

- hages with superficial siderosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;75:1463–6.
5. Mascalchi M, Salvi F, Pirini MG, D'Errico A, Fertini A, Lolli F, et al. Thranstyretin amyloidosis and superficial siderosis of the CNS. *Neurology*. 1999;53:1498–502.
  6. Benson MD, Smith RA, Hung G, Kluve-Beckerman B, Showalter AD, Sloop KW, et al. Suppression of choroid plexus transthyretin levels by antisense oligonucleotide treatment. *Amyloid*. 2010;17:43–9.
  7. Said G, Grippon S, Kirkpatrick P, Tafamidis. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11:185–6.
  8. Bulawa CE, Connelly S, DeVit M, Wang L, Weigel C, Fleming JA, et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;24:9629–34.

L. Llull<sup>a,\*</sup>, J. Berenguer<sup>b</sup>, J. Yagüe<sup>c</sup> y F. Graus<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>b</sup> *Servicio de Radiología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

<sup>c</sup> *Servicio de Inmunología, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [blull@clinic.ub.es](mailto:blull@clinic.ub.es) (L. Llull).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.006>

## El espectro clínico de las demencias frontotemporales: un caso de demencia rápidamente progresiva

### The clinical spectrum of frontotemporal dementia: a case of rapidly progressive dementia

*Sr. Editor:*

Las demencias lobares frontotemporales (DLFT) son un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en cuanto a la clínica, la histopatología y la genética, caracterizadas por afectación de los lóbulos frontales y temporales, asociadas a pérdida neuronal y gliosis. Se consideran la tercera causa de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer (EA) y la demencia por cuerpos de Lewy y la segunda más frecuente en menores de 65 años<sup>1</sup>. No hay cifras de incidencia pero en algunas series de autopsias llega al 10-15% de las demencias neurodegenerativas<sup>2</sup>. La edad de presentación más habitual suele ser más precoz que en la EA, donde el inicio de la enfermedad se presenta en mayores de 75 años. Con una distribución similar entre hombres y mujeres, puede existir historia familiar en el 30-45% de los casos y, en algunos casos, con herencia autosómica dominante<sup>1</sup>. La supervivencia media es de 6 a 8 años, con un rango entre 2 y 15 años<sup>3</sup>.

Diversos grupos han publicado los criterios de consenso de los cambios clínicos e histológicos que se producen en las DLFT<sup>4,5</sup>. Desde el punto de vista *histopatológico* las DFT se caracterizan por espongiosis lineal de la lámina 2 y 3 del córtex, con prominente pérdida neuronal y gliosis<sup>6</sup>. A su vez, la presencia de agregados o acúmulos en las neuronas o en la glía, va a dividir estas enfermedades en 4 grupos, que son: las *taupatías*, las *ubiquitinopatías*, las demencias con *acúmulos de filamentos intermedios* y las que *no presentan datos específicos* de ninguna de los anteriores.

Presentamos el caso de un varón de 80 años, hipertenso, no fumador y bebedor de un vaso de vino al día, que consulta por varias caídas en los últimos 6 meses. La primera exploración neurológica mostró únicamente marcha lenta, con tendencia a flexión del tronco. A los 5 meses de la

primera consulta, aparece un empeoramiento acelerado y progresivo de su trastorno de la marcha. Se añadían fallos recientes de memoria y del control de esfínteres. Estaba en tratamiento con indapamida, ciclofalina, alopurinol, paracetamol y mirtazapina. En ese momento, en la exploración existía desorientación en espacio y tiempo, rigidez muscular generalizada y la marcha era inestable, prácticamente imposible sin la ayuda de 2 personas. Posteriormente, el paciente presentó un deterioro neurológico acelerado: dejó por completo de caminar, de comer, de controlar esfínteres, y se alteró su nivel de consciencia, con fases de excesiva somnolencia diurna, desorientación y lenguaje escaso y pobre hasta llegar al mutismo completo. Tenía intensa hipertonia axial en todos los planos, así como rigidez muscular generalizada de predominio en los miembros superiores con fenómeno de rueda dentada. De forma intermitente, se observó alguna sacudida mioclónica sutil al sujetarle en alto los miembros superiores. Se decidió el ingreso hospitalario para completar el estudio, realizándose las siguientes pruebas complementarias: hemograma, coagulación, gasometría arterial basal, perfil general y hepático, amonio, creatinina, iones, antígeno prostático específico y estudio electrofisiológico, que fueron normales. Estudio de vasculitis, anticuerpos onconeuronales, proteína 14-3-3 en el LCR y serología para lúes, que fueron negativos. Vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, hormonas tiroideas y estudio de LCR, normales. Electroencefalograma: lentificación de la actividad cerebral de fondo con frecuentes brotes paroxísticos bilaterales (áreas frontales) de ondas lentas. En la RM cerebral exclusivamente se objetivó una importante atrofia córtico-subcortical de predominio en los lóbulos temporales, con dilatación ventricular secundaria a la atrofia. El paciente continuó presentando un empeoramiento progresivo hasta su fallecimiento una semana después.

*Estudio anatomopatológico:* en el examen externo existe una atrofia global, con un sistema ventricular dilatado de forma moderada. Histológicamente, en la sustancia gris cortical se observa leve-moderada gliosis, sobre todo en las capas inferiores, así como microvacuolización parcheada de las capas I y II. La gliosis y la pérdida neuronal son más intensas en córtex entorrinal anterior, en la amígdala y el sector CA 2 del hipocampo. La sustancia negra muestra pérdida neuronal parcheada con gliosis. Tras tinción de Tau, se aprecian placas astrocitarias, astrocitos en penacho,

ovillos neurofibrilares globosos, neuronas con positividad granular citoplásmica, inclusiones oligodendrogiales (*coiled bodies*) y hebras y granos neuropílicos en estriado.

No se observan estructuras positivas tras la tinción con alfasinucleína, ni depósitos de proteína priónica tras tinción con PrP. Tampoco existe depósito de amiloide en la pared vascular.

En resumen, se trata de una *taupatía*, con perfil patológico de degeneración córtico-basal y enfermedad por gránulos argirófilos.

Las enfermedades neurodegenerativas primarias del sistema nervioso central constituyen un complejo grupo de entidades de difícil clasificación. Cada vez hay mayor tendencia a realizar clasificaciones patológicas con bases inmunohistoquímicas, a pesar de lo cual existe una importante limitación diagnóstica por solapamiento entre distintas entidades<sup>7</sup>. Se sabe que en cada demencia existe al menos una proteína anómala que influye en una serie de acontecimientos que conducen a la muerte neuronal, bien por un plegamiento anormal de la proteína o bien por tendencia a formar agregados y depósitos que pueden ser tóxicos<sup>8</sup>. Además, se puede producir una interacción entre las distintas proteínas, lo cual conlleva a solapamientos neuropatológicos y clínicos entre varias entidades, como es el caso de las DLFT.

Dada la diversidad de presentaciones clínicas, los neurólogos debemos tener en mente introducir el diagnóstico diferencial de todas las DLFT como causa de cualquier demencia rápidamente progresiva y, en estos casos, el diagnóstico anatomopatológico y los hallazgos inmunohistoquímicos podrían ayudar a encuadrar la enfermedad en su fenotipo correspondiente<sup>9</sup>.

Nuestro caso se trata de un paciente de edad avanzada, que presenta un trastorno de la marcha con progresiva asociación de síntomas parkinsonianos, como la bradicinesia y la rigidez y, en menos de 3 meses, deterioro cognitivo rápidamente progresivo con posterior fallecimiento del paciente. Tras un diagnóstico diferencial se pensó que podría encuadrarse con mayor probabilidad en el espectro del síndrome corticobasal. Sin embargo, revisando la literatura, nuestro caso comienza con una de las presentaciones menos frecuente, en forma de apraxia de la marcha, sin otros datos típicos de este síndrome, como el miembro ajeno o la rigidez asimétrica al inicio y, a diferencia de otros casos, desarro-

lla rápidamente síntomas de disfunción cortical, que según lo publicado al respecto se suelen asociar más tarde, entre los 2 o 3 años del inicio de la clínica. Tampoco es típica la edad de inicio porque suelen comenzar antes, ni la supervivencia, que en otras series publicadas se estima entre los 6 y 9 años<sup>3</sup> y, en nuestro caso, fueron unos meses desde el inicio.

## Bibliografía

1. Toribio-Díaz ME, Morera-Guitart J. Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. *Rev Neurol*. 2008;47:588–98.
2. Bradley WG. *Neurología clínica. Demencias*. Madrid:Elsevier España; 2005;72.p. 1889–938.
3. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:771–80.
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;51:1546–54.
5. McKhann GM. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2001;58:1803–9.
6. Murray B, Lynch T, Farrell M. Clinicopathological features of the tauopathies. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 4):595–9.
7. Cabada T. Actualización radiopatológica en demencias. *Resonancia magnética postmortem*. *Radiología*. 2009;51:127–39.
8. Robles A. Los complejos de las demencias degenerativas: una evolución de la enfermedad al espectro. *Neurología*. 2009;24:399–418.
9. Paviour DC. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-only-immunoreactive neuronal changes: broadening the clinical picture to include progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2004;127(Pt 11):127–30.

A. Castrillo Sanz\*, P. Guerrero Becerra y J. Duarte García Luis

*Sección Neurología, Complejo Asistencial de Segovia, Segovia, España*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anacastillosanz@yahoo.es](mailto:anacastillosanz@yahoo.es) (A. Castrillo Sanz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2012.12.004>