

Trabajo Fin de Grado de Medicina

Curso 2014-2015

# **DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL POR DEPÓSITO DE PROTEÍNA TAU**

**M<sup>a</sup> Carmen Ineva Santafé**

Dra. Lourdes Santolaria Martínez

Dra. Blanca Conde Guerri

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL	
2.1 Historia.....	9
2.2 Etiología.....	9
2.3 Clasificación histopatológica y biomolecular de las DLFT.....	11
2.3.1 Proteína Tau.....	12
2.3.2 Taupatías.....	15
2.4 Correlación clínico-patológica y biomolecular de las DLFT.....	17
3. CASO CLÍNICO: Febrero 2011- Octubre 2012.....	18
4. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL	
4.1 Epidemiología.....	19
4.2 Fenotipos clínicos.....	20
4.3 Diagnóstico.....	22
4.3.1 Criterios clínicos.....	23
4.3.2 Neuroimagen.....	24
4.3.3 Líquido cefalorraquídeo.....	25
4.4 Tratamiento.....	26
4.5 Evolución.....	27
5. CONTINUANDO CON EL CASO: Octubre 2013 - actualidad.....	28
6. PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA	
6.1 Historia.....	29
6.2 Epidemiología.....	30
6.3 Etiopatogenia.....	30
6.4 Subtipos clínicos.....	31
6.5 Diagnóstico.....	33
6.5.1 Criterios clínicos propuestos por la NINDS-SPSP.....	33
6.5.2 Escalas clínicas.....	34
6.5.3 Estudios de neuroimagen.....	34
6.5.4 Líquido cefalorraquídeo.....	35
6.5.5. Anatomía patológica.....	35
6.6 Tratamiento.....	36
6.7 Evolución y pronóstico.....	37
7. CONCLUSIONES.....	38
8. BIBLIOGRAFÍA.....	39

ANEXO I.....	42
ANEXO II.....	42
ANEXO III.....	43
ANEXO IV.....	44
ANEXO V.....	45
ANEXO VI.....	48
ANEXO VII.....	51

## **RESUMEN**

Este trabajo está basado en el caso clínico de una paciente que debutó con un cuadro clínico sugerente de demencia frontotemporal variante conductual y que posteriormente presentó sintomatología de parálisis supranuclear progresiva. Hace unos años no se conocía la relación entre estas patologías pero gracias a los avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología, se ha podido constatar que pueden tener una etiopatogenia común.

El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) recoge un grupo de patologías moleculares, clasificadas en función de la proteína que se deposita en el sistema nervioso central, caracterizadas por presentar atrofia progresiva de los lóbulos frontal y/o temporal. Estas patologías moleculares originan 6 entidades sindrómicas bien definidas: las tres variantes clínicas de la demencia frontotemporal (demencia frontotemporal variante conductual [DFTvc], 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). La etiología de estas patologías es desconocida pero en los últimos años se ha descubierto su asociación con la mutación de algunos genes, entre los que destacan el gen MAPT (codificador de la proteína Tau), el gen de la Progranulina, y el gen C9ORF72.

La función principal de la proteína Tau es el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos del citoesqueleto neuronal pero, bien por mutaciones o bien por mecanismos posteriores a la transcripción del gen MAPT, se produce la hiperfosforilación de la proteína Tau. Esto causa su depósito en las neuronas y en las células gliales generando las patologías denominadas taupatías.

A pesar de que tengamos mayor conocimiento sobre las posibles causas que originan estas patologías, aún no disponemos de pruebas o de criterios clínicos claros que puedan darnos la certeza diagnóstica para estos pacientes, por lo que es imprescindible seguir realizando estudios que puedan esclarecer la evolución de estas enfermedades neurodegenerativas.

Palabras clave: degeneración lobar frontotemporal, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, proteína Tau, taupatías, gen MAPT.

## **ABSTRACT**

This work is based on the case of a patient who presented symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia and after that she presented symptoms of progressive supranuclear palsy. A few years ago we didn't know the relationship between these diseases but thanks to the advances in molecular genetics, biochemistry and neuropathology, it has been shown that these two diseases can have a common etiology.

Lobar frontotemporal degeneration (FTLD) encompasses a group of molecular pathologies defined by the deposit of an abnormal protein in the central nervous system and characterized by frontal and/or temporal lobar atrophy. These molecular pathologies originate six distinct clinical syndromes: the three clinical variants of frontotemporal dementia (behavioral variant frontotemporal dementia [DFTvc], nonfluent-agrammatic primary progressive aphasia [APPNF] and semantic dementia [DS]), frontotemporal dementia associated with motor neuron disease (DFT-EMN), progressive supranuclear palsy syndrome (SPSP) and corticobasal syndrome (SCB). Their etiology is unknown but in recent years its association with the mutation of some genes has been discovered, for example the MAPT gene (encoding the protein Tau), progranulin gene, and the gene C9ORF72.

The main function of Tau protein is the assembly and stabilization of microtubules of neuronal cytoskeleton by either mutations or by post-transcriptional mechanisms of the MAPT gene, hyperphosphorylation of the tau protein occurs. This causes its deposit in neurons and glial cells producing the pathologies called tauopathies.

Although we have more knowledge about the possible causes of these diseases, we do not have clear clinical tests or criteria that can give us diagnostic certainty for these patients, so it is essential to continue with studies that may clarify the evolution of these neurodegenerative diseases.

Keywords: frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, progressive supranuclear palsy, Tau protein, tauopathies, MAPT gene.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Este trabajo surge de la revisión bibliográfica llevada a cabo a partir de un caso clínico aportado por la doctora Lourdes Santolaria Martínez, especialista en Neurología. Se trata de una paciente que acudió a la consulta de Neurología en febrero de 2011 y actualmente continúa en seguimiento.

La paciente, durante los dos primeros años desde el inicio de los síntomas, presentó un cuadro clínico sugerente de demencia frontotemporal variante conductual. Posteriormente afloró una sintomatología característica de parálisis supranuclear progresiva, cumpliendo los criterios clínicos de dicha enfermedad pero sin confirmación histopatológica.

Esta evolución nos ha conducido a revisar las relaciones entre estos síndromes y constatar cómo los estudios más recientes en que se aplican las nuevas técnicas neuropatológicas y de biología molecular, ponen de manifiesto que entre ellos existe una relación mucho más estrecha de lo que podría suponerse a priori.

Las bases de datos empleadas en la búsqueda bibliográfica fueron Dialnet, PubMed, Scielo y ScienceDirect. Los criterios de selección de artículos fueron los siguientes, publicados desde 2007 a 2015, salvo tres artículos de los años 1998 y 1999 (debido a que son la fuente original), a texto completo, bien en español o en inglés, del tema objeto de nuestro estudio.

## **2. DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMORAL**

El término degeneración lobar frontotemporal (DLFT) es un concepto morfológico macroscópico caracterizado por atrofia progresiva de los lóbulos frontal y/o temporal. Engloba a un grupo de enfermedades o patologías moleculares que se clasifican en función de la proteína que se deposita en el sistema nervioso central. Estos grupos patológicos originan 6 entidades sindrómicas bien definidas: las tres variantes clínicas de la demencia frontotemporal [DFT] (demencia frontotemporal variante conductual [DFTvc], 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) [1].

## **2.1 Historia**

En 1892, Arnold Pick describió a un paciente con afasia progresiva, demencia presenil y atrofia cortical del lóbulo temporal izquierdo constatado en la necropsia. En 1911, Alois Alzheimer describió unas inclusiones argirofílicas neuronales a las que llamó cuerpos de Pick. En 1957, Delay, Brion y Escourolle y en 1974 Constantinidis, Richard y Tissot, delimitaron las diferencias clínicas y anatómicas entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Pick; su clasificación reconoció que había síndromes extrapiramidales asociados a la enfermedad de Pick y solo una minoría de casos presentaba cuerpos de Pick. En 1982, Marsel Mesulam identificó un síndrome afásico en pacientes con atrofia hemisférica izquierda pero sin afectación cognitiva o conductual, al que denominó afasia lentamente progresiva sin demencia [2, 3, 4, 5]. A pesar de estos avances, hasta finales del siglo 20 muchos pacientes con DLFT seguían siendo diagnosticados de demencia tipo Alzheimer. En 1994, el grupo de Lund y Manchester propuso los criterios clínicos y neuropatológicos para el diagnóstico de demencia frontotemporal, cuya principal aportación fue la buena discriminación frente a la enfermedad de Alzheimer. En 1998, Neary et al propusieron unos nuevos criterios en los que definen las características clínicas específicas de los tres síndromes principales en los que se dividía la DLFT (demencia frontotemporal variante frontal, afasia primaria progresiva no fluente y demencia semántica). Actualmente los criterios diagnósticos que se emplean son los propuestos por el grupo de Cairns en el año 2007, en los que se establece una nueva clasificación atendiendo a los avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología. [2, 4, 5].

## **2.2 Etiología**

La causa exacta de la DLFT es desconocida aunque, como en otras enfermedades neurodegenerativas, es característica la presencia de agregados o acúmulos de proteínas anormales en las neuronas y en la glía. El componente genético es significativo ya que aproximadamente un 40% de los pacientes con esta patología presentan historia familiar positiva. Se asocia con mutaciones de los genes que codifican la **proteína Tau** (MAPT), progranulina (PGRN), VCP (valosin-containing protein), CHMP2B (charged multivesicular body protein 2b), proteína fijadora de DNA

TAR-43 (TARDBP), proteína de fusión de sarcoma (FUS), y el último gen descubierto C9ORF72. De estas, las más frecuentes son las mutaciones en MAPT y C9ORF72. En un estudio reciente, se ha demostrado que las mutaciones en el gen C9ORF72, son las responsables de un 40% de la esclerosis lateral amiotrófica familiar y un 10% de los casos esporádicos, y de un 25% de la demencia frontotemporal familiar y un 6% de los casos esporádicos. [1, 6, 7]

**Table 2 The profile of main genes mutation and its possible disease mechanisms in FTL D**

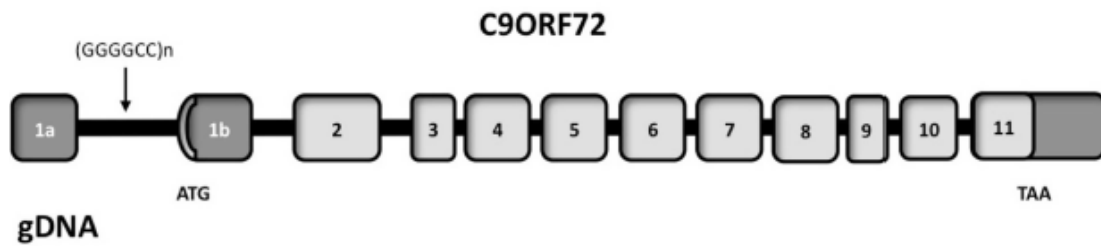
Gene symbol	MAPT	C9ORF72	PGRN	VCP	CHMP2B
Full name	Microtubule-associated protein tau	Chromosome 9 open reading frame 72	Progranulin	Valosin containing protein	Chromatin modifying protein 2B
Chromosomal localization	17q21.32	9p21.2	17q21.32	9p13.3	3p11.2
Functions and possible role in the disease mechanism	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAPT gives rise to six isoforms: three isoforms containing three amino-acid repeats (3R), and three isoforms with four repeats (4R) [79].</li> <li>Mutations result in a change in ratio of 3R to 4R tau isoforms. Mutations affect the normal function of the tau protein to stabilize microtubules, increase the tendency of tau to form neurotoxic aggregates and disturb neuronal plasticity and axonal transport [80].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>expressed as three major transcripts, the expanded G4C2 repeat is located in the proximal regulatory region of C9ORF72 [70,73].</li> <li>Repeat expansion results in near complete loss of the major gene transcripts. And accumulation of transcripts harboring the expanded G4C2 repeat in nuclear RNA foci [70].</li> <li>G4C2 repeat leads to neuronal cytoplasmic inclusions throughout the entire cortical thickness [81].</li> <li>unidentified mechanisms exist.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>encodes progranulin, a ubiquitously expressed growth factor precursor consisting of 7.5 granulin peptides.</li> <li>a wide range of biological processes such as inflammation and wound repair, or in pathological conditions including tumorigenesis [82].</li> <li>Neurotrophic function involved in neuronal survival and neurite outgrowth [83,84].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encodes a ubiquitously expressed member of a family of ATPases associated with a wide range of cellular functions [85].</li> <li>mutations reside at the interface between the D1 ATPase and the N-domain of the CDC48-like protein [85].</li> <li>mutations disturb ubiquitin-proteasome mediated protein degradation, autophagy, or both [86,87].</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encodes a component of the heteromeric ESCRT-III complex with functions in the endosomal-lysosomal and the autophagic protein degradation pathway.</li> <li>Expressed in neurons of all major brain regions. It is critical for development, sexual differentiation [88] and neuronal survival [89].</li> <li>Mutations affect the C-terminal end of the protein due to aberrant splicing [78].</li> </ul>
Estimated mutation frequency [69,72,79,81,90]	0-50%	14-48%	3-28%	<1%	<1%

[4] Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener.* 2013 Apr 19;2(1):8. doi: 10.1186/2047-9158-2-8.

El gen C9ORF72 se localiza en el cromosoma 9p21.2 y está compuesto por 12 exones, con dos primeros exones no codificantes (1a y 1b), entre los cuales se encontró una repetición de hexanucleótidos anormal (GGGGCC) causante de demencia frontotemporal y esclerosis lateral amiotrófica. La proteína endógena codificada por el gen C9ORF72 interviene en el tráfico intracelular de endosomas en neuronas corticales y motoras. La transcripción anormal de la repetición de hexanucleótidos GGGGCC produce la formación de unas estructuras en los núcleos neuronales denominadas



focos de RNA, los cuales tienen un efecto tóxico y producen neurodegeneración sobretodo en la corteza frontal [8].



### 2.3 Clasificación histopatológica y biomolecular de las DLFT

Tabla 1 Clasificación histopatológica y biomolecular de las degeneraciones lobares frontotemporales		
Tipo y subtipo histopatológico	Proteína	Características histopatológicas
<b>DLFT-tAU</b>		
<i>Enfermedad de Pick</i>	tau 3R	Inclusiones citoplasmáticas redondeadas argirófilas (cuerpos de Pick) Células no piramidales giro dentado y área CA1 del hipocampo Neuronas piramidales lóbulos frontales y temporales (capas II y VI)
<i>Degeneración corticobasal</i>	tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical Depósito de tau en astrocitos en forma de corona («placa glial») Depósitos en oligodendrocitos («coiled bodies»)
<i>Parálisis supranuclear progresiva</i>	tau 4R	Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical Astrocitos «en penacho»
<i>Demencia con granos argirófilos</i>	tau 4R	Depósito en espinas dendríticas Depósitos en oligodendrocitos («coiled bodies»)
<i>Taupatía multisistémica</i>	tau 4R	Neocórtex (lóbulos frontales, temporales y parietales) Ganglios basales y tronco del encéfalo
<i>Demencia con predominio de ovillos</i>	tau 3R/4R	Ovillos neurofibrilares corticales Ausencia de placas de amiloide
<i>DLFT ligada mutación del gen MAPT</i>	tau 3R, 4R o 3R/4R	Heterogeneidad marcada

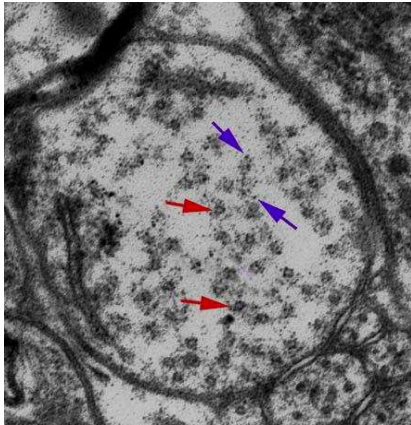
<b>DLFT-U</b>		
<i>DLFT-TDP</i>		
Tipo 1	TDP-43	Abundantes NCI y DN NII variables («cat eyes»)
Tipo 2	TDP-43	Abundantes DN
Tipo 3	TDP-43	Pocos o ningún NCI o NII Numerosos NCI
Tipo 4	TDP-43	Escasos NII/DN Numerosos NII NCI y DN infrecuentes
<i>DLFT-FUS</i>		
Enfermedad neuronal por inclusión de filamentos intermedios	FUS	NCI positivos para FUS, filamentos intermedios y ubiquitina Visibles en H&E
Enfermedad por inclusión de cuerpos basófilos	FUS	NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios Basófilos en H&E
DLFT atípica con inclusiones ubiquitina positivas	FUS	NCI positivos para FUS y ubiquitina, negativos para TDP-43, tau y filamentos intermedios
<b>Otras-DLFT</b>		
<i>DLFT sin inclusiones</i>	¿?	Pérdida neuronal y gliosis frontotemporal No evidencia de inclusiones
<i>DLFT con inmunorreactividad para proteínas del sistema ubiquitina proteasoma</i>	Ubi	Inclusiones positivas para ubiquitina o p62 Negativas para tau, $\alpha$ -sinucleína, $\alpha$ -internexina, TDP-43 y FUS
<b>No DLFT</b>		
EA	tau 3R y 4R $\beta$ -amiloide	Placas neuríticas positivas para $\beta$ -amiloide Ovillos neurofibrilares positivos para tau 3R y 4R

Los subtipos de DLFT-TDP 1-4 se han clasificado según el esquema de Mackenzie.  
EA: enfermedad de Alzheimer; DLFT-FUS: degeneración lobar frontotemporal asociada a la proteína de fusión en sarcoma; DLFT-tau: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína tau; DLFT-TDP: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de la proteína fijadora de ADN TAR 43; DLFT-U: degeneración lobar frontotemporal asociada a depósito de ubiquitina; NCI: inclusiones citoplasmáticas neuronales; NII: inclusiones intranucleares neuronales; Ubi: ubiquitina.

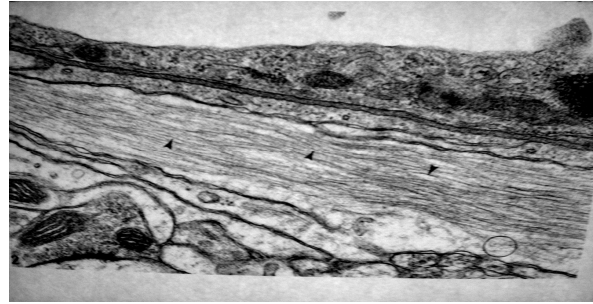
[1] Fernández-Matarubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. *Neurología*. 2013. doi:10.1016/j.nrl.2013.03.002

### 2.3.1 Proteína Tau

La proteína Tau o proteína asociada a los microtúbulos Tau (MAPT) es una proteína soluble codificada por el gen MAPT, el cual está localizado en el cromosoma 17q21, dato descubierto en el año 1998 [2, 9]. La proteína Tau se encuentra en el cerebro adulto en seis isoformas diferentes en función del procesamiento alternativo del RNA mensajero por lo que afecta a la inclusión o exclusión de ciertos exones como el exón 10. Estas seis isoformas difieren entre si en que tres de ellas, con una carencia del exón 10 del gen Tau, presentan tres repeticiones de una región de unión a microtúbulos (Tau 3R: 0N3R, 1N3R, 2N3R); mientras que las otras tres isoformas, que sí incluyen el exón 10 en su gen Tau, contienen 4 repeticiones de esta región (Tau 4R: 0N4R, 1N4R, 2N4R) [2, 10, 11].



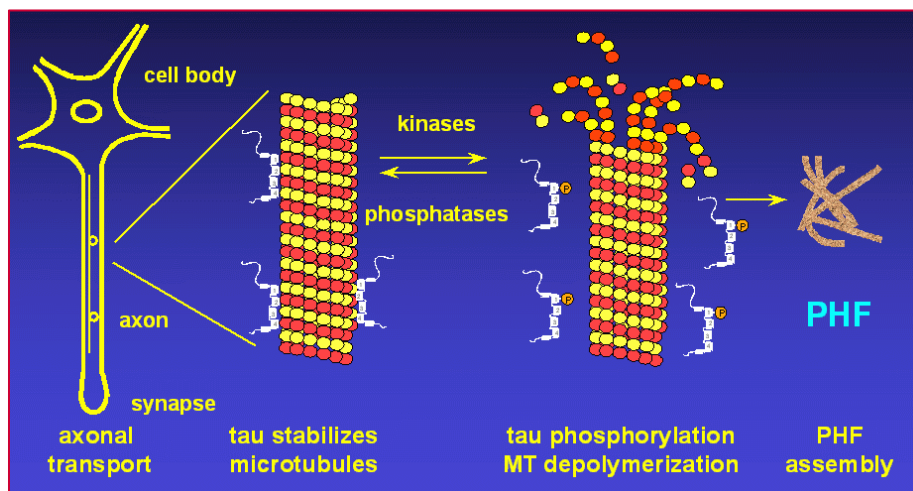
Sección transversal de un axón neuronal.  
Microtúbulos, las flechas indican las proteínas Tau asociadas a los microtúbulos.



Sección longitudinal de un axón neuronal.  
Microtúbulos marcados por cabezas de flecha.

[www.udel.edu/biology/wags/histopage/enpage/en/en.html](http://www.udel.edu/biology/wags/histopage/enpage/en/en.html)

La principal función de la proteína Tau es el ensamblaje y estabilización de los microtúbulos del citoesqueleto neuronal. Esto es importante para la correcta funcionalidad del citoesqueleto neuronal directamente implicado en el transporte intracelular de organelas y vesículas secretoras de neurotransmisión [12].



Alberts B, et al. *Biología molecular de la célula*. Ediciones omega, 2004.

En el adulto la proteína Tau fisiológica contiene 2-3 fosfatos por mol de proteína; con este nivel de fosforilación la proteína es soluble y puede cumplir su función correctamente. Por el contrario, en caso de que haya una hiperfosforilación de la proteína Tau causada por mutaciones en el gen MAPT o bien por mecanismos

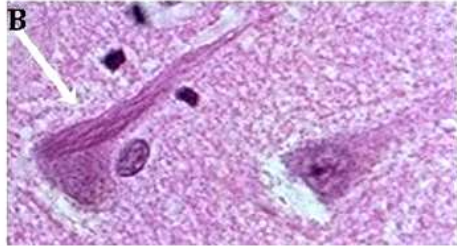
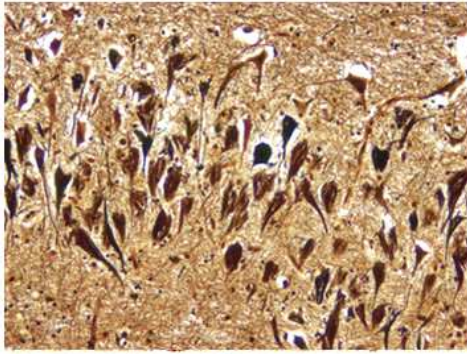
posteriores a su transcripción, se suprime su función de ensamblar los microtúbulos y la proteína Tau forma oligómeros que se depositan en las neuronas y células gliales dando distintas patologías denominadas taupatías. [10, 11]

El estado de fosforilación de la proteína Tau es el resultado neto entre la actividad de proteínas con actividad quinasa y fosfatasas. Las proteínquinasas son una familia muy amplia (ANEXO I) cuya función es catalizar la fosforilación de la proteína Tau, por lo que si aumenta su actividad, se favorece la hiperfosforilación. Se han realizado diversos estudios que sugieren que la modificación de algunas quinasas puede atenuar la hiperfosforilación de la proteína Tau, mejorando así las patologías que produce su acúmulo. [11]

En un estudio reciente se ha descubierto la implicación de mTOR (mammalian target of rapamycin) en la hiperfosforilación de la proteína Tau. mTOR es una proteínquinasa que juega un papel importante en el control del balance entre la síntesis y la degradación proteica, por lo que su desregulación está implicada en proteiopatías muy severas como la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Alzheimer o la DFT. En este estudio se muestra que la reducción de la actividad de mTOR con rapamicina disminuye la hiperfosforilación de la proteína Tau y los déficits motores en ratones con taupatía. Esto podría suponer un avance en el tratamiento de estas patologías. [13]

Por otra parte, las fosfatasas se encargan de la desfosforilación de la proteína Tau, específicamente las serina/treonina fosfatasas (ANEXO II), y si se encuentran inhibidas también favorecen la hiperfosforilación de la proteína Tau. La activación de GSK-3 inhibe la proteínfosfatasa-2A (PP2A), y la inhibición de PP2A por SET (una de las dos proteínas inhibitoras de PP2A) activa a GSK-3 $\beta$ , lo que sugiere un efecto sinérgico entre quinasas y fosfatasas en la hiperfosforilación de la proteína Tau y no su actuación independiente en el proceso. [11]

Aparte de la fosforilación, la proteína Tau sufre otros procesos postraduccionales como son acetilación, glicosilación, nitración, truncamiento/acortamiento y ubiquitinación entre otros, que pueden afectar su estructura, produciendo su hiperfosforilación y agregación. [11]



#### Ovillos neurofibrilares

Acumulación de filamentos en el citoplasma neuronal, producto de la desorganización de los microtúbulos del citoesqueleto celular. Formados por pares de filamentos helicoidales (PHF) que derivan de modificaciones bioquímicas como la fosforilación, glicosilación y ubiquitación de la proteína tau.

La proteína tau hiperfosforilada se autoagrega generando la desintegración de microtúbulos y colapso del transporte de las vesículas sinápticas, produciendo el fallo en la transmisión nerviosa y la muerte neuronal.

La primera imagen corresponde a una tinción con plata, la tinción de la segunda es H-E.

*Llado A, et al. Neurología. 2010; 25.*

### 2.3.2 Taupatías

Las Taupatías son un grupo de enfermedades en las que la proteína Tau se encuentra hiperfosforilada formando parte de agregados insolubles, lo que permite su detección por métodos bioquímicos e histopatológicos. Estos agregados se acumulan a nivel de las neuronas o células gliales conformando depósitos o inclusiones con una morfología típica según las distintas enfermedades. Se consideran taupatías primarias si el mecanismo inicial es la mutación del gen de la proteína Tau (gen MAPT), por lo que ésta será producida de forma anómala (ej. DLFT ligada al cromosoma 17). Si la producción de la proteína Tau normal está alterada por una serie de mecanismos secundarios estaremos ante las taupatías secundarias (ej. enfermedad de Alzheimer) en las que de igual forma se producirá una hiperfosforilación y agregación en acúmulos. [2]

Según el predominio de cada una de las isoformas de la proteína Tau en el estudio histológico, se ha establecido la siguiente clasificación de las taupatías. [2]

<b>ISOFORMA DE TAU ACUMULADA</b>	<b>ENFERMEDAD</b>	<b>DISTRIBUCIÓN</b>
<b>Depósito de Tau 3R</b>	<b>E. de Pick o DLFT con cuerpos de Pick</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Células de Pick</li> <li>▪ En células no piramidales del giro dentado y del área CA1 del hipocampo</li> <li>▪ En neuronas piramidales de los lóbulos frontales y temporales (capas II y VI)</li> </ul>
<b>Depósito de Tau 4R</b>	<b>Degeneración Corticobasal</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio cortical</li> <li>▪ Depósito tau en astrocitos en forma de corona o "placa glial"</li> <li>▪ Depósitos en oligodendrocitos: "coiled bodies"</li> </ul>
	<b>Parálisis Supranuclear Progresiva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ovillos redondeados en neuronas y glía con predominio subcortical</li> <li>▪ Astrocitos en forma de penacho</li> </ul>
	<b>Demencia con Granos Argirófilos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Depósito en espinas dendríticas</li> <li>▪ Depósitos en oligodendrocitos: "coiled bodies"</li> </ul>
	<b>Taupatía Multisistémica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ En neocórtex lóbulos frontales, temporales y parietales.</li> <li>▪ En ganglios basales y troncoencefalo</li> </ul>
	<b>Taupatías Inclasificables</b>	
<b>Depósito de Tau 4R/3R</b>	<b>Demencia con Predominio de Ovillos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ovillos neurofibrilares corticales en ausencia de placas de amiloide</li> </ul>
<b>Depósito de Tau 3R o 4R o 3R/4R</b>	<b>DLFT Ligada al Cromosoma 17 por mutación del Gen MAPT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Marcada heterogeneidad</li> </ul>

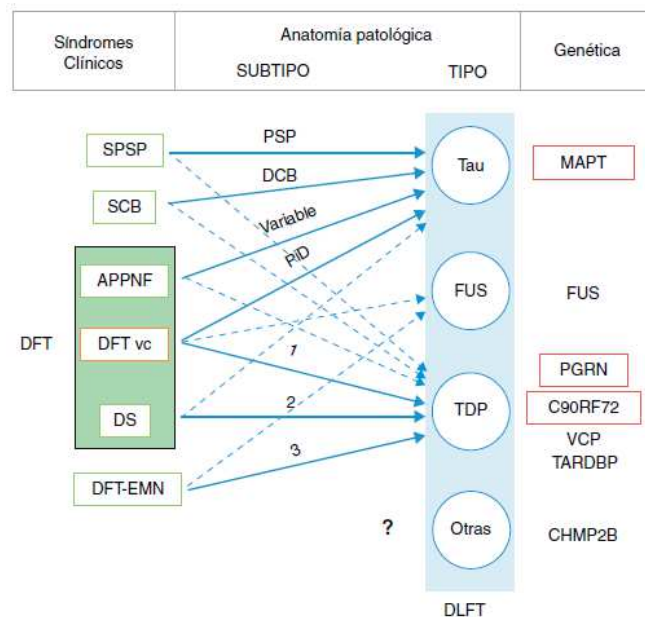
DLFT: Demencia lobar frontotemporal; MAPT: proteína asociada los microtúbulos Tau

Para poder realizar un diagnóstico más acertado de las diferentes taupatías, se están desarrollando nuevos contrastes con marcadores Tau para utilizar en el PET (tomografía por emisión de positrones). Los agregados de proteína Tau son en su mayoría intracelulares, por lo que estos marcadores deberían poder cruzar la barrera hematoencefálica y la membrana celular; también deben ser selectivos, específicos y unirse de manera reversible a sus dianas [12]. A pesar de estos avances en los estudios de imagen y de tener una buena historia clínica de los pacientes, el diagnóstico de certeza de las taupatías sólo se puede obtener a través del estudio anatomopatológico.

## 2.4 Correlación clínico-patológica y biomolecular de las DLFT

Hasta hace poco, establecer una relación entre la presentación clínica y el proceso patológico subyacente en las DLFT era muy difícil, pero esto ha cambiado gracias a los avances en neuropatología, bioquímica, biología molecular y genética. [1]

En 2011 Josephs et al. realizaron una revisión de varios estudios clínico-patológicos 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 DFTvc 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%). [1]



**Figura 1** Correlación clínica, molecular y genética de las degeneraciones lobares frontotemporales. Las flechas indican la relación entre los síndromes clínicos y la patología subyacente, las de trazo continuo señalan las asociaciones más fuertes. Asimismo se indica el subtipo histopatológico más frecuente en cada caso. DFT: demencia frontotemporal; DLFT: degeneración lobar frontotemporal; SPSP: síndrome de parálisis supranuclear progresiva; SCB: síndrome corticobasal; APPNF: afasia primaria progresiva no fluente; DFTvc: demencia frontotemporal variante conductual; DS: demencia semántica; DFT-EMN: demencia frontotemporal asociada a enfermedad de la motoneurona; PSP: parálisis supranuclear progresiva; DCB: degeneración corticobasal; PID: enfermedad de Pick; MAPT: microtubule associated protein tau; FUS: proteína de fusión en sarcoma; PGRN: progranulina; VCP: valosin containing protein; TARDBP: proteína fijadora de ADN TAR 43; CHMP2B: charged multivesicular body protein 2 B. Los subtipos DLFT-TDP 1-3 se han clasificado según el esquema de Mackenzie.

[1] Fernández-Matarubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. *Neurología*. 2013. doi:10.1016/j.nrl.2013.03.002

### **3. CASO CLÍNICO: Febrero 2011-Octubre 2012**

Mujer de 70 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, que acude al neurólogo por primera vez en febrero de 2011. Su familia refiere desinterés, apatía, dejadez en su cuidado personal y abandono de las tareas domésticas por "falta de ganas", instaurados desde hace un año aproximadamente de manera progresiva.

La paciente afirma encontrarse bien y no quería asistir a la consulta. Niega ánimo depresivo. No parece afectada emocionalmente, ni muestra signos de ansiedad o tristeza. Se muestra indiferente, poco colaboradora y con algunas dificultades en la expresión. En una visita posterior, apreciamos de nuevo escasa motivación, y algunos signos de desinhibición y falta de control de impulsos.

Se realizan algunas pruebas neuropsicológicas, como un test Mini Mental (ANEXO III) [14], con resultado dentro de la normalidad: 28/30. Los dos fallos corresponden a la fijación y al dibujo de los pentágonos, manteniendo una puntuación máxima en orientación temporoespacial y evocación de palabras. Este resultado no es concordante con deterioro cognitivo leve amnésico ni Demencia de tipo Alzheimer prodrómico, y el patrón de los dos fallos orientan más a dificultades en la atención y en las funciones ejecutivas.

Estos déficits, aún siendo leves, se confirman por los resultados alterados en el test del reloj (ANEXO IV) [15, 16] y la fluencia verbal semántica y fonética, lo que sugiere un patrón de afectación cognitiva frontal.

Se solicita analítica y TAC en los que no se encuentran hallazgos de interés, y un SPECT cerebral, en el que se aprecia leve hipoperfusión a nivel frontal derecho.

En este momento la paciente cumple criterios diagnósticos de **Demencia Frontal (variante conductual)** probable, según criterios clínicos [3] aunque en estadio inicial. Se inicia tratamiento con Fluoxetina para intentar mejorar la apatía a pesar de ausencia de cuadro depresivo, y con Donepezilo, explicando a la familia que no se ha demostrado su eficacia en este tipo de demencia.

Al final de este periodo, la familia comenta que la paciente ha tenido alguna caída, a lo que no damos mayor importancia al pensar que han sido accidentales.



## **4. DEMENCIA FRONTOTEMPORAL**

### **4.1 Epidemiología**

La demencia frontotemporal (DFT) es la tercera causa de demencia después de la enfermedad de Alzheimer y la demencia con cuerpos de Lewy, pero es la segunda causa de demencia presenil en pacientes menores de 65 años después de la enfermedad de Alzheimer [3]. Su prevalencia se estima en 15-22 casos por 100.000 personas dependiendo del grupo de edad, y su incidencia es de 2.7-4.0/100.000 por año [17]. Hay subtipos de DFT que son más frecuentes en un sexo que en otro; en los hombres predomina la variante conductual y la demencia semántica, mientras que en las mujeres predomina la afasia progresiva no fluente [4, 17]. La supervivencia media ha sido estimada en 6-11 años desde el comienzo de los síntomas y 3-4 años desde el diagnóstico. [18]

**Table 1** Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration (FTLD)<sup>19-22</sup>

Clinical syndrome	Percentage of FTLD cases	Range of male percentage	Mean age of onset (range) <sup>a</sup>	Life expectancy in years from symptom onset (from diagnosis) <sup>b</sup>
bvFTD	54-69	53-70	58 (47-82)	with MND 6 (1) without MND 9 (5)
nfvPPA	14-35	14-63	63 (42-79)	9 (4)
r-svPPA	6-10	44-80	62 (52-85)	12 (5)
l-svPPA	9-12	52-80	59 (52-80)	12 (5)

<sup>a</sup>No statistical difference.

<sup>b</sup>Significantly shorter life expectancy only for bvFTD-MND cases.

Abreviaturas: demencia frontotemporal variante conductual (bvFTD), afasia primaria progresiva no fluente (nfvPPA), demencia semántica derecha (r-svPPA), demencia semántica izquierda (l-svPPA).

[3] Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol.* 2014 Apr;34(2):189-201. doi: 10.1055/s-0034-1381735. Epub 2014 Jun 25.

## **4.2 Fenotipos clínicos**

### *Demencia frontotemporal variante conductual (DFTvc)*

Esta variante es la más frecuente ya que supone aproximadamente el 70% de las demencias frontotemporales [4]. Suele debutar antes de los 65 años con cambios de personalidad y comportamiento como apatía, desinhibición y pérdida de la empatía. La apatía se caracteriza por la pérdida del interés en los asuntos personales y responsabilidades, evitación de la sociedad y, al avanzar la enfermedad, pérdida del cuidado de la higiene personal y control de esfínteres. La desinhibición se manifiesta como comportamientos sociales inapropiados (confrontaciones, comentarios hirientes e insensibles sobre otras personas, faltas de tráfico...). La afectación cognitiva no es tan dramática como los cambios en el comportamiento; lo más común es generación léxica pobre, memoria disminuida, inatención, distraibilidad y pérdida de la planificación [3, 18]. Puede asociarse con enfermedad de motoneurona (~15%) y otros parkinsonismos (~20%) [3]. En los estudios de neuroimagen se puede ver atrofia frontal simétrica, hipometabolismo e hipoperfusión. Los primeros cambios atróficos se producen en la corteza paralímbica medial que incluye cíngulo anterior, corteza orbitofrontal y corteza frontoinsular. [3, 18]

### *Demencia semántica (DS)*

Esta variante se caracteriza por afasia anómica fluente y cambios en el comportamiento asociado a atrofia asimétrica, hipoperfusión o hipometabolismo del lóbulo temporal anterior. [18, 19]

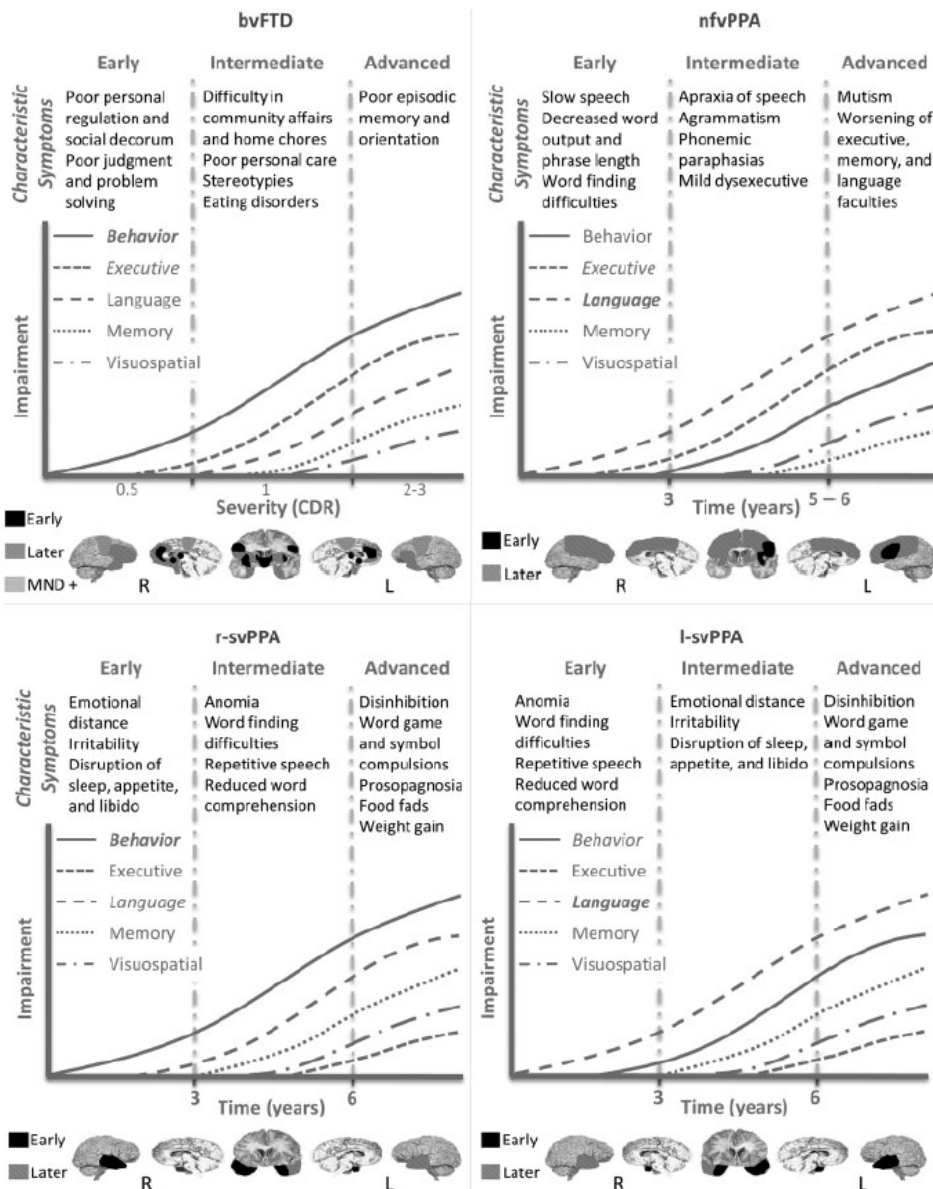
Los pacientes con predominio de la atrofia en el lado izquierdo debutan con pérdida semántica de conceptos y dificultad para encontrar las palabras que quieren expresar; esto se manifiesta con un discurso de contenido empobrecido y errores semánticos, pero con sintaxis y prosodia intactas. En los test cognoscitivos estos pacientes presentan resultados pobres en unir foto-palabra y fluidez verbal, mientras que la memoria episódica, las habilidades espaciales y las funciones ejecutivas están conservadas [3, 18]. Con el tiempo pueden desarrollar cambios conductuales como irritabilidad, desinhibición, rigidez o falta de emotividad. [19]

Cuando lo que predomina es la atrofia en el lóbulo temporal anterior derecho, el paciente presenta alteraciones en el comportamiento que se pueden solapar con la

DFTvc. Presentan una marcada pérdida de empatía e interés en los demás y gran rigidez, que se manifiesta con estrictos horarios y rutinas, dietas restrictivas... Años después de la aparición de los cambios conductuales aparece prosopagnosia y agnosia asociativa. [3, 18]

#### *Afasia primaria progresiva no fluente (APPNF)*

Esta variante se caracteriza por afasia no fluente con agramatismo, discurso lento, vacilante o con secuencias incorrectas u omisión de fonemas, y frecuentemente, comprensión disminuida de frases complejas [18, 19]. Los test cognoscitivos pueden mostrar déficits de memoria y función ejecutiva pero con la función visoespacial conservada. Puede haber alteraciones en el comportamiento pero son menos frecuentes y severas que en las otras variantes [18]. Anatómicamente se asocia con atrofia, hipometabolismo e hipoperfusión de las áreas del giro frontal inferior, opérculo frontal, ínsula anterior, área premotora y motora suplementaria [18, 19].



[3] Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol.* 2014 Apr;34(2):189-201. doi: 10.1055/s-0034-1381735.

### 4.3 Diagnóstico

Para obtener el diagnóstico probable de DFT debemos valorar las manifestaciones clínicas que presente el paciente y las pruebas de imagen (resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones y tomografía computerizada de emisión de fotón único cerebral). Las pruebas genéticas (habitualmente solo se realizan en los casos familiares) y las pruebas histopatológicas (necropsia) son lo único que nos aportaría el diagnóstico definitivo de esta patología, por lo que se están estudiando otras posibilidades diagnósticas como el análisis proteico del líquido cefalorraquídeo.

### 4.3.1 Criterios clínicos

**Table 4** Criteria for the diagnosis of bvFTD, nvPPA, and svPPA<sup>1,3,4</sup>

Syndrome	Possible/clinical diagnosis	Probable/imaging supported diagnosis <sup>b</sup>	Definite/pathologically or genetically proven diagnosis	Exclusionary criteria
bvFTD	At least 3 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Early<sup>a</sup> behavioral disinhibition</li> <li>• Early apathy or inertia</li> <li>• Early lack of empathy or sympathy</li> <li>• Early perseverations, stereotypies or compulsions</li> <li>• Dietary habit changes or hyperorality</li> <li>• Executive-predominant deficits on neuropsychological testing with relative sparing of memory and visuospatial skills</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible criteria</li> <li>• Significant decline per informant, or CDR, or FAQ</li> <li>• Imaging consistent with bvFTD (frontal and/or anterotemporal)</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible OR probable criteria</li> <li>• Histopathological evidence of FTLD and/or presence of known pathogenic mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficits are not better explained by alternative diagnosis (degenerative, nondegenerative, or psychiatric)</li> </ul>
nvPPA <sup>d</sup>	At least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agrammatism Effortful, halting speech with inconsistent sound errors (AOS)</li> </ul> At least two of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired comprehension of syntactically complex sentences</li> <li>• Spared single-word comprehension</li> <li>• Spared object knowledge</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible/clinical criteria</li> <li>• Imaging consistent with nvPPA (left posterior frontoinsula)</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible OR probable criteria</li> <li>• Histopathological evidence of specific pathology<sup>c</sup> and/or presence of known pathogenic mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficits are not better explained by alternative diagnosis (nondegenerative, or psychiatric)</li> <li>• Prominent initial deficits are not memory, visuospatial, or behavioral</li> </ul>
svPPA <sup>d</sup>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired confrontation naming</li> <li>• Impaired single-word comprehension</li> </ul> At least 3 of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impaired object knowledge</li> <li>• Surface dyslexia or dysgraphia</li> <li>• Spared repetition</li> <li>• Spared grammar and motor speech production</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible/clinical criteria</li> <li>• Imaging consistent with svPPA (anterior temporal lobe)</li> </ul>	All of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Meets possible OR probable criteria</li> <li>• Histopathological evidence of specific pathology<sup>c</sup> and/or presence of known pathogenic mutation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deficits are not better explained by alternative diagnosis (nondegenerative, or psychiatric)</li> <li>• Prominent initial deficits are not memory, visuospatial, or behavioral</li> </ul>

Abbreviations: AOS, apraxia of speech; CDR, Clinical Dementia Rating Scale; FAQ, Functional Activities Questionnaire; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography.

<sup>a</sup>Approximately within the first 3 years from symptom onset.

<sup>b</sup>Imaging refers to structural magnetic resonance imaging atrophy, PET hypometabolism, or SPECT hypoperfusion.

<sup>c</sup>Specific pathology in 2011 PPA (primary progressive aphasia) criteria may be tau, TDP-43, Alzheimer disease, or other proteinopathy.

<sup>d</sup>Both nvPPA and svPPA must satisfy PPA criteria by Mesulam<sup>1</sup> with language impairment being the most prominent, disabling, and earliest symptom.

[3] Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 2014 Apr;34(2):189-201. doi: 10.1055/s-0034-1381735.

### 4.3.2 Neuroimagen

Los pacientes con DFT suelen presentar hipometabolismo, hipoperfusión y atrofia de los lóbulos cerebrales frontal y temporal, normalmente asimétrica. [19, 20]

En la DFTvc se encuentran dañados el córtex cingulado anterior y la ínsula frontal, la corteza orbitofrontal y frontal medial, el hipocampo, el tálamo y el cuerpo estriado, más en el hemisferio derecho que en el izquierdo [19, 20]. Con el avance del curso de la enfermedad, se observa mayor atrofia en áreas más laterales del lóbulo frontal, áreas más posteriores del lóbulo temporal y áreas anteriores del lóbulo parietal. [20]

El hallazgo típico en la DS es la atrofia asimétrica de las áreas anterior e inferior del lóbulo temporal, normalmente afectando más al hemisferio izquierdo que al derecho. En concreto, se ven afectadas por la atrofia la corteza entorrinal, el giro fusiforme, el giro temporal inferior, la amígdala y el hipocampo, pero sin extenderse al giro temporal superior. [20]

La APPNF se caracteriza por la atrofia asimétrica del lóbulo frontal inferior y la ínsula anterior, con predominio en el hemisferio izquierdo [15]. Las zonas más afectadas son el giro frontal inferior, el opérculo frontal, la ínsula y las áreas premotora y motora suplementaria. [19]

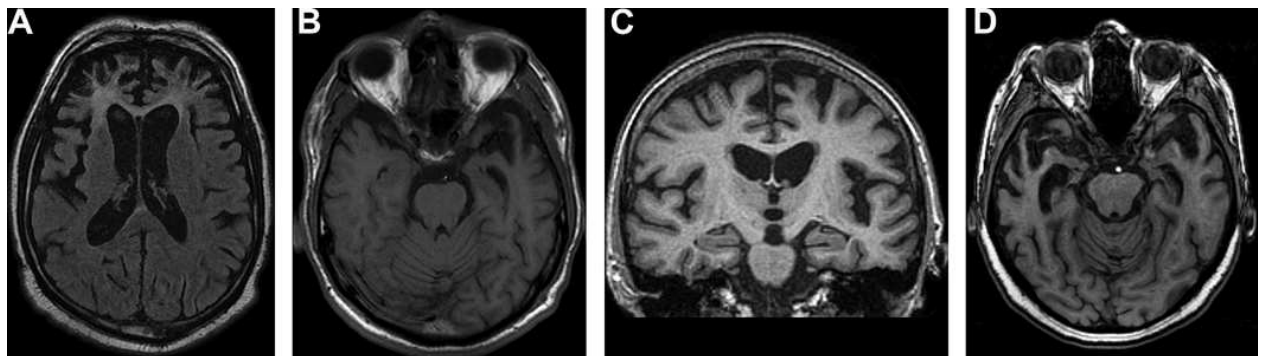


Figure 1. Imaging of frontotemporal dementia (FTD) subtypes. (A) Frontal atrophy on axial fluid attenuated inversion recovery MRI of a patient with behavioural variant of FTD (bvFTD). (B) Axial T1-weighted image with left temporal lobe atrophy in a patient with semantic dementia (SD). (C) Coronal T1-weighted MR image of a patient with progressive non-fluent aphasia (PNFA) and left inferior frontal and superior temporal atrophy. (D) Axial T1-weighted MR image in a patient with predominant right temporal lobe atrophy.

[20] Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82(5):476-86. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.

Actualmente se están realizando diversos estudios cuyo objetivo es conocer si existe o no un patrón de atrofia concreto en las pruebas de imagen asociado a una patología genética concreta. [7, 20]

**Table 6**  
Pattern of changes of neuroimaging in genetic forms of FTD associated with parkinsonism (findings from structural and functional studies).

	MAPT	PGRN	C9ORF72	CHMP2B <sup>a</sup>	VCP <sup>a</sup>	TARDBP <sup>a</sup>	FUS <sup>a</sup>
Asymmetry	±	+++	±	+	+	+	+
<b>Atrophy seen in structural neuroimaging studies (CT/MRI)</b>							
Frontal lobe	+++	++	+++	+	+	++	+
Temporal lobe	+++	++	++	+	+	-	+
Parietal lobe	+	+++	+	+	+	+	-
Other regions	-	Basal ganglia	Occipital lobe, Thalamus Cerebellum	-	-	Midbrain	Caudate nucleus
<b>Hypometabolism seen in <sup>18</sup>F-DG-PET</b>							
Frontal lobe	+	++	++	++	++	++	+
Temporal lobe	++	++	++	+	++	+	+
Parietal lobe	±	+++	+	++	+	+	-
Other regions	Putamen, striatum	-	-	-	-	Caudate nucleus	-
<b>Hypoperfusion seen in <sup>99</sup>Tc-ECD-SPECT</b>							
Frontal lobe	++	++	++	NA	++	++	NA
Temporal lobe	++	+	++	NA	++	+	NA
Parietal lobe	+	++	+	NA	+	-	NA
Other regions	-	Hippocampus, Cingulate cortex	-	-	Cerebellum	Caudate nucleus, Putamen	-

CT = computed tomography; MRI = magnetic resonance imaging; <sup>18</sup>F-DG-PET = <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; <sup>99</sup>Tc-ECD-SPECT = <sup>99</sup>Tc-ethylenecysteine dimer single photon emission tomography; (-) = not present; (±) = infrequent; (+) = present in some cases; (++) = moderate frequency; (+++) = very frequent; NA = not assessed.

<sup>a</sup> Limited information.

[7] Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 Sep;20(9):957-64. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.004.

#### 4.3.3 Líquido cefalorraquídeo

El estudio del líquido cefalorraquídeo ofrece la ventaja de estudiar los cambios proteínicos en estados precoces de la enfermedad o incluso en estados presintomáticos. También hace posible monitorizar los cambios durante el curso de la enfermedad en estudios longitudinales. Dependiendo de la base histopatológica y el subtipo de DFT, se alteran unas proteínas u otras (TDP-43, progranulina, proteína Tau, precursor de la proteína amiloide, proteínas inflamatorias, factores de crecimiento...) (ANEXO V). [17]

#### **4.4 Tratamiento**

Se está estudiando la eficacia de algunos fármacos para el tratamiento de las demencias frontotemporales. Algunos de ellos son:

*Inhibidores de la colinesterasa: donepezilo, rivastigmina y galantamina.*

La rivastigmina mejora los síntomas depresivos y conductuales y es bien tolerado por los pacientes, pero no previene el deterioro cognitivo. La galantamina no ha mostrado resultados significativos en la DFTvc y produce alteraciones gastrointestinales. El donepezilo tampoco ha aportado ningún beneficio, sino que empeora los síntomas conductuales. [3, 21]

*Antagonistas no competitivos de receptores NMDA: memantina*

La memantina está indicada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ya que se piensa que previene la muerte celular. En un principio parecía mejorar los síntomas conductuales en las DFTvc, pero estos hallazgos se desestimaron y no se utiliza en su tratamiento. [3, 21]

*Inhibidores selectivos de los recaptadores de serotonina (ISRS)*

El citalopram mejora algunos síntomas del comportamiento como desinhibición, irritabilidad y depresión, además de ser bien tolerado por los pacientes. La fluoxetina mejora la desinhibición, las actuaciones compulsivas, los desordenes alimenticios y los síntomas depresivos. La sertralina también mejora las alteraciones de la conducta como las estereotipias. La paroxetina en un principio si que mostró cambios en la sintomatología conductual, pero no se pudieron reproducir en estudios posteriores. La trazodona demostró mejorar la irritabilidad, agitación y síntomas depresivos, pero presenta algunos efectos secundarios como fatiga, hipotensión y mareos. [3, 21]

*Antipsicóticos*

La quetiapina mejora la agitación pero no produce ningún cambio en la sintomatología conductual de los pacientes con DFT; además produce somnolencia. La olanzapina mejora la ansiedad y la agitación pero produce somnolencia y alteraciones gastrointestinales. [3, 21]



De momento, el uso de antipsicóticos en el tratamiento de la DFT es limitado ya que conlleva el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales. Por esto se prefiere el uso de antipsicóticos de 2ª o 3ª generación que producen menos efectos secundarios extrapiramidales. [21]

#### *Terapias dopaminérgicas*

Hay algunos estudios que sugieren la disfunción del sistema dopaminérgico en las DFT, por lo que se pueden utilizar algunos fármacos que incrementen su acción. La dextroanfetamina produce mejoría de la apatía y la desinhibición. El metilfenidato mejora la toma de decisiones, pero sin ningún efecto cognitivo. Aún se debe demostrar la seguridad de este grupo de fármacos en el tratamiento de la DFT, ya que producen efectos adversos como aumento de las alteraciones conductuales y alucinaciones en pacientes con enfermedad de Parkinson. [21]

#### *Antiepilépticos*

Los fármacos antiepilépticos se usan como estabilizadores del ánimo en pacientes maníacos, pero no han sido estudiados rigurosamente como tratamiento de DFT. La carbamazepina y el ácido valproico mejoran los síntomas conductuales, pero el uso crónico de ácido valproico produce un aumento de la atrofia cerebral en los pacientes con enfermedad de Alzheimer. [21]

### **4.5 Evolución**

En el curso evolutivo de las demencias lóbulares frontotemporales, los primeros 1-4 años suele predominar un solo síndrome, evolucionando posteriormente a otro. Kertesz et al. estudiaron de forma prospectiva a 262 pacientes con criterios clínicos de DFT. Durante el seguimiento, constataron la aparición de un segundo e incluso un tercer síndrome clínico. Los pacientes con DFTvc desarrollaron hasta en un 50% de los casos una APPNF, en un 22,5% un SCB/SPSP, y en torno a un 16% una DS. Algo más del 50% de las APPNS desarrollaron una DFTvc, un tercio SCB/SPS y el resto no evolucionó a ningún otro cuadro clínico. Tres cuartas partes de los pacientes con DS desarrollaron una DFTvc y el resto no evolucionó a ningún otro cuadro clínico. [1, 2]

SÍNDROME INICIAL	SÍNDROME FINAL	
DFT	<b>APPNF</b>	<b>50%</b>
	SDCB/SPSP	22.5%
	DS	16%
	Otros/No evolución	11.55%
APPNF	<b>DFT</b>	<b>50%</b>
	SDCB/SPSP	20%
	No evolución	30%
DS	<b>DFT</b>	<b>75%</b>
	No evolución	25%
SDCB/SPSP	<b>DFT</b>	<b>50%</b>
	<b>APPNF</b>	<b>50%</b>

DFT: Demencia frontotemporal variante frontal; APPNF: afasia primaria progresiva no fluente; SDCB/SPSP: síndrome degeneración córtico-basal/síndrome parálisis supranuclear progresiva.

[2] Toribio-Díaz ME, Morera-Guitart J. Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. REV NEUROL 2008;47:588-598.

## **5. CONTINUANDO CON EL CASO: Octubre 2013-actualidad**

En octubre de 2013, la paciente acude a revisión y refiere haber tenido caídas cada vez más frecuentes y sin causa aparente. En la exploración neuropsicológica no apreciamos cambios significativos con respecto a visitas anteriores, pero hay un empeoramiento evidente de la marcha, con pérdida de reflejos posturales e inestabilidad clara, acompañado de leve rigidez y bradicinesia.

Ante estos nuevos hallazgos en la clínica, se solicita una RMN cerebral en la que se aprecia leve atrofia córtico-subcortical y algunas imágenes isquémicas en la sustancia blanca que en principio no justifican la clínica de la paciente. Se inicia tratamiento a dosis bajas con L-Dopa ante la sospecha de un posible síndrome parkinsoniano.

Cinco meses después la paciente presenta un claro empeoramiento de la marcha, bradicinesia, a veces imantación o festinación, persisten las caídas y ha aparecido un trastorno oculomotor en la mirada vertical hacia arriba. No hay cambios cognoscitivos significativos, pero parece haber una mejoría en la conducta, mostrándose más empática y colaboradora. Tolera bien las dosis bajas de L-Dopa

pero este tratamiento no aporta un beneficio aparente. En este momento ya cumple criterios clínicos de **Parálisis Supranuclear Progresiva** probable [22].

En 2014 y a consecuencia de sus caídas, sufre varias fracturas costales y del arco posterior vertebral, por lo que debe ser intervenida.

En las últimas visitas, acude a la consulta en silla de ruedas. La marcha autónoma es imposible, y solo puede caminar aunque con mucha dificultad ayudada por dos personas, que la sujetan a cada lado. Presenta parálisis vertical de la mirada, hacia arriba y abajo, con enlentecimiento de las sacadas horizontales, bradicinesia, signo del aplauso positivo como muestra de desinhibición motora, leve disartria y disfagia. Sin embargo, cognitivamente no ha empeorado y desde el punto de vista conductual ha mejorado con respecto a las primeras visitas.

Una nueva RNM cerebral pone de manifiesto el "signo del colibrí" por atrofia mesencefálica.

## **6. PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA**

La parálisis supranuclear progresiva (PSP) es una enfermedad neurodegenerativa de etiología incierta que se caracteriza clínicamente por rigidez axial, parálisis vertical de la mirada e inestabilidad postural con frecuentes caídas, asociado con demencia leve [22, 23, 24]. Patológicamente se caracteriza por el acúmulo de proteína Tau y fibras de neurópilo en el núcleo pálido, núcleo subtalámico, núcleo rojo, sustancia negra, núcleo pedúnculo pontino, núcleo estriado, núcleo oculomotor y núcleo dentado. [25]

### **6.1 Historia**

En 1963, J Clifford Richardson describió un "síndrome inusual" caracterizado por inestabilidad postural, parálisis supranuclear de la mirada, demencia leve y rigidez axial progresiva. Sus colaboradores, Jerzy Olszenwski y John Steele, identificaron unos

hallazgos patológicos que fueron usados para establecer a ese síndrome inusual como una nueva condición nosológica: parálisis supranuclear progresiva. [25]

## **6.2 Epidemiología**

La PSP es la segunda causa de parkinsonismo degenerativo por detrás del Parkinson idiopático. Su incidencia es de 5-6/100.000 habitantes en ambos sexos, dependiendo del grupo de edad, y su prevalencia es del 6-10% respecto a la enfermedad de Parkinson. Los datos de prevalencia no son claros debido a que es una enfermedad infradiagnosticada; su sintomatología se confunde por el solapamiento histopatológico, estructural y clínico, y sus criterios diagnósticos no presentan una alta sensibilidad para la detección diferencial. El comienzo de la enfermedad se da en mayores de 40 años, con un pico de inicio en torno a los sesenta y tres, y suele diagnosticarse a los 3-5 años tras el inicio de la sintomatología. Su rango de supervivencia es de 8-9 años desde el comienzo de los síntomas. [22]

## **6.3 Etiopatogenia**

Esta patología se produce por el acúmulo de proteína Tau hiperfosforilada (isoforma 4R) en los astrocitos y oligodendrocitos de las neuronas. También se produce disfunción mitocondrial, que favorece el aumento del calcio intracelular en las neuronas, la excitotoxicidad y la formación de radicales extracelulares, lo que produce en última instancia la muerte neuronal [22]. A pesar de que la causa exacta por la que se produce este acúmulo de proteína Tau y la consiguiente degeneración neuronal sea desconocida, hay varios mecanismos que podrían explicarlo ya mencionados anteriormente.

Normalmente, la PSP presenta afectación esporádica, pero también se han descrito casos familiares con mutaciones en el gen MAPT (el haplotipo H1 es un factor de riesgo de la enfermedad), TARDBP y C9ORF72 [23, 24]. Se ha estudiado el genoma de pacientes con parálisis supranuclear progresiva para identificar genes que modifiquen el riesgo de esta taupatía primaria. A parte de confirmar la asociación con el gen MAPT, este estudio identificó tres genes asociados con el riesgo de padecer PSP. Uno de ellos es EIF2AK3, un gen que codifica a PERK (proteína quinasa del retículo endoplasmático), cuya función es inhibir la síntesis de proteínas y permitir que el retículo endoplasmático

elimine el exceso de proteínas. El segundo gen involucrado es STX6, cuya variación genética puede influenciar en el movimiento de proteínas desdobladas desde el retículo endoplasmático a los lisosomas a través del sistema endosomal. Por último, el tercer gen es MOBP, que codifica una proteína producida por los oligodendrocitos y está presente en la línea densa mayor de la mielina. MOBP está presente en la sustancia blanca de la médula, cerebelo, mesencéfalo y tronco encefálico, regiones afectadas en PSP, lo que sugiere que la disfunción mielínica u oligodendrocítica pueden contribuir a la patogénesis de la parálisis supranuclear progresiva. [27]

Las células dopaminérgicas de la parte compacta de la sustancia negra inervan la corteza motora y límbica y regiones talámicas, influenciando en la función motora, ejecutiva, cognitiva y conductual. La destrucción de estas células contribuye a la falta de respuesta a la levodopa y a la disfunción cognitiva en los pacientes con PSP. [25]

A pesar de que los cambios histopatológicos producidos en esta patología son mayores en las estructuras subcorticales, algunos estudios sugieren que la corteza cerebral también se ve afectada, especialmente las interneuronas corticales que contiene receptores GABA<sub>A</sub> (ácido gamma aminobutírico). Se piensa que la pérdida progresiva de estructuras GABAérgicas produce los síntomas motores. [24]

#### **6.4 Subtipos clínicos**

La PSP presenta cinco variedades con características clínicas diferentes entre ellas: síndrome de Richardson o forma clásica (50% de los casos), PSP-Parkinsonismo (30% de los casos), acinesia pura con congelación de la marcha (1% de los casos), afasia progresiva no fluente (14% de los casos), PSP-Síndrome corticobasal (5% de los casos). En la siguiente tabla se especifican sus características clínicas. [22]

Síndrome de Richardson	<p>Marcha a sacudidas (festinación y retropulsión)</p> <p>Inestabilidad Postural</p> <p>Caidas frecuentes hacia atrás</p> <p>Cambios de personalidad</p> <p>Deterioro cognitivo moderado-grave</p> <p>Enlentecimiento de las sacadas verticales oculares</p> <p>Parpadeo espontáneo anormal (congelación y blefaroespasma)</p> <p>Discurso lento, atáxico, con expresión ronca e hipofónica</p> <p>Disfagia</p> <p>Síndrome frontal</p> <p>Ausencia de reflejo acústico (sobresalto y parpadeo)</p> <p>Facies anímica</p> <p>No existe beneficio de levodopa</p>
PSP-P	<p>Bradicinesia de miembros con mayor rigidez que en el SR</p> <p>Temblor postural espasmódico</p> <p>Temblor en reposo</p> <p>Asimetría (característica diferencial respecto a la EP)</p> <p>Rigidez axial</p> <p>Mejora leve de los síntomas motores tras tratamiento con levodopa</p> <p>Parpadeo de reflejo acústico preservado</p> <p>Reflejo de sobresalto ausente</p> <p>Los síntomas cognitivos y las caídas aparecen más tarde</p>
Complejo PSP-SCB	<p>Distonía asimétrica de miembros</p> <p>Apraxia</p> <p>Fenómeno del miembro <i>alien</i></p> <p>Enlentecimiento en el inicio de movimientos oculares sacádicos, con prominencia en el lado que aparece la apraxia (síntoma diferencial)</p>
Afasia progresiva no fluente	<p>Lenguaje espontáneo y proposicional no fluido, con relativa preservación literaria y pocos errores en el discurso</p> <p>Agramatismo</p> <p>Errores fonémicos con disartria en la producción de lenguaje</p> <p>Apraxia del habla</p>
Acinesia pura con congelación	<p>Inicio progresivo de alteraciones de la marcha con titubeo y una consecuente congelación motora, que incluye la escritura, la marcha y el habla.</p> <p>No hay rigidez, temblor o demencia en los 5 primeros años</p> <p>No hay buena respuesta al tratamiento con levodopa</p> <p>Reflejo de sobresalto preservado</p> <p>Reflejo de parpadeo acústico preservado</p>

Tabla 2. Diferencias clínicas en los cinco subtipos de la PSP. Extraído de: Williams y Lees, 2010; Rohrer, Paviour y Bronstein, 2010; Williams y Lees, 2009; O'Sullivan, Massey, Williams, Silveira-Moriyama, Kempster, y cols., 2008; Lubarsky y Juncos, 2008; Williams y cols., 2005.

## 6.5 Diagnóstico

El diagnóstico se basa en los criterios clínicos, los estudios de imagen, el análisis de biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo y el estudio anatomopatológico.

6.5.1 *Criterios clínicos propuestos por la NINDS-SPSP* (National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Society of Progressive Supranuclear Palsy). [22]

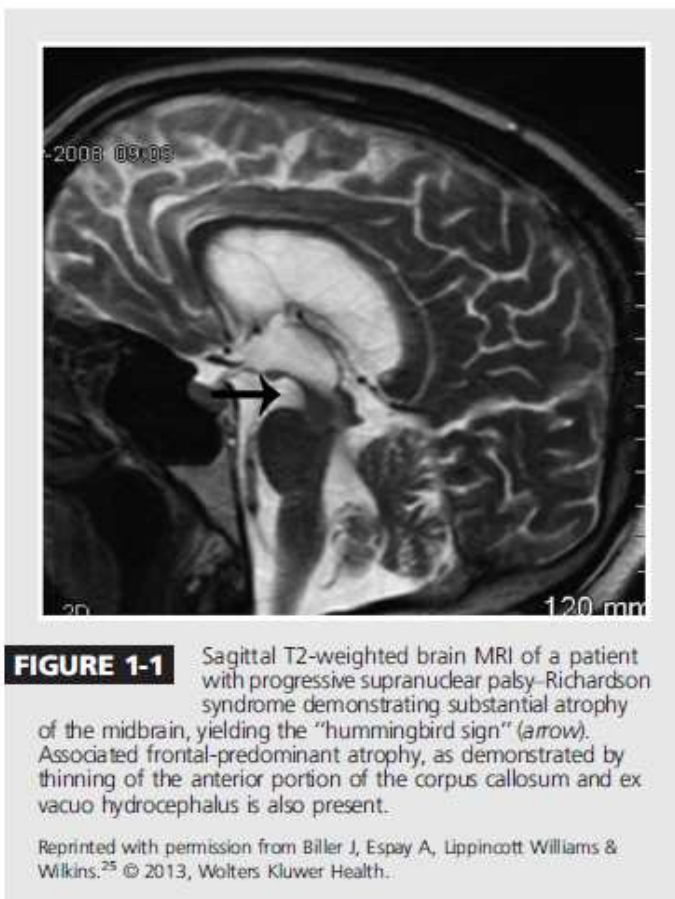
	Síntomas clínicos	Criterios de exclusión	Criterios de apoyo
Posible	Desorden progresivo gradual	Historia reciente de encefalitis	Acinesia o rigidez simétrica, proximal más que distal
	Edad de inicio a los 40 años o posterior	Síndrome de la mano alien, déficit sensorial cortical	Postura del cuello anormal, retrocolis
	Parálisis supranuclear vertical (inferior o superior), o bien enlentecimiento de las sacadas verticales con inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año de inicio del trastorno	Atrofia focal frontal o temporoparietal	Respuesta pobre o ausente a levodopa
	No evidencia de otras patologías que pudieran explicar el desarrollo de las características clínicas	Alucinaciones o delirios no relacionados con terapia dopaminérgica	Disfagia y disartria de inicio temprano
Probable	Desorden gradual progresivo	Demencia cortical tipo Alzheimer	Inicio temprano de síntomas cognitivos, <u>que incluyen al menos dos de los siguientes:</u>
	Inicio a los 40 años o posterior	Síntomas cerebelosos tempranos y prominentes	- Apatía
	Parálisis supranuclear vertical e inestabilidad postural prominente con caídas en el primer año del trastorno	Disautonomía temprana no explicada	-Déficit del pensamiento abstracto
No evidencia de otras patologías que pudieran explicar el desarrollo de las características clínicas	Signos asimétricos parkinsonianos	-Déficit en la fluidez verbal	
Definitivo	Clínica probable o posible de PSP con confirmación histopatológica de PSP típica.	Evidencia radiológica que presenta anomalías estructurales relevantes (infartos en mesencéfalo, ganglios basales, o atrofia lobar)	-Conductas de utilización
		Enfermedad de Whipple, confirmada por reacción a la polimerasa	-Imitación y ecopraxia
			-Signos frontales

### 6.5.2 Escalas clínicas

Existen dos escalas clínicas para evaluar los síntomas de la PSP, la escala Unified Parkinson's Disease Rating Scale tercera versión (UPDRS-III, Fahn y Elton, 1987) y la escala Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS, Golbe, 1997) [22]. La UPDRS-III es una escala válida para la evaluación de los síntomas de la PSP pero olvida algunos aspectos importantes de la misma, ya que fue creada para la evaluación de la enfermedad de Parkinson. La PSPRS es una escala de calificación de la sintomatología compuesta por 28 ítems divididos en seis áreas (actividades de la vida diaria, conciencia, evaluación de la sintomatología bulbar, óculo-motora, movilidad de miembros, marcha), con una puntuación máxima de 100 (ANEXO VI) [22, 28].

### 6.5.3 Estudios de neuroimagen

Se han llevado a cabo diversos estudios de resonancia magnética, que incluyen sujetos con enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal, atrofia multisistémica con parkinsonismo y parálisis supranuclear progresiva, para encontrar características que las diferencien y poder facilitar así su diagnóstico (ANEXO VII). [29]



La PSP se asocia con atrofia del mesencéfalo, de los pedúnculos cerebelosos superiores (signo del pingüino o del colibrí) y de la sustancia blanca frontal (fascículo fronto-occipital inferior frontal y tracto espinotalámico) [19, 22]. El problema de este marcador es que no se presenta en las fases iniciales de la enfermedad y no ayuda en su detección precoz [22].

[30] Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1189-212. doi: 10.1212/01.CON.0000436152.24038.e0.



En los estudios con PET (tomografía por emisión de positrones) se observa hipometabolismo en el mesencéfalo y en la corteza frontal media. Por otro lado, el SPECT (tomografía computerizada por emisión de fotón único) muestra un valor limitado en el diagnóstico diferencial de la parálisis supranuclear progresiva. [22]

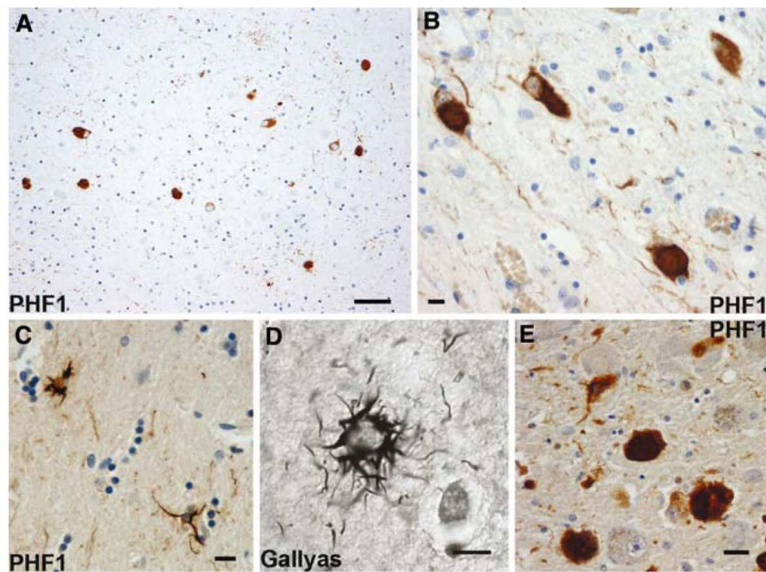
#### 6.5.4 Líquido cefalorraquídeo

El estudio de los biomarcadores del líquido cefalorraquídeo en las enfermedades neurodegenerativas puede ser de utilidad en su diagnóstico diferencial y facilitar el diagnóstico precoz.

Algunos de los biomarcadores estudiados para el diagnóstico de la PSP son la isoforma 4R de la proteína Tau, que se encuentra reducida >80%, lo cual puede reflejar su acumulación en agregados; A $\beta$ 1-15 y A $\beta$ 1-16, cuya concentración está reducida en el líquido cefalorraquídeo; neurofilamentos, los cuales están más aumentados en PSP que en enfermedad de Parkinson, dato prometedor para el diagnóstico diferencial de estas dos patologías pero aun en estudio para confirmarlo como un biomarcador; y otras muchas proteínas inflamatoria, factores de crecimiento... (ANEXO V). [17]

#### 6.5.5 Anatomía patológica

Los hallazgos más característicos de la PSP que podemos ver en la anatomía patológica son el anillo neurofibrilar globoso, una inclusión con un halo débilmente eosinofílico, y los "astrocitos copetudos", muy abundantes en la corteza motora y el núcleo estriado. También se puede observar pérdida neuronal y gliosis muy marcadas en la sustancia negra y los núcleos subtalámicos. [26]



Progressive supranuclear palsy. Neurofibrillary tangles in the subthalamic nucleus (a), oculomotor nucleus (b), and locus coeruleus (e). Tufted astrocytes in the putamen (c and d). a, b, c, e Anti-phosphorylated tau (PHF1) immunohistochemistry. d Gallyas silver impregnation. Scale bars a 50  $\mu$ m, b, c, d, e 10  $\mu$ m

[31] Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007 Jul;114(1):5-22. Epub 2007 Jun 20.

## **6.6 Tratamiento**

El abordaje terapéutico de la PSP tiene como objetivo mejorar la calidad de vida y aliviar en la medida de lo posible el sufrimiento del paciente. Debe incluir la actuación de un fisioterapeuta para mejorar la movilidad del paciente, un terapeuta ocupacional para evaluar el medioambiente del paciente, un logopeda para tratar las dificultades de la comunicación y una enfermera o trabajador social que coordine la medicación y el cuidado en el domicilio del paciente [30].

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico para la PSP. Algunos fármacos como los bloqueantes del receptor glutamato, los antagonistas adrenérgicos y los inhibidores de la acetilcolinesterasa no han mejorado la sintomatología neuromuscular. Teniendo en cuenta la importancia de las neuronas GABAérgicas en la patogénesis de la enfermedad, los fármacos que actúan sobre los receptores GABA podrían aliviar algunos déficits de la PSP [24].

TABLE 2: Impressions and effects of medication trials.

Trial day	Name of medication	Dose	Effects (comments)	MMSE	PSP
0	Alprazolam	3 mg	No improvements, some sedation.	—	—
1	Zolpidem CR	12.5 mg	Excellent. Good speech, strong desire to converse.	—	58
3	Eszopiclone	3 mg	Speech improved, though not as much as on zolpidem. Double vision markedly improved. Effects extinguished more quickly than zolpidem.	27	—
4	No medications	—	—	23	—
6	Zolpidem CR	2 × 6.25 mg	Best day. Good speech.	28	—
8	Tizanidine	4 mg	None.	27	61
10	Temazepam	7.5 mg	Speech improved slightly. Effects diminished quickly (1.5 hrs) and patient experienced sedation.	28	—
11	No medications	—	—	25	—
12	Zolpidem CR	12.5 mg	Speech improved for five hours.	—	—
14	Flurazepam	30 mg	Speech improved slightly, but effects diminished quickly and patient experienced confusion.	27/27 (Scored out of 27)	—
15	No medications	—	—	25	62
17	Triazolam	0.25 mg	Speech improved slightly. Effects diminished quickly and patient experienced some sedation.	27	—

Table describing the patient's response to the various medications. MMSE: Folstein's minimal status exam, scored out of 28 points; higher score denotes higher cognitive function. PSP: progressive supranuclear palsy rating scale (Foundation for PSP, CBD and Related Brain Disease), scored out of 100 points; lower score denotes better symptoms and higher functional status.

[24] Chang AY, Weirich E. Trial of Zolpidem, Eszopiclone, and Other GABA Agonists in a Patient with Progressive Supranuclear Palsy. *Case Rep Med.* 2014;2014:107064. doi: 10.1155/2014/107064.

## **6.7 Evolución y pronóstico**

La progresión de la enfermedad es más rápida y severa que en la enfermedad de Parkinson. Las frecuentes caídas causan fracturas graves que contribuyen a la morbilidad de la enfermedad. El estado terminal de la enfermedad se caracteriza por dificultades severas de comunicación, inmovilidad, rigidez axial severa, disfagia y oftalmoplejía. La causa más frecuente de muerte es el compromiso respiratorio por bronconeumonía [30].

El pronóstico empeora dependiendo de la edad de inicio de la enfermedad, peor pronóstico si el inicio es temprano; del género, con una supervivencia menor en varones; y de la puntuación obtenida en la escala PSPRS, peor pronóstico si la puntuación es mayor de 60 [32].

## **7. CONCLUSIONES**

El término degeneración lobar frontotemporal recoge un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas en las que resultaba muy difícil establecer una relación entre la presentación clínica y el proceso patológico subyacente. Hoy en día, gracias a los avances en genética molecular, bioquímica y neuropatología, se ha podido establecer una correlación clínica, genética y molecular.

A pesar de que tengamos mayor conocimiento sobre las posibles causas a nivel genético y molecular de este grupo de enfermedades neurodegenerativas, aun es difícil su diagnóstico. Esto se debe a la baja sensibilidad y especificidad de los criterios diagnósticos, ya que como he mencionado el diagnóstico sigue siendo principalmente clínico, al solapamiento entre los distintos síndromes clínicos y a la posible aparición de diferentes expresiones clínicas en un mismo paciente a medida que la enfermedad progresa. Esto nos hace pensar que posiblemente no son entidades independientes entre sí, y que un mismo tipo histopatológico puede generar la aparición de distintos cuadros clínicos por mecanismos etiológicos o neuropatológicos no completamente claros actualmente.

Además de las dificultades diagnósticas en este grupo de enfermedades, tampoco tenemos ningún tratamiento que frene su evolución ni que mejore significativamente la sintomatología que presentan los afectados. Debido a esto, estos pacientes sufren día a día un empeoramiento de su calidad de vida, afectando también a su entorno familiar.

El concepto de DLFT ha experimentado un notable cambio en los últimos 15 años, y en este sentido es un ejemplo paradigmático de la actual concepción molecular de la medicina, la cual, sin duda, permitirá mejorar los procedimientos diagnósticos e identificar nuevas dianas terapéuticas.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Fernández-Matarrubia M, Matías-Guiu JA, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Demencia frontotemporal variante conductual: biomarcadores, una aproximación a la enfermedad. *Neurología*. 2013. doi:10.1016/j.nrl.2013.03.002
- [2] Toribio-Díaz ME, Morera-Guitart J. Clasificación clínica y biomolecular de las demencias frontotemporales. Revisión de la bibliografía. *REV NEUROL* 2008;47:588-598.
- [3] Karageorgiou E, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: a clinical approach. *Semin Neurol*. 2014 Apr;34(2):189-201. doi: 10.1055/s-0034-1381735.
- [4] Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener*. 2013 Apr 19;2(1):8. doi: 10.1186/2047-9158-2-8.
- [5] Park HK, Chung SJ. New perspective on parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *J Mov Disord*. 2013 May;6(1):1-8. doi: 10.14802/jmd.13001.
- [6] Rohan Z, Matej R. Current concepts in the classification and diagnosis of frontotemporal lobar degenerations: a practical approach. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jan;138(1):132-8. doi: 10.5858/arpa.2012-0510-RS.
- [7] Siuda J, Fujioka S, Wszolek ZK. Parkinsonian syndrome in familial frontotemporal dementia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 Sep;20(9):957-64. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.06.004.
- [8] Fontana F, Siva K, Denti MA. A network of RNA and protein interactions in Fronto Temporal Dementia. *Front Mol Neurosci*. 2015 Mar 19;8:9. doi: 10.3389/fnmol.2015.00009.
- [9] 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: 702-705.
- [10] Iqbal K, Gong CX, Liu F. Hyperphosphorylation-induced tau oligomers. *Front Neurol*. 2013 Aug 15;4:112. doi: 10.3389/fneur.2013.00112. eCollection 2013.
- [11] Wang JZ, Xia YY, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *J Alzheimers Dis*. 2013;33 Suppl 1:S123-39.
- [12] Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol*. 2015 Jan;14(1):114-24. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70252-2.
- [13] Caccamo A, Magrì A, Medina DX, Wisely EV, López-Aranda MF, Silva AJ, Oddo S. mTOR regulates tau phosphorylation and degradation: implications for Alzheimer's disease and other tauopathies. *Aging Cell*. 2013 Jun;12(3):370-80. doi: 10.1111/acer.12057.
- [14] Kurlowicz L, Wallace M. The Mini Mental State Examination (MMSE). Try This: Best Practices in Nursing Care to Older Adults, in [www.hartfordign.org](http://www.hartfordign.org), 1999, 3(1) : 1-2.
- [15] Ismail Z, Rajji TK, Shulman KI. Brief cognitive screening instruments: an update. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb;25(2):111-20. doi: 10.1002/gps.2306.

- [16] Martínez-Arán A, Solé P, Salamero M, de Azpiazu P, Tomás S, Marín R. Clock drawing test: qualitative and quantitative evaluation methods. *Rev Neurol*. 1998 Jul;27(155):55-9.
- [17] Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Cerebrospinal fluid proteomics and protein biomarkers in frontotemporal lobar degeneration: Current status and future perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec 17. pii: S1570-9639(14)00326-4. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.12.010.
- [18] Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal lobar degeneration: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2010 May;24(5):375-98. doi: 10.2165/11533100-000000000-00000.
- [19] McGinnis SM. Neuroimaging in neurodegenerative dementias. *Semin Neurol*. 2012 Sep;32(4):347-60. doi: 10.1055/s-0032-1331808.
- [20] Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 May;82(5):476-86. doi: 10.1136/jnnp.2010.212225.
- [21] Tsai RM, Boxer AL. Treatment of frontotemporal dementia. *Curr Treat Options Neurol*. 2014 Nov;16(11):319. doi: 10.1007/s11940-014-0319-0.
- [22] neuronup.com [Internet] Parálisis Supranuclear Progresiva: evidencias clínicas y perfil neuropsicológico. <https://www.neuronup.com/blog/wp-content/uploads/2012/05/PSP-NeuronUP.pdf>
- [23] Caroppo P, Le Ber I, Clot F, Rivaud-Péchéux S, Camuzat A, De Septenville A, et al. DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. *JAMA Neurol*. 2014 Feb;71(2):208-15. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5100.
- [24] Chang AY, Weirich E. Trial of Zolpidem, Eszopiclone, and Other GABA Agonists in a Patient with Progressive Supranuclear Palsy. *Case Rep Med*. 2014;2014:107064. doi: 10.1155/2014/107064.
- [25] Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurol*. 2009 Mar;8(3):270-9. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70042-0.
- [26] Dickson DW, Kouri N, Murray ME, Josephs KA. Neuropathology of frontotemporal lobar degeneration-tau (FTLD-tau). *J Mol Neurosci*. 2011 Nov;45(3):384-9. doi: 10.1007/s12031-011-9589-0.
- [27] Stamelou M, Hoeglenger GU. Atypical parkinsonism: an update. *Curr Opin Neurol*. 2013 Aug;26(4):401-5. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283632da6.
- [28] Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1552-65.
- [29] Kurata T, Kametaka S, Ohta Y, Morimoto N, Deguchi S, Deguchi K, et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. *Intern Med*. 2011;50(22):2775-81.
- [30] Williams DR, Litvan I. Parkinsonian syndromes. *Continuum (Minneapolis)*. 2013 Oct;19(5 Movement Disorders):1189-212. doi: 10.1212/01.CON.0000436152.24038.e0.

[31] Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007 Jul;114(1):5-22. Epub 2007 Jun 20.

[32] Chiu WZ, Kaat LD, Seelaar H, Rosso SM, Boon AJ, Kamphorst W, van Swieten JC. Survival in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Apr;81(4):441-5. doi: 10.1136/jnnp.2009.195719.

## **ANEXO I**

[11] Wang JZ, Xia YY, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2013;33 Suppl 1:S123-39.

Table 2  
Tau phosphorylation sites catalyzed by various kinases

Groups	Enzyme	Phosphorylation sites	Ref No
AGC	PKA	Ser-195 Ser-198 Ser-199 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Ser-214 Thr-217 Thr-231 Ser-235 Ser-258 Ser-262 Ser-324 Ser-356 Ser-409 Ser-412 Ser-413 Ser-416 Ser-422 Ser-435	[15, 177–179]
	PKB/Akt	Thr-212 Ser-214	[180, 181]
	PKC	Ser-258 Ser-293 Ser-324 Ser-352	[182]
	PKN	Ser-214 Ser-258 Ser-320 Ser-352	[183]
	RSK	Thr-212 Ser-214	[183]
	MSK1	Ser-214 Ser-262 Ser-305	[184]
	SGK1	Ser-214	[184]
	p70S6K	Thr-212 Ser-214 Ser-262	[184, 185]
	ROCK	Thr-245 Ser-262 Thr-377 Ser-409	[186]
	p110 kinase	Ser-262	[187]
	CaMK II	Ser-214 Thr-217 Thr-231 Ser-235 Ser-262 Ser-396 Ser-404	[15, 188, 189]
CAMK	AMPK	Thr-231 Ser-262 Ser-396 Ser-404	[190, 191]
	BRSK	Ser-262	[192]
	MARK	Ser-262 Ser-320 Ser-324 Ser-356 Thr-17 Thr-95 Ser-113 Ser-131 Thr-149 Thr-169 Ser-184 Ser-198 Ser-208 Ser-214 Ser-237 Ser-238	[180]
	CK1	Ser-241 Ser-258 Ser-262 Thr-263 Ser-285 Ser-289 Ser-305 Ser-341 Ser-352 Ser-356 Thr-361 Thr-373	[176, 193]
CKI	TTBK 1/2	Thr-386 Ser-412 Ser-416 Ser-433 Ser-435	
	CDK5	Ser-198 Ser-199 Ser-202 Ser-208 Ser-210 Ser-422 Thr-181 Ser-199 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Ser-214 Thr-217 Thr-231 Ser-235 Ser-396 Ser-404	[194, 195] [166, 196]
CMGC	ERK1/2	Ser-46 Thr-50 Thr-153 Thr-181 Ser-199 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Thr-217 Ser-235 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[197]
	JNK	Thr-181 Ser-199 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Thr-217 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[198, 199]
	CDC2	Thr-153 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Thr-231 Ser-235 Ser-404	[197, 200]
	GSK-3β	Ser-46 Thr-50 Thr-181 Ser-184 Ser-199 Ser-202 Thr-205 Thr-212 Ser-214 Thr-217 Thr-231	[20, 196, 201, 202]
	DYRK1A	Thr181 Ser-199 Ser-202 Thr205 Thr212 Thr217 Thr231 Ser-396 Ser-400 Ser-404 Ser-422	[203]
Other	SAPK	Thr50 Thr69 Thr153 Thr-181 Ser-199 Ser202 Thr205 Thr-212 Thr-217 Ser235 Ser-396 Ser404 Ser422	[199, 204, 205]
	CK2	Thr-39 Ser-199 Ser-396 Ser-400	[176]

Abbreviations: AGC, Containing PKA, PKG, PKC families; CAMK, Calcium/calmodulin-dependent protein kinase; CK1, Casein kinase 1; CMGC, Containing CDK, MAPK, GSK-3, CLK families; TK, Tyrosine kinase; PKA, Protein kinase A; PKB, Protein kinase B; PKC, Protein kinase C; PKN, Protein kinase N; RSK, Ribosomal protein S6 kinase; MSK, Mitogen- and stress-activated protein kinase; SGK, Serum- and glucocorticoid-regulated kinase; p70S6K, S6 ribosomal protein kinase; ROCK, Rho-associated, coiled-coil-containing kinase; p110 kinase, A 110 kd microtubule affinity-regulating kinase; AMPK, Adenosine monophosphate-activated protein kinase; BRSK, Brain-selective kinase; MARK, Microtubule-associated protein/microtubule affinity-regulating kinase; TTBK, Tau-tubulin kinase; CDK, Cyclin-dependent kinase; ERK, Extracellular signal-regulated kinase; JNK, c-Jun NH<sub>2</sub>-terminal kinase; CDC, Cyclin-dependent kinase; GSK-3β, Glycogen synthase kinase-3β; DYRK, Dual-specificity tyrosine phosphorylation-regulated kinase; SAPK, Stress-activated protein kinase.

## **ANEXO II**

[11] Wang JZ, Xia YY, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Abnormal hyperphosphorylation of tau: sites, regulation and molecular mechanism of neurofibrillary degeneration. *J Alzheimers Dis.* 2013;33 Suppl 1:S123-39.

Table 3  
Tau sites dephosphorylated by different Ser/Thr protein phosphatases

Enzyme	Tau dephosphorylation sites	Ref No
PP1	Ser-198 Ser-199 Ser-202 Thr-212 Thr-217 Ser-262 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[41, 206, 207]
PP2A	Ser-46 Ser-198 Ser-199 Ser-202 Ser-205 Thr-217 Thr-231 Ser-262 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[39, 41, 206–209]
PP2B	Ser-46 Thr-181 Ser-199 Ser-202 Thr-217 Ser-235 Ser-262 Ser-356 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[40, 206, 210–212]
PP5	Ser-198 Ser-199 Ser-202 Thr-231 Ser-235 Ser-262 Ser-356 Ser-396 Ser-404 Ser-422	[213, 214]



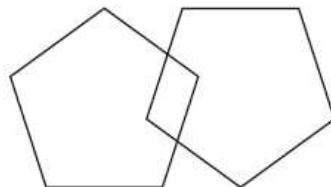
**ANEXO III**

[14] Kurlowicz L, Wallace M. The Mini Mental State Examination (MMSE). Try This: Best Practices in Nursing Care to Older Adults, in www.hartfordign.org, 1999, 3(1) : 1-2.

**The Mini-Mental State Exam**

Patient \_\_\_\_\_ Examiner \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_

Maximum	Score	
5	( )	<b>Orientation</b>
5	( )	What is the (year) (season) (date) (day) (month)? Where are we (state) (country) (town) (hospital) (floor)?
3	( )	<b>Registration</b> Name 3 objects: 1 second to say each. Then ask the patient all 3 after you have said them. Give 1 point for each correct answer. Then repeat them until he/she learns all 3. Count trials and record. Trials _____
5	( )	<b>Attention and Calculation</b> Serial 7's. 1 point for each correct answer. Stop after 5 answers. Alternatively spell "world" backward.
3	( )	<b>Recall</b> Ask for the 3 objects repeated above. Give 1 point for each correct answer.
2	( )	<b>Language</b> Name a pencil and watch.
1	( )	Repeat the following "No ifs, ands, or buts"
3	( )	Follow a 3-stage command: "Take a paper in your hand, fold it in half, and put it on the floor."
1	( )	Read and obey the following: CLOSE YOUR EYES
1	( )	Write a sentence.
1	( )	Copy the design shown.



\_\_\_\_\_ Total Score  
ASSESS level of consciousness along a continuum \_\_\_\_\_  
Alert Drowsy Stupor Coma

"MINI-MENTAL STATE." A PRACTICAL METHOD FOR GRADING THE COGNITIVE STATE OF PATIENTS FOR THE CLINICIAN. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3): 189-198, 1975. Used by permission.

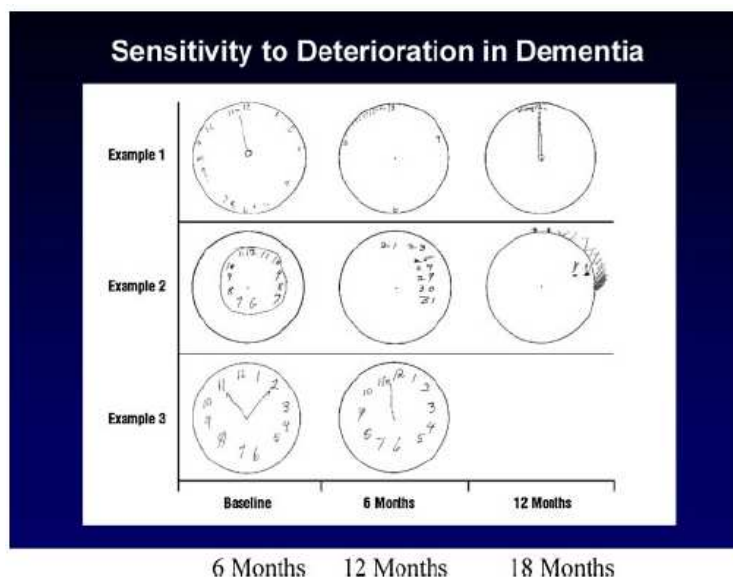
## **ANEXO IV**

El test del dibujo del reloj se utilizó en un principio para la evaluación de apraxias constructivas y agnosias visuoespaciales (lóbulos parietal y occipital) y posteriormente para el diagnóstico de la demencia (Shulman, 2000) [15, 16].

El dibujo del reloj es una tarea compleja puesto que requiere dibujar un círculo, los doce dígitos correspondientes a las horas y las dos agujas que representan un tiempo dado; por lo tanto, están implicadas varias funciones cognitivas: habilidad visoespacial, comprensión del lenguaje, planificación, memoria visual, ejecución motora, abstracción, concentración... [15, 16]

Las instrucciones que se le dan al paciente son las siguientes: "Dibuje la esfera de un reloj, coloque todos los números y sitúe las agujas a las once y diez". Esta instrucción configura la condición "orden" y requiere una abstracción de la información semántica necesaria mientras que se inhibe la tendencia a atender exclusivamente a aspectos perceptivos del estímulo. En consecuencia, el sujeto ha de recuperar de su memoria la imagen visoespacial apropiada y mientras ejecuta el dibujo necesita planificación mental y habilidades visoconstructivas. Por otra parte, en la condición de "copia", el paciente posee un modelo para guiar la realización del dibujo, por lo que debe atender a la naturaleza visoespacial del estímulo y a la ejecución del dibujo de manera organizada y planificada [15, 16].

Hay varios sistemas de puntuación para valorar los resultados del test pero se utiliza un sistema simple de 4 puntos en el cual 0 puntos implica un reloj perfecto, 1 punto implica leve, 2 puntos moderada y 3 puntos severa deficiencia. A pesar de todos los sistemas de puntuación descritos en la literatura, en la práctica clínica diaria solo se valora si el reloj es normal o anormal y su evolución en el tiempo [15].



## ANEXO V

[17] Oeckl P, Steinacker P, Feneberg E, Otto M. Cerebrospinal fluid proteomics and protein biomarkers in frontotemporal lobar degeneration: Current status and future perspectives. *Biochim Biophys Acta*. 2014 Dec 17. pii: S1570-9639(14)00326-4. doi: 10.1016/j.bbapap.2014.12.010.

**Table 1**  
Reported differences of inflammation-related proteins and peptides in CSF (↑ increased, ↓ decreased, ↔ no difference).

Protein/peptide	CSF concentration differences in neurodegenerative diseases
<i>Pro-inflammatory cytokines</i>	
TNFA	FTD vs. con ↑ [110] FTD vs. con, AD ↔ [125]
TNFB	FTD vs. con ↑ [110]
MCP-1	FTLD vs. con ↑ [126] FTD vs. con ↑ [108] FTD vs. con, AD ↔ [125] bvFTD vs. PNFA, SD ↔ [108] PNFA vs. SD ↔ [108]
MIP-1α	FTD vs. con, AD ↔ [125]
IL-6	FTD vs. con, AD ↔ [109]
IL-8	FTD vs. con ↑ [108] bvFTD vs. PNFA, SD ↔ [108] PNFA vs. SD ↔ [108]
IL-11	FTD vs. con ↑ [109] FTD vs. AD ↔ [109]
IL-12	FTD vs. con ↓ [127] FTD vs. AD ↔ [127]
IL-15	FTD vs. AD, PD, ALS ↑ [112]
IL-17	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↓ [116]
IL-23	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↓ [116]
IP-10	FTD vs. con ↔ [108] bvFTD vs. PNFA, SD ↔ [108] PNFA vs. SD ↔ [108]
<i>Anti-inflammatory cytokines</i>	
TGFβ1	FTD vs. con, AD ↔ [125]
<i>Others</i>	
C3a des-Arg	FTD vs. AD ↔ [12]
C4d	PSP vs. con ↑ [114] PSP vs. PD ↑ [114]
Eotaxin-3	FTLD-TDP vs. AD ↑ [113] FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
Fas	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
GFAP	CBS vs. con, MSA, PD, PSP ↔ [72] PSP vs. con ↔ [72,128] PSP vs. MSA, PD ↔ [72,74,128] fast FTD vs. slow FTD ↔ [13]
MDC	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
Osteopontin	FTD vs. con ↔ [111] FTD vs. AD ↓ [111]
sCD14	PSP vs. con, MSA, PD, CBS ↔ [115] CBS vs. con, MSA, PD ↔ [115]
TRAIL-R3	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
YKL-40	FTD vs. con, MCI, AD ↔ [56] PSP vs. con, MSA, CBS ↔ [115] CBS vs. con, MSA ↔ [115] CBS, PSP vs. PD ↑ [115]

AD: Alzheimer's disease, bvFTD: behavioral variant of frontotemporal dementia, CBS: corticobasal syndrome, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, con: control patients, DLB: dementia with Lewy bodies, FTD: frontotemporal dementia, FTLD: frontotemporal lobar degeneration, GFAP: glial fibrillary acidic protein, IL: interleukin, IP-10: interferon gamma-induced protein 10, MCI: mild cognitive impairment, MCP-1: monocyte chemoattractant protein 1, MDC: macrophage-derived chemokine, MIP-1α: macrophage inflammatory protein-1α, MSA: multiple system atrophy, PD: Parkinson's disease, PNFA: progressive non-fluent aphasia, PSP: progressive supranuclear palsy, sCD14: soluble CD14, SD: semantic dementia, TGFβ1: transforming growth factor β1, TNF: tumor necrosis factor, TRAIL-R3: TNF-related apoptosis-inducing ligand-receptor 3.

**Table 2**

Reported differences of growth factors and neuropeptides in CSF (↑ increased, ↓ decreased, ↔ no difference).

Protein/peptide	CSF concentration differences in neurodegenerative diseases
<i>Growth factors</i>	
HGF	FTD vs. con, AD ↔ [125] FTLD-Tau vs. AD ↓ [113] PSP vs. con ↑ [117] PSP vs. PD ↔ [117]
NGF	FTD vs. con, AD ↔ [125]
BDNF	FTD vs. con, AD ↔ [125]
Neuromodulin (GAP-43)	FTD vs. con ↔ [59,129] FTD vs. VAD ↔ [59] FTD vs. AD ↓ [59] FTD vs. AD ↔ [129]
GDNF	FTD vs. con, AD ↔ [125]
VEGF	FTD vs. con, AD ↔ [125]
FGF-2	FTD vs. con ↔ [125]
<i>Neuropeptides</i>	
ACTH	FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
AgRP	FTLD-TDP vs. AD, FTLD-Tau ↑ [113,116]
DSIP	FTD vs. con ↔ [130]
MERGL	PSP vs. control ↓ [131] PSP vs. HD ↔ [131]
Proenkephalin A	FTD vs. con, AD, VAD, DLB ↔ [132]
Protachykinin A	FTD vs. con, AD, VAD, DLB ↔ [132]
proSAAS	bvFTD vs. con ↓ [16]
Vasostatin 2	FTD vs. AD ↔ [12]
Prostaglandin D2 synthase (β-trace protein)	FTD vs. con, VAD ↔ [133] FTD vs. con ↓ [48] FTD vs. AD ↔ [48,133]
ADH	FTD vs. con ↓ [130]
CRH	FTD vs. con ↓ [130]
Galanin	PSP vs. con ↔ [134]
Neuropeptide Y	FTD vs. con ↔ [130,135] FTD vs. AD ↔ [135] PSP vs. con ↔ [134]
Truncated VGF	FTD vs. con ↓ [14]
VGF peptide	FTD vs. AD ↔ [12]
NSE	FTD vs. con, MCI, LBD ↔ [136] FTD vs. AD ↓ [136]
Orexin A	PSP vs. DLB, CBS ↔ [137] CBS vs. DLB ↔ [137] PSP, CBS vs. PD ↓ [137]
Reelin	FTD vs. con, AD, PD, PSP ↔ [119] PSP vs. con, AD, PD ↔ [119]
Reelin, 180 kDa fragment	FTD vs. con ↑ [118,119] FTD vs. AD, PD, PSP ↔ [118,119] PSP vs. con, AD ↑ [119] PSP vs. PD ↔ [119]
Reelin, 310 kDa fragment	FTD vs. con, AD, PD, PSP ↔ [119] PSP vs. con, AD, PD ↔ [119]
S100B	FTD vs. con ↑ [120,122] FTD vs. AD ↔ [120,122] FTLD-TDP vs. FTLD-Tau ↑ [116]
Somatostatin	PPA vs. con ↑ [121] FTD vs. con ↓ [130,138] FTD vs. AD ↔ [138]

AD: Alzheimer's disease, ADH: antidiuretic hormone, AgRP: agouti-related peptide, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, bvFTD: behavioral variant of frontotemporal dementia, CBS: corticobasal syndrome, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, con: control patients, CRH: corticotropin releasing hormone, DLB: dementia with Lewy bodies, DSIP: delta sleep inducing peptide, FGF-2: fibroblast growth factor 2, FTD: frontotemporal dementia, FTLD: frontotemporal lobar degeneration, GDNF: glial cell-line-derived neurotrophic factor, HD: Huntington's disease, HGF: hepatocyte growth factor, MCI: mild cognitive impairment, MERGL: Met-enkephalin-Arg-Gly-Leu, MSA: multiple system atrophy, NGF: nerve growth factor, NSE: neuron-specific enolase, PD: Parkinson's disease, PDD: PD dementia, PNFA: progressive non-fluent aphasia, PSP: progressive supranuclear palsy, SD: semantic dementia, VAD: vascular dementia VEGF: vascular endothelial growth factor A.

**Table 3**  
Reported differences of other proteins and peptides in CSF (↑ increased, ↓ decreased, ↔ no difference).

Protein/peptide	CSF concentration differences in neurodegenerative diseases
12.3 kDa protein	FTD vs. AD ↔ [12]
14.9 kDa protein	FTD vs. AD ↔ [12]
3.5 kDa protein	FTD vs. AD ↓ [12]
3.8 kDa protein	FTD vs. AD ↑ [12]
40 kDa protein	FTD vs. con ↑ [14]
5.1 kDa protein	FTD vs. con ↓ [14]
5.3 kDa protein	FTD vs. con ↓ [14]
5.7 kDa protein	FTD vs. AD ↑ [12]
59 kDa protein	FTD vs. con ↑ [14]
6.3 kDa protein	FTD vs. con ↓ [14]
6.4 kDa protein	fast FTD vs. slow FTD ↓ [13]
63 kDa protein	FTD vs. con ↑ [14]
7.2 kDa protein	FTD vs. AD ↑ [12]
Chromogranin A peptide	FTD vs. AD ↑ [12]
Haptoglobin	bvFTD vs. con ↓ [16]
Integral membrane protein 2B (C-term. fragment)	FTD vs. AD ↔ [12]
Pancreatic ribonuclease	FTD vs. AD ↔ [12]
PEDF	bvFTD vs. con ↓ [16]
Pro ApoA1	FTD vs. con ↑ [17]
RBP	FTD vs. con ↑ [17]
	bvFTD vs. con ↓ [16]
Serum amyloid P	FTD vs. con, AD ↔ [57]
Total ERK	FTD vs. MCI, AD ↔ [139]
Erythropoietin	FTD vs. con, AD, VAD ↔ [140]
Kallikrein 6	FTD vs. con ↓ [141]
	FTD vs. AD ↔ [141]
Kallikrein 7	FTD vs. con, AD ↓ [141]
Kallikrein 10	FTD vs. con ↔ [141]
	FTD vs. AD ↓ [141]
SORL1	FTD vs. con ↔ [142]
	FTD vs. AD ↓ [142]
	FTD vs. MCI, AD ↔ [58]
LRG	PSP vs. con, AD ↑ [143]
	PSP vs. PDD, DLB ↔ [143]
Procalcitonin	FTD vs. con ↑ [144]
	FTD vs. AD, VAD, DLB ↔ [144]
Prostate-specific antigen	FTD vs. con, MCI, AD ↔ [145]
Secretogranin 1 fragment 1	PSP vs. con, PD, MSA, CBS ↔ [15]
	CBS vs. con, PD, MSA ↔ [15]
Secretogranin 1 fragment 2	PSP vs. con, PD, MSA, CBS ↔ [15]
	CBS vs. con ↓ [15]
	CBS vs. PD, MSA ↔ [15]
Thymosin β4	FTD vs. con, CJD ↓ [146]
	FTD vs. AD ↔ [146]
Transthyretin	FTD vs. con ↑ [14,17]
	FTD vs. con ↔ [48,52]
	FTD vs. AD ↑ [48,52]
	FTD vs. DLB ↔ [52]
Cysteinylated transthyretin	FTD vs. con ↑ [14]
Nephrilysin	FTD vs. con ↔ [147]
	FTD vs. AD ↓ [147]
Cystatin C	FTD vs. con ↔ [133]
	FTD vs. con ↓ [48]
	FTD vs. AD ↑ [12]
	FTD vs. AD ↔ [48,133]
	FTD vs. VAD ↔ [133]
Cystatin C (truncated)	FTD vs. con ↓ [14]
	FTD vs. AD ↓ [12]
Neural thread protein	PSP vs. con ↔ [148]
	PSP vs. PD ↔ [148]
β2-microglobulin	FTD vs. con ↓ [17]
	FTD vs. con, AD, VAD ↔ [133]
	PSP vs. PD ↑ [15]
	PSP vs. con, MSA, CBS ↔ [15]
	CBS vs. con, PD, MSA ↔ [15]
α1-antitrypsin	FTD vs. con ↔ [48]
	FTD vs. AD ↑ [48]

AD: Alzheimer's disease, bvFTD: behavioral variant of frontotemporal dementia, CBS: corticobasal syndrome, CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, con: control patients, DLB: dementia with Lewy bodies, ERK: extracellular signal-regulated kinase, FTD: frontotemporal dementia, FTLD: frontotemporal lobar degeneration, LRG: leucine-rich α2-glycoprotein, MCI: mild cognitive impairment, MSA: multiple system atrophy, PD: Parkinson's disease, PDD: PD dementia, PEDF: pigment-epithelium derived factor, PNFA: progressive non-fluent aphasia, PSP: progressive supranuclear palsy, RBP: retinol-binding protein, SD: semantic dementia, SORL1: sortilin-related receptor, VAD: vascular dementia.

## ANEXO VI

[28] Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2007 Jun;130(Pt 6):1552-65.

### Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)

**Table 2** The progressive supranuclear palsy rating scale with comments and instructions

Item name and score definitions	Comments, instructions
<b>I. History</b>	
<b>1. Withdrawal</b>	
0 None	• Relative to baseline personality
1 Follows conversation in a group, may respond spontaneously, but rarely if ever initiates exchanges	• Consider lack of conversation due to dementia or bradyphrenia as 'withdrawal'
2 Rarely or never follows conversation in a group	
<b>2. Irritability</b>	
0 No increase in irritability	• Relative to baseline personality
1 Increased, but not interfering with family interactions	• Ask if patient shouts or loses temper easily
2 Interfering with family interactions	
<b>3. Dysphagia for solids</b>	
0 Normal; no difficulty with full range of food textures	• Ignore difficulty related to overloading mouth
1 Tough foods must be cut up into small pieces	• If certain foods like bread crusts or leafy vegetables must be avoided, but meats OK, score '2'
2 Requires soft solid diet	
3 Requires pureed or liquid diet	
4 Tube feeding required for some or all feeding	
<b>4. Using knife and fork, buttoning clothes, washing hands and face</b>	
0 Normal	• Rate the worst of the 3
1 Somewhat slow but no help required	• If difficulty is related to downgaze, score as if it were purely motor
2 Extremely slow; or occasional help needed	
3 Considerable help needed but can do some things alone	
4 Requires total assistance	
<b>5. Falls</b>	
0 None in the past year	• Average frequency if patient attempted to walk unaided
1 <1 per month; gait may otherwise be normal	• Assume no access to walking aids
2 1–4 per month	• Ignore near-falls
3 5–30 per month	
4 >30 per month (or chairbound)	
<b>6. Urinary incontinence</b>	
0 None or a few drops less than daily	• If daytime pad used as precaution but no recent wetting, score '3'
1 A few drops staining clothes daily	
2 Large amounts, but only when asleep; no pad required during day	
3 Occasional large amounts in daytime; pad required	
4 Consistent, requiring diaper or catheter awake and asleep	
<b>7. Sleep difficulty</b>	
0 Neither 1° nor 2° insomnia	• 1° insomnia is difficulty falling asleep
1 Either 1° or 2° insomnia; averages ≥5 h sleep nightly	• 2° is difficulty remaining asleep
2 Both 1° and 2° insomnia; averages ≥5 h sleep nightly	• Ignore trips to bathroom after which pt. returns to sleep easily
3 Either 1° or 2° insomnia; averages <5 h sleep nightly	
4 Both 1° and 2° insomnia; averages <5 h sleep nightly	
<b>II. Mentation</b>	
Items 8–11 use this scale:	
0 Clearly absent	• Estimate the degree to which each deficit would interfere with performance of daily cognitive tasks
1 Equivocal or minimal	
2 Clearly present, but does not interfere with activities of daily living (ADL)	
3 Interferes mildly with ADL	
4 Interferes markedly with ADL	
<b>8. Disorientation</b>	• Use MMSE items 1–10 or history to estimate interference in ADLs
<b>9. Bradyphrenia</b>	• If delayed responses prompt the caregiver to answer for the patient or limit your ability to interview patient, rate at least a '3'
<b>10. Emotional incontinence</b>	• If there is a history of inappropriate laughing or crying but none at the time of the examination, rate a '1' or '2', depending on its frequency

(continued)

**Table 2** Continued

Item name and score definitions	Comments, instructions
II. Grasping/imitative/utilizing behaviour	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If none is displayed spontaneously (e.g. grabbing your coat or arm, or the wheelchair arm), ask patient to rest hands on thighs, palms up. Hold your hands 5–10 cm above his and say nothing.</li> <li>• If he grabs them, rate a 3</li> <li>• If he only imitates your actions during the exam, rate a 2</li> </ul>
III. Bulbar	
I2. Dysarthria	
0 None 1 Minimal; all or nearly all words easily comprehensible 2 Definite, moderate; most words comprehensible 3 Severe; may be fluent but most words incomprehensible 4 Mute; or a few poorly comprehensible words	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ignore palilalia and dysphonia</li> <li>• 'Comprehensible' means to examiner, not caregiver</li> <li>• If generally silent but can be coaxed to speak a few words, rate a '4' no matter how clear those words may be</li> </ul>
I3. Dysphagia	
0 None 1 Single sips, or fluid pools in mouth or pharynx, but no choking/coughing  2 Occasionally coughs to clear fluid; no frank aspiration 3 Frequently coughs to clear fluid; may aspirate slightly; may expectorate frequently rather than swallow secretions 4 Requires artificial measures (oral suctioning, tracheostomy or feeding gastrostomy) to avoid aspiration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Give 30–50 cc of water in a cup, if safe</li> <li>• Do not give water if secretions are audible with breathing, if there is a history of frequent aspiration or if caregiver is apprehensive</li> <li>• 1 cough rates '2', multiple coughs '3'</li> </ul>
IV. Ocular motor	
Items I4–I6 use this scale:	
0 Saccades not slow or hypometric; 86–100% of normal excursion 1 Saccades slow or hypometric; 86–100% of normal excursion 2 51–85% of normal excursion 3 16–50% of normal excursion 4 15% of normal excursion or worse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Use a stationary target and a verbal command</li> <li>• If improves with repetition, use the initial (i.e. worst) result</li> <li>• May hold lids to observe downward saccades</li> <li>• Normal range of gaze is 50° in each direction</li> <li>• Ignore square-wave jerks</li> </ul>
I4. Voluntary upward command movement	
I5. Voluntary downward command movement	
I6. Voluntary left and right command movement	
I7. Eyelid dysfunction	
0 None 1 Blink rate decreased (<15/min) but no other abnormality 2 Mild inhibition of opening or closing or mild blepharospasm; no visual disability 3 Moderate lid-opening inhibition or blepharospasm causing partial visual disability 4 Functional blindness or near-blindness because of involuntary eyelid closure	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recruitment of frontalis muscle rates at least '2'.</li> <li>• Isolated difficulty closing lids on command rates at least '2'</li> </ul>
V. Limb motor	
I8. Limb rigidity	
0 Absent 1 Slight or detectable only on activation 2 Definitely abnormal, but full range of motion possible 3 Only partial range of motion possible 4 Little or no passive motion possible	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate the worst of the four limbs</li> <li>• Count flexion contracture in advanced pts as dystonia, not rigidity</li> </ul>
I9. Limb dystonia	
0 Absent 1 Subtle or present only when activated by other movement 2 Obvious but not continuous 3 Continuous but not disabling 4 Continuous and disabling	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate the worst of the four limbs</li> <li>• When subtle, may be evident only with activating tasks such as sustention task or tapping by other limbs</li> </ul>

(continued)

**Table 2** Continued

Item name and score definitions	Comments, instructions
<p>20. Finger tapping</p> <p>0 Normal (&gt;14 taps/5s with maximal amplitude)</p> <p>1 Impaired (6–14 taps/5s or moderate loss of amplitude)</p> <p>2 Barely able to perform (0–5 taps/5s or severe loss of amplitude)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If asymmetric, rate worse side</li> </ul>
<p>21. Toe tapping</p> <p>0 Normal (&gt;14 taps/5s with maximal amplitude)</p> <p>1 Impaired (6–14 taps/5s or moderate loss of amplitude)</p> <p>2 Barely able to perform (0–5 taps/5s or severe loss of amplitude)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If asymmetric, rate worse side</li> </ul>
<p>22. Apraxia of hand movement</p> <p>0 Absent</p> <p>1 Present, not impairing most functions</p> <p>2 Impairing most functions</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Test for ideomotor apraxia</li> <li>• Two tasks with each hand (e.g. salute, throw ball, hitchhike, V-for-victory)</li> </ul>
<p>23. Tremor in any part</p> <p>0 Absent</p> <p>1 Present, not impairing most functions</p> <p>2 Impairing most functions</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upper extremities extended</li> <li>• Finger-to-nose with each hand</li> </ul>
<p>VI. Gait and midline</p>	
<p>24. Neck rigidity or dystonia</p> <p>0 Absent</p> <p>1 Slight or detectable only when activated by other movement</p> <p>2 Definitely abnormal, but full range of motion possible</p> <p>3 Only partial range of motion possible</p> <p>4 Little or no passive motion possible</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate the resistance to passive antero-posterior rotation</li> <li>• Ignore spontaneous posture (kyphosis, dystonic rotation, retrocollis)</li> </ul>
<p>25. Arising from chair</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Slow but arises on first attempt</p> <p>2 Requires more than one attempt, but arises without using hands</p> <p>3 Requires use of hands</p> <p>4 Unable to arise without assistance</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If patient must use hands, do not allow hands to contact arms of the chair</li> <li>• If cane needed, to arise, rate '4'</li> <li>• If patient can arise unassisted but falls forward ('rocket sign'), rate '4'</li> </ul>
<p>26. Gait</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Slightly wide-based or irregular or slight pulsion on turns</p> <p>2 Must walk slowly or occasionally use walls or helper to avoid falling, especially on turns</p> <p>3 Must use assistance all or almost all the time</p> <p>4 Unable to walk, even with walker; may be able to transfer</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If patient staggers across room, using wall or furniture when possible, rate '3'</li> </ul>
<p>27. Postural stability</p> <p>0 Normal (shifts neither foot or one foot)</p> <p>1 Must shift each foot at least once but recovers unaided</p> <p>2 Shifts feet and must be caught by examiner</p> <p>3 Unable to shift feet; must be caught, but does not require assistance to stand still</p> <p>4 Tends to fall without a pull; requires assistance to stand still</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If pt. can remain standing unassisted, pull backward by shoulders and be ready to catch him/her</li> <li>• Pull should be hard enough to make normal adult take one step back to retain balance</li> </ul>
<p>28. Sitting down</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Slightly stiff or awkward</p> <p>2 Easily positions self before chair, but descent into chair is uncontrolled</p> <p>3 Has difficulty finding chair behind him/her and descent is uncontrolled</p> <p>4 Unable to test because of severe postural instability</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• May use hands to touch seat of chair, but not arms or back of chair</li> </ul>



## ANEXO VII

[29] Kurata T, Kametaka S, Ohta Y, Morimoto N, Deguchi S, Deguchi K, et al. PSP as distinguished from CBD, MSA-P and PD by clinical and imaging differences at an early stage. Intern Med. 2011;50(22):2775-81.

**Table 2.** Comparison of Brain MRI Findings and <sup>123</sup>I-MIBG H/M Ratio between PSP, CBD, MSA-P and PD Patients

Disease	Tauopathy			Synucleinopathy					
	PSP	CBD	MSA-P	PD (n= 113)					
				Yahr 1	Yahr 2	Yahr 3	Yahr 4	Yahr 5	
Number of patients	55	15	16	7	25	52	27	2	
Age	72.3 ± 5.6	70.1 ± 6.4	64.4 ± 7.2	62.3 ± 11.1	60.5 ± 13.9**	66.4 ± 12.9	70.2 ± 9.6	79.0 ± 7.1	
Period from onset to the first hospital visit	5.3 ± 3.7	2.2 ± 0.8	1.8 ± 1.3	1.9 ± 1.1	3.6 ± 2.3	7.3 ± 6.5	10.1 ± 6.2**	4.0	
Atrophy in MRI	midbrain tegmentum	60%	4%	4%	0%	0%	1%	3%	0%
	frontal lobe	55%	64%	4%	0%	6.2%	16%	27%	50%
<sup>123</sup> I-MIBG H/M ratio	Early phase	2.3 ± 0.5	2.2 ± 0.1	2.1 ± 0.5	2.1 ± 0.6	1.8 ± 0.5**	1.7 ± 0.4**	1.7 ± 0.3**	1.7 ± 0.8
	Delayed phase	2.3 ± 0.8	2.3 ± 0.5	2.1 ± 0.6	2.1 ± 0.7	1.6 ± 0.7**	1.5 ± 0.4**	1.4 ± 0.4**	1.5 ± 0.6

\* p<0.05 significant difference compared with PSP patients

\*\* p<0.01 significant difference compared with PSP patients