



REVISIÓN

Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad

M. Fernández-Matarrubia*, J.A. Matías-Guiu, T. Moreno-Ramos y J. Matías-Guiu

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 27 de febrero de 2013; aceptado el 16 de marzo de 2013

Accesible en línea el 4 de mayo de 2013

PALABRAS CLAVE

Demencia frontotemporal variante conductual; Degeneración lobar frontotemporal; Biomarcador; TDP-43; Tau; Genética

KEYWORDS

Behavioural variant frontotemporal dementia; Frontotemporal lobar degeneration;

Resumen

Introducción: Las degeneraciones lobares frontotemporales (DLFT) son un grupo de patologías moleculares que se definen en función de la proteína acumulada en el sistema nervioso central. La demencia frontotemporal variante conductual (DFT vc) es el síndrome clínico de presentación más frecuente. Los avances realizados en los últimos años han contribuido a un mayor conocimiento de esta entidad, que puede ser el modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Desarrollo: Se revisa la correlación entre clínica, patología y genética de las DLFT, en especial de la DFT vc, así como los principales biomarcadores de la enfermedad. La anatomía patológica de la DFT vc es muy variada, sin mostrar asociación significativa con ningún subtipo histopatológico concreto. Entre los biomarcadores disponibles, destacan la neuroimagen anatómica y funcional, los biomarcadores analíticos y la genética. Se están diseñando fármacos dirigidos contra dianas moleculares concretas implicadas en la patogenia de las DLFT.

Conclusiones: La DFT vc es una causa frecuente de demencia. De entre todas las variantes clínicas de las DLFT, es en la que resulta más difícil establecer una relación clínico-patológica. El uso de biomarcadores puede ayudar a predecir la anatomía patológica subyacente, lo que junto al desarrollo de fármacos ligando-específicos ofrece nuevas posibilidades terapéuticas.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Biomarkers: A new approach to behavioural variant frontotemporal dementia

Abstract

Introduction: Lobar frontotemporal degeneration (FTLD) encompasses a group of molecular disease defined by the deposition of an abnormal protein in the central nervous system. Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is the most frequent clinical presentation of FTLD. The past two decades of research have contributed to a better understanding

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: martafmatarrubia@gmail.com, marta_fm1@hotmail.com (M. Fernández-Matarrubia).

Biomarker;
TDP-43;
Tau;
Genetics

of this entity, which may be the first manifestation in many different neurodegenerative disorders.

Development: We reviewed correlations between clinical, pathological, and genetic findings and the main disease biomarkers of FTL, with particular interest in bvFTD. Anatomical pathology findings in FTL are heterogeneous and the syndrome is not associated with any one specific histopathological type. Promising available biomarkers include structural and functional neuroimaging techniques and biochemical and genetic biomarkers. Disease-modifying drugs designed for specific molecular targets that are implicated in FTL pathogenesis are being developed.

Conclusions: BvFTD is a frequent cause of dementia. Of all the clinical variants of FTL, behavioural variant is the one in which establishing a correlation between clinical and pathological signs is the most problematic. A biomarker evaluation may help predict the underlying pathology; this approach, in conjunction with the development of disease-modifying drugs, offers new therapeutic possibilities.

© 2013 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un concepto patológico que engloba a un grupo de enfermedades o, lo que es lo mismo, de patologías moleculares que se clasifican en función de la proteína que se deposita en el sistema nervioso central. En 2007, Cairns et al.¹ establecieron 4 subtipos principales en función de la proteína acumulada: taupatías (DLFT-tau), ubiquitinopatías (DLFT-U), demencia sin cambios histopatológicos específicos y enfermedad por inclusión neuronal de filamentos intermedios. Posteriormente, tras los nuevos avances en patología y biología molecular, esta clasificación ha experimentado algunas modificaciones. Actualmente, se prefiere clasificar a las DLFT en 3 grupos patológicos principales: DLFT asociada a tau (DLFT-tau), DLFT asociada a la proteína fijadora de ADN TAR-43 (DLFT-TDP) y DLFT asociada a la proteína de fusión en sarcoma (DLFT-FUS). Solo un porcentaje extremadamente pequeño de casos escaparía de esta clasificación (DLFT-otros)². Cada uno de los principales grupos patológicos se subdivide en varias entidades o variantes patológicas en función de la distribución y la morfología de las inclusiones proteicas y las características histológicas específicas (tabla 1). Estos grupos originan 6 entidades sindrómicas bien definidas: las 3 variantes clínicas de la demencia frontotemporal (demencia frontotemporal variante conductual [DFT vc], afasia primaria progresiva no fluente [APPNF] y demencia semántica [DS]), la demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona (DFT-EMN), el síndrome de parálisis supranuclear progresiva (SPSP) y el síndrome corticobasal (SCB).

Existe un pequeño porcentaje de casos con clínica de DFT que presentan patología de enfermedad de Alzheimer (EA)³. Este hallazgo es más frecuente en la afasia primaria progresiva (APP) logopénica⁴, aunque también se ha descrito en algunos casos de DS (10%)⁵ y DFT vc (5-7%)⁵⁻⁷. Los casos de EA con diagnóstico ante mortem de DFT vc se han denominado «EA variante frontal»⁸.

En el presente estudio, pretendemos revisar la correlación clínico-patológica y biomolecular de las DFT, en particular de la DFT vc, así como la utilidad de los biomarcadores para aproximarse a la «enfermedad» a partir de la clínica.

Correlación clínico-patológica y biomolecular de las degeneraciones lobares frontotemporales

Clásicamente, se ha considerado a las DLFT como un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en las que resultaba extraordinariamente difícil establecer una relación entre la presentación clínica y el proceso patológico subyacente. Tampoco se creía posible deducir la naturaleza de las manifestaciones clínicas conociendo el diagnóstico patológico. Los avances en neuropatología, bioquímica, biología molecular y genética han permitido establecer no solo una correlación clinicopatológica, sino también clínica, histológica, biomolecular y genética.

En 2011 Josephs et al.⁹ realizaron una revisión de varios estudios clínico-patológicos¹⁰⁻¹⁷ realizados en la última década en 6 centros diferentes de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Australia, que reunían un total de 544 casos de DLFT. Observaron que la DFT vc mostraba patología DLFT-tau y DLFT-TDP en una proporción similar. Casi todos los casos de SPSP y SCB presentaban patología DLFT-tau, mientras que el 100% de los casos de DFT-EMN tenían patología DLFT-TDP. El 83% de los pacientes con DS asociaba patología DLFT-TDP, mientras que la APPNF estaba asociada fundamentalmente a DLFT-tau (70%). Al analizar por grupos (DLFT-TDP y DLFT-tau), encontraron una asociación significativa entre el fenotipo clínico y el subtipo histopatológico, excepto en el caso de la APPNF y el subtipo DLFT-tau, en el que la asociación no alcanzó la significación estadística. Los pacientes con DFT vc y patología tau, se asociaron a enfermedad de Pick (PiD) en el 70% de los casos y los que presentaron patología TDP mostraron asociación con el subtipo 1 de la clasificación de Mackenzie et al.¹⁸. No obstante, la asociación encontrada entre la DFT vc y el subtipo histopatológico fue débil (fig. 1).

En algunos casos de DFT vc, existen determinados rasgos clínicos que orientan a un subtipo histopatológico específico¹⁹. Existe un subtipo clínico que se caracteriza por cambios conductuales y de personalidad, en el que destacan la hipersexualidad, la hiperfagia, la estereotipia y los comportamientos obsesivos, que presenta una fuerte asociación a patología DLFT atípica con inmunorreactividad exclusiva a ubiquitina (aDLFT-U)^{20,21}. Estos casos presentan además un

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3075904>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3075904>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)