

## Actas de Reuniones Clínicas

Medwave. Año X, No. 4, Abril 2010. Creative Commons, Open Access.

# Demencias frontotemporales

**Expositor:** Archibaldo Donoso<sup>(1)</sup>

**Filiación:**

<sup>(1)</sup>Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Santiago, Chile

**doi:** <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2010.04.4498>

### Ficha del Artículo

**Citación:** Donoso A. Demencias frontotemporales. *Medwave* 2010 Abr;10(04). doi: 10.5867/medwave.2010.04.4498

**Fecha de publicación:** 1/4/2010

## Resumen

Este texto completo es la transcripción editada y revisada de una conferencia dictada en el marco de las reuniones clínicas de la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile. La publicación de estas actas científicas ha sido posible gracias a una colaboración editorial entre Medwave y la Clínica Psiquiátrica de la Universidad de Chile, cuya directora es la Dra. Graciela Rojas.

**Palabras clave:** psiquiatría, demencia

### Introducción

En esta conferencia se mostrará la experiencia personal acumulada en treinta años, durante los cuales reunimos un grupo de 63 pacientes con diagnóstico de demencia frontotemporal (DFT); en el año 2009 se agregaron dos casos de inicio temprano.

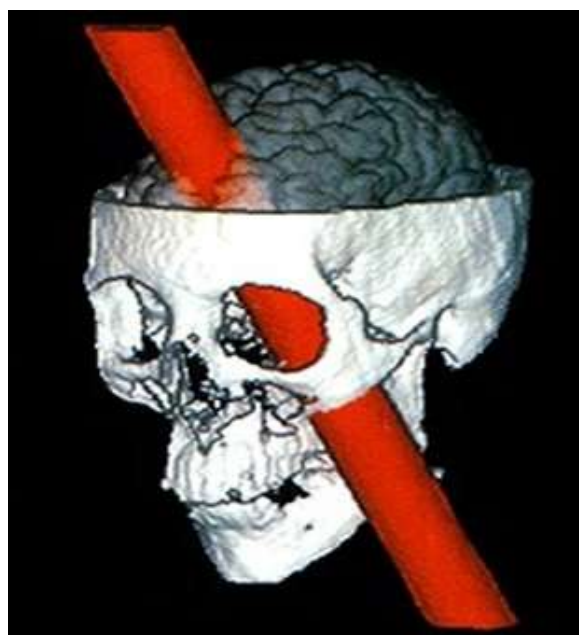
Alexander Romanovich Luria, ruso, fue uno de los fundadores de la neuropsicología y quien definió el rol de las áreas prefrontales diciendo que son responsables de la programación, regulación y verificación de la actividad, lo que corresponde a lo que actualmente llamamos función ejecutiva. La verificación habitualmente es automática, pero en los actos más complejos debe ser formal, como sucede con los exámenes al final de un período de formación, por ejemplo. En la fig. 1 se muestra una representación de la lesión de Phineas Gage, un hombre de cierto nivel cultural que sufrió un accidente en el cual una barra de hierro le atravesó el cráneo, tras el cual sobrevivió pero se transformó en una persona totalmente distinta, bebedor excesivo e irresponsable. Este caso siempre se cita a propósito del síndrome frontal.

### Historia de las demencias frontotemporales

- A fines del siglo XIX Arnold Pick diagnosticó un caso que probablemente era una demencia semántica.
- Los casos descritos clínicamente por Pick fueron autopsiados por Alois Alzheimer, que en 1911 describió la anatomía patológica que ahora se conoce como propia de las DFT: neuronas balonadas y cuerpos de Pick.
- Otro hito importante fue la descripción hecha por Mesulam en 1982 de una serie de casos de afasia progresiva sin demencia, cuadro que, según se sabe en

la actualidad, se asocia a atrofia focal de las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo.

- En 1987, Brun y en 1998, Neary y Snowden describieron la demencia de tipo frontal.
- En 1994, Wilhelmsen y colaboradores describieron la mutación en el cromosoma 17 (DFT+Pk familiar) causante de estos cuadros.
- En 2001, McKhann y colaboradores establecieron los criterios diagnósticos de la DFT.



**Figura 1.** Demencia frontotemporal: la clásica lesión de Phineas Gage.

McKhann definió la DFT como un cuadro de comienzo insidioso y curso lentamente progresivo, que se caracteriza por alteraciones en la regulación de la conducta o en el lenguaje y se asocia a deterioro importante de la actividad social y laboral. Se ha propuesto el diagnóstico de deterioro cognitivo leve de tipo disejecutivo cuando existe una falla discreta de la conducta, que no llega al nivel exigido para hablar de demencia. El cuarto criterio señala que se debe descartar otras patologías cerebrales, compromiso de conciencia y patología psiquiátrica como depresión o esquizofrenia.

#### DFT: epidemiología

La DFT se presenta en personas menores que en la enfermedad de Alzheimer, entre los 50 y los 70 años de edad, rara vez en mayores de 75 y compromete a los dos sexos. Se describen cifras de prevalencia muy diversas, desde sólo 10% de las demencias degenerativas hasta 25% de las demencias preseniles. En una revisión de nuestra experiencia personal, de 100 casos de demencia degenerativa iniciada antes de los 55 años, 35 eran DFT; la DFT fue la segunda causa de demencia, después de la enfermedad de Alzheimer.

La importancia del componente genético es variable (20-40%) según la población en estudio: los ingleses describieron la mutación en el cromosoma 17q21-22 (¿y 3?) y señalaron que estas enfermedades son frecuentemente hereditarias, mientras que en los Estados Unidos, y posiblemente también en Chile, es poco frecuente ver casos hereditarios.

#### DFT: patología

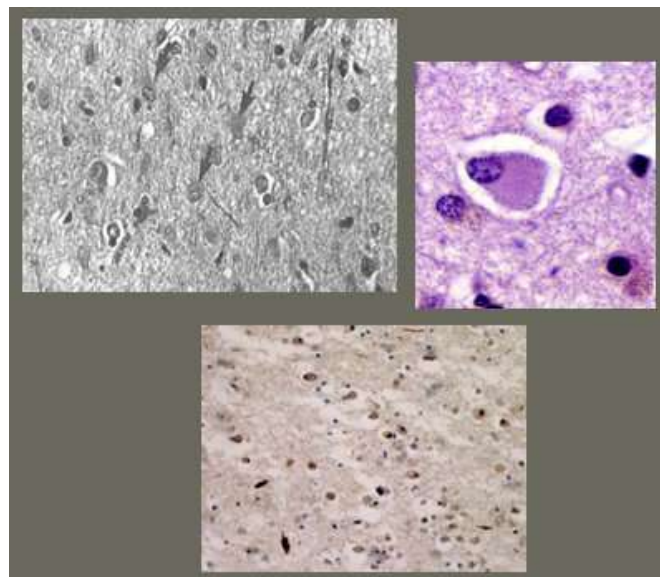
La DFT se caracteriza por pérdida de neuronas, gliosis y espongiosis por edema en la corteza y en la sustancia blanca subcortical. En el interior de las neuronas balonadas se puede encontrar inclusiones de proteína tau, como se describe en la enfermedad de Pick, en algunas formas familiares y en la apraxia del habla. En la mayoría de las DFT y esclerosis lateral amiotrófica asociada a demencia se encuentran inclusiones de otra proteína, la ubiquitina; y también hay casos en que no se encuentran inclusiones. Por lo tanto, desde el punto de vista histoquímico la biología molecular de la DFT es heterogénea, y se sabe mucho menos sobre el mecanismo de la pérdida de neuronas en la DFT que en la enfermedad de Alzheimer (Fig. 2).

#### Variantes clínicas de DFT

Existen tres variantes principales:

- Conductual o variante prefrontal (VF), en la cual destaca el trastorno de la conducta social y personal.
- Afasia progresiva no fluente (APnF), similar a la una afasia de Broca, que se caracteriza por anomia, discurso no fluente con agramatismo y/o apraxia del habla.
- Afasia progresiva fluente, que forma parte de la llamada demencia semántica que se caracteriza por pérdida del significado de las palabras y compromiso del sistema semántico, con mal manejo de los conceptos.

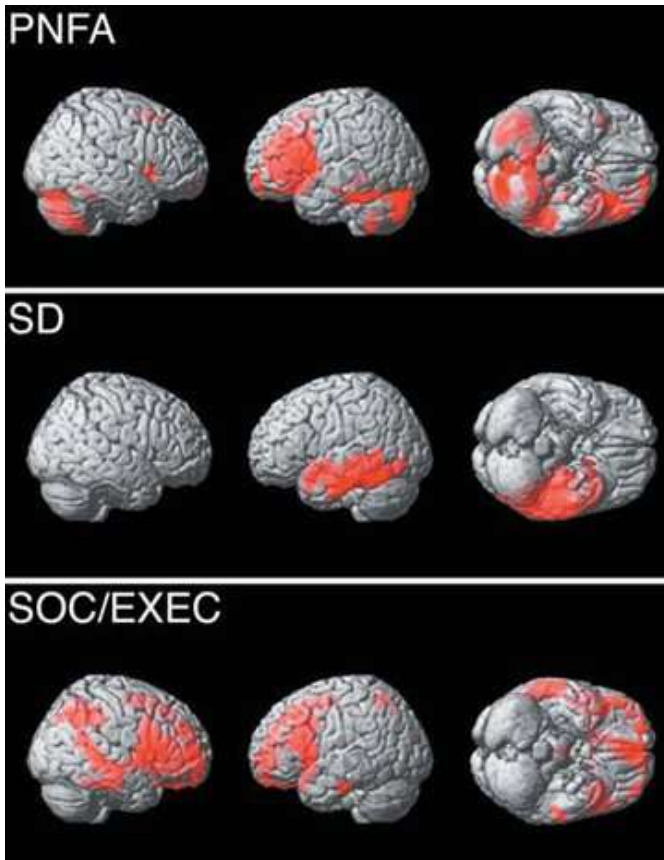
- Otras variantes, relacionadas con la DFT a nivel anatomopatológico, son los cuadros de esclerosis lateral amiotrófica (ELA) asociados a demencia, la ELA asociada a demencia y parkinsonismo, la degeneración corticobasal.



**Figura 2.** Patología de la DFT (véase explicación en el texto).

La topografía de las lesiones es diferente en esos tres cuadros clínicos. La siguiente imagen corresponde a un estudio de volumetría cerebral efectuado con resonancia magnética, en el que se demostró que en la afasia progresiva no fluente (PNFA) se atrofia el cerebelo, las áreas de Broca y frontales basales; en la demencia semántica (SD) se atrofia el lóbulo temporal izquierdo, aunque hay variantes en las que se compromete el temporal derecho; y en la variante frontal, o social y disejecutiva (SOC/EXEC), se atrofia la corteza dorsolateral del lóbulo frontal de las áreas prefrontales, pero en algunas formas predomina el compromiso en la órbita o en la cara medial de los frontales (Fig. 3).

A continuación se describe la experiencia del Departamento de Neurología y Neurocirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1981 y 2008, período en el cual hubo 63 casos de DFT, la mayoría variantes frontales (47), aunque también hubo afasias progresivas no fluentes (4) y afasias progresivas fluentes (6); en dos de estas últimas se comprobó la presencia de compromiso semántico importante (DS). Además hubo seis casos de ELA-D.



**Figura 3.** Topografía de las lesiones en las tres variantes de DFT (véase explicación en el texto).

En esta serie, 60% de los pacientes era de sexo femenino. La edad de inicio fue menor que lo que se observa en la enfermedad de Alzheimer y en 15 casos con fecha de muerte conocida, la supervivencia promedio fue 6,5 años. Como esta muestra se recogió en un plazo de muchos años, se encontraron datos sobre la familia sólo en 28 casos y en 8 de ellos hubo antecedentes familiares de demencia, pero eran demencias degenerativas, generalmente tardías, que habían recibido el diagnóstico de probable Alzheimer. No se encontró ningún paciente con DFT que tuviera un pariente con el mismo tipo de demencia, lo que sugiere que el factor hereditario es menos importante en Chile que en otros países.

**DFT vF: Variantes y topografía de la atrofia**

La variante frontal tiene dos variedades principales: orbitomedial, en la cual se compromete la corteza frontal orbitaria y medial, y destaca la desinhibición, con pérdida del control de los impulsos; y la variedad dorsolateral o variante apática, en la que destaca la pérdida de iniciativa en general, por falla en la función ejecutiva y atencional. A veces se dan ambos grupos de síntomas en el mismo paciente.

En los 47 pacientes con VF los principales síntomas fueron: apatía (28), descuido personal (18) y olvidos (18); es probable que muchos de estos olvidos de

debieran a falta de interés o falla de atención, y no a un olvido acelerado como sucede en la enfermedad de Alzheimer. Otros síntomas fueron impulsividad e irritabilidad (8), euforia pueril (7), tendencia a aislarse, apetencia por dulces y conductas repetitivas. En el examen se detectó pérdida de introspección, con anosognosia o incapacidad para evaluar la propia situación (47), distraibilidad (40), conducta de imitación (22), conducta de utilización (13), acciones repetitivas (19), enganche digital (13), prehensión forzada (4), estos últimos reflejos primitivos. Las conductas de utilización son parte del fenómeno de *dependencia ambiental*, en el cual la conducta de la persona no responde a los objetivos que se plantea, sino a los estímulos inmediatos de su ambiente, de modo que las circunstancias externas modelan esta conducta.

Otros elementos importantes encontrados en esta serie de pacientes con VF fueron las alteraciones del lenguaje: laconismo (26), ecolalia (19), logorrea (3); discurso descriptivo, con reducción del número de ideas e ideas no atingentes; afasias de distintos tipos, anómica, Wernicke, no fluente mixta (20), disartria (3), mutismo (1); apraxias (25), síndrome de Gerstmann (34). En la siguiente figura se muestra la imagen que se utiliza en el test de Boston para obtener del paciente un discurso descriptivo (Fig. 4).



**Figura 4.** Test de Boston para obtener del paciente un discurso descriptivo.

Entre los exámenes neuropsicológicos que se pueden hacer en estos pacientes están: FAB (*frontal assessment battery*), *Trail Making Test*, *Wisconsin Card Sorting Test* y *pruebas ecológicas*, que se denominan así porque en ellas se solicita al sujeto que se programe para realizar una serie de acciones de la vida real en un tiempo determinado.

El FAB mide: semejanzas (elaboración conceptos), por ejemplo, se pregunta al paciente en qué se parece un plátano a una naranja y la respuesta correcta es que las dos son frutas; fluidez lexical (se solicita al paciente que



diga palabras que comiencen con la letra A durante 60 segundo); capacidad para organizar una secuencia motora (programación), que se mide mediante la prueba de Luria (golpear en forma secuencial con nudillos, borde y palma de la mano); capacidad para seguir instrucciones conflictivas; control inhibitorio; y conducta de prehensión (dependencia ambiental).

En cuanto a exámenes complementarios, el electroencefalograma (EEG) suele ser normal en la etapa inicial, pero cuando la demencia llega a etapa moderada a grave se entorpece; por lo tanto el EEG normal puede llevar a confusión en la etapa inicial. Es raro que los pacientes tengan epilepsia. Con respecto a las imágenes lo ideal es la resonancia con volumetría, que no existe aún en Chile, que permite observar anomalía estructural o funcional de predominio frontal y/o temporal anterior. Con este objetivo también se puede utilizar PET o SPECT para determinar las áreas de hipoperfusión, pero se sabe que esta técnica puede entregar imágenes alteradas en pacientes sin patología orgánica cerebral y además es de alto costo.

**Afasia no fluente progresiva: cuadro clínico**

La afasia no fluente progresiva, con compromiso central en el área de Broca, se caracteriza por un trastorno del lenguaje de comienzo insidioso y curso lentamente progresivo, con afasia no fluente, anomia, agramatismo, apraxia oral, a veces parafasias fonémicas. Pueden existir alexia y agrafia y se llega al mutismo final. Al comienzo estos pacientes son afásicos, pero no dementes y conservan la conducta social; no es rara la ansiedad.

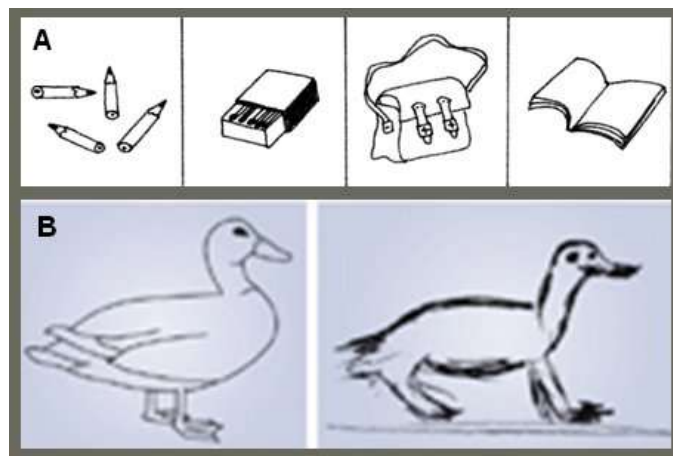
El defecto en la comprensión en la afasia progresiva es un defecto de la comprensión gramatical debido a falta de activación de la porción basal de la corteza frontal inferior izquierda, es decir un agramatismo receptivo, una dificultad para comprender oraciones gramaticales complejas. En cambio en la DFT variante frontal el defecto se presenta en la comprensión de una instrucción compleja por falla de la memoria de trabajo o de la atención prestada a las instrucciones.

**Demencia semántica**

La demencia semántica es un cuadro muy poco frecuente, pero muy interesante en el cual el lóbulo afectado por lo general es el temporal izquierdo, pero puede ser el derecho en algunos casos. Es de comienzo insidioso y curso progresivo y se caracteriza por un discurso fluente, vacío, es decir poco informativo, con pérdida del significado de la palabra y parafasias semánticas, prosopagnosia y/o agnosia asociativa, alexia y agrafia lexical. En la literatura se describen casos de incapacidad para reconocer los rostros y los dibujos y en esos casos el compromiso puede ser mayor a la derecha.

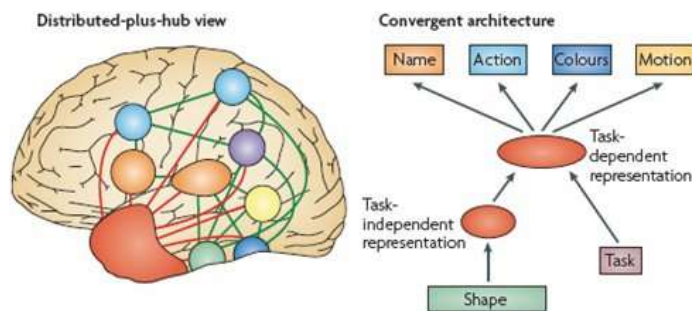
Con respecto al compromiso semántico, para determinar la capacidad de asociación de conceptos en forma no verbal (ya que son afásicos), hemos usado una prueba muy sencilla, del 4º excluido, que consiste en mostrar cuatro figuras y pedir al paciente que señale cuál de ellas no corresponde al conjunto. El grupo de Cambridge ha

usado muchas pruebas más sofisticadas; una de ellas consiste en pedir al paciente que copie la figura de un animal, lo que el paciente hace perfectamente; pero si minutos después se le pide que lo dibuje de memoria dibuja sólo rasgos genéricos, porque el nombre no es suficiente para evocar sus rasgos distintivos: un camello de 4 patas, un chancho que no se diferencia de un perro, o un pato con 4 patas (Fig. 5).



**Figura 5.** Pruebas de compromiso semántico. **A:** Cuatro excluido. **B:** El pato de cuatro patas (véase explicación en el texto).

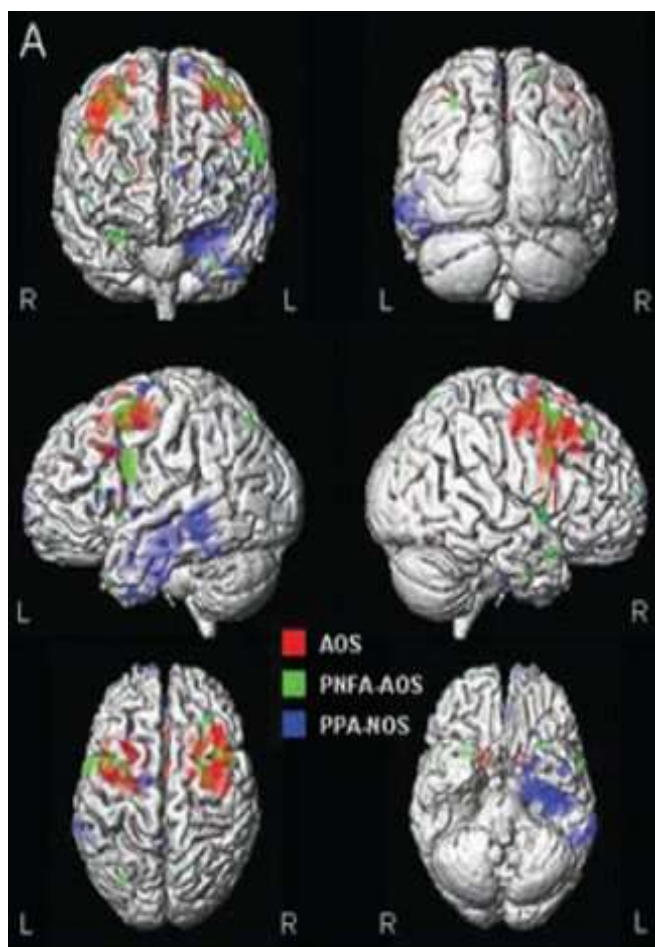
Patterson y colaboradores, en el año 2007, establecieron el rol del polo temporal izquierdo en el conocimiento semántico como el punto en el que confluye toda la información semántica, lo que explica porqué la atrofia del polo temporal izquierdo se traduce en una degradación de los conceptos que se expresa como afasia en lo verbal y como incapacidad de establecer asociaciones entre los dibujos en el aspecto no verbal (Fig. 6).



**Figura 6.** Rol del polo temporal izquierdo en el conocimiento semántico (Patterson y colaboradores).

En esta serie de pacientes se observaron distintos casos de trastornos progresivos del lenguaje, afasias, anartrias o apraxias del habla, alexias y agrafias, todos cuadros clínicos que se ven ocasionalmente sin demencia. Un ejemplo es un paciente que tuvo una anartria que probablemente se inició como apraxia del habla, con agramatismo, agrafia mixta (lexical y fonológica) y deterioro cognitivo con disfunción ejecutiva leve, además

de diparesia facial inferior, con disfagia e hiperreflexia tendinosa. El EMG de lengua, EEG y resonancia magnética cerebral fueron normales. Según Josephs, la lesión que se asocia a la apraxia del hablar progresiva se ubica a nivel dorsolateral bilateral (Fig. 7).



**Figura 7.** Lesión dorsolateral bilateral que se asocia a afasia y apraxia del habla (AOS) progresivas (Josephs y colaboradores).

### Comparación de DFT (vF) y enfermedad de Alzheimer

- La enfermedad de Alzheimer (EA) se presenta en generalmente en mayores de 75 años (aunque hay casos preseniles), mientras que la DFT se ve en menores de 65 años (aunque hay casos de inicio tardío).
- El paciente con EA conserva la *fachada social*, lo que no ocurre en la DFT debido a la pérdida de la capacidad de imaginar o darse cuenta de lo que piensa o siente el otro, capacidad que al menos en su forma más elemental se conserva en la EA.
- Las fallas conductuales en la EA son secundarias a la falla cognitiva; en cambio en las DFT se deben a impulsividad o indiferencia.
- El defecto mnésico es mayor en la EA que en la DFT.
- La desorientación espacial es mayor en la EA que en la DFT.

En la DFT son frecuentes los errores de diagnóstico. En esta serie varios pacientes recibieron el diagnóstico de hidrocefalia e incluso dos o tres de ellos consultaron a neurocirujanos. Otro caso se diagnosticó como demencia vascular por la existencia de dos lagunas en la resonancia cerebral, que fueron sólo un hallazgo. Asimismo se diagnosticaron como DFT a pacientes con depresión persistente o pseudodemencia disociativa, enfermedad afectiva bipolar o enfermedad de Alzheimer con alteraciones de la personalidad.

Para evitar estos errores se debe conocer la personalidad de los pacientes y sus antecedentes psiquiátricos, determinar si predomina el defecto mnésico o la alteración conductual, evaluar la capacidad ejecutiva, solicitar RNM/TAC o SPECT para descartar otras patologías, como las tumorales, y en lo posible hacer seguimiento del paciente hasta la autopsia.

### Comentario final

Dentro de esta serie de 63 pacientes todos tenían demencia moderada o grave; ninguno tuvo un grado leve; en cambio en nuestros casos de enfermedad de Alzheimer tenemos toda la gama de deterioro cognitivo, leve, mediano y grave. Es posible que en la DFT, los pacientes con demencia leve se confundan con trastornos de personalidad o una psicosis y no se diagnostiquen como DFT; en otros casos su conducta despertó tanto rechazo en sus familias que los llevaron al médico sólo cuando la demencia era muy evidente.



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución- NoComercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.