

DEMENCIA FRONTO-TEMPORAL VARIANTE CONDUCTUAL. CONSIDERACIONES CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS

BEHAVIORAL VARIANT FRONTO-TEMPORAL DEMENTIA. CLINICAL AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

SACRISTÁN HORACIO ENRIQUE ^{1,2}, FALCO MUÑOZ SANTIAGO ², BELZUZ ROCÍO LARA ², LIOTTA CARLOS AUGUSTO ³, MAURIÑO ALBERTO ⁴

RESUMEN

La variante conductual de la demencia fronto-temporal (DFTvc) constituye un importante síndrome demencial en la práctica clínica. En el presente trabajo, se describen las características clínicas, anatómicas, genéticas, patológicas y neuroradiológicas de esta entidad. Se discuten las estrategias de diagnóstico y cómo abordar el manejo de los diferentes síntomas. La DFTvc, constituye un síndrome clínico, no una enfermedad, y existen controversias respecto al diagnóstico definitivo. Este síndrome debe distinguirse de las enfermedades psiquiátricas y otros síndromes neurodegenerativos que presentan un componente conductual predominante. El conocimiento preciso de la proteinopatía subyacente sigue siendo un desafío; sin embargo, la capacidad para diferenciar la DFTvc de las formas atípicas de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha mejorado. En el manejo de esta afección, debe considerarse: 1- prevenir la angustia del cuidador, 2- definir estrategias conductuales, 3- la psicofarmacología basada en los síntomas y 4- el asesoramiento genético. Conocer las bases genéticas en individuos con demencia fronto-temporal familiar (DFTf) permite un diagnóstico temprano y preciso. En la actualidad, se llevan a cabo ensayos clínicos,

SUMMARY

Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an important dementia syndrome in the clinical practice. In this paper, we describe the clinical, anatomical, genetic, pathological and neuroradiological features of this entity. We discuss diagnostic strategies and how to approach the management of the different symptoms. bvFTD is a clinical syndrome, not a disease, and there are controversies regarding the definitive diagnosis. This syndrome must be distinguished from psychiatric diseases and other neurodegenerative syndromes that present a predominant behavioral component. Accurate knowledge of the underlying proteinopathy remains a challenge, however, the ability to differentiate bvFTD from atypical forms of Alzheimer's disease (AD) has improved. In the management of this condition, consideration should be given to: 1- preventing caregiver distress, 2- defining behavioral strategies, 3- symptom-based psychopharmacology, and 4- genetic counseling. Understanding the genetic basis of individuals with familial frontotemporal dementia (fFTD) allows for an early and accurate diagnosis. Clinical trials designed to delay the onset of symptoms or slow their progression are currently underway, but several

1. Servicio de Neurología. Instituto Municipal de Rehabilitación "Dr. Anselmo Marini". Vicente López. Profesor Adjunto de Neurología. Facultad de Medicina. UBA y Prof. Titular de Neurología. Escuela Superior de Ciencias de la Salud. Universidad de Morón. Buenos Aires. Argentina.
2. Unidad Docente Hospitalaria. Hospital Prof. Bernardo Houssay. Facultad de Medicina. UBA.
3. MD. Shoals Primary Care, Sheffield, Alabama, USA. American Board of Family Medicine Certified.

4. Dpto. de Ensayos Terapéuticos. Instituto de Neurología Cognitiva. INECO. Buenos Aires. Argentina.

e-mail: hsacri@hotmail.com

Fecha de recepción: 4 de marzo de 2025

Fecha de aceptación: 14 de abril de 2025

diseñados para retrasar la aparición de los síntomas o lentificar su progresión, aunque aún persisten varios interrogantes. No se hallaron tratamientos que mejoren de manera significativa los síntomas o modifiquen el curso biológico de la DFTvc. Una mejor comprensión de la fisiopatología permitirá desarrollar nuevas y efectivas terapias. Se desarrollan las características clínicas y las diferentes opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico.

Palabras clave: demencia fronto-temporal, neurodegeneración, diagnóstico, tratamiento

INTRODUCCIÓN

La DFTvc es responsable del 50% de las demencias fronto-temporales (DFT) y se caracteriza por una alteración progresiva de la personalidad y la conducta, asociada a una progresiva declinación en las funciones sociales y emocionales que dificultan efectivamente su diagnóstico. La DFTvc se asocia a un compromiso de la región insular y cíngulo anterior, corteza prefrontal, amígdala, estriado y tálamo, asimétrica, a predominio del hemisferio cerebral no dominante. En las últimas 2 décadas, los avances en biología molecular y genética han contribuido a un mayor conocimiento de esta entidad, que puede ser el modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas que se desarrollan en edad media o avanzada de la vida. Solo los estudios de necropsia permiten arribar a un diagnóstico de certeza [1].

Historia

Arnold Pick (1882) (fig.1) describe una paciente con afasia progresiva y alteraciones conductuales. Los hallazgos en la necropsia revelaron una marcada atrofia bilateral en región de la convexidad frontal y temporal an-

questions remain. No treatments have been found that significantly improve symptoms or modify the biological course of bvFTD. A better understanding of pathophysiology will allow for the development of new and effective therapies. The clinical characteristics and the different pharmacological and non-pharmacological treatment options are discussed.

Keywords: fronto-temporal dementia, neurodegeneration, diagnosis, treatment

terior. Alois Alzheimer (1911) (fig. 2) estudia casos similares y reconoce sus características histopatológicas: 1- cuerpos de inclusión de Pick (inclusiones esféricas positivas con las tinciones con sales de plata) y 2- células de Pick (neuronas acromáticas tumefactas), denominando a esta entidad como enfermedad o demencia de Pick. Posteriormente se describen casos clínicos similares, sin los hallazgos histopatológicos característicos de la enfermedad de Pick, por lo que su reconocimiento se basó en los hallazgos neuropatológicos. Surge así, el concepto de “demencia fronto-temporal” (DFT), que abarca aquellos síndromes clínicos caracterizados por trastornos en el lenguaje y la conducta asociados a atrofia fronto-temporal. Marcel Mesulam (1982) identifica síndromes afásicos en pacientes con atrofia del hemisferio cerebral izquierdo e introduce el término afasia progresiva primaria (APP), subdividida posteriormente en 1- APP no fluente (APPvnf), 2-APP semántica (APPvs) y 3-APP logopénica (APPvl). La forma clínica de DFT caracterizada por alteraciones en la personalidad y la conducta se denomina DFT variante conductual (DFTvc), asociada a una atrofia de la corteza frontal y temporal del hemisferio cerebral derecho (no dominante) en los diestros.

Nearly (1998) establece por primera vez, los criterios consensuados para la degeneración lobar fronto-temporal (DLFT), que incluyen las tres formas clínicas de presentación: 1- DFTvc, 2- APPvnf, 3- APPvs. Rascovsky (2011) actualiza dichos criterios (International Behavioral bvFTD Criteria Consortium). Harris (2013) evalúa los criterios de diagnóstico actualizados para la DFTvc hallando una alta sensibilidad y especificidad, constituyendo una herramienta fundamental para investigadores y clínicos [2].

Fig 1. Arnold Pick



Fig 2. Alois Alzheimer



Epidemiología y Demografía

La DFT se considera una forma clínica de demencia poco frecuente y de comienzo precoz. Su pico de prevalencia se observa entre

los 58-59 años. Estudios epidemiológicos recientes han modificado esos puntos de vista. La tasa de incidencia varía de 1 a 8 /100.000 habitantes/ año y la tasa de prevalencia de 2 a 20 /100.000 habitantes [3-4-5]. La incidencia y la prevalencia aumentan con la edad para posteriormente estabilizarse o disminuir a partir de los 70 años. Una minoría de pacientes con demencia de aparición tardía tienen patología de DFT y/o DLFT, o ambas [6]. No se observa predilección sexual. La gran mayoría de pacientes con DFT descriptos son blancos caucásicos, siendo poco frecuente de ver en asiáticos, hispanos o africanos. No se entiende las diferencias en la incidencia entre grupos étnicos y raciales diferentes [7].

Repercusiones de la DFTvc sobre los pacientes y su entorno social y familiar

La DFTvc produce un gran impacto en los pacientes que la padecen y en aquellos que los cuidan. Las alteraciones conductuales y cognitivas durante las fases pre y pos-diagnóstica de la enfermedad repercuten en diversas áreas de la vida que incluyen 1- ruptura de las relaciones familiares y de amistad, 2- divorcio, 3- bajo rendimiento laboral y pérdida del empleo 4- pérdida asociada de ingresos, seguro médico y pensión, 5- desinhibición en la esfera sexual, 6- gastos o juego excesivo, 7- devastación financiera debido a malas decisiones empresariales y 8- accidentes trágicos. La pérdida progresiva de la empatía y habilidad para vincularse emocionalmente produce un aumento en el aislamiento social de los pacientes y un daño en sus relaciones cercanas. Esta enfermedad resulta una tremenda carga para los cuidadores, habitualmente familiares, quienes llegan a describir la tarea como “extenuante”. En un estudio de Focus Group (2022), la pareja de un paciente refiere “ellos simplemente no entienden lo que atravesamos” [8]; mientras que otra aclara: “siento que perdí a mi compañera y ahora soy solo un cuidador” [9]. Respecto al ámbito económico, una encuesta realizada a cuidadores de pacientes con DFTvc, devela una reduc-

ción en los ingresos en el hogar, un deterioro en la salud de los cuidadores y un aumento en los costos relacionados con la salud de los pacientes, siendo aproximadamente el doble en comparación con pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA). Esto se debe a los cuidados especiales que estos pacientes requieren, así como a la temprana aparición de la enfermedad, e incluyen costos directos del tratamiento y aquellos relacionados con la disminución de las horas de trabajo del paciente y su cuidador [10]. Se define como stress del cuidador, a los efectos que esta enfermedad produce en ellos en el mediano y largo plazo. Los cuidadores desarrollan signos de depresión y sensación de soledad durante años [11]. La mayoría de los cuidadores, luego de finalizado su trabajo, experimentan una sensación de alivio [12]. En referencia a los recursos que cuentan los familiares de los pacientes con DFTvc durante y finalizada la enfermedad, es pertinente señalar la importancia de los sistemas de sostén expuesta por las Guías del Proyecto de Consenso Nacional para la Atención Paliativa de Calidad de los Estados Unidos. Se destaca el rol de los grupos de apoyo compuestos por otros cuidadores, la evaluación y asistencia psicológica profesional y la red de contención social de cada individuo, puesto que ayuda a los cuidadores a manejar el dolor emocional, y adaptarse a una vida sin su ser querido [13].

DLFTvc esporádica y familiar

La mayoría de los pacientes con DFTvc presentan un trastorno de naturaleza esporádica (e-DFTvc), sin antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa ni mutación identificable en aquellos genes asociados a la DFTvc. Se desconocen los mecanismos subyacentes a la e-DFTvc y constituyen un tema de investigación. Entre un 20 al 40% de los pacientes con DFTvc tienen un patrón de herencia familiar autosómica dominante (AD),

denominado DFT familiar (f-DFTvc [14]. Las mutaciones asociadas a la f-DFTvc ocurren en los siguientes genes: 1- gen de la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) [15], 2- gen de la progranulina (GRN) [16] y 3- gen del marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9 (C9orf72) [17-18]. Constituyen los tres grandes genes de la DFTvc y representan al menos el 50% de las f-DFTvc. La penetrancia es mayor al 95% para MAPT y del 70% al 90% para GRN y C9orf72 [19]. Existen similitudes clínicas, psiquiátricas y de neuroimágenes en la DFTvc familiar y esporádica. Se describen mutaciones en más de una docena de otros genes en la f-DFTvc y cada año parece descubrirse otro nuevo gen [19]. En referencia a las características clínicas, los pacientes con e-DFTvc obtuvieron puntajes elevados en el Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q) ($p=0.0183$), lo que indica una mayor frecuencia de síntomas psiquiátricos, como depresión e irritabilidad. La f-DFTvc suele manifestarse a una edad más temprana que la e-DFTvc, con una edad promedio de inicio a los 59 años frente a 63 años, respectivamente. Este inicio más temprano podría reflejar una mayor agresividad de la patología mediada por tau en portadores de mutaciones en MAPT. La caracterización longitudinal de la e-DFTvc y la f-DFTvc resulta clave para comprender esta enfermedad [20].

Criterios de diagnóstico

Neary D. (1998) establece los criterios de diagnóstico de la DFTvc [21]. Posteriormente, Rascovsky K (2011) actualiza dichos criterios, denominados “Criterios de consenso internacional para la DFTvc”, utilizados en la práctica y en la investigación clínica, debido a su relativa simplicidad y aplicabilidad. Al establecer estos criterios, se logró contar con una herramienta con sensibilidad y especificidad adecuadas para la DFTvc [22].

Tabla I. Criterios de consenso internacional para la DFTvc. (Rascovsky K, Hodges JR y Knopman D.) (2011) [22].

I Enfermedad neurodegenerativa

Para cumplir los criterios de la DFTvc deben estar presentes los siguientes síntomas: Deterioro cognitivo paulatino y/o alteraciones en la conducta según la observación o la historia clínica (según lo proporcionado por un informante)

II Posible DFTvc

Deben estar presentes tres de los siguientes síntomas conductuales/cognitivos de manera persistentes o recurrentes, en lugar de eventos únicos o aislados:

A Desinhibición conductual temprana (debe estar presente uno de los siguientes síntomas [A1-A3]):

- A1 Comportamiento socialmente inapropiado
- A2 Pérdida de modales o decoro
- A3 Acciones impulsivas, precipitadas o descuidadas

B Apatía o inercia tempranas (debe estar presente uno de los siguientes síntomas [B1-B2]):

- B1 Apatía
- B2 Inercia

C Pérdida temprana de simpatía o empatía (debe estar presente uno de los siguientes síntomas [C1-C2]):

- C1 Respuesta disminuida a las necesidades y sentimientos de otras personas
- C2 Reducción del interés social, interrelación o calidez personal

D Comportamiento perseverante, estereotipado o compulsivo/ritualista temprano (debe estar presente uno de los siguientes síntomas [D1-D3]):

- D1 Movimientos repetitivos simples
- D2 Comportamiento complejo, compulsivo o ritualista
- D3 Estereotipia del habla

E Hiperoralidad y cambios en la dieta (debe estar presente uno de los siguientes síntomas [E1-E3]):

- E1 Preferencias alimentarias alteradas
- E2 Atracciones, aumento del consumo de alcohol o cigarrillos
- E3 Exploración oral o consumo de objetos no comestibles

F Perfil neuropsicológico: déficits ejecutivos/generativos con relativa conservación de la memoria y de las funciones viso-espaciales (deben estar presentes todos los siguientes síntomas [F1-F3]):

- F1 Déficits en tareas ejecutivas
- F2 Conservación relativa de la memoria episódica
- F3 Conservación relativa de las habilidades viso-espaciales

III Probable DFTvc

Para cumplir con los criterios deben estar presentes todos los siguientes síntomas (A-C):

A Cumple los criterios para posible DFTvc

B Presenta un deterioro funcional significativo (según el informe del cuidador o como lo evidencia la escala de Calificación Clínica de la Demencia o las puntuaciones del Cuestionario de Actividades Funcionales)

C Estudios de neuro-imágenes compatibles con DFTvc (debe estar presente uno de los siguientes [C1-C2])

C1 Atrofia temporal frontal y/o anterior en la RMN o la TC

C2 Hipoperfusión o hipometabolismo fronto/temporal y/o anterior en la PET TC o la SPECT

IV DFTvc con patología definida de degeneración lobar fronto-temporal (DLFT)

El criterio A y el criterio B o C deben estar presentes para cumplir los criterios:

A Cumple los criterios de DFTvc posible o probable

B Evidencia histopatológica de FTLD en la biopsia o en la necropsia

C Presencia de una mutación patogénica conocida

V Criterios de exclusión para DFTvc

Los criterios A y B deben responderse negativamente para cualquier diagnóstico de DFTvc; el criterio C puede ser positivo para posible DFTvc pero debe ser negativo para probable DFTvc

A El patrón de déficits se explica mejor por otros trastornos no degenerativos del sistema nervioso

B La alteración del comportamiento se explica mejor por un cuadro psiquiátrico

C Biomarcadores fuertemente indicativos de enfermedad de Alzheimer u otro proceso neurodegenerativo

TC: tomografía computarizada; RMN: resonancia magnética; PET TC: tomografía por emisión de positrones; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único; “temprano” implica los síntomas dentro de los primeros 3 años de evolución

Proteinopatías y DLFT

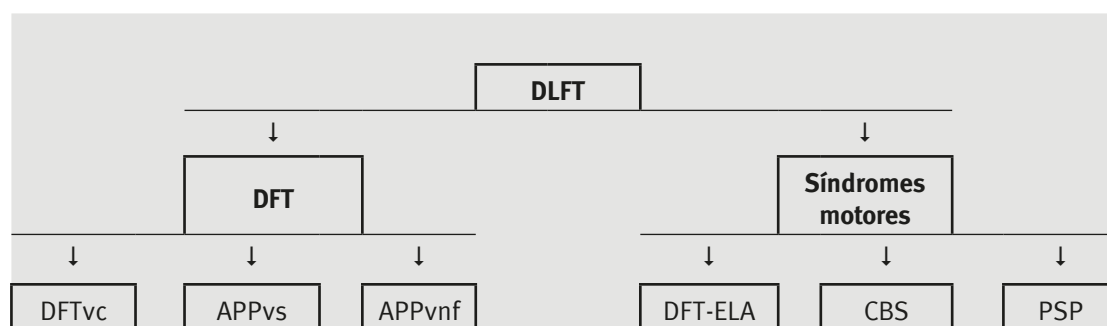
Los estudios de neuroimágenes, histopatológicos y genéticos, han permitido dilucidar las alteraciones subyacentes en la DLFT. La atrofia observada se debe a un proceso neurodegenerativo que resulta de una anormal acumulación de proteínas intracelulares (proteinopatías), cuyas manifestaciones clínicas dependerán de la localización predominante de dicho depósito. Un cuadro inicialmente caracterizado por alteraciones conductuales (DFTvc) puede, en el transcurso evolutivo de la enfermedad, asociar sintomatología cognitiva y/o del len-

guaje [23]. La DLFT presenta superposición clínica y neuropatológica con otros cuadros degenerativos predominantemente motores: 1- degeneración corticobasal (DCB), 2-parálisis supranuclear progresiva (PSP) y 3- Esclerosis lateral amiotrófica (ELA). La DCB se debe a la anormal acumulación de la proteína tau 4R y se caracteriza clínicamente por parkinsonismo asimétrico, apraxia, mioclonías, distonía y síndrome del miembro alienado. La PSP también se debe a una anormal acumulación de la proteína tau 4R y se caracteriza por compromiso de la mirada conjugada en el sentido

del eje vertical fundamentalmente hacia abajo (Parinaud), distonía axial, trastornos posturales, bradicinesia, rigidez y caídas a repetición [24]. La ELA afecta la neurona motora superior (espasticidad) y la neurona motora inferior (debilidad, fasciculaciones y amiotrofia). En el 20% de los pacientes con ELA, se cumplen criterios diagnósticos de DFTvc. Los pacientes con DFTvc asociados a ELA manifiestan síntomas psicóticos en mayor medida que los pacientes con DFTvc no asociados a ELA. La DLFT puede subdividirse acorde al tipo de proteína anormal acumulada: 1-Tau, 2-TDP-43 y 3-FUS. En el 50% de los pacientes con DLFT, los depósitos corresponden a proteína

tau hiperfosforilada (DLFT-tau). Se conocen dos isoformas de la proteína tau hiperfosforilada (3R y 4R). La DLFT-Tau se subdivide así en 3R, 4R y 3R/4R. En el 40% de los pacientes con DLFT, los depósitos corresponden a proteína TDP-43 y pueden subdividirse en 4 tipos diferentes según la presencia de 1- inclusiones citoplásmicas neuronales (NCI), 2- inclusiones neuronales intranucleares, 3- neuritis distróficas o 4-inclusiones citoplasmáticas gliales. La proteína de unión al sarcoma (FUS) constituye una proteína de unión de ADN y ARN, multifuncional, que comparte acciones con TDP-43. El gen que codifica la proteína FUS se localiza en el cromosoma 16 [25].

Fig.3. Esquema de clasificación de la DLFT.



Metodología de estudio de pacientes con DFTvc

Aproximadamente un 40 % de los pacientes con DFTvc requirieron más de 1 año para establecer el diagnóstico, 60 % de ellos fueron evaluados por tres o más médicos y 80 % de ellos requirieron tres o más consultas previas al diagnóstico [26]. En el 20% de los pacientes, al comienzo del cuadro clínico suele confundirse con una depresión u otra afección psiquiátrica, por lo cual el diagnóstico de la DFTvc resulta una odisea. Se recomiendan estudios de laboratorio, test neuropsicológicos y estudios de neuro-imágenes estructurales y/o funcionales, al momento de evaluar pacientes con deterioro cognitivo paulatino. Se desarrollarán conceptos relacionados con la metodología de estudio de pacientes con DFTvc [27].

Características clínicas

Todo paciente que consulta por un cuadro progresivo de 1-desinhibición conductual, 2-apatía o inercia; 3-pérdida de simpatía o empatía; 4-comportamiento perseverante, estereotipado o compulsivo; 5-hiperoralidad y/o cambios en la dieta, deberá sospecharse una DFTvc [28]. Se debe entrevistar a los familiares por separado para evocar con más detalle, características que a menudo son difíciles de discutir en presencia del paciente. Los cambios insidiosos en la personalidad, la conducta interpersonal y la modulación emocional caracterizan a la DFTvc, e indican la desintegración progresiva de los circuitos neuronales involucrados en la cognición social, la motivación y la toma de decisiones. La apatía es común de ver y se manifiesta como inercia, falta de interés en pa-

satiempos previos y aislamiento social progresivo. La desinhibición a menudo coexiste con la apatía, produciendo acciones impulsivas que conducen a un gasto excesivo, comentarios fuera de lugar o sexualmente inapropiados, y una variedad de comportamientos socialmente embarazosos. La ludopatía o la hiperreligiosidad pueden ser síntomas de comienzo de la enfermedad. Se observan comportamientos estereotipados y una tendencia a repetir frases, historias o chistes (perseveración). Los pacientes a menudo carecen de empatía y exhiben una reacción de duelo inapropiadamente baja. Se observa rigidez mental y dificultad para adaptarse a nuevas rutinas. Es frecuente hallar embotamiento afectivo y bloqueo en la expresión emocional. Algunos pacientes manifiestan elevación del estado de ánimo (hipomanía) con agitación, desinhibición e irritabilidad, frecuentes en etapas avanzadas de la enfermedad [29]. Algunos pacientes con DFTvc desarrollan un síndrome de Klüver-Bucy, caracterizado por 1-aplanamiento afectivo, 2-hipersexualidad e 3-hiperoralidad, presentes a lo largo de toda la enfermedad. Los cambios en la alimentación, como alteración en la saciedad, cambios en las preferencias hacia alimentos dulces y desregulación en la ingesta alimentaria, son comunes y se relacionarían con alteraciones en el hipotálamo, cruciales para coordinar las necesidades metabólicas y de la alimentación. Los síntomas psicóticos como ideaciones paranoides, alucinaciones y delirios son raros en la DFT, excepto en pacientes con enfermedades de las neuronas motoras (ELA) asociada y en pacientes con FTL-D-FUS de inicio juvenil [30]. La apatía resulta más prominente en la DFTvc de inicio tardío. Muchas de las características clínicas halladas en la DFTvc pueden observarse en otras demencias, generando dificultad en el diagnóstico. La discapacidad en la vida cotidiana es pronunciada, mostrando un deterioro temprano; sin embargo, muchos pacientes en las pruebas neuropsicológicas formales pueden obtener resultados dentro de estándares normales. La presencia de déficits severos de memoria episódica, característicos en la EA, sirven

como un criterio de exclusión para el diagnóstico clínico de DFTvc, pudiendo asociarse entonces los déficits iniciales de memoria a un aprendizaje desatento o desorganizado más que a un defecto en la consolidación de la memoria mediada por el hipocampo. En aquellos pacientes que manifiestan alucinaciones y/o delirios, se puede considerar una asociación genética poco frecuente de DFTvc asociada a C9orf72 [31]. Al comienzo, la falta de percepción por parte del paciente (anosognosia) de los síntomas cognitivos y/o conductuales, puede orientar erróneamente a una EA, sin embargo, una diferencia notable en los pacientes con DFTvc es la falta de participación emocional adecuada durante la evaluación clínica y el procedimiento diagnóstico [32].

Sangre/Orina

Los pacientes con DFTvc no evidencian alteraciones en los estudios de laboratorio de sangre u orina. Se hallaron biomarcadores plasmáticos sensibles y específicos para la EA que permiten diferenciarla de la DFTvc [33-34] al igual que la proteína tau fosforilada plasmática (p-tau181) y (p-tau 217) [35]. El elevado costo de estos estudios, limita su empleo de rutina. En un futuro estos biomarcadores podrán ser utilizados para certificar o refutar la EA y la DLFT, constituyendo un importante avance en el diagnóstico, reduciendo la necesidad de pruebas diagnósticas onerosas (cuantificación de proteína amiloide y tau en LCR o PET TC FDG). La cadena ligera de neurofilamentos (Nfl) constituye un marcador sensible de neurodegeneración, y puede ser de utilidad, al momento de diferenciar una enfermedad neurodegenerativa de un trastorno psiquiátrico en pacientes con una presentación similar a la de la DFTvc [36,37].

Análisis de LCR

No existen marcadores de LCR identificados que sean sensibles o específicos para la DLFT. El desarrollo de marcadores para la

DLFT-tau y la proteína de unión al ADN 43 (TDP-43) de respuesta transactiva de la DLFT es un tema de investigación en la actualidad. Los niveles de proteína tau fosforilada en el LCR son útiles para diferenciar la EA de la DLFT como causa de la DFTvc. En los próximos años, el rol de las pruebas de LCR en pacientes con cuadros clínicos de presentación similar a la DFTvc será de utilidad para descartar la EA e investigar procesos infecciosos, inmunomediados, inflamatorios y/o paraneoplásicos asociados [38].

Evaluación neuropsicológica

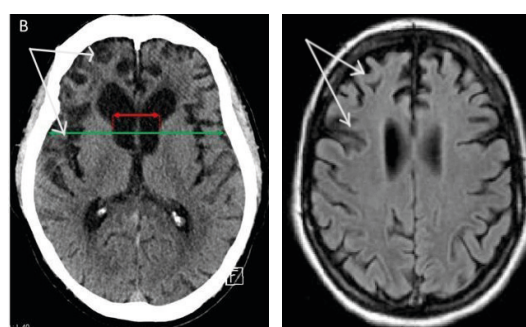
La evaluación neuropsicológica comprende una batería de pruebas que evalúan múltiples dominios cognitivos primarios: 1-atención/concentración, 2-funciones ejecutivas, 3-aprendizaje/memoria, 4-lenguaje y 5-funciones viso-espaciales. En pacientes con DFTvc, el perfil cognitivo muestra compromiso de la atención/concentración, funciones ejecutivas y del lenguaje con preservación de la memoria y de las funciones viso-espaciales [39]. En la DFTvc, se observa afectación de la cognición social con deterioro del reconocimiento de las emociones y la empatía [40]. Se han desarrollado cuestionarios que permitan objetivar un deterioro de la cognición social en pacientes con DFTvc; sin embargo, estos cuestionarios rara vez se incluyen en las baterías neuropsicológicas utilizadas en la práctica clínica [41]. La evaluación neuropsicológica estándar puede arrojar resultados dentro de límites normales en pacientes en fase precoz. Si bien la memoria suele estar preservada, existen casos de pacientes con DFTvc esporádica o familiar con compromiso de las funciones de memoria. En pacientes con formas atípicas de EA o enfermedad por cuerpos de Lewy (LBD), puede observarse un compromiso en el perfil neuropsicológico similar a la DFTvc por lo cual un “perfil de deterioro típico de DFTvc” en pruebas neuropsicológicas no excluye otra etiología [42].

Neuroimágenes estructurales

La existencia y topografía de la retracción cortical en la TC o la RMN se correlacionan con el grado de atrofia y brindan información diagnóstica. El grado de atrofia de los lóbulos frontal y/o temporal, habitualmente focal y asimétrica, respalda la sospecha clínica de DFTvc (Fig. 4). En fase incipiente del proceso neurodegenerativo, puede coexistir el cuadro clínico en ausencia de atrofia cortical. Existen formas atípicas de EA que pueden presentarse como un síndrome disejecutivo con atrofia frontal y/o temporal asociado. Extensas lesiones tumorales (gliomas) con compromiso fronto-basal y/o temporo-polar, pueden simular una DFTvc [43].

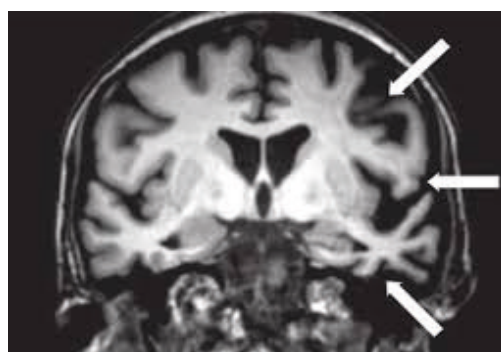
En la fig. 4 (A, B, C), se visualiza una marcada retracción (atrofia) cortical frontal y temporal bilateral a predominio del hemisferio cerebral derecho (flechas blancas), características de la DFTvc.

Fig. 4.



A. TC de cerebro s/cont.

B. RMN axial T1 s/cont



C. RMN coronal T1 s/cont.

Neuroimágenes funcionales

La tomografía por emisión de positrones con desoxiglucosa marcada con flúor-18 (PET TC FDG) puede ayudar a diferenciar la EA de la DFTvc. al mostrar diferencias de ubicación de las zonas hipometabólicas [39-40-41]. En la EA, estas áreas se encuentran en la corteza de asociación ténporo-parietal posterior y la corteza cingular posterior; en la DFTvc, se encuentran en las regiones anteriores de los lóbulos frontales, la corteza temporal anterior y la corteza cingular anterior (fig. 5 y 6). Aunque se ha demostrado la utilidad clínica y de investigación del PET TC con FDG en la DFTvc, los hallazgos no son 100% sensibles o específicos para un trastorno del espectro DLFT [39-41]. Un PET TC con ligando para proteína amiloide, identifica a individuos con depósitos de amiloide en el cerebro y puede utilizarse para diferenciar la EA subyacente de otros trastornos degenerativos en pacientes con una presentación similar a la DFTvc [42]. A pesar del entusiasmo inicial, los datos disponibles en la actualidad no respaldan el uso de PET TC con ligando para proteína tau para diferenciar una taupatía de una no taupatía, en pacientes con un trastorno subyacente del espectro de la DFT [43]. El trazador 18F-MK-6240 ha mostrado potencial para unirse a la proteína tau en la DFTvc, especialmente en portadores de mutaciones MAPT, que se espera que muestren una patología tau significativa [44]. El trazador 18F-PI-2620 también ha sido investigado, mostrando patrones de unión heterogéneos y de baja intensidad en pacientes con sospecha de DLFT, lo que indica que su utilidad fuera del continuo de la EA necesita más investigación [45]. El trazador F-PM-PBB3 ha demostrado reactividad con depósitos de tau en DLFT en estudios clínicos. Este trazador podría facilitar la identificación basada en la neuropatología de fenotipos clínicos diversos de DLFT [46]. Por lo expuesto, aunque existen varios trazadores de PET TC para tau que se están investigando en el contexto de la DFTvc, su aplicación clínica

aún está en desarrollo y se requiere más investigación para establecer su utilidad en el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad [47].

Pruebas genéticas

La solicitud de pruebas genéticas para la detección de mutaciones genéticas conocidas asociadas con la DLFT son razonables en pacientes con DFTvc y antecedentes familiares positivos de demencia, parkinsonismo o ELA, en particular en aquellos con un patrón de herencia autosómico dominante (AD). Inicialmente, las pruebas genéticas dirigidas a un solo gen o algunos genes eran la norma, aunque onerosas, si los resultados iniciales eran negativos. En la actualidad, disponemos de paneles genéticos que analizan varios de los genes asociados a la DLFT, a un costo accesible. Es conveniente realizar un asesoramiento genético adecuado al paciente y su familia antes y después de realizado el estudio genético [48]. Se identificó la TDP-43 como la proteína patológica en la mayoría de los subtipos clínicos y patológicos de DLFT, y en la mayoría de los casos asociados a ELA. Las mutaciones en el gen progranulina (GRN) constituyen la causa más frecuente de fDFTvc, identificada hasta el momento y representa entre 20-25% de los casos. Todas las mutaciones patógenas en este gen producen alelos nulos que reducen la progranulina funcional, originando la enfermedad. El gen GRN se ubica en el cromosoma 17, y esta mutación explica la gran mayoría de los casos de DFT ligada al cromosoma 17. La situación resulta desafiante, cuando el médico encuentra un paciente con DFTvc sin antecedentes familiares convincentes de un patrón de herencia AD. Puede suceder de identificar una mutación en un caso de DFTvc, presuntamente esporádico. La decisión de solicitar un estudio genético en pacientes con e-DFTvc dependerá de cada caso en particular, reconociendo que la positividad de la prueba es baja. El 20% de los casos de DFT se debe a una mutación genética, y el 40% de los casos de DFT tiene antecedentes familiares de demencia, enfermedad psiquiátrica o

Fig 5: PET TC c/FDG normal, deterioro cognitivo leve, EA y DFT

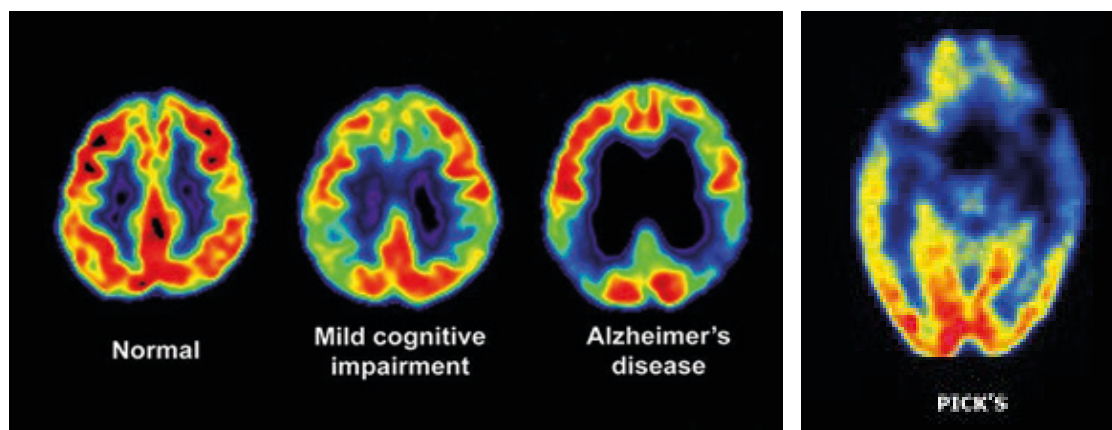
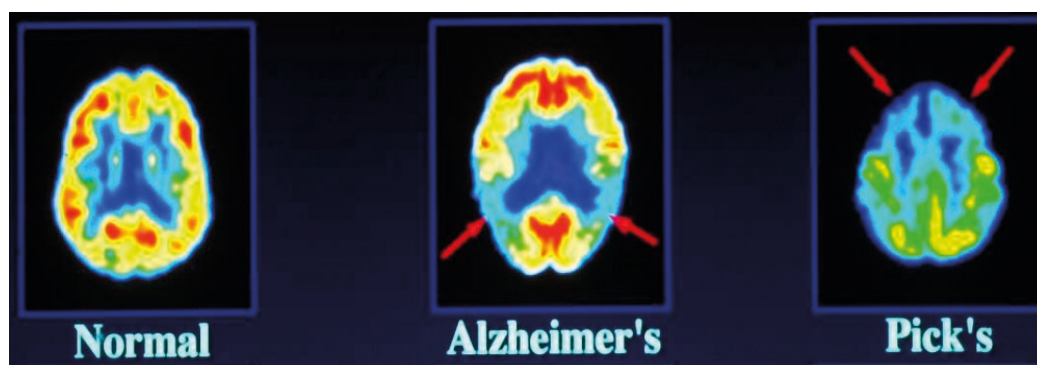


Fig 6. PET TC con FDG normal, EA y DFT.



síntomas motores, aunque sin un patrón claro de herencia. La mayoría de las causas genéticas son heredadas de manera AD, con penetrancia y expresividad variable, dependiendo del gen. A continuación, desarrollaremos brevemente las mutaciones más relevantes: 1- **MAPT**: gen que codifica para la proteína tau, la cual desempeña un papel esencial en el ensamblaje de los monómeros de tubulina en microtúbulos. Estos microtúbulos son fundamentales para mantener la forma celular, servir como vías para el transporte axonal y conectar los microtúbulos con otras proteínas. La capacidad reducida de tau para interactuar con los microtúbulos surge como el efecto principal más probable en las mutaciones de la DFTP-17. Esto lleva a la acumulación de tau en el citoplasma de las neuronas y produce su hiperfosforilación. En adelante, la proteína tau hiperfosforilada se ensambla en filamentos anormales. Aunque la muerte de

las células nerviosas no parece producirse a través de un mecanismo de apoptosis, el paso de una forma soluble de tau a una forma insoluble y filamentosa es central en el proceso neurodegenerativo en la DFTP-17 MAPT; 2- **Progranulina**: una mutación en el gen GRN del cromosoma 17 reduce el 20% de la progranulina circulante, la cual participa en procesos de reparación tisular, uniéndose a receptores para TNF. Esta alteración resulta en disfunción lisosómica e inflamación neuronal; 3- **C9orf72**: ocurre una repetición de hexanucleótidos que genera inclusiones citoplasmáticas gliales y neuronales de TDP-43, una proteína nuclear que desempeña un papel clave en la regulación del empalme de ADN y ARN; 4- **FUS**: gen que codifica para una proteína nuclear homónima, la cual se acumula de manera anómala en el citoplasma debido a mutaciones genéticas. Se están desarrollando ensayos clínicos diseñados

para alterar la fisiopatología en algunos de los genes asociados con f-DLFT. Existen paneles genéticos aprobados por las Enmiendas para la Mejora de los Laboratorios Clínicos (CLIA) en los cuales se evalúan muchos de los genes asociados con la DLFT (incluidas otras mutaciones menos frecuentes tales como: VCP, CHMP2B, TARDBP, SQSTM1, UBQLN2, TBK, TREM2, y CHCHD10), cuyos costos resultan accesibles. Se desarrollan ensayos clínicos diseñados para alterar la fisiopatología en algunos de los genes asociados con f-DLFT [49].

Neuropatología

El término DLFT se refiere al espectro de entidades histopatológicas que pueden manifestarse como DFTvc y síndromes relacionados. Los síndromes clínicos de la DFT están asociados con cambios macroscópicos caracterizados por atrofia de los lóbulos frontal (prefrontal) y temporal (témpero-polar) (Fig. 7) y cambios microscópicos marcados por gliosis, microvacuolizaciones, pérdida sináptica y neuronal (Fig. 8). Estos cambios macro y microscópicos no son específicos para las variantes clínicas de la DLFT. La inmuno-histoquímica es útil para identificar los agregados moleculares específicos de proteínas en la DLFT. Casi todos los casos de DFT muestran inmunotinción positiva para uno de tres principales grupos proteicos: **Tau** (40%-45%); **Proteína 43 de unión al ADN TAR (TDP-43)** (40%-45%) y **Fused in Sarcoma (FUS)** (5%) y una pequeña minoría de casos (5%) presenta patologías

alternativas. Estos agregados proteicos tienen una morfología distinta y una predilección por regiones anatómicas específicas, capas corticales, células neuronales y gliales. La atrofia en la DFT sigue un patrón progresivo, en correlación con la severidad y duración de la enfermedad, acorde a diferentes etapas: 1: Se inicia en la corteza frontal anterior y el hipocampo; 2: Se extiende a la circunvolución órbito-frontal, los núcleos de la base y el lóbulo temporal; 3: Progresión de la atrofia frontal y temporal con afectación de la sustancia blanca; 4: Atrofia severa en las regiones fronto-temporales, núcleos de la base y tálamo [50].

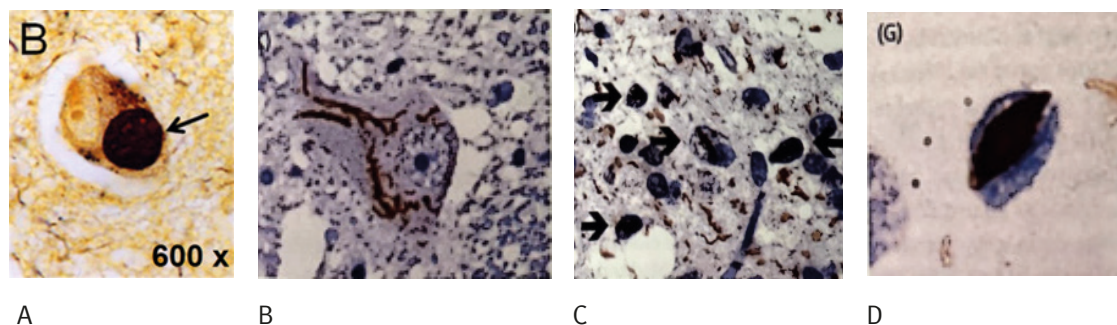
Biomarcadores en la DFTvc

Se denomina biomarcador a toda evidencia mensurable de un fenómeno biológico. Se reconocen diversos biomarcadores en procesos neurodegenerativos y constituyen una medida objetiva del proceso neurobiológico subyacente. En la DFTvc la retracción cortical evaluada mediante estudios de RM constituye un biomarcador fiable, caracterizado por una atrofia fronto-temporal bilateral asimétrica, mayor a lo esperado para la edad y progresiva. Los síntomas surgen en virtud de la disfunción sináptica de las neuronas comprometidas, inicialmente no visibles en estudios de RM de cerebro, por lo cual la atrofia es un buen biomarcador, pero tardío. Así, un paciente puede presentar sintomatología de DFTvc en ausencia de atrofia en la RM de cerebro. Los estudios de PET TC con FDG pueden evidenciar hipometabolismo

Fig.7. DFT. Macroscopía. Configuración externa. Atrofia cortical prefrontal y témpero-polar.



Fig 8. DFT. Histopatología



A. Cuerpos de inclusión de Pick, (flecha negra) con tinción argéntica. B. Inclusiones citoplasmáticas en neuronas motoras espinales. C. Neuritas distróficas e inclusiones intranucleares lentiformes. D. Inclusiones intraneuronales en mutaciones del gen progranulina

en áreas corticales sin atrofia en la RM. Este hallazgo implica el depósito de proteína anómala con disfunción sináptica e hipometabolismo consecuente. Sin embargo, los hallazgos de RM y PET cerebral son insuficientes para el diagnóstico de certeza y no descartan una fenocopia, entendiéndose a ésta como aquellos otros cuadros neurodegenerativos que simulan la DFTvc, como la variante frontal de la EA, que al inicio manifiestan síntomas conductuales (apatía) y posteriormente compromiso de la memoria. [51]

Neurotransmisores en la DFTvc

Se observa un compromiso de varios sistemas de neurotransmisores, lo que contribuye a los síntomas clínicos característicos a saber: **1. Sistema dopaminérgico:** Se observa una disfunción del sistema dopaminérgico, en la vía meso-cortico-límbica. La reducción de la dopamina (DA) en la corteza prefrontal y el estriado está relacionada con la apatía, la desinhibición y la impulsividad. Estudios de neuroimágenes, muestran una disminución en la captación de transportadores de DA en el estriado. **2. Sistema serotoninérgico:** La disminución de la serotonina en la corteza prefrontal y la amígdala contribuye a la disregulación emocional, la agresividad y la impulsividad. Se ha encontrado una reducción en los receptores 5-HT_{2A} en la corteza frontal, que justifica el deterioro con-

ductual. **3. Sistema glutamatérgico:** La disfunción glutamatérgica, particularmente una alteración en los receptores NMDA en la corteza prefrontal y el hipocampo, estaría implicada en la progresión neurodegenerativa y los síntomas cognitivos. La excitotoxicidad mediada por glutamato contribuye a la muerte neuronal en la DFTvc. **4. Sistema GABAérgico:** Se observa una disminución de la neurotransmisión inhibitoria mediada por GABA, que contribuye a la desinhibición y la conducta impulsiva. La reducción en la actividad GABAérgica en la corteza fronto-orbitaria y la amígdala se asocia con alteraciones en la conducta. **5. Sistema colinérgico:** En la DFTvc, a diferencia de la EA, el sistema colinérgico no está comprometido. Estos hallazgos sugieren diversas estrategias de tratamiento: 1- ISRS (desinhibición, agresividad e impulsividad), 2- agentes GABAérgicos (síntomas conductuales) y 3- fármacos dopaminérgicos (apatía severa) [52-53].

TRATAMIENTO

El tratamiento de la DFTvc constituye un desafío. Deben considerarse estrategias de tratamiento farmacológicas y no farmacológicas, teniendo en cuenta que la evidencia que respalda cualquiera de estos enfoques es limitada. No existe un tratamiento específico que lentifique, detenga o revierta la enfermedad. Se trata en consecuencia del manejo de los síntomas,

en un intento de mejorar la calidad de vida de los pacientes. El manejo de la DFTvc debe ser personalizado, considerando las necesidades específicas en cada paciente y contando con un equipo multidisciplinario que incluya neurólogos, psiquiatras, terapeutas ocupacionales y psicólogos.

Tratamiento no farmacológico

Las manifestaciones iniciales de la DFTvc se caracterizan por cambios en la personalidad, comportamiento social y un deterioro cognitivo paulatino a los cuales debe dirigirse el abordaje sintomatológico. El perfil cognitivo de los pacientes con DFTvc se manifiesta por 1- fallas en las funciones ejecutivas, 2- dificultades en la atención selectiva y control inhibitorio, 3- cambios de tareas y planificación, 4- toma de decisiones y 5- organización [54]. El establecimiento de un vínculo estable con el entorno familiar ayuda al paciente. El tratamiento no farmacológico de la DFTvc se basa en estrategias ambientales y terapias que involucren activamente a los cuidadores, fomentando la creación de hábitos y rutinas básicas en las tareas cotidianas. Se debe establecer una terapia cognitivo-conductual, orientada a manejar los cambios de comportamiento mediante la reestructuración cognitiva y la adaptación del entorno. Es fundamental restringir el acceso a objetos problemáticos (tarjetas de crédito, correo, llaves de automóvil) o modificar las salidas públicas para minimizar interacciones inapropiadas. La adecuación de horarios y actividades permite evitar situaciones conflictivas, ajustándose a las preferencias del paciente. La estimulación cognitiva, a través de ejercicios de memoria, actividades de reminiscencia y señalización en el hogar, favorece la orientación y la autonomía. En este marco, la terapia ocupacional promueve la participación en actividades placenteras, como hobbies, manualidades, juegos y lectura. El enriquecimiento sensorial mediante el arte y la musicoterapia contribuye a mejorar el estado de ánimo y la expresividad. Respecto a la actividad física,

el ejercicio, incluyendo la terapia acuática, ha demostrado reducir los síntomas conductuales y mejorar la coordinación, en pacientes con alteraciones motoras. La educación y el apoyo a los cuidadores, formales o informales, resultan esenciales para comprender y gestionar la enfermedad, proporcionando herramientas prácticas y apoyo emocional [55].

Tratamientos farmacológicos

Cuando las estrategias de tratamiento no farmacológico no logran mitigar los síntomas disruptivos de la DFTvc y ponen en riesgo de vida al paciente y su entorno cercano, se debe recurrir a la terapia farmacológica. En la actualidad, no existen drogas aprobadas por la FDA (EE. UU.) para el tratamiento de la DFTvc. El tratamiento en consecuencia es sintomático y deben considerarse los efectos esperados y adversos de cada droga.

Antidepresivos: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) resultan útiles para controlar una variedad de síntomas conductuales, como desinhibición, compulsividad y depresión. Sin embargo, la evidencia que apoya la utilización de ISRS se basa en reportes observacionales en lugar de ensayos clínicos controlados. Se ha reportado la utilidad del citalopram, en dosis de 40 mg/día [56]. Similares resultados se obtuvieron con sertralina, en dosis entre 50 a 100 mg/día [57]. La paroxetina, en dosis de 20 mg/día resulta efectiva, siendo las dosis mayores (40 mg/día) contraproducentes debido al efecto anticolinérgico [58-59]. La trazodona, en dosis de 300 mg/día permite el control de los trastornos alimentarios, agitación, irritabilidad y depresión, aunque en dosis bajas de 50 a 100 mg/día, resultó efectiva en el manejo sintomático del insomnio [60]. Debe diferenciarse depresión de apatía y considerar la dificultad en el manejo de este último síntoma, el cual puede responder a sertralina en dosis de 50 a 100 mg/día y/o bupropión 150 a 300 mg/día.

Antipsicóticos: Prescribir drogas antipsicóticas conlleva un elevado riesgo de mortalidad en pacientes con demencia, siendo el riesgo elevado con haloperidol, risperidona y olanzapina, aunque ciertamente menor con la quetiapina [61]. Las drogas antipsicóticas permiten el control de los síntomas psicóticos y de agitación. Debe controlarse en el manejo ambulatorio, el riesgo de desarrollar efectos adversos extrapiramidales y el manejo consecuente. En 2023, la FDA aprueba brexpiprazol, un agente antipsicótico atípico con efecto dopaminérgico multifuncional, sobre los síntomas de agitación y agresividad en la EA, actuando como agonista parcial del receptor dopaminérgico D2 y D3, serotonina 5HT1A y 5HT2A y alfa 1 adrenérgicos, demostrando tener ventajas sobre otros antipsicóticos atípicos, al demostrar un riesgo relativamente bajo en provocar caídas, sedación y síntomas extrapiramidales [62]. La pimavanserina constituye una nueva droga antipsicótica atípica, con un perfil farmacodinámico diferente, con efecto antagonista de los receptores de la serotonina 5HT2A y 5HT2C, sin afinidad de unión a los RD2 y aprobada para el control de los síntomas psicóticos (alucinaciones y delirios) en la demencia asociada a enfermedad de Parkinson. No existe suficiente evidencia respecto a su eficacia en el tratamiento de la psicosis asociada a otras formas de demencia [63].

Anticonvulsivantes: Algunas drogas anti-epilépticas han demostrado efecto modulador y estabilizante del estado de ánimo. Se han utilizado ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina y topiramato. Se emplean para tratar los síntomas conductuales de la DFTvc, particularmente la agitación, con una eficacia limitada. Se conocen informes que reportan beneficios clínicos en pacientes con agitación (ácido valproico), hiperoralidad (topiramato) o hipersexualidad (carbamazepina). El valproato reduce la fosforilación de tau a través de las vías de señalización de la quinasa dependiente de ciclina 5 y la quinasa 3 de la glucógeno-sintetasa.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa y memantina: No han demostrado eficacia clínica en el manejo sintomático de la DFTvc, e incluso se ha descrito un mayor deterioro cognitivo con la memantina [64].

NUEVAS TERAPIAS

Se están desarrollando ensayos clínicos con fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas implicadas en la patogenia de la DLFT. Estos tratamientos aún no disponibles, representan una esperanza para el futuro. Dichos estudios se centran en el desarrollo de fármacos que puedan modificar el curso biológico de la enfermedad, dirigidos a las proteínas patológicas implicadas, como la tau y la TDP-43, o al abordar mutaciones genéticas específicas como C9orf72, GRN y MAPT [65]. Los ensayos clínicos en curso incluyen el uso de inhibidores de la fosforilación de tau, inhibidores de la agregación de tau, inmunoterapias activas y pasivas contra tau, y oligonucleótidos antisentido (OSA) dirigidos a MAPT. Además, se están desarrollando enfoques farmacológicos que abordan los efectos de las mutaciones en GRN y C9orf72 [66]. Estos ensayos se encuentran en fases tempranas (fase I/II) y se espera que proporcionen información valiosa como opciones de tratamiento [67]. El diseño de ensayos clínicos para DFTvc, enfrenta desafíos significativos debido a la heterogeneidad clínica y molecular de la enfermedad. La implementación de biomarcadores específicos podría mejorar la selección de pacientes, aumentando las posibilidades de resultados positivos en los ensayos clínicos [68]. La terapia con oligonucleótidos antisentido (ASO) y la tecnología CRISPR cas 9 son herramientas de edición y modificación genética utilizadas en la investigación y tratamiento genéticos, pero tienen diferencias clave en su funcionamiento y aplicaciones. Ambas tecnologías tienen como objetivo modificar la expresión genética, silenciando genes específicos o modificando las secuencias genéticas. Se enumeran los ensayos clínicos actualmente en curso: 1-Estudio up-LIFT-D, 2-estu-

dio PROCLAIM, 3-estudio Trx-237-007, 4-estudio TPI 287, 5-estudio CZN BE 12, 6-estudio Davunetida, 7-estudio Tideglusib y 8- estudio FRM-0334 [69].

Consideraciones bioéticas del fin de la vida

Se requiere de un equilibrio entre principios bioéticos fundamentales, calidad de vida y autonomía del paciente. Estos aspectos incluyen 1. Autonomía y Toma de Decisiones Anticipadas: En etapas iniciales de la enfermedad, resulta fundamental discutir con el paciente y su familia las voluntades anticipadas, opciones de tratamiento y cuidados paliativos. La DFTvc deteriora el juicio y la capacidad en la toma de decisiones, planteando dilemas respecto hasta qué punto las decisiones previas del paciente deben respetarse cuando ya no puede reafirmarlas. 2. Límites terapéuticos: Por tratarse de una enfermedad neurodegenerativa no pasible de curación, se deben evaluar los alcances de las intervenciones médicas (hospitalizaciones, soporte nutricional artificial, antibióticos en infecciones), limitando medidas artificiales desproporcionadas en el manejo del fin de la vida. 3. Beneficencia y No Maleficencia: Debe priorizarse el bienestar del paciente evitando sufrimientos innecesarios. Los síntomas neuropsiquiátricos (agitación, agresividad, desinhibición y apatía), requieren un enfoque paliativo especializado. 4. Rol de la Familia en la Toma de Decisiones: La carga emocional sobre los cuidadores es significativa. El apoyo ético y psicológico evita la toma de decisiones basadas en el agotamiento o desesperación. De surgir conflicto familiar sobre el manejo del paciente, resulta conveniente una mediación bioética. 5. Posibilidad y Equidad en el acceso a los Cuidados Paliativos: El acceso a cuidados paliativos sigue siendo limitado en muchos sistemas de salud. Resulta fundamental garantizar un enfoque interdisciplinario y equitativo en estos pacientes [70].

CONCLUSIONES

Las alteraciones del comportamiento y la cognición que se producen durante las fases pre y pos-diagnósticas de la DFTvc repercuten severamente en los pacientes y en su círculo social y familiar. Al menos un 20% de los pacientes con DFTvc tienen una afección con un patrón de herencia AD, siendo las mutaciones más comunes en los genes que codifican la proteína asociada a microtúbulos tau (MAPT), progranulina (GRN) y el marco de lectura abierto del cromosoma 9 72 (C9orf72). Los criterios del consenso para el diagnóstico de la DFTvc resultan de utilidad en la práctica clínica. La odisea diagnóstica que pacientes y familiares atraviesan suele ser complicada. Cualquier paciente que presente uno o más de los siguientes criterios clínicos debe ser considerado como posible portador de DFTvc: 1-conductas desinhibidas; 2-apatía o inercia; 3-pérdida de simpatía o empatía; 4-comportamiento perseverante, estereotipado o compulsivo/ritualista; o 5-cambios en la dieta y/o hiperalimentación. Ante la sospecha de una DFTvc, debe entrevistarse a los miembros de la familia por separado e indagar de manera más exhaustiva sobre las características clínicas relevantes. Si bien al momento actual, no se han identificado hallazgos específicos en pruebas de laboratorio (sangre, orina o LCR) característicos de la DLFT, los biomarcadores plasmáticos y de LCR sensibles y específicos para la EA pueden ayudar a diferenciarla de la DFTvc. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas en pacientes con sospecha de DFTvc suelen respaldar la impresión clínica inicial. Un perfil cognitivo normal o de deterioro cognitivo atípico en las pruebas neuropsicológicas no debe disuadir al médico de considerar la DFTvc, si la historia clínica resulta convincente. La atrofia en los lóbulos frontales y/o temporales en la TC o RM cerebral, habitualmente focal/asimétrica, respalda el diagnóstico de DFTvc, en el contexto clínico apropiado. En fase clínica precoz, la ausencia de atrofia obvia en los lóbulos frontales y/o temporales en la TC o RM cerebral no

descarta el diagnóstico. Diferentes patrones de atrofia en los lóbulos frontales y/o temporales en los estudios de neuroimágenes, pueden observarse en otros cuadros neurodegenerativos, incluyendo en la EA atípica. Debe solicitarse un estudio PET TC con FDG en aquellos pacientes con sospecha clínica de DFTvc, si los hallazgos en RM son normales o solo levemente consistentes con DFTvc. La utilidad clínica del PET TC molecular con ligandos para proteína amiloide y tau no está completamente definida. Un PET con ligandos para proteína amiloide permite diferenciar la EA de otros trastornos neurodegenerativos no relacionados con EA en pacientes con una presentación similar a la DFTvc. El asesoramiento genético y la determinación de mutaciones genéticas conocidas asociadas con DLFT son de utilidad en pacientes con DFTvc y un historial familiar positivo de demencia, parkinsonismo o ELA, particularmente en aquellos pacientes con un patrón de herencia AD. En la práctica clínica, no es posible predecir con precisión la protei-nopatía subyacente en pacientes con sospecha

de DFTvc. El tratamiento de la DFTvc resulta un desafío y así, deben considerarse diferentes estrategias terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas. En la actualidad se desarrollan diversos ensayos clínicos que no han mostrado resultados concluyentes respecto a lentificar, detener o revertir el curso clínico de la enfermedad. En fases avanzadas de la DFTvc, se deben evitar intervenciones agresivas destinadas a mantener artificialmente la vida.

Dedicatoria

A nuestras queridas familias por su constante apoyo y a nuestros pacientes de quienes aprendemos en forma cotidiana.

Aclaración

El presente trabajo fue solventado por los autores, no habiendo recibido apoyo económico por parte de instituciones públicas o privadas. Los autores declaran no tener conflictos de interés con la industria farmacéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bang J, Spina S, Miller B. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015;386(10004): pag.1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
2. Calandri I, Magrath Guimet N. Demencia fronto temporal. 50 preguntas en Neuropsiquiatría clínica. Bagnati P, Sarasola D, Allegri R y Kremer J. Capítulo 3.1ra edición 2018.pag 103-125.
3. Turcano P, Stang CD, Mielke MM. Incidence of frontotemporal disorders in Olmsted County: a population-based study. *Alzheimers Dement* 2020;16(3):482-490. doi: 10.1016/j.jalz.2019.08.199.
4. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int. Rev Psychiatry* 2013; 25 (2):130-137. doi:10.3109/09540261.2013.776523.
5. Hendriks S, Peetoom K, Bakker C. Global prevalence of young-onset dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2021;78(9): 1080-1090. doi:10.1001/jamaneurol.2021.2161.
6. Nilsson C, Landqvist Waldö M, Nilsson K. Age-related incidence and family history in frontotemporal dementia: data from the Swedish Dementia Registry. *PLoS One* 2014;9(4). doi:10.1371/journal.pone.0094901
7. Heuer HW, Wang P, Rascovsky K. Comparison of sporadic and familial behavioral variant frontotemporal dementia (FTD) in a North American cohort. *Alzheimers Dement* 2020;16 (1): 60-70. doi:10.1002/alz.12046.
8. Jeroen Bruinsma. They simply do not understand: a focus group study exploring the lived experiences of family caregivers of people with frontotemporal dementia. *Aging and Mental Health* 26.2 (2022): 277-285.
9. Sara Tookey. Exploring experiences and needs of spousal carers of people with behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) including those with familial FTD (fFTD): a qualitative study. *BMC Geriatrics* 22.1 (2022): 185.
10. Ying Li Tan. Psychological and social impacts of frontotemporal dementia on caregivers and family members - A systematic review. *General Hospital Psychiatry* 86 (2024): 33-49.

11. Robinson-Whelen S. Long-term caregiving: what happens when it ends. *Journal of Abnormal Psychology* 110.4 (2001): 573-584.
12. Richard Schulz. End-of-life care and the effects of bereavement on family caregivers of persons with dementia. *New England Journal of Medicine* 349.20 (2003): 1936-1942.
13. Betty R Ferrell. National Consensus Project Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care Guidelines, 4th Edition. *Journal of Palliative Medicine* 21.12 (2018): 1684-1689.
14. Rosen HJ, Boeve BF, Boxer AL. Tracking disease progression in familial and sporadic fronto-temporal lobar degeneration: recent findings from ARTFL and LEFFTDS. *Alzheimers Dement* 2020;16(1):71-78. doi:10.1002/alz.12004
15. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393(6686):702-705. doi:10.1038/31508
16. Baker M, Mackenzie I, Pickering-Brown S, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome17. *Nature* 2006;442(7105): 916-919. doi:10.1038/nature05016
17. De Jesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245-256. doi: 10.1016/j.neuron.2011.09.011
18. Renton AE, Majounie E, Waite. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron* 2011;72(2):257-268. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.010
19. Moore KM, Nicholas J, Grossman M. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol* 2020; 19(2):145-156. doi:10.1016/S1474-4422(19)30394-1
20. Ramos EM., Dokuru D.R., Van Berlo V. Genetic screening of a large series of North American sporadic and familial frontotemporal dementia cases. *Alzheimers Dement* 2020;16(1):118-130. doi:10.1002/alz.12011
21. Neary D, Snowden J, Gustafson L. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6):1546-1554. doi:10.1212/wnl.51.6.1546
22. Rascovsky K., Hodges JR., Knopman D. "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia" *Brain* 134.9 (2011): 2456-2477.
23. Elahi FM, Miller BL. A clinipathological approach to the diagnosis of dementia. *Nature Reviews Neurology* 2017, 13 (8), 457.
24. Rabinovici GD, Miller BL: Frontotemporal lobar degeneration. *CNS drugs*. 2010.24(5) 375-398.
25. Riedl L, Mackenzie IR, Forstl H, Kursz A, Diehl-Schmid J. neuropsychiatric disease and treatment 2014. 10, 297.
26. Besser LM, Galvin JE. Diagnostic experience reported by caregivers of patients with frontotemporal degeneration. *Neurol Clin Pract* 2020;10(4):298-306. doi:10.1212/CPJ.0000000000000738
27. Knopman D, Boeve B, Petersen R. Essentials of the proper diagnoses of mild cognitive impairment, dementia, and major subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78(10):1290-1308. doi:10.4065/78.10.1290
28. Choudhury P, Scharf EL, Paolini MA. Pick's disease: clinicopathologic characterization of 21 cases. *J Neurol* 2020;267(9):2697-2704. doi:10.1007/s00415-020-09927-9
29. Johnen, A, Bertoux, M. (2019). Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia-A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Frontiers in neurology*, 10, 594. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00594>
30. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, & Hodges JR (2011). Behavioural-variant frontotemporal dementia: diagnosis, clinical staging, and management. *The Lancet. Neurology*, 10(2), 162–172. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70299-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70299-4)
31. Boeve B, Graff-Radford N. Cognitive and behavioral features of c9FTD/ALS. *Alzheimers Res Ther* 2012;4(4). doi:10.1186/alzrt132
32. Snowden JS, Rollinson S, Thompson JC. Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* 2012;135 (pt 3):693-708. doi:10.1093/brain/awr355
33. West T, Kirmess KM, Meyer MR et al. A blood based diagnostic test incorporating plasma Aβ42/40 ratio, ApoE proteotype, and age accurately identifies brain amyloid status: findings from a multi cohort validity analysis. *Mol Neurodegener* 2021;16(1). doi:10.1186/s13024-021-00451-6
34. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nat Med* 2020;26(3):387-397. doi:10.1038/s41591-020-0762-2

35. Thijssen EH, La Joie R, Strom A et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol* 2021; 20(9):739-752. doi:10.1016/S1474-4422(21)00214-3
36. Eratne D, Loi SM, Walia N. A pilot study of the utility of cerebrospinal fluid neurofilament light chain in differentiating neurodegenerative from psychiatric disorders: a "C-reactive protein" for psychiatrists and neurologists? *Aust N Z J Psychiatry* 2020;54(1):57-67. doi:10.1177/0004867419857811
37. Katisko K, Cajanus A, Jaaskelainen O. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol* 2020;267(1):162-167. doi:10.1007/s00415-019-09567-8
38. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT. Discriminative accuracy of plasma phosphor tau 217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders. *JAMA* 2020;324(8): 772-781. doi:10.1001/jama.2020.12134
39. Staffaroni AM, Bajorek L, Casaletto KB. Assessment of executive function declines in presymptomatic and mildly symptomatic familial frontotemporal dementia: NIH-EXAMINER as a potential clinical trial endpoint. *Alzheimers Dement* 2020;16(1):11-21. doi:10.1016/j.jalz.2019.01.012
40. Kumfor F, Honan C, McDonald S. Assessing the "social brain" in dementia: applying TASIT-S. *Cortex* 2017;93:166-177. doi:10.1016/j.cortex.2017.05.022
41. Rankin KP. Measuring behavior and social cognition in FTLT. *Adv Exp Med Biol* 2021;1281: 51-65. doi:10.1007/978-3-030-51140-1_4
42. Boeve B, Boxer A, Kumfor F et al. Advances and controversies in frontotemporal dementia: characterization, diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. *Lancet Neurol* 2022; 21(3):258-272. doi:10.1016/S1474-4422(21)00341-0
43. Wicklund MR, Mokri B, Drubach DA. Frontotemporal brain sagging syndrome: an SIH-like presentation mimicking FTD. *Neurology* 2011;76(16):1377-1382. doi:10.1212/WNL.0b013e3182166e42
44. Levy JP, Bezgin G, Savard M. 18f-Mk-6240 Tau-Pet in Genetic Frontotemporal Dementia. *Brain: A Journal of Neurology*. 2022;145(5):1763-1772. doi:10.1093/brain/awab392.
45. Blazhenets G, Soleimani-Meigooni DN, Thomas W. 18f]pi-2620 Binding Patterns in Patients With Suspected Alzheimer Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*. 2023; 64(12):1980-1989. doi:10.2967/jnumed.123.265856.
46. Tagai K, Ono M, Kubota M. High-Contrast In Vivo Imaging of Tau Pathologies in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Disease Tauopathies. *Neuron*. 2021;109(1): 42-58. e8. doi:10.1016/j.neuron.2020.09.042. *Leading Journal*.
47. Tagai K, Ikoma Y, Endo H. An Optimized Reference Tissue Method for Quantification of Tau Protein Depositions in Diverse Neurodegenerative Disorders by PET With F-Pm-Pbb3 (F-Apn-1607). *NeuroImage*. 2022; 264: 119763. doi:10.1016/j.neuroimage.2022.119763.
48. Younes, K, Miller B.L. Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *The Psychiatric clinics of North America* 2020, 43 (2), 331-344.
49. Ljubenkov PA, Boxer AL. FTLT treatment: current practice and future possibilities. *Adv Exp Med Biol* 2021;1281: 297-310. doi:10.1007/978-3-030-51140-1_18
50. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45(1):19-40. doi:10.1111/nan.12526
51. Chen Q, Kantarci K. Imaging Biomarkers for Neurodegeneration in Presymptomatic Familial Frontotemporal Lobar Degeneration. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11:80. doi:10.3389/fneur.2020.00080
52. Premi E, Pengo M, Mattioli I. Early Neurotransmitters Changes in Prodromal Frontotemporal Dementia: A GENFI Study. *Neurobiology of Disease*. 2023; 179:106068. doi: 10.1016/j.nbd.2023.106068.
53. Murley AG, Rowe JB. Neurotransmitter Deficits from Frontotemporal Lobar Degeneration. *Brain: A Journal of Neurology*. 2018;141(5):1263-1285. doi:10.1093/brain/awx327.
54. Gregory C, Lough S, Stone V. Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125 (pt 4): 752-764. doi:10.1093/brain/awf079
55. Wylie MA, Shnall A, Onyike CU, Huey ED. Management of frontotemporal dementia in mental health and multidisciplinary settings. *Int. Rev Psychiatry* 2013;25(2):230-236. doi: 10.3109/09540261.2013.776949

56. Herrmann N, Black SF, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctot KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of fronto temporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2012, 20 (9), 789-797.
57. Mendez MF, Shapira JS, y Miller BL. Stereotypical movements and fronto-temporal dementia. *Movement disorders* 2005., 20(6), 742-745.
58. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G y Bava A. Fronto temporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. *European Neurology* 2003, 49 (1), 13-19.
59. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR, Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in fronto temporal dementia: a double blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004, 172 (4), 400-408.
60. Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C y Pasquier F. Fronto temporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2004, 17 (4), 355-359.
61. Burke A, Geri H, Tariot P. The Clinical Problem of Neuropsychiatric Signs and Symptoms in Dementia. *Continuum*. February 2019.vol 25. Nro1.
62. Lee D, MD; Mary Slomkowski, Brexpiprazole for the treatment of agitation in Alzheimer Dementia. *A Randomized Clinical Trial Pharm D. JAMA Neurol.* 2023,80 (12) pag. 1307-1316.
63. Stahl SM. Mechanism of action of pimavanserin in Parkinson's disease psychosis: Targeting serotonin 5HT2A and 5HT2C receptors. *CNS Spectr* 2016b; 21 (4);271-5.
64. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balanchandran S, Tampi RR. Fronto temporal dementia: Latest evidence and clinical implications. *Therapeutic advances in psychopharmacology*. 2018.
65. Buccellato FR, D'Anca M, Tartaglia GM, Del Fabbro M, Galimberti D. Frontotemporal Dementia: From Genetics to Therapeutic Approaches. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2024;33(6):561-573. doi:10.1080/13543784.2024.2349286.
66. Panza F, Lozupone M, Seripa. Development of Disease-Modifying Drugs for Frontotemporal Dementia Spectrum Disorders. *Nature Reviews. Neurology*. 2020;16 (4): 213-228. doi:10.1038/s41582-020-0330-x.
67. Logroscino G, Imbimbo BP, Lozupone M. Promising Therapies for the Treatment of Frontotemporal Dementia Clinical Phenotypes: From Symptomatic to Disease-Modifying Drugs. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019;20(9):1091-1107. doi:10.1080/14656566.2019.1598377.
68. Desmarais P, Rohrer JD, Nguyen QD. Therapeutic Trial Design for Frontotemporal Dementia and Related Disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 2019;90(4):412-423. doi:10.1136/jnnp-2018-318603
69. Benussi A, Borroni B. Advances in the Treatment and Management of Frontotemporal Dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2023 Jul-Dec;23(7):621-639. doi:10.1080/14737175.2023.2228491.
70. Allen W. Medical Ethics Issues in Dementia and End of Life. *Current Psychiatry Reports*. 2020;22(6):31. doi:10.1007/s11920-020-01150-7.