaciones en VCP

La miopatía con cuerpos de inclusión asociada a enfermedad de Paget ósea y DFT (IBMPFD) es una rara enfermedad autosómica dominante causada por una mutación del gen *VCP* (*valosin containig protein*) localizado en el cromosoma 9p21-12 (Watts *et al.*, 2004). El gen *VCP* forma parte de la superfamilia de genes AAA-ATPasa (ATPasa asociada con diversas actividades celulares) (Wang *et al.*, 2004), cuyas funciones

fundamentales son la participación en la degradación proteica mediante interacción con el sistema ubiquitina-proteasoma, reparación del ADN, respuesta al estrés y muerte celular programada. Las mutaciones en *VCP* representan el 3% de las formas familiares de DFT. Hasta el momento se han descubierto 19 mutaciones patogénicas en 49 familias.

Clínicamente, la IBMPFD se caracteriza por un cuadro de debilidad en adultos similar a una distrofia de cinturas asociado a una enfermedad de Paget ósea, que se presenta con penetrancia variable. La DFT puede afectar hasta un 30% de los pacientes y suelen tener un inicio precoz.

El patrón neuropatológico de este tipo de demencia afecta principalmente a las regiones corticales de neocórtex, con presencia de numerosas NIIs y escasas NCIs y DNs, positivas para ubiquitina/TDP-43 y negativas para *VCP* (Neumann *et al.*, 2007b). De acuerdo con la clasificación de las proteinopatías TDP-43, se correspondería con el subtipo D de Mackenzie (4 de Sampathu). En la biopsia muscular aparecen de forma típica cuerpos de inclusión miopáticos.

1.6.5 Mutaciones en *CHMP2B*

La DLFT con mutación del gen *CHMP2B* (*charged multivesicular body protein 2B*) es la causa de la DLFT ligada al cromosoma 3 detectada en una única familia danesa (Brown *et al.*, 1995; Skibinski *et al.*, 2005). Este gen codifica un componente del complejo secretor endosómico tipo III (ESCRTIII) necesario para la formación de cuerpos multivesiculares implicados en la degradación de proteínas. Representan un 1% de las formas familiares; hasta el momento se han descubierto 4 mutaciones patogénicas en 5 familias.

Clínicamente la DLFT ligada al cromosoma 3 se caracteriza por un inicio de los síntomas en la sexta década de la vida con cambios en la personalidad y conducta, así como afasia progresiva.

El patrón neuropatológico característico está constituido por la presencia de abundantes NCIs positivas para ubiquitina limitadas al hipocampo y en las que, a pesar del empleo de diferentes técnicas inmunohistoquímicas, no se ha podido demostrar reactividad frente a la proteína TDP-43 ni FUS. Por tanto, esta enfermedad formaría parte de las DLFT-U pero no de las proteinopatías TDP-43.

1.6.6 Mutaciones en *FUS*

Las mutaciones en *FUS* están relacionadas con formas hereditarias de EMN. Suponen un 1% de las formas DFT-ELA familiares y un 4-5% de las ELA familiares (hasta 10-13% en asiáticos). Hasta el momento se han descubierto 23 mutaciones patogénicas en 49 familias. Histológicamente se caracterizan por la presencia de inclusiones FUS en la médula espinal y el córtex cerebral (Yan *et al.*, 2010). De la misma forma que TDP-43, la proteína FUS mutada se acumula en el citoplasma. Esta proteína tiende a la agregación, pero las mutaciones que causan enfermedad no aumentan su agregación o toxicidad. La mayoría de las mutaciones se localizan en el extremo carboxilo-terminal.

1.6.7 Mutaciones en *TARDBP*

Las mutaciones en *TARDBP* (*TAR DNA binding protein*) se asocian principalmente con formas hereditarias de EMN e inclusiones TDP-43 en neuronas motoras superiores e inferiores (Benajiba *et al.*, 2009). Suponen el 2% de casos familiares DFT-ELA y el 4% en la ELA, pero es excepcional en casos de DFT aislada. Estas mutaciones también han sido descritas en varios pacientes con DFT-vc y DS que posteriormente desarrollaron EMN. Los cambios histopatológicos no están documentados. Hasta el momento hay 33 mutaciones patogénicas documentadas en 131 familias.

Los mecanismos por los que las mutaciones en *TARDBP* producen neurodegeneración no están claros: el ensamblaje patológico está asociado con una marcada reducción de TDP-43 en el núcleo y se cree que el acúmulo citoplasmático de TDP-43 es un evento temprano. Parece que la combinación de pérdida de función y aumento de función tóxica juega algún papel relevante. Gran parte de las mutaciones patogénicas se localizan en el extremo carboxilo-terminal de TDP-43.

1.6.8 Correlación clínico-patológica de las variantes genéticas

Aunque la mayoría de casos de DFT son esporádicos, un pequeño porcentaje se asocia con mutaciones genéticas. En muchos casos, estas mutaciones genéticas dan como resultado un síndrome de presentación similar a los descritos previamente.

Las mutaciones en el gen *MAPT* se asocian de forma típica con un depósito neuronal y glial de proteína tau. Los pacientes se presentan con fenotipo DFT-vc (Pickering-Brown *et al.*, 2002) y pueden asociar síntomas extrapiramidales. No es

sorprendente, sin embargo, encontrar una presentación tipo DS asociada a DFT-vc con predominio de la desinhibición, dada la prominente atrofia temporal medial descrita en pacientes con mutación *MAPT* (Rohrer *et al.*, 2010).

Otro gen relacionado con la DFT familiar es el *PGRN*. De la misma forma que *MAPT* se asocia a tau, *PGRN* se asocia con depósito TDP-43, específicamente el subtipo A que presenta inclusiones neuronales intranucleares. Es conocido que la mutación *PGRN* está estrechamente asociada a la presentación clínica de DCB (Kelley *et al.*, 2009), así como APNF (Mesulam *et al.*, 2007) y DFT-vc, especialmente con apatía (Kelley *et al.*, 2009). Las mutaciones en el gen *C9orf72*, asociadas a patología DLFT-TDP, se pueden manifestar clínicamente como DFT-vc, ELA ó DFT-ELA. La variabilidad de presentación, incluso en una misma familia, es muy amplia. En el estudio de De Jesús-Hernández *et al.*, el 26,9% de los casos de DLFT presentaban ELA asociada y más del 30% tenían antecedentes familiares de ELA (De Jesús-Hernández *et al.*, 2011).

Las mutaciones de otros genes son menos frecuentes, incluso raras, e incluyen mutaciones en *VCP*, *CHMP2B*, *TARDBP* y *FUS*. Mientras que las mutaciones en el gen de *VCP* están asociadas con un síndrome que combina DFT, enfermedad de Paget ósea y miopatía, las mutaciones en *CHMP2B* se asocian típicamente con un síndrome DFT-vc (Gydesen *et al.*, 2002). Las mutaciones en los genes *TARDBP* y *FUS* se asocian predominantemente con una EMN familiar, siendo más raros los casos de presentación como DFT (Kabashi *et al.*, 2008; Kwiatkowski *et al.*, 2009).

Estas asociaciones clínico-genéticas difieren ligeramente de las asociaciones clínico-patológicas en los casos esporádicos. Por ejemplo, los diagnósticos clínicos de APNF y DCB se asocian con patología tau en casos esporádicos mientras que en los familiares tienen más probabilidades de asociarse con DFT-TDP, particularmente con el subtipo 1. Sin embargo, un diagnóstico de DFT-vc esporádica o familiar podría asociarse ya sea con DFT-Tau o DFT-TDP. Tanto la DS como la PSP son casi siempre esporádicas.

En la Figura 1.2 se muestra un diagrama que muestra la correlación clínica, molecular y genética de las DLFT.

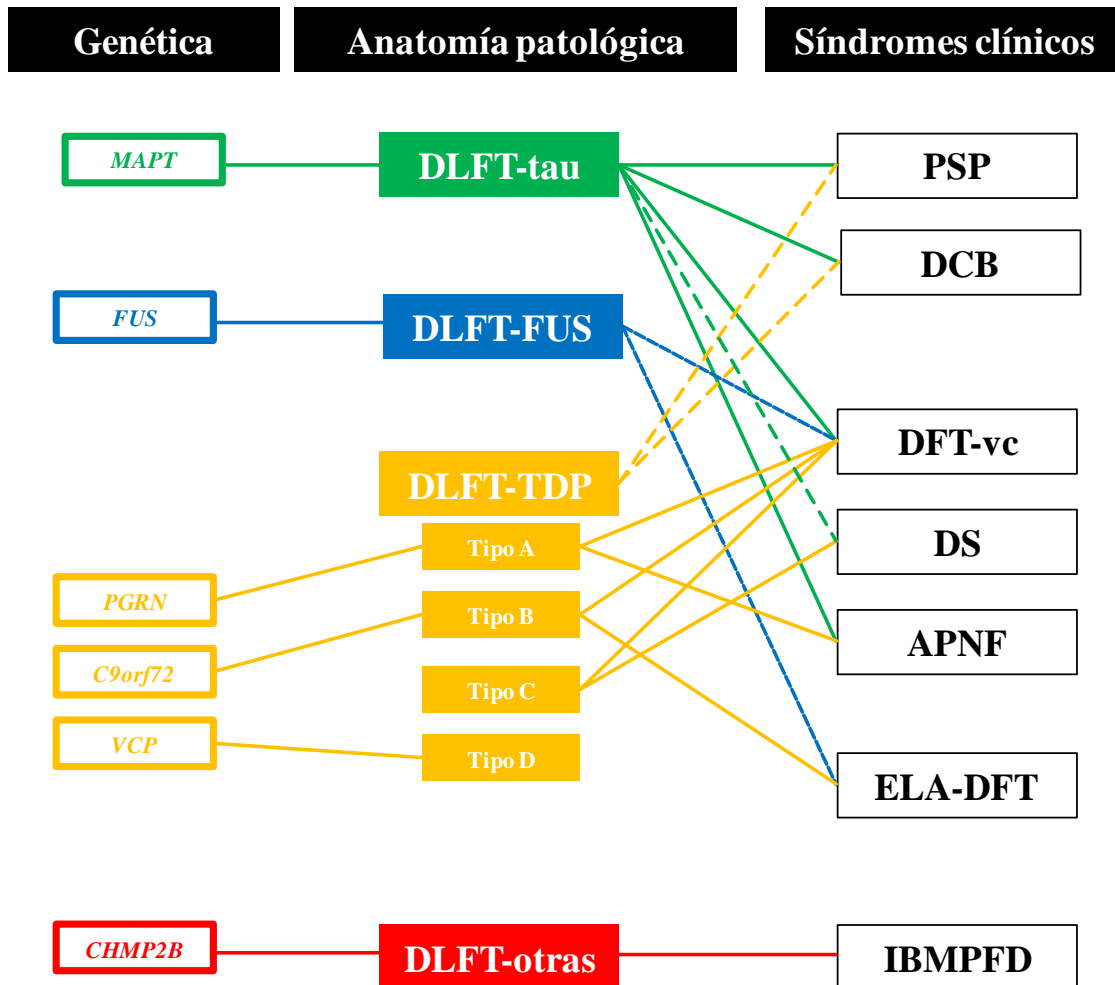


Figura 1.2. Correlación clínica, molecular y genética de las DLFT (adaptado de Sieben *et al.*, 2012).

Las flechas indican la relación entre los síndromes clínicos y la patología subyacente, las de trazo continuo señalan las asociaciones más fuertes y las flechas discontinuas las asociaciones más débiles. DLFT: degeneración lobar frontotemporal; DLFT-Tau: degeneración lobar frontotemporal con patología tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR 43; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma. PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; DFT-vc: variante conductual demencia frontotemporal; DS: demencia semántica; APNF: afasia progresiva no fluente; ELA-DFT: demencia frontotemporal-esclerosis lateral amiotrófica; IBMPFD: miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad ósea de Paget y demencia frontotemporal. *MAPT*: proteína asociada a microtúbulos; *FUS*: proteína de fusión en sarcoma; *PGRN*: progranulina; *VCP*: Valosin-containing protein; *CHMP2B*: Charged multivesicular body protein 2B.

1.6.9 Genes modificadores de la enfermedad

Apolipoproteína E

La apolipoproteína E humana (*APOE*) es una glicoproteína de 299 aminoácidos que se expresa en varios órganos, principalmente hígado y cerebro. El gen que codifica para *APOE* se localiza en el cromosoma 19 y es polimórfico. Los tres alelos más frecuentes se denominan $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ y producen las tres principales isoformas de *APOE*, conocidas como *APOE2*, *APOE3* y *APOE4*. Estos tres alelos son heredados en forma codominante, dando como resultado seis genotipos: $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 2/\epsilon 4$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$, $\epsilon 4/\epsilon 4$. *APOE3* se considera la isoforma “normal”, con una frecuencia de 74-78% en la población caucásica, *APOE4* está presente en 12-15% y *APOE2* es la menos frecuente, con una prevalencia del 8-12%.

Es bien conocido el papel de *APOE4* como factor de riesgo en la EA. Sin embargo, en la DFT la información es poco relevante y los resultados poco concluyentes. Algunos autores han encontrado una mayor prevalencia de *APOE4* en casos de DLFT en comparación con controles, tanto en autopsias como en series de casos (Stevens *et al.*, 1998). También se ha sugerido que la *APOE4* podría jugar un papel en la DS y en varones con DFT (Srinivasan *et al.*, 2006), así como la *APOE2* en asociación con el haplotipo H1/H1 del gen *MAPT* (Verpillat *et al.*, 2002a).

Más allá de evaluar el papel del genotipo *APOE* en el riesgo de enfermedad, varios estudios han analizado si esto puede influir en su expresión fenotípica. Se ha publicado que *APOE4* podría modular el depósito de amiloide en la DLFT: en series de 54 casos de autopsia con diagnóstico de DLFT, Mann *et al* encontraron depósitos de amiloide en el 26%, siendo la mayoría de estos casos portadores de *APOE4* (Mann *et al.*, 2001).

Se ha sugerido también que el genotipo *APOE4* podría estar asociado con un comienzo más temprano de la enfermedad (Engelborghs *et al.*, 2006) o un peor pronóstico a corto plazo (Borroni *et al.*, 2010b).

Haplotipo H1/H2 *MAPT*

La región que incluye *MAPT* se puede dividir en dos haplotipos mayores, H1 y H2, en función de varios polimorfismos y una inversión de 900 Kb. El genotipo *MAPT* H1/H1 es el más frecuente en la población general y se ha asociado a un riesgo elevado de padecer PSP y DCB, a pesar que su implicación en la DLFT es más inconsistente (Verpillat *et al.*, 2002b). Borroni *et al.* no encontraron asociación entre DFT y haplotipos H1/H2 en 86 casos

con DFT y 50 controles. Sin embargo, los hallazgos sugerían que los portadores H2 (H1/H2 ó H2/H2) podrían tener un inicio más temprano de los síntomas, así como una progresión más rápida (Borroni *et al.*, 2005). Otros estudios han asociado H2 con un mayor hipometabolismo e hipoperfusión frontal en comparación con H1, mostrando de esta forma que la variabilidad en *MAPT* puede afectar también a los cambios cerebrales a lo largo de la enfermedad (Borroni *et al.*, 2008).

Por otro lado, se ha sugerido que este genotipo podría tener una influencia sobre el fenotipo de los portadores de mutaciones en *MAPT*. Así, tras analizar 61 casos de pacientes con mutaciones en *MAPT*, Baba *et al.* encontraron una asociación entre el genotipo H1/H1 y un fenotipo parkinsoniano y entre el genotipo H1/H2 y un fenotipo con predominio de síntomas cognitivos. Estas descripciones sugieren que el genotipo H1/H1 podría predisponer a una sintomatología específica al inicio de la enfermedad (Baba *et al.*, 2005). Sin embargo, esta hipótesis no ha sido confirmada por otros autores (Tsuboi *et al.*, 2002).

Polimorfismo codón 129 gen de la proteína priónica

El gen de la proteína priónica humana (*PRNP*) se localiza en la región 20p12.3 y codifica una proteína de 253 aminoácidos altamente conservada en mamíferos. Se han descrito tres polimorfismos en la población humana, con frecuencias variables en diferentes poblaciones: metionina-metionina (MM), metionina-valina (MV) y valina-valina (VV). El polimorfismo de la posición M129V es el más común y el que muestra un efecto más claro tanto en la susceptibilidad a padecer enfermedades priónicas como en sus variaciones fenotípicas. El efecto de estos polimorfismos ha sido estudiado también en otras enfermedades neurodegenerativas, sin resultados concluyentes. Li *et al.* analizaron estos polimorfismos en una cohorte de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, incluyendo EA, ELA y afasia primaria progresiva (Li *et al.*, 2005). El genotipo MV fue siete veces más frecuente en los casos de afasia primaria progresiva que en los controles (presente en 88% de los casos de APNF, 100% de los casos de DS y 78% de los que cursaban con afasia logopéica).

En 2011 un estudio de 21 casos de DLFT con mutación *PGRN* (c.709-1G>A) relacionó la presencia del polimorfismo MM con un inicio más temprano de la enfermedad en comparación con casos homo- o heterocigotos para valina (Moreno *et al.*, 2011).

2 Justificación. Hipótesis. Objetivos

Justificación del estudio

La demencia frontotemporal (DFT) engloba un conjunto de pacientes con una gran heterogeneidad tanto en su fenotipo clínico como en la histopatología y la genética. Esto condiciona una gran dificultad diagnóstica en la práctica clínica diaria. Por otro lado, la ausencia de grupos homogéneos de pacientes ha sido el principal problema en los ensayos clínicos, no disponiendo hoy en día de tratamientos modificadores del curso de la enfermedad.

La caracterización precisa de la DFT en todos los niveles -clínico, patológico y genético- es absolutamente necesaria para poder progresar en el conocimiento y tratamiento de las demencias.

El presente trabajo supone un reto de clasificación y descripción de una serie de casos con DFT con correlato anatomopatológico y genético y supone un llamamiento a la necesidad de obtener muestras para los bancos de cerebros, algo imprescindible para poder avanzar en el complejo mundo de las demencias.

Hipótesis

- La DFT comprende un conjunto de enfermedades con una gran variabilidad clínica e histopatológica.
- Los síntomas clínicos al inicio y durante la evolución de la enfermedad están relacionados con hallazgos anatomopatológicos determinados.
- A nivel histopatológico, la presencia de patología combinada (asociación con patología tipo Alzheimer, patología vascular, granos argirófilos o esclerosis del hipocampo) presenta una distribución diferente en cada grupo diagnóstico y puede influir en el fenotipo clínico y en el curso evolutivo de la enfermedad.
- Los genes modificadores de la enfermedad (polimorfismos de la apolipoproteína E, *APOE*; haplotipo H1/H2 del gen de la proteína asociada a microtúbulos, *MAPT*; codón 129 del gen de la proteína priónica humana, *PRNP*) pueden tener un papel relevante en la presentación clínica y en la evolución de la enfermedad.

Objetivos

Objetivo primario

Estudiar las características sociodemográficas, clínicas, neuropatológicas y moleculares de una serie de casos con patología de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) procedentes de varios Bancos de Tejidos Neurológicos.

Objetivos secundarios

- Establecer una correlación clínico-patológica en función de los síntomas clínicos, considerando la forma de inicio (conductual, alteración del lenguaje, alteración de la memoria, parkinsonismo o alteración de la marcha) y la evolución.
- Analizar la distribución de la patología tipo Alzheimer y vascular en los diferentes grupos de diagnóstico neuropatológico.
- Analizar la distribución de los casos DLFT asociados a patología de granos argirófilos, así como las características clínicas y neuropatológicas diferenciales.
- Analizar la distribución de los casos DLFT asociados a esclerosis del hipocampo, así como las características clínicas y neuropatológicas diferenciales.
- Analizar la influencia de los genes modificadores de la enfermedad (polimorfismos *ApoE*, haplotipos H1/H2 del gen *MAPT*, codón 129 del gen *PRNP*) en el curso clínico de la enfermedad.
- Analizar la presencia de mutaciones genéticas en casos con antecedentes familiares de demencia (genes *MAPT*, *PGRN*, *C9orf72*).

3 Material y Métodos

3.1 Diseño de la investigación

Con el fin de contrastar las hipótesis y cumplir los objetivos planteados del estudio, se ha diseñado un estudio descriptivo de corte transversal, retrospectivo de una serie de casos con la metodología expuesta a continuación.

3.2 Periodo del estudio

Los datos clínico-patológicos y las muestras biológicas incluidas en esta tesis proceden de series consecutivas de donaciones de tejido cerebral y casos de consulta recibidos por tres bancos de tejidos neurológicos entre el 01/11/2003 y el 30/11/2014.

3.3 Series de casos

Se han incluido únicamente los casos con I) edad al éxitus ≥ 50 años, II) diagnóstico neuropatológico de degeneración lobar frontotemporal (DLFT), y III) estudio neuropatológico *post mortem* completo. La Tabla 3.1 muestra los datos principales de las distintas series de referencia.

Tabla 3.1. Series de casos de referencia y distribución por biobancos de origen.

BIOBANCO	N	EDAD Media (DE)	SEXO (V:M)	PERIODO
BTIN-HUFA	14	69,2 (12,1)	V9:M5	2003-2009
BCRM	13	79,3 (9,4)	V8:M5	2009-2014
BT-CIEN	44	75,3(10,8)	V23:M21	2010-2014
TOTAL	71	74,8 (1,1)	V40:M31	2003-2014

BT-CIEN: Banco de Tejidos CIEN (Fundación CIEN, Instituto de Salud Carlos III, Madrid), incluye casos de donación de tejido cerebral y casos de consulta de otros bancos de cerebros. **BCRM:** Banco de Cerebros de la Región de Murcia, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia. Incluye casos de donación extrahospitalaria y casos de autopsia clínica hospitalaria, tras donación de tejido. **BTIN-HUFA:** Banco de Tejidos para Investigación Neurológica – Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Incluye casos de donación extrahospitalaria, casos de autopsia clínica tras donación, y casos con sospecha clínica de enfermedad priónica (centro de referencia para varias Comunidades Autónomas).

La distribución de casos por el diagnóstico neuropatológico principal se muestra en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Distribución de casos por diagnóstico neuropatológico principal en las series de origen.

BANCO	TAUPATIAS	DLFT-TDP	DLFT-FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL
BTIN-HUFA	10	4	-	-	-	-	14
BCRM	5	4	-	2	-	2	13
BT-CIEN	23	10	1	5	4	1	44
TOTAL	38	18	1	7	4	3	71

DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR 43; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; EGA: enfermedad de granos argirófilos; ALZH: Alzheimer, VASC: vascular.

3.4 Variables sociodemográficas y clínicas

Variables sociodemográficas:

- Sexo
- Edad de éxitus y edad de inicio de los síntomas. Datos divididos en 5 grupos según la edad de inicio de los síntomas (1: <50 años; 2: 50-60 años; 3: 61-70 años; 4: 71-80 años; 5: >80 años)
- Tiempo de evolución de la enfermedad
- Persona que realiza la donación del tejido cerebral: cónyuge, hijos, otros
- Nivel educativo según los años de escolaridad: analfabeto (0 años), estudios mínimos (3-5 años), estudios primarios (7 años), bachiller (11 años), superior (17 años o más)

Variables clínicas:

- Antecedentes familiares de demencia (debida a patología neurológica o psiquiátrica) o enfermedad psiquiátrica
- Patrón de herencia: herencia autosómico dominante / herencia autosómico recesiva
- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco y alcohol

- Otros antecedentes médicos relevantes: enfermedad psiquiátrica previa, traumatismo craneoencefálico, enfermedad cerebrovascular, crisis epilépticas
- Síntoma inicial: conductual, lenguaje, memoria, parkinsonismo, alteración de la marcha/caídas, otros
- Síntomas durante la evolución de la enfermedad:
 - Conductual: apatía, depresión, labilidad emocional, irritabilidad/agresividad, impulsividad, psicosis, hiperfagia, hipersexualidad e hiperoralidad
 - Lenguaje (fluyente / no fluyente)
 - Memoria
 - Parkinsonismo
 - Piramidalismo
 - Apraxia
 - Disfunción ejecutiva
 - Reflejos de liberación frontal
 - Alteración de la mirada
 - Alteración de la marcha/caídas
 - Disartria
 - Disfagia
 - Distonía
 - Otros: mioclonías, debilidad muscular, agnosia

En el caso de que la información disponible resultara insuficiente para la evaluación de alguna variable, esta se registró como no valorable (NV).

3.5 Variables neuropatológicas

Clasificación neuropatológica:

- Diagnóstico neuropatológico principal: PiD (enfermedad de Pick), PSP (parálisis supranuclear progresiva), DCB (degeneración corticobasal), EGA (enfermedad por granos argirófilos), DLFT-Tau (patología tau), FUS

(proteína de fusión en sarcoma), TDP (proteína fijadora de ADN TAR-43), ELA-DFT (esclerosis lateral amiotrófica con DFT), Alzheimer, vascular, DCL (demencia por cuerpos de Lewy), AMS (atrofia multisistémica)

- Diagnósticos neuropatológicos combinados (secundarios): esclerosis del hipocampo (EH) y los enumerados como diagnóstico principal
- Grupo de diagnóstico neuropatológico principal: PiD, PSP, DCB, DLFT-Tau, TDP, FUS, EGA-Alzheimer, EGA-Vascular, EGA-Otros
- Grupo de diagnóstico molecular: taupatías, TDP, Alzheimer, vascular, otros
- Frecuencia de placas neuríticas según el sistema CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) (Mirra *et al.*, 1991). Estadio de Braak (tau) (Braak *et al.*, 2006). Estadio de Braak limitado al lóbulo temporal medial (Lace *et al.*, 2009). Estadio de Thal para β -amiloide (Thal *et al.*, 2002)
- Clasificación NIA (*National Institute of Aging, ABC*), (Montine *et al.*, 2012):
 - A: presencia de patología β -amiloide en hipocampo, córtex occipital, protuberancia, mesencéfalo y cerebelo. Puntuación 0-3
 - B: presencia de patología neurofibrilar de acuerdo con el sistema de estadiaje de Braak. Puntuación 0-3
 - C: frecuencia de placas neuríticas de acuerdo con el sistema CERAD.
 - Cada uno de los parámetros se puntúa de 0-3 en función de la frecuencia de patología
 - Con estos tres parámetros es posible clasificar cada caso como probabilidad “nula”, “baja”, “intermedia” o “alta” de enfermedad de Alzheimer (EA)
- Estadio de Braak (α -sinucleína) (Braak *et al.*, 2003). Patrón de patología de Lewy (tipo DCL)
- Patología vascular : superficial, macroscópica y patología de pequeño vaso

- Clasificación de la patología vascular de pequeño vaso en 4 regiones: córtex frontal, temporal, hipocampo y ganglios basales (Deramecourt *et al.*, 2012), (anexo 7):
 - Córtex frontal: orbitofrontal y giro cingulado anterior
 - Córtex temporal: giro temporal inferior
 - Ganglios basales: núcleo lenticular e hipotálamo anterior-tálamo a nivel de los cuerpos mamilares
 - Hipocampo anterior, incluyendo córtex entorrinal
 - Sistema de puntuación:
 - 0-6: córtex frontal y temporal
 - 0-4: ganglios basales e hipocampo
 - Índice de patología vascular (IPV): suma de los 4 ítems, rango 0-20 (se considera patología vascular significativa > 8)
- Angiopatía amiloide (presencia/ausencia)
- Esclerosis del hipocampo (EH) (presencia / ausencia)
- Evaluación de la patología de granos argirófilos (GA). Estadío de GA de acuerdo con Thal *et al.*, 2005
- Presencia de inclusiones TDP-43 (+) en hipocampo, córtex frontal y caudado-putamen. Clasificación de las inclusiones en tres subtipos (A, B, C) (Mackenzie *et al.*, 2011)

El diagnóstico de todas las patologías se realizó de acuerdo con criterios de diagnóstico y clasificación neuropatológica de consenso (Montine *et al.*, 2012).

Variables genéticas:

- Polimorfismos genéticos: haplotipo de *APOE* (apolipoproteína E), H1/H2 *MAPT* (proteína asociada a microtúbulos), codón 129 del gen *PRNP* (proteína priónica humana)
- Mutaciones en 3 de los 7 genes de DLFT (*MAPT*, *PGRN* y *C9orf72*)

3.6 Protocolo del estudio

- Selección de casos según los criterios establecidos
- Recogida de información clínica disponible en los Bancos de Tejidos
- Extracción de tejido para estudio histopatológico
- Estudio de las muestras
- Extracción de ácido desoxirribonucleico (ADN) a partir de tejido congelado
- Análisis de polimorfismos genéticos
- Estudio de mutaciones genéticas en casos seleccionados

3.7 Procedimientos neuropatológicos básicos

Todos los casos incluidos en el estudio fueron procesados de acuerdo con un protocolo básico común de Banco de Cerebros. Este protocolo implica la realización de una autopsia rápida limitada a la cavidad craneal, con extracción adicional de la médula espinal en casos con patología medular conocida (por ejemplo, en casos enfermedad de motoneurona, EMN). Inmediatamente tras la extracción del encéfalo, se realiza una sección sagital media y se obtienen dos hemiencéfalos simétricos, izquierdo y derecho, respectivamente.

El hemiencéfalo izquierdo se introduce en formaldehído tamponado (tampón fosfato) al 4% y se fija durante al menos 4 semanas previamente a su tallado. El hemiencéfalo derecho se procesa íntegramente para congelación inmediata y almacenamiento a largo plazo. Para ello se cortan lonchas protocolizadas coronales del hemisferio cerebral, y sagitales del hemisferio cerebeloso. El tronco del encéfalo se congela en bloque.

El material congelado se mantiene en arcones de -80°C durante un periodo indefinido. En cada caso se registra el intervalo transcurrido entre el éxitus y la congelación del tejido como intervalo *post mortem*. Durante la extracción del tejido se obtiene una muestra de líquido cefalorraquídeo intraventricular, en la que se mide el pH, como parámetro de calidad del tejido, previamente a su centrifugación, alicuotado y congelación a largo plazo (Figura 3.1).

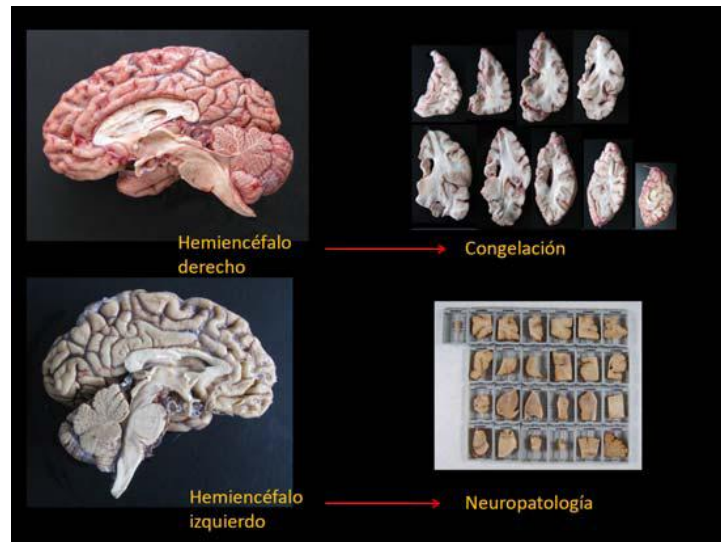


Figura 3.1. Protocolo común de procesamiento inmediato del tejido tras la extracción.

Una vez fijado el hemiecéfalo izquierdo (3-4 semanas) se realiza el tallado y la toma de muestras para estudio histológico. De forma rutinaria se obtienen 25 bloques de tejido correspondientes a diferentes áreas corticales y subcorticales, de acuerdo con criterios de diagnóstico neuropatológico de consenso. Ocasionalmente, se obtienen bloques adicionales sobre la base de hallazgos macroscópicos específicos (lesiones focales, áreas de atrofia, etc.).

Todos los bloques obtenidos se procesan para inclusión en parafina en un procesador automático, y de ellos se obtienen mediante microtomía cortes de parafina de 5 μ , que se tiñen mediante diferentes técnicas histológicas.

3.8 Técnicas histológicas

3.8.1 Generalidades

Técnicas histológicas generales

Hematoxilina-Eosina (H/E): Técnica universal que proporciona una imagen global de los distintos tipos celulares (neuronas, astrocitos, microglía, células vasculares, etc.) y de la textura del neuropilo. La H/E se aplica en todos los casos y en todos los bloques de tejido, y es la técnica inicial de evaluación del caso.

Técnicas de inmunohistoquímica

Estas técnicas se basan en la detección específica de moléculas en el tejido a través del reconocimiento en ellas de antígenos mediante anticuerpos monoclonales o policlonales

específicos. Los anticuerpos utilizados más frecuentemente en el diagnóstico neuropatológico *postmórtem* son la proteína tau (patología neurofibrilar), la proteína β -amiloide (detección específica del amiloide depositado en la EA), TDP-43, α -sinucleína (detecta los depósitos característicos de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades relacionadas), y proteína ubiquitina (marcador inespecífico de neurodegeneración).

3.8.2 Técnicas histológicas del estudio

En este estudio, todos los casos de las series de referencia fueron evaluados mediante un panel de técnicas histológicas, incluyendo una batería de inmunohistoquímica, de acuerdo con las patologías en estudio, con vistas a su clasificación y estadiaje neuropatológicos. La Tabla 3.3 muestra las técnicas realizadas de rutina en los distintos bloques de tejido.

Tabla 3.3. Técnicas histológicas realizadas por bloques de tejido en la serie de casos.

Bloque-área	Técnicas para diagnóstico neuropatológico						
	H/E	β -amiloide	Tau AT100	TDP-43	α -sin	Ubiquitina	FUS*
Bulbo olfatorio							
Córtex orbitofrontal							
Córtex frontal (CERAD)							
Córtex cingular anterior							
Córtex prerrolándico							
Córtex parietal (CERAD)							
Córtex temporal (CERAD)							
Córtex insular anterior							
Córtex occipital lateral							
Córtex c. calcarina							
Amígdala							
Hipocampo anterior							
Hipocampo, cuerpo							
Sust. blanca periventr.							
N. caudado (cabeza)							
N. lenticular							
Hipotálamo							
Tálamo							
Mesencéfalo							
Protuberancia							
Bulbo raquídeo							
Médula cervical							
Médula espinal							
Vermis cerebeloso							
Hemisferio cerebeloso							

*No se realizó esta técnica forma rutinaria, únicamente si el resto de las técnicas eran negativas.

3.9 Estudio de polimorfismos genéticos

Se aisló ADN total a partir de muestras de tejido cerebral congelado (cerebelo) utilizando procedimientos estándar.

El genotipado de *APOE* (rs429358 y rs7412) se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) (Calero *et al.*, 2009a). Como control de *APOE* se utilizó una serie de 694 sujetos sin enfermedad neurológica (68-85 años) incluidos en el Proyecto Vallecas, un estudio longitudinal de envejecimiento / deterioro cognitivo desarrollado actualmente en la Fundación CIEN.

El genotipado del polimorfismo *MAPT* (rs1052553), que discrimina entre los haplotipos H1/H2 de *MAPT*, se determinó utilizando sondas Taqman® (C-7563736_10 assay, Applied Biosystems, Life Technologies Corp., Carlsbad, California) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Como control de la prevalencia de los alelos H1 y H2 en población española, se utilizaron datos publicados (Bullido *et al.*, 2000; Combarros *et al.*, 2003), así como datos procedentes del Proyecto Vallecas.

El análisis del polimorfismo en el codón 129 del gen *PRNP* (rs1799990) se llevó a cabo mediante secuenciación de ADN utilizando cebadores específicos (Calero *et al.*, 2009b).

3.10 Estudio de mutaciones genéticas

Realización de análisis y secuenciación de ADN para mutaciones en 3 de los 7 genes de DLFT (*MAPT*, *PGRN*, *C9orf72*).

En el estudio del gen *MAPT* se realizó una amplificación mediante PCR de los exones 4a-14 y regiones intrónicas flanqueantes del gen y un posterior análisis mediante secuenciación automática.

En el caso del estudio del gen *PGRN* se realizó análisis de amplificación de los exones 2-13 y regiones intrónicas flanqueantes, purificación de los fragmentos de amplificación y secuenciación automática para detectar mutaciones en los exones 2-13 (Baker *et al.*, 2006).

En el caso del estudio de la expansión de la repetición en el gen *C9orf72*, se realizó una triple PCR para detectar la presencia de la expansión de la repetición del hexanucleótido GGGGGCC en el intrón 1 del gen, de acuerdo con la bibliografía existente

(Kobayashi *et al.*, 2011). El método de la triple PCR es un sistema rápido y preciso para separar las muestras que portan la expansión patogénica de la repetición (más de 30 repeticiones) de las que portan el alelo *wild-type* (menos de 20 repeticiones).

3.11 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó el paquete estadístico SPSS (*Statistics for Windows*) versión 15.0 (SPSS Inc).

El análisis descriptivo de los datos se realizó mediante frecuencias absolutas y porcentajes -n (%)- en el caso de que las variables fueran categóricas cualitativas. En el caso de variables cuantitativas continuas, se expresaron los resultados en forma de media y desviación estándar (DE) o bien mediana y rango intercuartílico (RIC). Se comprobó la distribución de normalidad de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Se utilizó el test estadístico χ^2 de razón de verosimilitudes (test exacto) para la comparación de muestras independientes con variables cualitativas. Se utilizó la prueba de la t de Student para dos muestras independientes para la comparación de dos muestras, siendo una de ellas una variable cuantitativa normal y la otra cualitativa dicotómica. Para la comparación de más de dos muestras independientes se utilizó la prueba del análisis de la varianza (ANOVA), siendo una de ellas una variable cuantitativa normal y la otra cualitativa. Se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para el análisis de dos muestras cuantitativas con distribución normal.

En el caso de grupos que no seguían una distribución normal, se utilizaron test no paramétricos. Para la comparación de variables cualitativas de dos categorías con variables cuantitativas se utilizó el test de U de Mann-Whitney para muestras independientes. En caso de que la variable cualitativa tuviera más de dos categorías, se utilizó el test de Kruskal-Wallis para muestras independientes.

Para la valoración de la correlación clínico-patológica se utilizó el índice Kappa como análisis de concordancia para variables cualitativas.

Los resultados se expresaron en números con un decimal. Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron de tipo bilateral. Se utilizó un error alfa de 0,05, por lo que se rechazó la hipótesis nula y se consideraron estadísticamente significativos los contrastes de hipótesis en aquellos cuyo valor de p fue menor de 0,05.

3.12 Aspectos éticos

Los casos incluidos en los diversos estudios aquí presentados proceden de tres bancos de tejidos neurológicos autorizados por las autoridades sanitarias de las correspondientes Comunidades Autónomas, y que figuran en el Registro Nacional de Biobancos (Instituto de Salud Carlos III). Sus prácticas son acordes con el Real Decreto de Biobancos (RD 1716/2011) y con las Guías de Buenas Prácticas disponibles (ISBER, OCDE) sobre uso de muestras humanas para investigación. Todos los estudios aquí incluidos han sido aprobados por los Comité Éticos de Investigación de referencia de los centros participantes (Fundación CIEN, Hospital Virgen de la Arrixaca, Hospital Universitario Fundación Alcorcón), así como por el Comité Ético de Investigación y Bienestar Animal del Instituto de Salud Carlos III.

4 Resultados

4.1 Descripción de la muestra

Se incluyeron 71 casos con diagnóstico neuropatológico de degeneración lobar frontotemporal (DLFT) procedentes de series consecutivas de donaciones de tejido cerebral y casos de consulta recibidos por tres bancos de tejidos neurológicos entre el 01/11/2003 y el 30/11/2014. Los casos seleccionados se distribuyeron en 9 grupos según el diagnóstico neuropatológico principal: PiD (enfermedad de Pick; n=7), PSP (parálisis supranuclear progresiva; n=17), DCB (degeneración corticobasal; n=8), DLFT-Tau (patología tau; n=6), TDP (proteína fijadora de ADN TAR-43; n=18), FUS (proteína de fusión en sarcoma; n=1), Alzheimer (n=7), Vascular (n=4) y Otros (n=3). Se incluyeron casos de estos tres últimos grupos, aunque el diagnóstico principal no era el de DLFT, ya que presentaban patología combinada con enfermedad de granos arigirófilos (EGA); estos casos se incluyeron, no como taupatía tipo 4R, sino como un grupo neuropatológico diferente: EGA-Alzheimer, EGA-Vascular y EGA-Otros.

4.2 Datos clínico-epidemiológicos

De los 71 casos incluidos, un 56,3% fueron varones (n=40) y un 43,7%, mujeres (n=31). La edad media de inicio de los síntomas fue de 66,6 años (DE 10,9; rango 37-92). Según el diagnóstico neuropatológico, los casos de EGA-Vascular presentaron una edad de inicio más avanzada (88,5; DE 4,9) y, en los casos TDP y FUS, la edad de inicio fue más temprana (61,2, DE 9,9, y 46, respectivamente).

El rango de edad fue distribuido en 5 grupos (1: <50; 2: 51-60; 3: 61-70; 4: 71-80; 5: >80). Se observó una mayor proporción de casos en el grupo de 61-70 años. En el análisis de la proporción de casos según el sexo se observó un predominio de varones en los grupos de edad más jóvenes y de mujeres en edades más avanzadas, fundamentalmente en mayores de 80 años, tal y como muestra la Figura 4.1.

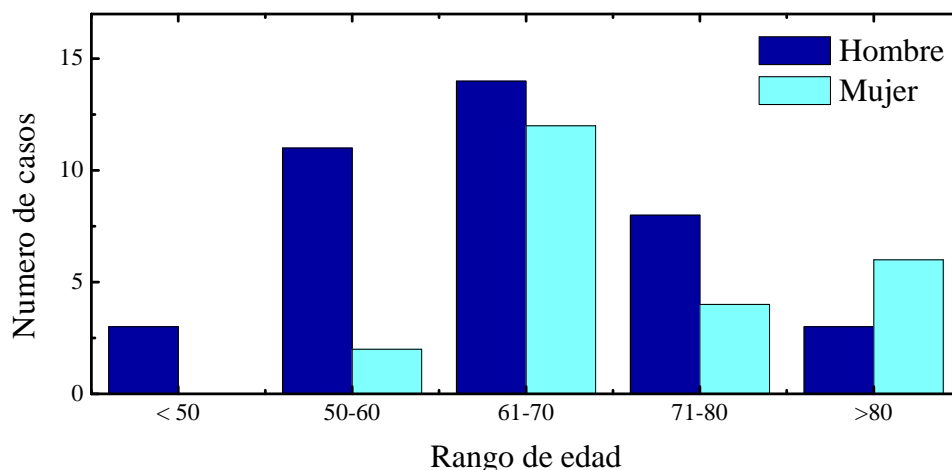


Figura 4.1. Distribución por grupo de edad al diagnóstico según el sexo (hombre, mujer).

La edad media de éxitus fue de 74,8 años (DE 11,2; rango 40-95). Los casos de EGA-vascular fallecieron a una edad media más avanzada (94,0; DE 1,4), seguidos de los casos de EGA-Alzheimer (79,2; DE 7,6). Los casos de TDP y FUS fueron los que fallecieron a una edad más temprana (66,2, DE 10,4, y 56, respectivamente).

Tanto la edad de inicio como la edad de éxitus mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,004$; $p=0,001$, respectivamente). Se comprobó una distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para variables cuantitativas, como se muestra en la Figura 4.2 (a) y (b).

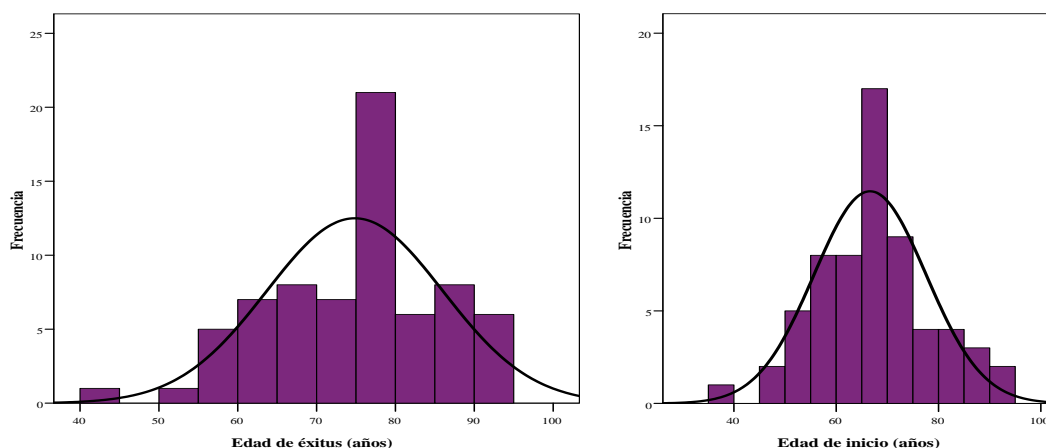


Figura 4.2. (a) Edad de inicio de la enfermedad (distribución normal) y (b) edad de éxitus (distribución normal).

La mediana de tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta el éxitus fue de 7 años [rango intercuartílico, RIC, 0-21]. Los casos de PiD presentaron un tiempo de evolución mayor, con una media de 14,8 años (DE 3,6), seguidos de los casos de FUS (10

años) y EGA-Alzheimer (8,2; DE 6,1). El menor tiempo de evolución de la enfermedad correspondió a los casos de DCB (4,6; DE 4,2) seguido de TDP (4,9; DE 3,9) ($p=0,021$). Se observó un predominio de varones en todos los grupos, salvo en los casos de EGA-Alzheimer y EGA-vascular ($p=0,021$).

En la Tabla 4.1 se recogen los principales datos sociodemográficos de la muestra y su distribución según el diagnóstico neuropatológico.

Tabla 4.1. Datos sociodemográficos de la serie.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	P
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	
Edad de inicio	59,2 (5,9)	65,1 (7,8)	74,5 (7,5)	74,6 (9,7)	61,2 (9,9)	46	71 (8)	88,5 (4,9)	74,3 (10,7)	0,004
Edad de éxitus	74 (7,5)	72,6 (8,7)	79,1 (6,2)	79,6 (8,6)	66,2 (10,4)	56	79,2 (7,6)	94 (1,4)	80,7 (12,5)	0,001
Tiempo de evolución	14,8 (3,6)	7,5 (3,3)	4,6 (4,2)	5,1 (3,4)	4,9 (3,9)	10	8,2 (6,1)	5,5 (3,5)	6,3 (3)	0,021
Sexo (H)*	83,3 (5)	64,7 (11)	50,0 (4)	83,3 (5)	61,1 (11)	100 (1)	14,3 (1)	0,0 (0)	66,7 (2)	0,021

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

PiD: enfermedad de Pick; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; DLFT-Tau: demencia lobar frontotemporal con patología tau; TDP: proteína fijadora de ADN-TAR 43; FUS: proteína de fusión en sarcoma; EGA: enfermedad de granos argirófilos; ALZH: Alzheimer; VASC: vascular.

Un 12,3% de los casos fueron catalogados clínicamente como demencia rápidamente progresiva, con un tiempo de evolución de la enfermedad inferior a 1 año.

Sólo en un bajo porcentaje fue posible la recogida de datos referentes al nivel educativo de los casos (29% del total). La mediana de escolaridad en años fue de 7 (RIC 0-17). Un 28,7% de los casos cursaron con estudios mínimos, seguido de un 23,8% con estudios de bachiller. Se observó un porcentaje similar de casos sin estudios (19%) y con estudios superiores (19%). El porcentaje menor correspondió a pacientes con estudios primarios (7,1%).

Con respecto a la donación de tejido para estudio anatomopatológico, se observó que los hijos fueron los que realizaban las donaciones con más frecuencia (72,3%), seguidos del cónyuge (35,3%) y otros familiares (6%).

Aproximadamente un 21,1% presentaron antecedentes familiares de demencia o enfermedad psiquiátrica (n=15), con un patrón de herencia de tipo recesivo en la mayoría de los casos (herencia autosómico dominante 15,5%; herencia autosómico recesiva 54,9%; respectivamente).

Respecto a otras comorbilidades, un 37,1% tenían diagnóstico de hipertensión arterial (n=23), un 24,2% de dislipemia (n=15) y un 14,5% de diabetes mellitus (n=9). Estos antecedentes, a excepción de la diabetes, fueron especialmente relevantes en los casos de EGA-vascular (hipertensión, 66,7%; dislipemia, 66,7%), aunque las diferencias no fueron significativas ($p=0,414$; $p=0,336$). Aproximadamente un 32,3% habían sido fumadores (n=20) y un 5,7%, consumidores de alcohol (n=4). Un 16,1% tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica (n=10), relevante en los casos DLFT-Tau (33,3%) y en TDP (23,5%), aunque sin alcanzar el nivel de significación ($p=0,449$). Un 4,8% presentó enfermedad cerebrovascular (n=3), especialmente los casos de patología vascular (33,3%; $p=0,280$). Únicamente un 1,6% había sufrido un traumatismo craneoencefálico leve o moderado (n=1) y un 5,7%, crisis epilépticas (n=4). En la Tabla 4.2 se muestran los principales antecedentes personales de la muestra, distribuidos según diagnóstico neuropatológico.

Tabla 4.2. Antecedentes personales y factores de riesgo cardiovascular.

	PiD	PSP	DCB	DLFT TAU	TDP	FUS	EGA- ALZH	EGA- VASC	EGA- OTROS	TOTAL	p
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	71	
HTA	0,0	46,7	42,9	50,0	29,4	0,0	40,0	66,7	33,3	37,1	0,414
	0	7	3	3	5	0	2	2	1	23	
Tabaco	40,0	40,0	28,6	50,0	23,5	0,0	20,0	0,0	66,7	32,3	0,538
	2	6	2	3	4	0	1	0	2	20	
DL	0,0	20,0	14,3	33,3	29,4	0,0	40,0	66,7	0,0	24,2	0,336
	0	3	1	2	5	0	2	2	0	15	
Psic	0,0	20,0	14,0	33,3	23,5	0,0	0,0	0,0	0,0	16,1	0,449
	0	3	1	2	4	0	0	0	0	10	
DM	20,0	26,7	0,0	33,3	11,8	0,0	0,0	0,0	0,0	14,5	0,342
	1	4	0	2	2	0	0	0	0	9	
OH	0,0	0,0	12,5	16,7	5,6	0,0	14,3	0,0	0,0	5,7	0,674
	0	0	1	1	1	0	1	0	0	4	
Epilepsia	0,0	5,9	12,5	0,0	0,0	0,0	28,6	0,0	0,0	5,7	0,372
	0	1	1	0	0	0	2	0	0	4	
Ictus	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0	20	33,3	0,0	4,8	0,280
	0	0	0	1	0	0	1	1	0	3	
TCE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	1,6	0,600
	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	

HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; Psic: enfermedad psiquiátrica; DM: diabetes mellitus; OH: consumo de alcohol; TCE: traumatismo craneoencefálico.

El síntoma de debut más frecuente fue la alteración subjetiva de memoria (32,8%; n=22), seguido del trastorno conductual (25,7%; n=18) y el parkinsonismo (15,7 %; n=11). Otros síntomas menos comunes fueron la alteración del lenguaje (10,7%, n=7) y el trastorno de la marcha (7,1%; n=5). El trastorno conductual fue el síntoma de inicio más frecuente en los casos de PiD (50%), DLFT-Tau (50%) y TDP (44,4%) (p=0,049), seguido de la alteración del lenguaje (16,7% en los anteriores, 100% en FUS) (p=0,273). Todos los casos de EGA-vascular presentaron alteración subjetiva de memoria como síntoma inicial, siendo en los casos de EGA-Alzheimer el porcentaje del 57,1% (p=0,064). Los síntomas parkinsonianos fueron más frecuentes en los casos de PSP (37,5%; p=0,304), así como la alteración de la marcha (35,3%; p=0,304). En la Tabla 4.3 y Figura 4.3 se muestran los síntomas iniciales según el diagnóstico neuropatológico.

Tabla 4.3. Clasificación según síntoma inicial.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL	p
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	71	
Memoria	16,7	23,5	25,0	33,3	27,8	0	57,1	100	0,0	32,8	0,064
	1	4	2	2	5	0	4	4	0	22	
Conducta	50,0	0	25,0	50,0	44,4	0	14,3	0	33,3	25,7	0,049
	3	0	2	3	8	0	1	0	1	18	
Parkinsonismo	16,7	37,5	12,5	0,0	5,6	0,0	0,0	0,0	66,7	15,7	0,131
	1	6	1	0	1	0	0	0	2	11	
Lenguaje	16,7	0,0	12,5	16,7	16,7	100	0,0	0,0	0,0	10,7	0,273
	1	0	1	1	3	1	0	0	0	7	
Alt. marcha	0,0	35,3	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	7,1	0,304
	0	4	1	0	0	0	0	0	0	5	
Otros	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	1,5	0,791
	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	

En negrita se muestran los valores de p significativos.

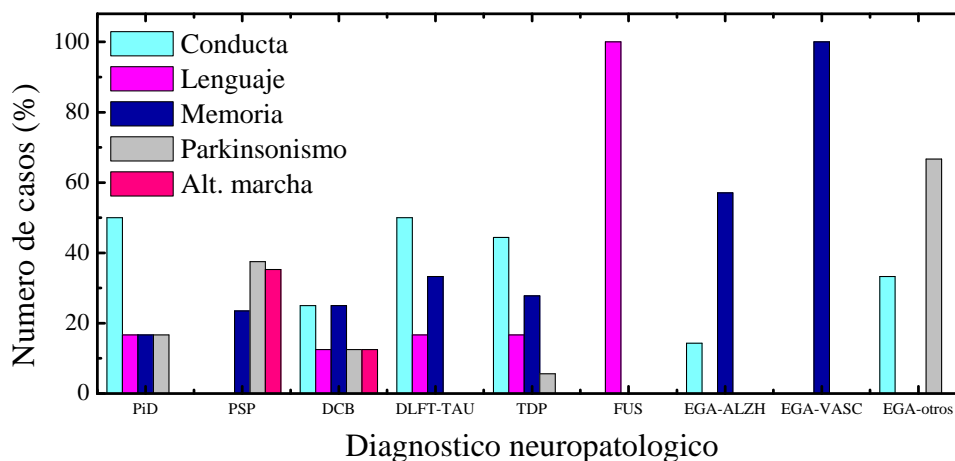


Figura 4.3. Clasificación según síntoma inicial.

Se analizó también la influencia de los síntomas iniciales en la edad de éxitus e inicio de la enfermedad, así como en el tiempo de evolución. Se observó que los casos que debutaban con alteración del lenguaje iniciaban antes la enfermedad (61,4; DE 9,8; $p=0,075$), fallecían antes (67,3; DE 8,8; $p=0,012$) y presentaban un menor tiempo de evolución (5,9; DE 4,6; $p=0,978$). Los casos con alteración subjetiva de memoria presentaron una edad de inicio (72,8; DE 11,5; $p=0,075$) y éxitus más avanzada que el resto (79,7; DE 9,8; $p=0,012$). Finalmente, los casos con parkinsonismo presentaron un mayor

tiempo de evolución de la enfermedad (7,4; DE 4). En la Tabla 4.4 se muestran estos resultados según el síntoma inicial.

Tabla 4.4. Evolución de la enfermedad según el síntoma inicial.

	Memoria	Conducta	Parkinsonismo	Lenguaje	Alt marcha	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	22	18	11	7	5	
Edad de inicio	72,8 (11,5)	64,1 12	64,7 (6,9)	61,4 (9,8)	68,1 (7,7)	0,075
Edad de éxitus	79,7 (9,8)	71,1 (12,7)	72,1 (8,3)	67,3 (8,8)	74,9 (6,7)	0,012
Tiempo de evolución	6,9 (5,2)	7,1 (5,1)	7,4 (4)	5,9 (4,6)	6,3 (3)	0,978

En negrita se muestran los valores de p significativos.

Durante la evolución de la enfermedad, los síntomas más frecuentes fueron los trastornos conductuales (78,6%; n=44) y la alteración subjetiva de memoria (76,9%; n=50). Todos los casos de PiD, EGA-Alzheimer y FUS presentaron síntomas conductuales a lo largo de la enfermedad (p=0,095). En cambio, la alteración subjetiva de memoria fue el síntoma predominante en todos los casos de EGA-Alzheimer, EGA-Vascular y DLFT-Tau (p=0,093). Los síntomas parkinsonianos se objetivaron en un 62,1% (n=36), con predominio en los casos de PSP (93,8%) y EGA-Otros (100%, incluyendo casos con demencia de cuerpos de Lewy, DCL, y de atrofia multisistémica, AMS; p=0,019).

En un 61,8% (n=34) se objetivó un trastorno del lenguaje, siendo más común la variante no fluente (75%). Se observó también que todos los casos de EGA-Alzheimer, EGA-Vascular y FUS presentaron alteración del lenguaje durante la evolución de la enfermedad (p=0,205). La alteración de la marcha con caídas apareció en un 53,6% (n=30), y fue especialmente relevante en los casos de PSP (93,5%; p<0,001). Por otra parte, la disfagia fue un síntoma frecuente (35,5%; n=22) y relevante en casos de PSP (70,6%; p=0,014). Se observaron reflejos de liberación frontal en un 33,3% (n=18), especialmente en los casos de PSP y EGA-Alzheimer (p=0,031). Un 29,6% (n=16) presentaron alteración supranuclear de la mirada y un 20,4%, disartria (n=11), síntomas que fueron frecuentes en los casos de PSP y FUS (p<0,001; p=0,048, respectivamente).

Se detectó piramidalismo en un 24,1% (n=13), siendo los casos de TDP los que presentaron este tipo de manifestación con más frecuencia (42,9%; p=0,356). Otros

síntomas menos frecuentes fueron: apraxia (29,6%; n=16), disfunción ejecutiva (20,8%; n=11) y distonía (8,1%; n=5). La distribución de los distintos síntomas durante la evolución de la enfermedad, según el diagnóstico neuropatológico, se muestra en la Tabla 4.5.

Tabla 4.5. Clasificación según síntomas durante la evolución de la enfermedad.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL	p
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	71	
Conducta	100	66,7	62,5	66,7	93,3	100	100	0,0	100	78,6	0,095
	5	10	5	4	14	1	3	0	2	44	
Memoria	83,3	68,8	62,5	100	75,0	0,0	100	100	50,0	76,9	0,093
	5	11	5	6	12	0	6	4	1	50	
Parkins	50,0	93,8	50,0	50,0	46,7	0	50,0	0,0	100	62,1	0,019
	3	15	4	3	7	0	1	0	3	36	
Lenguaje	80,0	37,5	50,0	83,3	71,4	100	100	100	50,0	61,8	0,205
	4	6	4	5	10	1	2	1	1	34	
Marcha	0,0	93,8	37,5	33,3	42,9	0,0	50,0	0,0	100	53,6	<0,001
	0	15	3	2	6	0	1	0	3	30	
Disfagia	16,7	70,6	12,5	16,7	40,0	0,0	0,0	33,3	0,0	35,5	0,014
	1	12	1	1	6	0	0	1	0	22	
RLF	0,0	60,0	37,5	0,0	35,7	0,0	50,0	0,0	0,0	33,3	0,031
	0	9	3	0	5	0	1	0	0	18	
Mirada	0,0	86,7	0,0	16,7	7,1	100	0,0	0,0	0,0	29,6	<0,001
	0	13	0	1	1	1	0	0	0	16	
Apraxia	0,0	20,0	37,5	50,0	28,6	0,0	100	0,0	50,0	29,6	0,143
	0	3	3	3	4	0	2	0	1	16	
Piramid	0,0	20,0	25,0	33,3	42,9	0,0	0,0	0,0	0,0	24,1	0,356
	0	3	2	3	6	0	0	0	0	13	
Dejecutiva	20,0	20,0	12,5	33,3	14,3	100	100	0,0	0,0	20,8	0,345
	1	3	1	2	2	1	1	0	0	11	
Disartria	20,0	46,7	12,5	0,0	7,1	100	0,0	0,0	0,0	20,4	0,048
	1	7	1	0	1	1	0	0	0	11	
Distonía	0,0	11,8	12,5	16,7	6,7	0,0	0,0	0,0	0,0	8,1	0,886
	0	2	1	1	1	0	0	0	0	5	

En negrita se muestran los valores de p significativos.

RLF: reflejos de liberación frontal; Dejecutiva: disfunción ejecutiva.

Con respecto a los síntomas conductuales, la apatía fue la alteración más frecuente (38,9%; n=21), y fue el síntoma principal en los casos de PiD (80,0%) y TDP (42,9%; p=0,188). La irritabilidad /agresividad apareció en un 38,2% de los casos (n=21) y en todos los casos de EGA-Alzheimer y FUS (p=0,065). Los síntomas depresivos se observaron en un 18,5% (n=10) y la labilidad emocional en un 10% (n=7), siendo este último síntoma más frecuente en casos de TDP (22,2%), DCB (12,5%) y PSP (11,8%) (p=0,424). La impulsividad y la psicosis aparecieron en un porcentaje similar (13%; n=7), siendo esta

última especialmente relevante en los casos de EGA-Alzheimer ($p=0,047$). Menos frecuentes fueron la presencia de hiperfagia e hiperoralidad (4,3%; $n=3$), más prevalente en los casos de DLFT-Tau y TDP ($p=0,558$; $p=0,854$, respectivamente). La hipersexualidad fue el síntoma menos común registrado en un 2,9% de los casos ($n=2$). En la Tabla 4.6 se muestra la distribución de los síntomas conductuales según el diagnóstico neuropatológico.

Tabla 4.6. Clasificación de los síntomas conductuales durante la evolución de la enfermedad.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL	p
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	71	
Apatía	80,0	26,7	25,0	66,7	42,9	0	50,0	0,0	0,0	38,9	0,188
	4	4	2	4	6	0	1	0	0	21	
Irritabilidad/agresividad	60,0	33,3	12,5	50,0	35,7	100	100	0,0	0,0	38,2	0,065
	3	5	1	3	5	1	3	0	0	21	
Depresión	20,0	6,7	25,0	0,0	28,6	0,0	50,0	0,0	50,0	18,5	0,423
	1	1	2	0	4	0	1	0	1	10	
Impulsividad	0,0	20,0	12,5	16,7	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0	13,0	0,881
	0	3	1	1	2	0	0	0	0	7	
Psicosis/alucinaciones	0,0	13,3	12,5	16,7	0,0	0,0	100	0,0	50,0	13,0	0,047
	0	2	1	1	0	0	2	0	1	7	
Labilidad	0,0	11,8	12,5	0,0	22,2	0,0	0,0	0,0	0,0	10,0	0,424
	0	2	1	0	4	0	0	0	0	7	
Hiperfagia	0,0	0,0	0,0	16,7	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0	4,3	0,558
	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	
Hiperoralidad	0,0	5,9	0,0	16,7	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	4,3	0,854
	0	1	0	1	1	0	0	0	0	3	
Hipersexualidad	0,0	0,0	0,0	16,7	5,6	0,0	0,0	0,0	0,0	2,9	0,754
	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	

En negrita se muestran los valores de p significativos.

4.3 Hallazgos neuropatológicos

4.3.1 Perfil neuropatológico

En los casos estudiados se observó la combinación de lesiones características de DLFT descritas previamente. De forma global se encontró una importante pérdida neuronal y microvacuolización en córtex frontal y temporal, fundamentalmente en la capa II, como muestra la Figura 4.4.

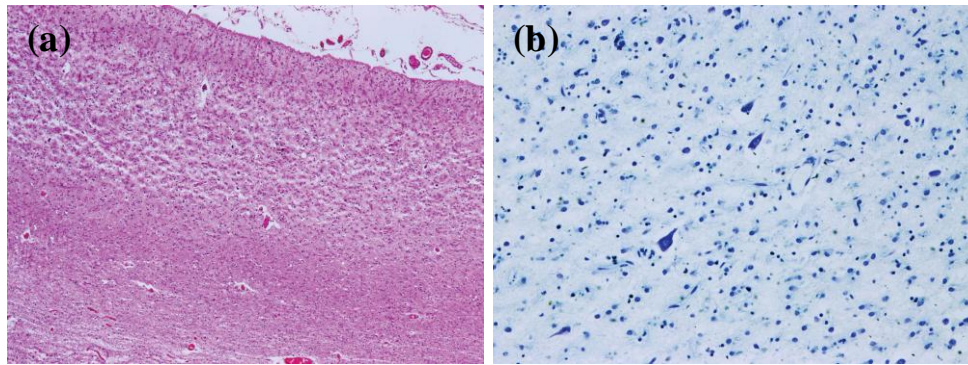


Figura 4.4. Córtez frontal lateral: atrofia cortical intensa. (a) hematoxilina-eosina (H/E); (b) tinción de Nissl.

Los casos de PiD se caracterizaron por la presencia de cuerpos de Pick, estructuras tau+ que aparecen en células granulares del giro dentado (Figura 4.5), hipocampo y áreas corticales.

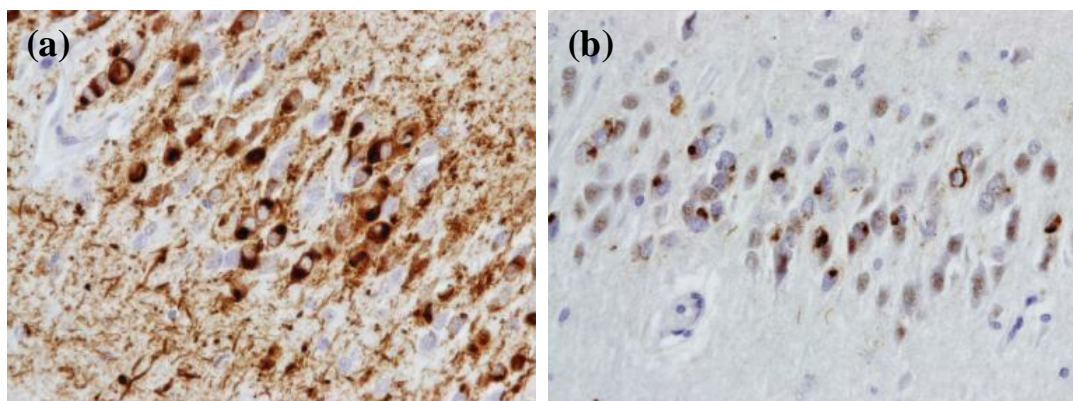


Figura 4.5. Enfermedad de Pick: cuerpos de Pick. (a) Tau, (b) TDP.

En el caso de las taupatías 4R, los casos de PSP destacaron por la presencia de astrocitos en forma de penacho (*tufted astrocytes*), así como ovillos globoides en neuronas y glía a nivel subcortical (Figura 4.6-a). Los casos de DCB se caracterizaron por la presencia de ovillos redondeados en neuronas y glía a nivel cortical (Figura 4.6-b) y por depósitos tau+ en oligodendrocitos (*coiled bodies*) y en astrocitos en forma de corona (Figura 4.6c). En los casos de EGA se observaron pequeñas estructuras redondeadas (GA) en córtex entorrinal, CA1 y amígdala.

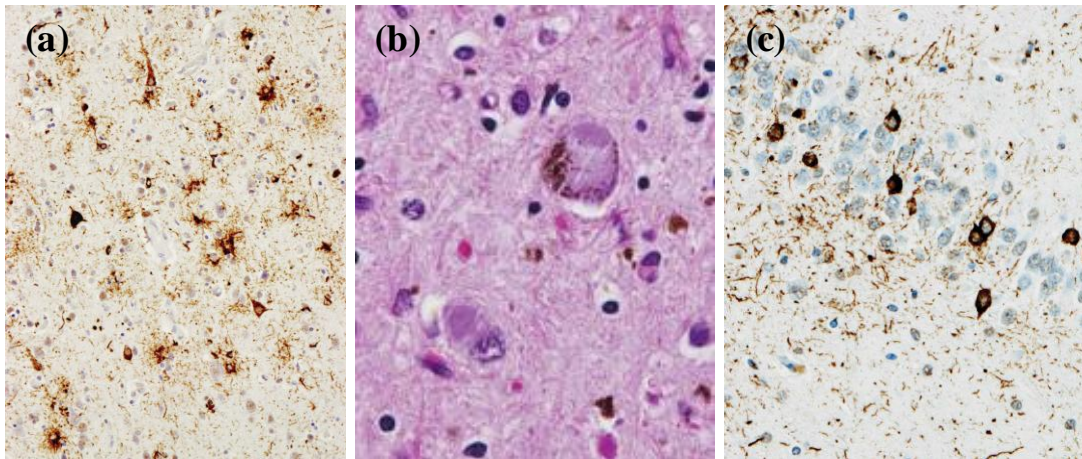


Figura 4.6. (a) PSP: Astrocitos en penacho, ovillos globoides, preovillos, inclusiones oligodendrogliales y hebras neuropílicas Tau +; (b) DCB: cuerpos corticobasales; (c) DCB: ovillos y preovillos en giro dentado TAU AT8.

La patología de EGA incluyó en todos los casos lesiones argirófilas (GA y *coiled bodies*) y no argirófilas (preovillos y astrocitos tau+), así como otras lesiones inespecíficas (neuronas balonizadas). Los GA son estructuras en forma de grano de avena y fusiforme que pueden observarse en el córtex entorrinal/transentorrinal, CA1 y amígdala (Figura 4.7).

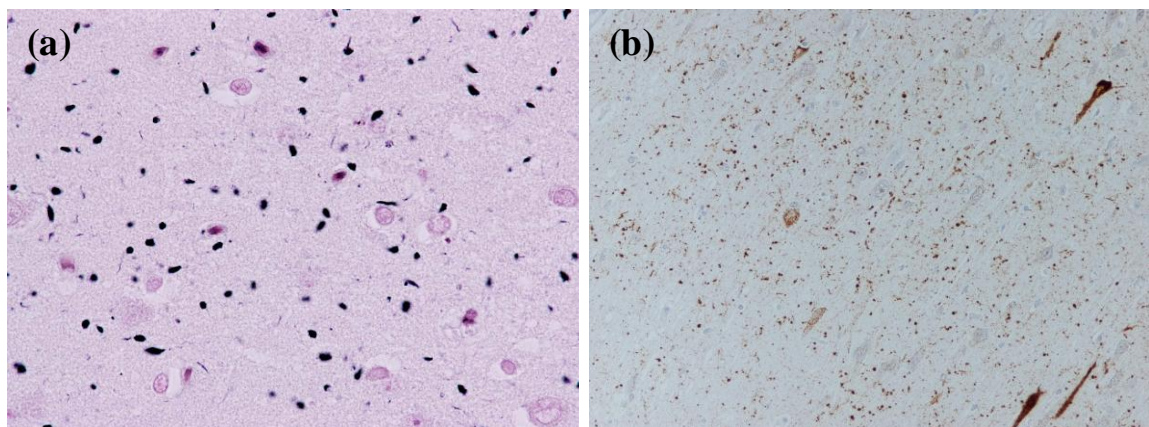


Figura 4.7. Granos argirófilos: (a) tinción Gallyas, (b) Tau+ en hipocampo.

Los casos TDP se caracterizaron por la presencia de inclusiones inmunorreactivas para ubiquitina y TDP-43. Como se ha comentado previamente, se han descrito varios subtipos en función de la distribución y densidad de las inclusiones neuronales citoplasmáticas (NCIs), inclusiones neuronales intranucleares (NIIs), neuritas distróficas (DNs) e inclusiones citoplasmáticas gliales (GCIIs). El subtipo más frecuente en la muestra fue el C, caracterizado por la presencia de DNs largas y escasas NCIs, distribuidas fundamentalmente en la capa II del córtex. Se observaron inclusiones tipo A en un único

caso (Figura 4.8). Las inclusiones TDP+ se observaron fundamentalmente en hipocampo (92%), seguido de córtex frontal (52%) y caudado-putamen (16%).

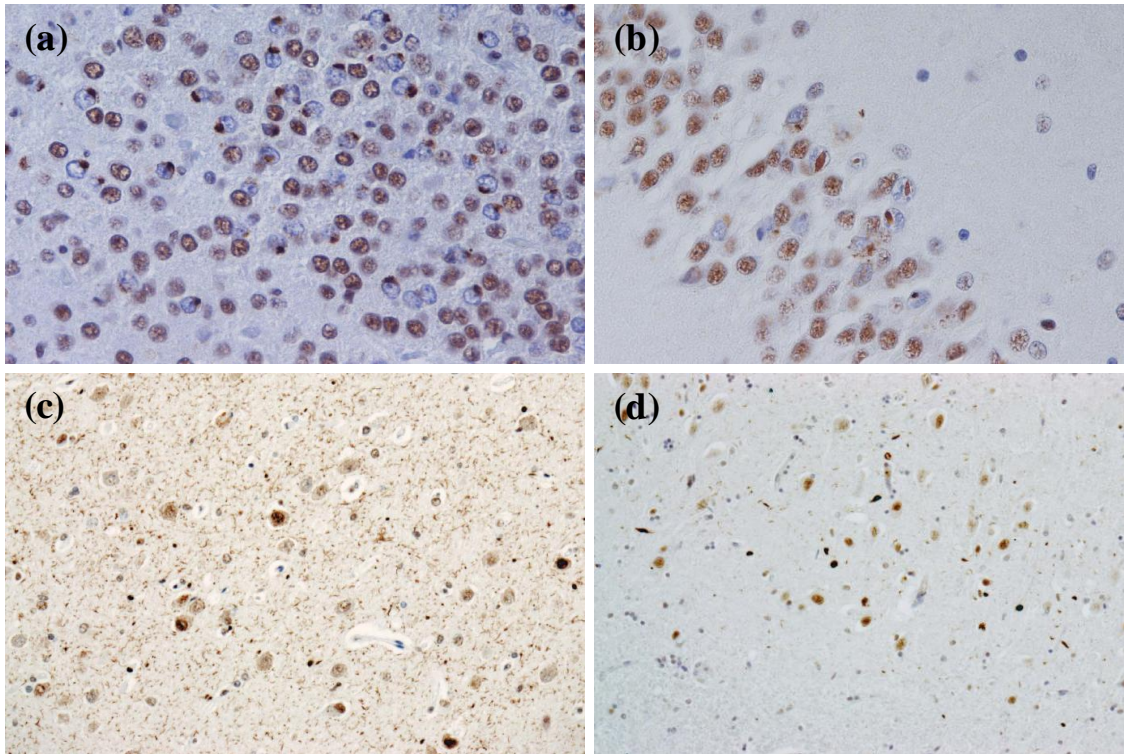


Figura 4.8. TDP-43 (inmunohistoquímica): (a) Inclusiones TDP+ en giro dentado, (b) detalle de inclusiones tipo intranucleares en giro dentado, (c) inclusiones TDP+ en hipocampo CA1, (d) inclusiones en córtex del hipocampo.

El único caso FUS+ presentaba abundantes inclusiones citoplasmáticas basófilas, con predominio en neuronas piramidales del córtex, amígdala y giro dentado, así como en sustancia nigra y tronco cerebral. La inmunohistoquímica resultó positiva para neurofilamentos, ubiquitina y FUS (Figura 4.9).

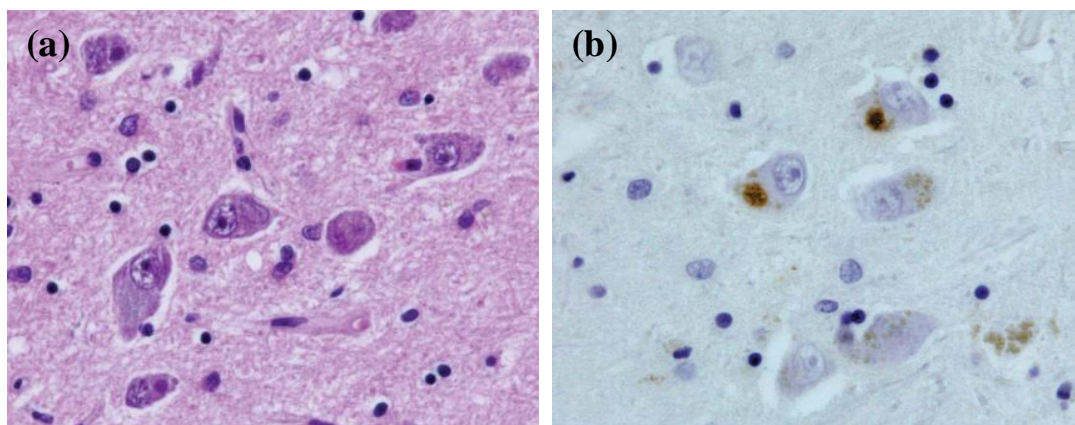


Figura 4.9. DLFT-FUS: (a) Inclusiones citoplasmáticas basófilas en células piramidales del córtex, (b) inmunotinción+ para FUS.

4.3.2 Clasificación neuropatológica

En la Tabla 4.7 se resumen los datos de clasificación neuropatológica de la serie, agrupados por grupos de patología asociada. Los casos se han agrupado según el diagnóstico neuropatológico principal específico, incluyendo un grupo heterogéneo que contiene casos individuales de AMS y DCL.

Tabla 4.7. Distribución por grupos de patología asociada.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL	p
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	71	
Peso (g)*	859 (143,2)	1120,6 (170,8)	1068,4 (197,4)	1097,8 (62,3)	991,5 (210,7)	908	1044,5 (45,9)	1041 (47,4)	1297,3 (84,3)		0,012
Pg Tau	100 6	100 17	100 8	83,3 5	12,5 2	0,0 0	100 7	100 4	100 3	76,5 52	<0,001
Pg TDP	33,3 2	0,0 0	25,0 2	16,7 1	100 18	0,0 0	28,6 2	0,0 0	0,0 0	36,8 25	<0,001
Pg Alzh	16,7 1	25,0 4	12,5 1	0,0 0	6,3 1	0,0 0	100 7	75,0 3	33,0 1	27,3 18	<0,001
Pg Vasc	16,7 1	25,0 4	0,0 0	40,0 2	12,5 2	0,0 0	85,7 6	100 4	33,3 1	30,3 20	<0,001
Pg Lewy	0,0 0	0,0 0	25,0 2	0,0 0	0,0 0	0,0 0	14,3 1	25,0 1	66,7 2	9,1 6	0,029

*Datos expresados en Media (DE). En negrita se muestran los valores de p significativos.

Pg Tau: patología Tau; Pg TDP: patología asociada a la proteína fijadora de ADN-TAR; Pg Alzh: patología tipo Alzheimer; Pg Vasc: patología vascular; Pg Lewy: patología tipo Lewy.

Los datos del peso encefálico global indican la existencia de atrofia moderada o importante en todos los grupos, más marcada en los casos de PiD y FUS ($p=0,012$). Se observó una menor atrofia cerebral en los casos de PSP y en el grupo de EGA-otros. En la Figura 4.10 se muestra la distribución del peso encefálico. Se comprobó distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov para variables cuantitativas.

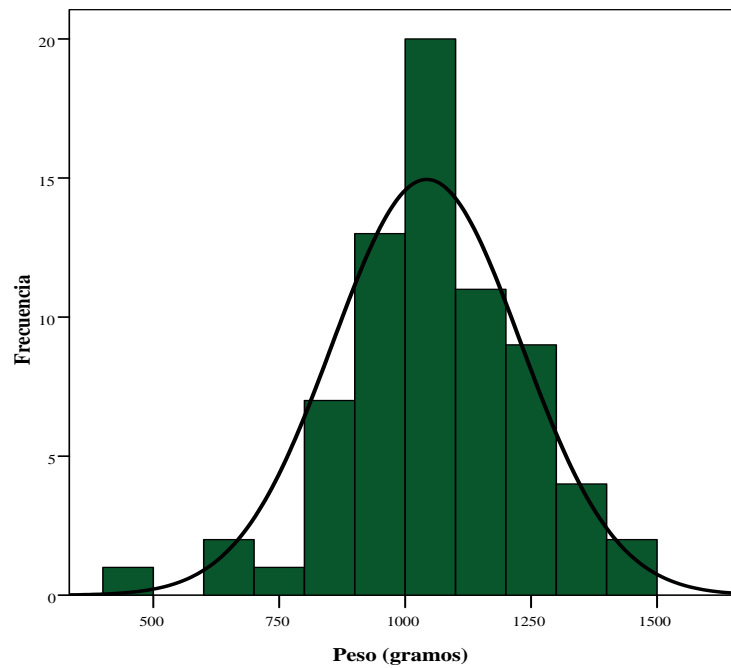


Figura 4.10. Peso encefálico global (gramos; distribución normal).

Se observó una relación inversamente proporcional entre el peso encefálico y la duración de la enfermedad (correlación Pearson $-0,441$; $p < 0,001$), como se muestra en la Figura 4.11. Los casos de PiD presentaron una mayor atrofia cerebral y fueron los que presentaron un tiempo de evolución mayor.

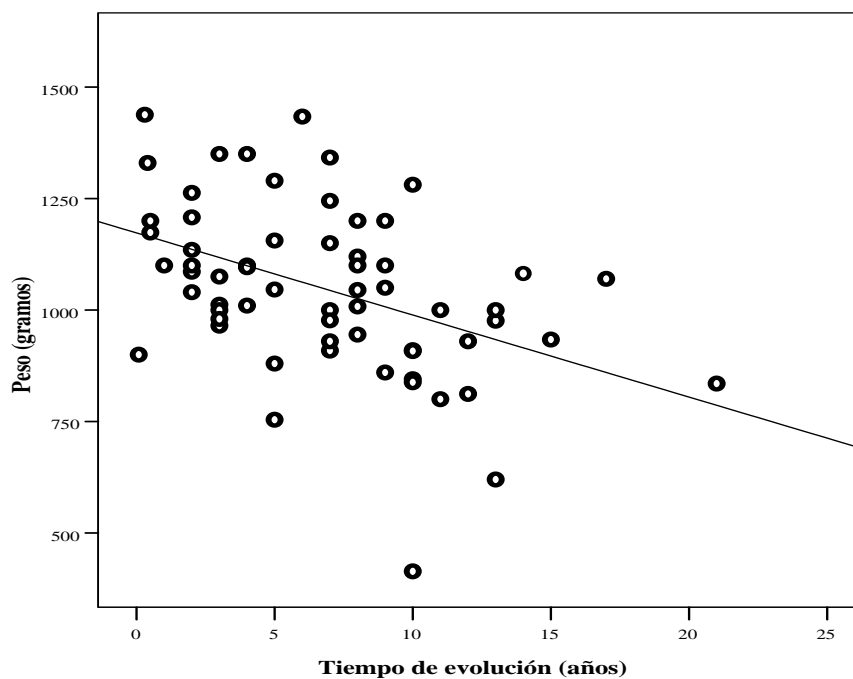


Figura 4.11. Relación entre peso encefálico global y el tiempo de evolución de la enfermedad.

4.3.3 Correlación clínico-patológica

Según el diagnóstico clínico, los 71 casos incluidos se clasificaron en 12 grupos: Alzheimer, 22,5% (n=16); demencia frontotemporal, variante conductual (DFT-vc), 18,3% (n=13); PSP, 16,9% (n=12); enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y AMS, 5,7% (n=4); DCB y esclerosis lateral amiotrófica con DFT (ELA-DFT), 5,6% (n=4); DCL, 2,9% (n=2); PiD y afasia progresiva no fluente (APNF), 2,8% (n=2) y, finalmente, demencia semántica (DS) y Alzheimer frontal, 1,4% (n=1). En la Tabla 4.8 se muestran los datos según diagnóstico clínico y su distribución a nivel anatomopatológico.

Tabla 4.8. Diagnóstico clínico y diagnóstico neuropatológico.

		N	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	DCL
ALZH	%	22,5	6,3	0,0	6,3	12,5	18,8	0,0	37,5	18,8	0,0
	N	16	1	0	1	2	3	0	6	3	0
DFT-vc	%	18,3	30,8	7,7	0,0	7,7	46,2	0,0	7,7	0,0	0,0
	N	13	4	1	0	1	6	0	1	0	0
PSP	%	16,9	0,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	12	0	11	0	0	0	0	0	0	0
PARK	%	5,7	25,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50
	N	4	1	2	0	0	0	0	0	0	1
ECJ	%	5,7	0,0	0,0	50,0	25,0	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	4	0	0	2	1	1	0	0	0	0
AMS	%	5,7	0,0	75,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	25
	N	4	0	3	0	0	0	0	0	0	1
DCB	%	5,6	0,0	0,0	50,0	0,0	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	3	0	0	1	0	2	0	0	0	0
ELA-DFT	%	5,6	0,0	0,0	25,0	25,0	50	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	4	0	0	1	1	2	0	0	0	0
DCL	%	2,9	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50
	N	2	0	0	1	0	0	0	0	0	1
Pick	%	2,8	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	2	0	0	0	1	1	0	0	0	0
APNF	%	2,8	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0
	N	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0
DS	%	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
ALZH fr	%	1,4	0,0	0,0	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0
	N	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Otros	%	2,8	0,0	0,0	0,0	0,0	50	0,0	0,0	50	18,8
	N	2	0	0	0	0	1	0	0	1	3

ALZH: Enfermedad de Alzheimer; DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductual; PSP: parálisis supranuclear progresiva; PARK: enfermedad de Parkinson; ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; AMS: atrofia multisistémica; DCB: degeneración corticobasal; ELA-DFT: demencia frontotemporal – esclerosis lateral amiotrófica; DCL: demencia por cuerpos de Lewy; Pick: enfermedad de Pick; APNF: afasia progresiva no fluente; DS: demencia semántica; ALZH fr: Enfermedad de Alzheimer variante frontal.

De los casos con diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer, un 37,5% presentaron un diagnóstico anatomopatológico compatible. En el caso de la DFT-vc, un 46,2% de los casos fueron TDP y un 30,8%, PiD. Todos los casos diagnosticados clínicamente como PSP fueron diagnosticados de PSP a nivel histopatológico. De los casos diagnosticados como enfermedad de Parkinson, un 50% fueron PSP y DCL y un 25%, PiD. Un 50% de los casos diagnosticados de ECJ se correspondieron con DCB. En el caso de la ELA-DFT, un 50% fueron TDP. Con respecto a las variantes clínicas del lenguaje, los casos diagnosticados como APNF se correspondieron con patología DCB y FUS en un 50% y los de DS, con patología TDP.

Se realizaron estudios de correlación clínico-patológica mediante el test de concordancia kappa. Se observó una fuerte concordancia en los casos de PSP ($\kappa=0,699$; $p<0,001$) y de Alzheimer ($\kappa=0,446$; $p<0,001$). En los casos de DCB la concordancia fue más débil ($\kappa=0,279$; $p=0,012$). En los casos de DFT-vc, DS y APNF se realizaron análisis de concordancia con los grupos moleculares de Tau y TDP. Se observó una concordancia mayor con la patología TDP en los casos de DFT-vc ($\kappa=0,222$; $p=0,056$) y DS ($\kappa=0,081$; $p=0,084$). En los casos de APNF se obtuvieron valores discordantes, tanto para Tau como para TDP ($\kappa=0$; $p=0,362$ y $p=0,403$, respectivamente). Los casos de ELA-DFT concordaron con la patología TDP obteniendo valores kappa muy débiles ($\kappa=0,099$; $p=0,243$).

4.3.4 Patología combinada

Patología tipo Alzheimer (PA)

Se analizó la presencia de patología β -amiloide, placas neuríticas y angiopatía amiloide. Los valores más elevados correspondieron, en primer lugar, a los casos de EGA-Alzheimer y EGA-vascular y, en segundo lugar, a los casos de PSP y PiD, con datos significativos en todos los ítems salvo en el estadio de Thal para β -amiloide. Los casos de DCB y TDP presentaron PA en un grado más leve ($p<0,001$). En la Tabla 4.9 se muestran los datos referentes a la PA.

Tabla 4.9. Datos referentes a la patología tipo Alzheimer.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	P
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	
Thal (0-5)	0,7 (1,4)	0,6	0	1,5	0,5 (1,2)	0	1,7	3,3 (0,5)	1,3	0,104
NIA-A (0-3)	0,6	0,6 (1,1)	0	1	0,3 (0,8)	0	1,3	2,3 (0,6)	1	0,037
Braak tau (0-6)	0	1,6 (1,1)	0,3 (0,6)	1,2	0,7 (0,5)	0	4,6	2,3 (0,6)	2,7	0,073
NIA-B (0-3)	0	1,1 (0,6)	0,3 (0,6)	0,7	0,7	0	2,6	1,3 (0,6)	1,3	0,010
NIA-C (0-3)	0,5	0,1 (0,3)	0,2	0,7	0,4	0	2,7	0,7 (0,6)	0,7	<0,001
CERAD (0-3)	0,5	0,1 (0,3)	0,2	0,7	0,4	0	2,7	0,7 (0,6)	0,7	<0,001
AA (0-3)	0,8	0,3 (0,5)	0	0,3	0,2	1	1,6	1 (1)	0,7	0,014

En negrita se muestran los valores de p significativos.

NIA: *National Institute of Aging*. CERAD: *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; AA: angiopatía amiloide.

En la Figura 4.12 se observan los hallazgos típicos de la PA.

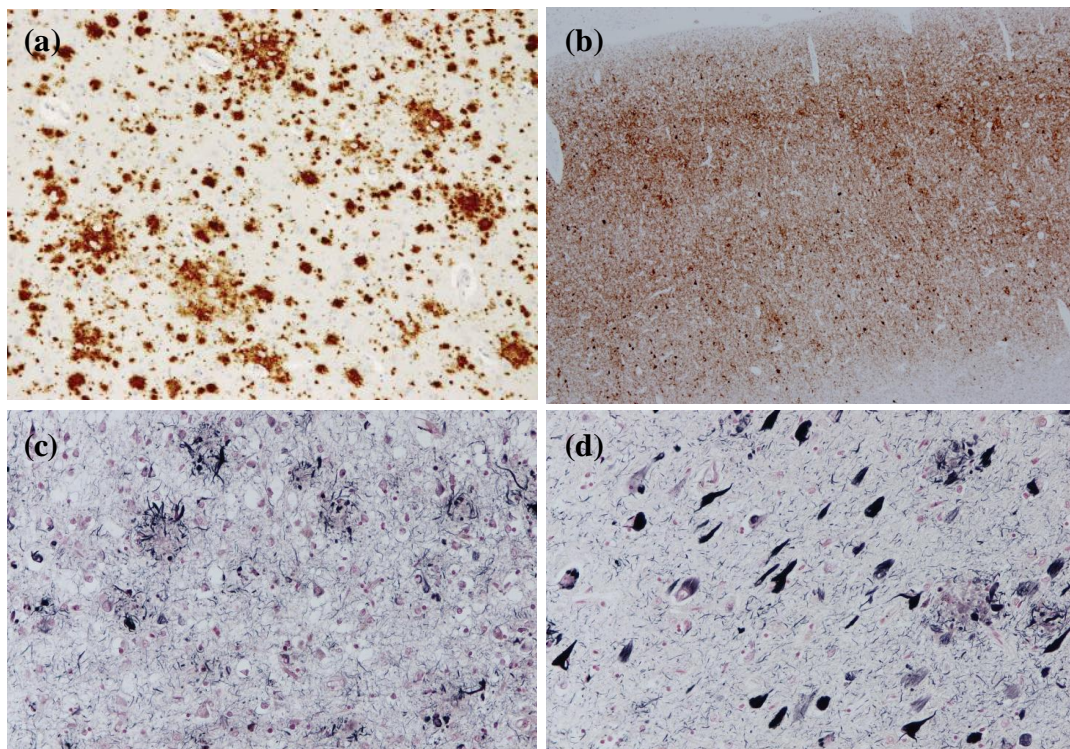


Figura 4.12. Patología tipo Alzheimer: (a) Placas difusas con inmunohistoquímica para β -amiloide, (b) córtex frontal Tau AT100, (c) placas neuríticas Gallyas y (d) ovillos neurofibrilares Gallyas (d).

Patología vascular (PV).

En el caso de la PV se obtuvieron también resultados significativos de forma global. Los casos del grupo de EGA-vascular fueron los que presentaron mayor grado de PV, seguido de los casos de EGA-Alzheimer y DLFT-Tau. Los casos de DCB y FUS no presentaron PV relevante ($p < 0,001$).

La PV se analizó de dos formas:

- Según tipo de PV (superficial, macroscópico, microscópico): los casos de DLFT-TAU presentaron mayor patología vascular superficial y macroscópica ($p=0,110$; $p=0,760$, respectivamente). En el caso de la patología vascular microscópica fue en los casos de EGA-vascular donde se observó un mayor grado de patología, seguido de los casos de PSP ($p=0,023$).
- Según topografía a nivel microscópico y de acuerdo con la clasificación de Deramecourt (región frontal, temporal, hipocampo y ganglios basales, e índice de patología vascular, IPV), se obtuvieron valores más elevados en los casos con diagnóstico neuropatológico de EGA-vascular en tres regiones: frontal ($p=0,005$), temporal ($p=0,003$) y ganglios basales ($p=0,026$). En hipocampo, fueron los casos de EGA-Alzheimer los que presentaron más PV ($p=0,002$). De forma global, los valores de IPV más elevados se observaron en los casos de EGA-vascular, EGA-Alzheimer y PiD ($p=0,002$). El tipo de PV predominante correspondería a un estadio 1-2 (PV leve), caracterizado por la presencia de espacios perivasculares dilatados, cambios leves en la pared vascular y en la sustancia blanca; un porcentaje del 21% presentó un mayor grado de PV caracterizado por la presencia de micro y macroinfartos, sobre todo en ganglios basales (66,7%).

En la Tabla 4.10 se observan los datos referentes a la PV según el tipo de patología vascular y según topografía a nivel microscópico.

Tabla 4.10. Datos referentes a la patología vascular. Estadistado vascular de Deramecourt.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	P
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	7	17	8	6	18	1	7	4	3	
Vasc sup (0-3)	2,1 (3,4)	1,1 (2,1)	1,5 (3,1)	0,5	1,8 (3,3)	0	2,1 (3,2)	1,2 (0,5)	3,3 (4,9)	0,110
Vasc macro (0-3)	1,5 (3,6)	0,5 (2,1)	1,2 (3,1)	0,2	2,1 (3,9)	0	0,1 (0,4)	1 (1,4)	0	0,760
Vasc micro (0-3)	1	2,4 (3,1)	1,6 (3)	0,5	0,7	1	2,1 (0,9)	2,7 (0,5)	1 (1)	0,023
Score Fx (0-6)	1,4 (0,5)	1,2 (0,7)	1,5 (0,8)	1,3 (0,6)	1,2 (0,6)	2	2,4 (0,5)	3,7 (1,5)	1,7 (0,6)	0,005
Score Tx (0-6)	1,6 (0,5)	1,1 (0,5)	1,1 (0,4)	1,3 (0,6)	1,2 (0,4)	1	2,6 (0,9)	2,7 (1,5)	1,3 (0,6)	0,003
Hipp (0-4)	1,8 (0,4)	1,1 (0,5)	1	1	0,9 (0,5)	1	2,2 (0,8)	1,7 (0,5)	1,3 (0,6)	0,002
GGBB (0-4)	1,2 (0,4)	1,5 (0,9)	1,5 (0,5)	2 (1,7)	1,1 (0,5)	1	2,4 (1,1)	2,7 (0,9)	1	0,026
IPV (0-20)	6 (1,5)	5 (1,9)	5,1 (1,6)	5,7 (2,1)	4,5 (1,4)	5	9,6 (1,7)	11	5,3 (1,5)	0,002

En negrita se muestran los valores de p significativos.

Vasc sup: patología vascular superficial; Vasc macro: patología vascular macroscópica; Vasc micro: patología vascular microscópica; Score Fx: score frontal; Score Tx: score temporal; Hipp: hipocampo; GGBB: ganglios basales; IPV: índice de patología vascular.

Granos argirófilos (GA)

Como se ha comentado anteriormente, la patología de GA se suele observar en combinación con otras patologías, siendo los casos de EGA “puros” excepcionales. En nuestra serie, un 52,1% presentaron patología de EGA (n=37); 2 casos se presentaron como EGA “pura” (5,4%). Los casos de PSP presentaron más patología de EGA (32,4%; n=12) seguidos de los casos de EGA-Alzheimer (18,9%; n=7), como puede observarse en la Figura 4.13.

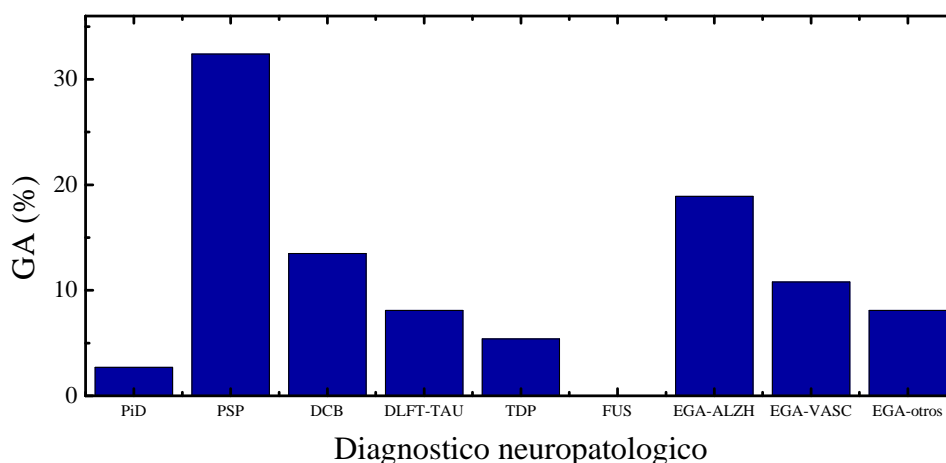


Figura 4.13. Distribución de casos de EGA según diagnóstico neuropatológico.

Se observa un incremento gradual de la frecuencia de EGA en grupos de edad creciente, llegando a ser de hasta un 88,9% en mayores de 80 años ($p < 0,001$), según se muestra en la Figura 4.14. Según el estadio de EGA de Thal (Thal *et al.*, 2005), la mayoría de los casos de nuestra serie pertenecían al grado 3 (18,5%; $n=12$), seguido del estadio 2 (15,4%; $n=19$) y, posteriormente, estadios 1 y 4 (6,2%; $n=4$ en ambos grupos).

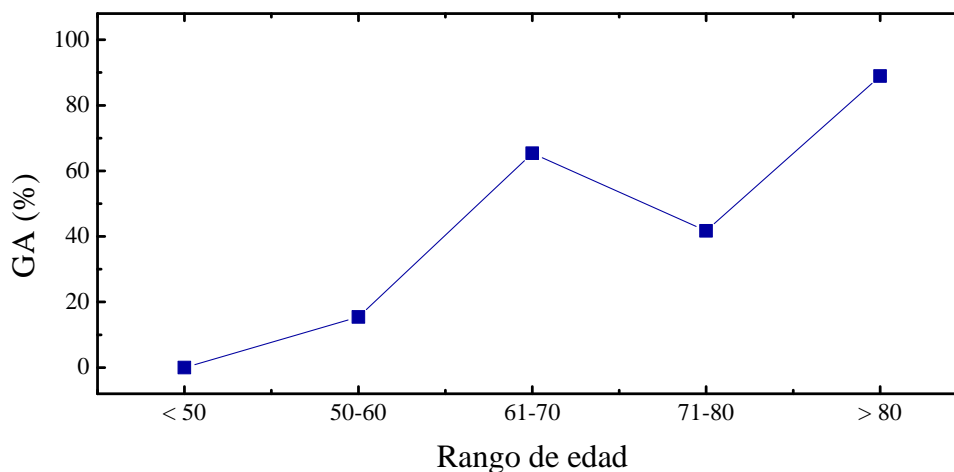


Figura 4.14 Proporción de casos con EGA para cada grupo de edad.

De forma global, los casos con EGA se presentaron a una edad más avanzada (71,2; DE 8,7; $p < 0,001$), fallecieron más tarde (78; DE 8,2; $p < 0,001$) y tuvieron un tiempo de evolución menor ($p=0,832$). Además, fueron más frecuentes entre las mujeres (54,1%; $p=0,064$). En comparación con los casos sin EGA, los casos con EGA mostraron menor atrofia cerebral ($p=0,094$).

El síntoma más frecuente durante la evolución fue la alteración de la marcha (64,5%; $p=0,023$), seguido de la presencia de parálisis supranuclear de la mirada (58,8%; $p=0,431$) y parkinsonismo (56,8%; $p=0,128$). Los síntomas conductuales y la alteración del lenguaje fueron menos frecuentes que en los casos sin EGA ($p=0,055$; $p=0,012$, respectivamente).

La presencia de EGA se relacionó de forma significativa tanto con la patología tipo Alzheimer ($p=0,002$) como con la patología vascular ($p=0,047$).

Se realizó también un análisis de la patología de GA en los casos de PSP, como grupo con mayor proporción de EGA. De forma global, los casos de PSP con EGA presentaron una edad de éxitus y de inicio mayor que los casos de PSP sin EGA ($p=0,191$; $p=0,365$, respectivamente), así como un tiempo de evolución mayor ($p=0,155$). A nivel clínico los casos de PSP con EGA presentaron más parkinsonismo, alteración de la marcha y parálisis supranuclear de la mirada, así como más alteración conductual, del lenguaje y de memoria (diferencias no significativas). A nivel histopatológico, los casos de PSP con EGA presentaron más patología tipo Alzheimer ($p=0,675$) y menos patología vascular global ($p=0,182$), aunque a nivel microscópico el IPV fue ligeramente superior que en los casos de PSP sin EGA ($p=0,587$). Los datos analizados según la presencia o ausencia de patología de GA y el análisis de EGA en los casos de PSP pueden observarse en la Tabla 4.11.

Tabla 4.11. Patología de granos argirófilos: datos sociodemográficos, clínicos y anatomopatológicos.

	Presencia de EGA	Ausencia de EGA	p	PSPEGA+	PSPEGA-	p
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	Media (DE)	
N	37	34		11	6	
Edad éxitus	78 (8,2)	69,3 (11,2)	<0,001	76,9 (6,9)	66,2 (10,6)	0,191
Edad inicio	71,2 (8,7)	62,4 (11)	<0,001	68,7 (7)	60 (9,5)	0,365
Tp evolución	6,7 (4,1)	7 (4,9)	0,832	7,8 (4,6)	6,2 (1,3)	0,155
Sexo (H)*	45,9 17	67,6 23	0,064	63,6 7	36,4 4	0,900
Peso cerebro	1085,7 (134,5)	1017 (223,1)	0,094	1124,4 (160,8)	1191,4 (176,2)	0,291
Conducta*	44,4 20	55,6 25	0,055	80 8	20 2	0,417
Lenguaje*	37,1 13	62,9 22	0,012	57,1 4	42,9 3	0,377
Memoria*	52,9 27	47,1 24	0,979	66,7 8	33,3 4	0,752
Parkinsonismo*	56,8 21	43,2 16	0,128	71,4 10	28,6 4	0,554
Alt. mirada*	58,8 10	41,2 7	0,431	75 9	25 3	0,774
Alt. marcha*	64,5 20	35,5 11	0,023	71,4 10	28,6 4	0,554
Pg Alz*	83,3 15	16,7 3	0,002	75 3	25 1	0,675
Pg vasc*	71,4 15	28,6 6	0,047	33,1 1	66,7 3	0,182
IPV (0-20)	6,8 (2,7)	5 (1,9)	0,006	5 (1,4)	4,4 (2,5)	0,587

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

EGA: enfermedad de granos argirófilos; GA: granos argirófilos; PSPEGA+: parálisis supranuclear progresiva con granos argirófilos; PSPEGA-: parálisis supranuclear progresiva sin granos argirófilos.

Esclerosis del hipocampo (EH).

La EH (Figura 4.15) coexiste frecuentemente con otras patologías neurodegenerativas, fundamentalmente con TDP y EA. En nuestra serie se observó EH en un 31% de los casos (n=22). Según el diagnóstico neuropatológico los casos de TDP fueron los que presentaron EH con mayor frecuencia (38,1%; n=8), seguidos de los casos de PiD (19%; n=4), como puede observarse en la Figura 4.16.

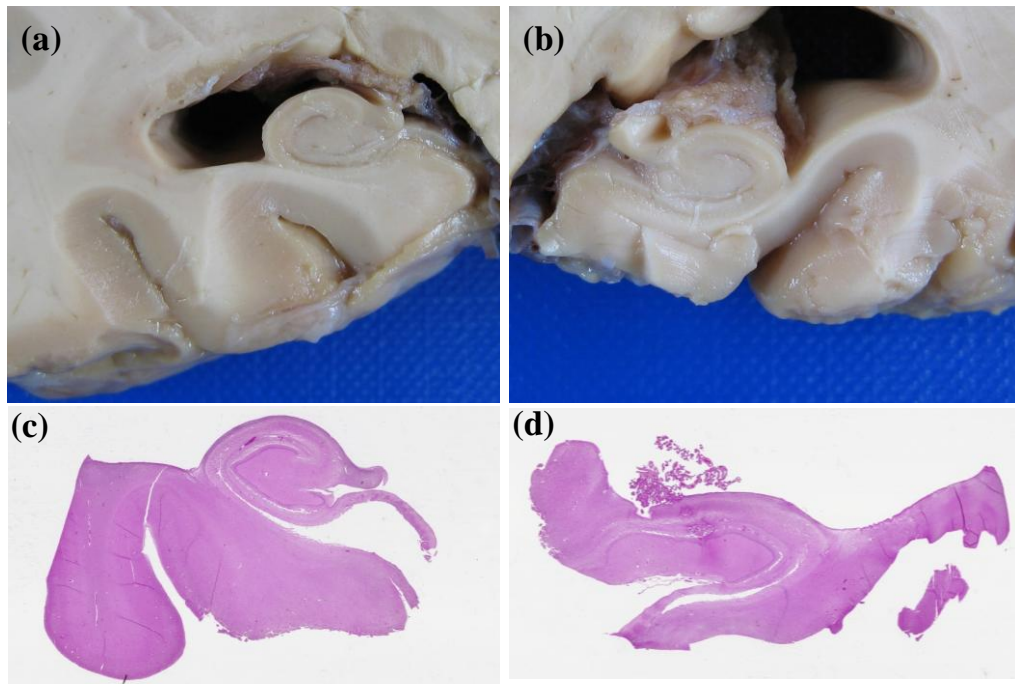


Figura 4.15. Esclerosis del hipocampo: (a) y (b) imagen macroscópica, (c) y (d) tinción hematoxilina-eosina (H/E).

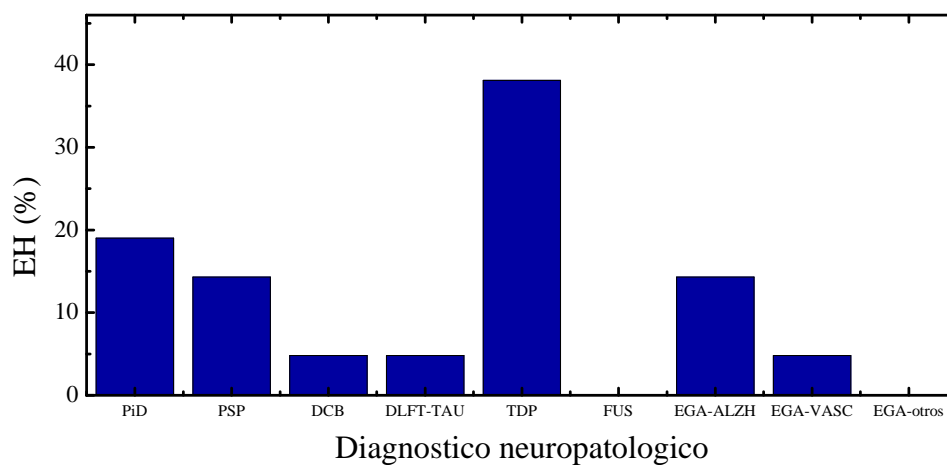


Figura 4.16. Distribución de casos de EH según diagnóstico neuropatológico.

Según la distribución en los diferentes grupos de edad, la presencia de EH fue más frecuente entre 71-80 años (Figura 4.17). No observamos grandes diferencias en cuanto a edad de éxitus e inicio de los síntomas en los grupos con ó sin EH. El tiempo de evolución fue mayor en los casos con EH, pero las diferencias no fueron significativas (7,5; DE 4,5; $p=0,515$). Los casos con EH presentaron mayor atrofia cerebral ($p=0,013$) y se observó un predominio en mujeres ($p=0,471$).

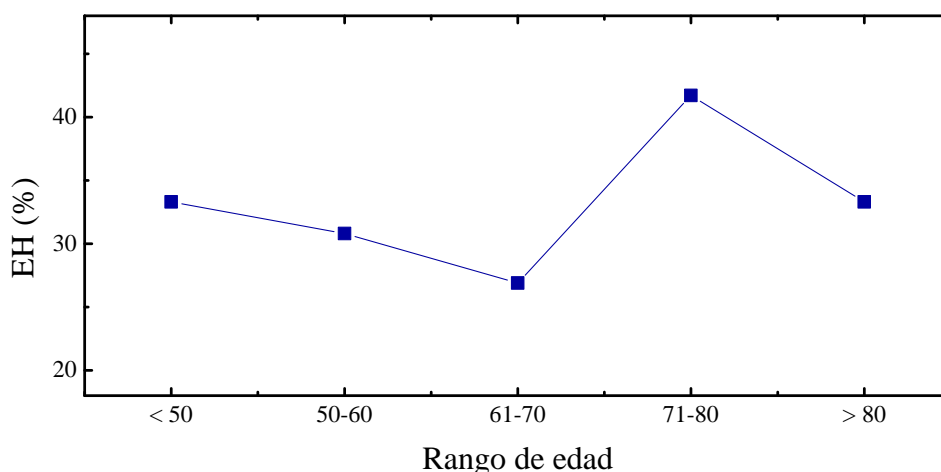


Figura 4.17. Proporción de casos con EH para cada grupo de edad.

En cuanto a la clínica, el síntoma más frecuente durante la evolución fue la presencia de piramidalismo (42,9%; $p=0,140$), mientras que la alteración de memoria fue menos frecuente que en los casos sin EH ($p=0,009$), al igual que el parkinsonismo ($p=0,454$), la alteración conductual y los trastornos del lenguaje ($p=0,242$; $p=0,213$, respectivamente).

Los casos con EH presentaron menos patología Alzheimer y vascular ($p=0,958$; $p=0,953$, respectivamente).

Se ha estudiado la relevancia de la presencia de EH en los dos grupos moleculares principales, TDP y Tau, con los siguientes resultados:

- Grupo TDP: los casos con EH se asociaron con una edad de éxitus y de inicio más avanzada ($p=0,155$; $p=0,077$, respectivamente), un tiempo de evolución mayor ($p=0,797$) y un predominio en mujeres (85%; $p=0,844$). La atrofia cerebral fue mayor en los casos con EH ($p=0,077$). El síntoma más frecuente también fue el piramidalismo (28,6%; $p=0,197$) seguido de la alteración de memoria (21,6%; $p=0,020$). La presencia de patología de tipo Alzheimer y vascular fue similar en los dos grupos.
- Grupo Tau: al igual que en TPD, la presencia de EH se asoció con una edad de éxitus y de inicio mayor, mayor atrofia cerebral y predominio en mujeres (diferencias no significativas, ver Tabla 4.12). Todos los síntomas clínicos analizados (alteración conductual, del lenguaje, memoria, parkinsonismo y

piramidalismo) fueron más frecuentes en los casos Tau sin EH. Los casos con EH presentaron menos patología Alzheimer ($p=0,004$) y patología vascular ($p=0,474$).

En la Tabla 4.12 se especifican las características sociodemográficas, clínicas y anatomopatológicas diferenciales de los casos con o sin patología EH.

Tabla 4.12. Esclerosis del hipocampo y subgrupos según diagnóstico molecular: datos sociodemográficos, clínicos y anatomopatológicos.

	EH+	EH-	p	TDP+EH+	TDP+EH-	P	TAU+EH+	TAU+EH-	p
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	Media (DE)	
N	22	49		12	13		15	39	
Edad éxitus	73,8 (12,4)	73,7 (9,8)	0,877	71,6 (14,3)	66,7 (7,3)	0,155	77,7 (11,9)	76,8 (9,2)	0,809
Edad inicio	66,3 (12,5)	67,2 (9,9)	0,896	65,1 (13,8)	60,9 (7,2)	0,077	70,3 (12,9)	69,4 (9,4)	0,785
Tiempo evolución	7,5 (4,5)	6,5 (4,5)	0,515	6,5 (4,9)	5,9 (3,9)	0,797	7,4 (4,3)	7,4 (4,7)	0,400
Sexo (H)*	27,5 11	72,5 29	0,471	15 6	20 8	0,844	17,5 7	52,5 21	0,355
Peso cerebro (g)	989,4 (220,6)	1082,4 (158,9)	0,013	944,2 (289,6)	981,8 (125,3)	0,077	1062,5 (170)	1108,1 (159,4)	0,206
Conducta*	33,3 15	66,7 30	0,242	17,8 8	22,2 10	0,285	22,2 10	48,9 22	0,192
Lenguaje*	34,3 12	65,7 23	0,213	17,1 6	22,9 8	0,451	25,7 9	48,6 17	0,393
Memoria*	39,2 20	60,8 31	0,009	21,6 11	13,7 7	0,020	27,5 14	49 25	0,131
Park*	27 10	73 27	0,454	13,5 5	13,5 5	0,203	21,6 8	66,2 23	0,177
Piram*	42,9 6	57,1 8	0,140	28,6 4	21,4 3	0,197	28,6 4	42,9 6	0,480
Pg Alzh*	33,3 6	66,7 12	0,958	11,1 2	11,1 2	0,430	33,3 6	66,7 12	0,004
Pg Vasc *	33,3 7	66,7 14	0,953	14,3 3	14,3 3	0,789	28,6 6	57,1 12	0,474

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

EH: esclerosis del hipocampo; TDP+EH: patología TDP con esclerosis del hipocampo; TDP+EH-: patología TDP sin esclerosis del hipocampo; TAU+EH+: patología tau con esclerosis del hipocampo; TAU+EH-: patología tau sin esclerosis del hipocampo.

4.4 Análisis de polimorfismos genéticos

Se realizó estudio de polimorfismos de *APOE* en 51 casos (Figura 4.18). La Tabla 4.13 muestra los resultados distribuidos por grupo de patología.

Tabla 4.13. Distribución de genotipos de *APOE* en función del diagnóstico neuropatológico.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
N	3	13	4	4	13	1	6	4	3	51
APOE4										
Portador	0,0	7,7	25,0	0,0	46,2	0,0	16,7	0,0	0,0	17,6
	0	1	1	0	6	0	1	0	0	9
No portador	100	92,3	75	100	53,8	100	83,3	100	100	82,4
	3	12	3	4	7	1	5	4	3	42
GENOTIPOS DE APOE										
$\epsilon 2/\epsilon 3$	66,7	15,4	0,0	0,0	15,4	0,0	16,7	25,0	33,3	17,6
	2	2	0	0	2	0	1	1	1	9
$\epsilon 3/\epsilon 3$	33,3	76,9	75,0	100	38,5	100	66,7	75,0	66,7	64,7
	1	10	3	4	5	0	4	3	2	33
$\epsilon 3/\epsilon 4$	0,0	7,7	25,0	0,0	30,8	0,0	16,7	0,0	0,0	13,7
	0	1	1	0	4	0	1	0	0	7
$\epsilon 4/\epsilon 4$	0,0	0,0	0,0	0,0	15,4	0,0	0,0	0,0	0,0	3,9
	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2

De los 51 casos estudiados, un 17,6% fueron portadores de APOE4 (n=9), siendo de éstos $\epsilon 3/\epsilon 4$ un 13,7% (n=7) y $\epsilon 4/\epsilon 4$, un 3,9% (n=2). El genotipo predominante fue $\epsilon 3/\epsilon 3$ (64,7%; n=33) en la mayoría de los grupos, salvo en PiD que fue el $\epsilon 2/\epsilon 3$ (66,7%). El genotipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ se encontró en un 17,6% (n=9). En el grupo TDP, aunque hubo un predominio del genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ (38,5%), se observaron porcentajes de un 30,8% en $\epsilon 3/\epsilon 4$ y un 15,4% en $\epsilon 4/\epsilon 4$. No se identificó ningún caso $\epsilon 2/\epsilon 2$ ni $\epsilon 2/\epsilon 4$.

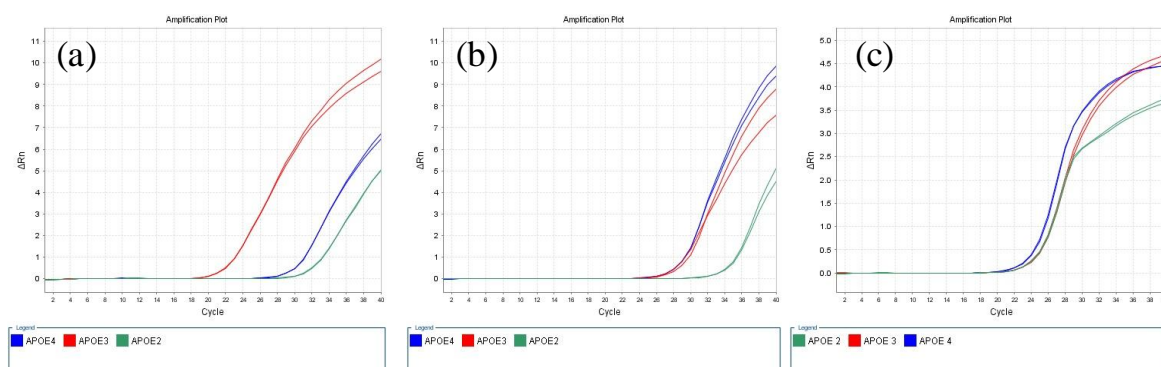


Figura 4.18. Análisis de los polimorfismos *APOE* mediante amplificación selectiva de alelos utilizando RT-PCR con iniciadores específicos para cada haplotipo. Genotipos: A. $\epsilon 3/\epsilon 3$; B. $\epsilon 3/\epsilon 4$; C. $\epsilon 4/\epsilon 4$.

Los portadores de APOE4 presentaron un menor tiempo de evolución (4,7; DE 3,6; $p=0,082$), una edad de éxitus menor ($p=0,990$), un predominio en mujeres (86,7%; $p=0,379$) y mayor atrofia cerebral ($p=0,431$), aunque estos datos no resultaron significativos. El síntoma más frecuente fue la alteración de memoria, síntoma que no

mostró diferencias significativas entre los grupos diagnósticos ($p=0,715$). En el análisis por haplotipos, el genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$ presentó una tendencia hacia una edad de éxitus e inicio menor y mayor atrofia cerebral pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,955$; $p=0,687$; $p=0,174$, respectivamente). Con respecto a la clínica, se observó un predominio de todos los síntomas analizados (alteración de memoria, conductual, parkinsonismo y lenguaje) en el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos (ver Tabla 4.14).

Los portadores de APOE4 presentaron más patología β -amiloide según el estadiaje de Thal ($p=0,001$) y el de la *National Institute of Aging* NIA-A ($p=0,003$), y más patología tau ($p=0,198$) que los no portadores de APOE4. Los genotipos $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$ presentaron más patología β -amiloide según Thal ($p=0,019$) y NIA-A ($p=0,017$) y más patología tau ($p=0,256$). En el caso de la patología vascular, los casos portadores de APOE4 presentaron menos patología vascular que los no portadores ($p=0,874$). La Tabla 4.14 muestra los resultados de *APOE* en la muestra.

Tabla 4.14. Gen *APOE*: datos clínico-epidemiológicos.

	APOE4			HAPLOTIPO				p
	Positivo	Negativo	p	$\epsilon 2/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 3$	$\epsilon 3/\epsilon 4$	$\epsilon 4/\epsilon 4$	
	Media (DE)	Media (DE)		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	43	9		9	34	7	2	
Edad éxitus	75,3 (9,1)	75,6 (10,3)	0,990	75,2 (10,1)	75,7 (10,5)	76,7 (7,6)	72,5 (14,8)	0,955
Edad inicio	70,5 (8,4)	67,9 (10,9)	0,393	68,2 (11,3)	67,8 (11)	73,2 (6,7)	65 (11,3)	0,687
Tiempo evolución	4,7 (3,6)	7,6 (3,7)	0,082	7 (5)	7,8 (3,4)	3,4 (3,2)	7,5 (3,5)	0,140
Sexo (H)*	13,3	86,7	0,379	23,3	63,3	6,7	6,7	0,099
Peso cerebro (g)	4 979,5 (140,2)	26 1070 (189,7)	0,431	7 1121,2 (150,6)	19 1054,8 (199,7)	2 1044 (159,5)	2 859 (29,7)	0,174
Conducta*	12,1 4	87,9 29	0,766	18,2 6	69,7 23	9,1 3	3 1	0,707
Lenguaje*	8,3 2	91,7 22	0,570	20,8 5	70,8 17	4,2 1	4,2 1	0,558
Memoria*	15,8 6	84,2 32	0,715	18,4 7	65,8 25	10,5 4	5,3 2	0,824
Park*	10,7 3	89,3 25	0,676	17,9 5	71,4 20	7,1 2	3,6 1	0,501
Thal	3,7 (0,6)	0,8 (1,4)	0,001	0,7 (1,5)	1,4 (1,6)	3,5 (0,6)	3 (1,4)	0,019
NIA-A	2,7 (0,6)	0,6 (0,9)	0,003	0,6 (1,1)	1 (1,3)	2,5 (0,5)	2 (1,4)	0,017
Braak tau	3 (2)	1,2 (1,2)	0,198	1,7 (1,6)	1,7 (1,6)	2,7 (1,5)	1,5 (0,7)	0,256
Pg vascular*	15 3	85 17	0,874	15 3	70 14	15 3	0 0	0,507

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

NIA-A: *National Institute of Aging- A.*

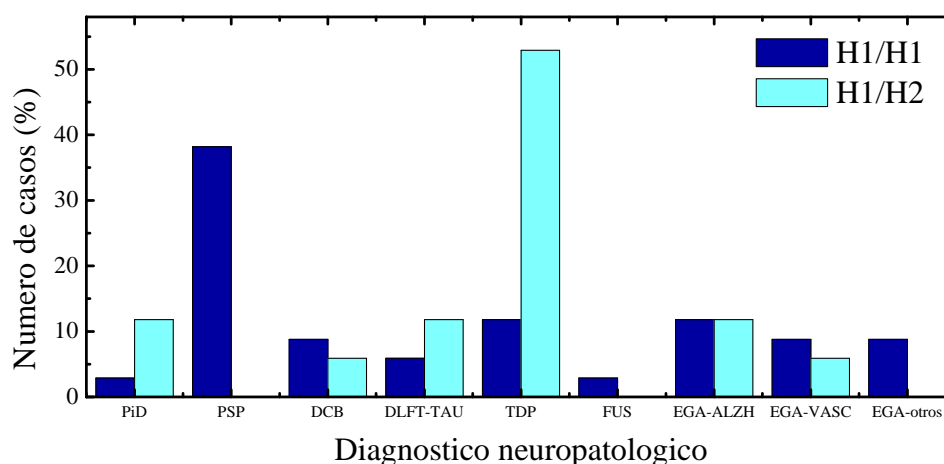
Se realizó análisis del polimorfismo del polimorfismo H1/H2 del gen *MAPT* (proteína asociada a microtúbulos) en 51 casos. La Tabla 4.15 muestra los resultados de los genes *MAPT* distribuidos por grupo de patología.

Tabla 4.15. Distribución (porcentaje) de los casos de acuerdo con el estatus del polimorfismo H1/H2 *MAPT*.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
N	3	13	4	4	13	1	6	4	3	51
H1/H1	16,7	76,5	37,5	33,3	22,2	100	57,1	75,0	100	48,6
	1	13	3	2	4	1	4	3	3	34
H1/H2	33,3	0,0	12,5	33,3	50,0	0,0	28,6	25,0	0,0	24,3
	2	0	1	2	9	0	2	1	0	17

MAPT: Proteína asociada a microtúbulos.

En cuanto al gen *MAPT*, el haplotipo mayoritario fue H1/H1 (48,6%, n=34), seguido de H1/H2 (24,3%, n=17). No hubo ningún caso H2/H2. Con respecto a la distribución de los grupos diagnósticos según haplotipo, el haplotipo H1/H1 fue más frecuente en los casos de PSP (38,2% del total H1/H1) y el H1/H2 en TDP (52,9% del total H1/H2; p=0,010) tal y como muestra la Figura 4.19.

**Figura 4.19. Distribución (porcentaje) del polimorfismo H1/H2 del gen *MAPT* en cada grupo de diagnóstico neuropatológico.**

El haplotipo H1/H1 se relacionó con una edad de éxitus e inicio más temprano (p=0,910; p=0,560, respectivamente). En el haplotipo H1/H2 se observó un menor tiempo de evolución de la enfermedad (p=0,146) y una mayor atrofia cerebral (p=0,301). El síntoma de inicio más frecuente para el haplotipo H1/H1 fue el parkinsonismo (75%) y para el H1/H2, la alteración conductual (38,9%; p=0,044). La Figura 4.20 muestra la frecuencia de los síntomas iniciales en los dos grupos.

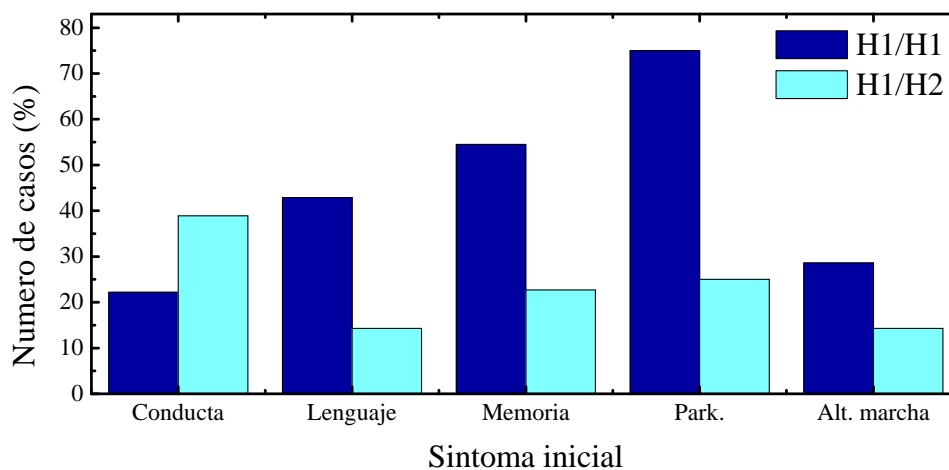


Figura 4.20. Síntomas iniciales en los polimorfismos *MAPT*: H1/H1, H1/H2.

Los síntomas más frecuentes durante la evolución en los casos H1/H1 fueron la alteración supranuclear de la mirada (64,7%; $p=0,037$), el parkinsonismo (59,5%; $p=0,005$) y la alteración de la marcha (58,1%; $p=0,065$). En la Tabla 4.16 se recogen los datos referentes al gen *MAPT*.

Tabla 4.16. Polimorfismos H1/H1 y H1/H2 del gen *MAPT*: datos clínico-epidemiológicos.

	H1/H1	H1/H2	p
	Media (DE)	Media (DE)	
N	34	17	
Edad de éxitus	74,4 (10,1)	75,2 (10,6)	0,910
Edad inicio	66,7 (10)	68,4 (12)	0,560
Tiempo evolución	7,6 (3,3)	6,8 (4,6)	0,146
Sexo (H)	55 22	20 8	0,347
Peso cerebro (g)	1181,1 (166,6)	958,46 (185,8)	0,301
Conducta*	46,7 21	26,7 12	0,318
Lenguaje*	40 14	28,6 10	0,428
Memoria*	47,1 24	27,5 14	0,392
Park*	59,5 22	16,2 6	0,005
Alt mirada*	64,7 11	23,6 1	0,037
Alt marcha*	58,1 18	12,9 4	0,065
Disartria*	45,5 5	0,0 0	0,023

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

En cuanto al gen *PRNP*, el análisis de los polimorfismos se realizó en 48 casos. MM fue el polimorfismo mayoritario en un 58,3% (n=28), seguido de MV (31,3%, n=15). El menos frecuente fue VV (10,4%; n=5). Se observó un predominio del polimorfismo MM prácticamente en todas las patologías, fundamentalmente en DCB, FUS y EGA-Alzheimer, como puede observarse en la Tabla 4.17.

Tabla 4.17. Distribución (porcentaje) de los casos de acuerdo con el estatus del polimorfismo M129V del gen *PRNP*.

	PiD	PSP	DCB	DLFT-TAU	TDP	FUS	EGA-ALZH	EGA-VASC	EGA-OTROS	TOTAL
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
N	3	13	3	3	13	1	6	3	3	48
MM	66,7	53,8	100	66,7	53,8	100	66,7	33,3	33,3	58,3
	2	7	3	2	7	1	4	1	1	28
MV	0,0	38,5	0,0	33,3	46,2	0,0	16,7	33,3	33,3	31,3
	0	5	0	1	6	0	1	1	1	15
VV	33,3	7,7	0,0	0,0	0,0	0,0	16,7	33,3	33,3	10,4
	1	1	0	0	0	0	1	1	1	5

PRNP: gen de la proteína priónica MM: metionina-metionina; MV: metionina-valina; VV: valina-valina.

El genotipo MM se relacionó con una edad de éxitus y de inicio de los síntomas más temprana ($p=0,090$; $p=0,255$, respectivamente), seguido del MV y por último, el VV. El genotipo MM presentó un tiempo de evolución mayor (8,1; DE 4; $p=0,034$) y una atrofia cerebral más marcada ($p=0,066$); asimismo, se observó predominio en varones únicamente en los casos MM, con un 53,6% ($p=0,256$). En la Tabla 4.18 se recogen los datos referentes al gen *PRNP*.

Tabla 4.18. Polimorfismos del gen *PRNP*: datos clínico-epidemiológicos.

	MM	MV	VV	p
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
N	28	15	5	
Edad de éxitus	73,5 (9,9)	75,1 (9,1)	86 (9,5)	0,090
Edad inicio	65,3 (10,1)	69,1 (9,7)	78,3 (10,8)	0,255
Tiempo evolución	8,1 (4)	5,9 (3,4)	7,7 (3,2)	0,034
Sexo (H)*	53,6	42,9	3,6	0,256
	15	12	1	
Peso cerebro (g)	1034,2 (184,2)	1113,4 (183,2)	1040 (147,1)	0,066

*Datos expresados en % y N (número de casos). En negrita se muestran los valores de p significativos.

4.5 Análisis de mutaciones genéticas

Se realizó secuenciación de ácido desoxirribonucleico (ADN) en 3 de los 7 genes de DLFT (*MAPT*, *PGRN*, *C9orf72*) en un 19,7% de los casos ($n=14$). Se seleccionaron los casos con antecedentes familiares de demencia o enfermedad psiquiátrica (21,1%; $n=15$);

de éstos, fue posible realizar estudio genético en 11 de los casos. Se incluyeron también 3 casos con hallazgos neuropatológicos que sugerían un origen genético.

La secuenciación parcial del gen *MAPT* centrada en los exones 4a-14 de un grupo de 10 muestras de DFT nos ha permitido determinar la presencia del haplotipo definido por las variantes P202L, D285N, V289A, R370W en 5 casos, 3 casos con la variante T486S, y 1 caso con el haplotipo definido por las variantes V224G y H441Y. La variante T486S no ha sido descrita hasta el momento y su posible patogenicidad es incierta.

En otro de los casos analizados apareció una mutación en el gen *PGRN*, con presencia en heterocigosis de un cambio G>T (p.Glu496Term; *Mutation Taster “disease-causing”*; *Probability: 0.99*), variante no descrita.

No se detectaron mutaciones en el gen *MAPT* ni en el gen *C9orf72*.

A continuación se expone el caso de la mutación de *PGRN*, con una breve historia clínica y los principales hallazgos neuropatológicos y genéticos:

- Historia clínica: Varón de 60 años sin antecedentes personales ni familiares de interés que presenta un trastorno del lenguaje en el que predomina la dificultad para encontrar palabras y dificultades en la articulación. Aproximadamente 6-8 meses después presenta negligencia hemicorporal izquierda, apraxia y trastorno conductual con apatía, aplanamiento emocional e hiperfagia. En la exploración neurológica se objetiva un lenguaje no fluente, agramatical con parafasias fonémicas y déficit en comprensión asociado a apraxia ideomotora y síndrome rígido-acinético asimétrico izquierdo.
- Resonancia magnética (RM) de cráneo: leve atrofia frontoparietal asimétrica de predominio derecho.
- Tomografía por emisión de fotón único (SPECT) cerebral: hipoperfusión-hipometabolismo cortical anteroinferior de ambos lóbulos frontales de predominio derecho.
- SPECT con ¹²³I-ioflupano (DaTSCAN): alteración de la función dopaminérgica de la vía nigroestriatal, con afectación del estriado derecho con predominio en el putamen.
- Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG-PET): marcado hipometabolismo en región frontotemporo-parietal derecha y

leve hipometabolismo en región frontotemporo parietal izquierda, ganglios basales y cerebelo.

- Evolución: En los últimos meses se objetiva un empeoramiento muy llamativo, con vida limitada a cama-sillón. En la exploración presenta una atrofia muscular generalizada con tetraparesia espástica, deformidad y anquilosis articular con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral; no se objetivan fasciculaciones. Estos síntomas plantean la posibilidad de enfermedad de motoneurona asociada, pero sin datos definitivos de afectación de segunda motoneurona. El paciente fallece 8 meses después del inicio de los síntomas.
- Diagnóstico clínico: Afasia no fluente con evolución a síndrome corticobasal.
- Anatomía patológica: Intensa atrofia cortical a nivel frontal y leve parietal, con atrofia marcada de la circunvolución precentral. En la inmunotinción para TDP-4 se objetivó la presencia de inclusiones intranucleares puntiformes y lenticulares en córtex frontal, fundamentalmente en capas superficiales y en menor grado en hipocampo. Estos hallazgos son compatibles con DLFT-TDP43 con inclusiones tipo A de Mackenzie (Mackenzie *et al.*, 2011) asociada a mutación *PGRN*. Se realiza también estudio anatomopatológico de médula espinal, en el que no se objetivan hallazgos que sugieran una enfermedad de segunda motoneurona.
- Genética: Presencia en heterocigosis de un cambio G>T en el gen *PGRN* (p.Glu496Term). *Mutation Taster* “disease-causing”. *Probability: 0.99*. Variante no descrita.

5 Discusión

La degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es una de las entidades en las que se está produciendo un mayor avance dentro de las enfermedades neurodegenerativas en los últimos años. Engloba un grupo de entidades muy heterogéneas tanto desde el punto de vista clínico, como molecular y genético.

En el presente trabajo se ha realizado un análisis retrospectivo de casos (N= 71) con diagnóstico neuropatológico de DLFT en el que se incluyen datos clínico-epidemiológicos, histopatológicos, polimorfismos genéticos y, en algunos casos, análisis de mutaciones genéticas. Los casos seleccionados se distribuyeron en 9 grupos según el diagnóstico neuropatológico principal: enfermedad de Pick (PiD), parálisis supranuclear progresiva (PSP), degeneración corticobasal (DCB), DLFT con patología tau (DLFT-Tau), DFLT asociada a proteína fijadora de ADN TAR-43 (TDP) y DFLT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (FUS), dentro del espectro DLFT, así como casos de Alzheimer, vascular y otros diagnósticos (que incluyó algunos casos de atrofia multisistémica, AMS, y demencia por cuerpos de Lewy, DCL). Estos últimos se incluyeron en el estudio porque presentaban patología combinada con enfermedad de granos argirófilos (EGA) como diagnóstico secundario, aunque su diagnóstico principal no fuera DLFT; estos casos se denominaron EGA-Alzheimer, EGA-vascular y EGA-otros.

La frecuencia en los tres grupos principales, DLFT-tau (53,5%), DLFT-TDP (25,4%) y DLFT-FUS (1,5%), fue muy similar a lo que está descrito en las series publicadas (Josephs *et al.*, 2011; Seilhean *et al.*, 2011), por lo que podría considerarse como una muestra representativa.

A continuación se tratarán los principales resultados obtenidos, en relación con las hipótesis y objetivos planteados, y se llevará a cabo un análisis comparativo con lo que está descrito previamente en la literatura.

5.1 Hallazgos clínico-epidemiológicos

La edad media de inicio en nuestra serie fue de 66,6 años (desviación estándar, DE 10,9), de forma muy similar a lo ya descrito que sitúa el inicio de la enfermedad alrededor de los 65 años (Snowden *et al.*, 2002). Realizando un subanálisis según los grupos de

diagnóstico neuropatológico, se observó que en los casos de PiD y FUS la edad media de inicio fue menor y los casos de EGA-vascular presentaron una edad de inicio mayor, de igual manera a lo que hay descrito en la literatura (Josephs *et al.*, 2011).

En el análisis realizado por rango de edad, se observó una mayor proporción de casos diagnosticados entre los 61-70 años, similar a lo observado en otras series (Rosso *et al.*, 2003; Johnson *et al.*, 2005). Resulta interesante resaltar que en nuestra serie aparecen en una proporción bastante similar casos de inicio antes de los 60 años y, de forma poco habitual, casos con comienzo después de los 70, e incluso mayores de 80 años. Son varios los estudios que han destacado la importancia de los casos de demencia frontotemporal (DFT) de inicio tardío, llegando a suponer en algunas series hasta un 20-25% de todos los casos de demencia en mayores de 65 años (Ratnavalli *et al.*, 2002; Hodges *et al.*, 2007a).

Si analizamos la proporción de casos según el sexo, resulta interesante observar que existe un predominio de varones en los grupos de edad más jóvenes y de mujeres en edades más avanzadas, fundamentalmente en mayores de 80 años. Este hecho posiblemente esté relacionado con la diferencia de supervivencia entre sexos y quizás también con el hecho de que los casos de edades más avanzadas se corresponden con casos de EGA-Alzheimer y EGA-vascular, demencias en las que existe un predominio del sexo femenino (Wolfson., 2001).

La edad media de éxitus fue de 74,8 años (DE 11,2), a diferencia de lo descrito en la literatura, que sitúa la edad media de éxitus antes de los 70 años, aunque con diferencias según la patología subyacente (Hodges *et al.*, 2007a). Los casos de TDP fallecieron a una edad más temprana, dato posiblemente explicable porque un 25% del grupo de TDP tenían asociada una esclerosis lateral amiotrófica (ELA-DFT), lo que condiciona una menor supervivencia de los pacientes (Bak *et al.*, 2001). Los casos de EGA-vascular fallecieron a una edad media más avanzada, seguidos de los casos de EGA-Alzheimer, patologías clásicamente relacionadas con edades avanzadas (Wolfson *et al.*, 2001).

La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 7 años (rango intercuartílico, RIC 0-21). Diferentes estudios sitúan la supervivencia media en 8 años de forma global, con una gran variabilidad entre diferentes patologías: se considera que los casos de DLFT-tau presentan una supervivencia mayor, alrededor de los 9 años, a diferencia de los TDP (5 años) (Hodges *et al.*, 2007a). En nuestra serie, los casos de PiD presentaron un tiempo de evolución mayor, con una media de 14,8 años (DE 3,6) y los

casos de DCB y TDP presentaron un tiempo de evolución menor (4,6 y 4,9 años, respectivamente). Clásicamente se considera que los pacientes con PiD presentan una supervivencia mayor que otras taupatías, aunque este hecho no ha sido estudiado de forma sistemática (Hu *et al.*, 2007). Se podría especular que la diferencia radica en que los casos de PiD presentan menos patología de tronco cerebral que otras taupatías (PSP, DCB), lo que condiciona una menor afectación bulbar y menos riesgo de complicaciones secundarias (Josephs *et al.*, 2006b). Como ya se ha señalado, la menor supervivencia en los casos TDP probablemente esté relacionada con su asociación a ELA (Forman *et al.*, 2006). En el caso de la DCB, la supervivencia fue similar a lo descrito en la literatura (3-7 años) (Hu *et al.*, 2007), aunque existen casos descritos con un tiempo de evolución menor, llegando incluso a ser diagnosticadas en ocasiones como demencia rápidamente progresiva tipo enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ; Boeve *et al.*, 1999). En nuestra serie un 37% de los casos con diagnóstico neuropatológico de DCB se correspondieron clínicamente con sospecha de ECJ y un 12,5% con diagnóstico clínico de ELA-DFT.

La proporción de varones de forma global fue ligeramente superior a la de mujeres (56,3%), pero en los grupos de EGA-Alzheimer y EGA-vascular hubo mayor proporción de mujeres. En el momento actual no existe evidencia de diferencias de sexo relevantes (Snowden *et al.*, 2002): en algunos estudios hay predominio de varones (Diehl *et al.*, 2002; Heston *et al.*, 1987), en otros de mujeres (Stevens *et al.*, 1998) y otros estudios muestran una distribución similar (Rosso *et al.*, 2003). En el caso de EGA-Alzheimer y EGA-vascular, como se ha comentado previamente, las edades son más avanzadas y hay un predominio femenino (Wolfson *et al.*, 2001).

En nuestra serie, únicamente un 21,1% de los casos presentaron antecedentes familiares de demencia o enfermedad psiquiátrica. Según lo descrito, alrededor del 40% de los casos DFT tienen historia familiar de demencia (Rosso *et al.*, 2003; Hodges *et al.*, 2007a). Es posible que en nuestra muestra la cifra real sea superior: este hecho probablemente esté relacionado con la limitación derivada de la recogida retrospectiva de los datos clínicos y la ausencia de antecedentes familiares reseñados en la historia clínica.

Con respecto a los antecedentes personales y los factores de riesgo cardiovascular, la hipertensión arterial fue el más frecuente (37,1%) seguido del consumo de tabaco (32,3%) y la dislipemia (24,2%). Los casos de EGA-vascular tuvieron más antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia e ictus, aunque las diferencias no fueron estadísticamente

significativas. Un 16,1% de las DLFT presentaron antecedentes de enfermedad psiquiátrica y un 1,6%, de traumatismo craneoencefálico. Diversos estudios han señalado que la existencia de un traumatismo craneoencefálico previo (Deutsch *et al.*, 2015; Rosso *et al.*, 2003), enfermedad tiroidea (Rosso *et al.*, 2003) o algún trastorno psiquiátrico previo (Pasquier *et al.*, 2004) incrementan el riesgo de presentar DFT. Es conocida la asociación de determinados factores de riesgo vascular con otras enfermedades degenerativas, pero en la DFT estos factores no han mostrado asociación (Bornebroek *et al.*, 2004).

El síntoma inicial más frecuente en nuestra muestra fue la alteración subjetiva de la memoria (32,8%), seguido de la alteración conductual y parkinsonismo (25,7% y 15,7% respectivamente). Aunque clásicamente la DFT se caracteriza por una combinación de síntomas conductuales, disejecutivos y del lenguaje, diversos estudios destacan la alta frecuencia de síntomas relacionados con la memoria en relación a la pérdida de volumen hipocampal y del córtex entorrinal en la variante temporal de DLFT (Laakson *et al.*, 2000). Por otra parte, se afirma que la alteración de memoria puede derivar de alteraciones en la atención y la memoria de trabajo por afectación frontal, y contribuir de esta forma a la pérdida de memoria descrita por los cuidadores (Rosen *et al.*, 2002). Hay que tener en cuenta también diversos factores que pueden influir en la recogida de estos datos: por una parte, la percepción subjetiva del cuidador, así como la realización de una completa valoración con tests cognitivos en la visita médica que puedan objetivar esta alteración de memoria; por otra parte, estos síntomas pueden derivar de alteraciones en la atención y concentración, dando como resultado una alteración de memoria subjetiva con un rendimiento cognitivo normal en los test neuropsicológicos. En un estudio de correlación clínico-patológica de 44 pacientes con DFT, un 62% presentaron alteración de memoria como síntoma inicial, un 29%, alteración del lenguaje y un 35%, alteración conductual (Binetti, 2000). Este dato contrasta con los criterios actuales de DFT, según los cuales la alteración grave de la memoria supone un criterio de exclusión (Neary *et al.*, 1998). Por grupos de diagnóstico neuropatológico, la alteración conductual fue más frecuente en los casos de PiD y TDP, la de memoria en los casos de EGA-vascular y EGA-Alzheimer y el parkinsonismo en los casos de PSP y EGA-otros (incluyendo casos individuales de AMS y DCL).

Se observó, asimismo, una diferente evolución clínica según el síntoma inicial. Los casos con alteración del lenguaje tenían una edad de inicio más temprana y fallecían antes.

Este dato fue descrito previamente por Josephs y colaboradores, en un trabajo en el que analizaron las posibles variables predictoras de la evolución de la enfermedad. Se observó que la presencia de alteración del lenguaje, visuoespacial o de funciones ejecutivas al inicio se relacionaban con una menor supervivencia (Josephs *et al.*, 2011).

En nuestra serie, hubo una gran variabilidad de síntomas clínicos a lo largo del curso de la enfermedad. La alteración conductual fue el síntoma más frecuente, y apareció en un 78,6% de los casos, incluyendo todos los casos de PiD, EGA-Alzheimer y FUS. Es conocida la alta frecuencia de síntomas conductuales en estas tres entidades (Hu *et al.*, 2007; Togo *et al.*, 2005; Molina Porcel *et al.*, 2008). La alteración subjetiva de memoria apareció en todos los casos de EGA-vascular y EGA-Alzheimer, síntoma muy frecuente en varios estudios que analizan las características clínicas de la EGA (Togo *et al.*, 2005; Steuerwald *et al.*, 2007). Los síntomas parkinsonianos, así como la alteración de la marcha, disfagia, parálisis supranuclear de la mirada y disartria, estuvieron relacionados con la PSP y el grupo EGA-otros (Hu *et al.*, 2007; Forman *et al.*, 2006).

Con respecto a los síntomas conductuales, la apatía fue el síntoma más frecuente durante la evolución de la enfermedad (38,9%). La apatía es el síntoma más específico de DFT, aunque también es muy frecuente en la EA (Liu *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2014). La apatía y la labilidad emocional se observaron en casos de PSP y DCB, probablemente por la afectación predominante de los ganglios basales en estas entidades (Hu *et al.*, 2007), aunque este dato no resultó estadísticamente significativo. La irritabilidad y agresividad se objetivó en un 38,2%, y estuvo presente en todos los casos de EGA-Alzheimer, así como la presencia de alucinaciones y psicosis, síntomas muy frecuentes en los pacientes con enfermedad de Alzheimer (Li *et al.*, 2014). En los casos de TDP fueron frecuentes la apatía y la irritabilidad, así como la hiperfagia e hiperoralidad en un porcentaje menor, aunque este dato no resultó significativo. Se ha descrito relación entre determinados síntomas conductuales con subtipos TDP; por ejemplo, la presencia de apatía se relaciona con TDP con mutación *PGRN* (tipo A de Mackenzie) y la presencia de síntomas psicóticos con el subtipo C (Fernández-Matarrubia *et al.*, 2013). Otros síntomas conductuales más específicos de DFT, como la impulsividad e hiperfagia, fueron relativamente poco frecuentes (13% y 4,3%, respectivamente). Es posible que la frecuencia de síntomas conductuales sea aún mayor que la registrada, dado que la información se recogió de forma

retrospectiva y se basó en la impresión subjetiva del clínico y en la observación de familiares y cuidadores.

5.2 Hallazgos neuropatológicos

En el estudio de correlación clínico-patológica, se observó que los casos DFT-vc se asociaron fundamentalmente con patología TDP y PiD (46,2%, y 30,8%, respectivamente), al igual que lo descrito en la literatura (Fernández-Matarrubia *et al.*, 2013). La DS se asoció con patología TDP (Hodges *et al.*, 2010) y los casos de ELA-DFT se correspondieron fundamentalmente con patología TDP, de forma similar a lo descrito en la literatura (Cairns *et al.*, 2007b). Todos los casos diagnosticados como PSP se confirmaron anatomopatológicamente, siendo el porcentaje también alto en otras publicaciones con datos de correlación entre un 76% y 78% (Osanki *et al.*, 2004). Los casos diagnosticados como sospecha de ECJ se correspondieron con patología DCB y TDP. En los casos de APNF, se obtuvieron valores discordantes y se relacionaron fundamentalmente con patología tipo DCB y FUS. El único caso de FUS se diagnosticó clínicamente como APNF y en el estudio anatomopatológico se objetivaron inclusiones basófilas FUS+; el diagnóstico final fue DLFT-FUS subtipo enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos (BIBD). No presentó síntomas de enfermedad de motoneurona, debilidad, disartria o parkinsonismo, a diferencia de lo descrito en otros casos de BIBD (Yokota *et al.*, 2008).

El peso del cerebro se correlacionó de forma negativa con la duración de la enfermedad, de igual forma a lo descrito previamente (Seinlhean *et al.*, 2011). Según nuestros datos, los casos de PiD presentaron una mayor atrofia cerebral y fueron los que presentaron un tiempo de evolución mayor.

En nuestra serie se ha analizado la presencia de patología combinada tipo Alzheimer (PA) y la patología vascular (PV) y se ha estudiado la diferente distribución entre los grupos con el objetivo de analizar hasta qué punto puede contribuir o no esta patología en el desarrollo de DLFT.

De igual manera, en nuestra serie se registró la frecuencia de placas neuríticas de acuerdo con el protocolo CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*; Mirra *et al.*, 1991; Montine *et al.*, 2012) y el estadio de β -amiloide en el hipocampo (Thal *et al.*, 2005). Ambas variables mostraron una fuerte correlación positiva con la PA. Se observó un elevado porcentaje de PA en los casos de EGA-vascular, dato

posiblemente relacionado con el tiempo de evolución de la enfermedad y la edad de éxitus, ya que tanto la presencia de PA como la PV se incrementan con la edad (Braak *et al.*, 2011).

En nuestra serie, los casos de EGA-vascular y EGA-Alzheimer fueron los que presentaron más PV de forma global. Según el protocolo de Deramecourt *et al.* (2012), que analiza la presencia de PV en cuatro regiones especialmente relacionadas con la cognición (lóbulos frontal y temporal, ganglios basales e hipocampo), los casos de EGA-vascular presentaron más patología a nivel frontal, temporal y en ganglios basales, y los casos de EGA-Alzheimer, en el hipocampo. Este hecho puede estar relacionado con la mayor susceptibilidad del hipocampo al daño vascular producido por diferentes factores de riesgo (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes) (Dhikav *et al.*, 2012). En cuanto al tipo de PV analizada, se observaron cambios leves (estadío 1-2 de Deramecourt), consistentes en presencia de cambios mínimos-moderados en la pared vascular y espacios perivasculares; en un pequeño porcentaje se observó un mayor grado de cambios vasculares (microinfartos o lesiones isquémicas mayores). Estos resultados están muy probablemente relacionados con las características de la muestra, ya que se trata de una población relativamente joven en la que la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular es menor que en pacientes de edad más avanzada.

Entre las taupatías, los casos de PiD presentaron más PV microscópica que el resto. La leucoencefalopatía de los casos de PiD (Dickson, 1998) está relacionada con cambios vasculares microscópicos que producen un adelgazamiento de la capa adventicia de las arterias localizadas en regiones con intensa patología tau. Este hallazgo está relacionado con la estrecha asociación entre la degeneración y desmielinización de la sustancia blanca, así como con la gran cantidad de patología tau cortical, produciendo en último término, degeneración axonal, relación que no se ha visto en otras taupatías (Thal *et al.*, 2015).

En cuanto a la patología de granos argirófilos (GA) la frecuencia observada en nuestra serie (52,1%) se encuentra dentro del amplio rango de frecuencias descrito en la literatura. Se presenta en combinación con otras patologías, fundamentalmente con PSP y Alzheimer, siendo infrecuentes los casos de EGA “pura” (5,4% en nuestra serie). La frecuente combinación de EGA con otras taupatías 4R, especialmente con PSP, está bien documentada (Togo *et al.*, 2002).

En nuestra serie, se observa un incremento gradual de la frecuencia de EGA por cada década a partir de los 50 años, con una curva ascendente (Figura 4.14). La presencia de EGA se relaciona con un inicio de la enfermedad y éxitus a edades más avanzadas (71,2, DE 8,7; 78, DE 8,2, respectivamente). En la serie de casos de EGA descrita por Josephs (Josephs *et al.*, 2008), la edad media al éxitus fue de 90 años, y la edad media de inicio fue de 87 años. Publicaciones anteriores sitúan la edad de inicio entre los 75-80 años (Tolnay *et al.*, 2001). Las discordancias entre las series se deben, probablemente, a la diferente distribución de edad de los casos, aunque también puede depender de diferentes criterios de inclusión, especialmente en los estadios iniciales de la EGA.

En la EGA se observó un predominio en mujeres (54,1%), similar a lo descrito en la literatura (Saito *et al.*, 2004), siendo la *ratio* mayor en los casos de EGA-Alzheimer y EGA-vascular. Como se ha comentado previamente, se trata de los grupos de edad más avanzada, y el predominio de mujeres en estos grupos de edad puede ser un factor determinante.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los casos con EGA presentaron una mayor proporción de síntomas relacionados con parkinsonismo, aunque únicamente resultó significativa la alteración de la marcha con caídas, ya que la mayoría de los casos fueron PSP (Williams *et al.*, 2005). Se observó también menor alteración del lenguaje y conductual que en los casos sin EGA, al contrario que en las series descritas, en las que la alteración conductual suele ser un síntoma frecuente, probablemente en relación con un alto grado de patología EGA en las estructuras del sistema límbico (Togo *et al.*, 2005). Por otra parte, los casos con EGA se asociaron a un mayor grado de PA y PV, dato que probablemente se relacione con la edad, al igual que se ha observado en otras series (Thal *et al.*, 2015).

El porcentaje global de esclerosis del hipocampo (EH) en nuestra serie (31%) está dentro del rango descrito en series de demencia de edad avanzada (Nelson *et al.*, 2013) y, al igual que en estas series, es más elevado en casos de EA y DLFT. En nuestra serie, la presencia de EH se asoció de forma significativa a la presencia de inclusiones inmunorreactivas para TDP-43 (38,1%), localizadas fundamentalmente en hipocampo (giro dentado y córtex del hipocampo).

Algunos autores han encontrado que la patología EH aumenta con la edad, siendo muy frecuente en pacientes de edad avanzada y llegando a afectar a un 10% de los

pacientes de más de 85 años (Dickson *et al.*, 1994). Sin embargo, el impacto de la edad en la prevalencia de EH ha sido menos significativo en otros estudios (Hatanpaa *et al.*, 2002), como ocurre en nuestra serie en la que la EH es más frecuente entre 71-80 años. Nuestros hallazgos probablemente se relacionen con la presencia de casos de ELA-DFT dentro del grupo TDP, patología que suele iniciarse en una edad temprana. En nuestra serie no se observaron diferencias significativas en la edad de inicio y éxitus entre los casos con o sin EH, como tampoco se encontraron en el tiempo de evolución de la enfermedad. Este hecho contrasta con lo observado previamente por otros autores, que han relacionado la presencia de EH con una edad de éxitus más avanzada, fundamentalmente en casos con patología tipo Alzheimer asociada (Nelson *et al.*, 2013).

Desde el punto de vista clínico, en ocasiones puede resultar complicado clasificar los casos de EH por su relación con la EA y la edad avanzada, diferentes estudios coinciden en que la alteración de la memoria es el síntoma más frecuente (Onyike *et al.*, 2013). La alteración conductual también puede aparecer en casos de EH, simulando más una forma conductual de DFT (Hatanpaa *et al.*, 2002). En nuestra muestra la alteración de memoria fue más frecuente en los casos sin EH, resultado probablemente atribuible a que gran parte los casos sin EH fueron EGA-Vascular y EGA-Alzheimer, en los que el síndrome amnésico fue predominante. El síntoma más frecuente durante la evolución de la enfermedad en los casos EH fue la presencia de piramidalismo (42,9%), posiblemente por la mayor frecuencia de casos ELA-DFT en este grupo, aunque este resultado no fue significativo.

En cuanto al tipo de patología asociada, en los casos con EH se observó menos PA y PV que en los casos sin EH, aunque este dato no resultó significativo. Diferentes estudios han relacionado la EH con la PV, sobre todo con áreas de isquemia macroscópica, así como la presencia de factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, tal vez en relación con la edad avanzada y la mayor prevalencia de patología EH en este grupo (Nelson *et al.*, 2013).

Un estudio publicado en 2013 (Nelson *et al.*, 2013) clasificó la EH en diferentes subtipos, EH asociada a taupatías, EH asociada a edad avanzada y EH asociada a DFT (tau negativa), con el objetivo de intentar comprender la contribución de la EH en estas patologías. Sin embargo, los resultados obtenidos no fueron concluyentes. En nuestra serie, se analizó la patología EH en dos subgrupos: TDP y tau. En los casos de TDP se observó que los EH+ presentaban una edad de inicio más avanzada que los EH-, además de

presentar alteración de memoria con mayor frecuencia; estos datos coinciden con la idea comentada anteriormente de que la EH se asocia con edades más avanzadas y un síndrome amnésico. No ocurrió lo mismo en el grupo tau, en el que no obtuvimos resultados consistentes con respecto a la presencia o no de EH, tal vez por la heterogeneidad de este grupo.

5.3 Asociación a polimorfismos genéticos

Se realizó genotipado para apolipoproteína E (*APOE*) en 51 casos. El haplotipo *APOE* predominante fue el $\epsilon 3/\epsilon 3$ (64,7%), que también fue el haplotipo predominante en la mayoría de los grupos. Este predominio de *APOE3* en nuestra serie, con una alta proporción en homocigosis, puede depender de una mayor prevalencia de este haplotipo en las poblaciones del sur de Europa (Calero *et al.*, 2011).

Se observó un bajo porcentaje de portadores *APOE4* (17,6%), un 13,7% de heterocigotos ($\epsilon 3/\epsilon 4$) y 3,9% de homocigotos ($\epsilon 4/\epsilon 4$). Con respecto a la frecuencia de *APOE4* es muy similar a lo descrito en otras series, que sitúan la frecuencia de *APOE4* en la DFT en un 19,4% (Srinivasan *et al.*, 2006).

Se ha analizado el papel del genotipo *APOE4* en el curso evolutivo de la DLFT: se ha sugerido que podría estar asociado con un peor pronóstico a corto plazo (Borroni *et al.*, 2010b) o un comienzo más temprano de la enfermedad (Engelborghs *et al.*, 2006). En nuestra serie, los casos *APOE4* presentaron un tiempo de evolución menor con respecto a los *APOE4* negativos. En lo referente a la edad de inicio y éxitus, también fueron menores, pero las diferencias no llegaron a ser significativas.

Es conocido el papel del *APOE4* en el depósito de β -amiloide en EA. En un estudio se analizó su posible influencia en el depósito de amiloide en la DFLT, y se encontró una mayor presencia de patología β -amiloide en los portadores de *APOE4* (Mann *et al.*, 2001). No obstante, se considera que el depósito β -amiloide en la DFLT es una característica secundaria y casual, sin relación con el proceso patológico primario. En nuestra serie, los casos *APOE4* presentaron una mayor carga de patología β -amiloide según los estadios de Thal y NIA-A (*National Institute of Aging, A*), de forma similar a lo descrito en la literatura.

El análisis de los polimorfismos del gen *MAPT* (proteína asociada a microtúbulos) se llevó a cabo en 51 casos. El haplotipo H1/H1 fue el más frecuente (48,6%) se asoció con

taupatías 4R, fundamentalmente casos de PSP (38,2%), de acuerdo con lo publicado en la literatura (Verpillat *et al.*, 2012). El haplotipo H1/H2 apareció en un 24,3% y se relacionó con casos TDP (52,9%). No hubo ningún caso H2/H2. En algunos estudios se asoció H2 con un inicio más temprano de los síntomas, así como una progresión más rápida de la enfermedad (Borroni *et al.*, 2005); en nuestra serie los casos H1/H2 presentaron un menor tiempo de evolución, pero este resultado no fue significativo.

Diferentes estudios han encontrado asociación entre el haplotipo H1/H1 y un fenotipo parkinsoniano y entre el haplotipo H1/H2 y síntomas cognitivos. Estas descripciones sugieren que estos haplotipos podrían predisponer a una sintomatología específica al inicio de la enfermedad (Baba *et al.*, 2005). Esta afirmación puede confirmarse en nuestra serie, en la que los portadores del haplotipo H1/H1 presentaron parkinsonismo como síntoma inicial (75%) y los H1/H2, alteración conductual (38,2%). Durante la evolución destacó la presencia de síntomas relacionados con PSP: alteración supranuclear de la mirada (64,7%), parkinsonismo (59,5%) y alteración de la marcha (58,1%).

El análisis de los polimorfismos del gen *PRNP* (proteína priónica humana) se llevó a cabo en 48 casos. Se observó un predominio del genotipo MM (58,3%), seguido de MV (31,3%) y VV (10,4%). Estos datos son diferentes a los que se encuentran en la población control española, en la que existe un predominio del polimorfismo MV (49,3%), seguido de MM (38,5%) y VV (12,2%) (Calero *et al.*, 2011). En el caso de las enfermedades priónicas, el polimorfismo MM es el más común y el que muestra un efecto más claro en relación con el desarrollo de la enfermedad; en cambio el efecto en otras enfermedades degenerativas no está claro (Li *et al.*, 2005). En nuestra serie, los casos MM se asociaron con una edad de éxitus más temprana, mayor tiempo de evolución y mayor atrofia cerebral. En cuanto a la edad de inicio fue menor en los casos MM pero con una tendencia no significativa. En el caso de ECJ se ha descrito la relación entre el genotipo MM y una edad de inicio menor, así como la asociación del genotipo MV con un mayor tiempo de evolución (Calero *et al.*, 2011). En 2011 un estudio de 21 casos de DLFT con mutación en el gen *PGRN* (progranulina) relacionó el polimorfismo MM con un inicio más precoz de la enfermedad (Moreno *et al.*, 2011).

5.4 Hallazgos genéticos

En el análisis del gen *MAPT* se determinó la presencia del haplotipo definido por las variantes P202L, D285N, V289A, R370W en 5 casos; 3 casos con la variante T486S, y 1 caso con el haplotipo definido por las variantes V224G y H441Y. Todas las variantes salvo la T486S se consideran no patogénicas y su significado biológico en el momento actual es desconocido (Lilius *et al.*, 1999; Poorkaj *et al.*, 1998). En el caso de la variante T486S no ha sido descrita hasta el momento y su posible patogenicidad es incierta.

En nuestra serie se describe un caso con una mutación en el gen *PGRN*. La edad de inicio de los síntomas fue de 60 años, similar a la descrita en pacientes con mutaciones en este gen, que sitúan la edad de inicio alrededor de los 60 años, aunque con un rango amplio (35-87 años) (Gass *et al.*, 2006). En nuestro caso, según los datos recogidos en la historia clínica no existían antecedentes familiares de la enfermedad, si bien en los casos de *PGRN* es característica la herencia autosómico dominante y la elevada penetrancia (90% a los 75 años) (Irwin *et al.*, 2015).

El perfil clínico se caracterizó por una alteración del lenguaje inicial en forma de afasia no fluente, síntoma que puede aparecer hasta en un 15% de los casos. El fenotipo clínico de la mutación se caracteriza por una combinación de trastorno conductual y de personalidad, especialmente apatía (Gass *et al.*, 2006), tal y como ocurrió en nuestro caso. Durante la evolución de la enfermedad se objetivaron la presencia de apraxia ideomotora así como un síndrome rígido acinético izquierdo. En la última valoración se evidenciaron síntomas de afectación de primera motoneurona, pero sin datos definitivos de afectación de segunda motoneurona. En la literatura se describe una asociación frecuente de esta mutación con parkinsonismo, siendo excepcional la asociación con enfermedad de motoneurona (EMN) (Gass *et al.*, 2006; Le Ber *et al.*, 2007).

En las pruebas de neuroimagen se observó atrofia de predominio frontoparietal en la resonancia magnética (RM) cerebral e hipoperfusión e hipometabolismo frontal en las pruebas de neuroimagen funcional (tomografía computarizada por emisión de fotón el SPECT; tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa, ¹⁸F-FDG-PET), ambos asimétricos de predominio derecho. La asimetría de la atrofia cerebral es considerada como un hallazgo frecuente en pacientes con mutaciones en *PGRN* (Le Ber *et al.*, 2007).

A nivel histopatológico se objetivó una intensa atrofia cortical frontal y leve atrofia parietal. Destacó la presencia de inclusiones intranucleares puntiformes y lenticulares positivas para TDP en córtex frontal, fundamentalmente en las capas superficiales, y en menor grado en el hipocampo. Según la clasificación de Mackenzie correspondería al tipo A, caracterizado por la presencia de abundantes inclusiones intranucleares de tipo lenticular (Mackenzie *et al.*, 2011) que se asocia de forma invariable a la mutación en *PGRN* (Mackenzie *et al.*, 2006b). Se realizó también estudio anatomopatológico de médula espinal en el que no se objetivaron hallazgos que sugirieran una enfermedad de segunda motoneurona.

En el estudio genético se detectó una mutación en heterocigosis, con cambio G>T en el gen *PGRN* (p.Glu496Term), variante no descrita hasta el momento actual.

5.5 Consideraciones metodológicas

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral de la serie, especialmente en algunos grupos de diagnóstico neuropatológico poco frecuentes, lo que limita la obtención de resultados estadísticamente significativos, así como la realización de análisis multivariante. En segundo lugar, se trata una serie de casos analizados de forma retrospectiva. Este hecho puede limitar la recogida de datos referentes a la información clínica y exploración neurológica, aunque en algunos casos fue posible completar la recogida de datos a través de los familiares. Por otro lado, el estudio recoge casos procedentes de varios bancos de tejidos neurológicos: en el caso del BT-HUFA se incluyeron casos desde el año 2003, por lo que disponíamos de muestras muy antiguas y en algunos casos, incompletas, limitación común a otros bancos. Otra de las limitaciones del estudio fue que en los casos más antiguos no fue posible la recogida de tejido cerebral congelado ni tampoco la realización de nuevas técnicas de inmunohistoquímica.

5.6 Perspectivas futuras

El análisis descriptivo de esta serie permite plantear nuevas hipótesis de trabajo, que deberán ser confrontadas con un mayor número de muestras a lo largo de los próximos años. Uno de los objetivos de investigaciones futuras de trabajo podría ser el análisis de los sistemas de clasificación actuales de la DLFT. El sistema de clasificación actual incluye tres grupos principales: DFLT-tau, fundamentalmente taupatías 3R y 4R, DLFT-TDP y

DLFT-FUS (Mackenzie *et al.*, 2010). A partir de esta clasificación se puede inferir la existencia dos tendencias principales: por un lado, patologías en las que el sustrato fundamental es la presencia de una atrofia o degeneración a nivel frontotemporal, dato que define a determinadas DLFT como son la DLFT-TDP, DLFT-FUS, taupatías 3R (PiD) y el grupo DLFT-otras taupatías, y, por otro, entidades en las que existe una atrofia global menos marcada, como serían las taupatías 4R (PSP, DCB, EGA). En nuestra serie se han recogido datos objetivos de patologías individuales, pero se puede intuir la existencia de dos grupos principales: uno en el que existe un predominio de los síntomas parkinsonianos común a las taupatías 4R, con presentación a edades generalmente más avanzadas, y con asociación con patología de GA y con el haplotipo H1/H1 de *MAPT*, y otro grupo en el que habría un predominio de síntomas conductuales y del lenguaje, afectaría a sujetos más jóvenes y podría relacionarse en mayor medida con la EH, grupo que incluiría TDP, FUS, PiD y DLFT-otras taupatías. Sería interesante poder analizar en un futuro la existencia de diferencias tanto a nivel clínico y evolutivo como de hallazgos histopatológicos y patología combinada y estratificar los grupos tomando como fundamento datos objetivos del grado de atrofia a nivel frontotemporal.

Por otra parte, es muy probable que en un futuro los avances en biología molecular, añadidos a nuevas técnicas de inmunohistoquímica y a la mayor accesibilidad a los estudios genéticos, nos permitan seguir avanzando en el conocimiento y el manejo clínico del complejo y heterogéneo grupo de las DLFT.

6 Conclusiones

1. La demencia frontotemporal (DFT) se ha considerado clásicamente como una demencia de inicio por debajo de los 65 años. En nuestra serie, aunque la mayoría de los casos se inician alrededor de los 61-70 años, existe un porcentaje elevado de casos a edades más avanzadas así como una diferente distribución por sexo, con un predominio de varones en los grupos de edad más jóvenes y de mujeres en edades más avanzadas.
2. Los factores de riesgo cardiovascular y los antecedentes médicos tradicionalmente relacionados con la DFT (enfermedad psiquiátrica, antecedente de traumatismo craneoencefálico o consumo de alcohol) no fueron relevantes en nuestra serie.
3. El síntoma más frecuente al inicio de la enfermedad fue la alteración subjetiva de la memoria, seguido de la alteración conductual. La alteración del lenguaje como síntoma inicial se relacionó con una edad de inicio y una edad de éxitus más tempranas.
4. Con respecto a la correlación clínico-patológica, la variante conductual de la DFT (DFT-vc) se asoció fundamentalmente con patología TDP y con enfermedad de Pick (PiD), la demencia semántica (DS) con patología TDP, y los casos de DFT asociados a enfermedad de motoneurona (ELA-DFT) se correspondieron fundamentalmente con patología TDP. Todos los casos diagnosticados clínicamente como PSP se confirmaron anatomopatológicamente.
5. Se observó una relación inversamente proporcional entre el peso encefálico y la duración de la enfermedad. Los casos de PiD presentaron un menor peso encefálico (mayor atrofia) y un tiempo de evolución mayor. Dentro de las taupatías, los casos de PiD mostraron mayor carga de patología vascular que el resto.
6. La proporción de patología de granos argirófilos (EGA) aumentó con la edad y fue más frecuente en casos de PSP.
7. La esclerosis del hipocampo (EH) se presentó en combinación con otras patologías, fundamentalmente TDP. Se observó un predominio de EH entre los 71 y los 80 años, coincidiendo con la mayor proporción de casos ELA-DFT en este grupo de edad. En los casos de TDP, la EH se asoció con una edad de inicio más avanzada y una mayor alteración de memoria.

8. El haplotipo de *APOE* predominante fue el $\epsilon 3/\epsilon 3$. Se observó un bajo porcentaje de *APOE4*, que se relacionó con un menor tiempo de evolución de la enfermedad y con la presencia de patología β -amiloide.
9. El haplotipo H1/H1 del gen *MAPT* fue el más frecuente y se asoció con taupatías 4R, fundamentalmente PSP y degeneración corticobasal (DCB), mientras que el haplotipo H1/H2 se relacionó con patología TDP. Se observó un diferente fenotipo clínico inicial según el haplotipo del gen *MAPT*: los portadores de H1/H1 presentaron más parkinsonismo y los H1/H2, mayor alteración conductual.
10. En cuanto al gen *PRNP* existe un predominio de las formas MM, que se relacionan con una edad de éxitus más temprana, un tiempo de evolución mayor y una mayor atrofia cerebral.
11. Los resultados de este trabajo sugieren que existen diferencias biológicamente significativas entre los diferentes subgrupos de DFT. La combinación de estudios que incluyan una valoración completa de los casos a nivel clínico, histopatológico, molecular y genético supone la mejor estrategia para el conocimiento de esta compleja entidad y para poder proyectar nuevos abordajes terapéuticos.

7 Resumen

Introducción

La demencia frontotemporal (DFT) representa un grupo de enfermedades neurodegenerativas muy heterogéneo desde el punto de vista clínico, neuropatológico y genético. El espectro clínico engloba tres subtipos: demencia frontotemporal variante conductual (DFT-vc), demencia semántica (DS) y afasia progresiva no fluente (APNF). Existe también superposición con la enfermedad de motoneurona (EMN), así como algunos síndromes parkinsonianos (parálisis supranuclear progresiva, PSP, y degeneración corticobasal, DCB).

A nivel histopatológico la degeneración lobar frontotemporal (DLFT) se caracteriza por una atrofia predominante de los lóbulos frontales y temporales asociada a acúmulos de proteínas anómalas en las neuronas o la glía. Se han descrito tres grupos principales: DLFT con patología tau (DLFT-Tau), DLFT asociada a la proteína fijadora de ADN TAR-43 (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS).

En los últimos años se han identificado varios genes causantes de la DFLT: *MAPT* (proteína asociada a microtúbulos), *PGRN* (progranulina), *VCP* (*valosin-containing protein*), *CHMP2B* (*charged multivesicular body protein 2B*), *FUS* (*fused in sarcoma protein*) y *TARDBP* (*TAR DNA binding protein*). Recientemente se ha descrito una nueva mutación en el gen *C9orf72* que relaciona la DLFT y la EMN.

Objetivo

Nuestro objetivo principal fue analizar las características sociodemográficas, clínicas, neuropatológicas y moleculares de una serie de casos con patología de DLFT procedentes de varios Bancos de Tejidos Neurológicos.

Material y métodos

Se incluyeron de forma retrospectiva casos con diagnóstico neuropatológico de DLFT procedentes de tres bancos de tejidos neurológicos entre 2003 y 2014. Se recogió información referente a la edad de inicio de los síntomas, edad de éxitus, tiempo de

evolución y sexo. Con respecto a la información clínica, se recogieron datos sobre antecedentes personales y factores de riesgo cardiovascular, antecedentes familiares de demencia o enfermedad psiquiátrica, sospecha clínica, primer síntoma de la enfermedad, síntomas conductuales y aparición de otros síntomas neurológicos durante la evolución de la enfermedad. Los casos fueron divididos según el diagnóstico neuropatológico principal en 9 grupos: enfermedad de Pick (PiD), PSP, DCB, DLFT-Tau, DLFT-TDP, DLFT-FUS, EGA-Alzheimer, EGA-Vascular y EGA-Otros (EGA: enfermedad por granos argirófilos). En todos los casos se analizó la patología tipo Alzheimer y patología vascular, así como la presencia de granos argirófilos (EGA) y esclerosis del hipocampo (EH). En algunos casos fue posible el estudio de polimorfismos genéticos (haplotipo de apolipoproteína E, *APOE*; polimorfismo H1/H2 del gen *MAPT* y codón 129 del gen de la proteína priónica humana, *PRNP*), así como análisis y secuenciación de ADN para mutaciones en 3 de los 7 genes de DLFT (*MAPT*, *PGRN* y *C9orf72*).

Resultados

Se incluyeron 71 pacientes, 40 de ellos varones (56,3%) distribuidos en 9 grupos según el diagnóstico neuropatológico principal: PiD (n=7), PSP (n=17), DCB (n=8), DLFT-Tau (n=6), TDP (n=18), FUS (n=1), EGA-Alzheimer (n=7), EGA-Vascular (n=4) y EGA-Otros (n=3). La edad media de inicio de los síntomas fue de 66,6 años (desviación estándar, DE 10,9), con mayor proporción de casos entre 61-70 años. Se observó un porcentaje elevado de casos a edades más avanzadas, así como una diferente distribución por sexo, con un predominio de varones en los grupos de edad más jóvenes y de mujeres en edades más avanzadas. La edad media de éxitus fue de 74,8 años (DE 11,2). Los casos de TDP y FUS presentaron una edad de inicio y de éxitus más temprana y los EGA-Vascular debutaron y fallecieron a edades más avanzadas. La mediana del tiempo de evolución fue de 7 años (rango intercuartílico, RIC 0-21), mayor en los casos de PiD y menor en DCB y TDP. Un 21% presentaron antecedentes de demencia o enfermedad psiquiátrica. Con respecto a los antecedentes personales, la hipertensión arterial fue el más frecuente (37,1%), un 16,1% de los casos tenían antecedentes de enfermedad psiquiátrica y un 1,6% de traumatismo craneoencefálico. El síntoma de inicio más frecuente fue la alteración de memoria (32,8%), relevante en los casos de EGA-Vascular y EGA-Alzheimer, seguido del trastorno conductual (25,7%), frecuente en los casos de PiD. La alteración del lenguaje como primer

síntoma de la enfermedad se asoció con una edad de inicio y éxitus más tempranas. Durante la evolución, la alteración conductual fue el síntoma más frecuente (78,6%), seguido de la alteración de memoria (76,9%) y el parkinsonismo (62,1%). Los síntomas conductuales más frecuentes fueron la apatía y la irritabilidad. Los síntomas psicóticos aparecieron en un 13% y fueron más frecuentes en los casos de EGA-Alzheimer.

Con respecto a la neuropatología, se observó una atrofia moderada-grave en todos los grupos, que fue directamente proporcional al tiempo de evolución de la enfermedad. La atrofia fue más marcada en los casos de PiD y FUS y menor en la PSP. En cuanto a la correlación clínico-patológica, la DFT-vc se asoció fundamentalmente con patología TDP y PiD, la demencia semántica (DS) con patología TDP, y los casos vinculados a EMN (ELA-DFT, esclerosis lateral amiotrófica con DFT) se correspondieron fundamentalmente con patología TDP. Se analizó la presencia de patología Alzheimer, relevante en casos de EGA-Alzheimer y EGA-Vascular. Dentro de las taupatías, los casos de PiD mostraron más patología vascular que los de PSP, DCB o DLFT-Tau. La patología vascular microscópica fue más abundante en región frontal, temporal y ganglios basales en los casos de EGA-Vascular, y en el hipocampo en los casos de EGA-Alzheimer. La presencia de granos argirófilos (EGA) se incrementó con la edad y apareció en un 52,1% de los casos, fundamentalmente en la PSP. En conjunto, los casos con EGA se presentaron con una edad de inicio y éxitus más avanzada, fueron más frecuentes en mujeres y se relacionaron con patología tipo Alzheimer y vascular. La esclerosis del hipocampo (EH) apareció en un 31% y fue más frecuente en los casos de TDP (38,1%). Se observó un predominio de EH entre 71-80 años, coincidiendo con la mayor proporción de casos ELA-DFT en este grupo de edad. Los casos TDP con EH presentaron una edad de inicio más avanzada y con mayor alteración de memoria.

En el análisis de polimorfismos, el haplotipo del gen *APOE* predominante fue $\epsilon 3/\epsilon 3$ (64,7%). Un 17,6% fueron *APOE4*. El haplotipo *APOE4* se asoció con más patología β -amiloide y con un menor tiempo de evolución de la enfermedad. El haplotipo mayoritario del gen *MAPT* fue el H1/H1 (48,6%), muy frecuente en los casos de PSP. El síntoma de inicio más frecuente en los casos H1/H1 fue el parkinsonismo (75%) y en los casos con haplotipo H1/H2, la alteración conductual (38,9%). El polimorfismo mayoritario del gen *PRNP* fue el MM (58,3%), que se asoció con una edad de éxitus más temprana y un tiempo de evolución mayor. Se descubrió una mutación en el gen *PGRN* en uno de los casos.

Conclusiones

La DFT ha sido considerada como una enfermedad de inicio por debajo de los 65 años; sin embargo, cada vez es más frecuente el diagnóstico de la enfermedad en edades más avanzadas. A nivel clínico se observó la relación entre el curso evolutivo y los síntomas de la enfermedad con un determinado diagnóstico neuropatológico, así como una diferente distribución por sexo y edad. Con respecto a la histopatología se encontraron diferencias entre subgrupos, dejando patente la gran heterogeneidad que existe en las DLFT. Se objetivó patología combinada con patología de tipo Alzheimer y, vascular, así como la presencia de granos argirófilos y esclerosis del hipocampo, con una distribución diferente entre subgrupos, y con un fenotipo clínico y evolutivo determinados. Se detectó un bajo porcentaje de APOE4. El haplotipo H1/H1 del gen *MAPT* fue el más frecuente y se relacionó con taupatías 4R. A partir de estos resultados, se puede afirmar que existen diferencias biológicamente significativas entre los diferentes tipos de DLFT. El papel de las donaciones y los bancos de cerebros es fundamental para proseguir en el estudio de la DLFT.

Palabras clave: Demencia frontotemporal, degeneración lobar frontotemporal, neuropatología.

Summary

Introduction

Frontotemporal dementia (FTD) results from different neurodegenerative diseases which are heterogeneous from a clinical, neuropathological and genetic view point. The clinical spectrum encompasses three subtypes: behavioral variant of frontotemporal dementia (FTD-bv), semantic dementia (SD) and progressive non-fluent aphasia (PNFA). Additionally, there is overlap with motor neuron disease (MND) and some parkinsonian syndromes (progressive supranuclear palsy, PSP, and corticobasal degeneration, CBD).

Neuropathologically, frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is characterized by prominent atrophy in frontal and temporal lobes associated with accumulation of abnormal proteins in neurons or glia. Three main groups have been described: FTLD with tau pathology (FTLD-Tau), FTD associated with TAR DNA binding protein-43 (FTLD-TDP) and FTLD associated with fusion protein in sarcoma (FTLD-FUS).

In recent years several genes have been linked to DFLT: *MAPT* (microtubule associated protein), *PGRN* (progranulin), *VCP* (valosin-containing protein), *CHMP2B* (charged multivesicular body protein 2B), *FUS* (fused in sarcoma protein) and *TARDBP* (TAR DNA binding protein). Recently a novel mutation in gene *C9orf72* has been found to be related to FTLD and MND.

Objective

Our main objective was to analyze the sociodemographic, clinical, neuropathological and molecular characteristics of a series of cases with FTLD pathology from a number of different Neurological Tissue Banks.

Methods

All cases receiving a neuropathologic diagnosis of FTLD from three neurological tissue banks between 2003 and 2014 were retrospectively included. Information was collected regarding the age of onset of symptoms, age of death, disease duration and sex. With respect to clinical information, data was collected on personal history and cardiovascular risk factors, family history of dementia or psychiatric illness, clinical suspicion, the first symptom of the disease, behavioral symptoms and occurrence of other

neurological symptoms during the course of the disease. The cases were divided according to the main neuropathologic diagnosis in 9 groups: Pick disease (PiD), PSP, DCB, FTLT-tau, FTLT-TDP, FTLT-FUS, AGD-Alzheimer, AGD-Vascular and AGD-Other (AGD: argyrophilic grain disease). Alzheimer's pathology and vascular disease pathology were documented in all cases, as well as the presence of argyrophilic grains (AGD) and hippocampal sclerosis (HS). Some cases had tests for genetic polymorphisms (apolipoprotein E haplotype, *APOE*; H1/H2 *MAPT* gene polymorphism and 129 codon gene of the human prion protein, *PRNP*) and DNA sequencing for mutations in 3 out of the 7 FTLT genes (*MAPT*, *PGRN* and *C9orf72*).

Results

Seventy-one patients (40 male, 56.3%) were included, distributed in 9 groups based on the main neuropathological diagnosis: PiD (n=7), PSP (n=17), CBD (n=8), FTLT-Tau (n=6), TDP (n=18), FUS (n=1), AGD-Alzheimer (n=7), AGD-Vascular (n=4) and AGD-Other (n=3). The average age of symptom onset was 66.6 years (SD, 10.9), with a higher proportion of cases between 61-70 years. However, a high percentage of cases had disease onset at older ages, and there was a different distribution by sex, with a predominance of men in the younger age groups and women at older ages. The average age of death was 74.8 years (SD 11.2). FUS and TDP cases showed the earliest age of onset and age of death, while AGD-Vascular cases had the oldest ages. The median duration of disease was 7 years (interquartile range, IQR 0-21), highest in cases of PiD and DCB and lowest in TDP cases. Twenty-one percent had family history of dementia or psychiatric illness. Regarding personal history, hypertension was the most frequent disorder (37.1%), 16.1 % of cases had a history of psychiatric illness, and 1,6% of head trauma. The most common symptom at onset was memory impairment (32.8%), particularly in AGD-Alzheimer and AGD-Vascular cases, followed by behavioral disorder (25.7%), common in cases of PiD. Language impairment as a first symptom of the disease was associated with earlier age of disease onset and death. During the course of the disease, behavioral change was the most common symptom (78.6%), followed by memory impairment (76.9%) and parkinsonism (62.1%). The most common behavioral symptoms were apathy and irritability. Psychotic symptoms appeared in 13% and were most frequent in AGD-Alzheimer cases.

With regards to neuropathology, moderate to severe atrophy was observed in most cases, and this was proportionate to disease duration. Atrophy was more severe in PiD and FUS cases while being less severe in PSP. DFT-vc was mostly associated with TDP and PiD pathology, semantic dementia (SD) with TDP pathology and cases with MND (MND-FTD, amyotrophic lateral sclerosis with FTD) with TDP pathology. The presence of Alzheimer pathology, relevant in AGD-Alzheimer and AGD-Vascular cases, was described. Within the tauopathies, PiD cases had more vascular pathology than PSP, CBD or DLFT-Tau. Microscopic vascular pathology was more abundant in frontal, temporal and basal ganglia regions in AGD-Vascular cases, and more abundant in hippocampal areas in AGD-Alzheimer. The presence of AGD increased with age and was detected in 52.1% of cases, mostly in PSP. In general, AGD were related to higher ages at onset and death, were more frequent in women and appeared in relationship to Alzheimer and vascular pathology. HS appeared in 31% of cases and was more frequent in TDP (38.1%). HS was higher in the age group 71-80 years, coinciding with a greater proportion of MND-DFT in this group. Cases with TDP and HS presented higher age at onset and more memory disturbances.

In polymorphism analysis, the $\epsilon 3/\epsilon 3$ haplotype for the *APOE* gene was predominant (64.7%). *APOE4* was present in 17.6%. *APOE4* was associated with more β -amyloid pathology and shorter disease duration. The most frequent haplotype for the *MAPT* gene was H1/H1 (48.6%), which was frequent in PSP cases. Parkinsonism was the most frequent initial symptom in H1/H1 cases (75%) while behavioral disturbances were the most frequent in H1/H2 cases (38.9%). The most frequent polymorphism in the *PRNP* gene was MM (58.3%), which was associated with a younger age at death and longer disease duration. In one case, a mutation in the *PGRN* gene was discovered.

Conclusions

FTD has been considered as a disease with onset below age 65 but diagnosis at higher ages is increasingly common. In our study, there was a correlation between clinical symptoms and disease course with certain neuropathological diagnoses, with different distribution depending on age and sex. In regards to pathology, there were differences between subgroups, demonstrating the heterogeneity that exists in DLFT. Combined pathology with Alzheimer's and vascular pathology was observed, as the presence of AG and HS, with a different distribution in the different subgroups and a particular clinical and

progression phenotype. A low percentage of APOE4 was detected. The H1/H1 haplotype of the *MAPT* gene was the most frequent and appeared in relationship with 4R tauopathies. These results point to biologically significant differences between the different types of DLFT. Donations and brain banks have a fundamental role in the study of DLFT.

Key words: Frontotemporal dementia, frontotemporal lobar degeneration, neuropathology.

8 Bibliografía

Abrahams S, Goldstein LH, Al-Chalabi A et al. Relation between cognitive dysfunction and pseudobulbar palsy amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62 (5):464-72.

Ahmed Z, Bigio EH, Budka H, Dickson DW, Ferrer I, Ghetti B, Giaccone G, Hatanpaa KJ, Holton JL, Josephs KA, Powers J, Spina S, Takahashi H, White CL, 3rd, Revesz T, Kovacs GG. Globular glial tauopathies (GGT): consensus recommendations. *Acta Neuropathol* 2013; 126: 537-44.

Alonso-Navarro H, Jabbour-Wadiah T, Ayuso-Peralta L, Jiménez-Jiménez FJ. Neuroquímica y neurofarmacología de la demencia frontotemporal. *Rev Neurol* 2006; 42:556-61.

Al-Sarraj S, King A, Troakes C, Smith B, Maekawa S, Bodi I et al. p62 positive, TDP-43 negative, neuronal cytoplasmic and intranuclear inclusions in the cerebellum and hippocampus define the pathology of C9orf72-linked FTLN and MND/ALS. *Acta Neuropathol* 2011; 122:691–702.

Altman E. Über die umschriebene Gehirnatrophie des späteren Alters. *Z Neurol Psychiatr* 1923; 83:610–43.

Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Gesamte Neurol Psychiatr* 1911; 4:356–85.

Arighi A, Fumagalli GG, Jacini F, Fenoglio C, Ghezzi L, Pietroboni AM et al: Early onset behavioral variant frontotemporal dementia due to the C9ORF72 hexanucleotide repeat expansion: psychiatric clinical presentations. *J Alzheimers Dis* 2012; 31:447–52.

Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*; 2013, 29; 80 (5):496-503.

Baba Y, Tsuboi Y, Baker MC, Uitti RJ, Hutton ML, Dickson DW et al. The effect of tau genotype on clinical features in FTDP-17. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11 (4): 205-8.

Bak TH, Hodges JR. Motor neurone disease, dementia and aphasia: coincidence, co-occurrence or continuum? *J Neurol* 2001; 248 (4): 260-70.

Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006; 442: 916-9.

Barnes J, Whitwell JL, Frost C, Josephs KA, Rossor M, Fox NC. Measurements of the amygdala and hippocampus in pathologically confirmed Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Arch Neurol* 2006; 63: 1434-9.

Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2009; 65:470–3.

Bigio EH, Lipton AM, Yen SH, Hutton ML, Baker M, Nacharaju P et al. Frontal lobe dementia with novel tauopathy: sporadic multiple system tauopathy with dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 69: 328-41.

Binetti G, Growdon JH, Vonsattel JP. Pick's disease. In: Growdon JH, Rossor MN, eds. *The dementias*. Newton: Butterworth–Heinemann, 1998:7–44.

Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, et al. Differences between Pick disease and Alzheimer disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch Neurol* 2000; 57:225-32.

Boeve BF, Mrganore DM, Parisi JE et al. Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 1999; 53: 795-800.

Bornebroek M, Breteler M. Epidemiology of non-AD dementias. *Clinical Neuroscience Research* 2004; 3:349-61.

Borroni B, Alberici A, Grassi m, Turla M, Zanetti O et al. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia Country, Italy. *J Alzh Dis* 2010a; 19:111-6.

Borroni B, Grassi M, Agosti C, Premi E, Archetti S, Alberici A et al. Establishing short-term prognosis in Frontotemporal Lobar Degeneration spectrum: role of genetic background and clinical phenotype. *Neurobiol Aging* 2010b; 31: 270-9.

Borroni B, Perani D, Agosti C, Anchisi D, Paghera B, Archetti S et al. Tau haplotype influences cerebral perfusion pattern in frontotemporal lobar degeneration and related disorders. *Acta Neurol Scand* 2008; 117: 359-66.

Borroni B, Yancopoulou D, Tsuitsui M, Padovani A, Sawcer SJ, Hodges JR et al. Association between tau H2 haplotype and age at onset in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2005; 62: 1419-22.

Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Krestzschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006; 112 (4): 389-404.

Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987; 76: 124-7.

Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathological process in Alzheimer's disease: Age categories 1 year to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 70: 960-9.

Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-21.

Broe M, Hodges JR, Schofield E, Sheperd CE, Krill JJ, Halliday GM. Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia. *Neurology* 2003; 60:1005-11.

Brown J, Ashworth A, Gydesen S, Sorensen A, Rossor M, Hardy J et al. Familial non-specific maps to chromosome 3. *Hum Mol Genet* 1995; 4:1625-28.

Bullido MJ, Aldudo J, Frank A, Coria F, Avila J, Valdivieso F. A polymorphism in the tau gene associated with risk for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2000; 278 (1-2): 49-52.

Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Hatanpaa KJ, White CL, Schneider JA et al. Neuropathological diagnostic criteria and nosology of the frontotemporal lobar degenerations: consensus criteria of the Consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2007a; 114:5-22.

Cairns NJ, Grossman M, Arnold SE, Burn DJ, Jaros E, Perry RH et al. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 2004a; 63:1376-84.

Cairns NJ, Neumann M, Bigio EH, Holm IE, Troost D, Hatanpaa KJ et al. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol* 2007b; 171:227-40.

Cairns NJ, Uryu K, Bigio E, Mackenzie IRA, Gearing M, Duyckaerts C et al. α -internexina aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusions disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 2004b; 108: 213-223.

Calero O, Bullido MJ, Clarimón J, Frank-García A, Martínez-Martín P, Calero M et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. *PLoS One*. 2011;6(7): 1-9.

Calero O, Hortigüela R, Albo C, de Pedro-Cuesta J, Calero M. Allelic discrimination of genetic human prion diseases by real-time PCR genotyping. *Prion* 2009b; 3(3):146-150.

Calero O, Hortigüela R, Bullido MJ, Calero M. Apolipoprotein E genotyping method by real time PCR, a fast and cost-effective alternative to the TaqMan and FRET assays. *J Neurosci Methods* 2009a; 183(2):238-40.

Cardenas VA, Boxer AL, Chao LL et al. Deformation-based morphometry reveals brain atrophy in frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64:873-77.

Chan D, Fox NC, Scahill RI et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49:433-42.

Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 755-66.

Combarros O, Rodero L, Infante J, Palacio E, Llorca J, Fernández-Viadero C et al. Age-dependent association between the Q7R polymorphism in the Saitohin gene and sporadic Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16 (3): 132-5.

Constantinidis J, Richard J, Tissot R. Pick's disease-histological and clinical correlations. *Europ Neurol* 1974; 11:208-17.

Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schemmechel DE, Gaskell PC et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 Aallele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993; 261: 921-3

DeJesus-Hernández M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ et al: Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011; 72:245–56.

Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, Perry RH, Ince PG, Maurage CA et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78 (14):1043-50.

Deutsch MB, Mendez MF, Teng E. Interactions between traumatic brain injury and frontotemporal degeneration 2015; 39(3-4):143-53.

Dickson DW. Neuropathology of Pick's disease. *Neurology* 2001; 56:16-20.

Dickson DW. Pick's disease: a modern approach. *Brain Pathol* 1998; 8:339-54.

Dickson DW, Davies P, Bevona C, Van Hoeven KH, Factgor SM, Grober E et al. Hippocampal sclerosis: a common pathologic feature of dementia in very old (> or = 80 years of age) humans. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 212-21.

Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, Duyckaerts C, Horoupian D, Ikeda K et al. Office of Rare Diseases: Neuropathologic criteria for corticobasal degeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:935-46.

Diehl J, Kurz A. Frontotemporal dementia: patients characteristics, cognition and behaviour. *Int Geriatr Psychiatry*, 2002; 17: 914-8.

Engelborghs S, Dermaut B, Mariën P, Symons A, Vloeberghs E, Maertens K et al. Dose dependent effect of *APOE* epsilon4 on behavioral symptoms in frontal lobe dementia. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 285-92.

Forman M, Farmer J, Johnson J, Clark C, Arnold S, Coslett H et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006; 59 (6): 952-62.

Gans A. Betrachtungen über Art und Ausbreitung des krankhaften Prozesses in einem Fall von Pickscher Atrophie des Stirnhirns. *Ztschr f d gse Neurol u Psychiatr.* 1922; 80:10–28.

Garre-Olmo J, Genis Battle D, del Mar Fernández M, Marquez D, de Heugenio Huelamo R et al. Incidence and subtypes of early-onset dementia in a geographically defined general population. *Neurology* 2010; 75:1249-55.

Gass J, Cannon A, Mackenzie IR, Boeve B, Baker M, Adamson J et al. Mutations in progranulin are a major cause of ubiquitin-positive frontotemporal lobar degeneration. *Hum Mol Genet* 2006; 15:2988-3001.

Ghetti B, Oblak A, Boeve B, Johnson K, Dickerson B, Goedert M. Invited review: Frontotemporal dementia caused by microtubule-associated protein tau gene (MAPT) mutations: a chameleon for neuropathology and neuroimaging. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2015; 41: 24-46.

Goedert M, Spillantini MG, Potier MC, Ulrich J, Crowther RA. Cloning and sequencing of the cDNA encoding an isoform of microtubule-associated protein tau containing four tandem repeats: Differential expression of tau protein mRNAs in human brain. *EMBO J* 1989; 8:393-99.

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.

Gros-Louis F, Gaspar C, Rouleau GA. Genetics of familiar and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1762:956-72.

Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, D'Esposito M, Dings XS, Alavi A et al. Progressive non-fluent aphasia. Language, cognitive, and PET measures contrasted with probable Alzheimer disease. *J Cogn Neurosci* 1996; 8:135-54.

Gydesen S, Brown JM, Brun A, Chakrabarti L, Gade A, Johannsen P et al. Chromosome 3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology* 2002; 59:1585-94.

Hantapaa KJ, Blass DM, Pletnikova O, Crain BJ, Bigio EH, Hedreen JC et al. Most cases of demencia with hippocampal sclerosis may represent frontotemporal dementia. *Neurology* 2004; 63: 538-42.

Hauw JJ, Daniel SE, Dickson D, Horoupian DS, Jellinger K, Lantos PL et al. Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olsqewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* 1994; 44: 2015-19.

He Z, Batemann A. Progranulin (granulin-epithelin precursor, PC-cell-derived growth factor, acrogranin) mediates tissue repair and tumorigenesis. *J Mol Med* 2003; 81:600-12.

Heston L, White J, Mastro A. Pick's disease: clinical genetics and natural history. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 409-11.

Hodges J, et al. *Frontotemporal Dementia Syndromes*. Cambridge: Cambridge University Press; 2007a.

Hodges J, Davies R, Xuereb J, Casey B, Broe M, Back T et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399-406.

Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 2010; 133:300–06.

Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007b; 6:1004-14.

Holm IE, Isaacs AM, Mackenzie IR. Absence of FUS immunoreactive pathology in frontotemporal dementia linked to chromosome 3 (FTD-3) caused by mutation in the CHMP2B gene. *Acta Neuropathol* 2009; 118:719–20.

Hu W, Parisi J, Knopman D, Boeve B, Dickson D, Ahlskog E et al. Clinical features and survival of 3R and 4R Tauopathies presenting as behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzh Dis Assoc Disord* 2007; 21 (4): 39-43.

Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998; 393:702–5.

Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17: 265-68.

Irwin D, Cairns N, Grossman, McMillan C, Lee E, Van Deerlin V et al. Frontotemporal lobar degeneration: defining phenotypic diversity through personalized medicine. *Acta Neuropathol* 2015: 129 (4): 469-91.

Johnson JK, Diehl J, Mendez M, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M et al. Frontotemporal Lobar Degeneration. Demographic Characteristics of 353 patients. *Arch Neuro* 2005; 62: 925-30.

Josephs KA, Duffy JR. Apraxia of speech and nonfluent aphasia: a new clinical marker for corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol* 2008b; 21:688–92.

Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006a; 129:1385-98.

Josephs KA, Lin WL, Ahmed Z, Stroh DA, Graff-Radford NR, Dickson DW. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, but TDP-43-negative inclusions. *Acta Neuropathol* 2008a; 116:159–67.

Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, Boeve BF, Whitwell BA, Duffy J et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006b; 66: 41-8

Josephs KA, Whitwell JL, Knopman DS, Boeve BF, Vemuri P, Senjem ML, Parisi JE, Ivnik RJ, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR Jr. Two distinct subtypes of right temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2009; 73:1443–50.

Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Jack CR Jr, Petersen RC, Dickson DW. Argyrophilic grains: a distinct disease or an additive pathology? *Neurobiol Aging*. 2008c; Apr; 29(4): 566-73.

Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack CR Jr, Dickson DW. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLN-FUS. *Eur J Neurol* 2010; 17:969–75.

Josephs KA, Whitwell JL, Weigand SD, Senjem ML, Boeve BV, Knopman DS et al. Predicting functional decline in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 432-48.

Kaat LD, Boon AJ, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2007; 69:723-29.

Kabashi E, Valdmanis PN, Dion P, Spiegelman D, McConkey BJ, Van de Velde C et al. ARDBP mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2008; 40:572–74.

Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J neurol Sci* 2012; 322: 141-7.

Kanda T, Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Kono AK et al. Comparison of grey matter and metabolic reductions inn frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 2227-34.

Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in progranulin. *Neurobiol Aging* 2009; 30:739–51.

Kobayashi H, , Abe K, Matsuura T, Ikeda Y, Hitomi T, Akechi Y, Habu T et al. Expansion of intronic GGCTG hexanucleotide repeat in NOP56 causes SCA36, a type of spinocerebellar ataxia accompanied by motor neuron involvement. *Am J Hum Genet.* 2011; 15;89(1):121-30.

Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:594–6.

Kovacs GG. Neuropathology of tauopathies: principles and practice5; 41 (1): 3-23.

Kusaka H, Matsumoto S, Imai T. An adult-onset case of sporadic motor neuron disease with basophilic inclusions. *Acta Neuropathol* 1990; 80:660–5.

Kwiatkowski TJ Jr, Bosco DA, Leclerc AL, Tamrazian E, Vanderburg CR, Russ C et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009; 323:1205–8.

Lace G, Savva GM, Forster G, de Silva R, Brayne C, Matthews FE et al. Hippocampal tau pathology is related to neuroanatomical connections: an ageing population-based study. *Brain* 2009; 132 (5): 1324-34.

Li X, Rowland LP, Mitsumoto H, Przedborski S, Bird TD, Schellenberg GD. Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2005; 58: 858-64.

Lilius L, Froelich Fabre S, Basun H, Forsell C, Axelman K et al. Tau gene polymorphisms and apolipoprotein E epsilon4 may interact to increase risk for Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1999 17; 277(1):29-32.

Lillo P, Garcin B, Hornberger M, Bak TH, Hodges JR. Neurobehavioral features in frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67:826–30.

Lippa CF, Cohen R, Smith TW, Drachman DA. Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology* 1991; 41: 882-6.

Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology* 2004; 62:742-8.

Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59:1077-90.

Mackenzie IR, Baboire A, Pickering-Brown S, Plessis DD, Jaros E, Perry RH et al. Heterogeneity of ubiquitin in frontotemporal lobar degeneration: classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol* 2006a; 112:539-49.

Mackenzie IR, Baker M, Pickering-Brown S, Hsieung GYR, Lindhom C, Dwosh E et al. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the progranuline gene. *Brain* 2006b; 129:3081-90.

Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Deepak M, Sampathu DM, Du Plessis D et al. A harmonized classification system for FTL-D-TDP pathology. *Acta Neuropathol* 2011; 122: 111-3.

Mackenzie IR, Neumann M, Eileen H, Bigio, Cairns NJ, Alafuzoff I et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 1-4.

Mann DM, McDonagh A, Pickering-Brown S, Kowa H, Iwatsubo T. Amyloid beta protein deposition in patients with frontotemporal lobar degeneration: relationship to age and apolipoprotein E genotype. *Neurosci Lett* 2001; 304: 161-4.

McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ; Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58 (11):1803-9.

Mega MS, Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 358-70.

Mendez MF, McMurtray A. Frontotemporal dementia-like phenotypes associated with presenilin-1 mutations. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2006; 21 (4):281-6.

Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A et al. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64:830-5.

Mesulam M-M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982; 11: 592–8.

Mesulam M, Johnson N, Krefft TA, Gass JM, Cannon AD, Adamson JL et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Arch Neurol* 2007; 64:43–7.

Mirra SS, Heyman A, MacKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991; 41 (4): 479-86.

Molina-Porcel L, Llado A, Rey MJ, Molinuevo JL, Martinez-Lage M, Esteve FX et al. Clinical and Pathological Heterogeneity of Neuronal Intermediate Filament Inclusion Disease. *Arch Neurol* 2008; 65:272-275.

Montine T, Phelps C, Beach T, Bglio E, Cairns J, Dickson D et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 1-11.

Moreno F, Alzualde A, Martínez P, Barandiaran M, Van Deerlin M, Gabilondo A et al. Prion protein codón 129 polymorphism modifies age at onset of frontotemporal dementia with the C.709-1G>A progranulin mutation. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011; 25(1): 93–5.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al . Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.

Neary D, Snowden JS, Mann DD. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurology* 2005; 4: 771-9.

Nelson PT, Smith CD, Abner EL, Wilfred BJ, Wang WX, Neltner JH, et al. Hippocampal sclerosis of aging, a prevalent and high-morbidity brain disease. *Acta Neuropathol.* 2013; 126(2):161-77.

Neumann M, Kwong LK, Truax AC, Vanmassenhove B, Kretzschmar HA, Van Deerlin et al. TDP-43 positive white matter pathology in frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66:177-83.

Neumann M, Mackenzie IR, Cairns NJ, Boyer PJ, Markesbery WR, Smith CD et al. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66:152-7.

Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi Mc, Chou TT et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006; 314: 130-133.

Nilsson C, Landqvist M, Nilsson K, Santillo A, Vestberg S. Age-Related Incidence and Family History in Frontotemporal Dementia: Data from the Swedish Dementia Registry. *PLoS ONE* 2014; 9:4.

Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebene-Grosshirnrinden-Atrophie ('Picksche Krankheit'). *Z Gesamte Neurol Psych* 1926; 101:470–511.

Onyike C, Diehl-Schimid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry* 2013; 25: 130-7.

Onyike C, Plenikova O, Sloane K, Sullivan C, Troncoso J, Rabins P. Hippocampal sclerosis dementia: An amnesic variant of frontotemporal degeneration. *Dement Neuropsychol* 2013; 7(1): 83-7.

Osaki Y, Ben-Shlomo Y, Lees AJ et al. Accuracy of clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2004; 19: 181-9.

Pasquier F, Richard F, Lebert, F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 17 (4), 253-7.

Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr* 1892; 17:165-7.

Pick A. Zur symptomatologie der linksseitigen Schlafenlappenatrophie. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1905; 16: 378-88.

Pickering-Brown SM, Richardson AM, Snowden JS, McDonagh AM, Burns A, Braude W et al. Inherited frontotemporal dementia in nine British families associated with intronic mutations in the tau gene. *Brain* 2002; 125:732-751.

Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *Lancet Neurol* 2011; 10:162-72.

Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Neurol*. 1998 Jun;43(6):815-25. Erratum in: *Ann Neurol* 1998 Sep;44(3):428.

Rabinovichi G, Furst A, O'Neil J, Racine C, Mormino E, Baker S et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2007; 68: 1205-12.

Racovsky K, Hodges JR, Kipps CM, Johnson JK, Seeley WW, Mendez MF et al. Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvDFT): Current limitations and future directions. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21:14-8.

Rademakers R, Cruts M, Dermaut B, Sleegers K, Rosso SM, Van den Broeck M et al. Tau negative frontal lobe dementia at 17q21: significant finemapping of the candidate region to a 4.8cM interval. *Mol Psychiatry* 2002; 7:1064-74.

Rademakers R, Cruts M, Van Broeckhoven C. The role of tau (*MAPT*) in frontotemporal dementia and related tauopathies. *Hum Mutat* 2004; 24: 277-95.

Rademakers R, Neumann M, MacKenzie IRA. Recent advances in the molecular basis of frontotemporal dementia. *Nat Rev Neurol* 2012; 8: 423-4.

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges J. The prevalence of frontotemporal demencia. *Neurology*. 2002; 11: 1615-21.

Riley DE, Lang AE, Lewis A, Resch L, Ashby P, Hornickienwickz O et al. Cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1990; 40: 1203-12.

Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65:719-25.

Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *Neuroimage* 2010; 53:1070–76.

Rosen HJ, Hartikainen KM, Jagust W, et al. Utility of clinical cirteria in differentiating frontotemporal lobar degeneration (FTLD) from AD. *Neurology* 2002; 58: 1608-14.

Rosso S, Donker L, Baks T, Joose M, Konin I, Pijnenburg Y et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 2003; 126: 2016-22.

Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, H Murayama S. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63(9):911-8.

Sampathu DM, Neumann M, Kwong LK, Chou TT, Micsenyi M, Truax A et al. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immunohistochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 2006; 169:1343-52.

Schneider C. Uber Picksche Krankheit. *Monatsschr Psychiatr Neurol* 1927;65:230–75.

Serra-Mestres J. Síndromes degenerativos focales. En: López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinás-Reglá J, editores. *Manual de demencias*. Barcelona: Prous Science; 1996. p. 374-83.

Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J, Boon P, Cras P et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 353-72

Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nat Genet* 2005; 37:806-8.

Smith EE, Schneider JÁ, Wardlaw JM, Greenberg SM. Cerebral microinfarcts: the invisible lesions. *Lancet Neurol* 2012; 11: 272-82.

Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: A form of circumscribed atrophy. *Behav Neurol* 1989; 2: 167-82.

Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, Halliwell N, Robinson A, Davidson YS et al. The most common type of FTLN-FUS (aFTLN-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta neuropathologica* 2011; 122 (1):99-110.

Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 140-3.

Srinivasan R, Davidson Y, Gibbons L, Payton A, Richardson AM, Varma A et al. The apolipoprotein E epsilon4 allele selectively increases the risk of frontotemporal lobar degeneration in males. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77 (2):154-8.

Steel JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy. A heterogeneous degeneration involving the brainstem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Arch Neurol* 1964; 10:333-59.

Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology*. 1998; 50 (6):1541-5.

Talbot K, Ansorge O. Recent advances in the genetics of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: common pathways in neurodegenerative disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15:182-7.

Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 25; 58 (12): 1791-800

Thal DR, Schultz C, Botez G, Del Tredici K, Mrazek RE, Griffin WS et al. The impact of argyrophilic grain disease on the development of dementia and its relationship to concurrent Alzheimer's disease-related pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31 (3): 270-9.

Thal DR, von Armin C, Griffl S, Mrazek R, Walker L, Attems J et al. Frontotemporal lobar degeneration FTLD-tau: preclinical lesions, vascular, and Alzheimer-related co-pathologies. *J Neural Transm* 2015; 122 (7):1007-18.

The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416–8.

Togo T, Cookson N, Dickson DW. Argyrophilic grain disease: neuropathology, frequency in a dementia brain bank and lack of relationship with apolipoprotein E. *Brain Pathol.* 2002; 12(1):45–52.

Togo T, Isojima D, Aktsu H, Suzuki K, Uchikado H, Katsuse O *et al.* Clinical features of Argyrophilic grain disease: a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13(12):1083-91.

Tolnay M, Monsch AU, Probst A. Argyrophilic grain disease. A frequent dementing disorder in aged patients. *Adv Exp Med Biol.* 2001; 487:39-58.

Trojanowski JQ, Dickson D. Update on the neuropathological diagnosis of frontotemporal dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60:1123-6.

Tsuboi Y, Baker M, Hutton ML, Uitti RJ, Rascol O, Delisle MB et al. Clinical and genetic studies of families with the tau N279K mutation (FTDP-17). *Neurology* 2002; 10; 59(11):1791-3.

Urwin H, Josephs KA, Rohrer JD, Mackenzie IR, Neumann M, Authier A et al. FUS pathology defines the majority of tau and TDP-43-negative frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2010;120: 33–41.

Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S et al. Apolipoprotein E gene in frontotemporal dementia: an association study and meta-analysis. *Eur J Hum Genet.* 2002a; 10(7):399-405.

Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S et al. Association between the extended tau haplotype and frontotemporal dementia. *Arch Neurol.* 2002b; 59(6):935-9.

Wang Q, Song C, Li CC. Molecular perspectives on p97-VCP: progress understanding its structure and diverse biological functions. *J Struct Biol* 2004; 146:44-57.

Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D et al. Inclusion body miopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Genet* 2004; 36:377-81.

Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, Higgins M, Nygaard TG. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994; 55: 1159- 65.

Williams DR, Holton JL, Strand K, Revesz T, Lees AJ. Pure akinesia with gait freezing: a third clinical phenotype of progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007; 22: 2235-41.

Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: Clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol* 2009; 8:270-9.

Williams DR, de Silva R, Paviour DC, Pittman A, Watt HC, Kilford L, et al. Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 1247-58.

Wolfson C, Wolfson DB, Asgharian M, et al. A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1111-6.

Yan J, Deng HX, Siddique N, Fecto F, Chen W, Yang Y, Liu E, Donkervoort S, Zheng JG, Shi Y, Ahmeti KB, Brooks B, Engel WK, Siddique T. Frameshift and novel mutations in FUS in familial amyotrophic lateral sclerosis and ALS/dementia.

Neurology 2010; 75:807–14.

Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M et al. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. Acta Neuropathol 2008; 115: 561-575.

9 Anexos

- Anexo 1 Criterios para el diagnóstico clínico de la Demencia Frontotemporal variante conductual (Neary *et al.*, 1998).
- Anexo 2 Criterios de consenso para el diagnóstico clínico de la variante conductual de DFT (Racovsky *et al.*, 2007)
- Anexo 3 Criterios para el diagnóstico clínico de la Demencia Semántica (Neary *et al.*, 1998).
- Anexo 4 Criterios para el diagnóstico clínico de la Afasia Progresiva No Fluente (Neary *et al.*, 1998).
- Anexo 5 Criterios para el diagnóstico neuropatológico de la Degeneración Lobar Frontotemporal propuestos por Cairns *et al.*, 2007.
- Anexo 6 Clasificación histopatológica y biomolecular de la Demencia Frontotemporal.
- Anexo 7 Clasificación vascular microscópica de Deramecourt según topografía (Deramecourt *et al.*, 2012)
- Anexo 8 Consentimiento Informado
- Anexo 9 Informes de Comité Ética de Investigación Clínica (CEIC)
- Anexo 10 Publicaciones relacionadas

Anexo 1. Criterios para el diagnóstico clínico de la Demencia Frontotemporal variante conductual (Neary *et al.*, 1998)**I. Criterios esenciales**

- A. Inicio insidioso y progresión gradual
- B. Trastorno precoz de la conducta social de relación interpersonal
- C. Alteración precoz de la capacidad de autorregulación cuantitativa de la conducta persona
- D. Superficialidad e indiferencia emocional precoces
- E. Anosognosia precoz

II. Manifestaciones que apoyan el diagnóstico

- A. Comienzo antes de los 65 años
- B. Agrupación familiar de demencia o antecedente de un trastorno similar en un familiar de primer grado
- C. Trastorno de conducta: deterioro en el cuidado y en el aseo personales, inflexibilidad y rigidez mental, distractibilidad e impersistencia, conducta hiperoral y cambios en la conducta alimentaria, conducta estereotipada y perseverativa, conducta de utilización
- D. Alteraciones del habla y del lenguaje: alteraciones en la faceta expresiva (pérdida de espontaneidad y concreción del lenguaje, habla entrecortada), lenguaje estereotipado, ecolalia, perseveración, mutismo tardío
- E. Signos físicos: reflejos de desinhibición cortical, incontinencia urinaria, acinesia, rigidez, temblo, presión arterial baja y lábil, parálisis bulbar, debilidad y atrofia muscular, fasciculaciones (enfermedad de la neurona motora)
- F. Pruebas complementarias
 - 1. Exploración neuropsicológica: Alteración intensa en las pruebas exploradoras de las funciones frontales, en ausencia de trastorno notable de la memoria, el lenguaje y la percepción espacial
 - 2. Electroencefalograma normal en estadios con demencia evidente
 - 3. Pruebas de neuroimagen cerebral (estructural y/o funcional): Anormalidad de predominio frontal y/o temporal anterior

III. Aspectos que excluyen el diagnóstico

- A. Aspectos clínico: inicio brusco, episodios intercurrentes de deterioro agudo, traumatismo craneal previo próximo al inicio de las manifestaciones, trastorno de memoria intenso en fases iniciales de la demencia, desorientación espacial, logoclonías y pérdida rápida de la

cadena de pensamiento, mioclonías, debilidad de tipo corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis

B. Pruebas complementarias

1. Alteraciones de localización predominantemente post-rolándica en las pruebas de neuroimagen estructural o funcional, o lesiones cerebrales multifocales en tomografía computada o resonancia magnética
2. Resultados en las pruebas de laboratorio indicativos de afectación cerebral de una alteración inflamatoria o metabólica, como por ejemplo esclerosis múltiple, sífilis, SIDA o encefalitis herpética

IV. Datos de exclusión relativa

- A. Alcoholismo crónico
- B. Hipertensión arterial de larga evolución
- C. Antecedentes personales de enfermedad vascular (por ej. angina de pecho, o claudicación intermitente)

Anexo 2. Criterios de consenso para el diagnóstico clínico de la variante conductual de F (Racovsky *et al.*, 2007)**Enfermedad neurodegenerativa**

Deterioro progresivo del comportamiento y/o cognición evidenciado mediante la observación o la historia clínica

Posible DFT vc

Al menos 3 de los siguientes síntomas cognitivos o conductuales, de forma persistente o recurrente (A-F):

- A. Desinhibición conductual precoz (3 años)
- B. Apatía o inercia precoz (3 años)
- C. Pérdida de empatía precoz (3 años)
- D. Conducta perseverante, estereotipada, compulsiva o con rituales E. Hiperoralidad y cambios en la dieta
- E. Perfil neuropsicológico: Déficits en la función ejecutiva con relativa preservación de la memoria y habilidades visuoespaciales

Probable DFT vc

Todos los siguientes deben estar presentes

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible
- B. Deterioro funcional significativo
- C. Hallazgos compatibles en neuroimagen: atrofia (TC o RM) o hipoperfusión (SPECT)/hipometabolismo (PET) frontal y/o temporal anterior

DFT vc definitiva

Debe cumplirse el criterio A y estar presentes el B o el C

- A. Cumplir criterios de DFT vc posible o probable
- B. Evidencia histopatológica de DLFT en biopsia o autopsia
- C. Presencia de una mutación patogénica conocida

Criterios de exclusión de DFT vc

- A. Presencia de enfermedad médica o neurológica no degenerativa que explique mejor los déficits
- B. Presencia de enfermedad psiquiátrica que justifique la alteración conductual
- C. Presencia de biomarcadores altamente sugestivos de enfermedad de Alzheimer u otra enfermedad neurodegenerativa

Anexo 3. Criterios para el diagnóstico clínico de la Demencia Semántica (Neary *et al.*, 1998)

El trastorno semántico (dificultad para comprender el significado de palabras y/o la identidad de objetos) es la alteración más destacada al comienzo y durante toda la enfermedad. Otras funciones cognitivas, incluida la memoria autobiográfica, permanecen indemnes o relativamente preservados.

I. Aspectos diagnósticos esenciales

- A. Inicio insidioso y progresión gradual
- B. Trastorno del lenguaje caracterizado por:
 - 1. Habla espontánea fluente pero progresivamente empobrecida de contenido
 - 2. Pérdida del significado de las palabras, evidenciada por una alteración en la capacidad de denominar y de comprender
 - 3. Parafasias semánticas y / o
- C. Trastorno de la percepción caracterizado por:
 - 1. Prosopagnosia: Alteración del reconocimiento de la identidad de rostros conocidos y/
 - 2. Agnosia asociativa: Alteración del reconocimiento de la identidad de objetos
- D. La copia de un dibujo y las pruebas de asociación de elementos basadas en datos de percepción permanecen normales
- E. Repetición normal de palabras aisladas
- F. Lectura y escritura al dictado normales (de las palabras que se leen y escriben según las normas estándar del idioma)

II. Aspectos que apoyan el diagnóstico

- A. Aspectos que apoyan el diagnóstico de una degeneración frontotemporal: inicio antes de los 65 años, antecedente de trastorno similar en familiar de primer grado, enfermedad de neurona motora (en una minoría de pacientes), con parálisis bulbar, debilidad y adelgazamiento muscular, y fasciculaciones.
- B. Habla y lenguaje: logorrea, uso idiosincrático de las palabras, ausencia de parafasias fonémicas, dislexia y disgrafía superficial (en palabras irregulares de idioma no español cuya pronunciación no se corresponde con la de sus sílabas), cálculo aritmético no alterado
- C. Conducta: pérdida de interés y de empatía (sintonía afectiva) con las demás personas, disminución del interés por el entorno, tacañería o avaricia
- D. Signos físicos: ausencia aparición tardía de reflejos de desinhibición cortical, acinesia, hipertonia, temblor

E. Pruebas complementarias

1. Neuropsicología
 - a. Deterioro semántico intenso, evidenciado por deficiencias en la comprensión de palabras y en la denominación y /o en el reconocimiento de objetos y rostros
 - b. Fonología y sintaxis, procesamiento perceptivo elemental, habilidades espaciales y memoria episódica conservados
2. Electroencefalograma: normal
3. Neuroimagen cerebral (estructural o/y funcional): Anormalidad (simétrica o asimétrica) que predomina en la región temporal anterior

III. Aspectos que excluyen el diagnóstico

A. De la anamnesis y de la exploración: inicio brusco y eventos ictales, traumatismo craneal próximo al inicio de las manifestaciones, amnesia precoz intensa, desorientación espacial, habla festinante o acelerada, logoclónica, con pérdidas en el curso del pensamiento, mioclonías, debilidad corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis

B. Pruebas complementarias

1. Neuroimagen cerebral
 - a. La deficiencia estructural o funcional predomina en la región retrorrolándica
 - b. Lesiones multifocales en tomografía computarizada o en resonancia magnética
2. Pruebas analíticas de laboratorio descubren signos de afectación cerebral por procesos inflamatorios o infecciosos como la esclerosis múltiple, la sífilis, el SIDA o la encefalitis herpética

IV. Aspectos que excluyen relativamente el diagnóstico

- A. Historia personal de etilismo crónico
- B. Hipertensión arterial prolongada
- C. Antecedente personal de enfermedad vascular (por ejemplo, angor pectoris o claudicación intermitente)

Anexo 4. Criterios para el diagnóstico clínico de la Afasia Progresiva No Fluente (Neary *et al.*, 1998)

Inicialmente y a lo largo de la evolución, destaca una alteración del lenguaje expresivo, manteniéndose normales o relativamente preservadas las demás funciones cognitivas.

I. Aspectos diagnósticos esenciales

- A. Inicio insidioso y progresión gradual
- B. Habla espontánea no fluente y al menos una de las siguientes alteraciones: Agramatismo, parafasias fonémicas, anomia

II. Aspectos que apoyan el diagnóstico

- A. Aspectos que apoyan el diagnóstico de una degeneración frontotemporal
 - 1. Inicio antes de los 65 años
 - 2. Antecedente de trastorno similar en familiar de primer grado
 - 3. Enfermedad de neurona motora (en una minoría de pacientes), con parálisis bulbar, debilidad y adelgazamiento muscular, y fasciculaciones
- B. Habla y lenguaje
 - 1. Tartamudez o apraxia oral
 - 2. Alteración en la capacidad para repetir
 - 3. Comprensión de palabras normal en estadios iniciales
 - 4. Alexia, agrafia
 - 5. Mutismo en fase avanzada
- C. Conducta
 - 1. Conducta social apropiada en fases iniciales
 - 2. Alteraciones conductuales similares a las observadas en la demencia frontotemporal, en fases avanzadas
- D. Signos físicos: Aparición tardía de reflejos de desinhibición cortical contralaterales, acinesia, rigidez y temblor
- E. Pruebas complementarias
 - 1. Neuropsicología: Afasia no fluente, en ausencia de amnesia intensa y de trastorno de la percepción
 - 2. Electroencefalograma: normal, o enlentecimiento ligero asimétrico
 - 3. Neuroimagen cerebral (estructural o/y funcional): Anormalidad asimétrica que predomina en el hemisferio dominante (generalmente el izquierdo)

III. Aspectos que excluyen el diagnóstico

- A. De la anamnesis y de la exploración: inicio brusco y eventos ictales, traumatismo craneal próximo al inicio de las manifestaciones, amnesia precoz intensa, desorientación espacial, habla festinante o acelerada, logoclónica, con pérdidas en el curso del pensamiento, mioclonías, debilidad corticospinal, ataxia cerebelosa, coreoatetosis
- B. Pruebas complementarias
 - 1. Neuroimagen cerebral
 - a. La deficiencia estructural o funcional predomina en la región retrorrolándica
 - b. Lesiones multifocales en tomografía computarizada o en resonancia magnética
 - 2. Pruebas analíticas de laboratorio descubren signos de afectación cerebral por procesos inflamatorios o infecciosos como la esclerosis múltiple, la sífilis, el SIDA o la encefalitis herpética

IV. Aspectos que excluyen relativamente el diagnóstico

- A. Historia personal de etilismo crónico
- B. Hipertensión arterial prolongada
- C. Antecedente personal de enfermedad vascular (por ejemplo, angor pectoris o claudicación intermitente)

Anexo 5. Criterios para el diagnóstico neuropatológico de la Degeneración Lobar Frontotemporal (DLFT) propuesto por Cairns *et al.*, 2007**1. Taupatía con predominio de formas 3R en tau insoluble:**

DLFT con cuerpos de Pick

DLFT con mutaciones en *MAPT*

2. Taupatía con predominio de formas 4R en tau insoluble:

Degeneración corticobasal

Parálisis supranuclear progresiva

Enfermedad por granos argirófilos

Taupatía con inclusiones globulares gliales (GGT)

Taupatía multisistémica esporádica con demencia (MST)

DLFT con mutaciones en *MAPT*

3. Taupatía con predominio de formas 3R y 4R en tau insoluble:

DLFT también conocida como Demencia sin hallazgos histológicos distintivos

4. Proteinopatía TDP-43 asociada a pérdida neuronal e inclusiones ubiquitín-positivas/p62-positivas, tau-negativas con o sin enfermedad de motoneurona pero con inclusiones tipo ELA:

DLFT-U con enfermedad de motoneurona (DLFT-U tipos 1-3)

DLFT-U sin enfermedad de motoneurona (DLFT-U tipos 1-3)

DLFT-U con mutaciones en el gen *PGRN* (DLFT-U tipo 3)

DLFT-U con mutaciones en el gen *VCP* (DLFT-U tipo 4)

DLFT-U *ligada al cromosoma 9* (DLFT-U tipo 2)

Otras proteinopatías TDP-43 todavía no identificadas

5. Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal con inclusiones ubiquitín-positivas/p62-positivas, TDP-43 y tau-negativas:

DLFT con mutaciones en el gen *CHMP2B*

Enfermedad por cuerpos de inclusión basófilos

Otras DLFT-U todavía no identificadas, no TDP-43, no proteinopatías

6. Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal con inclusiones ubiquitín/p62 y α -internexina positivas:

Enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios (NIFID)

Anexo 6. Clasificación histopatológica y biomolecular de la DLFT (Mackenzie *et al.*, 2010).

Tipo y subtipo histológico	Proteína	Características histopatológicas
DLFT-TAU		
Enfermedad de Pick	Tau 3R	Inclusiones citoplasmáticas redondeadas argirófilas (cuerpos de Pick) Células no piramidales giro dentado y área CA1 del hipocampo Neuronas piramidales lóbulos frontales y temporales (capas II y VI)
Degeneración corticobasal	Tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical Depósito de tau en astrocitos en forma de corona Depósitos en oligodendrocitos (<i>coiled bodies</i>)
Parálisis supranuclear progresiva	Tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical Astrocitos "en penacho"
Demencia con granos argirófilos	Tau 4R	Depósito en espinas dendríticas Depósitos en oligodendrocitos (<i>coiled bodies</i>)
Taupatía con inclusiones globulares gliales	Tau 4R	Neocórtex (lóbulos frontales, temporales, parietales)
Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares	Tau 3R/4R	Ganglios basales y tronco del encéfalo Ovillos neurofibrilares corticales Ausencia de placas de amiloide
DFT ligada a mutación gen <i>MAPT</i>	Tau3R, 4R ó 3R/4R	Heterogeneidad marcada
DLFT-TDP		
Tipo A	TDP-43	Abundantes NCI y DN NII variables
Tipo B	TDP-43	Numerosos NCI Escasos NII/DN
Tipo C	TDP-43	Abundantes DN Pocos o ningún NCI o NII
Tipo D	TDP-43	Numerosos NII NCI y DN infrecuentes
DLFT-FUS		
Enfermedad neuronal por inclusión de filamentos intermedios (NIFID)	FUS	NCI positivos para FUS, filamentos intermedios ubiquitina
Enfermedad por inclusión de cuerpos basófilos (BIBD)	FUS	Visibles en H/E NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43 y filamentos intermedios Basófilos en H/E
DFT atípica con inclusiones ubiquitina positivas (a-DLFT-U)	FUS	NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios
OTRAS DLFT		
DLFT sin inclusiones	¿?	Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal No evidencia de inclusiones
DLFT con inmunorreactividad para proteínas del sistema proteasoma	Ubi	Inclusiones positivas para ubiquitina o p62 Negativas para tau, α -sinucleína, α -internexina, ubiquitina-TDP-43 y FUS
NO DLFT		
Enfermedad de Alzheimer	Tau 3R y 4R β -amiloide	Ovillos neurofibrilares positivos para Tau 3R y 4R Placas neuríticas positivas para β -amiloide

Anexo 7. Clasificación vascular microscópica de Deramecourt según topografía (Deramecourt *et al.*, 2012)

Score	Estadaje
Lóbulos frontal y temporal	
0	Sin alteraciones
I	Mínima alteración de la pared vascular, espacios perivasculares o sustancia blanca
II	Cambios moderados-severos en la pared vascular (arterioesclerosis o angiopatía amiloide), frecuentemente asociada a depósitos de hemosiderina en los espacios perivasculares
III	Dilatación moderada-severa de los espacios perivasculares en sustancia blanca profunda o yuxtacortical
IV	Pérdida de mielina moderada-severa
V	Presencia de microinfartos corticales
VI	Presencia de infartos de gran tamaño
Hipocampo	
0	Sin alteraciones
I	Mínima alteración de la pared vascular o espacios perivasculares
II	Dilatación moderada-severa de los espacios perivasculares
III	Presencia de microinfartos (frecuentemente en asta de Amón o subículum)
IV	Presencia de infartos de gran tamaño
Ganglios basales	
0	Sin alteraciones
I	Mínima alteración de la pared vascular o espacios perivasculares
II	Dilatación moderada-severa de los espacios perivasculares
III	Presencia de microinfartos
IV	Presencia de infartos de gran tamaño
Score vascular total (IVP)	Lóbulo frontal + temporal + hipocampo + ganglios basales (/20)

Anexo 8. Consentimiento Informado

Documento Acreditativo de la Donación Postmórtem de Tejido Cerebral ante testigos



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



**DOCUMENTO ACREDITATIVO DE LA DONACIÓN POST MÓRTEM
DE TEJIDO CEREBRAL ANTE TESTIGOS**

DATOS DEL SUJETO FUENTE

Nombre	Primer Apellido	Segundo Apellido	D.N.I.	Edad

DATOS DEL TESTIGO / FAMILIAR / CUIDADOR

Nombre	Apellidos	D.N.I.	Relación

PERSONA DEL BIOBANCO BT-CIEN QUE INFORMA

Nombre	Apellidos	DNI	Nº Col.
Dr. Alberto	Rábano Gutiérrez del Arroyo	00796602C	34635

El abajo firmante como testigo / familiar / cuidador, declara haber sido informado por escrito y verbalmente sobre el programa de donación de tejido cerebral del BT-CIEN y su destino exclusivo para la investigación biomédica en enfermedades neurológicas, y habiendo comprendido su significado, está conforme con ello, por lo que:

Acredita haber sido consultado personalmente por el BT-CIEN sobre los deseos del donante, del cual no se dispone de un documento de Consentimiento Informado expreso para la donación de tejido cerebral, y declara que no le consta que el donante manifestase oposición alguna a dicho procedimiento. Entiende, asimismo que, en virtud de lo dispuesto en la Ley de Investigación Biomédica (L.I.B. 14/2007) y la Ley de Protección de Datos Personales (L.O.P.D. 15/1999) y sus normas de desarrollo, podrá revocar esta decisión en cualquier momento, sin necesidad de justificación alguna.

Por su parte, el facultativo abajo firmante acredita que en cumplimiento del Art. 26.1 del Real Decreto de Biobancos (1716/2011), se ha consultado el Registro Nacional de Instrucciones Previas, y no existe oposición alguna del fallecido al procedimiento de donación de tejido cerebral.

Testigo / Familiar / Cuidador	Facultativo del BT-CIEN que acredita la donación	Personal del BT-CIEN que informa
Firma	Firma	Firma
Firma	Nombre y nº de colegiado 34635	Firma

En Madrid, a , de , de 201



C/. Valderrebollo, nº 5. 28031 Madrid. Tel.: 91 385 22 00 Fax: 91 385 21 18 e-mail: biobanco@fundacioncien.es
<http://bt.fundacioncien.es>

Consentimiento Informado para la Donación de Tejido Cerebral de Donante incapacitado judicialmente



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA DONACIÓN DE TEJIDO CEREBRAL DE DONANTE INCAPACITADO JUDICIALMENTE

DATOS DEL DONANTE

Nombre	Apellidos	D.N.I.	Edad

DATOS DEL REPRESENTANTE LEGAL

Nombre	Apellidos	D.N.I.	Relación

PERSONA DEL BIOBANCO *BT-CIEN* QUE INFORMA

Nombre	Apellidos	DNI	Nº Col.
Dr. Alberto	Rábano Gutiérrez del Arroyo	00796602C	34635

El abajo firmante, como representante legal del donante, declara haber sido informado por escrito y verbalmente sobre el programa de donación de tejido cerebral del BT-CIEN y su destino exclusivo para la investigación biomédica en enfermedades neurológicas y, habiendo comprendido su significado, está conforme con ello. Declara, así mismo, que no le consta que el donante haya manifestado oposición a ello, por lo que en su representación:

Autoriza la donación post mórtem del tejido cerebral de su representado al Biobanco de Tejidos de la Fundación Centro de Investigación de Enfermedades Neurológicas, BT-CIEN, para que en el futuro sus muestras y los datos asociados puedan ser cedidos gratuitamente para su uso en proyectos de investigación en enfermedades neurológicas, de acuerdo con lo establecido por la Ley de Investigación Biomédica (L.I.B. 14/2007), y según el protocolo de este Biobanco.

Entiende además, que esta decisión que ahora formaliza con su firma, en virtud de la Ley de Investigación Biomédica y la Ley de Protección de Datos Personales (L.O.P.D. 15/1999) y sus normas de desarrollo, podrá revocarla en cualquier momento, sin necesidad de justificación alguna.

EL REPRESENTANTE LEGAL	PERSONA QUE INFORMA
Firma	Banco de Tejidos de la Fundación CIEN

En Madrid, a _____, de _____, de 201__



C/. Valderrebollo, nº 5. 28031 Madrid. Tel.: 91 385 22 00 Fax: 91 385 21 18 e-mail: biobanco@fundacioncien.es
<http://bt.fundacioncien.es>

Consentimiento Informado de Estudio Genético en muestras de tejido cerebral donadas



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



Banco de Tejidos de la Fundación Cien

**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ESTUDIO GENÉTICO
EN MUESTRAS DE TEJIDO CEREBRAL DONADAS**

DATOS DEL DONANTE:

Nombre	Apellido primero	Apellido segundo	D.N.I.	Edad

DATOS DEL FAMILIAR QUE SOLICITA / AUTORIZA EL ESTUDIO GENÉTICO:

Nombre	Apellido primero	Apellido segundo	D.N.I.	Relación con el Donante
Domicilio completo		Localidad	Provincia	Código postal

DATOS DEL FACULTATIVO DEL BT-CIEN RESPONSABLE DEL ESTUDIO NEUROPATOLÓGICO:

Nombre	Apellidos	Nº de Colegiado

1.-
CEDIMIENTO:

PRO-

Estudio y diagnóstico genético de muestras de tejido cerebral extraído al Donante.

2.- *OBJETIVO Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:*

Analizar los genes implicados en la patología observada.

Patología:

Genes:

Para el estudio y diagnóstico de esta patología se utilizarán las técnicas de biología molecular consistentes en la amplificación y posterior secuenciación de material genético aislado a partir de muestras de tejido cerebral.

3.- *BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO:*

Este estudio puede permitir la confirmación diagnóstica de una enfermedad genética.

4.- *RESULTADOS DEL PROCEDIMIENTO:*

Es posible que de este estudio no se derive ningún resultado concluyente acerca de la patología. Por el contrario, también es posible que se deriven conclusiones respecto de la patología del Donante que pudieran afectar a sus familiares directos. En tal caso, se recomienda la realización de una consulta de Consejo genético para evaluar las posibles consecuencias de los resultados obtenidos sobre los familiares del Donante.



C/. Valderrebollo, nº 5. 28031 Madrid. Tel.: 91 385 22 00 Fax: 91 385 21 18 e-mail: biobanco@fundacioncien.es
<http://bt.fundacioncien.es>



MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Instituto
de Salud
Carlos III



Banco de Tejidos de la Fundación CIEN

5.- JUSTIFICACIÓN:



Antecedentes familiares o sospecha diagnóstica de enfermedad genética.

- El personal del BT-CIEN ha informado verbalmente y por escrito acerca de la necesidad, beneficios e inconvenientes de la prueba al familiar del Donante cuyos datos se recogen en este documento.
- El BT-CIEN, que estudia esta patología, guardará confidencialidad acerca del resultado del estudio.
- De identificarse una alteración genética asociada a esta patología, el familiar del Donante desea ser informado: SI NO
- En caso afirmativo los resultados obtenidos en el estudio serán comunicados personalmente en consulta y serán entregados en un informe escrito a la persona cuyos datos se recogen en este documento, por el facultativo del BT-CIEN responsable del procedimiento.

7.- DECLARACIONES Y FIRMAS:

El abajo firmante, como familiar del Donante, ha sido informado adecuadamente de todos los aspectos relacionados con este procedimiento y otorga su consentimiento para la realización del estudio genético que se describe en este documento.

EL FAMILIAR QUE AUTORIZA	FACULTATIVO RESPONSABLE
<i>Firma</i>	<i>Firma</i>

En Madrid, a _____ de 201

Si desea recibir información adicional o aclarar dudas sobre este procedimiento puede dirigirse a:

Dr. Alberto Rábano Gutiérrez
Banco de Tejidos de la Fundación CIEN
C/. Valderrebollo, 5
28031 Madrid
Tel.: 91 385 22 00
E-mail: biobanco@fundacioncien.es

Nota:

Este documento se envía al destinatario por duplicado a un solo efecto, pero no podrá ejecutarse el procedimiento hasta recibir en este Biobanco la copia firmada por el mismo, una vez seleccionada la opción afirmativa o negativa de ser informado de los resultados del estudio genético.



C/. Valderrebollo, nº 5. 28031 Madrid. Tel.: 91 385 22 00 Fax: 91 385 21 18 e-mail: biobanco@fundacioncien.es
<http://bt.fundacioncien.es>

Anexo 9. Informes del Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC)

CEIC Instituto de Salud Carlos III



Madrid, a 19 de diciembre de 2014

Estimada Sra. María José Gil Moreno,

el motivo de la siguiente carta es notificarle que, tras la evaluación de su solicitud para la obtención de muestras del Banco de tejidos de la Fundación CIEN para la realización del proyecto de investigación titulado '**Clasificación clínica, neuropatológica y molecular de una serie de casos de demencia frontotemporal: análisis de características comunes y específicas**' con código 41-20141123 que usted lidera como investigador principal, el dictamen del Comité Científico es:

FAVORABLE

a la donación de tejido para la realización de este proyecto.

Un saludo,

La Secretaria del Comité Científico del
Banco de Tejidos de la Fundación CIEN

Fdo.: Meritxell Valentí Soler

CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca (Murcia)



Arrixaca

Hospital Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Madrid - Cartagena · Telf. 968 36 95 00
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 27/04/2015, acta 04/15 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. María José Gil Moreno** referida a la solicitud de cesión de muestras biológicas BMS_02_15 para el estudio:

Título: Clasificación clínica, neuropatología y molecular de una serie de casos de demencia frontotemporal: análisis de características comunes y específicas)

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica.
- Se cumplen los requisitos necesarios para la gestión de muestras yal y como se establece en el artículo 34 del RD 1716/2011.

2º. Por lo que este CEIC, actuando como comité externo al Biobanco en Red de la Región de Murcia, emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 27 de abril de 2015

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CEIC Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid)



14/106
Hospital Universitario
Fundación Alcorcón



**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Dña. Ana Tato Ribera, Secretaria del Comité Etico de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio titulado "**Clasificación clínica, neuropatológica y molecular de una serie de casos de demencia frontotemporal: análisis de características comunes y específicas**", considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIC se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho registro sea realizado por **Dña. María José Gil Moreno** como investigadora principal.

Lo que firmo en Alcorcón, a 2 de diciembre de 2014.

Comité Ético de
Investigación Clínica

Fdo.: Dra. Ana Tato Ribera
Secretaria del CEIC del HUFA

Anexo 10. Publicaciones relacionadas

Gil MJ, Rábano A, Manzano S. **Variabilidad histopatológica de la Demencia Lobar Frontotemporal variante conductual (bv-DLFT).**Asociación Madrileña de Neurología, 2014. Presentación formato póster. Premio a Mejor Póster en Demencias.

Gil MJ, Rábano A, Manzano S. **Demencia Lobar Frontotemporal TDP43+: Correlación clínico-patológica en una serie de casos.** Sociedad Española de Neurología, 2014. Presentación formato póster

Gil Moreno M.J, Manzano S, Cuadrado M.L, Rábano A. **Hippocampal sclerosis in frontotemporal dementia: comparative study between TDP-43 pathology and tauopathies.** International Conference on Alzheimer's Disease (AAICAD) Washington D.C, United States (2015). Poster presentation

