

DEPARTAMENTO DE NEUROCIENCIAS
FACULTAD DE MEDICINA Y ENFERMERÍA
UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO/EUSKAL HERRIKO UNIBERSITATEA



TESIS DOCTORAL

Demencia frontotemporal: genética, estudio evolutivo clínico, neuropsicológico y conductual

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

DIRECTORES: Pedro Rolando Grandes Moreno, Manuel Fernández Martínez

ELISA BLANCO MARTÍN

Bilbao, 2022



Abril de 2020, cuadragesimo septimo día de confinamiento. 36 semanas de gestación de Lucía.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| 1. INTRODUCCIÓN: | 1 |
| 1.1 Perspectiva Clínica | 3 |
| 1.1.a Demencia frontotemporal variante conductual (DFT-VC) | 3 |
| 1.1.b Afasia primaria progresiva (APP) | 10 |
| 1.1.c Síntomas motores. | 14 |
| 1.2 Perspectiva anatomopatológica: | 16 |
| 1.2.a DLFT-tau: | 17 |
| 1.2.b DLFT-TDP: | 17 |
| 1.2.c DLFT-FUS: | 18 |
| 1.2.d DLFT-UPS: | 19 |
| 1.3 Perspectiva genética: | 20 |
| 1.3.a Mutaciones en gen <i>MAPT</i> | 20 |
| 1.3.b Mutaciones en el gen <i>GRN</i> | 21 |
| 1.3.c Mutaciones en <i>C9orf72</i> | 21 |
| 1.3.d Mutaciones en otros genes: | 24 |
| 1.4 Tratamiento | 27 |
| 1.4.a Situación actual | 27 |
| 1.4.b Estrategias farmacológicas actuales para el manejo de DFT | 27 |
| 1.4.c Estrategias no farmacológicas para el control conductual en DFT | 28 |
| 1.4.d Estrategias no farmacológicas para el trastorno del lenguaje en DFT | 29 |
| 1.4.e Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad en desarrollo | 31 |
| 2 HIPÓTESIS | 35 |
| 3 OBJETIVOS | 39 |
| 4 METODOLOGÍA | 43 |
| 4.1 Criterios de inclusión | 44 |
| 4.2 Criterios de Exclusión | 45 |
| 4.3 Reclutamiento de los participantes | 46 |
| 4.4 Recogida de datos | 47 |
| 4.5 Instrumentos de valoración cognitiva | 48 |
| 4.6 Estudio molecular | 50 |
| 4.7 Análisis de los datos obtenidos | 51 |
| 4.8 Aspectos éticos | 52 |
| 5 RESULTADOS | 55 |

| | |
|---|-----|
| 5.1 Características demográficas generales | 55 |
| 5.1.a Diferencias según subtipo clínico en los aspectos demográficos. | 59 |
| 5.2 Mutaciones detectadas | 62 |
| 5.3 Necropsias realizadas | 63 |
| 5.4 Aspectos neuropsicológicos generales | 66 |
| 5.5 Aspectos neuropsicológicos específicos | 68 |
| 5.5.a Lenguaje | 68 |
| 5.5.b Memoria | 70 |
| 5.5.d Orientación | 72 |
| 5.5.e Capacidades visuoespaciales | 72 |
| 5.6 Aspectos conductuales | 73 |
| 5.7 Diferencias neuropsicológicas y conductuales con EA | 77 |
| 5.8 Mutaciones en el gen <i>MAPT</i> | 80 |
| 5.10. Mutaciones en el gen <i>C9orf72</i> | 90 |
| 5.11 Mutaciones en gen <i>FUS</i> | 96 |
| 5.12 Mutaciones en <i>VCP</i> | 108 |
| 5.13 Mutaciones en <i>CHMP2B</i> y mutaciones en <i>TARDBP</i> | 109 |
| 5.14 Predicción de la presencia de mutaciones asociadas a DFT en función de parámetros clínicos | 110 |
| 6 DISCUSIÓN | 115 |
| 6.1 Aspectos demográficos y diagnósticos | 115 |
| 6.2 Aspectos neuropsicológicos | 118 |
| 6.3 Aspectos conductuales | 121 |
| 6.4 Rendimiento de los test neuropsicológicos empleados | 122 |
| 6.5 Aspectos genéticos | 124 |
| 6.6 Rendimiento de la NGS | 125 |
| 6.6 a Mutaciones en <i>GRN</i> | 125 |
| 6.6.b Mutaciones en <i>FUS</i> | 126 |
| 6.7 Limitaciones del estudio y perspectivas futuras | 127 |
| 7 CONCLUSIONES | 131 |
| 8 BIBLIOGRAFÍA | 135 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|-----|
| Tabla 1 Criterios internacionales de consenso para DFT-vc..... | 6 |
| Tabla 2 Cuestionario DFT versus trastorno psiquiátrico primario | 7 |
| Tabla 3 DFT-vc frente EA | 9 |
| Tabla 4 Características diagnósticas de DFTNF | 12 |
| Tabla 5 Características diagnósticas de la DS..... | 13 |
| Tabla 6 Clasificación neuropatológica de pacientes DLFT | 16 |
| Tabla 7 Correlaciones clínico-anatomopatológicas | 19 |
| Tabla 8 Características de las mutaciones en los genes <i>MAPT</i> , <i>GRN</i> y <i>C9orf72</i> | 23 |
| Tabla 9 Correlaciones entre fenotipo y genotipo | 26 |
| Tabla 10 Estudios en curso sobre Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (TDCS)..... | 30 |
| Tabla 11 Ensayos clínicos más recientes, así como el mecanismo de acción de los fármacos a estudio..... | 32 |
| Tabla 12 Test empleados y dominios cognitivos evaluados | 49 |
| Tabla 13 Características demográficas..... | 55 |
| Tabla 14 Diagnóstico clínico pacientes DFT. | 56 |
| Tabla 15 Severidad pacientes DFT..... | 57 |
| Tabla 16 Ocupaciones pacientes DFT | 58 |
| Tabla 17 Comorbilidades..... | 58 |
| Tabla 18 Aspectos demográficos según subtipo clínico..... | 60 |
| Tabla 19 Mutaciones detectadas | 62 |
| Tabla 20 Estudio neuropsicológico del paciente con depósito de TDP43 y ECJ..... | 65 |
| Tabla 21 Aspectos neuropsicológicos generales | 66 |
| Tabla 22 Lenguaje..... | 68 |
| Tabla 23 Memoria..... | 70 |
| Tabla 24 Test frontales..... | 71 |
| Tabla 25 Evaluación orientación | 72 |
| Tabla 26 Test capacidades visuoespaciales..... | 72 |
| Tabla 27 INP DFT..... | 73 |
| Tabla 28 INP según subtipo clínico..... | 74 |
| Tabla 29 INP según subtipo clínico, desglose por items | 75 |
| Tabla 30 INP EA..... | 77 |
| Tabla 31 TM A Y TM B en EA y DFT..... | 79 |
| Tabla 32 Estudio de variantes en <i>GRN</i> | 81 |
| Tabla 33 Pacientes con mutaciones de significado clínico 3, 4 o 5 detectadas con NGS..... | 86 |
| Tabla 34 Pacientes con mutaciones en <i>C9orf72</i> | 91 |
| Tabla 35 Síndrome clínico pacientes con mutación en <i>C9orf72</i> | 92 |
| Tabla 36 ACE-R y MMSE en pacientes con mutación en <i>C9orf72</i> | 94 |
| Tabla 37 Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 1..... | 98 |
| Tabla 38 Evolución estudio neuropsicológico paciente 1 | 99 |
| Tabla 39 Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 2..... | 101 |
| Tabla 40 Evolución estudio neuropsicológico paciente 2 | 103 |
| Tabla 41 Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 3..... | 104 |
| Tabla 42 Evolución estudio neuropsicológico paciente 3 | 106 |
| Tabla 43 Genética y antecedentes familiares | 110 |
| Tabla 44 Presencia de mutaciones y subtipo clínico..... | 111 |

| | |
|---|------------|
| Tabla 45 Factores de riesgo cardiovascular según datos de ESCAV 2018 | 117 |
| Tabla 46 Descripción de la evolución de DFT-vc | 118 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|-----|
| Gráfico 1 Diagnóstico clínico pacientes DFT..... | 56 |
| Gráfico 2 Severidad medida con la escala FRS en pacientes con DFT..... | 57 |
| Gráfico 3 Comorbilidades..... | 59 |
| Gráfico 4 Mutaciones detectadas..... | 62 |
| Gráfico 5 Resultados de necropsias..... | 64 |
| Gráfico 6 Aspectos neuropsicológicos generales..... | 67 |
| Gráfico 7 Lenguaje ACE-R..... | 69 |
| Gráfico 8 Memoria ACE-R..... | 70 |
| Gráfico 9 INP DFT..... | 73 |
| Gráfico 10 Síntomas conductuales medidos con escala INP en pacientes con EA..... | 78 |
| Gráfico 11 ACE-R en mutaciones <i>GRN</i> | 87 |
| Gráfico 12 Escala INP en mutaciones en <i>GRN</i> | 87 |
| Gráfico 13 Gravedad en pacientes con mutación en el gen <i>C9orf72</i> | 90 |
| Gráfico 14 Subtipo clínico pacientes con mutaciones en <i>C9orf72</i> | 93 |
| Gráfico 15 ACE-R en pacientes con mutación en <i>C9orf72</i> | 94 |
| Gráfico 16 Síntomas conductuales medidos con escala INP en pacientes con mutación en <i>C9orf72</i> | 95 |
| Gráfico 17 ACE-R pacientes con mutación en el gen <i>FUS</i> | 107 |
| Gráfico 18 Alteraciones conductuales medidas con escala INP en pacientes con mutación en <i>FUS</i> | 107 |
| Gráfico 19 Representación grafica de la evolución en la afectación de los dominios cognitivos en DFT-vc..... | 119 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Figura 1 PET con FDG del paciente con mutación c.1604 G>A en <i>GRN</i> | 84 |
| Figura 2 Estructura del minigen para los exones del 5 al 10 del gen <i>GRN</i> en el vector de splicing..... | 88 |
| Figura 3 Secuencia del cDNA (exón 7 y exon 8) generado a partir de los transcrito del minigen control y del mutado (c.709-1G>A)..... | 89 |
| Figura 4 Análisis de fragmentos de los cDNAs sintetizados a partir de los RNAs de los minigenes wt y mutado..... | 89 |
| Figura 5 Variante c.*41G>A en el gen <i>FUS</i> | 96 |
| Figura 6 Estudio de la expresión del gen <i>FUS</i> | 97 |
| Figura 7 RMN cerebral paciente 1. | 98 |
| Figura 8 Fotografía de la paciente 1. | 100 |
| Figura 9 RMN cerebral y PET de la paciente 2- | 102 |
| Figura 10 RMN cerebral y PET de la paciente 3..... | 105 |

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Pedro Grandes y Manuel Fernandez por su confianza en el proyecto y estímulo para no abandonar la investigación en medio de la vorágine de la clínica, aunque haya hecho falta un embarazo avanzado y una pandemia con confinamiento domiciliario para obligarme a sentarme a escribir.

A mis padres que me han enseñado la importancia de la responsabilidad y constancia en el trabajo y especialmente a mi padre, Manuel Blanco al que recurrí cuando me sentí abrumada por la cantidad de información de escalas a pasar a formato electrónico.

A Alberto por animarme a terminar el trabajo empezado y apoyarme en los buenos y malos momentos.

A Ana Isabel Tejada y a Ana Belén de la de la Hoz por sus aportaciones, su disponibilidad y asesoramiento sobre los aspectos genéticos más técnicos.

Al Gobierno Vasco que concedió la ayuda a proyectos de investigación en 2012 que sirvió de germen para esta tesis. A Iratxe Ugarriza, Ana Molano y Rocio Bereincua junto a las cuales ese proyecto comenzó a andar.

Y muy especialmente a los pacientes y sus familiares que han colaborado y dedicado su tiempo de manera altruista a sabiendas de que la utilidad práctica de las investigaciones de hoy pueden servir para mejorar la atención de los enfermos del mañana.

¡Gracias!

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AF: antecedentes familiares

APP-NF: afasia primariamente progresiva no fluente

APOE: gen de la apolipoproteína E

CHMP2B: gen charged multivesicular body protein 2B

C9orf72: gen cromosoma 9 open reading frame 72

DCB: degeneración corticobasal

DCLa: deterioro cognitivo leve amnésico

DFT: demencia frontotemporal

DFT-vc: demencia frontotemporal variante conductual

DLFT: degeneración lobar frontotemporal

DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones tau-positivas

DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal con inclusiones TDP-43-positivas

DS: demencia semántica

EA: enfermedad de Alzheimer

ELA: esclerosis lateral amiotrófica

EMG: electromiograma

FE: funciones ejecutivas

FUS: proteína fused in sarcoma

GRN: gen de la progranulina

PET: tomografía por emisión de positrones

PSP: parálisis supranuclear progresiva

PGRN: proteína progranulina

ROT: reflejos osteotendinosos

MAPT: gen de la proteína tau asociada a microtúbulos

MMSE: Mini Mental State Examination

RM: resonancia magnética

NGS: next generation sequencing

SCB: síndrome corticobasal

SPECT: tomografía por emisión de fotón único

TARDBP: gen de la TAR DNA-binding protein 43

TBK1: gen Tank-binding kinase 1

TC: tomografía computarizada

TDP-43: proteína TAR DNA-binding protein 43

VCP: gen de la valosin-containing protein

VUS: variante de significado clínico desconocido

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN:

La demencia frontotemporal (DFT) es la segunda forma de demencia de inicio temprano tras la enfermedad de Alzheimer (EA) (1) (2) y constituye el 10-20% de las demencias a nivel mundial (3, 4). Afecta a 3-15 pacientes/100000 habitantes de 55-65 años, tanto hombres como mujeres por igual (5).

Es una enfermedad heterogénea tanto, clínica, anatomopatológica como genéticamente pero que comparte la atrofia frontal y/o temporal y la hipoperfusión/hipometabolismo frontotemporal en la que se distinguen clínicamente las formas con alteración del lenguaje (afasia primaria progresiva no fluente o agramatical y la demencia semántica) y la variante con alteración del comportamiento (demencia frontotemporal, variante conductual) (6, 7).

La primera descripción de un paciente con demencia frontotemporal (DFT) fue realizada por Arnold Pick (8) en 1892 mientras desarrollaba su actividad laboral en Praga, se trataba de un hombre de 71 años con un cuadro progresivo de deterioro cognitivo y afasia, en cuya necropsia se pudo constatar una marcada atrofia cortical del lóbulo temporal izquierdo (9). Durante el mismo periodo continuaron las descripciones por parte de autores como Liepmann, Stransky, Spielmeyer o Schneider confirmándose la existencia de “demencias focales”. Así mismo en 1911 Alois Alzheimer (10) describió la presencia de inclusiones argirófilas intracitoplasmáticas (cuerpos de Pick) y neuronas abalonadas o células de Pick en cerebros con atrofia lobar focal (11).

El epónimo de enfermedad de Pick fue usado por primera vez por Onari y Spatz en 1926 pero fue Carl Schneider a través de dos artículos clásicos de 1927 y 1929 quién es responsable de su mayor difusión de manera que a lo largo del tiempo cuando se detectaba a un paciente con degeneración frontal y cambios de personalidad se le diagnosticaba de enfermedad de Pick. A día de hoy el término de enfermedad de Pick queda reservado a un subgrupo de pacientes con DFT con presencia de cuerpos de Pick (cuyo principal componente molecular es la proteína tau)

y frecuentes células de Pick, siendo el término globalmente más aceptado el de DFT, reservado el término degeneración lobular frontotemporal (DLFT) para el diagnóstico patológico.

En las primeras décadas del siglo XX acabó perdiéndose el interés por este tipo de demencia que será recuperado en la década de los años 80 con el advenimiento de técnicas de imagen. Sin embargo, será en los últimos 20 años donde encontramos el mayor avance en su investigación, por una parte por los avances genéticos con el descubrimiento del gen MAP en 1998, el de la progranulina en 2006 y el de *C9orf72* en 2011 y ,por otra, con el desarrollo de nuevas técnicas inmunohistoquímicas con la detección de la proteína TDP-43 en 2006 como principal integrante de las inclusiones neuronales de las DLFT tau negativas, y finalmente por el desarrollo de nuevas técnicas de neuroimagen como la RMN funcional, SPECT o PET.

Así mismo, hay un interés considerable en la identificación de características clínicas que puedan ayudar en la predicción de la patología molecular de estos procesos o una determinada alteración genética y por tanto ser objetivo de nuevos ensayos con fármacos. En este sentido existen en marcha ensayos clínicos con fármacos antitau o dirigidos hacia mutaciones concretas como *C9orf72* o *GRN*. Y es que hoy por hoy el tratamiento de la DFT continúa siendo sintomático dado que las medicaciones aprobadas para su uso en la enfermedad de Alzheimer no han demostrado su utilidad, a pesar de lo cual son frecuentemente prescritas fuera de indicación en la práctica clínica diaria. Una de las principales limitaciones a la hora de probar nuevos fármacos es la propia heterogeneidad de la demencia frontotemporal; por tanto, un profundo conocimiento de su historia natural, en especial en los casos con mutaciones descritas en los últimos años, resulta de utilidad para detectar con sensibilidad diferencias tras un ensayo terapéutico.

1.1 Perspectiva Clínica

Desde el punto de vista clínico existen tres síndromes clínicos clásicos, uno de ellos que afecta predominantemente a la conducta y que se denomina demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc) y otros dos síndromes que afectan predominantemente al lenguaje englobados dentro de la afasia primaria progresiva (APP): la afasia progresiva no fluente (APP-NF) y la demencia semántica (DS). Además, a estos síndromes clínicos principales se pueden asociar trastornos motores como la enfermedad de motoneurona (EMN) y “parkinsonismos atípicos” tales como la parálisis supranuclear progresiva (PSP) y el síndrome corticobasal (SCB) (12).

Hasta 1994 en que los grupos de investigación de Lund y Manchester (13) propusieron los criterios clínicos para el diagnóstico de DFT, estos pacientes eran comúnmente diagnosticados de EA. Estos criterios fueron reformulados y publicados el año 1998 por Neary y colaboradores (14) con el objetivo de diferenciar los casos de DFT de la EA. En 2011 Rascovsky (15) estableció los criterios actuales para DFT-vc (Tabla 1), y también en 2011 el equipo de Gorno-Tempini (16) publicó unos nuevos criterios diagnósticos para la APNF y DS (Tabla 2). Sin embargo, los síntomas de estas tres variantes clínicas pueden converger a medida que la demencia progresa y la degeneración inicialmente focal se vuelve más difusa y tiende a afectar a regiones amplias de los lóbulos frontal y temporal.

1.1.a Demencia frontotemporal variante conductual (DFT-vc)

La DFT-vc es la forma de presentación más frecuente (17) (entre del 60-70 % de los casos), es el subtipo en el que existe mayor probabilidad de detectar alteraciones genéticas (20% herencia autosómica dominante) y alrededor del 10 % de los pacientes desarrollan clínica de enfermedad de motoneurona (ELA) (18).

Fenotípicamente se caracteriza por cambios precoces en la personalidad y la conducta, con desinhibición a menudo coexistiendo a lo largo de la evolución con apatía, impulsividad, falta de empatía, conductas estereotipadas y pérdida de competencia y conducta social. (19, 20)

Dependiendo de los *circuitos* afectados al inicio del proceso, la presentación clínica puede debutar de manera diferente:

El circuito prefrontal dorsolateral establece desde las áreas 9-10 de Brodmann amplias conexiones con los núcleos subcorticales (estriado, pálido y tálamo) y con la corteza parietal y temporal. Su lesión altera las funciones ejecutivas, hace perder al paciente la introspección y el juicio crítico, produce una impersistencia cognitiva y favorece la apatía y la inercia, mientras la memoria está relativamente preservada.

El circuito orbitofrontal lateral parte de las áreas 10-11 de Brodmann y tiene igualmente amplias conexiones con núcleos subcorticales; en su lesión predomina el cambio de la personalidad y el fallo de la capacidad social para la interrelación personal, así como dificultad para controlar los impulsos de forma que el paciente está agresivo o tiene brotes de hilaridad, junto a problemas éticos, lo que recuerda a la manía.

La lesión de la circunvolución cingulada tiene como consecuencia mayor la apatía e hipocinesia y el paciente está desinteresado y abúlico, pierde la empatía, disminuye la conducta motora e incluso el habla y llega a aparecer incontinencia urinaria y mutismo acinético en casos muy severos.

La parte anterior del lóbulo temporal derecho está también íntimamente relacionada con la conducta y la alteración de los circuitos frontemporales derechos causa apatía, hiperfagia, desinhibición y conductas compulsivas y repetitivas frecuentes en estadios iniciales de la enfermedad. En lo que respecta a la amígdala que se altera frecuentemente en la DFT, se relaciona con el síndrome de Kluber-Bucy (21, 22).

En la DFT-vc las funciones ejecutivas se encuentran alteradas precozmente, estando la memoria y las funciones visoperceptivas preservadas en las fases iniciales. Un grado variable de alteración de lenguaje está también presente, llegando en las fases avanzadas al mutismo.

La hiperoralidad y los cambios en los hábitos alimentarios son a menudo comunes. La duración media de la enfermedad se estima en torno a 8 años, si bien existen amplias variaciones en la rapidez de la evolución según los subtipos de enfermedad (1).

Muchos casos están infradiagnosticados o etiquetados de patología psiquiátrica, por lo que su identificación y diagnóstico precoz es esencial de cara a la información y consejo genético familiar, aunque también hay casos en los que los trastornos psiquiátricos constituyen una fase prodrómica de la DFT-vc.

Los trastornos psiquiátricos que pueden simular una DFT son el trastorno obsesivo compulsivo, la depresión, el trastorno bipolar, la esquizofrenia, los trastornos del espectro autista y los trastornos de personalidad. Así mismo, una alta tasa de psicosis tardías están asociadas con mutaciones en el gen *C9orf72* que a su vez se asocia con esquizofrenia y trastorno bipolar (23).

La diferenciación entre una y otra patología en mayores de 40 años supone un reto diagnóstico pudiendo resultar útiles para su diferenciación la existencia de atrofia cortical frontal y/o temporal anterior en TAC o RMN, aunque en fases iniciales de la enfermedad puede ser mínima, o las pruebas de medicina nuclear como SPECT o PET-FDG que mostrarán hipoperfusión o hipometabolismo frontal y/o temporal anterior. Siendo la sensibilidad de una RMN estándar del 70% y una especificidad del 93%, mientras que la sensibilidad de la PET-FDG es del 90% y la especificidad del 68% (24, 25).

Resulta prometedor el análisis de LCR con marcadores como neurofilamentos de cadena ligera y tau fosforilada (26, 27) o el uso de RMN con procesado morfométrico basado en vóxeles. El uso del PET-tau tiene limitaciones en taupatías no alzheimer.

Con la intención de diferenciar ambos procesos, se ha propuesto por un grupo multicéntrico un cuestionario de 17 ítems (24), de manera que sumando los "No" de la parte A y los "Sí" de la B se obtiene una puntuación total que si es superior o igual a 11 sugerirá DFT-vc (especificidad del 93,9%, sensibilidad del 71,1%, VPP 89,2%), si es menor o igual a 8 un trastorno psiquiátrico primario (especificidad 91,3%, sensibilidad 77.3%, VPP 92.7%), siendo puntuaciones entre 9-10 indeterminadas (Tabla 2).

Tabla 1 Criterios internacionales de consenso para la variante conductual de la demencia frontotemporal (Rascovsky et al., 2011)

I. Enfermedad neurodegenerativa. El síntoma siguiente ha de estar presente para cumplir los criterios de DFTvc: deterioro progresivo de la conducta y/o cognición por observación o historia clínica (aportado por un informador adecuado).

II. DFTvc posible. Deben estar presentes tres de los siguientes síntomas de conducta o cognitivos para cumplir los criterios. Se requiere que los síntomas sean persistentes o recurrentes, no como evento simple o aislado.

- A. Desinhibición conductual temprana
 - A.1. Conducta social inapropiada
 - A.2. Pérdida de maneras y decoro
 - A.3. Impulsividad, acciones precipitadas o descuidadas
- B. Apatía o inercia temprana (uno de los siguientes síntomas [B.1-B.2] debe estar presente)
 - B.1. Apatía
 - B.2. Pérdida de iniciativa
- C. Pérdida temprana de empatía (uno de los siguientes síntomas [C.1-C2] debe estar presente):
 - C.1. Respuesta disminuida hacia las necesidades y sentimientos de otras personas
 - C.2. Disminución del interés social, la interrelación y el calor personal
- D. Conducta perseverativa, estereotipada o compulsiva/ritualista precoz (uno de los siguientes síntomas [D.1-D.3] debe estar presente)
 - D.1. Movimientos repetitivos simples
 - D.2. Conductas compulsivas o ritualistas complejas
 - D.3. Estereotipias en el habla
- E. Hiperoralidad y cambios dietéticos (uno de los siguientes síntomas (E.1-E3) debe estar presente)
 - E.1. Cambios en las conductas alimentarias
 - E.2. Atracones, incremento del consumo de tabaco o alcohol
 - E.3. Exploración oral o ingesta de objetos no comestibles
- F. Perfil neuropsicológico: déficits ejecutivos con relativo mantenimiento de la memoria y las funciones visuoespaciales (todos los siguientes síntomas [F.1-F3] han de estar presentes)
 - F.1. Déficits en tareas ejecutivas
 - F.2. Relativa preservación de la memoria episódica
 - F.3. Relativa preservación de las funciones visuoespaciales

III. DFTvc probable. Todos los síntomas siguientes (A-C) han de estar presentes para cumplir criterios

- A. Cumple criterios para DFTvc posible
- B. Manifiesta declive funcional significativo (reportado por cuidador o evidenciado en la CDR o en el Cuestionario de Actividades Funcionales)
- C. La neuroimagen es consistente con DFTvc (uno de los criterios C1 y/o C2 debe estar presente)
 - C.1. Atrofia frontal y/o temporal anterior en RM o TC
 - C.2. Hipoperfusión o hipometabolismo frontal y/o temporal anterior en PET o SPECT

IV. DFTvc con patología DLFT definitiva. Criterios A y cualquiera de los criterios B o C deben estar presentes

- A. Cumple criterios para posible o probable DFTvc
- B. Evidencia histopatológica de DLFT *post mortem* o por biopsia
- C. Presencia de una mutación patogénica conocida

V. Criterios de exclusión para DFTvc. Los criterios A y B deben ser respondidos negativamente para el diagnóstico de DFTvc. El criterio C puede ser positivo para DFTvc posible, pero debe ser negativo para DFTvc probable

- A. El perfil de déficits se explica mejor por otra alteración médica o neurológica no degenerativa
- B. El trastorno de conducta se explica mejor por un diagnóstico psiquiátrico
- C. Los biomarcadores son fuertemente indicativos de EA u otro proceso degenerativo

Tabla 2 . Cuestionario DFT versus trastorno psiquiátrico primario

| Ítems clínicos | Sí | No |
|---|----|----|
| Parte A | | |
| 1 ¿El paciente consultó por iniciativa propia? | | |
| 2 ¿Existe historia previa de trastorno del ánimo, ansiedad, trastorno psicótico o trastorno de personalidad? | | |
| 3 ¿Está el paciente emocionalmente alterado (disforia, ansiedad) por la situación actual? | | |
| 4 ¿Expresa el paciente culpa o ideas suicidas? | | |
| 5 ¿La familia del paciente se queja de que presenta problemas de ira? | | |
| 6 ¿Es el paciente consciente o está preocupado por los cambios cognitivos o conductuales? | | |
| 7 ¿Son los cambios cognitivos o conductuales fluctuantes? | | |
| 8 ¿El paciente se muestra interesado en aprender sobre DFT? | | |
| 9 ¿El paciente entiende lo que es una DFT? | | |
| 10 ¿El paciente describe incapacidad más severa de lo que se espera en base a la evaluación cognitiva y clínica? | | |
| 11 ¿Existe algún beneficio o aspecto legal asociado con el caso? | | |
| 12 ¿Se muestra el paciente y/o sus familiares molestos o dubitativos si se les dice que puede que no tenga una DFT (en oposición a mostrar alivio, alegría...)? | | |
| Parte B | | |
| 13 ¿Hay familiares de primer grado con historia de DFT o ELA? | | |
| 14 ¿Existen asociadas quejas sobre el lenguaje del paciente? | | |
| 15 ¿Existen comportamientos simples repetitivos o estereotipados? | | |
| 16 ¿Existen cambios en las preferencias alimenticias? | | |
| 17 ¿Existen alteraciones en la exploración neurológica básica? (movimientos oculares, parkinsonismo) | | |

Además, cabe destacar que las alteraciones ejecutivas y conductuales no son patrimonio exclusivo de la DFT, pudiendo estar presentes en la EA incluso en fases precoces de la enfermedad.

Las funciones ejecutivas (FE) término acuñado por *Lezak (28)* en 1982 siguiendo los pasos de *Luria*, son aquellas capacidades mentales necesarias para formular objetivos, planear como llevarlos a cabo y finalizarlos con efectividad, engloban tareas como inhibición, control de interferencias, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva y hacen posible trabajar mentalmente con ideas, tomarse tiempo para pensar antes de actuar, adaptarse a situaciones nuevas e inesperadas, resistir tentaciones y estar concentrado en algo.

En torno a los límites de las funciones ejecutivas, dependientes fundamentalmente de la corteza prefrontal, existe una cierta falta de consenso general y en la actualidad su espectro abarca no solo a aspectos cognitivos sino también comportamentales, siendo ambos causa de pérdida de autonomía en los sujetos que presentan alteradas estas funciones.

Con anterioridad diversos autores habían abogado por que las funciones ejecutivas estaban relativamente conservadas en estadios precoces de la EA, siendo una alteración más tardía en el transcurso de la enfermedad, reflejando una alteración cognitiva moderada-severa y por tanto relacionándose con la severidad y duración de la enfermedad. Sin embargo, en los últimos 20 años la literatura médica ha comenzado a destacar que los pacientes con enfermedad de Alzheimer típica, de manera temprana presentan deterioro en tareas relacionadas con las funciones ejecutivas. Siguiendo esta línea y tal como publicamos en 2016 en *BMC Neurology (29)* a través del estudio de una muestra de 81 pacientes con DCL amnésico frente a 142 controles sanos seguidos prospectivamente, existen diferencias estadísticamente significativas en los tests que evaluaban funciones ejecutivas tales como Stroop, trail-making la medición de fluencia verbal y el subítem de apatía de la escala INP, encontrando así mismo que la alteración precoz de fluencia ($p = 0.01$) y la apatía ($p = 0.031$) se relacionaban con una mayor progresión a demencia de tipo Alzheimer en un estudio prospectivo.

Así mismo, en la EA existen una variante comportamental y disejecutiva anteriormente englobadas como variante frontal de EA, con un fenotipo muy similar al observado en los pacientes con DFT-vc (se estima que representa un 10% de los pacientes diagnosticados de DFT), por lo que los biomarcadores fisiopatológicos como la PET amiloide, PET tau y/o la detección de amiloide- β_{42} y tau son de gran utilidad para su diagnóstico (6).

En los pacientes con un cuadro de EA predominantemente comportamental, predomina la apatía y existe menor frecuencia de alteraciones alimentarias y conductas obsesivas/ritualísticas que en la DFT-vc, las alteraciones conductuales suelen ser menos prominentes y los pacientes suelen estar más deteriorados desde un punto de vista cognitivo en el momento del diagnóstico.

Existe además un subgrupo de pacientes con una presentación eminentemente disejecutiva que no suelen presentar alteraciones conductuales más allá de apatía. Estos pacientes representan la variante predominantemente disejecutiva de la EA y suelen diagnosticarse erróneamente de depresión.

Cabe destacar que no suele evidenciarse atrofia focal frontal prominente, y los estudios de neuroimagen han mostrado una atrofia cortical posterior similar a la observada en la EA típica (por lo que el término “frontal” para este subtipo de EA atípica puede ser engañoso).

Podemos resumir las características diferenciadoras de DFT-vc frente EA (30) en la siguiente tabla.

Tabla 3 DFT-vc frente EA

| Variante fenotípica | EA típica | Variante comportamental de la EA | Variante disejecutiva de la EA | DFT- variante conductual |
|---|--------------------------------------|---|--|----------------------------|
| Característica clínica principal | Alteración memoria predominantemente | Subtipo predominantemente comportamental, frecuentemente aparece apatía | Subtipo predominantemente disejecutivo a menudo se presenta como disminución y en la organización y funciones ejecutivas | Comportamiento |
| APOE ε4 positivo | Frecuente (60%) | Frecuente (59.5%) | Intermedio (40%) | Raro (<20%) |
| Edad de inicio | Tardío | Temprano | Temprano | Temprano |
| Primer síntoma | Cognitivo (memoria) | Cognitivo>comportamiento | Cognitivo (ejecutivo) | comportamiento |
| Memoria episódica | Alterada | Alterada | Relativamente conservada | Típicamente conservada |
| Función ejecutiva | Relativamente conservada | Alterada | Muy alterada | Alterada |
| Comportamiento | Relativamente conservado | Alterado | Mayormente conservado | Alterado |
| Atrofia en RMN | Temporomedial. Temporoparietal | Temporoparietal | Temporoparietal | Frontal. Temporal anterior |

Además, en el diagnóstico diferencial de la DFT-vc se debe descartar que se trate de un cuadro de abuso de sustancias o de una demencia vascular, de manera que pacientes con un lento acúmulo de infartos multifocales subcorticales pueden desarrollar una demencia predominantemente conductual y aparentemente gradual. El enlentecimiento cognitivo es predominante y la disfunción ejecutiva supera al cambio en el comportamiento social. Los

infartos estratégicos en la región insular, estriatal, o talámica medial producen un cuadro que simula una DFT-vc, pero el inicio es brusco o puede parecer subagudo si hay obstáculos para su detección. Como describimos en un caso que publicamos en 2016 en la Revista de Neurología (31), en pacientes que han sufrido una lesión subcortical las conexiones talamocorticales pueden ser responsables de síntomas corticales a distancia, como pueden ser la disfasia o las alteraciones ejecutivas, generándose un fenómeno de diasquisis.

Además, se ha descrito un cuadro clínico denominado síndrome de hundimiento cerebral frontotemporal que puede ser muy similar a la DFT-vc, habitualmente asociado a pacientes con hipotensión intracraneal y en el que en la RMN puede observarse un descenso del contenido cerebral a través del foramen magno, presumiblemente creando tensiones en los tractos largos que conectan las áreas frontales-insulares-temporales con estructuras troncoencefálicas. Esta pudiera ser una explicación para la aparición de sintomatología que remeda a una DFT-vc en el caso de un paciente atendido por el Dr. Fernandez, la Dra. Moreno y por mí, con displasia de la unión diencefalo-mesencefálica (32).

1.1.b Afasia primaria progresiva (APP)

En 1982 Mesulam (33) acuñó el término APP para definir a un grupo relativamente homogéneo de pacientes que presentaban afasia de inicio gradual, insidioso y curso progresivo, con atrofia cortical focal en la región perisilviana anterior (frontal) o temporal anterior del hemisferio dominante (izquierdo) para el lenguaje, que progresaban inexorablemente a un cuadro de demencia generalizada.

Actualmente, se reconocen tres variantes de APP, cada una de ellas con un perfil clínico, topográfico y patológico característico. Estas variantes son:

- La variante agramatical o no fluente (APP-NF): Caracterizada por un lenguaje con una reducción cuantitativa de la fluencia, laborioso, con agramatismo, parafasias fonéticas, dificultad en la comprensión de estructuras gramaticales complejas y en ocasiones con apraxia del habla o bucofacial. También puede existir disprosodia.
- La variante semántica, también conocida como demencia semántica (DS): Se caracteriza por la pérdida progresiva del conocimiento semántico de las palabras, existiendo un lenguaje fluente, incluso hiperfluente, gramaticalmente correcto, con una alteración marcada en la denominación por confrontación, en la comprensión de las palabras, y con una preservación de la repetición.

- La variante logopénica: Se caracteriza por una anomia en el discurso y en la nominación por confrontación, con pausas para encontrar palabras, lo que ocasiona una reducción cualitativa en la fluencia. La articulación, la prosodia y la gramática están conservadas, y existe una alteración en la repetición de frases.

En cuanto al patrón topográfico, la atrofia o hipometabolismo en la APP-NF se localiza a nivel frontal izquierdo e ínsula, alrededor del área de Broca; en los casos en que predomina la apraxia del habla, las alteraciones se localizan especialmente a nivel del área premotora y área motora suplementaria; en la variante semántica a nivel temporal anterior de predominio izquierdo; y en la variante logopénica a nivel de la región temporoparietal izquierda.

La disfunción del lenguaje es el síntoma principal en los dos primeros años de la APP, por tanto el paciente no debe mostrar alteraciones del comportamiento en la fase inicial ya que dichos cambios son indicativos de la DFT-vc (34).

Cada variante se asocia de forma no exclusiva a una determinada histopatología. La variante más específica es probablemente la variante semántica, que se relaciona con DLFT asociadas a TDP-43 tipo C. Por su parte, la APP-NF se asocia con mayor frecuencia a DFT, sobre todo DLFT asociada a tau y en menor medida DLFT asociada a TDP-43 (sobre todo tipo A).

Por su parte, la variante logopénica se asocia a EA entre un 60-90 % de los casos, por lo que habitualmente se excluye de la DFT aunque también puede ser una presentación de inicio (35).

La realización de neuroimagen funcional (18-f-fluorodeoxiglucosa o SPECT de perfusión) contribuye al diagnóstico diferencial entre las formas clínicas. Así mismo, el uso de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo o trazador PET de amiloide puede contribuir al diagnóstico.

Tabla 4 Características diagnósticas de la variante no fluente de la afasia primaria progresiva (Gorno-Tempini et al., 2011)

I Diagnóstico clínico de la variante no fluente / agramatical de la APP

Debe estar presente al menos uno de las siguientes características centrales:

1. Agramatismo en la producción del lenguaje
2. Habla con esfuerzo, titubeante con errores fonológicos inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)

Debe estar presente al menos dos de las tres siguientes características:

1. Comprensión alterada de frases sintácticamente complejas
2. Preservación de la comprensión de palabra única
3. Conocimiento de objetos preservado

II. Diagnóstico con apoyo de imagen de la variante no fluente / agramatical de la APP Deben estar presentes los dos siguientes criterios:

1. Diagnóstico clínico de la variante no fluente / agramatical de la APP
2. La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes resultados
 - a. Atrofia predominante frontal posterior-insular izquierda en RM o
 - b. Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o PET de predominio frontal posterior-insular izquierdo

III. Diagnóstico con patología definitiva de la variante no fluente / agramatical de la APP

Deben estar presentes el diagnóstico clínico (criterio 1 de abajo) y o bien el criterio 2 o el criterio 3:

1. Diagnóstico clínico de la variante no fluente / agramatical de la APP
2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (p.ej. DLFT-tau, DLFT-TDP, enfermedad de Alzheimer, otra)
3. Presencia de una mutación patógena conocida

Tabla 5 Características diagnósticas de la demencia semántica de la afasia primariamente progresiva (Gorno-Tempini et al., 2011)

I. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP

Deben estar presentes ambas características centrales:

1. Alteración en la denominación por confrontación
2. Alteración de la comprensión de palabra única

Debe estar presente al menos tres de las siguientes características:

1. Alteración en el conocimiento de objetos, especialmente para objetos de baja frecuencia o familiaridad
2. Dislexia de superficie o digrafía
3. Repetición preservada
4. Producción del habla preservada (lenguaje gramático y motor)

II. Diagnóstico con apoyo de imagen de la variante semántica de la APP. Deben estar presentes los dos siguientes criterios:

1. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP
2. La imagen debe mostrar uno o más de los siguientes resultados
 - a. Atrofia predominante temporal anterior o
 - b. Hipoperfusión o hipometabolismo en SPECT o PET de predominio temporal anterior

III. Variante semántica de la APP con patología definitiva

Deben estar presentes el diagnóstico clínico (criterio 1 de abajo) y o bien el criterio 2 o el criterio 3:

1. Diagnóstico clínico de la variante semántica de la APP
2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (p.ej. DLFT-tau, DLFT-TDP, enfermedad de Alzheimer, otra)
3. Presencia de una mutación patógena conocida

1.1.c Síntomas motores.

Alrededor del 12.5% de los pacientes con DFT-vc desarrollan una enfermedad de motoneurona con los típicos síntomas de primera y de segunda motoneurona, en torno al 40% muestran síntomas menores. Dentro de las variantes clínicas, la enfermedad de motoneurona es más frecuente en la DFT-vc, y a menudo menos en pacientes con APP. En cuanto al parkinsonismo, está presente de manera temprana en más del 20% sobre todo en pacientes con DFT-vc, seguido de la APP-NF. El parkinsonismo puede manifestarse como una PSP o como un SCB (1).

El SCB se caracteriza por parkinsonismo asimétrico, distonía, mioclonías, pérdida sensorial cortical con apraxias, así como por el fenómeno de la mano alienígena siendo la demencia un síntoma tardío. Se estima una supervivencia media de 6-8 años desde el inicio del cuadro para la DCB (36).

La PSP se caracteriza por un síndrome parkinsoniano no tremórico con hipocinesia y rigidez, parálisis de la mirada supranuclear vertical, disminución de la velocidad de las sacadas e inestabilidad postural precoz con caídas. Son frecuentes los síntomas pseudobulbares como disartria, disfagia y la “incontinencia emocional”. En los trabajos originales Steele, Richardson y Olszewski indicaron que aparece una leve demencia en los estadios iniciales de la enfermedad con un patrón de demencia frontosubcortical (37), existiendo una relativa conservación de la memoria a corto plazo, retardo cognitivo y deterioro de las funciones ejecutivas, con un déficit de las tareas que requieren movimientos secuenciales y esfuerzo conceptual. Pueden aparecer trastornos del comportamiento y hasta una afasia primaria progresiva. La enfermedad conduce a la muerte hacia los 8-10 años desde el momento del inicio del cuadro (36).

Para el diagnóstico de PSP los criterios vigentes desde 1996 son los del National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Society of PSP (NINDS-SPSP) (38) , aunque en 2017 se publicaron los nuevos criterios de la Movement Disorder Society para PSP (MDS-PSP) (39).

Para el diagnóstico de DCB se recomienda usar los criterios de Armstrong et al de 2013 (40), aunque el solapamiento entre PSP y DCB está siendo cada vez más reconocido (41).

De manera que el término “síndrome corticobasal” ha sido acuñado para caracterizar la constelación de características clínicas inicialmente consideradas típicas de DCB pero que pueden aparecer en otros trastornos neurodegenerativos como PSP y EA, a su vez una DCB puede manifestarse como una PSP.

En cuanto a la genética, en los casos de SCB con antecedentes de enfermedad familiar, se recomienda realizar estudios genéticos de genes causantes de DLFT. La PSP se sigue considerando una enfermedad esporádica, aunque se han descrito casos causados por una mutación en un gen único entre los cuales e incluye *MAPT* y *LRRK2* (PARK8) (42)

1.2 Perspectiva anatomopatológica:

La DFT se clasifica desde una perspectiva anatomopatológica según el concepto actual de proteinopatías, es decir, basándose en la identificación de acúmulos anormales de proteínas mal plegadas en las neuronas o células gliales, en regiones anatómicas especialmente vulnerables.

La técnica habitualmente utilizada para fines diagnósticos es la inmunohistoquímica sobre secciones de tejido de 5-10 micras de grosor. En ellas, se aplica un anticuerpo específico contra el péptido de interés y, en caso de existir, se visualiza la reacción antígeno-anticuerpo con un colorante o cromógeno.

Se recomienda la utilización de la nomenclatura de consenso de Mackenzie *et al.* de 2010 (43) para la clasificación neuropatológica de pacientes DLFT.

Tabla 6: clasificación neuropatológica de pacientes DLFT

| Tipo molecular mayor | Subtipos reconocidos | Genes asociados |
|-------------------------|---|--|
| DLFT-tau (40%) | Enfermedad de Pick DCB PSP Enfermedad granos argirófilos Taupatía de sustancia blanca con inclusiones gliales globulares Tauopatía sistémica múltiple con demencia* Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares* Inclasificable | <i>MAPT</i> |
| DLFT- TDP (50%) | Tipos 1-4 Inclasificable | <i>GRN</i> <i>VCP</i> <i>c9orf72</i> <i>TARDBP</i> (raro) |
| DLFT-FUS** (10%) | DLFT atípica con inclusiones ubiquitinadas Enfermedad con inclusiones de filamentos neuronales intermedios Enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos | <i>FUS</i> |
| DLFT-UPS | Demencia frontotemporal ligada al cromosoma 3 | <i>CHMP2B</i> |

*La Tauopatía sistémica múltiple con demencia y la Demencia con predominio de ovillos neurofibrilares ya no forman parte de la subclasificación de las DLFT-tau en las clasificaciones más actuales.

** Actualmente La DLFT FUS junto a Ewing sarcoma protein (EWS) y TATA-binding protein-associated factor 15 (TAF15) se engloban en DLFT-FET

1.2.a DLFT-tau:

La proteína tau (gen *MAPT*, cromosoma 17) pertenece al grupo de proteínas asociadas a los microtúbulos. Su función principal parece ser estabilizar los microtúbulos, que proporcionan soporte estructural a las neuronas e intervienen en el transporte axonal: Está presente en el sistema nervioso en diferentes isoformas, de manera que en función del splicing alternativo de los exones 2, 3 y 10, se generan formas con tres (3R) o cuatro (4R) dominios de unión a microtúbulos (44). En función de la presencia predominante de cada una de las isoformas de tau en las inclusiones, las DLFT-tau se clasifican en tauopatías 3R, de las cuales la más frecuente es la enfermedad de Pick, y tauopatías 4R, entre las que se encuentran la DCB o la PSP. En los últimos años la industria farmacéutica ha depositado grandes esperanzas en el tratamiento de las tauopatías siguiendo estrategias diversas: inhibición de la fosforilación de tau y/o su acetilación, inhibición de la agregación de tau, aclaramiento de los agregados de tau mediante inmunoterapia pasiva o activa o la estabilización de microtúbulos.

1.2.b DLFT-TDP:

La proteína TDP-43 (gen *TARDBP*) se encuentra en el núcleo de muchos tejidos y tipos celulares. Puede influir en varias funciones celulares estando implicada en muchos de los pasos de la producción de proteínas por parte de la célula: se une al DNA regulando la transcripción; se une al RNA para asegurar su estabilidad; está implicada en el procesado del RNA mensajero y del splicing alternativo. Fue descrita en 2006 como componente de las inclusiones ubiquitinadas características de ELA y diversos casos de DFT, y se considera el sustrato patológico común que vincula ambas patologías (45). En 2019 esta proteína ha renovado su protagonismo a raíz de la publicación en la revista *Brain* de los criterios diagnósticos de una nueva entidad denominada LATE (limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy) (46) que cursa con un síndrome amnésico, por lo que resulta frecuentemente confundida con una EA en edades avanzadas y que se diferencia con la DFT en la edad de presentación (menor de 80 años en el caso de DFT), en la presentación clínica y la localización de los depósitos de TDP-43, que en el caso de la DLFT tienen un menor predominio límbico y mayor en corteza frontal. Por el contrario, además del depósito de TDP-43 (en los casos de DLFT-TDP) ambas entidades comparten factores genéticos de riesgo con mutaciones en *GRN* y *TMEM106B* (47).

A su vez, los depósitos de TDP-43 en la DLFT se pueden clasificar en función de la densidad de inclusiones neuronales citoplasmáticas inmunorreactivas para TDP43, de neuritas distróficas, de

inclusiones intranucleares redondas o lanceoladas en forma de ojo de gato, y de su distribución a través de las distintas capas corticales (48):

Subtipo A

Presentación clínica como DFT-vc o APP-NF (raramente DS)

Asociado a mutación en *GRN*, también *C9orf72*

Subtipo B:

DFT-ELA o DFT-vc

Asociado a mutaciones en *C9orf72*

Subtipo C:

APP variante semántica, menos frecuente DFT-vc

No asociación genética

Subtipo D

Enfermedad de Paget, miositis con cuerpos de inclusión y DFT

Asociado a mutación en gen de valosina

1.2.c DLFT-FUS:

Tras la identificación de mutaciones en el gen *FUS* en formas autosómicas dominantes de ELA (ELA-FUS), la investigación se dirigió a investigar el papel de *FUS* en la DLFT. En efecto, la acumulación de proteína *FUS* se detectó en casos clasificados como DLFT-U (ubiquitina +) no explicables por depósito de TDP-43 (49). Sin embargo, análisis posteriores de aquellos casos revelaron notables diferencias con los de ELA-FUS. Ninguno de los casos de DLFT con patología *FUS* asociaba mutaciones en el gen de *FUS*. Además, mientras que las inclusiones en los casos de ELA-FUS solo tenían la proteína *FUS*, aquellos casos con DLFT con depósito de *FUS* mostraban una coagregación de las proteínas TAF 15 y EWS (las cuales junto con *FUS* constituyen la llamada familia de proteínas FET), además de transportina 1 (la proteína responsable de la importación de proteínas *FUS* desde el núcleo). Como consecuencia, estos casos de DLFT pueden agruparse bajo el término DLFT-FET (50) en la cual están involucrados un 5-10% de los casos de DLFT, siendo la atrofia del caudado una característica radiológica (1).

1.2.d DLFT-UPS:

En un reducido número de casos denominados DLFT-UPS, las inclusiones son positivas para ubiquitina y p62 y negativas para tau y TDP-43. El paradigma de este grupo es la DFT asociada al cromosoma 3, causada por una mutación en el gen *CHMP2B* identificada en una amplia familia danesa (51) y posteriormente en una muestra de DFT belga (52).

Podemos resumir las correlaciones clínico-anatomopatológicas de la siguiente manera:

Tabla 7: correlaciones clínico-anatomopatológicas

| Síndromes clínicos | Anatomía patológica |
|--------------------|---------------------|
| DFT-vc | Tau, TDP>FUS>CHMP2B |
| APP-NF | Tau>TDP |
| DS | TDP>Tau |
| PSP | Tau>TDP |
| DCB | Tau>TDP |
| DFT-EMN | TDP>FUS |

1.3 Perspectiva genética:

Aproximadamente un 40% de los pacientes con DFTvc tienen antecedentes familiares, siendo este porcentaje mucho menor en los síndromes clínicos de APNF y DS. En un 10% de casos con DFT la historia familiar es consistente con una herencia autosómica dominante (53).

Las mutaciones en *MAPT*, *GRN* y *C9orf72* son las más frecuentes y, en concreto, la mutación en *C9orf72* es considerada como la causa genética más común de DFT y ELA (54). La frecuencia de cada una de las mutaciones varía según las poblaciones y cohortes, pero en general se considera que la expansión *C9orf72* es responsable de entre el 13 y el 50 % de las DLFT familiares, y *MAPT* y *GRN* de entre 5 y 20 % cada una. En un 14 % de casos aparentemente esporádicos también pueden identificarse mutaciones en alguno de estos tres genes (3 % *MAPT*, 5 % *GRN* y 6 % *C9orf72*).

1.3.a Mutaciones en gen *MAPT*

En 1998 se describieron mutaciones en el gen *MAPT* (responsable de codificar la proteína tau) (55) localizado en el cromosoma 17, en familias con DFT y parkinsonismo, dentro del cuadro denominado demencia frontotemporal ligada al cromosoma 17. A día de hoy se han descrito unas 50 mutaciones diferentes, siendo la mutación K317M descrita en el País Vasco causante de un cuadro de demencia, parkinsonismo y ELA (56).

Se distinguen mutaciones missense en los exones 9-13 que influyen en el funcionamiento normal de la proteína tau en la estabilización de microtúbulos y mutaciones intrónicas, y algunas mutaciones codificantes modificando el splicing del exón 10 a nivel del ARNm, resultando en un ratio desproporcionado de las isoformas 3R/4R de tau (44).

Además, existen dos haplotipos principales en el locus del gen *MAPT*: H1, haplotipo orientado de manera directa, y H2 el cual tiene una secuencia cromosómica invertida de en torno a 970 kb. El haplotipo más común H1 está asociado con un riesgo aumentado de PSP y SCB con una odds ratio (OR) de ~ 5 y con un incremento del riesgo de enfermedad de Parkinson con OR de ~ 1,7 (57).

En lo que respecta a la enfermedad de Pick, variedad clásica del grupo de DLFT-tau aunque no la más frecuente, casi siempre es esporádica, pero hay familias con mutaciones en el gen *MAPT*

(especialmente en el exón 9) que presentan todos los rasgos clínicos y patológicos de la enfermedad de Pick esporádica (58).

1.3.b Mutaciones en el gen *GRN*

En 2006 se describieron mutaciones en el gen de la progranulina (*GRN*) en casos de DLFT con inclusiones tau-negativas y ubiquitina positivas, también en el cromosoma 17 (59, 60), lo cual daba una explicación a los casos familiares de DFT ligada al cromosoma 17 sin mutación en *MAPT*. Descritas más de 70 mutaciones patogénicas, dentro de las cuales destaca la c.709-1G>A ampliamente estudiada por los miembros de Bionostia (61) con una penetrancia incompleta (se calcula un 50% a los 60 años y un 90% a los 70), un fenotipo heterogéneo caracterizado por una demencia de curso relativamente rápido, un diagnóstico de DFT-vc o APP-NF como síndromes de presentación más frecuentes, y con afectación parietal y diagnóstico secundario de SCB en un alto porcentaje de los enfermos.

La progranulina está implicada en numerosas funciones biológicas como la endosomal/lisosomal (62) y en procesos de inflamación y reparación. Esta proteína en las neuronas se une a sortilina facilitando su entrada, endocitosis y transporte a los lisosomas, lo que parece regular sus niveles extracelulares. Actualmente está activo un estudio fase II y III con IgG1 monoclonal recombinante anti sortilina (SORT1).

El patrón de herencia es autosómico dominante y la mayoría de las mutaciones en *GRN* producen una haploinsuficiencia de la proteína, por lo que sus niveles plasmáticos y en LCR en los portadores están reducidos, lo cual tiene utilidad diagnóstica. De manera orientativa y dependiendo de los laboratorios, se ha establecido un punto de corte de progranulina en plasma de 70 ng/ml, considerándose disminuidos los niveles inferiores a esta cifra.

En 2012 se describió una familia con una mutación homocigota en *GRN* (herencia autosómica recesiva): c.813_816del (p.Thr272Serfs*10) causante de un fenotipo clínico de cereoidolipofuscinosis, con niveles prácticamente indetectables de PGRN plasmática (<0.6 ng/ml) (63). Las cereoidolipofuscinosis son enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por el depósito de lipopigmentos anormales en los lisosomas.

1.3.c Mutaciones en *C9orf72*

En el año 2011 (54, 64) se describió una expansión patológica (>30 repeticiones es raro es sanos) de un hexanucleótido GGCCCC en el primer intrón del gen *C9orf72* en el cromosoma 9, en familias con fenotipos mixtos de DFT Y ELA. *C9orf72* se ha asociado con diversas funciones

celulares incluido el tráfico vesicular, la homeostasis lisosomal, la señalización mTORC1 y la autofagia.

El fenotipo más frecuente es la DFT-vc, ELA o ambos en un mismo paciente (65). En el caso de la variante conductual, *C9orf72* está asociada a psicosis en el 28-56% de los pacientes (4-18% en DFT-vc no asociada a *C9orf72*).

Otro dominio cognitivo afectado es la memoria episódica, que si es un síntoma inicial hace difícil diferenciar el cuadro de una EA. En cuanto al lenguaje, la presentación como APP resulta rara (APP-NF>DS> variante logopénica). Otras enfermedades neurológicas que pueden asociarse son atrofia muscular espinal, esclerosis lateral primaria, parkinsonismo, trastornos hiperkinéticos (2% de los pacientes con genética negativa para enfermedad de Huntington) y ataxia cerebelosa.

En cuanto a su pronóstico y tratamiento, existen pacientes portadores de expansión en *C9orf72* con DFTvc de lenta progresión y supervivencias de más de 20 años, aunque en general en los casos de DFT asociada a ELA la progresión es rápida y los años de supervivencia escasos. Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase I basado en el uso de oligonucleótidos antisentido y otro con IgG1 monoclonal recombinante anti sortilina, para su tratamiento.

Las características de las mutaciones en cada uno de estos tres genes podemos resumirlas en la tabla 8.

Tabla 8: Características de las mutaciones en los genes MAPT, GRN y C9orf72

| Gen mutado | MAPT | GRN | C9orf72 |
|---|--|---|--|
| Características clínicas | | | |
| Síndrome principal | DFTvc>SCB>PSP | DFTvc>APP>SCB | DFTvc/ELA/DFT-ELA>APP |
| Edad de inicio | 45- 65 años | 40-80 años | 30-80 años |
| ELA | Muy rara (en mutación K317M) | Raro (en mutación R433T) | Común |
| Parkinsonismo | Puede ser temprano en el curso de la enfermedad. Algunos pacientes tienen DCB o menos frecuente fenotipo PSP | Generalmente es tardío, algunos pacientes con SCB. | Puede ocurrir, pero bastante tarde, algunos pacientes descritos como un parkinsonismo primario |
| Síntomas cerebelosos | No descritos | No descritos | Descritos |
| Características neuropsiquiátricas y de comportamiento | | | |
| Anormalidades del comportamiento | Apatía, desinhibición, comportamiento alimenticio anormal | Apatía, desinhibición, comportamiento alimenticio anormal | Apatía, desinhibición, pérdida de empatía |
| Alucinaciones y delirios | Infrecuentes | Alucinaciones en algunos pacientes (diagnostico diferencial con demencia con cuerpos de Lewy) | Bastante comunes |
| Características cognitivas | | | |
| Disfunción ejecutiva | Común | Común | Común |
| Disfunción lenguaje | Deterioro semántico, pero generalmente seguido de síntomas comportamentales. Afasia no fluente (muy raro) | APP-NF | Un pequeño número de pacientes con APP mayormente no fluente. |
| Disfunción memoria | A menudo tardía, pero puede ocurrir temprano | A menudo tardía, pero puede ser prominente en algunos casos | Puede ocurrir al inicio de la enfermedad (conlleva un diagnóstico de EA) |
| Disfunción lóbulo parietal | Puede ocurrir de manera tardía | Vista frecuentemente especialmente con el curso de la enfermedad | Vista en algunos pacientes especialmente con la progression de la enfermedad |
| Características de imagen | | | |
| Simetría | A menudo atrofia bastante simétrica | Atrofia asimétrica tanto de predominio izquierdo como derecho | A menudo atrofia bastante simétrica |
| Áreas implicadas | Frontal y temporal anterior | Atrofia temporo-fronto-parietal | Variable: atrofia fronto-insular con implicación temporal y parietal, también se puede ver atrofia talámica y cerebelosa |

1.3.d Mutaciones en otros genes:

También se han descrito mutaciones en otros genes que, con menor incidencia, también pueden producir formas familiares de DLFT:

- *VCP*: Descubierto en 2004 (66), se localiza en 9p13.3 (cromosoma 9) y se relaciona con el funcionamiento de una ATPasa con un amplio rango de funciones, incluidas las de los sistemas de degradación proteica de la ubiquitina-proteosoma y la autofagia. Los portadores de mutaciones se manifiestan como un síndrome que combina DFT con miositis con cuerpos de inclusión y enfermedad de Paget ósea. La presentación clínica puede incluir alguna de estas entidades o todas, siendo la aparición de la DFT la entidad de aparición más tardía. Los síntomas de DFT generalmente se engloban en DFT-vc con apatía, aplanamiento emocional y pérdida de iniciativa y espontaneidad, y también como DS. Los síntomas psicóticos son frecuentes como síntomas precoces. El parkinsonismo no es frecuente. Otros diagnósticos neurológicos en pacientes portadores de mutaciones en *VCP* incluyen la enfermedad de Parkinson, EA y raramente neuropatía periférica sensitivo-motora, enfermedad de Charcot–Marie–Tooth tipo 2 y paraplejia espástica familiar.
- *CHMP2B*: descubierto en 2005 (51) y localizado en el cromosoma 3p11.2 está implicado en el funcionamiento endosomal-lisosomal y la degradación proteica autofágica, siendo especialmente relevante en el reciclaje o degradación de los receptores celulares de superficie. Los portadores de mutaciones en *CHMP2B* frecuentemente se presentan clínicamente como DFT-vc con cambios de personalidad que a menudo se manifiestan como menor empatía, aspecto descuidado, desinhibición, respuestas emocionales inapropiadas e inquietud que puede desembocar tardíamente en agresividad. La apatía, hiperoralidad y los síntomas motores como el parkinsonismo, distonía y los síntomas piramidales y las mioclonías, ocurren más tarde. La enfermedad de motoneurona no está habitualmente presente, aunque se han descrito algunos casos. También están descritos casos de APP.
- *TARDBP*: Descrito en 2008 (67) codifica la proteína TDP-43 y se localiza en 1p36.22. Sus mutaciones se asocian con el 3% de los casos de ELA familiar y está clínicamente relacionado con DFT-ELA, DFT-ELA+parkinsonismo o ELA+PSP, siendo la DFT pura excepcional.

- *FUS*: gen descrito en 1993 como oncogen en liposarcomas, en 2009 fueron identificadas sus mutaciones como causa de ELA familiar (4% de los casos) y esporádica (1% de los casos). Se localiza en el cromosoma 16 p11.2 y codifica una proteína involucrada en varios procesos celulares: proliferación, reparación de ADN, regulación de la transcripción y procesado del ARN y microARN (68). Las mutaciones en *FUS* también se asocian con DFT (69, 70), pero las formas puras son muy infrecuentes. Además, sus mutaciones se han relacionado con temblor esencial (71, 72) y aunque los análisis genéticos de las variantes en el gen *FUS* no han demostrado relación con EP, su expresión en algunos pacientes con EP está reducida (68).
- *TBK1*: Descrito en 2015 (73). Este gen está implicado en procesos de neuroinflamación, autofagia, y fosforilación de un amplio rango de sustratos. Se estima que su mutación es la cuarta causa genética de DFT, explicando en torno a 1-2% de los casos y está asociado a su vez con ELA (50% de los portadores) siendo la neuropatología subyacente DLFT-TDP(74). En el 25% de los casos se puede manifestar como una forma pura de DFT generalmente DFT-vc (60%), aunque también puede presentarse con APP-NF o DS. La desinhibición y el comportamiento social inapropiado son más frecuentes que la apatía. Son frecuentes los síntomas extrapiramidales y existe una alteración precoz de memoria, así como síntomas psiquiátricos. La RMN estructural muestra una marcada asimetría en la atrofia (26).

Otros genes implicados en casos familiares de DFT menos conocidos son: optineurin (*OPTN*) descrito en 2015 en DFT (75), sequestosome 1 (*SQSTM1*) descrito en 2012(76, 77), coiled-coil helix coiled-coil helix domain containing protein 10 (*CHCHD10*) descrito en 2014 (78), cyclin F (*CCNF*) descrito en 2016 (74) , T-cell intracellular antigen-1 (*TIA1*) descrito en 2017 (12, 79) o ubiquilin-2 (*UBQLN2*) descrito en 2011 (80).

En lo que respecta a enfermedades afines a DFT, dinactina 1 (*DCTN1*) está asociada con la enfermedad de Perry (81), colony stimulating factor receptor 1(*CFS1R*) está asociado con leucoencefalopatía hereditaria difusa con esferoides axonales (82) y triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (*TREM2*) con la enfermedad de Nasu-Hakola (83).

Transmembrane Protein 106B (*TMEM106B*) se considera como un modificador genético o factor de riesgo para DFT (84) al igual que el propio gen *TREM2* en situación de heterocigosis (85).

En la siguiente tabla (tabla 9) se correlaciona fenotipo clínico con la alteración genética causante.

Tabla 9: Correlaciones entre fenotipo y genotipo

| Fenotipo clínico | Grado de herencia | Alteración genética causante (orden de frecuencia) |
|--|--------------------------|--|
| DFT-vc | ++ | <i>C9ORF72, PGRN, MAPT</i> |
| APP-NF | ++ | <i>PGRN, C9ORF72, MAPT</i> |
| DS | - | No |
| PSP | esporádica habitualmente | <i>MAPT, PGRN</i> |
| DCB | ++ | <i>PGRN, MAPT, C9ORF72</i> |
| DFT-EMN | +++ | <i>C9ORF72, TBK1, TARDBP, FUS, UBQLN2, SQSTM1</i> |
| DLFT asociada a miositis / Paget | ++ | <i>VCP, SQSTM1</i> |
| DLFT con osteodisplasia (Nasu-Hakola) | recesivo | <i>TREM2</i> |

1.4 Tratamiento

1.4.a Situación actual

Actualmente la DFT carece de un tratamiento modificador del curso de la enfermedad (86), lo cual en ausencia de indicación específica conduce al uso de fármacos indicados para EA fuera de ficha técnica frecuentemente. Sí que se cuenta con terapias no farmacológicas y un abordaje sintomático especialmente dirigido al control de los trastornos conductuales (87), como se describirá a continuación.

1.4.b Estrategias farmacológicas actuales para el manejo de DFT

La mayor parte de los fármacos utilizados han tenido su racionalidad en el conocimiento de los déficits neuroquímicos asociados a la DFT, particularmente de serotonina y dopamina. Se ha demostrado que en los pacientes con DFT hay una afectación selectiva del sistema serotoninérgico, de hecho, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden ser útiles en los trastornos conductuales de DFT pero no mejoran la cognición. Entre los fármacos estudiados: paroxetina, trazadona, citalopram, fluvoxamina y fluoxetina (no hay trabajos que hayan evaluado la eficacia de los nuevos antidepresivos con acción dual). A destacar que se pueden necesitar dosis altas (con potenciales efectos secundarios relevantes) para lograr este efecto (ejem: Trazadona 300 mg/día y citalopram 40 mg/día).

Los brotes de agresividad y violencia son particularmente frecuentes en la DFT y pueden desencadenar situaciones de riesgo para el paciente y su entorno. Estos comportamientos pueden ser resistentes a la modificación con estrategias conductuales, por lo que es necesario recurrir a medidas farmacológicas para limitar el riesgo de daños. El uso de antipsicóticos debe probablemente limitarse a estas situaciones una vez que hayan fracasado las estrategias no farmacológicas y el tratamiento con antidepresivos. Hay que tener en cuenta el riesgo de efectos extrapiramidales y de la mortalidad asociada a su uso en la demencia. Las dosis deberían limitarse a la mínima eficaz y el tiempo de administración, y usar preferiblemente antipsicóticos atípicos, especialmente aquellos con menos efectos extrapiramidales como la quetiapina. Actualmente está en marcha un ensayo clínico fase III para evaluar el efecto de primavanserina sobre los síntomas neuropsiquiátricos asociados a las enfermedades neurodegenerativas (NCT03575052) y un estudio fase II con carbonato de litio en DFT (NCT02862210).

Las benzodiazepinas no se recomiendan generalmente en DFT por sus efectos negativos en cognición y porque pueden precipitar agitación paradójica.

Respecto a uso de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE), un ensayo abierto con rivastigmina comunicó un beneficio en las funciones ejecutivas frente al placebo sin empeoramiento de los síntomas conductuales (88); sin embargo, otros dos estudios con donepezilo y galantamina no consiguieron demostrar eficacia. En el estudio con donepezilo (89) un subgrupo de pacientes sufrió un empeoramiento en la conducta. En este sentido, la mayoría de los autores coinciden en que no está recomendado el uso de IACE en DFT. En un estudio con galantamina se comunicó como efecto positivo la estabilización de un subgrupo de pacientes con APP-NF (90). Teniendo en cuenta todos estos datos, la última guía de práctica clínica en demencia de la SEN de 2018 (6) especifica que *podría considerarse el uso de IACES en aquellos pacientes que presenten un fenotipo de APP, variante logopénica, o de síndrome corticobasal y que haya dudas diagnósticas de posible patología tipo Alzheimer subyacente, particularmente si hay afectación de la memoria episódica.*

La memantina ha sido estudiada en dos ensayos clínicos controlados (91, 92) sin diferencias en cognición, en conducta, ni en las subescalas relacionadas con el lenguaje, aunque los pacientes mostraron más efectos adversos cognitivos que los tratados con placebo (92). Un metanálisis de ambos ensayos de 2015 (93) comunicó una mejoría modesta en la escala de impresión clínica, sin embargo, a día de hoy no puede recomendarse su uso en pacientes con DFT. Se está estudiando en un estudio fase II el efecto de memantina sobre los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con ELA en tratamiento con riluzol (NCT02118727).

Tampoco en el momento actual, pueden recomendarse otros fármacos como nutracéuticos, estimulantes del SNC o la oxitocina, sobre la cual no están cerradas las vías de investigación con un estudio en fase II activo (NCT03260920).

1.4.c Estrategias no farmacológicas para el control conductual en DFT

Aunque se ha propuesto que las terapias no farmacológicas pueden ser idóneas para el manejo conductual de los pacientes, las recomendaciones disponibles se basan en comunicaciones de casos aislados, series de casos y opiniones de expertos. Se han propuesto, entre otras: estrategias de modificación del entorno, como la adecuación de los estímulos ambientales, la retirada de elementos que pueden originar situaciones de riesgo como las tarjetas de crédito o

las llaves del coche, o la programación de actividades estructuradas, particularmente en casos con apatía.

Como técnicas de manejo conductual se han propuesto estrategias de sustitución que pueden ser útiles para el manejo de los síntomas compulsivos y las técnicas de distracción para redirigir la atención del paciente.

También se ha planteado un modelo de interacción entre el cuidador y el paciente basado en el reconocimiento del antecedente, el comportamiento disruptivo al que da lugar y la consecuencia de dicho comportamiento (modelo ABC). Sin embargo, se carece de estudios de calidad metodológica para la evaluación del efecto de estas estrategias en pacientes con DFT.

1.4.d Estrategias no farmacológicas para el trastorno del lenguaje en DFT

Se recomiendan las estrategias de intervención logopédica en pacientes con APP en fases iniciales de la enfermedad, con el objetivo de mejorar el acceso léxico y maximizar las capacidades lingüísticas preservadas. Algunos trabajos sugieren además que las técnicas de estimulación transcraneal podrían potenciar los beneficios de la intervención sobre el lenguaje (94), además de beneficios sobre conducta (95). Actualmente hay diversos estudios en curso en esta línea (tabla 10).

Tabla 10. Estudios en curso sobre Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (tDCS).

| Dispositivo | Identificador ClinicalTrials.gov | Número de participantes | Fase | Patología | Situación. Fecha fin prevista |
|-------------|----------------------------------|-------------------------|--------------|-----------|--|
| tDCS | NCT04046991 | 66 | Fase II | APP | Reclutando Julio 2023 |
| TMS | NCT03580954 | 15 | No aplicable | APP | Completado |
| tDCS | NCT03481933 | 80 | No aplicable | DS | Reclutando Septiembre 2022 |
| tDCS | NCT03728582 | 50 | No aplicable | APP | Reclutando Septiembre 2023 |
| tDCS | NCT02606422 | 70 | No aplicable | APP | Reclutando Abril 2022 |
| HD tDCS | NCT03805659 | 20 | No aplicable | APP vi | Participación por invitación Junio 2022 |
| tDCS | NCT02928848 | 17 | No aplicable | APP | Completado |
| tDCS | NCT03887481 | 50 | No aplicable | APP | Reclutando Octubre 2025 |
| TMS | NCT03406429 | 20 | Fase I | APP | Reclutando Enero 2024 |

1.4.e Tratamientos modificadores del curso de la enfermedad en desarrollo

Dado que la patología subyacente en la mayoría de los casos es DLFT-tau o TDP, gran parte de los esfuerzos se han dirigido en esta dirección seleccionándose pacientes con determinadas mutaciones como es el caso de *GRN* o *C9orf72* (tabla 11), existiendo en la actualidad en marcha un ensayo clínico en fase III en pacientes con mutación en heterocigosis en *GRN*.

Además, resulta prometedor el uso de oligonucleótidos antisentido en DFT, existiendo en este caso un estudio en fase I en pacientes con mutación en *C9orf72* y el empleo de edición genética somática mediante el sistema CRISPR-Cas9, aunque en este caso no hay estudios clínicos en curso en DFT.

Tabla 11. Ensayos clínicos más recientes, así como el mecanismo de acción de los fármacos a estudio.

| Fármaco /Identificador estudio | Mecanismo de acción | Paciente objetivo | N | Fase | Objetivo primario | Situación Fecha fin prevista |
|---|--|---|-----|----------|--|---|
| Salsalato/ NCT02422485 | Inhibidor de la acetilación de tau | PSP | 10 | Fase I, | PSPRS (Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale) | Completado |
| AADvac-1/ AIDA NCT03174886 | Vacuna activa anti tau | APP-NF | 30 | Fase I | Efectos adversos e inmunogenicidad | Desconocido |
| BIIB092, Gosuranemab/ TAUBASKET NCT03658135 | Anticuerpo monoclonal anti tau | PSP, FTLD- tau, APP-NF, TCE | 32 | Fase I | Efectos adversos | Discontinuado reclutamiento |
| BIIB092, Gosuranemab/ PASSPORT NCT03068468 | Anticuerpo monoclonal anti tau | PSP | 459 | Fase II | PSPRS | No se cumplió el objetivo primario. Cierre temprano del estudio |
| ABBV-8E12 C2N-8E12 Tilavonemab NCT02985879 | Anticuerpo monoclonal anti tau | PSP | 378 | Fase II | PSPRS. Efectos adversos | Finalizado por ineficacia |
| ABBV-8E12 C2N-8E12 Tilavonemab NCT03391765 | Anticuerpo monoclonal anti tau | PSP | 143 | Fase II | PSPRS | Finalizado por ineficacia |
| AL001/ INFRONT NCT03636204 | Anticuerpo monoclonal antisortilina humana | DFT-asociada a mutación de <i>GRN</i> | 60 | Fase I | Efectos adversos | Completado |
| AL001/ INFRONT-II NCT03987295 | Anticuerpo monoclonal antisortilina humana | Portadores heterocigotos de mutación en <i>GRN</i> o <i>C9orf72</i> | 32 | Fase II | Efectos adversos | Mayo 2023 |
| AL001/ INFRONT-III NCT04374136 | Anticuerpo monoclonal antisortilina humana | Portadores heterocigotos de mutación en <i>GRN</i> | 180 | Fase III | Evaluación de la eficacia de AL001 medida con CDR [®] plus NACC FTLD-SB (Clinical Dementia Rating Dementia Staging Instrument PLUS National Alzheimer's Disease Coordinating Center frontotemporal lobar degeneration Behavior & Language Domains Sum of Boxes) | Diciembre 2023 |
| TPI 287 Abeotaxane/ NCT02133846 | Estabilizador de microtubulos | PSP y DCB | 44 | Fase I | Dosis máxima tolerada. | Completado |
| BIIB078/ NCT03626012 | Oligonucleotidos antisentido | Pacientes con C9orf72-ELA | 114 | Fase I | Efectos adversos | Completado |

HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

1. La enfermedad desde el punto de vista clínico puede variar intergrupos (DFT-vc, APP-NF y DS), siendo esperable según series previas que los pacientes con DFT-vc progresen de una forma más rápida que aquellos con otras variantes, o que existan diferencias en los trastornos conductuales presentes en cada uno de los subtipos.
2. El perfil evolutivo de la enfermedad desde el punto de vista clínico puede variar en función de las mutaciones encontradas, incluso dentro de los portadores de una misma mutación.
3. Son esperables diferencias clínicas, neuropsicológicas y conductuales entre pacientes portadores o no portadores de las diferentes mutaciones estudiadas.
4. Existen publicaciones que argumentan que frente a la idea tradicional de que la memoria episódica está preservada (especialmente en DFT-vc) se encuentran déficits en este tipo de memoria desde fases iniciales del desarrollo de la DFT.
5. Es esperable un diferente rendimiento y utilidad de los tests neuropsicológicos empleados en función del momento evolutivo y aquellos dominios cognitivos más afectados.
6. Es esperable que clínica y hallazgos anatomopatológicos muestren correlación con las mutaciones encontradas, pudiendo la ausencia de correlación en algunos casos ser explicada mediante el estudio clínico detallado, la existencia de comorbilidades y la búsqueda de componentes moleculares diferenciadores.
7. Son esperables diferencias radiológicas y en pruebas de medicina nuclear en los diferentes subtipos clínicos, así como hallazgos diferenciadores en los pacientes portadores de las distintas mutaciones.
8. El uso de técnicas de Next generation sequencing (NGS) pudiera conducir a la aparición de nuevas mutaciones patogénicas de los genes estudiados.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

1. Caracterizar el perfil clínico, neuropsicológico y conductual de una serie de pacientes residentes en Bizkaia con diagnóstico de DFT seleccionados prospectivamente.
2. Determinar la potencial influencia de factores genéticos y no genéticos sobre el fenotipo de estos pacientes.
3. Evaluar el rendimiento y utilidad de los tests neuropsicológicos, así como de las pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico de DFT, en especial en aquellos casos con una mutación identificada.
4. Implementar el uso de NGS en DFT y comparar su rendimiento con las técnicas de secuenciación convencional.

METODOLOGÍA

4 METODOLOGÍA

Estudio multidisciplinar y prospectivo (2014-2020) realizado en un grupo de pacientes con DFT estudiado desde el punto de vista clínico, conductual y neuropsicológico (consulta con neurólogo y neuropsicólogo) y en el que se ha analizado la presencia de las mutaciones en los genes: *MAPT*, *GRN*, *FUS*, *VCP*, *TARDBP*, *CHMP2B* y *C9orf72*.

4.1 Criterios de inclusión

La heterogeneidad clínica, genética y neuropatología de los distintos síndromes englobados en la DFT justifica la necesidad de definir unos criterios diagnósticos que faciliten su identificación.

Se incluyeron pacientes con DFT que cumplían los criterios convencionales establecidos por:

- Lund y Manchester que permiten una buena discriminación frente a la EA.
- El grupo de Neary que incluyen la definición de las características clínicas específicas de los tres síndromes principales de la DFT: DFTvc, APP-NF y DS.
- Rascovsky para DFT-vc.
- El equipo de Gorno-Tempini para la APNF y DS.

En todos los pacientes se hizo una prueba de imagen TAC o RMN cerebral (preferiblemente RMN cerebral) para descartar otras lesiones del SNC (Sistema Nervioso Central) y detectar patrones de atrofia. A todos los pacientes se les realizaron las analíticas convencionales que se emplean en la práctica clínica diaria en las demencias en general: hematimetría, perfiles generales, hormonas tiroideas, niveles de vitamina B12 y ácido fólico y serología de lúes en sangre (RPP). En pacientes seleccionados se buscó el apoyo de imagen cerebral al diagnóstico mediante el uso de SPECT HMPAO o PET-FDG cerebral.

4.2 Criterios de Exclusión

- 1.** Pacientes con antecedentes de enfermedad vascular cerebral: AIT (accidentes isquémicos transitorios), infarto cerebral clínico o hemorragia intracraneal.
- 2.** Enfermedad concomitante grave que hiciera poco probable la participación en un seguimiento.
- 3.** Enfermedad psiquiátrica grave, como depresión grave en activo.
- 4.** La ausencia de un informador fiable.
- 5.** Cumplir los criterios de EA de NINCDS-ADRDA de 1984 (96) y los criterios de demencia debida a EA probable (criterios clínicos centrales) de NIA-AA de 2011 (97).

4.3 Reclutamiento de los participantes

El reclutamiento de los pacientes para el estudio procedentes de la OSI Ezkerraldea Enkarterri Cruces y actual OSI Uribe, tuvo lugar entre marzo de 2014 y agosto de 2016. A todos los pacientes que cumplían los criterios de DFT se les invitó vía telefónica o presencialmente a participar en el estudio, obteniéndose un total de 76 potenciales candidatos. De ellos, 15 rechazaron participar o se decidió excluir de la evaluación clínica y neuropsicológica basal que tuvo lugar en el Hospital Universitario Cruces, debido al avanzado estado de deterioro, aunque aceptaron donar muestra de sangre para el estudio genético. Dentro de los 61 restantes, 48 completaron todas las escalas previstas en el protocolo y en el resto su cuidador colaboró respondiendo a las preguntas de escalas como INP o FRS. Dos pacientes realizaron la evaluación neuropsicológica completa pero finalmente no aportaron la muestra de sangre.

Por tanto, disponemos de un total de 74 muestras de sangre y 48 pacientes con una valoración clínica y neuropsicológica exhaustiva, y de 57 pacientes con una valoración parcial.

4.4 Recogida de datos

Se utilizó un cuaderno de recogida de datos en formato papel y una base de datos diseñada en el programa informático Access 2010, exportándose posteriormente esos datos al programa SPSS 22 para su análisis estadístico.

4.5 Instrumentos de valoración cognitiva

En la valoración neuropsicológica de los pacientes se contó con la colaboración de 2 neuropsicólogas con amplia experiencia en trastornos neurodegenerativos (Ana Molano y Rocio Bereincua) y 2 neurólogas (la Dra. Ugarriza y yo), además del Dr. Fernandez que seleccionó a muchos de los pacientes incluidos en este estudio.

Los tests neuropsicológicos empleados fueron:

1. Addenbrooke's Cognitive Examination (98) en su versión revisada (ACE-R): Es una batería breve, validada al español, de 15-20 minutos de duración que puede resultar útil para detectar demencia (99) y diferenciar DFT de EA. Evalúa seis dominios cognitivos: orientación, atención, memoria, fluencia verbal, lenguaje y habilidades visuoespaciales. Sus valores normativos se basan en 63 controles de edad comprendida entre 52 y 75 años, y 142 pacientes con demencia entre 46 y 86 años.

Punto de corte <88: 94% sensibilidad y 89% de especificidad para demencia.

Punto de corte <82: 84% sensibilidad y 100% de especificidad para demencia.

Punto de corte 68: personas con menos de 12 años de educación.

A su vez permite calcular los 30 puntos del MMSE (100) incluidos en el cuestionario y comprende también la realización del test del reloj para la valoración de la praxis constructiva y trastornos visuoespaciales. Los autores del ACE definieron el coeficiente VLOM: proporción entre los puntajes de fluencia verbal más lenguaje (FV+L) sobre los puntajes de orientación y la evocación de memoria a largo plazo de la dirección en la prueba de memoria (O+M), De tal modo, un valor de VLOM de 3,5 o más unidades permite distinguir EA de vcDFT con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 79%.

2. Test de orientación de Benton (101).
3. Protocolo CERAD (102) del que se incluyó: la memoria de una lista de 10 palabras para valorar el aprendizaje y la memoria anterógrada verbal, realizándose tres ensayos (E1,E2 y E3); el recuerdo y reconocimiento de la lista de palabras; la praxis constructiva para la valoración de dicha función y el recuerdo de la praxis constructiva.
4. El test Barcelona (TB) (103) para la evaluación del lenguaje mediante la denominación de imágenes y la evocación de animales para la valoración de funciones ejecutivas.
5. Del WAIS III se llevó a cabo el subtest span de dígitos y símbolos para la valoración de la atención y funciones ejecutivas (104) y el subtest de vocabulario para la evaluación del lenguaje.

6. Stroop (105), Trail making (104) y FAB: test clásicos para la evaluación de las disfunciones frontales como atención-funciones ejecutivas. El FAB (Frontal Assessment Battery o Batería de Evaluación del Lóbulo frontal) fue diseñado por Dubois y colaboradores en el año 2000 (106), tiene una puntuación máxima de 18 puntos y se estableciéndose una puntuación igual o menor a 11 como indicativo de un deterioro en funciones ejecutivas. En la actualidad existen estudios en español en los cuales se ha traducido y aplicado el FAB, pero está aún sin estandarizar (107).
7. El inventario neuropsiquiátrico (INP) (108) que valora la presencia e intensidad de los 12 síntomas psiquiátricos más prevalentes.
8. La “Frontotemporal Dementia Rating Scale” (FDRS) empleada para el estadiaje de la DFT permite además determinar la progresión de la enfermedad (109).

Tabla 12. Test empleados y dominios cognitivos evaluados.

| Test empleados y dominios cognitivos evaluados. | |
|---|---|
| Test de cribado | ACE-R (incluye MMSE) |
| Atención | Test del trazo-A (TMT-A), WAIS III (test dígitos y clave de números) |
| Funciones ejecutivas | Test de colores y palabras de Stroop; test del trazo-B (TMT-B). FAB, clave de números. (WAIS III), fluencia |
| Memoria | Aprendizaje de lista de palabras de CERAD, Recuerdo praxis CERAD |
| Lenguaje | Denominación de imágenes y evocación categorial del test Barcelona. Vocabulario. WAIS III |
| Orientación | Test de orientación de Benton |
| Visuoespacial | Praxis constructiva CERAD, Test del reloj |

4.6 Estudio molecular

Se obtuvieron muestras de sangre para el estudio genómico empleándose para el análisis del ADN la técnica de NGS en la Plataforma de Genética/Genómica del Instituto BioCruces. En nuestro caso y de manera pionera, se diseñó un “panel de genes” relacionados con DFT a analizar con NGS que incluyó los genes: *MAPT*, *PGRN*, *FUS*, *VCP*, *TARDBP* y *CHMP2B*.

Mediante la NGS se amplificaron y secuenciaron a la vez todos los exones codificantes de los 6 genes estudiados, así como sus regiones intrónicas flanqueantes. La metodología molecular incluyó la cuantificación y comprobación de la calidad del ADN con Nanodrop y la captación de exomas de los 6 genes y amplificación de los fragmentos de ADN, captura de la región genómica, construcción de la librería, preparación y carga de los beads, todo ello en la plataforma Ion Torrent PGMTM. El análisis bioinformático se realizó con el Software de análisis Ion Reporter TM y la comprobación de las variantes halladas se hizo por medio de amplificación por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) y secuenciación automática convencional (Sanger) de los fragmentos que comprendían variantes.

En el caso de *C9orf72* se analizó con una técnica de secuenciación convencional en el Hospital de Basurto.

4.7 Análisis de los datos obtenidos

Para cada grupo se utilizaron técnicas descriptivas estándar (medias y desviación estándar para variables cuantitativas con distribución aproximadamente normal, medianas y rango para variables cuantitativas no distribuidas normalmente y frecuencias relativas para variables categóricas), tanto para las características clínicas como para las neuropsicológicas y genéticas.

Se emplearon tests paramétricos para aquellas variables con una distribución normal y teniendo en cuenta la muestra de pacientes se recurrió al test no paramétrico U de Mann -Whitney. Finalmente, se diseñaron modelos de correlación y regresión logística binaria.

4.8 Aspectos éticos

El proyecto de investigación se llevó a cabo siguiendo la normativa local y los principios establecidos internacionalmente en la Declaración de Helsinki (última modificación aprobada en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil; octubre 2013). Se respetó la voluntad de aquellos sujetos que no quisieron participar en el estudio o no conocer sus resultados genéticos.

El trabajo de investigación sobre el que se basa esta tesis doctoral fue presentado y aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica de Euskadi. Los pacientes participantes firmaron un consentimiento informado previo, así como para la donación del excedente de muestra al Biobanco Vasco para la investigación.

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas generales

La tabla 13 muestra las características demográficas principales en nuestra cohorte de pacientes.

Tabla 13. Características demográficas.

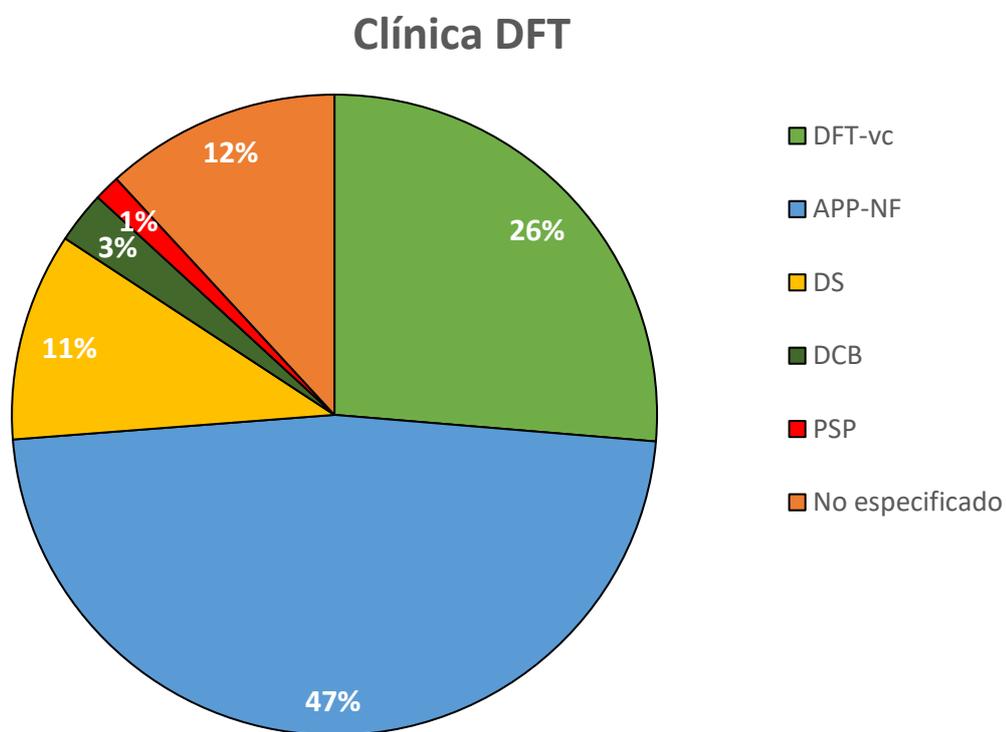
| | N | Media, rango, desviación estándar |
|---|----|---|
| Sexo | 76 | Mujeres 39 (51,3%) / Hombres 37 (48,7%) |
| Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas | 76 | No 43 (56,6%), Sí 30 (39,5%), desconocidos 3 (3,9%) |
| Años escolarización | 59 | 14,85 (5-40), DE: 4,97 |
| Edad de inicio | 71 | 63,07 (41-79), DE: 8,56 |
| Pacientes fallecidos 2014-2020 | 21 | 27,6% |
| Edad fallecimiento | 21 | 66,90 (56-85), DE: 8,28 |
| Años desde inicio hasta el fallecimiento | 21 | 6,29 (2-18), DE: 3,45 |

En lo que respecta al diagnóstico inicial, el más frecuente fue el de APP-NF. Ver tabla 14 y gráfico 1 y 2.

Tabla 14. Diagnóstico clínico pacientes DFT.

| Clínica inicial | Frecuencia | Porcentaje |
|---------------------|------------|--------------|
| DFTvc | 20 | 26,3 |
| APP-NF | 36 | 47,4 |
| DS | 8 | 10,5 |
| PSP | 1 | 1,3 |
| DCB | 2 | 2,6 |
| DFT No especificado | 9 | 11,8 |
| Total | 76 | 100,0 |

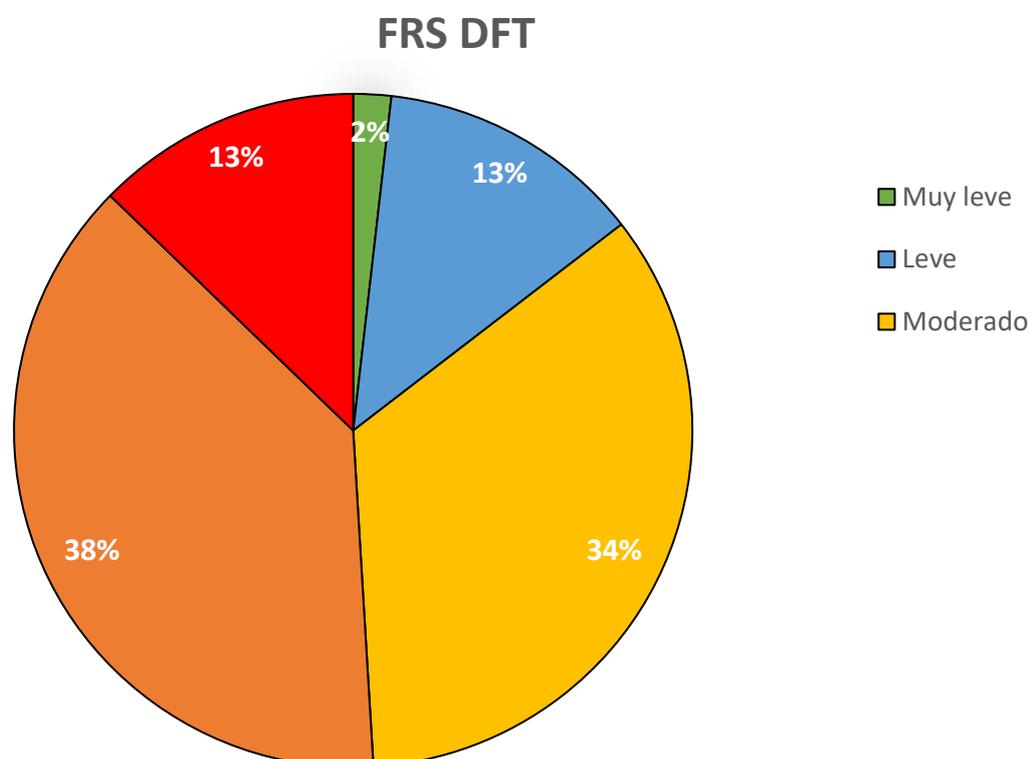
Gráfico 1. Diagnóstico clínico pacientes DFT.



En cuanto a la gravedad medida con la escala FRS, se obtuvieron los siguientes resultados que reflejan la tabla 15 y el gráfico 2.

Tabla 15. Severidad pacientes DFT.

| Severidad | Frecuencia | Porcentaje |
|--------------|------------|--------------|
| muy leve | 1 | 1,8 |
| leve | 7 | 12,7 |
| moderado | 19 | 34,5 |
| severo | 21 | 38,2 |
| muy severo | 7 | 12,7 |
| Total | 55 | 100,0 |

Gráfico 2. Severidad medida con la escala FRS en pacientes con DFT

A pesar del diagnóstico inicial de DFT, resulta interesante que a un 53% se les habían prescrito IACES o memantina, frente al 47% que no.

En cuanto a la ocupación previa de los pacientes, en la tabla 16 se detallan los porcentajes de las diferentes profesiones desempeñadas.

Tabla 16. Ocupaciones pacientes DFT.

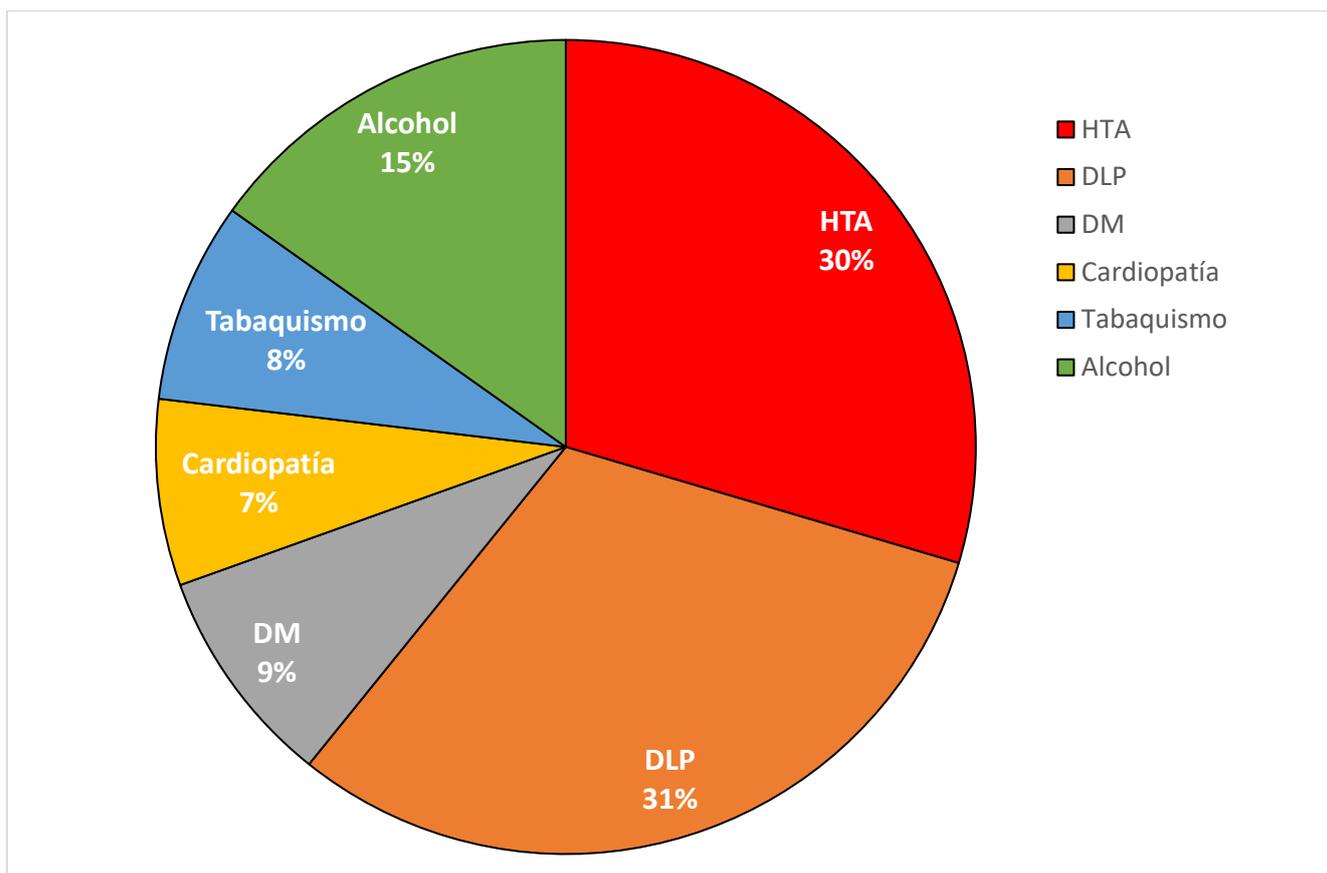
| Ocupación | Frecuencia | Porcentaje |
|--|------------|--------------|
| Ama/o de casa | 14 | 18,4 |
| Autónomos | 8 | 10,5 |
| Ingenieros, licenciados, directivos | 3 | 3,9 |
| Ingenieros técnicos, peritos | 2 | 2,6 |
| Jefes administrativos y de taller | 4 | 5,3 |
| Oficiales administrativos, subalternos, auxiliares administrativos | 10 | 13,2 |
| Oficiales, peones | 19 | 25,0 |
| No consta oficio | 16 | 21,1 |
| Total | 76 | 100,0 |

En lo relativo a las comorbilidades asociadas centradas en los factores de riesgo cardiovascular, la tabla 17 especifica las frecuencias detectadas de cada uno de ellos.

Tabla 17. Comorbilidades.

| Comorbilidades | Nº total | Frecuencia sí | % |
|------------------------------|----------|---------------|-------|
| Hipertensión arterial | 66 | 24 | 36% |
| Dislipemia | 66 | 25 | 37,9% |
| Diabetes mellitus | 66 | 7 | 10,6% |
| Cardiopatía | 66 | 6 | 9% |
| Tabaquismo | 62 | 6 | 9,7% |
| Consumo de alcohol | 65 | 12 | 18,4% |

Gráfico 3. Comorbilidades



5.1.a Diferencias según subtipo clínico en los aspectos demográficos.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en función del subtipo clínico para la edad de inicio, edad de defunción o tiempo de evolución, aunque las puntuaciones son levemente peores para DFT-vc en estos aspectos.

Sí resultó estadísticamente significativa la diferencia en el porcentaje de gravedad medido con la escala FRS entre subtipos clínicos ($p < 0,05$), siendo los casos con DS menos graves.

En la tabla 18 podemos observar las puntuaciones de cada uno de los subtipos clínicos.

Tabla 18. Aspectos demográficos según subtipo clínico.

| DFT-vc | Nº | Media, rango, desviación estandar |
|---|----|------------------------------------|
| Sexo | 20 | Mujeres 9 (45%) / Hombres 11 (55%) |
| Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas | 20 | No 11 (55.6%), Sí 9 (41,7%). |
| Años escolarización | 19 | 13,95 (10-23), DE: 3,02 |
| Edad de inicio | 19 | 60,68 (41-74), DE: 7,60 |
| Pacientes fallecidos 2014-2020 | 3 | 15% |
| Edad fallecimiento | 3 | 62,67 (58-68), DE: 5,03 |
| Años desde inicio hasta el fallecimiento | 3 | 4 (3-6), DE: 1,73 |
| % severidad FRS | 19 | 37,92-severo (10-100), DE: 24,61 |

| APP-NF | Nº | Media, rango, desviación estandar |
|---|----|--|
| Sexo | 36 | Mujeres 20 (55,6 %)/ Hombres 16 (44,4%) |
| Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas | 36 | No 20 (55%), Sí 15 (45%), desconocido 1 (2,8%) |
| Años escolarización | 30 | 14,10 (5-23), DE: 4,20 |
| Edad de inicio | 36 | 64,42(50-79), DE: 8,75 |
| Pacientes fallecidos 2014-2020 | 12 | 33% |
| Edad fallecimiento | 11 | 67,36(56-85), DE: 9,35 |
| Años desde inicio hasta el fallecimiento | 12 | 6 (2-10), DE: 2,26 |
| % severidad FRS | 27 | 41,44- Moderado (3,33-96), DE: 27 |

| DFT-DS | Nº | Media, rango, desviación estándar |
|--|----|---|
| Sexo | 8 | Mujeres 1 (12,5) / Hombres 7 (87,5%) |
| Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas | 8 | No 5(62,5%), Sí 3 (37,5%), |
| Años escolarización | 8 | 18,50 (14-40), DE: 8,86 |
| Edad de inicio | 8 | 65 (56-73), DE: 5,90 |
| Pacientes fallecidos 2014-2020 | 4 | 50% |
| Edad fallecimiento | 4 | 71,50 (61-79), DE: 8,58 |
| Años desde inicio hasta el fallecimiento | 4 | 8,5 (5-18), DE: 6,35 |
| % severidad FRS | 8 | 68,91-Moderado (25,92-96,67), DE: 25,26 |

| PSP/DCB | N | Media, rango, desviación estándar |
|--|---|--|
| Sexo | 3 | Mujeres 3 (100%) |
| Antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas | 3 | No 1 (33,3%), sí 1 (33,3%), desconocidos 1 (33,3%) |
| Años escolarización | 2 | 20 (17-23), DE: 4,24 |
| Edad de inicio | 3 | 60 (44-76), DE: 16 |
| Pacientes fallecidos 2014-2020 | 0 | 0% |
| Edad fallecimiento | 0 | |
| Años desde inicio hasta el fallecimiento | 0 | |
| % severidad FRS | 1 | 16,67-severo |

5.2 Mutaciones detectadas

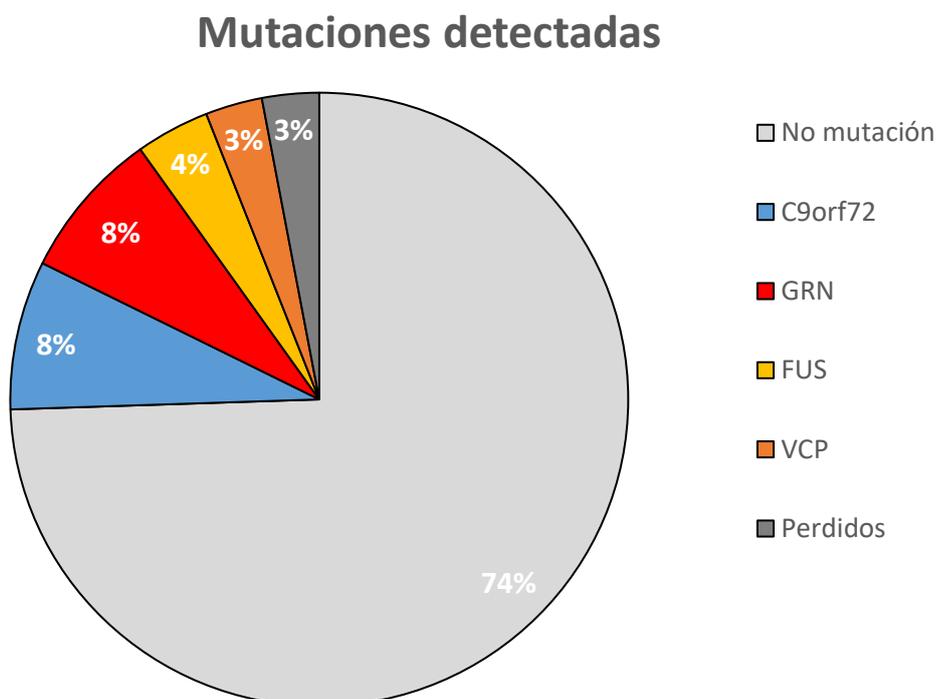
En el 75% de los pacientes no se encontraron mutaciones, frente al 22,4 % en los que sí se hallaron.

Se detectaron en 6 pacientes respectivamente mutaciones en *C9orf72* y *GRN*, sin embargo, en el caso de *GRN* como se detallará más adelante no en todos los pacientes con mutaciones detectadas con NGS quedó evidente que tuvieran un claro significado patológico (salvo en 3 casos), al igual que ocurrió con las mutaciones en *FUS* y *VCP*.

Tabla 19. Mutaciones detectadas.

| Mutación | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------|------------|------------|
| No mutaciones | 57 | 75,0 % |
| <i>C9orf72</i> | 6 | 7,9 % |
| <i>GRN</i> | 6 | 7,9 % |
| <i>FUS</i> | 3 | 3,9 % |
| <i>VCP</i> | 2 | 2,6 % |
| Total | 74 | 97,4 % |
| Perdidos | 2 | 2,6 % |
| Total | 76 | 100 % |

Gráfico 4. Mutaciones detectadas



5.3 Necropsias realizadas

De los 21 pacientes fallecidos hasta 2020, se llevaron a cabo un total de 8 donaciones de cerebro al Biobanco Vasco con la realización de necropsia, obteniéndose un diagnóstico final compatible con DFT en 5 pacientes; patología DFT+ EA en 1 paciente, 2 EA y 1 paciente con patología TDP 43 asociada a datos compatibles con enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) atípica: *espongiosis del neuropilo con vacuolas fundamentalmente medianas, acompañada de disminución de la densidad neuronal, gliosis transcortical panencefálica y positividad para la proteína priónica (PrP) en lóbulo frontal, circunvolución parahipocámpica y occipitotemporal, lóbulo occipital, núcleo lenticular y focalmente en la capa molecular del cerebelo (tipo placa, microplaca y sináptica).*

De los 5 casos con diagnóstico de DFT, 2 fueron DLFT-TDP, uno de ellos asociado a una mutación de *C9orf72* y otro de GRN. Los 3 restantes DLFT-tau (4R) no presentaron mutación asociada en gen *MAPT*. Las características clínicas de estos 5 pacientes con los datos disponibles de los mismos se describen de manera pormenorizada en los apartados 5.8, 5.9 y 5.10.

Con respecto al paciente con depósito de DTP43 y ECJ, el depósito de DTP 43 se produjo en el lóbulo frontal, temporal, corteza entorrinal, circunvolución precentral y dudosamente en médula lumbar, pudiendo estar en relación con un complejo demencia frontotemporal-ELA. El estudio genético para los genes *MAPT*, *GRN*, *FUS*, *VCP*, *TARDBP* y *CHMP2B* y *C9orf72* fue negativo; así mismo se extrajo DNA de tejido cerebral y se realizó en el Laboratorio de Genética del Hospital Universitario Álava el estudio de la región codificante del gen PRNP mediante secuenciación directa (Sanger), sin identificarse ninguna variante patogénica. Se identificó homocigosis para metionina en el codón 129 (pM129) que constituye un factor de riesgo conocido para desarrollar ECJ esporádica (110).

En este paciente atendiendo a la prionopatía y asumiendo de esta constituye el sustrato fisiopatológico principal, cabría haber esperado una demencia rápidamente progresiva con mioclonías, problemas visuales/cerebelosos, trastornos piramidales/extrapiramidales y/o mutismo acinético, aunque hay casos descritos de prionopatías con presentación clínica de tipo frontal y lenta progresión (111). Este paciente que carecía de antecedentes familiares de demencia, cursó con una clínica insidiosa de inicio a los 53 años y progresión a lo largo de 8 años hasta su fallecimiento con una demencia avanzada con severo trastorno del lenguaje y conductual, así como imposibilidad para la deambulación autónoma. Inicialmente se caracterizó por alteración del lenguaje y memoria asociada a apatía, clínica más congruente con el depósito

de TDP 43 de una DLFT, siendo las puntuaciones del estudio neuropsicológico practicado las que muestra la tabla 20. La RMN cerebral mostró un aumento de surcos corticales y del sistema ventricular algo mayor de lo esperable para la edad. Por su parte, los SPECTs-HMPAO practicados mostraron hipoperfusión frontal izquierda sin patrón característico de DFT.

Gráfico 5. Resultados de necropsias.

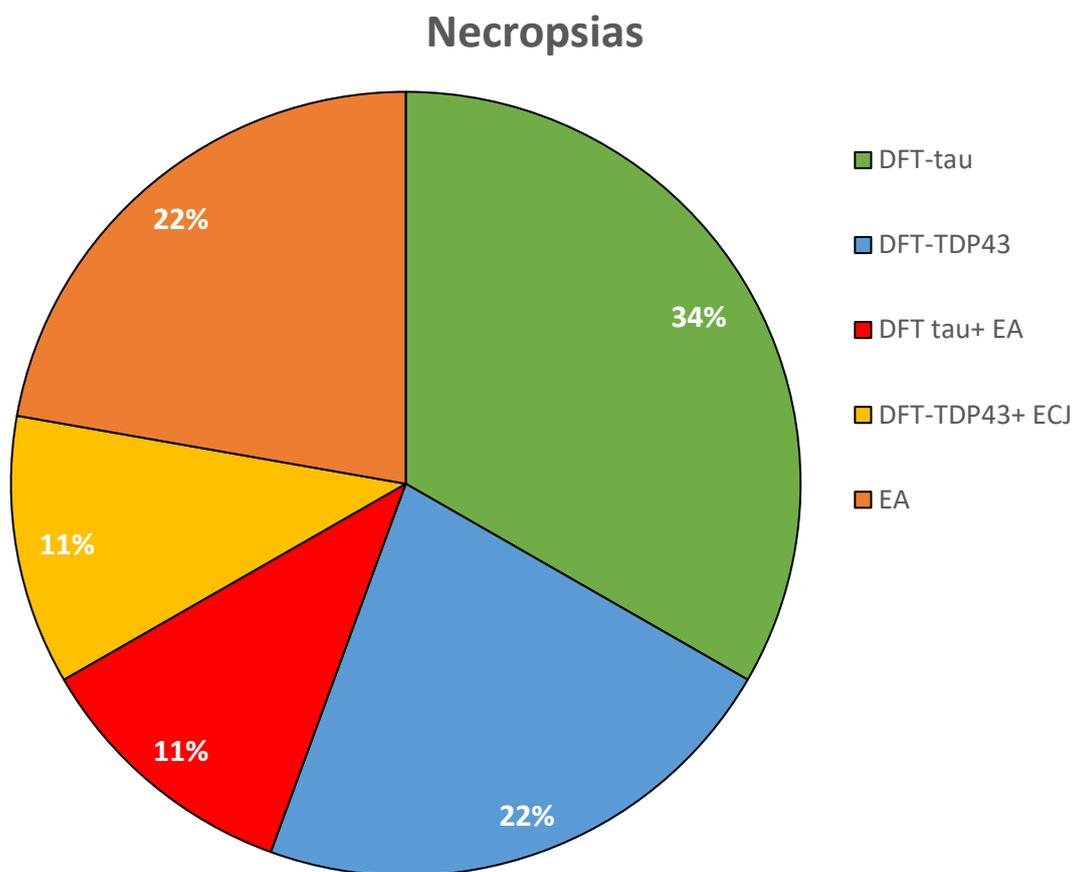


Tabla 20. Estudio neuropsicológico del paciente con depósito de TDP43 y ECJ.

| Test | 2014 | 2015 |
|--|---|--|
| *Escarización hasta los 18 años. | (58 años, 4 años de evolución) | (59 años, 5 años de evolución) |
| MMSE | 24/30 | 23/30 |
| ACE-R | 62/100 orientación:9/10, atención:6/8, memoria:7/26; fluencia:3/14; lenguaje:23/26; visuoespacial 14/16 | 41/100 orientación:6/10, atención:8/8, memoria:4/26; fluencia:0/14; lenguaje:17/26; visuoespacial 6/16 |
| Fluencia semántica, Fluencia fonémica | 4, 2 | 2, 0 |
| Denominación (Test Barcelona) | 1, 42" | 14, 36" |
| Orientación de Benton | 96 | 89 |
| Reloj | 6/7, 9/9 | 0/7, 3/9 |
| Palabras CERAD | E1:2; E2:4; E3:4; recuerdo:2; reconocimiento:18 | E1:2; E2:3; E3:2; recuerdo:0; reconocimiento:15 |
| Praxis CERAD | 10 (recuerdo:6) | 9 (recuerdo:2) |
| Trail-Making | - | A: 25 items 120"; B: 11 items 240" |
| Stroop | - | A:80; B:23; C:10 |
| Frontal Assesment Battery (FAB) | 14 | 8 |
| Inventario neuropsiquiátrico (INP) | 12 (Apatía) | 27 (Agitación, apatía, desinhibición, alteración apetito, conducta motora aberrante) |
| Frontotemporal Rating Scale (FRS) | 25% (SEVERO) | 16% (SEVERO) |

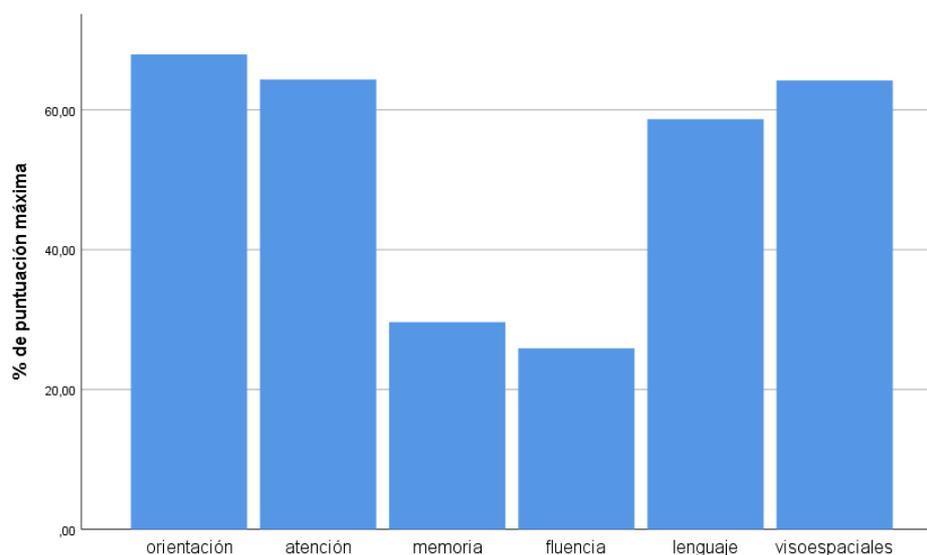
5.4 Aspectos neuropsicológicos generales

Empleando un test de cribado como el MMSE, se obtuvo una puntuación media de 20,15 puntos (DE 7, 31) y una puntuación en ACE-R del 48, 85 puntos (DE 20,05), lo cual sugiere demencia. La puntuación media de VLON fue de 2,6321 orientativo de DFT frente a EA.

Tabla 21. Aspectos neuropsicológicos generales

| | N | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|----------------------------|----|--------|--------|-------|-------|
| MMSE (total 30) | 48 | 1,00 | 29,00 | 20,15 | 7,31 |
| ACE-R (total 100) | 48 | 3,00 | 83,00 | 48,85 | 20,05 |
| orientación (total 10) | 48 | 0,00 | 10,00 | 6,79 | 2,90 |
| atención (total 8) | 48 | 0,00 | 8,00 | 5,15 | 2,59 |
| memoria (total 26) | 48 | 0,00 | 21 | 7,71 | 4,89 |
| fluencia (total 14) | 48 | 0,00 | 11 | 3,63 | 3,09 |
| lenguaje (total 26) | 48 | 1,00 | 24,00 | 15,25 | 6,71 |
| visuoespaciales (total 16) | 48 | 2,00 | 16,00 | 10,27 | 4,05 |
| VLON | 45 | 0,86 | 7,75 | 2,63 | 1,01 |

Los dominios cognitivos del ACE-R más afectados fueron fluencia y curiosamente memoria. Estando la atención y aspectos del lenguaje diferentes de la fluencia medidos con esta escala (comprensión, denominación, repetición, lectura y escritura) menos afectados que lo que cabría esperar.

Gráfico 6. Aspectos neuropsicológicos generales

Estableciendo una correlación (Rho de Spearman) entre el porcentaje de **severidad** y las puntuaciones obtenidas en los subítems de ACE-R, se pudo constatar que a más severidad las puntuaciones en memoria y orientación eran peores ($p < 0,05$). Realizando este mismo análisis en cada subtipo clínico, no se obtuvo la significación en DFT-vc ni en DS. En APP-NF la significancia se obtuvo en memoria, orientación además de fluencia.

Analizando las puntuaciones de los subítems en función del **subtipo clínico** (DFT-vc y las variantes de APP) empleando el test Anova existen diferencias significativas.

Comparando las puntuaciones de los subítems (U de Mann-Whitney) en función del subtipo clínico, existieron peores puntuaciones en todos los ítems de manera significativa para el diagnóstico de APP-NF con respecto al de DFT-vc. Realizando la misma comparativa entre APP-NF y DS, las peores puntuaciones fueron para orientación y memoria con respecto a DS. Y por último comparando DFT-vc y DS, únicamente se detectaron diferencias significativas para el ítem lenguaje.

5.5 Aspectos neuropsicológicos específicos

5.5.a Lenguaje

La tabla 22 plasma las puntuaciones medias obtenidas en relación con el lenguaje en los diferentes tests neuropsicológicos realizados.

Tabla 22. Lenguaje

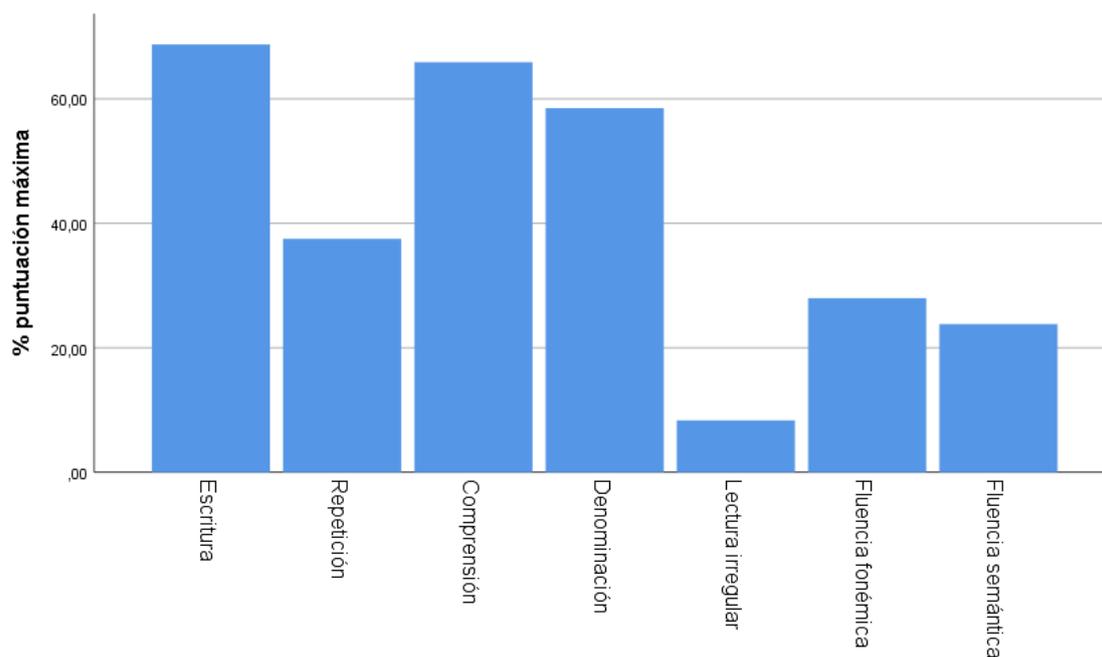
| | Nº | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|-------------------------------------|----|--------|--------|-------|-------|
| Test Barcelona | | | | | |
| Denominación imágenes | 48 | 1 | 14 | 11,29 | 3,79 |
| Tiempo denominación imágenes | 48 | 1 | 42 | 33,96 | 11,01 |
| Evocación categorial | 47 | 0 | 17 | 6,60 | 3,84 |
| WAIS-III | | | | | |
| Vocabulario | 46 | 0 | 37 | 16,13 | 9,65 |
| ACE-R | | | | | |
| Escritura | 48 | 0 | 1 | 0,69 | 0,47 |
| Repetición | 48 | 0 | 4 | 2,19 | 1,54 |
| Comprensión | 48 | 0 | 8 | 5,27 | 1,99 |
| Denominación | 48 | 0 | 12 | 7,02 | 3,85 |
| Lectura irregular | 48 | 0 | 1 | 0,08 | 0,28 |
| Fluencia fonémica | 48 | 0 | 5 | 1,96 | 1,80 |
| Fluencia semántica | 48 | 0 | 6 | 1,67 | 1,66 |

Atendiendo a ACE-R, el aspecto del lenguaje que obtuvo peores puntuaciones fue la lectura irregular seguido de la fluencia semántica (ver gráfico 7). En el caso de la lectura irregular, ítem de utilidad en la valoración de demencia semántica, el paciente debía leer correctamente las siguientes palabras que difieren entre su escritura y lectura: “jazz, lassagna, jean, hippie y jumbo”, otorgándose un punto si eran leídas todas correctamente. Los bajos rendimientos podrían explicarse por la exigencia del modo de puntuación y, porque a diferencia de otros idiomas, los pacientes no estaban habituados a este modo de lectura en inglés.

También hay que matizar que la puntuación en ACE-R es más exigente en la fluencia semántica (animales en un minuto) que en la fonémica (palabras por la letra p), ya que, para obtener la

puntuación máxima de 7 puntos, se deben decir en un minuto 21 animales a diferencia de solo 17 palabras con letra P.

Gráfico 7. lenguaje ACE-R



La puntuación en fluencia fue menor entre los portadores de la mutación *C9orf72* que *GRN*, siendo las diferencias significativas $p=0,038$ tanto en tests paramétricos como no paramétricos. No existieron diferencias para el resto de subdominios (incluida memoria) en función de la mutación detectada.

5.5.b Memoria

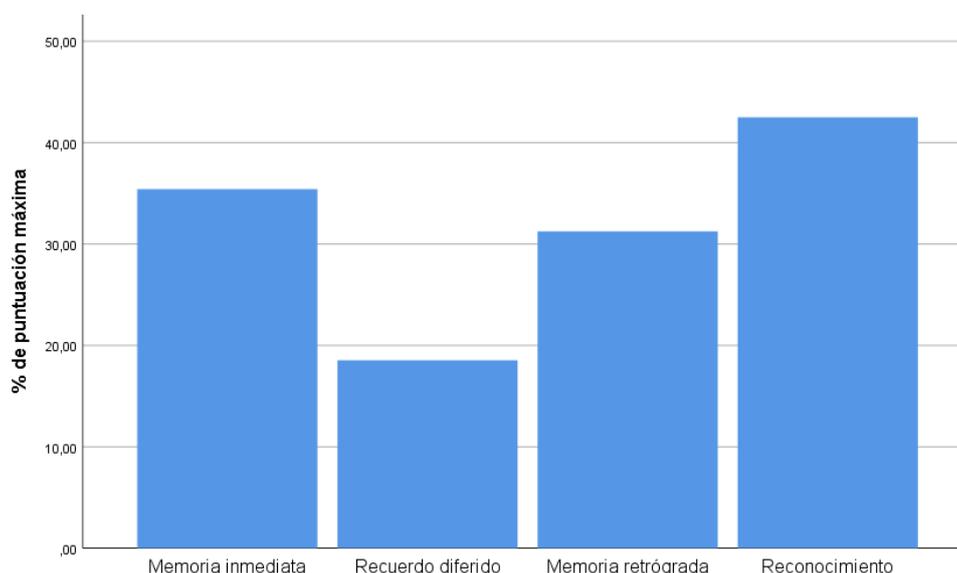
La tabla 23 plasma las puntuaciones obtenidas en los distintos tests que evalúan memoria tanto verbal como no verbal.

Tabla 23. Memoria.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|---------------------------------------|----|--------|--------|-------|------|
| CERAD | | | | | |
| Memoria inmediata (3er ensayo) | 48 | 0 | 9 | 4,08 | 2,37 |
| Recuerdo diferido | 48 | 0 | 9 | 2,38 | 2,27 |
| Reconocimiento | 48 | 0 | 20 | 15,46 | 4,01 |
| Recuerdo praxias | 47 | 0 | 10 | 2,15 | 2,64 |
| ACE-R | | | | | |
| M. inmediata (3er ensayo) | 48 | 0 | 7 | 1,85 | 1,66 |
| Recuerdo diferido | 48 | 0 | 6 | 2,48 | 1,74 |
| Memoria retrógrada | 48 | 0 | 4 | 1,25 | 1,21 |
| Reconocimiento | 48 | 0 | 5 | 2,12 | 1,67 |

El tipo de memoria más frecuentemente afectado en ACE-R fue el recuerdo diferido y el menos el reconocimiento (ver gráfico 8). En cuanto a la memoria retrógrada, hay que mencionar que el tipo de preguntas eran de cultura general (memoria semántica) y por tanto estaba influenciada por el grado de estudios del paciente.

Gráfico 8. Memoria ACE-R



5.5.c Atención y funciones ejecutivas.

La tabla 24 plasma las puntuaciones de los pacientes en los diferentes tests que evalúan funciones frontales.

Tabla 24. Test frontales

| | N e | Mínimo | | Máximo | | Media | | DE | |
|--|--------|--------|------------|--------|------------|-------|------------|-------|------------|
| WAIS- III | | | | | | | | | |
| Dígitos directo | 46 | 0 | | 9 | | 5,57 | | 1,99 | |
| Clave de números | 44 | 0 | | 50 | | 13,64 | | 12,62 | |
| ACE-R | | | | | | | | | |
| Atención | 48 | 0 | | 8 | | 5,15 | | 2,59 | |
| TMT | | items | Tiempo (s) | items | Tiempo (s) | items | Tiempo (s) | items | Tiempo (s) |
| A (atención) | 50 | 0 | 0 | 25 | 376 | 18,92 | 103,74 | 10,43 | 81,97 |
| B (funciones ejecutivas) | 50 | 0 | 0 | 47 | 285 | 10,20 | 154,74 | 10,91 | 110,73 |
| STROOP | | | | | | | | | |
| A | 39 | 18 | | 126 | | 63,41 | | 24,32 | |
| B | 39 | 5 | | 66 | | 32,33 | | 14,76 | |
| C | 39 | 1 | | 37 | | 13,59 | | 9,46 | |
| FAB | | | | | | | | | |
| Total | 48 | 0 | | 15 | | 8,46 | | 4,56 | |
| Semejanzas (conceptualización) | 48 | 0 | | 3 | | 1,25 | | 1 | |
| Fluencia fonémica (flexibilidad mental) | 48 | 0 | | 3 | | 1,21 | | 1,07 | |
| Serie de Luria (programación motora) | 48 | 0 | | 3 | | 1,23 | | 1,2 | |
| Instrucciones Conflictivas (Sensibilidad a la interferencia) | 48 | 0 | | 3 | | 1,13 | | 1,33 | |
| Tareas go-no go (control inhibitorio) | 48 | 0 | | 3 | | 0,98 | | 1,28 | |
| Conducta de prehensión (independencia del ambiente) | 48 | 0 | | 3 | | 2,67 | | 0,88 | |

Con respecto al test FAB, hay autores que sostienen que el score total no permite diferenciar entre DFT y EA, aunque sí lo lograrían los ítems dedicados a la flexibilidad mental (fluencia fonémica), programación motora (series de Luria) y la independencia del ambiente (112). En nuestra serie el ítem más afectado fue el relativo a las tareas go-no go (control inhibitorio) y las instrucciones conflictivas (sensibilidad a la interferencia), siendo muy difícil hacer comprender las instrucciones a los pacientes. La conducta de prehensión se mantenía más conservada.

Si consideramos el valor medio de los ítems del TMT-B, podemos deducir que un importante número de pacientes no fueron capaces de completar la tarea correctamente.

5.5.d Orientación

La orientación fue evaluada con MMSE/ACE-R y el test de orientación temporal de Benton.

Tabla 25. Evaluación orientación

| Test | Nº | Mínimo | Máximo | Media | Mediana | DE |
|-------------------------|----|--------|--------|-------|---------|---------|
| Orientación MMSE | 48 | 0 | 10,00 | 6,79 | 7 | 2,89503 |
| Test de Benton | 40 | 0 | 113 | 79,63 | 103,50 | 41,48 |

5.5.e Capacidades visuoespaciales

Fueron medidas mediante ACE-R, el test del reloj y las praxias del CERAD obteniéndose los valores mostrados a continuación.

Tabla 26. Test capacidades visuoespaciales.

| Test | Nº | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|---|----|--------|--------|---------|---------|
| Subítem ACE-R visuoespaciales (total 16) | 48 | 2,00 | 16,00 | 10,2708 | 4,04622 |
| T. reloj DCT | 46 | 0 | 7 | 3,37 | 2,78 |
| T. reloj TDR | 46 | 0 | 9 | 5,17 | 3,56 |
| Praxias CERAD | 48 | 0 | 11 | 6,63 | 3,20 |

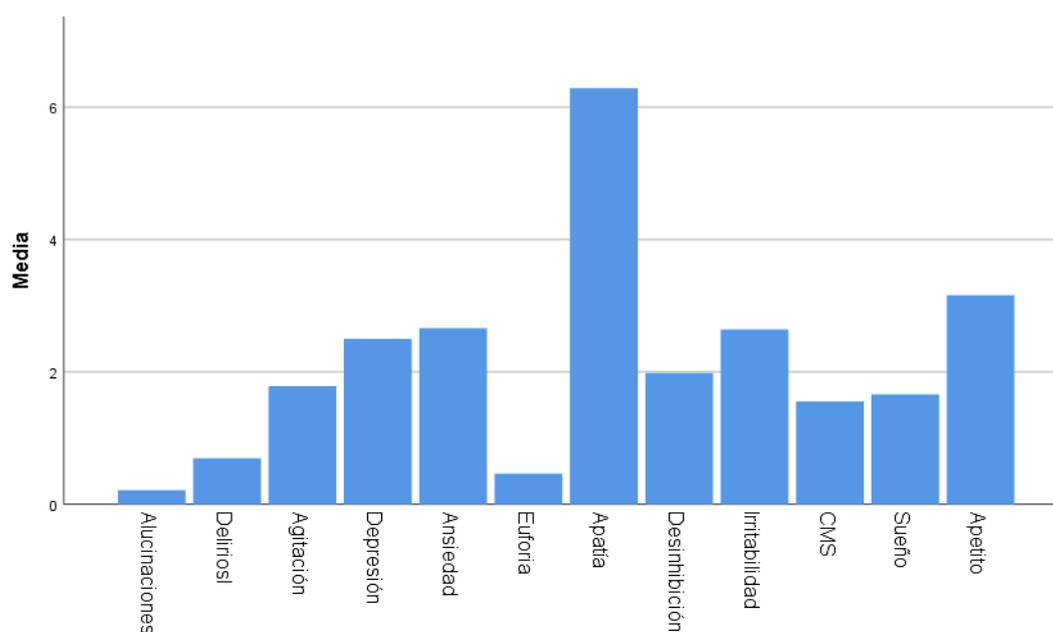
5.6. Aspectos conductuales

Los aspectos conductuales tienen una especial relevancia en la DFT. Las puntuaciones obtenidas en la escala INP quedan reflejadas en la tabla 27.

Tabla 27. INP DFT.

| | Nº | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|--------------------------------------|----|--------|--------|-------|-------|
| Alucinaciones | 56 | 0 | 12 | 0,21 | 1,60 |
| Delirios | 56 | 0 | 12 | 0,70 | 2,54 |
| Agitación | 56 | 0 | 12 | 1,79 | 3,39 |
| Depresión | 56 | 0 | 12 | 2,50 | 3,75 |
| Ansiedad | 56 | 0 | 12 | 2,66 | 4,07 |
| Euforia | 56 | 0 | 12 | ,46 | 1,91 |
| Apatía | 56 | 0 | 12 | 6,29 | 5,19 |
| Desinhibición | 56 | 0 | 12 | 1,98 | 3,76 |
| Irritabilidad | 56 | 0 | 16 | 2,64 | 4,16 |
| Conducta motora sin finalidad | 56 | 0 | 12 | 1,55 | 3,25 |
| Sueño | 56 | 0 | 12 | 1,66 | 3,36 |
| Apetito | 56 | 0 | 12 | 3,16 | 4,66 |
| INP total | 56 | 0 | 96 | 25,61 | 22,20 |

Gráfico 9. INP DFT



En la tabla 28 podemos observar los estadísticos descriptivos de las puntuaciones totales en cada subtipo clínico y en la tabla 29 los porcentajes de pacientes que presentaban alteraciones en cada uno de los ítems.

Tabla 28. INP según subtipo clínico

| | Síndrome clínico | | | |
|-----------------|------------------|--------|--------|--------|
| | APP-NF | DFTvc | DS | Total |
| Nº | 29 | 19 | 8 | 56 |
| Media | 18,72 | 39,58 | 17,38 | 26,61 |
| DE | 18,71 | 24,10 | 13,27 | 22,00 |
| Varianza | 349,99 | 580,92 | 175,98 | 492,97 |
| Mediana | 13,00 | 34,00 | 18,50 | 23,50 |

Tabla 29. INP según subtipo clínico, desglose por ítems.

| | PORCENTAJE | | | | |
|---|-------------|-------------|------------|--------------|-------|
| | APP-NF (29) | DFT-vc (19) | DS (8) | TOTAL (56) | p |
| Ideas delirantes | 13,8% (4) | 15,8% (3) | 0 (0) | 12,5% (7) | 0,50 |
| Alucinaciones | 0,0% (0) | 5,2% (1) | 0,0% (0) | 1,8% (1) | 0,37 |
| Agitación | 24.1% (7) | 52,6% (10) | 12,5% (1) | 32,1% (18) | 0,05 |
| Depresión | 51.7% (15) | 57,9% (11) | 53,6% (4) | 53,6% (30) | 0,89 |
| Ansiedad | 37.9% (11) | 57,9% (11) | 37,5% (3) | 44.6% (25) | 0,36 |
| Euforia | 0,0% (0) | 21% (4) | 0.,0% (0) | 7,1% | 0,02* |
| Apatía | 65,5% (19) | 78,9% (15) | 50,0% (4) | 67,9% (38) | 0,31 |
| Desinhibición | 17,2% (5) | 63,2% (12) | 12,5% (1) | 32,14 (18) | 0,00* |
| Irritabilidad | 37,9% (11) | 52,6% (10) | 50.0% (4) | 44,6% (25) | 0,57 |
| Conducta motora aberrante | 20,7% (6) | 36,8% (7) | 12,5% (1) | 25% (14) | 0,31 |
| Trastornos del sueño/ conducta nocturna | 20,7% (6) | 42,1% (8) | 12,5% (1) | 26,79,% (15) | 0,16 |
| Trastornos del apetito | 20,7 (6) | 68.,4% (13) | 37,5% (3) | 39,2%(22) | 0,00* |
| Total INP | 89.7% (26) | 100% (19) | 100.0% (8) | 94.6% (53) | 0,23 |

Se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total de la escala en función del subtipo clínico ($p=0,002$, ANOVA). Al hacer comparaciones múltiples utilizando los test de Bonferroni, Sidak y Scheffe, observamos diferencias entre DFT-vc/APP-NF y entre DFT-vc/DS ($p<0,05$), pero no entre APP-NF/DS. Igualmente hubo diferencias en las puntuaciones (medias) para los 10 primeros ítems del Inventario Neuropsiquiátrico analizados en conjunto y para el sumatorio de sueño y apetito. Analizando cada ítem, no detectamos diferencias en apatía, alucinaciones, delirios, depresión y ansiedad entre los tres subtipos diagnósticos: DFT-vc, APP-NF y DS ($p=0,30$). Sin embargo, hubo una diferencia estadísticamente significativa en euforia, desinhibición y trastornos del apetito, que fue mayor en la variante conductual.

Aplicando una T-student comparando DFT-vc y APP-NF y utilizando la prueba de Levene de igualdad de varianzas, únicamente se observaron diferencias significativas en agitación ($p=0,047$), desinhibición ($p=0,032$) y apetito ($p=0,004$), también resultó estadísticamente significativo el valor total de la escala $p=0,002$; por el contrario, la euforia no resultó estadísticamente significativa ($p=0,07$). Al comparar DFT-vc y DS únicamente obtuvimos significación estadística para el ítem sueño ($p=0,04$) y para el total de la escala ($p=0,022$). Ningún ítem resultó significativo entre APP-NF y DS.

Teniendo en cuenta la escala FRS de severidad, observamos con el test de Pearson una correlación estadísticamente significativa, en la que a más severidad (menor porcentaje en la escala FRS), mayor agitación ($p=0,024$), ansiedad ($p=0,040$), apatía ($p=0,00$) y conducta motora sin finalidad ($p=0,030$). Además, hubo una significación estadística para delirios ($p=0,029$, test de Spearman) y una correlación significativa de a puntuación total en la escala INP con la severidad .

Finalmente, no se objetivaron diferencias significativas entre el análisis por sexo y el tipo de mutación.

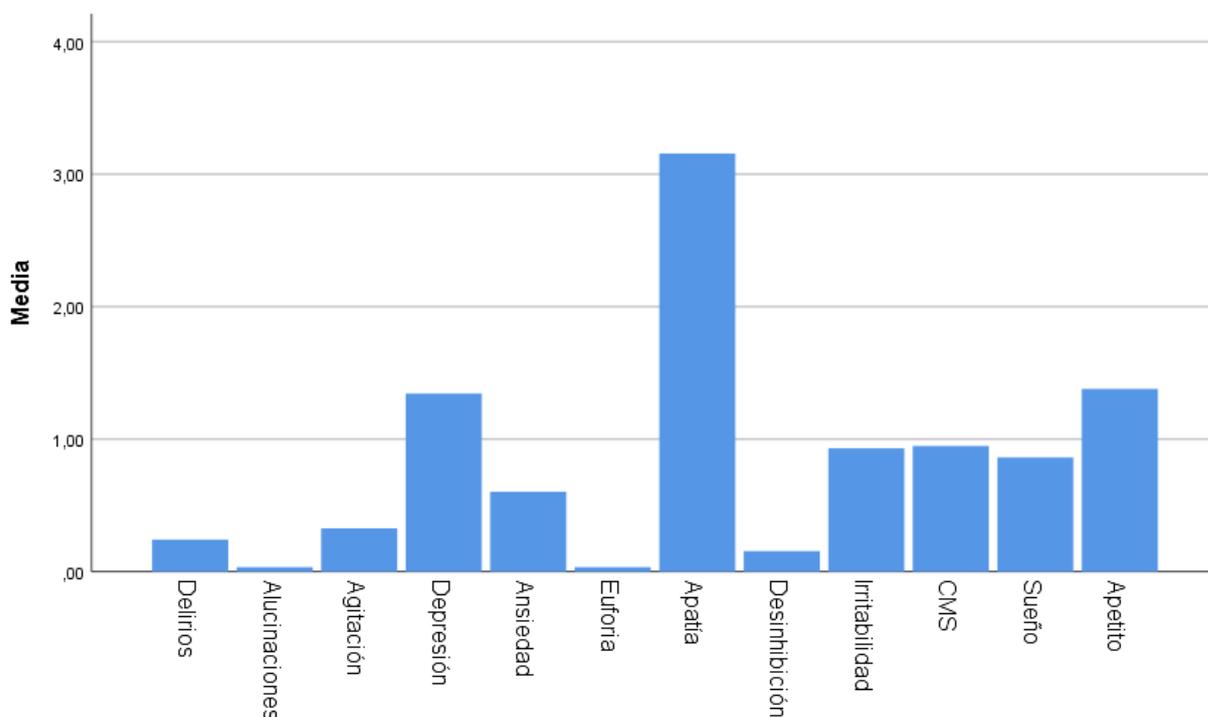
5.7 Diferencias neuropsicológicas y conductuales con EA

Con el fin de intentar dilucidar si las características de nuestra cohorte con diagnóstico de DFT eran diferentes a las de aquellos pacientes diagnosticados de EA, tomamos una muestra de 67 pacientes con diagnóstico de EA (criterios NINCDS-ADRDA) procedentes de la consulta monográfica de demencias del Hospital Universitario de Cruces que habían participado en el estudio previo "DETCOGEN": CDR media de 1,27; edad media de 74,93 años; 8,37 años de escolarización (DE: 8,56). El perfil conductual se muestra en la tabla 30. Al igual que en los pacientes diagnosticados de DFT, destacó la presencia de apatía, aunque su magnitud fue menor que en DFT ($p=0,00$). Además, encontramos diferencias estadísticamente significativas en la puntuación total en la escala INP ($p=0,00$), agitación ($p=0,003$), depresión ($p=0,044$), ansiedad ($p=0,001$), desinhibición ($p=0,001$), irritabilidad ($p=0,004$) y apetito ($p=0,012$), siendo todas estas puntuaciones superiores en el caso de DFT.

Tabla 30. INP EA.

| | Nº | Mínimo | Máximo | Media | DE |
|----------------------|----|--------|--------|-------|------|
| Alucinaciones | 61 | 0,00 | 1,00 | 0,03 | 0,18 |
| Delirios | 61 | 0,00 | 6,00 | 0,23 | 1,09 |
| Agitación | 60 | 0,00 | 4,00 | 0,32 | 0,93 |
| Depresión | 61 | 0,00 | 8,00 | 1,34 | 2,02 |
| Ansiedad | 61 | 0,00 | 4,00 | 0,64 | 1,16 |
| Euforia | 61 | 0,00 | 1,00 | 0,03 | 0,18 |
| Apatía | 61 | 0,00 | 8,00 | 3,00 | 3,12 |
| Desinhibición | 61 | 0,00 | 3,00 | 0,15 | 0,54 |
| Irritabilidad | 61 | 0,00 | 6,00 | 0,89 | 1,68 |
| CMS | 59 | 0,00 | 12,0 | 0,93 | 2,39 |
| Sueño | 60 | 0,00 | 9,00 | 0,83 | 2,12 |
| Apetito | 61 | 0,00 | 12,00 | 1,31 | 2,87 |
| Total_INP | 58 | 0,00 | 26,00 | 10,02 | 8,05 |

Gráfico 10. Síntomas conductuales medidos con escala INP en pacientes con EA.



Atendiendo a otros aspectos del estudio neuropsicológico, era esperable como se ha visto previamente que los pacientes con diagnóstico de DFT presentaran una fluencia semántica disminuida, logrando evocar entorno a 6 animales por minuto. De hecho, obtuvimos diferencias significativas ($p=0,003$) al comparar estos valores con los de enfermos de EA con una media 8,98 (DE 4,42), En lo que respecta a la memoria, no hubo diferencias para el recuerdo de la lista 3 (memoria inmediata) pero sí en el recuerdo diferido ($p=0,00$) en el que los enfermos de EA recordaban una media de 0,86 palabras de las 10 presentadas, frente a las 2,38 de los pacientes con DFT. Asimismo, también hubo diferencias significativas en el reconocimiento ($p=0,025$) ya que los pacientes con EA reconocieron una media de 13,80 de 20 palabras (DE: 3,7) mientras que los pacientes con DFT 15,46 (DE: 4,01).

En lo referente a tests frontales, no detectamos diferencias entre EA y DFT a nivel de Stroop A, B y C. La interpretación resultó algo más compleja para Trail-Making pues los pacientes con DFT ejecutaron menos items y emplearon menos tiempo en el TM A que los afectos EA, mientras que por el contrario en el TM B ejecutaron más tems y emplearon más tiempo que los pacientes con EA, siendo las diferencias de tiempo significativas tanto para el TM A ($p=0,00$) como para el TM B ($p=0,047$) (test U de Mann-Whitney).

Tabla 31. TM A y TM B en EA y DFT.

| | Diagnóstico | N | Media | DE |
|--------------------|-------------|----|--------|--------|
| TM A items | ALZHEIMER | 62 | 19,82 | 8,10 |
| | DFT | 50 | 18,92 | 10,43 |
| TM A tiempo | ALZHEIMER | 62 | 142,92 | 52,97 |
| | DFT | 50 | 103,74 | 81,97 |
| TM B items | ALZHEIMER | 35 | 7,66 | 7,73 |
| | DFT | 50 | 10,20 | 10,91 |
| TM B tiempo | ALZHEIMER | 34 | 149,65 | 72,31 |
| | DFT | 50 | 154,74 | 110,73 |

En cuanto a los dos test psicométricos más utilizados en la práctica neurológica diaria como son el MMSE y el test del reloj, no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos procesos, aunque la puntuación fue peor en ambos tests en pacientes de EA, con una puntuación media en el test del reloj de 2,7/7, DE: 0,29 (en DFT 3,37/7, DE 2,78) y para el MMSE de 19,68/30, DE: 0,64 (en DFT 20,15/30, DE 7,31).

5.8 Mutaciones en el gen *MAPT*

No se detectaron mutaciones en el gen *MAPT* empleando NSG. Sin embargo, con una técnica de secuenciación convencional, en una paciente se detectó una deleción en el exón 6 del gen *MAPT* de significado desconocido (VUS) asociado a una clínica abigarrada. Esta paciente asociaba un cuadro depresivo de inicio 5 años antes de la clínica neurológica, que había precisado benzodiazepinas, antidepresivos y neurolépticos. Consultó por trastorno de la marcha y disartria con progresiva dependencia para ABVD, apreciándose ROTs vivos en la exploración y EMG con denervación en S1 izda y C8, así como un SPECT con hipoperfusión frontal bilateral, con resto de estudios normales (RMN cerebro-medular, PES, LCR, TAC body, DAT-SCAN y analítica). Se sospechó enfermedad de motoneurona asociada a DFT. La paciente sigue viva 10 años después del inicio de la clínica neurológica. Esta paciente donó una muestra de sangre para estudio genético con NGS pero no participó en la valoración clínica y neuropsicológica del proyecto.

La enfermedad de motoneurona no es una manifestación típica en pacientes con mutaciones de *MAPT*, a pesar de que uno de mis primeros pacientes vistos con DFT siendo residente presentaba la mutación previamente mencionada (K317M) en el exón 11 del gen *MAPT* y por su rareza considero de interés reseñar:

Se trataba de un varón de 47 años sin antecedentes personales de interés cuya madre había fallecido con un cuadro de DFT, parkinsonismo y enfermedad de motoneurona que consulta por fallos de memoria, torpeza y rigidez en manos sin cambios comportamentales asociados, con una exploración física inicial en la que presentaba una puntuación en la escala de Mattis de 114/144, fluencia verbal baja, alteraciones en memoria verbal y visual y en funciones ejecutivas, además de fallos en el seguimiento de secuencias motoras, apraxia melocinética y bradicinesia en ambas manos. Con la evolución empeoró la fluencia verbal y el parkinsonismo, aparecieron reflejos de liberación frontal y datos de piramidalismo precisando ayuda para su autocuidado. La RMN cerebral mostró atrofia de ambos lóbulos temporales, el DAT-SCAN fue normal, el SPECT cerebral mostró una hipocaptación frontotemporal bilateral y el estudio genético detectó la mutación K317M en *MAPT*-cr 17, siendo el diagnóstico de DFT con parkinsonismo y ELA ligado al cromosoma 17.

A pesar de no detectarse mutaciones en el gen *MAPT*, el diagnóstico de tres pacientes en el estudio anatomopatológico postmortem fue de DLFT con depósito de proteína tau 4R. En dos de estos pacientes existían asociados datos compatibles con PSP y en otra paciente patología EA. No se dispone de estudio neuropsicológico de los mismos.

5.9 Mutaciones en gen *GRN*

Tras el filtrado de las variantes obtenidas mediante NGS en función de parámetros comunes como la frecuencia alélica, el grado de conservación a lo largo de la evolución y la predicción in silico del significado biológico y clínico mediante programas bioinformáticos, detectamos que el gen *GRN* es el que presentaba más variantes junto con el gen *C9orf72*. Con esta técnica se identificaron 5 variantes en 6 pacientes que inicialmente se clasificaban como de clase 3, 4 o 5 (atendiendo a predictores in silico, bibliografía y bases de datos).

La tabla 32 muestra las variantes del gen *GRN* detectadas con NSG y se detalla el significado biológico que se le da in silico, así como si se han realizado estudios de funcionalidad que soporten la interpretación in silico, y si los resultados de los estudios funcionales corroboran lo que se predecía de cada variante y la interpretación clínica.

Tabla 32. Estudio de variantes en *GRN*.

| Variante | Significado biológico | Estudios realizados | Resultados | Significado clínico |
|----------------------|------------------------------------|---------------------------|------------|--|
| c.1449 G>A | P (=). (Splicing alternativo) | SPLICING | NEGATIVO | Clase 2 (probablemente no patogénica) |
| c.906 G>A | P (=). (Splicing alternativo) | NO | NA | Clase 3 (significado clínico desconocido) |
| c.1604 G>A | p. Arg535Gln (missense) | NO | NA | Clase 3 (significado clínico desconocido) |
| c.359C>A | p. Ser120Tyr (missense) | NO | NA | Clase 4 (probablemente patogénica) HGMD:CM078507 |
| c.709-1G>A | IVS7 -1G>A. (Splicing alternativo) | FUNCIONALES Y DE SPLICING | POSITIVOS | CLASE 5 (patogénica) HGMD:CM078507 |

Dos de las variantes de *GRN* eran sinónimas, pero los predictores sugerían un splicing alternativo. Para la **variante c.1449 G>A**, se estudió el mRNA de la paciente mediante transcripción reversa y se obtuvo el DNA complementario (cDNA) que fue secuenciado. Se pudo comprobar que no había sufrido modificaciones, dándose el resultado del estudio funcional por negativo, por lo que fue clasificada como probablemente no patogénica. Esta variante

pertenecía a una mujer sin antecedentes familiares de demencia que clínicamente debutó a los 65 años con alteraciones del comportamiento compatibles con una DFT-vc y un PET cerebral que apoyaba el diagnóstico de DFT, asociado además con afectación vascular. Como se verá más adelante, fue estudiada puesto que presentó una mutación en *FUS* posiblemente patogénica (paciente 3 del apartado *FUS*).

Las variantes c.906 G>A y c.1604 G>A no pudieron ser estudiadas a nivel funcional; sin embargo, fueron catalogadas como de clase 3 por su frecuencia alélica inferior a 0.00001 y por ser bases altamente conservadas.

La variante **c.906 G>A** correspondió con una paciente con antecedentes familiares de madre con enfermedad de Parkinson, que debutó a los 58 años con una clínica de alteración del comportamiento (alteración del apetito y desinhibición) sugestiva de DFT-vc, en la cual la evolución clínica sugirió el diagnóstico de trastorno psiquiátrico primario.

La variante **c.1604 G>A** fue detectada en un varón sin antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas ni psiquiátricas, con 14 años de escolarización sin otros antecedentes personales de interés, que a los 55 años comenzó con alteración del comportamiento: mostraba indiferencia hacia los problemas de salud de sus familiares, no atendía a sus hijos, se mostraba poco participativo en las conversaciones domésticas y relaciones sociales inapropiadas. Cuatro meses después del inicio de los síntomas, se evidenció un trastorno del lenguaje con una fluencia significativamente disminuida, adquiriendo el hábito de carraspeo frecuente. En la exploración neuropsicológica inicial su puntuación en el MMSE fue de 28/30 puntos y el test del reloj fue normal. Sin embargo, solo era capaz de evocar 2 palabras/minuto en la exploración de fluencia fonémica. En ACE-R obtuvo una puntuación de 75/100 puntos siendo memoria y fluencia verbal los dominios más afectados. Los problemas de memoria también se observaron en la lista de palabras de CERAD. Así mismo obtuvo puntuaciones bajas en tests relacionados con funciones ejecutivas. A nivel conductual, presentaba apatía, desinhibición, hipersomnia y aumento de apetito en la escala INP. En la FRS fue clasificada como una DFT en grado moderado. Las pruebas de imagen convencionales (TAC y RMN cerebral) y analítica no mostraron causas secundarias de demencia. En el SPECT de perfusión cerebral HMPAO tecnecio 99 M, se observó una hipocaptación generalizada en corteza cerebral frontal, más acentuada en hemisferio derecho. El PET-TC cerebral con 18F-FDG mostró un hipometabolismo difuso en corteza de asociación dorsomedial y dorsolateral de ambos lóbulos frontales, de predominio derecho, observándose también afectación del cíngulo anterior y, en menor medida, hipometabolismo en ambos lóbulos temporales de predominio anterior, siendo por tanto compatible con la sospecha de DFT

(ver figura 1). El declive cognitivo y conductual siguió progresando en los sucesivos meses con una afasia global grave, conductas muy obsesivas, ansiedad, conducta motora sin finalidad, depresión, apatía y desinhibición. Falleció dos años después del debut clínico.

Figura 1. PET con FDG del paciente con mutación c.1604 G>A en GRN



La variante **c.359C>A** está asociada a DFT como posiblemente patológica (clase 4). Esta mutación fue detectada en un paciente con NGS pero no con secuenciación convencional. La variante **c.709-1G>A** descrita como patológica o de clase 5 fue detectada en dos pacientes. Esta variante es una mutación ligada a población vasca que ha sido estudiada y descrita por el grupo del Dr. Adolfo López de Munain en 2009, asociándola al fenotipo de *GRN* mutada y reportada como una variante de splicing alternativo.

Las características clínicas de los pacientes con mutaciones con significado clínico 3, 4 y 5 se detallan en la tabla 33.

El paciente 5 (mutación **c.709- 1G>A**) debutó con un deterioro cognitivo leve con apatía, leve trastorno del lenguaje y fallos mnésicos siendo el cuadro poco expresivo de DFT. En este caso fueron los antecedentes familiares los que facilitaron el diagnóstico, puesto que disponíamos de la necropsia de su hermana informada de DLFT-TDP sutipo A. Su cuadro se caracterizó por presentar ánimo bajo desde los 47 años a raíz de enviudar y en torno a los 60 comenzó a asociar despistes que siete años después interferían en sus actividades diarias, sin cambios conductuales pero con alteración progresiva del lenguaje. Previo a su fallecimiento, las alteraciones del lenguaje eran severas, deambulaba en silla de ruedas y asociaba disfagia y rigidez muscular.

Por su interés, menciono el caso de una paciente en seguimiento neurológico por un parkinsonismo atípico sugestivo de PSP de debut a los 71 años que presentó un **polimorfismo rs 5848** en homocigosis detectado con secuenciación convencional. Dicha paciente presentaba una RMN cerebral con atrofia de predominio frontoparietal, con índice parkinsoniano de 15.4 (>13.5 orienta a PSP) y un SPECT HMPAO que mostró hipoperfusión frontal bilateral (I>D), hipoperfusión en caudados y dudosa en tronco cerebral. Esta paciente falleció en 2019 tras 6 años de evolución de enfermedad. Se considera que portadores homocigotos de este

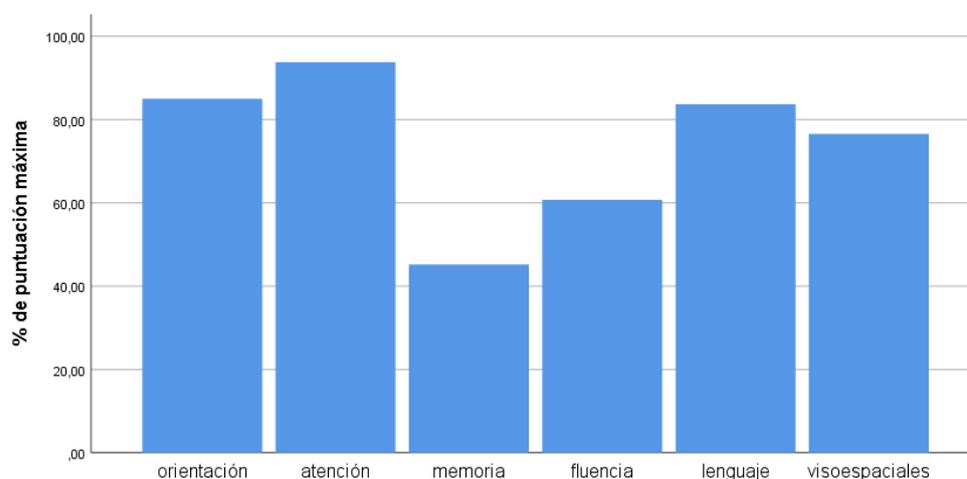
polimorfismo tiene un riesgo aumentado de DLFT-TDP y recientemente se ha descrito asociado con Late-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE), aunque puede estar presente en otras enfermedades neurodegenerativas como enfermedad de Parkinson e incluso trastornos psiquiátricos como el trastorno bipolar y se considera un alelo que altera las manifestaciones de diversas enfermedades. Los pacientes portadores de este polimorfismo presentan un incremento de mediadores inflamatorios en el LCR por ejemplo AXL Receptor Tyrosine Kinase (AXL), y clusterina (CLU) y un incremento de tau que puede indicar cambios neurodegenerativos asociados (113).

Tabla 33. Pacientes con mutaciones de significado clínico 3, 4 o 5 detectadas con NGS.

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 | Paciente 5 |
|---|---|----------------------------------|--|---|----------------------------|
| Mutación | c.1604G>A p Arg535Gln | c.906 G> | c.359C>A p Ser120Tyr | c.709-1G>A | c.709-1G>A |
| Clase | 3 | 3 | 4 | 5 | 5 |
| Antecedentes familiares | No | Madre EP | Sí | Sí (padre) | Sí (hermana DLFT-TDP A) |
| Sexo | Hombre | Mujer | Mujer | Hombre | Hombre |
| Edad debut (años) | 56 | 58 | 77 | 60 | 72 |
| Síndrome principal | DFT-vc | DFT-VC vs trastorno psiquiátrico | APP-NF | APP-NF | APP-NF |
| ELA | No | No | Disartria y disfagia | No documentado | No |
| parkinsonismo | No | No | No | No documentado | Sí |
| Características cerebelosas | No | No | No | No | No |
| Trastornos del comportamiento | Desinhibición, apatía, alteración sueño, y apetito | Hiperfagia Desinhibición | Depresión, ansiedad, irritabilidad | Agitación, inquietud | Apatía |
| Disfunción ejecutiva | Leve | Leve | Sí | No bien evaluada | Sí |
| Alteración del lenguaje | Baja fluencia inicial, posterior afasia global grave | No | Baja fluencia | Sí | Sí |
| Alteración de memoria | No | Sí, leve | Sí | Sí | Sí prominente |
| RMN/TAC | RMN: No patrón atrofia específico | - | RMN No patrón de atrofia específico frontal o temporal | RMN: Atrofia supratentorial generalizada con atrofia hipocampal | TAC cerebral: Normal |
| SPECT/PET | PET cerebral: hipometabolismo ambos lóbulos frontales D>I, también cíngulo anterior, ambos lóbulos temporales (D>I) | | SPECT HMPAO: Hipoperfusión frontotemporal | | |
| Tiempo evolución hasta fallecimiento | 2 | Viva (9 años de evolución) | Viva (10 años de evolución) | 7 | Vivo (4 años de evolución) |
| Necropsia | No | | | DLFT-TDP tipo A | |

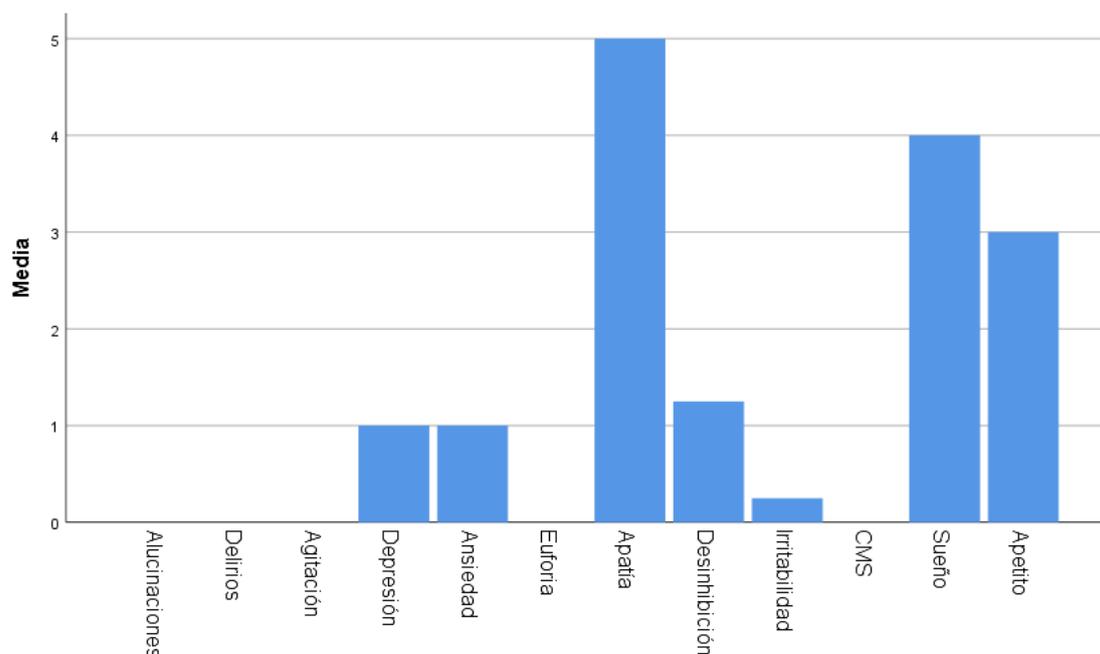
Memoria seguido de fluencia fueron los subdominios más afectados en la escala ACE-R en pacientes con mutaciones en *GRN*, tal y como se muestra en el gráfico 11.

Gráfico 11. ACE-R en mutaciones GRN.



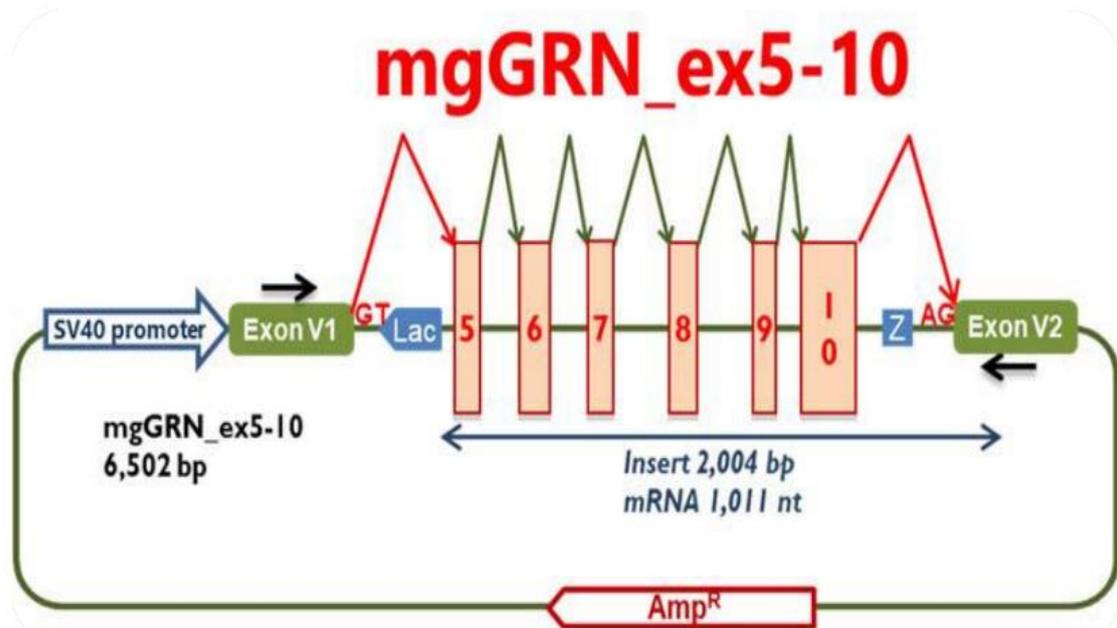
En lo relativo a los síntomas conductuales medidos con la escala INP, el más llamativo fue la apatía seguido de los trastornos del sueño y apetito, tal como muestra el gráfico 12.

Gráfico 12. Escala INP en mutaciones en GRN.



Con respecto a la variante **c.709-1G>A**, mediante los programas informáticos NNSplice, MaxEnt y HSF se predijo que eliminaba el sitio aceptor natural del exón 8. Dicho efecto en el splicing se estudió mediante secuenciación y análisis de fragmentos de los transcritos generados por minigenes híbridos donde se clonaron los exones del 5 al 10 en células eucariotas (Figura 2)

Figura 2: Estructura del minigen para los exones del 5 al 10 del gen GRN en el vector de splicing

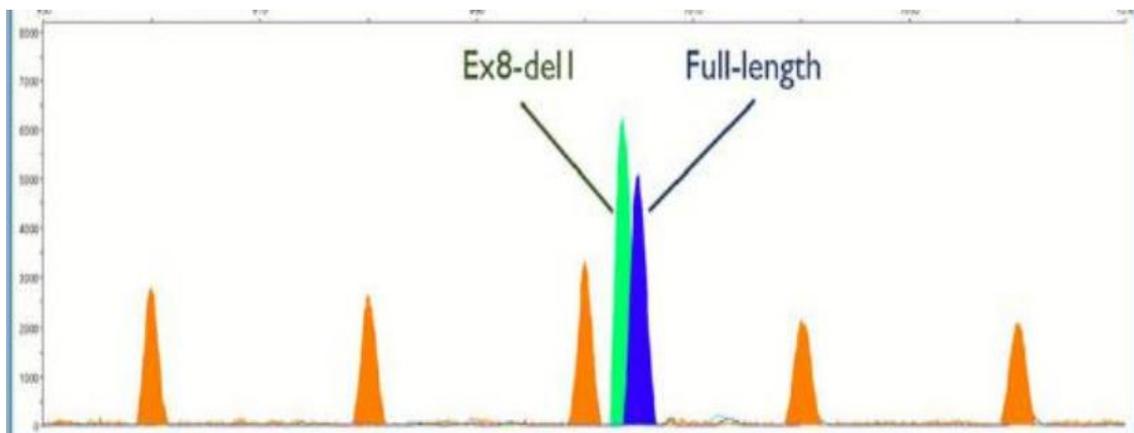


El RNA aislado de las células portadoras del minigen generado con la mutación (y minigen control, sin mutación o wild type –wt-) fue purificado, el cDNA obtenido mediante transcripción reversa con primers para exón V1 y V2 fue posteriormente analizado mediante secuenciación Sanger y análisis de fragmentos (tanto en el clon wt, como el mutado).

Figura 3. Secuencia del cDNA (exón 7 y exón 8) generado a partir de los transcritos del minigen control y del mutado (c.709-1G>A). La base sombreada (electroferograma superior) se ha perdido en el transcrito portador de la variante (debajo). En la parte de la derecha se ve la secuencia donde se resalta en amarillo el exón y en rojo está la variante.



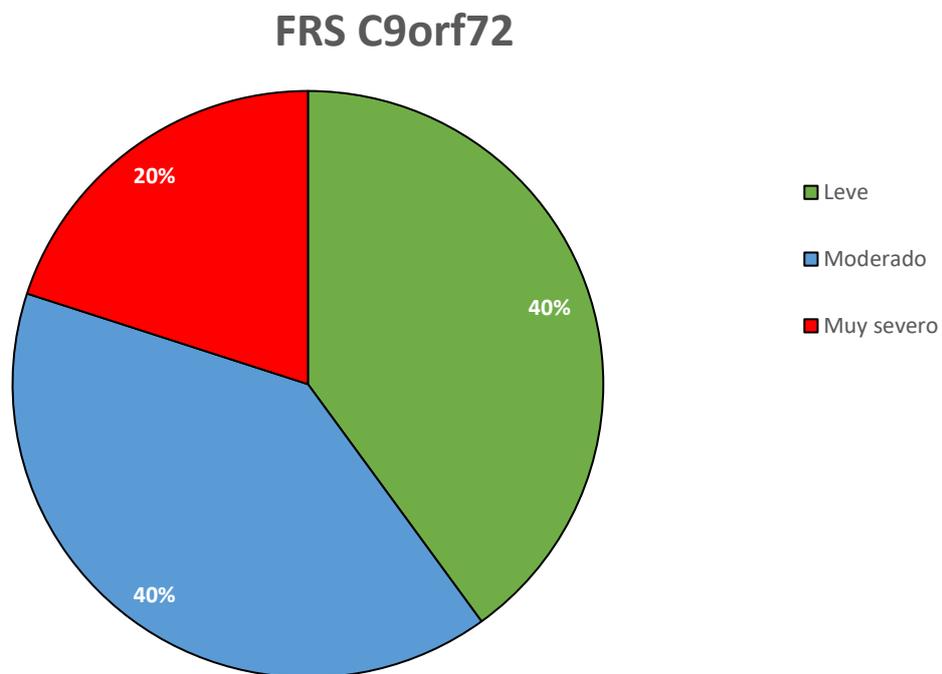
Figura 4. Análisis de fragmentos de los cDNAs sintetizados a partir de los RNAs de los minigenes wt (azul) y mutado (verde). Los picos naranjas se corresponden con el marcador de tamaño LIZ-1200



5.10. Mutaciones en el gen *C9orf72*

Empleando una técnica de secuenciación convencional realizada en el Hospital Universitario Basurto, se detectó una expansión patológica en el gen *C9orf72* en 6 pacientes (33,3% mujeres, 66,7% hombres), con diferente grado de afectación en el momento de diagnóstico medido con la escala FRS (leve 40%, moderado 40%, muy severo 20%) (ver gráfico 13) y diferente progresión.

*Gráfico 13. Gravedad en pacientes con mutación en el gen *C9orf72**



La tabla 34 desglosa las características generales de estos 6 pacientes.

Tabla 34. Pacientes con mutaciones en C9orf72

| | Paciente 1 | Paciente 2 | Paciente 3 | Paciente 4 | Paciente 5 | Paciente 6 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|---|---|---|---|
| Antecedentes familiares | Sí (mutación C9orf72 +) | Sí (ELA) | Sí (demencia) | Sí (padre alucinaciones) | Sí (demencia) | Sí (DFT-ELA) |
| Sexo | Mujer | Mujer | Varón | Varón | Varón | Varón |
| Edad debut (años) | 75 | 52 | 58 | 55 | 55 | 62 |
| Edad fallecimiento | Viva | 57 | 68 | 58 | Vivo | 69 |
| Síntoma inicial | Quejas mnésicas y nominativas | Alteración lenguaje | Alteración del lenguaje | Ideación delirante | Alteración comportamiento | Alteración lenguaje |
| ELA | No | Sí | No | Sí | No | No |
| Parkinsonismo | No | No | No | No | Rigidez | No |
| Características cerebelosas | No | No | No | No | No | No |
| Trastornos comportamiento | Apatía | Apatía, desinhibición, conducta obsesiva, ludopatía | Agitación, agresividad, apatía, irritabilidad, desinhibición, hiperfagia | Agitación, depresión, ansiedad, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastornos del sueño y apetito | Depresión, apatía, ansiedad | Ansiedad, apatía, desinhibición, alteración apetito |
| Alucinaciones y delirios | No | No | Delirios leves frecuentes | Ideación delirante y alucinaciones graves y muy frecuentes | Ideación delirante grave y frecuente | No |
| Disfunción ejecutiva | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Alteración del lenguaje | Leve | Sí (severa, ecolalia) | Sí | Sí | Sí | Sí |
| Alteración de la memoria | Leve | Sí | Sí | Sí | Sí | Sí |
| RMN cerebral/SPECT HMPAO-PET | | RMN: Atrofia fronto-temporal SPECT: Hipoperfusión frontal, temporal y parietal | RMN: Atrofia cortical mayor a nivel fronto-temporal bilateral. Atrofia subcortical con moderada dilatación de sistema ventricular, lesiones glióticas | RMN cerebral. Atrofia cortico-subcortical y lesiones glióticas SPECT: Hipoperfusión frontal de predominio derecho. | RMN: Atrofia cortico-subcortical SPECT HMPAO: Hipoperfusión interhemisférica compatible con atrofia cortical | |
| Tiempo evolución | 5 años viva (escasa repercusión) | 5 años | 10 años | 3 años | 5 años vivo | 7 años |
| Necropsia | | No | No | DLFT TDP 43 subtipo B +ELA | | No |

La paciente 1 pertenecía a una familia con al menos 3 casos registrados de DFT-ELA (uno de ellos con genética positiva para *C9orf72*), que consultó de manera precoz con neurología y hoy en día (5 años después) continúa viva con una evolución benigna a pesar de ser portadora de la mutación. Por el contrario, el paciente 4 falleció pasados únicamente tres años desde el inicio de la enfermedad por neumonía por aspiración en contexto de ELA. El paciente 5 presentó una clínica conductual con ideación delirante grave de difícil control a pesar de la toma de benzodiazepinas, antidepresivos y neurolépticos, llegando a procederse al ingreso hospitalario tanto en hospital psiquiátrico como en planta de neurología. Otros pacientes (50%) carecían de dichos síntomas psicóticos.

Hasta marzo de 2020, 4 de los 6 pacientes en los que se detectó la mutación habían fallecido (66,7%). Dos pacientes (33,3%) presentaron ELA asociada a los síntomas de DFT. La media de la edad de inicio de los síntomas fue 59,5 años (DE 8,31 años) y la media de defunción 63 años (DE 6,4), siendo menor en los casos con ELA asociada. Todos los pacientes presentaban antecedentes familiares de demencia, ELA o ambas.

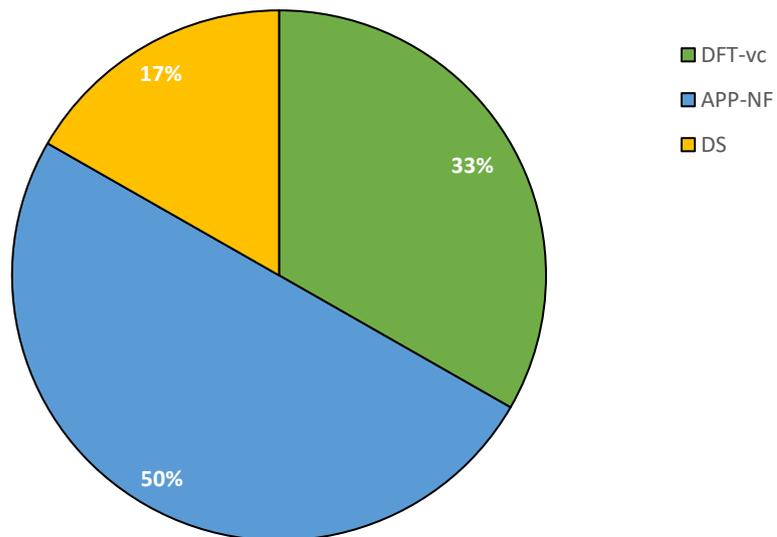
Los subtipos clínicos en los que se clasificaron los pacientes a partir de la visita basal aparecen en la tabla 35.

Tabla 35. Síndrome clínico pacientes con mutación en *C9orf72*.

| Síndrome clínico | Frecuencia | Porcentaje |
|------------------|------------|--------------|
| DFT-vc | 2 | 33,3 |
| APP-NF | 3 | 50,0 |
| DS | 1 | 16,7 |
| Total | 6 | 100,0 |

Gráfico 14. Subtipo clínico pacientes con mutaciones en C9orf72.

Clínica mutaciones C9orf72



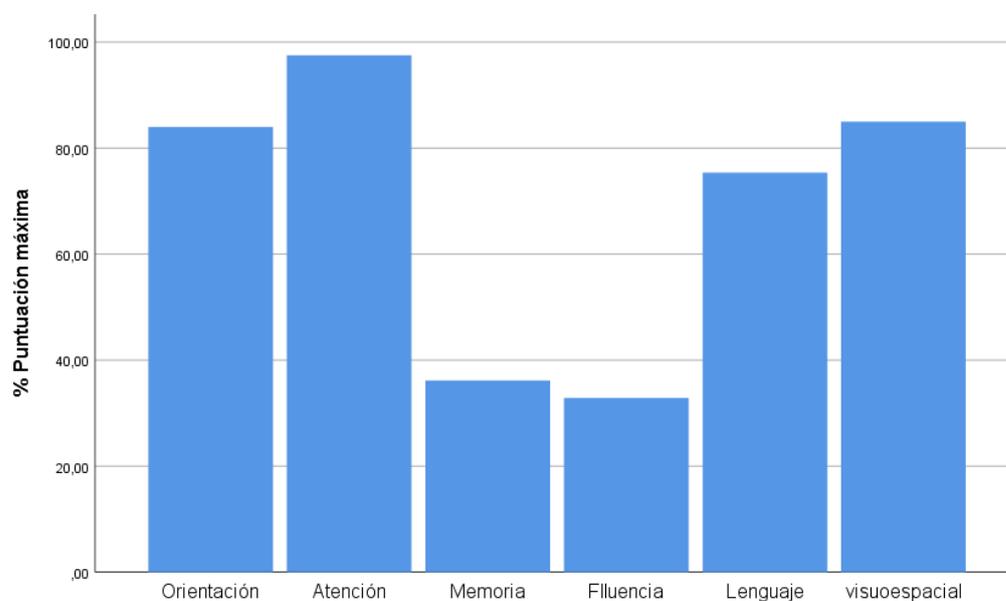
La tabla 36 resume las puntuaciones del ACE-R en la visita basal de estos pacientes.

Tabla 36. ACE-R y MMSE en pacientes con mutación en C9orf72.

| Puntuaciones ACE-R y MMSE | | | | | |
|-----------------------------------|----|--------|--------|-------|-------|
| | Nº | Mínimo | Máximo | Media | DS |
| Total_MMSE (total 30) | 5 | 21,00 | 28,00 | 25,60 | 3,05 |
| Total_ACE-R (total 100) | 5 | 43,00 | 76,00 | 63,40 | 12,46 |
| Orientación (total 10) | 5 | 6,00 | 10,00 | 8,40 | 1,82 |
| Atención (total 8) | 5 | 7,00 | 8,00 | 7,80 | 0,45 |
| Memoria (total 26) | 5 | 3 | 16 | 9,40 | 4,83 |
| Lenguaje (total 26) | 5 | 14,00 | 24,00 | 19,60 | 4,72 |
| Fluencia (total 14) | 5 | 3 | 8 | 4,60 | 2,07 |
| Visuoespaciales (total 16) | 5 | 9 | 16 | 13,60 | 2,70 |
| VLON | 5 | 2,15 | 3,86 | 2,75 | 6,73 |

El subítem de la escala ACE-R más afectado fue la fluencia seguido de la memoria y el lenguaje, estando menos afectadas la orientación, las habilidades visuoespaciales y por último la atención (ver gráfico 15).

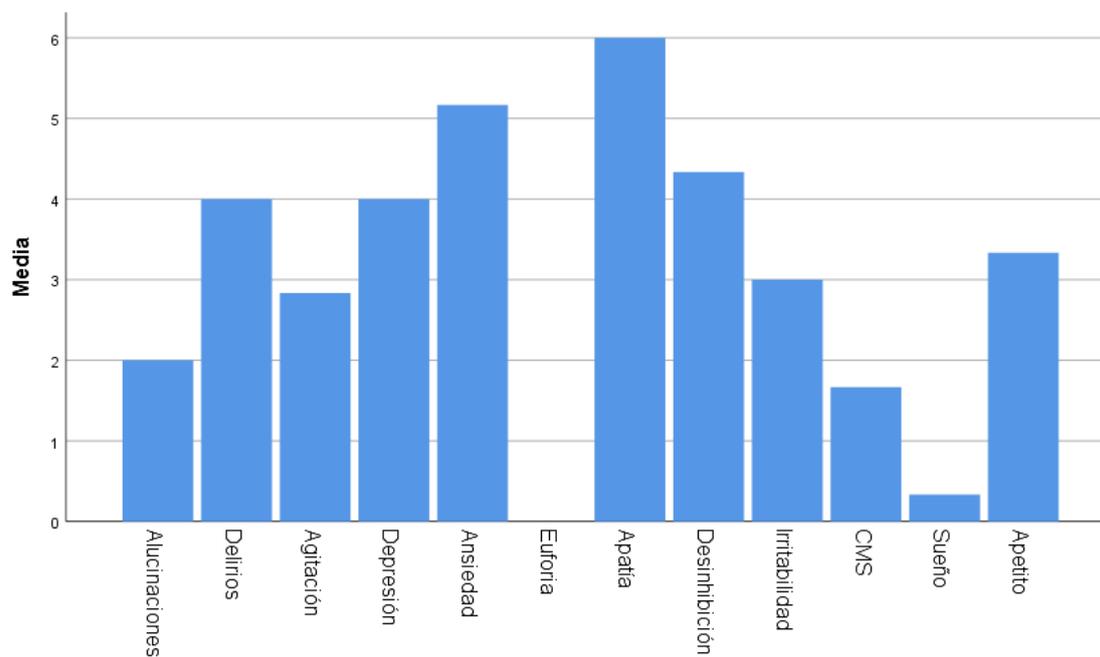
Gráfico 15. ACE-R en pacientes con mutación en C9orf72.



En lo relativo a los síntomas conductuales el más frecuente fue la apatía, seguido de la ansiedad y la desinhibición, y los menos frecuentes los trastornos del sueño y la euforia (ver gráfico 16).

A pesar de que no se pudo demostrar una significación estadística de las diferencias con otras mutaciones, el perfil de trastornos conductuales indicó una mayor tendencia a presentar alucinaciones, delirios y agitación que en los casos con mutaciones de *GRN*, fenómeno observado en la práctica diaria y que incluso puede ser la clave para el diagnóstico.

Gráfico 16. Síntomas conductuales medidos con escala INP en pacientes con mutación en C9orf72.

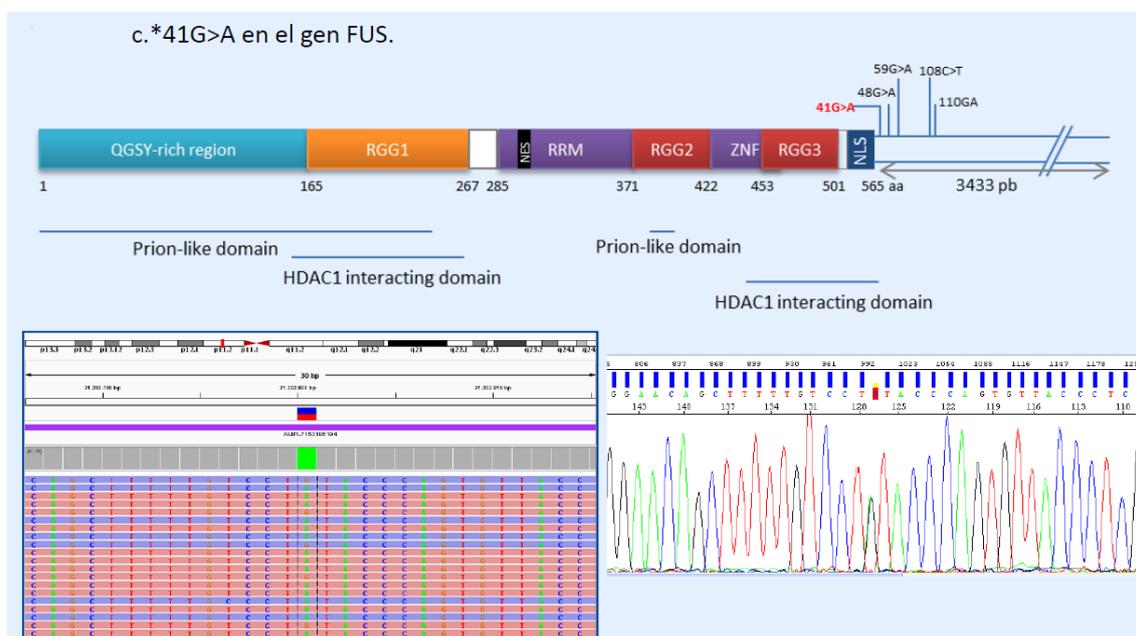


5.11 Mutaciones en gen *FUS*

Quizá uno de los hallazgos más relevantes de este trabajo fue relativo a las mutaciones en el gen *FUS* que son consideradas raras en pacientes con DFT, con la variante conductual como fenotipo más frecuente y muy pocos casos en la literatura de mutación de *FUS* sin ELA asociada, aunque se ha descrito asociación con temblor esencial (mutación p. Q290X) y parkinsonismo.

En nuestro caso la variante **c.*41G>A** en la región 3'UTR descrita previamente como un polimorfismo rs80301724 (ver figura 5), se encontró en tres de los pacientes de la serie. Según la base de datos poblacional, esta variante aparece con una frecuencia alélica menor (MAF) de 0,005, mientras que en nuestra serie de pacientes con DFT fue de 0,03, es decir, 6 veces más elevada.

Figura 5. Variante c.*41G>A en el gen *FUS*.

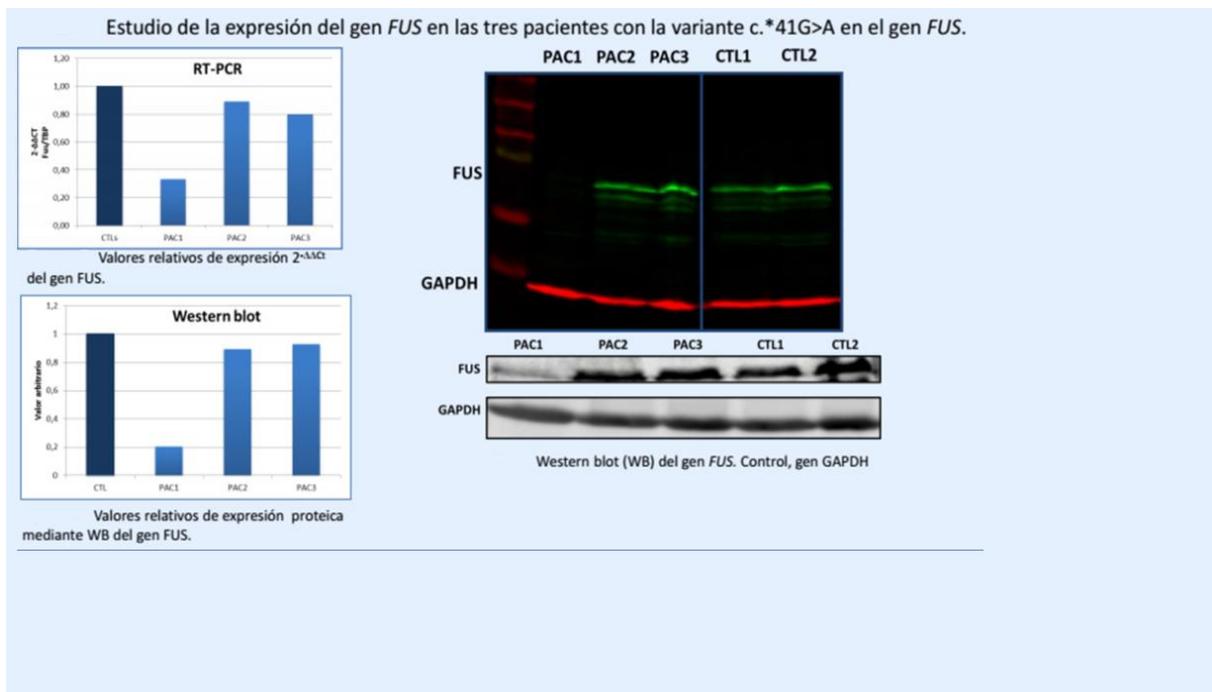


La frecuencia de este polimorfismo en una serie italiana de pacientes con ELA fue también 6 veces superior a los controles normales (114). Esta variante está registrada en la base de datos Human Gene Mutation Database (HGMD) como patológica (CR121643) en casos de ELA.

Todo esto nos llevó a pensar que se trataba de la mutación responsable del fenotipo patológico en nuestros pacientes con DFT. El siguiente paso fue estudiar la expresión del gen *FUS* en estas personas portadoras de la variante **c.*41G>A**, para lo cual se precisó de una nueva muestra de

sangre para analizar el ARN mensajero y la proteína del gen *FUS*, primero mediante RT-PCR y posteriormente con Western Blot. Los niveles de ARN mensajero y proteína fueron especialmente bajos en el paciente 1 (PAC1) (Figura 6).

Figura 6. Estudio de la expresión del gen *FUS*.



A continuación, se detallarán las características del estudio evolutivo clínico, neuropsicológico y conductual de estos tres pacientes.

Tabla 37. Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 1.

| PACIENTE 1 | |
|--|--|
| Características Clínicas | |
| Sexo | Mujer |
| Edad debut | 63 años |
| Antecedentes familiares | No |
| Síndrome principal | APP-NF con apraxia del habla |
| ELA | No (ROTs vivos, EMG normal) |
| Parkinsonismo | Sí |
| Características cerebelosas | No |
| Características neuropsiquiátricas y conductuales | |
| Trastornos del comportamiento | Depresión, apatía y falta de apetito. No delirios ni alucinaciones |
| Características cognitivas | |
| Disfunción ejecutiva | Sí |
| Alteración del lenguaje | Sí. Severa |
| Alteración de memoria | Sí |
| Características de imagen | |
| RMN: Atrofia de predominio temporal izquierdo (figura 7) | |

Figura 7. RMN cerebral paciente 1.

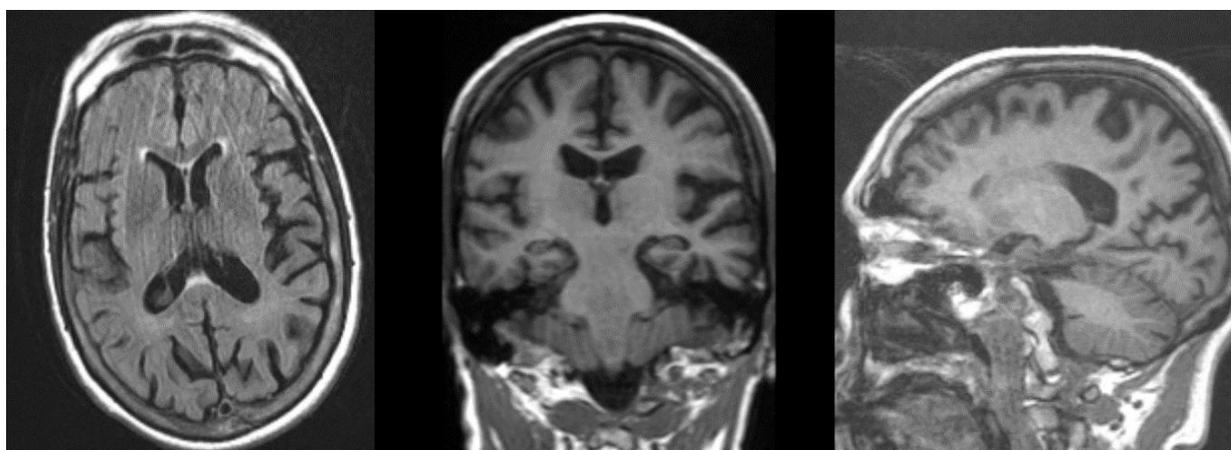


Tabla 38. Evolución estudio neuropsicológico paciente 1.

| Test | 2015 | 2017 |
|--|---|--|
| MMSE | 20/30 | 10/30 |
| ACE-R | 44/100 orientación:7/10, atención:8/8, memoria:9/26; fluencia:3/14; lenguaje:13/26; visuoespacial 7/16 | 16/100 orientación:2/10, atención:3/8, memoria:1/26; fluencia:0/14; lenguaje:6/26; visuoespacial 4/16 |
| Fluencia semántica, Fluencia fonémica | 8,3 | 0,0 |
| Denominación (Test Barcelona) | 12,35" | 6,18" |
| Orientación de Benton | 113 | 30 |
| Reloj | 5/7, 7/9 | 0/7, 3/9 |
| Palabras CERAD | E 1:0; E 2:1; E 3:1; recuerdo: 0; reconocimiento: 11 | E 1:0; E 2:1; E 3:1; recuerdo: 0; reconocimiento: 16 |
| Praxis CERAD | 4 (recuerdo: 0) | 0 (recuerdo: 0) |
| Trail-Making | A: 25 items 131"; B: 0 items 230" | - |
| Stroop | A: 28; B: 21; C: 10 | - |
| Frontal Assesment Battery (FAB) | 7 | 5 |
| Inventario neuropsiquiátrico (INP) | 30 | 22 |
| Frontotemporal Rating Scale (FRS) | 86,20% (LEVE) | 51,85% (MODERADO) |

La paciente 1 ha ido experimentando un lento declinar motor y cognitivo en los últimos 5 años. En la última revisión en 2020, se encontraba en situación de mutismo, la marcha persistía autónoma y estaba aquejada de un parkinsonismo asimétrico con escasa respuesta a levodopa y con una extremidad superior derecha tendente a levitar (ver figura 8), lo cual resultaba

sugestivo de SCB. No ha experimentado progresión hacia enfermedad de motoneurona durante el seguimiento.

Figura 8. Fotografía de la paciente 1.



Tabla 39. Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 2.

| PACIENTE 2 | |
|--|---|
| Características Clínicas | |
| Sexo | Mujer |
| Edad debut | 58 años |
| Antecedentes familiares | Madre, tía materna y primo con alteraciones de conducta |
| Síndrome principal | DFTvc |
| ELA | No |
| Parkinsonismo | Sí |
| Características cerebelosas | No |
| Características neuropsiquiátricas y de comportamiento | |
| Trastornos del comportamiento | Depresión, agitación, ansiedad, apatía, desinhibición, irritabilidad, conducta motora aberrante, trastornos del sueño y apetito |
| Alucinaciones y delirios | Sí (delirios de persecución) |
| Características cognitivas | |
| Disfunción ejecutiva | Sí |
| Alteración del lenguaje | Fluencia alterada |
| Alteración de la memoria | Sí |
| Características de imagen (figura 9) | |
| RMN cerebral: Lesiones hiperintensas puntiformes en sustancia blanca supratentorial | |
| SPECT HMPAO: Focos de hiperperfusión en corteza cerebral frontal bilateral, estriado izquierdo y parietal posterior bilateral de predominio derecho | |
| PET cerebral FDG: Hipermetabolismo frontal derecho y giro poscentral de ambos lóbulos temporales de predominio derecho. Hipometabolismo focal parietal posterior (I>D) | |

Figura 9. RMN cerebral y PET de la paciente 2-

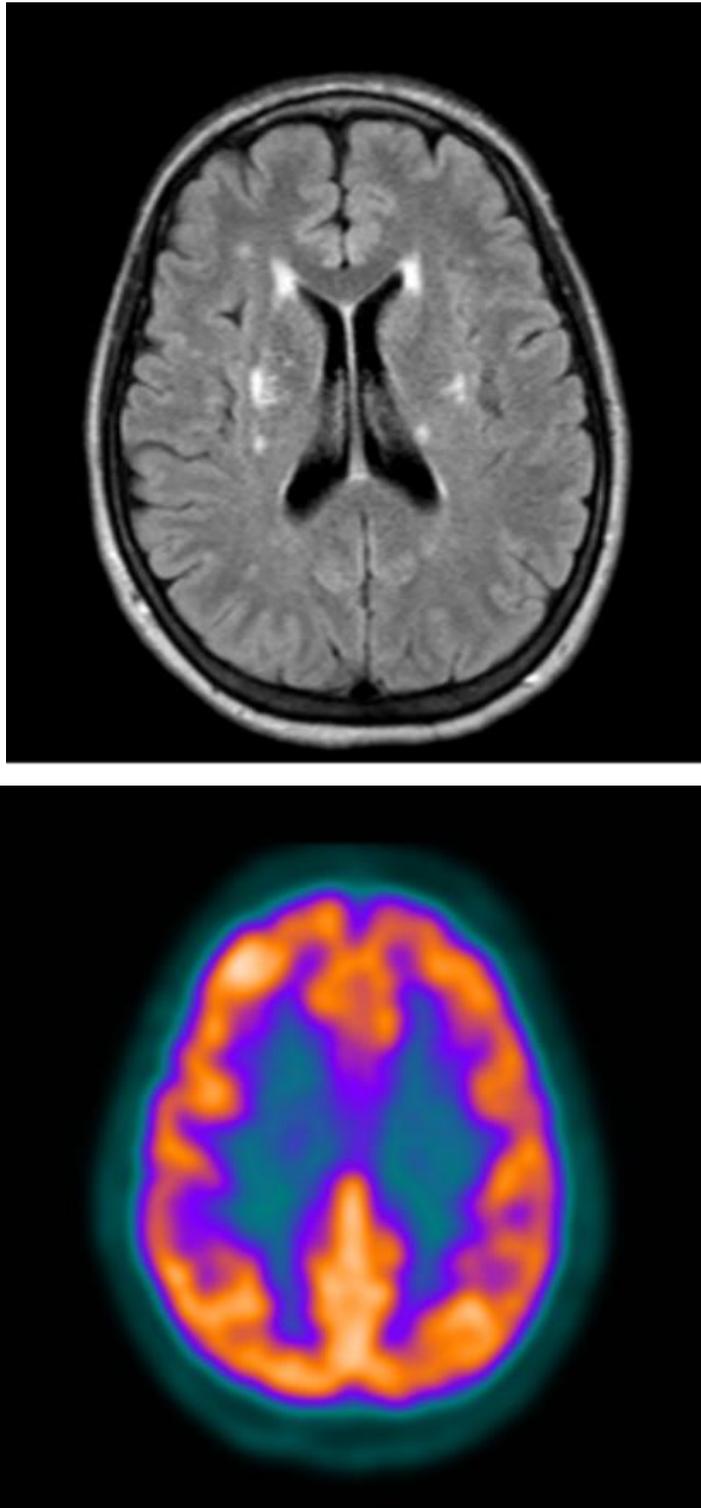


Tabla 40. Evolución estudio neuropsicológico paciente 2.

| Test | 2015 | 2017 | |
|---------------------------------------|---|---|--------------------|
| MMSE | 23/30 | Acude solo familiar a la visita. Paciente muy deteriorada | |
| ACE-R | 52/100 (orientación:7/10, atención:8/8, memoria:4/35; fluencia:2/14; lenguaje:22/28; visuoespacial 9/16) | | |
| Fluencia semántica, Fluencia fonémica | 4, 3 | | |
| Denominación (Test Barcelona) | 14 palabras, 40" | | |
| Orientación de Benton | 90 | | |
| Reloj | 7/7, 9/9 | | |
| Palabras CERAD | E 1:3; E 2:5; E 3:6; recuerdo: 4; reconocimiento: 16 | | |
| Praxis CERAD | 11 (recuerdo: 2) | | |
| Trail-Making | A: 25 items 90"; B: 25 items 230" | | |
| Stroop | A: 28; B: 36; C: 20 | | |
| Frontal Assesment Battery (FAB) | 9 | | |
| Inventario neuropsiquiátrico (INP) | 68 | | 48 (no delirios) |
| Frontotemporal Rating Scale (FRS) | 13,33% (SEVERO) | | 3,33% (MUY SEVERO) |

Tabla 41. Características clínicas, conductuales y radiológicas de la paciente 3.

| PACIENTE 3 | |
|---|--|
| Características clínicas | |
| Sexo | Mujer |
| Edad: debut | 65 años |
| Antecedentes familiares | No |
| Síndrome principal | DFTvc |
| ELA | No (EMG radiculopatía L3-L4, L4-L5) |
| Parkinsonismo | No |
| Características cerebelosas | No |
| Características neuropsiquiátricas y de comportamiento | |
| Anormalidades del comportamiento | Desinhibición, trastorno apetito, sueño, apatía y depresión, verborrea |
| Alucinaciones y deliros | No |
| Características cognitivas | |
| Disfunción ejecutiva | Alterada |
| Alteración del lenguaje | No |
| Alteración de la memoria | Leve |
| Características de imagen (figura 10) | |
| RMN: Arteriopatía de pequeño vaso, atrofia corticosubcortical de predominio frontal bilateral y simétrica | |
| SPECT: Hipoperfusión frontotemporal derecha | |
| PET cerebral FDG: Compatible con patrón metabólico de demencia frontotemporal (hipometabolismo frontal dorsomedial y temporal izdo) con afectación mixta vascular | |

Figura 10. RMN cerebral y PET de la paciente 3.

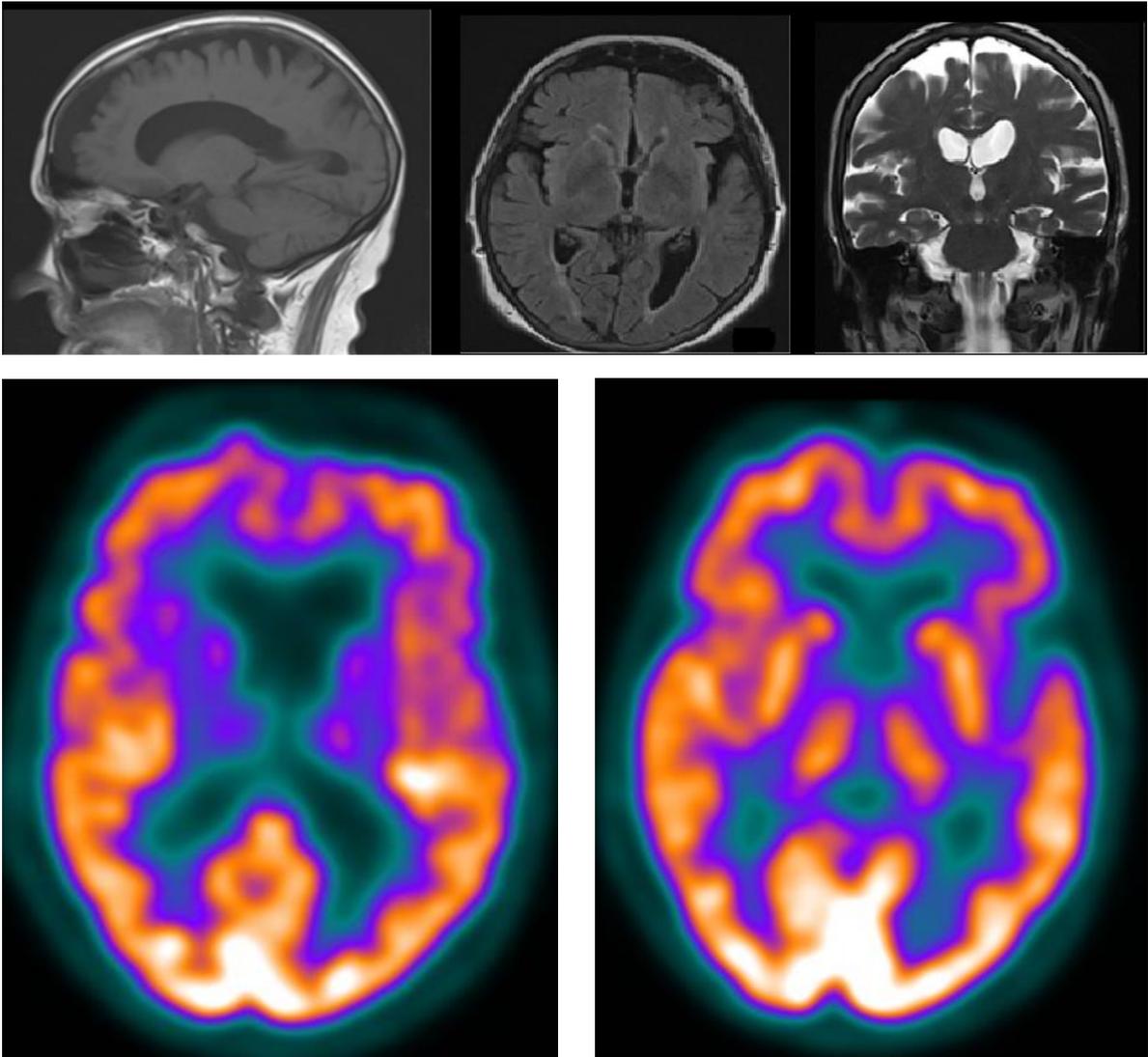
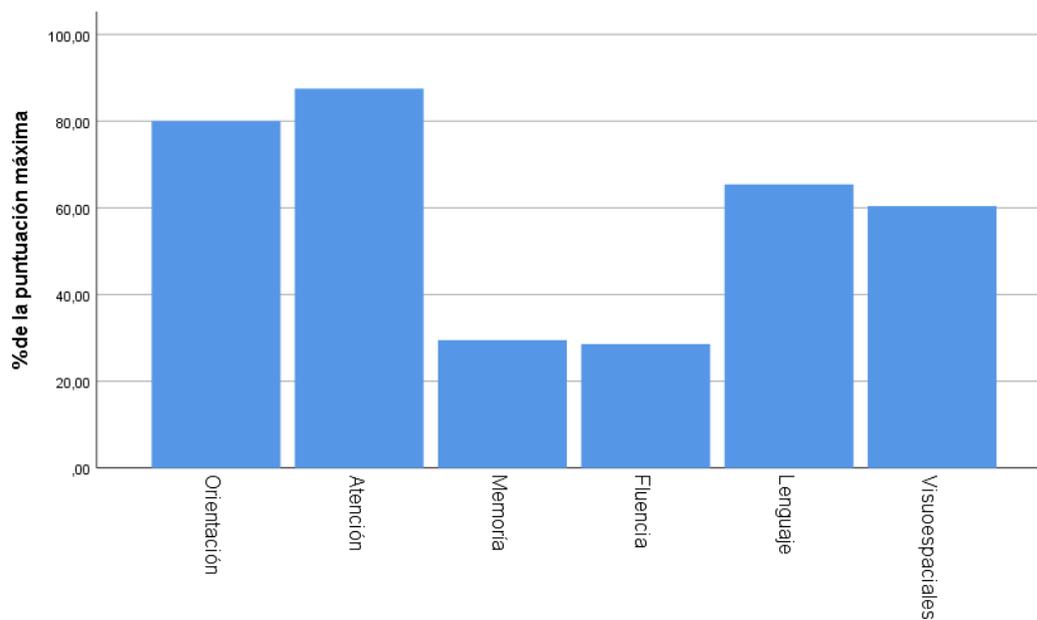
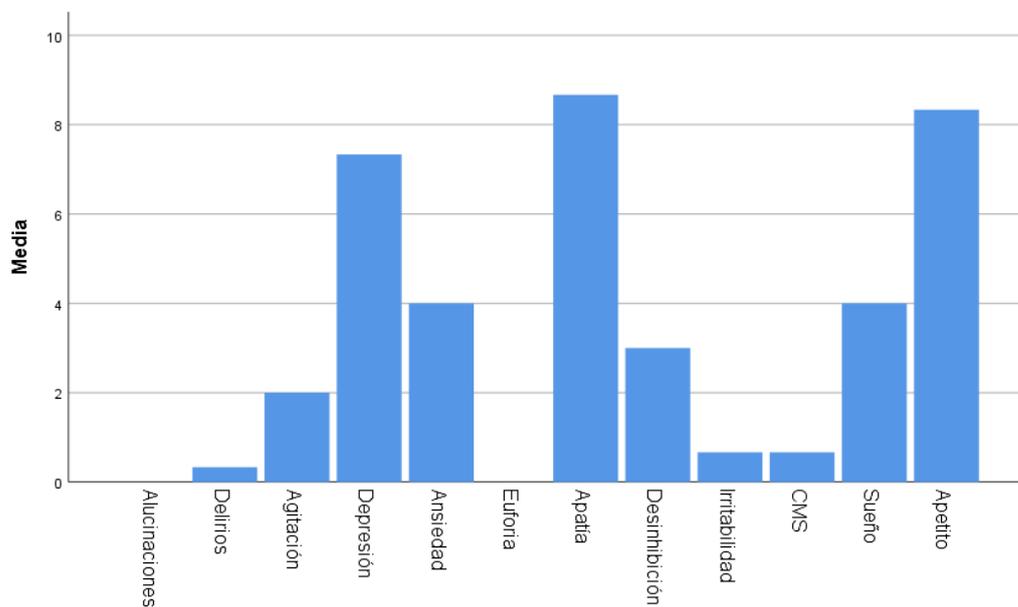


Tabla 42. Evolución estudio neuropsicológico paciente 3.

| Test | 2015 | 2017 |
|--|--|---|
| MMSE | 28/30 | 29/30 |
| ACE-R | 64/100 (orientación: 10/10, atención: 8/8, memoria: 10/35; fluencia: 7/14; lenguaje: 16/28; visuoespacial: 13/16) | 62/30 (orientación: 10/10, atención: 8/8, memoria: 11/35; fluencia: 7/14; lenguaje: 15/28; visuoespacial: 11/16) |
| Fluencia semántica, Fluencia fonémica | 11 | 9 |
| Denominación (Test Barcelona) | 14, 39" | 14, 42" |
| Orientación de Benton | 113 | 113 |
| Reloj | 2/7, 5/9 | 3/7, 5/9 |
| Palabras CERAD | E 1:4; E 2:7; E 3:9; recuerdo: 6 reconocimiento: 17 | E 1:2; E 2:6; E 3:7; recuerdo: 4; reconocimiento: 17 |
| Praxis CERAD | 9 (recuerdo: 0) | 6 (recuerdo:2) |
| Trail-Making | A: 25 items 60"; B: 13 items 240" | A: 25 items 86"; B: 9 items 240" |
| Stroop | A: 98; B: 37; C: 29 | A: -; B: -; C: 17 |
| Frontal Assesment Battery (FAB) | 15 | 16 |
| Inventario neuropsiquiatrico (INP) | 19 | 30 |
| Frontotemporal Rating Scale (FRS) | 58,62% (MODERADO) | 43,33% (MODERADO) |

Por tanto, uno de los pacientes manifestó síntomas compatibles con APP y las otras dos con DFT-vc. En el gráfico 17 podemos observar los dominios cognitivos más afectados y en el gráfico 18 los aspectos neuropsicológicos.

Gráfico 17. ACE-R pacientes con mutación en el gen FUS.**Gráfico 18. Alteraciones conductuales medidas con escala INP en pacientes con mutación en FUS.**

5.12 Mutaciones en VCP

Empleando NGS se detectó **c.2406T>C (p.Asp802=)** una variante rara y registrada como de significado incierto en ClinVAr (rs145508640), que podría afectar al *splicing del RNA*. Se trataba de un hombre con antecedentes de demencia en ambos progenitores a edad superior a los 65 años, que debutó a los 57 años con alteración del ánimo con hábito enólico asociado (actualmente resuelto) que en el momento de su participación en el estudio presentaba medido en la escala FRS un trastorno muy severo y catalogado como DFT-vc, en la escala INP obtuvo una puntuación total de 39 de 144 puntos, estando alterados aspectos como: ansiedad (ocasionalmente y leve), euforia, apatía, desinhibición (muy frecuentes y graves) y conducta motora aberrante (a menudo pero leve).

La segunda paciente en la que se encontró con NGS una alteración en VCP, concretamente en UTR 5', resulta dudoso que tuviera un significado patológico, aunque serían necesarios más estudios para comprobarlo. En este caso se trataba de una mujer sin antecedentes familiares de demencia y con un hermano diagnosticado de neuropatía motora con bloqueos de conducción, que debutó a los 60 años con una clínica compatible con DFT-vc y un PET-cerebral que concordaba con el diagnóstico de DFT.

5.13 Mutaciones en *CHMP2B* y mutaciones en *TARDBP*

No se han considerado como patológicas ninguna de las variaciones en *CHMP2B* detectadas con NGS, aunque resultaría interesante realizar nuevas comprobaciones.

No se han detectado mutaciones en el gen *TARDBP* empleando NGS.

5.14 Predicción de la presencia de mutaciones asociadas a DFT en función de parámetros clínicos

Resulta de interés conocer si existen factores que nos ayuden a predecir la probabilidad de un paciente de presentar una mutación subyacente relacionada con DFT, ampliando el estudio con biomarcadores y recibiendo el apropiado consejo genético, además de ser candidato para nuevas terapias centradas en dianas terapéuticas concretas.

Hoy en día en la práctica clínica, el primer filtro de selección son los antecedentes familiares. La tabla 43 muestra los casos en los que se encontraron mutaciones en función de los antecedentes familiares.

Tabla 43. Genética y antecedentes familiares.

| | Genética positiva | Genética negativa |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| AF positivos | 11 | 19 |
| AF negativos | 6 | 35 |
| | 17 | 54 |

Observamos diferencias estadísticamente significativas a la hora de presentar o no una mutación en el estudio genético en función de si presentaban o no antecedentes familiares de enfermedades neurodegenerativas. Odds Ratio (OR) 3,38. IC al 95% (1,1-10,57) ($p < 0,05$, Chi-cuadrado y test exacto de Fisher). De tal modo que en aquellos que tenían antecedentes familiares positivos, la mutación más frecuente fue de *C9orf72* (20%), seguida de progranulina (10%), *FUS* (3,3%) y *VCP* (3,3%). Entre los que carecían de antecedentes familiares, no hubo ningún caso de *C9orf72*, siendo progranulina el gen más frecuentemente mutado (7%), seguido de *FUS* (4,7%) y *VCP* (2,3%). Atendiendo al diagnóstico inicial, la DFT-vc es el subtipo en el que más frecuentemente se encontraron mutaciones, aunque las diferencias con otros subtipos no fueron estadísticamente significativas (ver tabla 44). Tampoco se alcanzó una significación estadística al comparar los antecedentes familiares de DFTvc y APP-NF.

Tabla 44. Presencia de mutaciones y subtipo clínico.

| | Genética positiva | Genética negativa |
|---------------|-------------------|-------------------|
| DFT-vc | 7 (35%) | 13 (65%) |
| APP-NF | 8 (24%) | 26 (76%) |
| DS | 2 (25%) | 6 (75%) |
| DCB | 0 | 2 (100%) |
| PSP | 0 | 1 (100%) |

Empleando un modelo de regresión logística binaria teniendo en cuenta edad de inicio, antecedentes familiares, diagnóstico al inicio y el porcentaje de severidad, solo los antecedentes familiares fueron estadísticamente significativos quedando el porcentaje de severidad medido con la escala FRS cercano a la significación estadística ($p=0,06$). El test FAB tampoco predijo la presencia de mutaciones, siendo la serie de Luria la situada más cerca de la significación ($p=0,075$).

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

6.1 Aspectos demográficos y diagnósticos

Teniendo en cuenta que se ha diagnosticado DFT en 76 personas en una población de referencia de 370.000 individuos, estaríamos hablando de una prevalencia del 20,5 casos de DFT por cada 100.000 habitantes, siendo el rango descrito en la literatura desde 1 a 460 casos por 100.000 habitantes (5, 115). Esta disparidad podría explicarse por la existencia de criterios diagnósticos que han ido variando con el tiempo, así como por la confusión con otras patologías, fundamentalmente psiquiátricas o EA.

Al igual que en series previas, el diagnóstico es equiparable entre hombres y mujeres y el debut clínico se sitúa en torno a los 60 años, aunque hay variabilidad en la edad de inicio incluso para cada forma genética e intrafamiliar sobre todo en las mutaciones en *GRN* (en esta tesis doctoral: 56-77 años). La edad de inicio puede verse influida por factores genéticos, como *TMEM106B* en mutaciones de *GRN* o el polimorfismo rs9357140 en *C9orf72*, tal como se describe en el estudio publicado en 2018 (116). Sin embargo, no existen datos en cuanto a la influencia de la edad de inicio sobre el tamaño de la expansión en *C9orf72*. En las mutaciones de *MAPT*, un estudio reciente sugiere que los portadores de ApoE $\epsilon 4$ presentan una menor edad de inicio (117).

Otro aspecto a destacar es que, a diferencia de otras series incluida la revisión de Hogan et al. de 2016 (5), el diagnóstico más frecuente en el presente trabajo fue el de APP-NF, seguido de DFT-vc y en tercer lugar DS; a diferencia de otros estudios en los que DFT-vc es hasta cuatro veces más frecuente. Una posible explicación de esta discrepancia podría ser que los pacientes hubiesen sido remitidos en primer lugar a especialistas de psiquiatría. En esta situación sería esperable que, con el avance del deterioro, terminasen siendo derivados a la consulta de

neurología y, por tanto, con un fenotipo clínico peor definido y unos déficits cognitivos que llevasen a clasificarlos en otras categorías diagnósticas. En cualquier caso, no hemos podido demostrar estadísticamente que los pacientes con DFT-vc presentasen una mayor gravedad a los que cursaron con APP-NF, aunque sí hubo una tendencia. Al igual que en otras series, observamos que la concurrencia con ELA acertaba la esperanza de vida (118).

Respecto a la diferenciación con EA por la posible fuga de diagnósticos de DFT-vc hacia una EA con alteraciones de conducta, los criterios clínicos están bien establecidos; asimismo, en los criterios de Rascovsky (tabla 1) se establecen tres niveles de certeza diagnóstica: posible, probable y definitiva. En el caso de DFT-vc posible, la sensibilidad es en torno al 85-95% y la especificidad del 82% (15). Para la DFT-vc probable, la sensibilidad y especificidad son del 75-85% y 95%, respectivamente (15, 119, 120). La sensibilidad es superior en aquellos casos de inicio temprano que en los de inicio tardío, presentando los pacientes más jóvenes mayor desinhibición, pérdida de empatía y comportamiento compulsivo (15, 120). Por el contrario, los falsos positivos son más frecuentes en pacientes con inicio tardío, ausencia de historia familiar de demencia y presentaciones clínicas más apáticas.

En nuestro estudio al igual que en otros la DS fue el diagnóstico menos frecuente, siendo así mismo superior la gravedad medida con la escala FRS y el tiempo desde el inicio hasta el fallecimiento. Los casos de PSP y DS fueron anecdóticos ya que dichas patologías generalmente son atendidas en consultas de trastornos del movimiento, estando los pacientes participantes en este estudio en una situación más avanzada y con familiares altamente sensibilizados con la enfermedad, lo que fue motivo de una mayor donación de cerebros al Biobanco Vasco dentro de este grupo.

Otro aspecto para comentar es el uso de IACES o memantina a pesar del diagnóstico de DFT en el 53% de los casos, lo cual puede ser un reflejo de la incertidumbre diagnóstica y orfandad terapéutica en la que nos seguimos moviendo que lleva al uso de fármacos indicados para EA.

En lo relativo a la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) en nuestra serie, el más frecuente fue la dislipemia con un 37,9%, seguido de la HTA 36% y la DM 10,6%.

En cuanto a los hábitos tóxicos únicamente reconocieron ser fumadores el 9,7% de los pacientes y consumidores habituales de alcohol el 18,4%.

Según la encuesta de salud de la Comunidad Autónoma Vasca de 2018 (ESCAV 2018) el 14% de las mujeres y el 20% de los hombres fuman de manera habitual, con una gran diferencia en función del entorno social. Entre las mujeres no se registran grandes variaciones, pero en el caso

de los hombres el 12% de las clases más favorecidas y el 30% de niveles socioeconómicos más bajos son fumadores. En cuanto al consumo de alcohol, el 35% de las mujeres y el 56% de los hombres beben al menos una vez a la semana.

Por tanto, nuestros pacientes no presentaban un llamativo incremento de los factores de riesgo cardiovascular si los comparamos con personas de nuestro mismo entorno (tabla 45). Este aspecto tiene interés puesto que es frecuente encontrar un solapamiento entre la patología vascular y otras demencias como la EA, siendo el componente degenerativo y vascular favorecedores del declive neurocognitivo.

Tabla 45. Factores de riesgo cardiovascular según datos de ESCAV 2018.

| | Varones 45-64 años | Varones 65-74 años | Varones ≥75 años | Mujeres 45-64 años | Mujeres 65-74 años | Mujeres ≥75 años |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| HTA | 18,3 % | 47,4% | 59,4% | 12,2% | 38,9% | 59,1% |
| DM | 5,5% | 19,5% | 23,5% | 2,9% | 11,2% | 17,4% |
| Colesterol elevado | 15,5% | 39,1% | 37,2% | 10,1% | 30,1% | 34,6% |

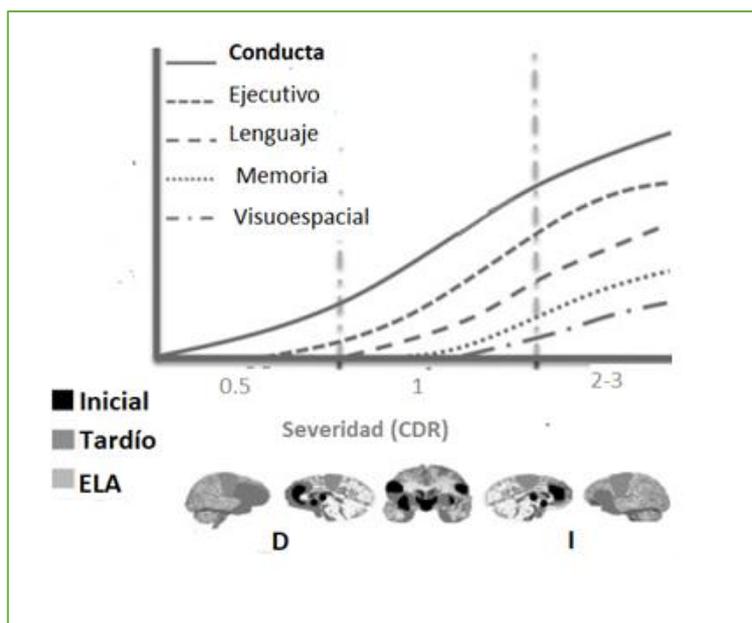
6.2 Aspectos neuropsicológicos

Cuando se trata de diferenciar EA de DFT, especialmente DFT-vc, mediante el estudio neuropsicológico se hace hincapié en la afectación de las funciones ejecutivas en DFT, mientras que la afectación de la memoria y orientación son más indicativas de EA. Según los criterios diagnósticos de Rascovsky et al., 2011 (tabla 1), el perfil neuropsicológico típico de la DFT-vc consiste en déficits ejecutivos con relativo mantenimiento de la memoria y las funciones visuoespaciales. Como describen Karageorgioun y Miller (118), la afectación de memoria y orientación son propias de estadios avanzados de DFT-vc (ver tabla 46 y gráfico 19). Sin embargo, estos perfiles neuropsicológicos tan definidos están siendo cada vez más cuestionados. Diversos artículos apuntan a la existencia de afectación ejecutiva en EA típica (más allá de la variante disejecutiva) incluso desde fases iniciales de la enfermedad (121), a pesar de que clásicamente esta alteración se había reservado para los estadios avanzados. En nuestro caso, los tests frontales no resultaron de utilidad en la diferenciación de EA respecto a DFT, salvo quizá TM-B.

Tabla 46. Descripción de la evolución de DFT-vc.

| DFT-vc | | | |
|---------------------------------|---|---|--|
| | Inicial | Intermedio | Avanzado |
| Síntomas característicos | Escaso autocontrol y decoro social. Pobre capacidad de juicio y resolución de problemas | Dificultades en asuntos sociales y tareas domésticas. Escaso cuidado personal, estereotipias, trastornos alimentarios | Escasa memoria episódica y orientación |

Gráfico 19. Representación gráfica de la evolución en la afectación de los dominios cognitivos en DFT-vc (Karageorgioun y Miller 2014).



La afectación de memoria fue tras la fluencia el subítem de la escala ACE-R más afectado en el conjunto de casos de nuestra serie, siendo la afectación de memoria y orientación más intensa a mayor gravedad del cuadro medido en la escala FRS, a pesar de que en el análisis por subtipos clínicos no resultó significativa esta correlación en la DFT-vc, pero sí en la APP-NF. Siendo sobre todo la afectación de memoria episódica tan prominente, la siguiente pregunta que nos hicimos fue si difería en su magnitud con respecto a los pacientes con diagnóstico de EA estando, como cabría a priori esperar, más afectado el recuerdo diferido y el reconocimiento de palabras en los casos de EA. El asunto no está ni mucho menos zanjado cuando se trata de memoria y DFT en la literatura médica. En este sentido, son diversos los estudios que propugnan que la afectación de memoria puede no ser discriminativa entre DFT-vc y EA, no quedando únicamente relegada a las fases avanzadas (122, 123) estimándose que más del 70% de los portadores de mutaciones en progranulina tiene una disfunción en la memoria episódica (124). De hecho, en nuestra serie la memoria fue el ítem del test ACE-R más afectado entre las mutaciones de *GRN*. En el caso de *C9orf 72*, el más afectado fue fluencia (significativamente peor que en los casos de *GRN*) seguido de la afectación de la memoria. Y es que si bien previamente la afectación de la memoria en la DFT se atribuía a la afectación de las funciones ejecutivas como reflejo de una degeneración de la corteza prefrontal (marca típica de la DFT-vc) más que a una amnesia primaria, en la actualidad se considera que la amnesia en la DFT-vc está causada tanto por la afectación de las funciones ejecutivas como de los sistemas de almacenamiento de la memoria. En esta línea, estudios de

imagen y neuropatológicos han mostrado que los pacientes de DFT-vc presentan una atrofia marcada en regiones clave para el procesamiento mnésico, tales como el hipocampo y regiones del circuito de Papez (hipocampo, fornix, cuerpos mamilares, tálamo anterior y córtex cingulado), e incluso se han asociado patrones de atrofia en individuos asintomáticos con determinadas mutaciones o alteraciones neuropatológicas (125-128).

En este sentido resulta interesante el estudio de Rohrer et al.(126) que describe pacientes asintomáticos con mutaciones en los distintos genes relacionados con DFT y afectación precoz de diversas áreas cerebrales más allá de las áreas cerebrales clásicamente relacionadas con la DFT. De tal manera, que en pacientes con mutaciones en *MAPT* se detectó afectación del hipocampo y amígdala hasta 15 años antes de la esperable aparición de síntomas, seguida de afectación del lóbulo temporal (10 años antes) y región insular (5 años antes). En individuos con mutaciones en *GRN*, se apreció alteración insular 15 años antes del inicio esperable de los síntomas, afectación de regiones de los lóbulos temporales y parietales 10 años antes y de región estriatal 5 años antes. En el caso de *C9orf72*, hasta 25 años antes pudieron verse alteraciones a nivel de tálamo, ínsula y áreas corticales posteriores, 20 años antes a nivel de los lóbulos frontales y temporales y hasta 10 años antes en el cerebelo.

6.3 Aspectos conductuales

Empleamos la escala INP para el análisis conductual que, aunque es una de las más empleadas en la evaluación de la demencia en general, no fue diseñada específicamente para la evaluación de la DFT, por lo que no incluye síntomas conductuales destacados que pueden observarse en una DFT, como puede ser la falta de empatía o la dificultad para inferir emociones. No obstante, dicha escala refleja un aspecto muy relevante como es la importante apatía que presentan los pacientes con DFT, siendo el ítem que mayor puntuación obtuvo en la escala INP del conjunto global de pacientes de nuestra serie (también en los pacientes con mutaciones en *C9orf72* y *GRN*), seguido de las alteraciones del apetito y la irritabilidad. De hecho, la apatía es considerada el síntoma inicial más común de DFT que está presente en algún grado en la mayoría de los pacientes afectados de DFT-vc (129). A pesar de la importancia de la apatía en la DFT-vc, es un síntoma compartido con los otros subtipos clínicos de DFT, como vimos en nuestros pacientes en los que no detectamos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos subtipos, pudiendo también estar presente en otros trastornos neurológicos como la EA, la EP o la enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, como observamos en nuestros pacientes, es más frecuente y severa en la DFT que en la EA (130). Además de la importancia de la apatía por su frecuencia en los casos de demencia, resulta relevante por su valor pronóstico ya que se relaciona con un deterioro cognitivo y funcional más rápido. A diferencia de la depresión, se considera un factor de riesgo para el desarrollo de todos los tipos de demencia en los casos de enfermedad vascular de pequeño vaso (131), al encontrarse solapadas la vías de la sustancia blanca relacionadas con la apatía con las asociadas al deterioro cognitivo.

En lo que respecta al resto de síntomas conductuales, como era de esperar existieron diferencias entre la DFT-vc y los subtipos de APP, siendo la agitación, la desinhibición y las alteraciones del apetito y sueño los ítems que destacaron frente al resto.

6.4 Rendimiento de los test neuropsicológicos empleados

En base a lo previamente descrito, los dominios cognitivos que no deben faltar en la evaluación de una DFT son la memoria, concretamente recuerdo diferido, y el lenguaje, especialmente la fluencia. En lo que respecta a las funciones ejecutivas, TMT-B constituye una buena opción, incluso pudiendo ofrecer cierto carácter diferencial entre EA y DFT.

La evaluación neuropsicológica realizada en esta tesis doctoral resulta inviable por su duración en una consulta ordinaria de neurología, con alta presión asistencial y con peso creciente de los biomarcadores.

Incluso el ACE-R, test de cribado con capacidad para detectar y diferenciar entre subtipos de demencia, resulta demasiado largo requiriendo en torno a 15-20 minutos y con ítems que en los pacientes de nuestro entorno resultan poco informativos. Es el caso por ejemplo de la lectura irregular, aspecto que ha tratado de corregirse en la versión española de ACE-III en 2015 (132), realizándose así mismo una serie de ajustes culturales muy pertinentes, teniendo en cuenta que la versión castellana de ACE-R estaba validada por profesionales argentinos (133).

Con el objetivo de crear una versión reducida alternativa a ACE-R y el posterior ACE-III Hsieh et al. en 2015 (134) validaron el *Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination* (M-ACE) acortando la escala original, aplicándose a pacientes con EA, DFT y controles sanos empleando el *Minimal State Examination* (MMSE) como *gold standard*. De tal modo, M-ACE ha resultado ser más sensible que el MMSE en la detección de demencia y con menor efecto techo. El M-ACE consta de 5 elementos (orientación temporal, fluencia semántica, dibujo de un reloj, memoria inmediata y memoria diferida), con un máximo de 30 puntos y un tiempo de administración de unos 5 minutos. Un resultado $\leq 25/30$ se considera la puntuación de corte para demencia (sensibilidad 85% y especificidad 87%).

Empleando la misma metodología que el estudio de validación original, Matias-Guiu y colaboradores (135) validaron la versión española de M-ACE como una herramienta de cribado de demencia, estudiando en nuestra población las propiedades psicométricas de esta nueva versión de la escala estableciendo en 16.5 el punto de corte óptimo, aunque según los propios autores sería recomendable escoger otro punto ligeramente mayor (17,5) para alcanzar una mayor sensibilidad. Este límite está por debajo del de la versión inglesa que solo incluía EA y DFT y que fue desarrollado en poblaciones de menor edad y con más años de escolarización.

En lo que a tests rápidos se refiere, la evaluación cognitiva Montreal (MOCA) (136) resulta una muy buena alternativa ya que es posible administrarla en 10 minutos e incluye, además de items relativos a memoria y fluencia, la evaluación de funciones ejecutivas a través de una adaptación de TMT-B no presente en ACE.

El test INP ha resultado útil, con las limitaciones previamente comentadas, en tanto en cuanto sirve para interrogar de manera sistemática por aspectos conductuales como la apatía y la aparición de síntomas psicóticos, clave en la identificación de algunos pacientes con mutación en *C9orf72*. Así mismo, FRS ha resultado un instrumento válido para la gradación y seguimiento de los pacientes identificando problemas en la funcionalidad incluso cuando los tests neuropsicológicos son poco expresivos.

6.5 Aspectos genéticos

En relación a los antecedentes familiares de nuestra serie, el 33.1 % refirió antecedentes de demencia en sus familiares, aunque las descripciones del tipo de demencia y edad de debut en la mayoría de los casos fueron imprecisas, sin poder establecerse un claro diagnóstico previo de DFT y un patrón autosómico dominante en muchos de los casos, en parte por incapacidad del paciente para proporcionar más información, pero también porque este patrón pudiera estar oculto por una penetrancia reducida, edad de inicio de los síntomas tardía o el fallecimiento de familiares previo a la edad de debut.

Estudios previos han usado una variedad de definiciones para describir una historia familiar positiva. Una de las más utilizadas es la escala modificada de Goldman de 2005 (137) en la que se da la siguiente puntuación: 1 punto: autosómico dominante; 2 puntos: agregación familiar; 3 puntos: un único pariente de primer grado con DFT o ELA; 4 puntos: historia familiar que no aporta información o desconocida. Se estima en la literatura revisada que existe una fuerte historia familiar (puntuación 1-3) en el 31% de los pacientes. No obstante, existe variabilidad en función del fenotipo; por ejemplo, una historia familiar positiva se encuentra en el 48% de las personas con DFT-vc, pero solo en el 12% con APP. En nuestra serie no existieron diferencias entre el grupo de DFT-vc y APP-NF.

Detectamos una mutación en el 22% de los pacientes de nuestra serie, siendo del 19% en la de Blauwendraat y colaboradores (138) que incluyó una secuenciación del exoma completo (WES) y estudio de 94 genes relacionados con DFT/ELA.

Teniendo en cuenta que es plausible que no todas las variaciones encontradas en *GRN* tengan significado patológico, las mutaciones en C9orf72 son la causa más frecuente de mutaciones en nuestra serie en DFT y por tanto debería comenzarse el estudio genético analizando este gen, especialmente en los casos con ELA y con síntomas psicóticos asociados de difícil control.

6.6 Rendimiento de la NGS

La NGS es una potente herramienta mediante la cual es posible secuenciar tanto el exoma completo (WES) como un pool determinado de genes en varios individuos (hasta 96 por chip) en un único experimento, con un coste-efectividad que hace solo unos años hubiese sido impensable resultando muy útil en el desciframiento de nuevas mutaciones y genes.

El estudio molecular clásico de una serie de genes concretos consiste en realizar amplificaciones por PCR de los exones codificantes y sus secuencias limítrofes analizando los fragmentos resultantes en secuenciadores capilares. Estos fragmentos suelen tener unas 200-800 pb y se estudian de paciente en paciente, fragmento a fragmento, comparando base a base la secuencia del paciente con la secuencia normal. A pesar de tener programas informáticos que comparan ambas secuencias, si además, como es el caso que nos ocupa, hay varios genes candidatos a aplicar en el mismo paciente para la misma patología, el estudio de tantos fragmentos se convierte en una tarea muy larga y laboriosa, lo que conlleva, además del retraso en el diagnóstico, un enorme gasto económico sobre todo en el apartado de personal.

Sin embargo, el empleo de la NGS conlleva una serie de limitaciones relacionadas con la calidad analítica y la interpretación de las variantes genéticas detectadas, siendo importante determinar si el cambio detectado en la secuencia se trata de una variante patogénica, un polimorfismo, o una variante genética de significado clínico incierto. Estas últimas son cada vez más frecuentes que conllevan un proceso laborioso de análisis posterior, suscitando incertidumbre con el manejo de la información para determinar un diagnóstico y un consejo genético oportuno.

6.6 a Mutaciones en *GRN*

Como se ha comentado previamente, a pesar de las ventajas que ofrece la NGS es importante manejar bien la información obtenida, siendo en ocasiones complicado determinar la patogenicidad de las variaciones encontradas. Existen bases de datos que recogen las variantes patogénicas y que puede consultarse online como la Human Gene Mutation Database (HGMD) o ClinVar.

Hay autores que a la hora de hacer recuento de las variantes patogénicas de *GRN* excluyen del cómputo a la mayoría de las variantes missense, en base a que pueden ser factores de riesgo para EA más que una causa mendeliana de DFT (139, 140). En nuestro paciente con la mutación missense c.1604 G>A no descrita previamente, aunque carecía de antecedentes familiares de

DFT, la presentación clínica altamente sugestiva de DFT hace pensar la mutación que está en el origen de su patología. Tenemos como datos de apoyo de esta hipótesis:

- Se trata de una variante missense que cambia el aminoácido de la proteína. Análisis in silico o bioinformáticos de este cambio en *GRN*, predicen una proteína de función diferente a la normal y por lo tanto posiblemente patológica por haploinsuficiencia (pérdida de función).
- La revisión de mutaciones del tipo missense en la misma zona, las pocas que hay descritas producen efecto patológico.

Desgraciadamente carecemos de necropsia que confirme la sospecha clínica y la patogenicidad de esta mutación y son necesarios más estudios para obtener conclusiones precisas para el asesoramiento de los familiares. Mientras tanto se ha considerado este hallazgo como una VUS (variante de significado clínico desconocido).

Con respecto a la variante **c.709-1G>A** tal como expuso Ana Belén de la Hoz en el II Congreso Interdisciplinar de Genética Humana que se celebró en Madrid en abril de 2019, el efecto biológico de la mutación c.709-1G>A viene dado por la pérdida de un nucleótido en el RNA (r.709 del G) que constituye la primera base del exón 8 de *GRN*. Esta delección conlleva un cambio en la pauta de lectura que desencadena la aparición de un codón stop prematuro a 19 codones downstream (p.Ala237Profs*19) generando una proteína truncada de 254 aa (en vez de 593 aa). Esto explica la haploinsuficiencia descrita en la bibliografía para esta mutación.

6.6.b Mutaciones en *FUS*.

Resulta muy atípico encontrar una mutación en *FUS* ante un caso de APP-NF como ocurre en nuestra paciente 1 (sería más esperable en DFT-vc o ELA), ya que son más probables las mutaciones en los genes *GRN* (+++), *C9orf72* (++) o *MAPT* (+) ante este fenotipo clínico (44). El gen *FUS* se identificó por primera vez como un oncogen en liposarcomas humanos, se localiza en 16p11.2 y codifica la proteína “fused in sarcoma protein” (*FUS*). *FUS* juega un papel en el transporte de RMN entre el núcleo y el citoplasma, aparece ligado a DNA e involucrado en la reparación de DNA y regulación transcripcional. Esta función parece estar estrechamente relacionada con TDP-43 (141) (asociada con ELA familiar sin o con DFT y parkinsonismos) (142). *FUS* llamó la atención en el área de estudio de las enfermedades neurodegenerativas en 2009, cuando mutaciones en este gen se asociaron a casos familiares de ELA (4% de los casos

hereditarios de ELA) y algunos casos esporádicos de ELA (1%). Más tarde fue descubierta en *FUS* una sustitución p.M254V en un paciente que sufría una DFT-vc y otra en p.P106L en otro paciente sin ELA. Sin embargo, las mutaciones de *FUS* en pacientes con DFT son raras y solo se han identificado 4 mutaciones en pacientes con ELA/DFT o sus familias. No existen disponibles datos de autopsia o análisis funcionales en los portadores de estas mutaciones que confirmen la patología *FUS* en pacientes con DLFT (44, 143). Por otra parte, en 2012 una mutación missense (p.Q290X) se relacionó con temblor esencial de herencia AD en un pedigree canadiense amplio (71, 72).

La mayoría de las mutaciones patogénicas de *FUS* afectan al exón 15, último de *FUS*, que contiene una señal de localización. Otro punto donde es probable encontrar mutaciones es el exón 6 que codifica una parte del dominio “Gly-rich low-complexity” (“prion-like”) (144). Se sospecha que los casos de ELA/DFT debidos a mutaciones de *FUS* están relacionados con un paso alterado de la proteína *FUS* al citoplasma lo que resulta en inclusiones; no obstante, los mecanismos subyacentes no se conocen completamente.

Como se ha comentado previamente, Sproviero y colaboradores (114) realizaron un cribado molecular a una cohorte de 327 pacientes italianos con ELA esporádica, encontrando la misma variación descrita por nosotros en la región no traducida 3' (UTR) del exón 15 en 6 pacientes (1,83%) y solo en el 0,3% de los controles. En nuestro estudio, resultó inusual la clínica de la paciente 1 y su mutación, probablemente debido a que tanto la ELA como la DFT tienen una base genética compleja basada en interacciones proteína-proteína entre genes conocidos, genes candidatos, factores de riesgo y modificadores como nuestra variación en la región 3' UTR de *FUS*.

6.7 Limitaciones del estudio y perspectivas futuras

Además de las limitaciones propias de la DFT por su naturaleza heterogénea, la posibilidad de mimetizarse con otras entidades o la dificultad de los pacientes para colaborar en un estudio neuropsicológico exhaustivo, se suman la falta de disponibilidad de biomarcadores y el escaso tamaño muestral. Es esperable que la DFT siga un camino similar al de la EA, en la que la NIA-AA definió esta enfermedad como un constructo biológico en el marco de la investigación clínica, donde los síntomas clínicos pasaban a un segundo plano y los biomarcadores eran la base del diagnóstico (145). Actualmente los biomarcadores más establecidos son la atrofia de la sustancia

gris con RMN cerebral, las alteraciones metabólicas cerebrales detectadas con PET ^{18}F -fluorodesoxiglucosa y los niveles en LCR de β_{1-42} amiloide, fosfo-tau $_{181}$ y tau total.

Existen otros biomarcadores de imagen que a través de técnicas como “arterial spin labelling” y tensor de difusión son sensibles a cambios sutiles que preceden a la atrofia de sustancia gris en DFT. Hay también importantes avances en la detección de biomarcadores en sangre y LCR, como los neurofilamentos de cadena ligera (Nfl), progranulina o “poly (GP) dipeptide repeat proteins” (DPRs) (146), así como los marcadores de neuroinflamación CHIT1 y YKL-40 relacionados con la microglía. Pero sin duda el aspecto más novedoso de los últimos años ha sido la determinación en plasma de tau fosforilada para el diagnóstico de EA (147).

Para hacer frente a la problemática del tamaño muestral a la hora de estudiar la historia natural de la enfermedad, han surgido consorcios como el “Genetic FTD Initiative” (GENFI) que en 2012 comenzó a recabar información de pacientes y actualmente ya cuenta con la colaboración de 25 centros en Europa y Canadá (<http://www.genfi.org.uk>). En Estados Unidos se ha puesto en marcha un estudio similar (ARTFL/LEFFTDS) en los últimos años. Además, como proyecto colaborativo mundial acerca de la historia natural de la DFT genética, ha surgido el “FTD Prevention Initiative” (FPI: <http://www.genfi.org.uk/fpi.html>) con el objetivo de compartir información e informar del diseño de futuros ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

La DFT es una entidad muy heterogénea que en los últimos 20 años está experimentando extraordinarios avances en su conocimiento fisiopatológico. La identificación de características clínicas puede ayudar en la predicción de su patología molecular o de una determinada alteración genética, y por tanto ser objetivo de nuevos ensayos con fármacos dirigidos hacia dianas concretas.

Las conclusiones de esta tesis doctoral son:

1. En nuestra serie, la afasia primariamente progresiva no fluente es el subtipo clínico más frecuente, seguido de la variante conductual y la demencia semántica.
2. La memoria y la fluencia son los dominios cognitivos más frecuentemente afectados en nuestros pacientes.
3. La apatía es el síntoma conductual más frecuente en nuestra serie
4. Euforia, desinhibición, y trastornos del apetito son síntomas más frecuentes en la variante conductual que en otros subtipos.
5. Las alteraciones conductuales son mayores en los casos más graves de DFT.
6. El grado de apatía es superior en DFT que, en EA, la afectación de memoria es superior en EA que en DFT.
7. Los tests frontales, a excepción de TM A y B, no han resultado de utilidad para diferenciar EA de DFT.
8. Las expansiones de *C9orf 72* son la variante patogénica más frecuentemente detectada, seguida de *GRN*.
9. Next generation sequencing tiene un importante potencial en la detección de nuevas mutaciones.

10. El manejo e interpretación de las variantes de significado incierto es un proceso complejo.
11. La afectación de fluencia es superior en los casos de mutación en *C9orf72* que en los de *GRN*.
12. Mutaciones en *FUS* pueden manifestarse como un síndrome corticobasal.
13. Es frecuente encontrar DLFT-tau sin mutaciones en gen *MAPT*.
14. La búsqueda de antecedentes familiares resulta útil para predecir la presencia de mutaciones, incluso sin describirse un patrón de herencia autosómico dominante.
15. DFT puede mimetizarse con otras entidades como EA (22% de nuestras necropsias) o trastornos psiquiátricos, por lo que el uso de biomarcadores resulta primordial para lograr más precisión diagnóstica, aunque su aplicación en clínica es todavía limitada.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet*. 2015;386(10004):1672-82.
2. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *Journal of molecular neuroscience* : MN. 2011;45(3):330-5.
3. Zarranz JJ. *Neurología*. 6* ed ed. Amsterdam; Barcelona, etc.: Elsevier; 2018. XVII, 840 p. p.
4. Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta neuropathologica*. 1996;91(2):127-34.
5. Hogan DB, Jette N, Fiest KM, Roberts JI, Pearson D, Smith EE, et al. The Prevalence and Incidence of Frontotemporal Dementia: a Systematic Review. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2016;43 Suppl 1:S96-S109.
6. Manzano MS, Fortea J, Villarejo A, Valle RS. *Guía oficial de práctica clínica en demencia: Luzán 5 Health Consulting S.A.*; 2018.
7. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum*. 2016;22(2 Dementia):464-89.
8. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr*. 1892;17:165-7.
9. Dickerson BC. *Hodges' frontotemporal dementia*. Second edition. ed. xix, 280 pages p.
10. Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *History of Psychiatry*. 2016;2(5):74-101.
11. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurologic clinics*. 2017;35(2):339-74.
12. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *Journal of neurology*. 2019;266(8):2075-86.

13. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1994;57(4):416-8.
14. 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(6):1546-54.
15. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2456-77.
16. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
17. Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, et al. The clinical diagnosis of early-onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2478-92.
18. Devenney EM, Ahmed RM, Hodges JR. Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*. 2019;167:279-99.
19. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum*. 2019;25(1):76-100.
20. Sivasathiseelan H, Marshall CR, Agustus JL, Benhamou E, Bond RL, van Leeuwen JEP, et al. Frontotemporal Dementia: A Clinical Review. *Seminars in neurology*. 2019;39(2):251-63.
21. Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias: Editorial Médica Panamericana.
22. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *Journal of psychosomatic research*. 2002;53(2):647-54.
23. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2017;29(3):195-205.
24. Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F, McCarthy J, Lai J, Dickerson BC, et al. The Frontotemporal Dementia versus Primary Psychiatric Disorder (FTD versus PPD) Checklist: A Bedside Clinical Tool to Identify Behavioral Variant FTD in Patients with Late-Onset Behavioral Changes. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2019;67(1):113-24.
25. Vijverberg EG, Wattjes MP, Dols A, Krudop WA, Moller C, Peters A, et al. Diagnostic Accuracy of MRI and Additional [18F]FDG-PET for Behavioral Variant Frontotemporal Dementia in Patients with Late Onset Behavioral Changes. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2016;53(4):1287-97.
26. Gossye H, Van Broeckhoven C, Engelborghs S. The Use of Biomarkers and Genetic Screening to Diagnose Frontotemporal Dementia: Evidence and Clinical Implications. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:757.
27. Vijverberg EG, Dols A, Krudop WA, Del Campo Milan M, Kerssens CJ, Gossink F, et al. Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant

- frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimer's & dementia*. 2017;7:99-106.
28. Lezak MD. The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*. 1982;17(1-4):281-97.
 29. Blanco Martin E, Ugarriza Serrano I, Elcoroaristizabal Martin X, Galdos Alcelay L, Molano Salazar A, Bereincua Gandarias R, et al. Dysexecutive syndrome in amnesic mild cognitive impairment: a multicenter study. *BMC neurology*. 2016;16:88.
 30. Ossenkoppele R, Pijnenburg YA, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NM, Vogel JW, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 9):2732-49.
 31. Blanco-Martin E, Del Mazo-Sanchez S, Molano-Salazar A, Bereincua-Gandarias R, Llorens-Abando V, Fernandez-Martinez M. [A study using positron emission tomography of a case of vascular dementia due to left thalamic haematoma, an example of the diaschisis phenomenon]. *Revista de neurologia*. 2016;62(9):408-10.
 32. Moreno-Estebanez A, Martinez MF, Gonzalez TG, Agirre-Beitia G, Martin EB. Type B diencephalic-mesencephalic junction dysplasia, a congenital brainstem malformation that may be silent until adulthood: a case report. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2020;41(8):2293-6.
 33. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*. 1982;11(6):592-8.
 34. Botha H, Josephs KA. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech. *Continuum*. 2019;25(1):101-27.
 35. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Schwarz CG, et al. Clinical and neuroimaging biomarkers of amyloid-negative logopenic primary progressive aphasia. *Brain and language*. 2015;142:45-53.
 36. López del Val LJ, Linazasoro Cristobal G. Parkinson y discinesias : abordaje diagnóstico y terapéutico. Buenos Aires ; Madrid etc.: Médica Panamericana; 2012. XII, 314 p. p.
 37. Mishra Sk, Khosa S, Murthy K. Historical Perspective of Progressive Supranuclear Palsy (Steele-Richardson-Olszewski Syndrome) (2190). *Neurology*. 2020;94(15 Supplement):2190.
 38. Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology*. 1996;47(1):1-9.
 39. Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2017;32(6):853-64.

40. Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, Bak TH, Bhatia KP, Borroni B, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*. 2013;80(5):496-503.
41. Koga S, Kouri N, Walton RL, Ebbert MTW, Josephs KA, Litvan I, et al. Corticobasal degeneration with TDP-43 pathology presenting with progressive supranuclear palsy syndrome: a distinct clinicopathologic subtype. *Acta neuropathologica*. 2018;136(3):389-404.
42. Im SY, Kim YE, Kim YJ. Genetics of Progressive Supranuclear Palsy. *Journal of movement disorders*. 2015;8(3):122-9.
43. Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta neuropathologica*. 2010;119(1):1-4.
44. Benussi A, Padovani A, Borroni B. Phenotypic Heterogeneity of Monogenic Frontotemporal Dementia. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015;7:171.
45. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science*. 2006;314(5796):130-3.
46. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain : a journal of neurology*. 2019;142(6):1503-27.
47. Hokkanen SRK, Kero M, Kaivola K, Hunter S, Keage HAD, Kiviharju A, et al. Putative risk alleles for LATE-NC with hippocampal sclerosis in population-representative autopsy cohorts. *Brain pathology*. 2020;30(2):364-72.
48. Mackenzie IR, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLD-TDP pathology. *Acta neuropathologica*. 2011;122(1):111-3.
49. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IR. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 11):2922-31.
50. Neumann M, Mackenzie IRA. Review: Neuropathology of non-tau frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2019;45(1):19-40.
51. Skibinski G, Parkinson NJ, Brown JM, Chakrabarti L, Lloyd SL, Hummerich H, et al. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nature genetics*. 2005;37(8):806-8.
52. van der Zee J, Urwin H, Engelborghs S, Bruyland M, Vandenberghe R, Dermaut B, et al. CHMP2B C-truncating mutations in frontotemporal lobar degeneration are associated with an aberrant endosomal phenotype in vitro. *Human molecular genetics*. 2008;17(2):313-22.
53. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73(18):1451-6.

54. Renton AE, Majounie E, Waite A, Simon-Sanchez J, Rollinson S, Gibbs JR, et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*. 2011;72(2):257-68.
55. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393(6686):702-5.
56. Zarranz JJ, Ferrer I, Lezcano E, Forcadas MI, Eizaguirre B, Atares B, et al. A novel mutation (K317M) in the MAPT gene causes FTDP and motor neuron disease. *Neurology*. 2005;64(9):1578-85.
57. Wade-Martins R. Genetics: The MAPT locus-a genetic paradigm in disease susceptibility. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(9):477-8.
58. Bronner IF, ter Meulen BC, Azmani A, Severijnen LA, Willemsen R, Kamphorst W, et al. Hereditary Pick's disease with the G272V tau mutation shows predominant three-repeat tau pathology. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 11):2645-53.
59. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J, Engelborghs S, Wils H, Pirici D, et al. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature*. 2006;442(7105):920-4.
60. Cruts M, Kumar-Singh S, Van Broeckhoven C. Progranulin mutations in ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Current Alzheimer research*. 2006;3(5):485-91.
61. Moreno F, Indakoetxea B, Barandiaran M, Alzualde A, Gabilondo A, Estanga A, et al. "Frontotemporoparietal" dementia: clinical phenotype associated with the c.709-1G>A PGRN mutation. *Neurology*. 2009;73(17):1367-74.
62. Mann DMA, Snowden JS. Frontotemporal lobar degeneration: Pathogenesis, pathology and pathways to phenotype. *Brain pathology*. 2017;27(6):723-36.
63. Smith KR, Damiano J, Franceschetti S, Carpenter S, Canafoglia L, Morbin M, et al. Strikingly different clinicopathological phenotypes determined by progranulin-mutation dosage. *American journal of human genetics*. 2012;90(6):1102-7.
64. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72(2):245-56.
65. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielińska S, Mead S, Lashley T, Wray S, et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):291-301.
66. Watts GD, Wymer J, Kovach MJ, Mehta SG, Mumm S, Darvish D, et al. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nature genetics*. 2004;36(4):377-81.

67. Benajiba L, Le Ber I, Camuzat A, Lacoste M, Thomas-Anterion C, Couratier P, et al. TARDBP mutations in motoneuron disease with frontotemporal lobar degeneration. *Annals of neurology*. 2009;65(4):470-3.
68. Abramzon YA, Fratta P, Traynor BJ, Chia R. The Overlapping Genetics of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia. *Frontiers in neuroscience*. 2020;14:42.
69. Broustal O, Camuzat A, Guillot-Noel L, Guy N, Millecamps S, Deffond D, et al. FUS mutations in frontotemporal lobar degeneration with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2010;22(3):765-9.
70. Van Langenhove T, van der Zee J, Sleegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, Gijselinck I, et al. Genetic contribution of FUS to frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2010;74(5):366-71.
71. Merner ND, Girard SL, Catoire H, Bourassa CV, Belzil VV, Riviere JB, et al. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *American journal of human genetics*. 2012;91(2):313-9.
72. Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism & related disorders*. 2014;20(9):957-64.
73. Freischmidt A, Wieland T, Richter B, Ruf W, Schaeffer V, Muller K, et al. Haploinsufficiency of TBK1 causes familial ALS and fronto-temporal dementia. *Nature neuroscience*. 2015;18(5):631-6.
74. Williams KL, Topp S, Yang S, Smith B, Fifita JA, Warraich ST, et al. CCNF mutations in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Nature communications*. 2016;7:11253.
75. Pottier C, Bieniek KF, Finch N, van de Vorst M, Baker M, Perkersen R, et al. Whole-genome sequencing reveals important role for TBK1 and OPTN mutations in frontotemporal lobar degeneration without motor neuron disease. *Acta neuropathologica*. 2015;130(1):77-92.
76. Fecto F, Yan J, Vemula SP, Liu E, Yang Y, Chen W, et al. SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*. 2011;68(11):1440-6.
77. Rubino E, Rainero I, Chio A, Rogaeva E, Galimberti D, Fenoglio P, et al. SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2012;79(15):1556-62.
78. Bannwarth S, Ait-El-Mkadem S, Chausseot A, Genin EC, Lacas-Gervais S, Fragaki K, et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 8):2329-45.
79. Mackenzie IR, Nicholson AM, Sarkar M, Messing J, Purice MD, Pottier C, et al. TIA1 Mutations in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia Promote Phase Separation and Alter Stress Granule Dynamics. *Neuron*. 2017;95(4):808-16 e9.
80. Gellera C, Tiloca C, Del Bo R, Corrado L, Pensato V, Agostini J, et al. Ubiquilin 2 mutations in Italian patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013;84(2):183-7.

81. Konno T, Ross OA, Teive HAG, Slawek J, Dickson DW, Wszolek ZK. DCTN1-related neurodegeneration: Perry syndrome and beyond. *Parkinsonism & related disorders*. 2017;41:14-24.
82. Rademakers R, Baker M, Nicholson AM, Rutherford NJ, Finch N, Soto-Ortolaza A, et al. Mutations in the colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) gene cause hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids. *Nature genetics*. 2011;44(2):200-5.
83. Klunemann HH, Ridha BH, Magy L, Wherrett JR, Hemelsoet DM, Keen RW, et al. The genetic causes of basal ganglia calcification, dementia, and bone cysts: DAP12 and TREM2. *Neurology*. 2005;64(9):1502-7.
84. van der Zee J, Van Langenhove T, Kleinberger G, Slegers K, Engelborghs S, Vandenberghe R, et al. TMEM106B is associated with frontotemporal lobar degeneration in a clinically diagnosed patient cohort. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 3):808-15.
85. Thelen M, Razquin C, Hernandez I, Gorostidi A, Sanchez-Valle R, Ortega-Cubero S, et al. Investigation of the role of rare TREM2 variants in frontotemporal dementia subtypes. *Neurobiology of aging*. 2014;35(11):2657 e13- e19.
86. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Daniele A, Watling M, Giannelli G, et al. Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders. *Nature reviews Neurology*. 2020;16(4):213-28.
87. Boxer AL, Gold M, Feldman H, Boeve BF, Dickinson SL, Fillit H, et al. New directions in clinical trials for frontotemporal lobar degeneration: Methods and outcome measures. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2020;16(1):131-43.
88. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs & aging*. 2004;21(14):931-7.
89. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2007;15(1):84-7.
90. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2008;25(2):178-85.
91. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2011;23(4):749-59.
92. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike C, Graf-Radford N, et al. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):149-56.
93. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Memantine for the treatment of frontotemporal dementia: a meta-analysis. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015;11:2883-5.

94. Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, et al. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:461-72.
95. Benussi A, Dell'Era V, Cosseddu M, Cantoni V, Cotelli MS, Cotelli M, et al. Transcranial stimulation in frontotemporal dementia: A randomized, double-blind, sham-controlled trial. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2020;6(1):e12033.
96. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939-44.
97. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):263-9.
98. Mathuranath PS, Nestor PJ, Berrios GE, Rakowicz W, Hodges JR. A brief cognitive test battery to differentiate Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology*. 2000;55(11):1613-20.
99. Larner AJ, Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE) and the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R) in the detection of dementia. *International psychogeriatrics*. 2014;26(4):555-63.
100. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of psychiatric research*. 1975;12(3):189-98.
101. Benton AL. *Contributions to neuropsychological assessment : a clinical manual*. New York: Oxford University Press; 1983. xiii, 146 p. p.
102. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1159-65.
103. Pena-Casanova J, Guardia J, Bertran-Serra I, Manero RM, Jarne A. [Shortened version of the Barcelona test (I): subtests and normal profiles]. *Neurologia*. 1997;12(3):99-111.
104. Pena-Casanova J, Quinones-Ubeda S, Quintana-Aparicio M, Aguilar M, Badenes D, Molinuevo JL, et al. Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2009;24(4):321-41.
105. Rognoni T, Casals-Coll M, Sanchez-Benavides G, Quintana M, Manero RM, Calvo L, et al. Spanish normative studies in young adults (NEURONORMA young adults project): norms for Stroop Color-Word Interference and Tower of London-Drexel University tests. *Neurologia*. 2013;28(2):73-80.

106. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621-6.
107. Rodriguez del Alamo A, Catalan Alonso MJ, Carrasco Marin L. [FAB: a preliminar Spanish application of the frontal assessment battery to 11 groups of patients]. *Revista de neurologia*. 2003;36(7):605-8.
108. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994;44(12):2308-14.
109. Borroni B, Agosti C, Premi E, Cerini C, Cosseddu M, Paghera B, et al. The FTLD-modified Clinical Dementia Rating scale is a reliable tool for defining disease severity in frontotemporal lobar degeneration: evidence from a brain SPECT study. *European journal of neurology*. 2010;17(5):703-7.
110. Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature*. 1991;352(6333):340-2.
111. Nitrini R, Teixeira da Silva LS, Rosemberg S, Caramelli P, Carrilho PE, Iughetti P, et al. Prion disease resembling frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2001;59(2-A):161-4.
112. Lipton AM, Ohman KA, Womack KB, Hynan LS, Ninman ET, Lacritz LH. Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD. *Neurology*. 2005;65(5):726-31.
113. Fardo DW, Katsumata Y, Kauwe JSK, Deming Y, Harari O, Cruchaga C, et al. CSF protein changes associated with hippocampal sclerosis risk gene variants highlight impact of GRN/PGRN. *Experimental gerontology*. 2017;90:83-9.
114. Sproviero W, La Bella V, Mazzei R, Valentino P, Rodolico C, Simone IL, et al. FUS mutations in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: clinical and genetic analysis. *Neurobiology of aging*. 2012;33(4):837 e1-5.
115. Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vazquez Rodriguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86(18):1736-43.
116. Zhang M, Ferrari R, Tartaglia MC, Keith J, Surace EI, Wolf U, et al. A C6orf10/LOC101929163 locus is associated with age of onset in C9orf72 carriers. *Brain : a journal of neurology*. 2018;141(10):2895-907.
117. Koriath C, Lashley T, Taylor W, Druyeh R, Dimitriadis A, Denning N, et al. ApoE4 lowers age at onset in patients with frontotemporal dementia and tauopathy independent of amyloid-beta copathology. *Alzheimer's & dementia*. 2019;11:277-80.
118. Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Seminars in neurology*. 2014;34(2):189-201.
119. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2013;80(20):1881-7.

120. Balasa M, Gelpi E, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, et al. Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2015;41(7):882-92.
121. Carmona-Abellán MM, Luquin MR, Lamet I, Pujol Giménez N, Esteve-Belloch P, Rivero M. Perfil neuropsicológico de la degeneración lobar frontotemporal. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2015;38:79-92.
122. Tavares TP, Mitchell DGV, Coleman KK, Coleman BL, Shoesmith CL, Butler CR, et al. Early symptoms in symptomatic and preclinical genetic frontotemporal lobar degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(9):975-84.
123. Ramanan S, Bertoux M, Flanagan E, Irish M, Piguet O, Hodges JR, et al. Longitudinal Executive Function and Episodic Memory Profiles in Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2017;23(1):34-43.
124. Goldman JS, Rademakers R, Huey ED, Boxer AL, Mayeux R, Miller BL, et al. An algorithm for genetic testing of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2011;76(5):475-83.
125. Hornberger M, Piguet O. Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 3):678-92.
126. Rohrer JD, Nicholas JM, Cash DM, van Swieten J, Dopper E, Jiskoot L, et al. Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *The Lancet Neurology*. 2015;14(3):253-62.
127. de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2013;36(1):57-66.
128. Irish M, Piguet O, Hodges JR, Hornberger M. Common and unique gray matter correlates of episodic memory dysfunction in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Human brain mapping*. 2014;35(4):1422-35.
129. Benussi A, Premi E, Gazzina S, Brattini C, Bonomi E, Alberici A, et al. Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia. *JAMA Network Open*. 2021;4(1):e2030194-e.
130. Ducharme S, Price BH, Dickerson BC. Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2018;89(4):389-96.
131. Tay J, Morris RG, Tuladhar AM, Husain M, de Leeuw FE, Markus HS. Apathy, but not depression, predicts all-cause dementia in cerebral small vessel disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2020;91(9):953-9.
132. Matias-Guiu JA, Fernandez de Bobadilla R, Escudero G, Perez-Perez J, Cortes A, Morenas-Rodríguez E, et al. Validation of the Spanish version of Addenbrooke's Cognitive Examination III for diagnosing dementia. *Neurologia*. 2015;30(9):545-51.

133. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bonifacio A, Raimondi C, Manes F. Validation of the Spanish Version of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Neurologia*. 2011;26(6):351-6.
134. Hsieh S, McGrory S, Leslie F, Dawson K, Ahmed S, Butler CR, et al. The Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination: a new assessment tool for dementia. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 2015;39(1-2):1-11.
135. Matias-Guiu JA, Fernandez-Bobadilla R. Validation of the Spanish-language version of Mini-Addenbrooke's Cognitive Examination as a dementia screening tool. *Neurologia*. 2016;31(9):646-8.
136. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(4):695-9.
137. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTD subtypes and related tauopathies. *Neurology*. 2005;65(11):1817-9.
138. Blauwendraat C, Wilke C, Simon-Sanchez J, Jansen IE, Reifschneider A, Capell A, et al. The wide genetic landscape of clinical frontotemporal dementia: systematic combined sequencing of 121 consecutive subjects. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(2):240-9.
139. Brouwers N, Nuytemans K, van der Zee J, Gijssels I, Engelborghs S, Theuns J, et al. Alzheimer and Parkinson diagnoses in progranulin null mutation carriers in an extended founder family. *Archives of neurology*. 2007;64(10):1436-46.
140. Kleinberger G, Capell A, Brouwers N, Fellerer K, Slegers K, Cruts M, et al. Reduced secretion and altered proteolytic processing caused by missense mutations in progranulin. *Neurobiology of aging*. 2016;39:220 e17-26.
141. Huey ED, Ferrari R, Moreno JH, Jensen C, Morris CM, Potocnik F, et al. FUS and TDP43 genetic variability in FTD and CBS. *Neurobiology of aging*. 2012;33(5):1016 e9-17.
142. Caroppo P, Camuzat A, Guillot-Noel L, Thomas-Anterion C, Couratier P, Wong TH, et al. Defining the spectrum of frontotemporal dementias associated with TARDBP mutations. *Neurology Genetics*. 2016;2(3):e80.
143. Deng H, Gao K, Jankovic J. The role of FUS gene variants in neurodegenerative diseases. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(6):337-48.
144. Hardy J, Rogaeva E. Motor neuron disease and frontotemporal dementia: sometimes related, sometimes not. *Experimental neurology*. 2014;262 Pt B:75-83.
145. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2018;14(4):535-62.
146. Meeter LH, Kaat LD, Rohrer JD, van Swieten JC. Imaging and fluid biomarkers in frontotemporal dementia. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(7):406-19.

147. Thijssen EH, La Joie R, Wolf A, Strom A, Wang P, Iaccarino L, et al. Diagnostic value of plasma phosphorylated tau181 in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *Nature medicine*. 2020;26(3):387-97.

