

Demencia frontotemporal: a propósito de un caso

Fronto-temporal dementia: a case report

Yesenia Núñez-Coronado, Luis Torres-Ramírez, Rafael Suárez-Reyes, Miriam Vélez-Rojas, Carlos Cosentino-Esquerre

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. La demencia frontotemporal (DFT) es la tercera causa de demencia cortical, caracterizada por alteración del comportamiento con cambios en la personalidad, compromiso de la conducta social y del lenguaje.

CASO CLÍNICO: Se describe a un varón de 56 años con tiempo de enfermedad de cinco años, caracterizado por trastorno cognitivo progresivo, somnolencia, desorientación, aislamiento, trastornos del comportamiento y risas inmotivadas. Un año antes del internamiento se agrega conducta agresiva. En el examen neurológico presentó déficit: de la capacidad mnésica visual, auditiva inmediata, apraxia constructiva, con 14/30 en el test de Folstein. Cuatro años después no reconoce a familiares, no habla, no comprende órdenes simples, camina sin ayuda pero es totalmente dependiente en las actividades de la vida diaria.

CONCLUSIONES. La DFT es un trastorno neurodegenerativo relativamente frecuente, con una presentación clínica heterogénea de considerable interés; caracterizado clínicamente por síntomas cognitivos y de comportamiento, los cuales pueden encontrarse también en la enfermedad de Alzheimer, por lo que debe ser considerada en los diagnósticos diferenciales.

PALABRAS CLAVES. Demencia cortical, Demencia frontotemporal.

ABSTRACT

BACKGROUND. Frontotemporal dementia (FTD) is the third leading cause of cortical dementia characterized by abnormal social behavior with personality changes, and language impairment.

CLINIC CASE. We describe the case of a 56-years old male with five years of the disease, characterized by progressive cognitive impairment, drowsiness, disorientation, isolation, disruptive behavior and unmotivated laughter. One year ago added aggressive. On neurological examination we found deficits in: the ability mnesic visual and auditory immediate, constructive apraxia, with a Folstein test of 14/30 Four years later not recognizes his family, does not speak and can not understand simple commands, walks without assistance but is totally dependent in activities of daily living.

CONCLUSIONS. The DFT is a relatively common neurodegenerative disorder with a heterogeneous clinical presentation of considerable interest, characterized clinically by cognitive and behavioral symptoms, which are also found in Alzheimer's disease therefore must be considered in the differential diagnosis.

KEY WORDS. Cortical Dementia, Frontotemporal Dementia.

INTRODUCCIÓN

La demencia frontotemporal (DFT) es una enfermedad neurodegenerativa muy heterogénea tanto por su presentación clínica como por su componente genético y sus características histopatológicas.¹ La DFT es la tercera causa más común de demencia cortical, precedida por la

Médicos del Departamento de Enfermedades Neurodegenerativas del INCN.

enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia por cuerpos de Lewy^{2,3} y constituye la segunda causa de demencia en personas menores de 65 años. Se presenta entre los 45 y los 65 años con una distribución similar entre ambos sexos. Se describe una historia familiar positiva entre un 30 y un 45% de los casos. Los rasgos característicos son: alteración del comportamiento con cambios en la personalidad, alteración de la conducta social y del lenguaje.⁴ Algunos pacientes pueden presentar un cuadro de parkinsonismo o de enfermedad de motoneurona asociados.⁵

Los síntomas clínicos que distinguen a la DFT pueden ser difíciles de evaluar y, a menudo, conducen al diagnóstico incorrecto de EA cuando el diagnóstico se basa únicamente en criterios de consenso.²

La DFT contrasta con EA porque en esta las primeras manifestaciones clínicas son a menudo cognitivas, las zonas afectadas con mayor severidad son el hipocampo, los lóbulos parietales posteriores y temporales. La presencia de desinhibición en las primeras etapas de DFT ha sido comunicada, incluso en algunos pacientes que cometen delitos. En la EA, la desinhibición suele presentarse en etapas más tardías de la enfermedad, y los comportamientos agresivos o antisociales son menos frecuentes.⁶

Los trastornos del comportamiento que se presentan en la DFT incluyen el robo, agresividad, resistencia a la detención, discurso ofensivo, conducta desinhibida como orinar o masturbarse públicamente, y actitudes no éticas.

La alteración en el equilibrio entre la serotonina, acetilcolina y otros neurotransmisores no definidos pueden mediar las conductas antisociales asociadas a la DFT. Esta hipótesis debería ser estudiada en correlación con mediciones de neurotransmisores post mórtem.⁶

Se presenta este caso por la riqueza de síntomas, la baja incidencia de presentación y por la dificultad para diferenciarla de la EA.

CASO CLÍNICO

Paciente varón, de 56 años, diseñador gráfico y diestro. Sin familiares con enfermedad parecida.

Los síntomas se inician hace aproximadamente cinco años, luego de pérdida de trabajo por pobre rendimiento, leve temblor en mano derecha, y tendencia al aislamiento, solo conversaba con la hija, dormía la mayor parte del día y tenía disminución del apetito.

En ocasiones, refería que se dirigía a visitar a un familiar y solo llegaba a cuatro o cinco cuerdas de la casa o al

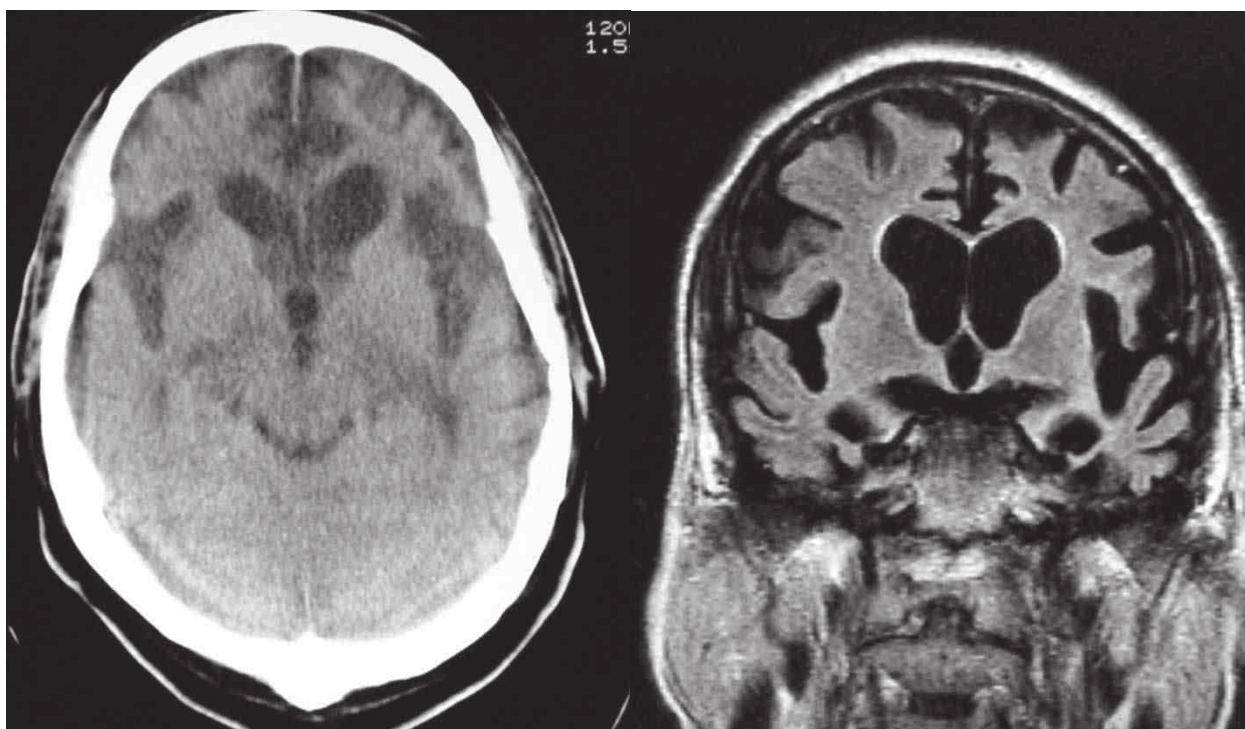


Figura 1. Resonancia magnética de encéfalo: atrofia cortical frontal, temporal e hipocámpica bilateral.

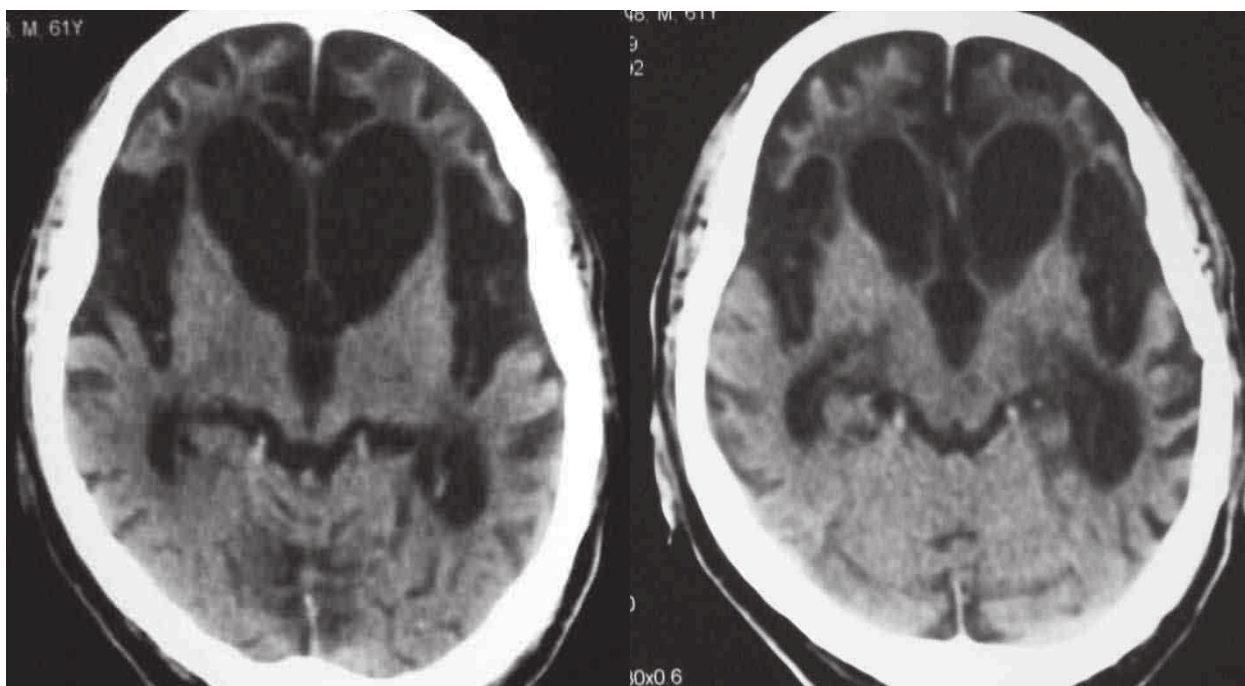


Figura 2. Tomografía computarizada cerebral: atrofia cortical frontotemporal severa.

paradero y se quedaba ahí, desorientado y sin saber qué hacer. En las noches se levantaba y sentaba al borde de la cama pensativo por horas. Contaba historias y lo hacía una y otra vez. No tomaba la iniciativa del aseo personal y rehusaba bañarse o arreglarse.

La familia observó que posteriormente se añadieron risas inmotivadas durante todo el día, conversa eufóricamente con personas desconocidas, bromeaba y quería bailar con ellos en plena vía pública, tomaba el dinero de los miembros de la familia y salía repetidamente a la calle, en una ocasión se perdió por varios días, y al encontrarlo, reconoció a sus familiares. Un mes antes de la hospitalización notan que no encuentra sus objetos personales y presenta conducta agresiva e inapropiada, realizaba sus necesidades fisiológicas en cualquier lugar.

En el examen clínico, paciente despierto, colaborador, orientado en persona, desorientado en espacio y tiempo, con risas inmotivadas. No presenta déficit motor ni sensitivo, con reflejos osteotendinosos simétricos y normales. Reflejo de succión y palmomentoniano presentes, signo de Babinski ausente. Ausencia de signos meníngeos, cerebelosos y movimientos involuntarios. Nervios craneales sin alteraciones.

Funciones superiores: disminución de la capacidad mnésica visual a corto plazo, para la escritura, cálculo

numérico, memoria auditiva inmediata y memoria semántica; apraxia constructiva, olvidos sucesivos, sensible a la crítica, irritabilidad, risas inmotivadas, *insight* negativo (ausencia de juicio e introspección). Test de Folstein: 14/30 puntos.

No hubo alteraciones en la analítica sanguínea. Pruebas serológicas no reactivas. RMN de encéfalo: Atrofia de los lóbulos frontotemporales. Atrofia hipocámpica con preservación del lóbulo medial (Figura 1).

En cuatro años de evolución, el paciente no reconoce a familiares, no habla, no comprende órdenes simples ni complejas, camina sin ayuda, pero es totalmente dependiente en las actividades de la vida diaria. La tomografía cerebral de control evidencia marcada atrofia de los lóbulos frontotemporales (Figura 2).

DISCUSIÓN

La DFT fue descrita por Gustafson (1987), Neary y col. (1988). Desde entonces se ha incrementado el número de artículos en referencia a esta entidad. La enfermedad se manifiesta frecuentemente entre los 45 y 65 años. Una historia de trastorno similar en familiares de primer grado se produce en la mitad de los casos. La duración de la enfermedad es de ocho años y la supervivencia de diez

a quince años no es infrecuente;⁷ en pacientes con DFT asociada a parkinsonismo o a enfermedad de motoneurona la duración de la enfermedad puede ser más corta.⁷

La DFT representa de 9% a 20% de las demencias, es la más común entre las causas hereditarias de la demencia presenil.^{8,9} En Rochester, Minnesota, la tasa de incidencia de DFT fue de 2,2 para las personas entre 40 y 49 años, 3,3 entre 50 y 59 años, y 8,9 entre 60 y 69 años. En Holanda se comunicaron cifras similares.¹⁰

Aunque la mayoría de los casos de DFT son esporádicos, en 20% a 30% de los casos siguen un patrón de herencia autosómica dominante, y la mitad son debidos a mutaciones en el gen de la proteína asociada con los microtúbulos tau (MAPT, por su sigla en inglés), mutaciones en el cromosoma 3 (CHMP2B) y DFT con inclusiones de ubiquitina (DFT-U) con proteína que contiene valosina (VCP, por su sigla en inglés).¹¹ En investigaciones recientes se ha encontrado mutaciones en el gen que codifica progranulina (GRN) en el cromosoma 17q21-22, identificado en pacientes con DFT hereditaria que son tau-negativas y con inclusiones ubiquitina-positiva.^{11,12,13} El reconocimiento del fenotipo clínico asociado con más de 50 mutaciones diferentes en GRN ha ampliado el conocimiento clínico de DFT para incluir presentaciones semejantes a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad con cuerpos de Lewy, y el síndrome corticobasal, con una edad de comienzo variable (35-89 años) dentro de las familias. También se ha identificado la proteína de unión al ADN TAR (TARDBP, conocida como TDP-43) como el componente principal de la DFT tau negativa, DFT-U con mutaciones en GRN y con mutaciones en VCP, al igual que en FTLD con esclerosis lateral amiotrófica.¹¹

Al referirnos a la DFT, existe confusión debido a que los distintos autores usan términos diferentes para describir la misma entidad clínica. McKhann y col.,¹⁴ han propuesto guías simples que facilitarían el reconocimiento de varios síndromes de DFT por médicos generales. Los seis criterios propuestos son: 1) cambio precoz y progresivo de la personalidad y/o del lenguaje; 2) daño en el funcionamiento social u ocupacional; 3) un curso gradual y progresivo; 4) exclusión de otras causas; 5) presencia de déficits en ausencia de delirio; y 6) exclusión de causas psiquiátricas como depresión.¹⁰

El curso clínico de la DFT puede ser dividido en tres fases y comienza con una alteración significativa en la personalidad, alteraciones del comportamiento, falta de conciencia y trastorno del juicio. La segunda etapa se caracteriza por aumento de los problemas cognitivos

relacionados con el déficit en el lenguaje, que es el más prominente. En la tercera etapa los pacientes presentan afasia y progresan al mutismo.

Quizás la presentación más representativa de la DFT es el cambio conductual con un comienzo insidioso y una progresión lenta. Aunque los síntomas pueden ser variados entre los pacientes, un cambio de la personalidad premórbida y del comportamiento es típico. Los síntomas prodrómicos psiquiátricos pueden preceder la aparición de DFT por muchos años. Estos son: comportamiento de tipo neurótico y reflexiones hipocondríacas en particular. Sin embargo, la presentación clínica característica de DFT, es de una profunda alteración en la conducta social y la personalidad, como desinhibición, impulsividad, impersistencia, inercia, anespontaneidad, pérdida del *insight*, negligencia, rigidez mental e inflexibilidad, hiperoralidad, trastornos de la libido, rituales y estereotipias. Algunos pacientes experimentan un cambio de hábitos dietéticos; otros sufren inversiones aparentemente dramáticas en creencia políticas o religiosas.¹⁰

El cambio de carácter no es uniforme: los pacientes pueden ser hiperactivos, inquietos, apáticos, carentes de iniciativa, y con poca o ninguna respuesta a los estímulos. El desinhibido y la forma apática representan polos opuestos de un espectro de trastorno del comportamiento. Los pacientes que presentan hiperactividad y desinhibición extrema puede llegar a ser cada vez más apáticos e inertes con la progresión de la enfermedad.⁶ En el caso de nuestro paciente presentó cambios conductuales y de personalidad, apatía y falta de iniciativa, con poca respuesta a los estímulos, alteración en el rendimiento laboral e interacción familiar.

Durante mucho tiempo la demencia por degeneración lobar frontotemporal (DLFT) ha sido considerada como rara y de difícil diagnóstico. Sin embargo desde la introducción detallada de los criterios de consenso en 1998, se ha hecho evidente que a la DLFT corresponde a 50% de los casos de demencia de presentación temprana y de 3-20% de todas las demencias. Los criterios de consenso dividen la DLFT en tres grandes subtipos clínicos: 1) DFT, con alteraciones en el comportamiento, que resulta de la participación selectiva de la corteza frontal y / o temporal; 2) la demencia semántica, se define como un trastorno del lenguaje, la semántica y reconocimiento visual causada por patología del lobulo temporal anterior predominantemente, y 3) afasia progresiva no fluente, un síndrome asociado con la degeneración asimétrica de la corteza frontotemporal en el hemisferio dominante del lenguaje.^{15,16}

La evaluación de un paciente con sospecha de DFT debe incluir las pruebas de detección rutinarias de comorbilidades médicas que pueden afectar el funcionamiento cognitivo y de comportamiento, tales como hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂, o falla hepática y renal significativas. Las pruebas neuropsicológicas pueden demostrar los patrones de alteración de la función ejecutiva en pacientes con demencia frontal o dificultades en el lenguaje. Las enfermedades psiquiátricas también deben ser excluidas.¹⁰

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, la DFT se caracteriza por una afasia dinámica, ecolalia, perseveración y mutismo. Los déficit estructurales en los aspectos del lenguaje (fonología, morfología, sintaxis y semántica) no son generalmente evidentes. Sin embargo, una minoría de pacientes presenta parafrasis con la progresión de la enfermedad, lo que supone una pérdida del significado de la palabra. Además, la evaluación formal de la comprensión puede provocar dificultades en la comprensión de sintaxis compleja. Las habilidades perceptiva, espacial y prácticas están conservadas en toda la enfermedad.^{6,17}

La DFT generalmente presenta atrofia, más prominente en los lóbulos frontal y temporal, evidenciada en tomografía computarizada (TC) y en resonancia magnética (RM). Los ventrículos pueden ser amplios y la cabeza del caudado puede estar atrófica.¹⁸ Según la etapa, la atrofia puede ser sutil a severa en las regiones afectadas y en etapas posteriores puede producir la llamada "navaja" en el giro afectado.^{10,19}

La atrofia puede ser asimétrica, una característica de la afasia primaria progresiva y demencia semántica. Varios subtipos DFT exhiben diferentes patrones. Por ejemplo, con la presentación de trastorno del comportamiento de la DFT se aprecia una atrofia frontal derecha y en la afasia primaria progresiva, atrofia perisilviana izquierda.^{10,20}

En las primeras etapas de la DFT, la atrofia puede no ser evidente. En tales situaciones, la neuroimagen funcional puede ser de utilidad.¹⁰ Típicamente, en la tomografía computarizada con foto emisión (SPECT) se evidencia hipoperfusión; o hipometabolismo en la tomografía por emisión de positrones (PET)^{2,7,20} en los lóbulos frontal y temporal. Se necesitan estudios clínicos y anatomopatológicos para establecer la sensibilidad y especificidad de las imágenes funcionales, que puede constituir en un diagnóstico útil especialmente cuando el curso de la enfermedad es temprano y la RM es normal o solo levemente afectada.^{6,10}

En la actualidad, no existen terapias farmacológicas específicas aprobadas para su uso en cualquiera de los

síndromes de DFT.²¹ Los inhibidores de la colinesterasa y los bloqueadores del N-metil-D-aspartato (como la memantina) se han utilizado anecdóticamente, pero no se ha establecido la eficacia de su uso en la DFT. Del mismo modo, los suplementos como vitamina E no se han estudiado en DFT y por lo tanto no pueden ser recomendados oficialmente. Las intervenciones farmacológicas para los trastornos de comportamiento vistos en DFT han incluido los neurolépticos, antidepresivos, anticonvulsivantes y agonistas de la dopamina. Estudios recientes con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y el antidepresivo trazodona han mostrado resultados prometedores para el manejo de los disturbios del comportamiento en DFT.

En conclusión, la DFT es un trastorno neurodegenerativo relativamente frecuente, con una presentación clínica heterogénea de considerable interés; caracterizado clínicamente por síntomas cognitivos y de comportamiento. Sin embargo estos signos y síntomas se pueden encontrar también en la enfermedad de Alzheimer, por lo que debe ser considerada en los diagnósticos diferenciales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol.* 2007;114:31-8.
2. Kanda T, Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Kono AK. Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35:2227-2234.
3. Kovari E, Gold G, Giannakopoulos P, Bouras C. Cortical ubiquitin-positive inclusions in frontotemporal dementia without motor neuron disease: a quantitative immunocytochemical study. *Acta Neuropathol* 2004; 108: 207-212.
4. 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: 1546-1554.
5. Lomen-Hoerth C, Anderson T, Miller B. The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 59: 1077-1079.
6. Neary D and Snowden J. Fronto-temporal Dementia: Nosology, Neuropsychology, and Neuropathology. *Brain Cogn* 1996; 31: 176-187.
7. Harciarek M, Jodzio K. Neuropsychological Differences between Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease: A Review. *Neuropsychol* 2005; 15 : 131-145
8. Mendonc A, Ribeiro F, Guerreiro M, Garcia C. Frontotemporal mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2004; 6:1-9.
9. Chow T, Miller B, Hayashi VN, Geschwind DH. Inheritance of Frontotemporal Dementia. *Arch Neurol.* 1999; 56:817-822.
10. Graff-Radford N, Woodruff B. Frontotemporal Dementia. *Semin Neurol* 2007; 27: 48-57.
11. Van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (GRN) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. *Lancet Neurol.* 2008;7:965-74.
12. Granadillo J, Zarante I. Genética de la demencia frontotemporal. *Rev. Colomb. Psiquiat.*, 2008; 37: 95-113.
13. Lisci RM. Frontotemporal Dementias: Update on recent

- developments in molecular genetics and neuropathology. *Arch Hig Rada Toksikol* 2009;60:117-122.
14. McKhann G, Albert M, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski Clinical and Pathological Diagnosis of Frontotemporal Dementia Report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *J. Arch Neurol.* 2001;58:1803-1809.
 15. Diehl-Schmid J, Schulte-Overberg J, Hartmann J, Förstl H, Kurz A, Häussermann P. Extrapyrmidal signs, primitive reflexes and incontinence in fronto-temporal dementia. *Eur J Neurol* 2007; 14: 860-864.
 16. Diehl J, Mayer T, Förstl H, Kurz A. A Support Group for Caregivers of Patients with Frontotemporal Dementia. *Dementia* 2003; 2: 151- 161.
 17. Torralva T, Kipps CM, Hodges JR, Clark L, Bekinschtein T, Roca M, et al. The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 2007; 45: 342-349.
 18. Boccardi M, Laakso M, Bresciani L, Geroldi C, Beltramello A, Frisoni GB. Clinical characteristics of frontotemporal patients with symmetric brain atrophy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2002; 252: 235-239.
 19. Boccardi M, Laakso M, Bresciani L, Galluzzi S, Geroldi C, Beltramello A, et al. The MRI pattern of frontal and temporal brain atrophy in fronto-temporal dementia. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 95-103.
 20. Rabinovici GD, Seeley WW, Kim EJ, Gorno-Tempini ML, Raskovsky K, Pagliaro TA, et al. Distinct MRI Atrophy Patterns in Autopsy-Proven Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2007; 22: 474-488.
 21. Chow TW. Treatment Approaches to Symptoms Associated with Frontotemporal Degeneration. *Curr Psychiatry Rep* 2005; 7:376-380.

Correspondencia del autor

Jr. Ancash 1271 Lima.

torresi@terra.com.pe