

Demencia frontotemporal

DOVAL, O.* y GAVIRIA, M.**

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Caracas. Venezuela. Grupo Médico HUMANA. Caracas. Venezuela. Neuropsychiatric Research Fellow. University of Illinois at Chicago. ** Director Neuropsychiatric Division. Department of Psychiatry. University of Illinois at Chicago.

Frontotemporal dementia

Resumen

Definida hace apenas una década, la Demencia Frontotemporal surge como una nueva entidad, que redimensiona la clásica Enfermedad de Pick, como parte de un extenso síndrome de importante e insospechada prevalencia: que incluye a todos aquellos procesos degenerativos primarios que se inician en las porciones anteriores del cerebro, clínicamente manifiestos por trastornos de conducta y personalidad, más que por alteraciones de carácter cognitivo. En el presente trabajo hacemos una revisión bibliográfica del tema, adentrándonos en las características clínicas, paraclínicas y neuropatológicas; además de reseñar las áreas aún susceptibles a ser desarrolladas.

Palabras clave: Demencia frontotemporal. Diagnóstico clínico. Neuropatología. Diagnóstico diferencial. Terapéutica.

Summary

Defined barely one decade ago, Frontotemporal Dementia emerges as a new clinical entity that reestablishes the classical Pick's disease as part of a extensive syndrome with important and unsuspected prevalence. Frontotemporal Dementia includes all primary degenerative processes starting in the anterior portions of the brain. This type of dementia is clinically characterized by behavior and personality disorders, more than cognitive alterations. In the present research we performed a bibliographic review of the subject including clinical characteristics, laboratory tests, and neuropathology. Furthermore we assessed areas that require further development.

Key words: Frontotemporal dementia. Clinical diagnosis. Neuropathology. Differential diagnosis. Therapeutic.

DEFINICIÓN

Trascurrió casi un siglo desde que Arnold Pick reportó en 1892 un tipo de demencia circunscrita al lóbulo frontal que producía trastornos del lenguaje y de la conducta, hasta que dos grupos de investigadores en Lund (Suecia) y Manchester (Gran Bretaña), casi de forma simultánea, comenzaron a publicar al final de la década de los ochenta, una serie de trabajos respecto a un tipo particular de demencia que compromete a los lóbulos frontales y a la porción anterior de los lóbulos temporales, de una prevalencia insospechada, y que podía ser definida como una entidad clínica particular.

El término Demencia Frontotemporal (DFT) es usado para significar todos aquellos procesos degenerativos primarios de la porción anterior del cerebro, caracterizados por el modo de presentación clínica, hallazgos en neuroimágenes y elementos histopatológicos; que resultan de especial importancia para la psiquiatría, por su tendencia a presentarse como trastornos de conducta y

personalidad; siendo una frecuente causa de demencia en las etapas media y tardía de la vida (1-4).

Nomenclatura

Ha sido denominada de diferentes formas a lo largo de estos últimos años, significando esto, más allá de un problema semántico, verdadera fuente de controversia entre los autores, por diversas implicaciones de carácter taxonómico. Así, en la literatura podrá encontrarse la relativa sinonimia de Enfermedad de Pick (EP), Gliosis Subcortical Progresiva (GSP) (5), Demencia Frontal del tipo No-Alzheimer (DFNA) (6), Demencia Frontal (DF) (2), Demencia Frontal sin histología distintiva (DFSHD) (7, 8), Complejo de Desinhibición-Demencia-Parkinsonismo-Amiotrofia (CDDPA) (9) y Demencia Hereditaria con Disfasia-Desinhibición (DHDD) (10). En consenso, los grupos de Lund y Manchester, decidieron nominarla DFT (11), siendo probablemente el término más extendido y aceptado; aunque actualmente, en búsqueda de mayor

claridad y precisión, la nomenclatura parece evolucionar hacia Degeneración Frontotemporal (DgFT) (12).

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque no hay duda que la Enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente, con una prevalencia estimada entre un 60 a un 80% de los casos de demencia (13, 14); se ha encontrado que muchos de los pacientes que anteriormente habían recibido el diagnóstico de EA, pueden ser actualmente incluidos dentro de los criterios de DFT (6, 7, 11, 15-19). Diferentes estudios han sugerido que puede constituir entre el 10 y el 20% de los casos de demencia que se inician durante el período presenil de la vida. Presentando tan sólo entre un 5 y 10% de este grupo, los cambios histológicos característicos de la EP (1, 2, 4, 6, 15).

Como fue mencionado, en la mayoría de los casos el inicio de la enfermedad ocurre en la etapa presenil de la vida, con un rango promedio de edad entre los 45 y 65 años, y una muy discreta preponderancia en la afección de varones. Existe mayor incidencia familiar que en otros tipos de demencia, descrita por algunos autores hasta en un 60% e incluso más de los casos (1, 2, 4, 12, 20-22).

ETIOLOGÍA

La mayoría de los estudios en esta área se han desarrollado en el campo genético. Resulta desconcertante la literatura a este respecto, con un espectro que va desde la propuesta de la DFT como una afección esporádica sin una fuerte historia familiar (23, 24); hasta autores que asumen de manera más categórica el origen genético del problema, proponiendo además a la DFT como apenas una expresión fenotípica de un grupo mayor de patologías con un mismo sustrato genotípico (12, 25). En informes recientes se documenta un riesgo hasta 3,5 veces mayor que la población general de padecer DFT, cuando se tienen familiares en primer grado con esta misma entidad (26).

El hallazgo más consistente en los diversos trabajos, es el vínculo al cromosoma 17 de algunos tipos de DFT que cursan con síntomas motores. Dicha relación parece comprometer específicamente al locus 17q21-22, segmento responsable de la síntesis de la proteína microtubular *tau* (9, 23, 25, 27-32). Recientemente se ha nominado este particular subgrupo como Demencia Frontotemporal con Parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (DFTP-17), heredada como entidad autosómica dominante (23), incluyéndose al mismo dentro de la interesante clasificación naciente de las taupatologías, caracterizadas por la presencia de inclusiones ricas en formas aberrantemente fosforiladas de esta proteína (12, 28).

En su origen, los estudios genéticos fueron realizados con cuadros clínicos de diferente nominación, con el elemento común de tener DFT entre sus manifestaciones patológicas: EP, DFT con Enfermedad de Neuronas Moto-

ra (DFT-ENM) (23, 24), CDDPA (9, 27), DHDD (10). Por otra parte, inclusiones o depósitos de tau pueden observarse también en patologías que típicamente cursan sin DFT como la Esclerosis Lateral Amiotrófica de Guam/Complejo Demencia-Parkinsonismo, Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), Degeneración Corticobasal (DCB); existiendo algunas publicaciones que reportan ocasional superposición clínica de estas afecciones con la DFT (25); lo que ha permitido hacer la inferencia de un origen genético común, con diferentes manifestaciones fenotípicas probablemente derivadas de mutaciones dentro del mismo segmento cromosómico (12, 23). En la misma línea, se ha descrito recientemente la asociación entre el cromosoma 19, específicamente el locus 19q13 y la Osteodisplasia Lipomembranosa Poliquística con Leucoencefalopatía Esclerosante; enfermedad hereditaria recesiva de escasa incidencia, caracterizada por quistes óseos sistémicos y DFT presenil progresiva, que ocasiona temprana muerte en las personas que la padecen (33).

No obstante los elementos clínicos e histológicos comunes entre la DFT y la enfermedad por priones (34), no se ha encontrado vínculo genético entre ambas entidades (35).

Otro hallazgo de inusitado interés, es el riesgo incrementado de padecer DFT ante la presencia del gen de la apolipoproteína E, siendo dicha proteína, como es bien sabido, un hallazgo propio de la EA (36, 37). Esta proposición resulta aún poco consistente, ya que hay autores que afirman exactamente lo contrario (38).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El inicio es insidioso, con progresiva afección de la conducta y deterioro de la personalidad, siendo estos los síntomas nucleares de la DFT.

Cambios de conducta, afecto y personalidad

Quizás lo más llamativo y de presentación precoz, es la tendencia a la desinhibición, con frecuente rompimiento de normas sociales, falta de tacto, pobre sentido común y capacidad de *insight*, impulsividad, ineficiencia e indiferencia ante las actividades laborales y del hogar, descuido del aseo y apariencia personal, y eventual agresividad (1, 15, 39). Puede así mismo observarse conducta de exploración y de utilización, tocando y tratando de usar todos los objetos que encuentran a su paso, así como conducta estereotipada y perseverativa (1, 20). Se presenta marcada inquietud con gran distractibilidad, o por el contrario tendencia a la inercia y akinesia (20). La incontinencia urinaria suele ser relativamente precoz (1). Una observación frecuente es el cambio en los hábitos alimenticios, con deseo de comer especialmente alimentos ricos en carbohidratos y disminución de la capacidad de saciedad, lo que conlleva frecuentemente a un incremento de peso. A esta caracte-

rística particular se la ha llamado «hiperoralidad». Los otros elementos usualmente observados en el síndrome de Klüver Bucy (conducta exploratoria con la boca e hipersexualidad), resultan menos frecuentes pero pueden llegar a verse (15, 40).

El afecto puede presentarse aplanado, con falta de espontaneidad, marcada apatía y poca capacidad empática para con familiares y amigos, en muchas oportunidades esto los lleva al aislamiento social. Por el contrario, puede presentarse euforia, con marcada e inapropiada jocosidad o humor pueril (1, 15, 39).

En general se describe una personalidad con gran tendencia al egocentrismo, indiferencia social, gran rigidez e inflexibilidad; y en muchas oportunidades actitudes y afecto infantil (1, 15, 39). Es frecuente observar signos clínicos de lo que Blumer y Benson originalmente denominaron como tipos de personalidad pseudopsicopática y pseudodepresiva del síndrome del lóbulo frontal (39, 41, 42). Como dato más curioso que frecuente, en un estudio de data reciente se reporta el desarrollo de cualidades artísticas de carácter plástico en pacientes con DFT (43, 44).

Clínicamente no puede separarse la EP del resto de los tipos de DFT, pudiendo sólo realizarse diagnóstico diferencial en los estudios histopatológicos (1, 6).

Síntomas y comorbilidad psiquiátrica

En numerosas publicaciones se han descrito síntomas de diversa naturaleza hasta en un 60% de los pacientes estudiados, entre ellos destacan: depresión mayor y otros cuadros con humor depresivo hasta en un 15% de los casos; euforia o humor maniforme en un 7%; episodios psicóticos entre un 5 y 7%; marcada hipocondriasis, incluso en oportunidades bizarra, en el 10% o más de los pacientes; TOC con obsesiones y compulsiones de inusual intensidad, siendo la más observada la conducta de verificación, presentes en un 6 a 39%, abuso de alcohol con mayor tendencia a accidentes, incremento de hábito tabáquico, etc. (2, 4, 15, 16, 45, 46). No obstante la elevada prevalencia, parece ser menos frecuente la sintomatología psiquiátrica en la DFT que en otros tipos de demencia como la EA (47-49).

Alteraciones cognitivas. Perfil neuropsicológico

Hasta que se hacen ostensibles los síntomas cognitivos suelen transcurrir meses o años, más algunos autores proponen sutiles manifestaciones precoces que fundamentalmente interesan el área de lenguaje (22, 50, 51). Del mismo modo, aunque resulta inusual, es reportado discreto compromiso de la memoria, al que sólo son sensibles exquisitos métodos neuropsicológicos (4, 16, 52). Estas alteraciones pueden verse en el marco de una habilidad visoespacial intacta y función intelectual global normal hasta ya avanzada la afección, lo que permite hacer diagnóstico diferencial con otros tipos de demencia (1, 15, 45, 53). Esta última consideración es claramente evi-

dente en la adecuada realización de pruebas como la Figura Compleja de Rey y Las Matrices Progresivas de Raven (53). Si bien pueden ser sensibles, en general los exámenes neuropsicológicos resultan poco específicos para diferenciar la DFT de otras afecciones degenerativas que comprometen a las mismas regiones (54).

Tempranamente en el lenguaje se aprecia un discurso fatuo, vacío, carente de espontaneidad, y con discreta logopenia; preservándose la articulación, fonología, sintaxis y capacidad de repetición (15, 20). Puede también existir anomia leve, donde usualmente está más comprometida la nominación de acciones (dinámica) que la nominación de objetos (estática). Lo anterior parece ser una función del lóbulo frontal y bien podría servir como parámetro distintivo de la EA (55). Ya más avanzada la DFT, se acentúa el deterioro verbal con aparición de ecolalia y estereotipia de frases, comentarios y sonidos. Algunos autores consideran esto una afasia dinámica o transcortical motora, dentro de la clasificación clásica de los síndromes afásicos (15, 53, 56). También, aunque poco comunes, han sido descritos en fases tempranas y medias de la enfermedad, casos de afasia parafásica con fluidez y significativa dificultad en la comprensión (afasia de Wernicke) y de afasia transcortical sensorial (afasia semántica) (1, 15, 53, 56-58), así como cierta dificultad para apreciar aspectos sutiles del lenguaje, tales como ironía, juego de palabras, etc. (59). En su fase tardía la DFT evoluciona hacia un progresivo mutismo (1, 15, 20). La subescala verbal del WAIS-R, el Examen Diagnóstico para Afasias de Boston y especialmente los Tests de Nominación Dinámica ofrecen la sensibilidad suficiente para detectar los cambios descritos (53).

Aunque tradicionalmente se afirma que en la DFT no hay compromiso de la memoria, se sabe que aunque pequeño está presente, y usualmente relacionado más con estrategias de uso de información que de almacenamiento de la misma (1, 2, 60). La alteración mnésica se hace realmente evidente ya avanzada la enfermedad (52), reportándose en diferentes publicaciones un compromiso más selectivo de la memoria de trabajo (1, 15), del recordar libre y mediante pistas (memoria explícita), así como de la curva de aprendizaje; lo que parece expresar mayor deterioro del hipocampo, siendo este hallazgo en apariencia más característico de la DFT tipo EP (53, 61). Aunque menos específico y poco frecuente, se han reportado casos avanzados con compromiso de la memoria episódica y semántica (15).

Otras áreas cognitivas afectadas son la atención sostenida, capacidad de concentración, habilidad organizacional (capacidad de planeamiento) y otras funciones ejecutivas; propias del lóbulo frontal (1, 15, 20, 39, 59). Resultan sensibles para estos cambios, pruebas neuropsicológicas como las Cartas de Wisconsin, Trail Making, Test de Stroop y Test de Fluidez Verbal; donde usualmente puede observarse marcado compromiso desde las fases tempranas (2, 15, 39, 59). Del mismo modo, parece ser de utilidad el Test de Estimaciones Cognitivas (CET), instrumento diseñado para evidenciar déficits en la capacidad

de juicio y razonamiento (62). Especialmente para los médicos resulta de importancia el EXIT25, test de breve y fácil aplicación, específico para funciones ejecutivas, que muestra al parecer una sensibilidad del 100% en pacientes con DFT (63). Otros tests de evaluación cognitiva breve como el MMSE, son pobres indicadores de DFT, ya que arrojan altos porcentajes de falsos negativos (15, 63).

Con la progresión de la DFT puede ser vista desorientación espacial y un deterioro cognitivo global, que dificulta enormemente establecer diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con degeneración cortical (3, 42, 52, 64-66).

Manifestaciones neurológicas

Durante las fases tempranas de la DFT el examen neurológico es típicamente normal, salvo en algunos casos donde se observa presencia de reflejos primitivos como «agarrado» y «pucheros o succión». Del mismo modo, puede presentarse reflejo plantar de extensión. Algunos pacientes muestran fasciculaciones, disartria y disfagia. Ya avanzada la enfermedad el paciente puede mostrar signos extrapiramidales, inmovilidad con akinesia y rigidez; y en raras ocasiones, hasta accesos convulsivos tipo crisis parciales (1, 7, 20, 54, 67, 68).

Aunque no frecuente, al igual que en otros tipos de demencia, se ha encontrado una asociación entre DFT y ENM (67, 69-74). Usualmente los signos de deterioro motor siguen al clásico cuadro de alteración conductual y cognitiva ya descritos, más pueden acompañarlo en su inicio e incluso en algunos casos preceder al mismo (73). Suele observarse debilidad muscular, atrofia con signos de parálisis bulbar progresiva, con poco prominentes síntomas de síndrome de neurona motora superior (69, 73). De igual manera se han reportado ocasionales casos de hemiparesis progresiva (75). Curiosamente, el grueso deterioro nigral, evidenciado en la autopsia de estos pacientes, contrasta con la ausencia de prominentes síntomas extrapiramidales. Al parecer, la rápida progresión y temprana muerte, calculada en un promedio de tres años tras iniciar los síntomas motores; impide el cabal desarrollo de los mismos (69, 70).

Hemos también de distinguir la presencia de síntomas de parkinsonismo en la conocida DFTP-17, que como mencionamos, puede ser considerada un subgrupo particular de la DFT (28). Clínicamente se observa aplanamiento afectivo, temor, rigidez, akinesia, trastornos de la marcha y otros tantos signos del cortejo parkinsoniano. Se describen dos grandes formas de presentación ligadas a la misma alteración cromosómica: Demencia con Degeneración Pálido-Ponto-Nigral y CDDPA (76).

Aunque no corresponde exactamente a la esfera neurológica, ha sido también reportado como signo físico, la labilidad tensional con tendencia a la hipotensión (1, 20).

Electroencefalografía

En la mayoría de los trabajos originales y de revisión, se sostiene que aún en fases avanzadas de la enfermedad,

FIG. 1.—Corte sagital en RMN de cráneo de un sujeto con DFT, que muestra acentuada atrofia de las regiones anteriores del cerebro.

el EEG resulta normal en la mayoría de los casos, lo que indudablemente tendría importancia en el diagnóstico diferencial con otro tipo de demencias, especialmente con la EA, donde resultan típicas las alteraciones electrofisiológicas (2, 4, 7, 11, 20, 21, 52, 64, 65, 77). Fundamentalmente en pacientes con EP han sido reportados casos avanzados con alteración encefalográfica en los que se evidencia disminución de la actividad alpha y más tardíamente ondas lentas difusas y excepcional actividad paroxística con correlato clínico de convulsiones, hallazgos similares a la EA (1, 54, 68). Lejos de lo supuesto, la distribución topográfica de estas alteraciones no se corresponde necesariamente con las zonas de atrofia (1). Recientes trabajos reportan registros electroencefalográficos cuantitativos en DFT con elevada intensidad theta e interacciones sagitales en bandas de más alta frecuencia en comparación con grupos controles (78).

Imagen cerebral

Las imágenes estructurales como la TAC y RMN de cerebro muestran en la mayoría de los casos atrofia frontal y temporal, con aumento de volumen de los ventrículos laterales a predominio de los cuernos anteriores (1, 16, 20, 54, 79-83) (Fig. 1). Estos resultan hallazgos poco específicos que en general imposibilitan la diferenciación con otras enfermedades que cursan con atrofia frontotemporal e incluso con la EA que presenta prominente compromiso de las porciones anteriores del cerebro (79, 80). Incluso, algunos autores han reportado casos de atrofia cortical global y difusa en pacientes sólo con un cuadro clínico de degeneración frontal (21). Se ha des-

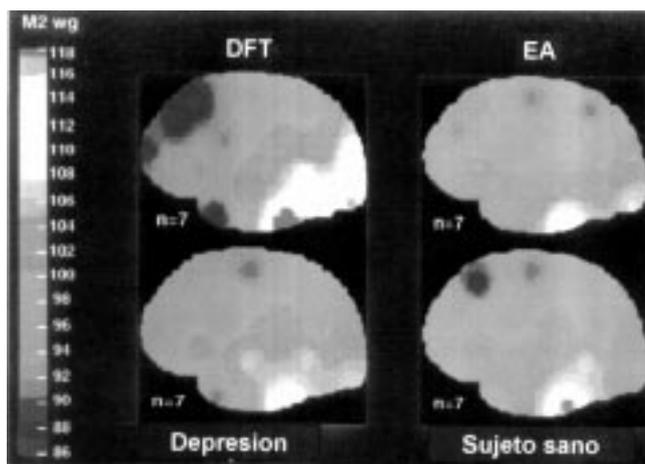


FIG. 2.—PET cerebral en DFT y otras condiciones psicopatológicas (las zonas más oscuras en la imagen reflejan hipofuncionalismo).

crito el uso de exposición de superficie hemisférica mediante RMN para valorar el grado y distribución de atrofia presentada en la DFT, encontrándose una significativa localización preponderantemente en regiones anteriores en comparación con pacientes con EA y una atrofia más acentuada de lo inicialmente sospechado (84). Una reciente publicación nos muestra que la detección del incremento de intensidad de señal por RMN en la sustancia blanca sobre la proyección T2, puede ser un método sensible e incluso específico, que permite distinguir esta condición de la EA (85).

Las imágenes cerebrales funcionales resultan de especial importancia en la detección de disminución de metabolismo o flujo sanguíneo selectivamente afectando las regiones anteriores del cerebro, aun cuando resulten sin alteraciones las imágenes estructurales (1, 16, 54, 69, 81-83, 86-90). Este patrón permite hacer una clara distinción de la DFT con la EA, Demencia Vascular (DV) y sujetos sanos (81, 87, 91). Además se han podido establecer correlaciones entre los trastornos de conducta propios de la DFT y compromiso funcional detectado mediante PET y SPECT en la corteza orbitofrontal y anterotemporal durante la fase temprana y media de la enfermedad (88-90) (Fig. 2).

La especificidad diagnóstica de la imagen funcional se puede ver comprometida por otras causas de atrofia frontotemporal y en patologías con compromiso funcional frontal como la depresión y cuadros psicóticos. No obstante, sofisticadas técnicas dentro de esta área como la rCBF planar (flujo sanguíneo cerebral regional) con Xenón-99, parecen permitir el diagnóstico diferencial, al mostrar como correlato del proceso atrófico, menor peso relativo de la sustancia gris (92).

Son realmente escasos los estudios realizados con espectroscopía protónica por RM en DFT, valdría la pena hacer mención al trabajo publicado en 1997 por Ernst et al, donde son analizadas agudamente las imágenes por es-

pectroscopía de hidrógeno de 14 pacientes con diagnóstico de DFT. En general se encuentra reducción de los componentes N-Acetil-Aspartato y de Glutamato + Glutamina, ambos sugestivos de pérdida neuronal; así como incremento del mioinositol, en aparente relación con incremento del contenido glial. Estos hallazgos fueron especialmente prominentes en las regiones frontotemporales, pudiendo diferenciarse por estos parámetros hasta el 92% de los casos con DFT, de los pacientes con EA y sujetos sanos (93).

Criterios diagnósticos

De la extensa experiencia en pacientes con DFT de los grupos de Lund y Manchester, surgen por consenso los criterios para diagnóstico clínico de la entidad, con miras a unificar y mantener acuerdo tanto en el uso clínico como de investigación. En ellos se sistematiza la comprensión de la DFT a través de diferentes componentes fenomenológicos: trastornos de conducta, afectivos, del lenguaje, signos físicos, exámenes paraclínicos, así como características que respaldan y excluyen el diagnóstico (11). Respecto a estos criterios, han sido publicados estudios que revelan gran agudeza diagnóstica previa a la autopsia, corroborada por SPECT (94). No obstante, pueden surgir dudas operativas, ya que no se especifica la cantidad y la jerarquización necesaria de criterios para hacer diagnóstico (tabla I).

Aunque a nuestro parecer, no estrictamente demostrada su fiabilidad diagnóstica, Gregory y Hodges, previamente a la publicación de los criterios de Lund-Manchester, plantearon una propuesta particular y local, con el indudable valor heurístico de presentar mayor especificidad temporal y cuantitativa (15).

Recientemente se ha diseñado una escala clínica de 24 ítems destinada a detectar síntomas específicos de disfunción frontal. En el estudio preliminar con el «Frontal Behavioral Inventory (FBI)» resultaron más significativos y específicos para DFT; la pérdida de insight, indiferencia afectiva, problemas de atención, descuido personal y apatía, como síntomas negativos; y la perseveración, desinhibición, conducta inapropiada, impulsividad e irresponsabilidad como síntomas positivos (95). Dada la prominencia de las alteraciones conductuales y de personalidad de la DFT, este tipo de instrumentos pueden resultar más sensibles y específicos que los exámenes neuropsicológicos, especialmente durante las fases tempranas de la enfermedad.

Distribución topográfica cortical y manifestaciones clínicas

Los matices clínicos de la DFT serán dados por la precisa distribución funcional del proceso degenerativo a lo largo de un eje longitudinal (anteroposterior) y horizontal (izquierdo-derecho). Al comprometerse bilateralmente los lóbulos frontales y la porción anterior de los temporales, podrá observarse la clásica clínica de la demencia frontotemporal, con prominentes cambios de conducta y

TABLA I Criterios clínicos del consenso Lund-Manchester para diagnóstico de DFT**Características diagnósticas centrales***Trastornos de conducta*

- Inicio insidioso y lenta progresión.
- Pérdida temprana del cuidado personal (descuido de la higiene y apariencia personal).
- Pérdida temprana de las habilidades sociales (pérdida del tacto social, conducta ofensiva).
- Signos tempranos de desinhibición (sexualidad irrestricta, jocosidad inapropiada, conducta violenta, inquietud).
- Rigidez e inflexibilidad mental.
- Hiperoralidad (cambios dietéticos, sobreingesta, novedosas comidas, exceso fumar o consumo de alcohol, exploración oral de objetos).
- Conducta estereotipada y perseverativa (rumiación de pensamiento, manierismos como aplausos, canciones, bailes, preocupación ritualística como acumular, limpieza o vestirse).
- Conducta de utilización irrestricta exploración de objetos en el ambiente.
- Distractibilidad, impulsividad e impersistencia.
- Temprana pérdida de *insight* respecto al hecho de que su condición es debida a un cambio patológico del estado mental.

Trastornos afectivos

- Depresión, ansiedad, excesivo sentimentalismo, ideación suicida fija, delirio (temprano y evanescente).
- Hipocondriasis, preocupación somática bizarra (temprana y evanescente).
- Aplanamiento emocional (alejamiento e indiferencia emocional, apatía, pérdida de empatía y simpatía).
- Amimia.

Trastorno de lenguaje

- Reducción progresiva del lenguaje (ausencia de espontaneidad y logopenia).
- Estereotipia de lenguaje (repetición de un limitado repertorio de palabras, frases o temas).
- Ecolalia y perseveración.
- Mutismo tardío.

Conservadas orientación espacial y praxis (se encuentran intactas las habilidades para intercambiar con el ambiente).

Signos físicos

- Tempranos reflejos primitivos.

- Temprana incontinencia.
- Tardía akinesia, rigidez y temblor.
- Tendencia a la hipotensión y labilidad tensional.

Exámenes paraclínicos

- EEG normal, aún después de ser la demencia clínicamente evidente.
- Imagen cerebral (estructural, funcional o ambas): Predominante alteración frontal o anterotemporal o ambas.
- Neuropsicología: Profunda falla de los test del lóbulo frontal en ausencia de severa amnesia, afasia o trastorno perceptual-espacial.

Hallazgos que respaldan el diagnóstico

- Inicio anterior a los 65 años.
- Antecedentes familiares de trastornos similares en parientes en primer grado.
- Parálisis bulbar, debilidad y pérdida de masa muscular, fasciculaciones (ENM).

Características que excluyen el diagnóstico

- Inicio abrupto con eventos ictales.
- Trauma cráneo-encefálico relacionado con el inicio.
- Amnesia severa temprana.
- Desorientación espacial temprana, pérdida en los alrededores, dificultad en la localización de objetos.
- Apraxia severa temprana.
- Lenguaje logoclónico, con rápida pérdida del curso del pensamiento.
- Mioclonus.
- Déficits córtico-bulbares o córtico-espinales.
- Ataxia.
- Coreoatetosis.
- EEG temprana y severamente afectado.
- Imágenes cerebrales (predominantemente con alteración post-central o con lesiones multifocales en RMN o TAC).
- Test de laboratorio que indiquen compromiso cerebral (esclerosis múltiple, sífilis, SIDA, encefalitis por herpes simple, etc.)

Diagnósticos previos que excluyen la DFT

- Historia de alcoholismo crónico.
- Hipertensión sostenida.
- Historia de enfermedad vascular (tal como angina, claudicación, etc.).

personalidad (1, 15, 39, 40, 96). Cuando existe distribución asimétrica del proceso degenerativo con atrofia predominante de las regiones frontotemporales izquierdas, puede emerger un síndrome de Afasia Progresiva Primaria (APP) (82, 97-99). Al interesar el lóbulo temporal izquierdo se presenta una Demencia Semántica (DS), entendida como pérdida progresiva de los significados de palabras y objetos (97, 99). La afección temporal derecha parece inducir más frecuentemente irritabilidad, impulsividad, alteraciones bizarras del vestido, ideas fijas y limitadas, hipomimia e hiperprosexia (100). Una muy rara forma de presentación es la Prosopagnosia Progresiva, donde también se ve afectado fundamentalmente el lóbulo temporal derecho (101). Como es de esperarse puede también observarse superposición de estos síndromes prototípicos

(82, 97, 99, 102). Como se mencionó, también se ha encontrado la emergencia de talento artístico en algunos pacientes con DFT, esto aparentemente se debe al deterioro funcional de la región anterior del lóbulo temporal a predominio del hemisferio dominante, preservándose buena parte del lóbulo frontal, especialmente la corteza dorsolateral. La mayoría de estos pacientes muestran habilidades visuales conservadas y mayor compromiso de la función verbal (43, 44) (Fig. 3).

Curso y pronóstico

Dado lo reciente de los desarrollos respecto a esta entidad, son realmente escasos los trabajos relativos a su evolución clínica. Las series estudiadas por Gustafson et

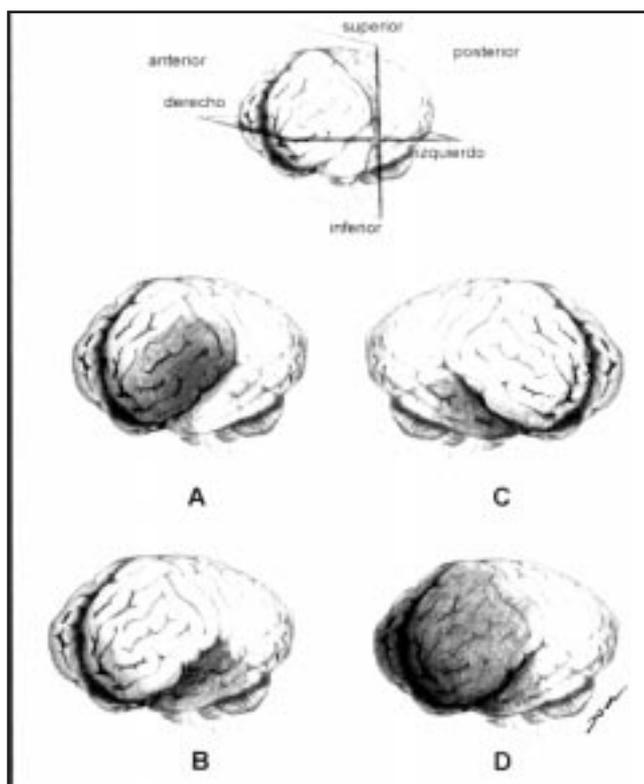


FIG. 3.—Distribución topográfica cortical y manifestaciones clínicas de la DFT: A) La afección predominante del lóbulo frontal izquierdo puede generar un cuadro de Afasia Progresiva Primaria. B) La distribución en el lóbulo temporal izquierdo desencadena una Demencia Semántica y emergencia de talento artístico. C) La atrofia localizada en el lóbulo temporal derecho induce cambios de conducta y puede producir Prosopagnosia Progresiva. D) El compromiso bilateral de los lóbulos frontales y de la porción anterior de los lóbulos temporales produce el clásico síndrome de DFT con superposición de los síntomas anteriores.

al muestran una sobrevida variable de entre 3 y 17 años, con una media de 8,1 años, siendo algo más prolongada (10,5 años) en los casos de tipo EP (1, 20). Este último tipo, ha sido más estudiado, estableciéndose tres grandes fases, en nuestra opinión no muy diferentes a las observadas en otros tipos de DFT: 1) alteraciones de personalidad y conducta con afección del juicio y trastornos de lenguaje; 2) afasia y deterioro cognitivo con relativa conservación de la memoria y habilidades visoespaciales; y 3) deterioro intelectual global, hipokinesia o akinesia, mutismo y relajación esfinteriana, muriendo usualmente el paciente a causa de infección urinaria, pulmonar o de las úlceras de decúbito (54).

NEUROPATOLOGÍA

Hallazgos macroscópicos

Como cambio inespecífico se describe atrofia cerebral, la cual resulta más marcada en los lóbulos frontales

FIG. 4.—Material de autopsia de un paciente con DFT donde se observa atrofia de los lóbulos frontales y porción anterior de los lóbulos temporales.

y la porción anterior de los lóbulos temporales, pero que excepcionalmente puede afectar la porción posterior de estos últimos, así como los lóbulos parietales; respetando siempre las regiones occipitales (8, 17, 73, 96, 103) (Fig. 4). La atrofia cortical descrita para el tipo histológico denominado «Degeneración del Lóbulo Frontal», resulta leve y menos circunscrita que para el tipo «EP», donde puede verse marcada atrofia frontotemporal, incluso de la variedad conocida como «filo de cuchillo» (1, 20). Dentro de esta entidad ha sido descrita una variante generalizada con extensión del proceso degenerativo al núcleo caudado y que suele comenzar a edades más tempranas que el tipo clásico (54, 104). Del mismo modo se describe mayor magnitud atrófica en la DFT sin componente motor que en la DFT + ENM (96). Puede presentarse desde leve hasta marcada dilatación de los ventrículos laterales, particularmente en sus cuernos frontales (8). Aunque inusuales, se ven cambios macroscópicos en los ganglios basales, tálamo, amígdala e hipocampo (1, 8, 20, 96).

Hallazgos microscópicos

En general se presenta importante pérdida neuronal, finos cambios espongiiformes y marcada gliosis; fundamentalmente distribuidos en las capas más superficiales, usualmente I, II y III, de la corteza frontotemporal (1, 8, 11, 20, 96, 103, 105, 106).

Estos cambios se observan especialmente en la convexidad frontal, giro frontal medio, ínsula, región anterior del cíngulo y en la porción anterior de los lóbulos temporales (1, 8). Hay desacuerdo respecto al estado del hipocampo ya que algunos autores proponen degeneración por pérdida neuronal variable, especialmente en las regiones CA1 y del subiculum (7, 103), mientras otros aseguran práctica indemnidad de esta estructura, con sólo escasa astrocitosis (2). En casos excepcionales se

puede observar escaso involucramiento del cuerpo estriado, núcleos basales, locus cerúleo y porciones posteriores del cerebro (1, 7, 8).

La observación celular revela pérdida y estrechamiento neuronal, fundamentalmente a expensas de las neuronas piramidales, pudiendo estar presentes como signos de degeneración estrechas «neuronas fantasmas» y fragmentación neuronal con manchas hipocrómicas (1, 8, 11). Del mismo modo se ha documentado importante compromiso sináptico, con reducción cuantitativa de la misma (106) y degeneración esferoidal de los terminales presinápticos (107). Al parecer la astrocitosis puede ser prominente, pudiendo encontrar correlato en altos los niveles de S100beta, una proteína unida al calcio encontrada en los astrocitos, en determinaciones de LCR (107). Cambios del tipo EA están ausentes salvo ocasionalmente en pacientes de edad avanzada (103).

Las células de Pick, presentes específicamente en el tipo homónimo de DFT (8), se observan con mayor frecuencia en hipocampo y amígdala, como células «infladas» o «abalonadas» en proceso de cromatolisis y con núcleo desplazado. Del mismo modo pueden encontrarse inclusiones intracitoplasmáticas densas (Cuerpos de Pick), en neuronas que se aprecian alargadas y con el núcleo excéntrico, afectándose mayormente las células más pequeñas y superficiales. Estas inclusiones no se correlacionan con partículas virales, ni son verdaderos cuerpos de inclusión, en el sentido de que no toman material extracelular (54). Aunque resulta motivo de controversia, los cuerpos de Pick, no son condición *sine qua non* para el diagnóstico de la enfermedad (108).

Más allá de la distribución topográfica, realmente son muy escasas las diferencias neuropatológicas entre la DFT y la asociación DFT - ENM, con excepción de la presencia de las células y cuerpos de Pick (109). Se observan más extensos cambios en localizaciones subcorticales, fundamentalmente estriatum, tálamo y sustancia nigra, siendo la gliosis especialmente marcada en la sustancia blanca y núcleos subcorticales. Como es de esperarse, están envueltas las neuronas motoras superiores e inferiores, evidenciando esto por una degeneración en los tractos piramidales medulares, en algunos casos extendidos a las pirámides bulbares. Puede observarse también pérdida de los cuernos anteriores de las neuronas motoras en la médula espinal, así como de neuronas motoras del núcleo del hipogloso en el tallo (8, 24, 69). Las células de Betz en la corteza motora también están desaparecidas o bastante estrechadas (69, 109). Al igual que en la DFT sin ENM, se encuentran preservados los núcleos basales de Meynert, el locus cerúleo y el rafe dorsal, no evidenciándose cuerpos de Lewis, de Pick u ovillos neurofibrilares (ONF). Las placas argirofílicas son escasas o están también ausentes (57, 69, 109). En algunos casos han sido descritos cuerpos de inclusión intracitoplasmático en células de los cuernos anteriores (69), de la misma forma que son observados en la enfermedad de neurona motora sin demencia (108).

En la DFTP-17 se ha descrito atrofia de la corteza frontal y temporal, también como de los ganglios basales y sustancia negra. En la mayoría de los casos estos hallazgos se acompañan de pérdida neuronal y gliosis (28).

La APP resulta poco específica, puede presentar lesiones similares a la DFT con o sin cuerpos de Pick, patología propia de la EA u otros cambios no específicos con o sin inclusiones tipo Enfermedad Difusa por Cuerpos de Lewys, DCB (6, 8, 57, 110-112). Lo anterior parece definir la APP fundamentalmente como un síndrome clínico, más que como una entidad nosológica particular.

Características inmunoquímicas

El área de inmunohistoquímica promete la posibilidad de reclasificar al síndrome aún oscuro de la DFT, arrojando además luces respecto a su etiología y fisiopatología.

En la DFT tipo «Degeneración Frontal» están ausentes los ovillos neurofibrilares (ONF), así como están también ausentes o presentes en escasa cantidad placas argirofílicas, lo que tradicionalmente le ha conferido la nominación: «sin histología distintiva» (8). Más actualmente se sabe que pueden observarse neuronas corticales «infladas» que resultan α B cristalina reactivas (113, 114), además de reacción tau y betatubulina positiva en los esferoides degenerativos observados en algunos terminales presinápticos, lo que parece obligar a una reconsideración de esta denominación inicial (107, 115). En la asociación DFT - ENM, se evidencian inclusiones de Ubiquitina, que resultan negativas para tau y α B cristalina, distribuidas en de la corteza frontal, giro dentado del hipocampo (11, 103, 116, 117), así como, en las células nigrales, neuronas hipoglosales y espino-motoras (70).

En la DFTP-17 están presentes ONF tau positivos localizados en las neuronas y células gliales afectadas, pero con ausencia de depósitos de β amiloide, característica propia de la EA, no presente en ningún tipo de DFT (28, 37).

En el tipo EP, los cuerpos y células de Pick, son inmunorreactivas para tau, ubiquitina, cromogranina A y plasma B cristalina (8, 115, 116, 118). Del mismo modo pueden observarse ONF tau positivos al igual que en la EA, pero diferenciando de ésta en la composición de la tau aberrante (55 y 64 kDa doublet) (115, 118).

Lo expuesto permite realizar diagnóstico diferencial con otra patología demencial, así los cuerpos y células de Pick, tienen las características descritas, que permiten la distinción de otros cuerpos de inclusión como los de Lewys y con las células infladas de la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP) (119). En la misma línea, como se mencionó anteriormente, la proteína tau aberrante presente en muchas de estas entidades, puede tener características específicas distintivas en la DFTP-17, EA y PSP (115, 118, 119).

Criterios diagnósticos neuropatológicos

El grupo de Lund-Manchester en 1994, establece sin mayor significación etiológica, tres grandes patrones his-

TABLA II Criterios del consenso Lund-Manchester para el diagnóstico neuropatológico de DFT**Tipo degeneración del lóbulo frontal***Cambios macroscópicos*

- Atrofia leve y simétrica de las circunvoluciones de los lóbulos frontales y anterotemporales, no bien limitada y diferente al tipo "filo de cuchillo", en pocos casos puede ser severa. Ensanchamiento frontal del sistema ventricular. Usualmente no se presenta importante atrofia del cuerpo estriado, amígdala o hipocampo, aunque en algunas oportunidades puede observarse severo compromiso de estas regiones.

Distribución de los cambios microscópicos

- Los cambios son vistos en la corteza de la convexidad frontal, algunas veces en la corteza orbitofrontal, frecuentemente en el tercio anterior de la corteza temporal, y en la porción anterior (raramente posterior) del giro de la cíngula. El giro temporal superior se observa preservado.
- La corteza parietal está medianamente envuelta en pocos pacientes, especialmente en raros casos ya avanzados.
- En algunos pacientes con pronunciada conducta estereotipada, se observa menor compromiso neocortical y mayor deterioro del cuerpo estriado, amígdala e hipocampo (en el futuro, este podría considerarse un subtipo diferente).

Características microscópicas en la sustancia gris

- Microvacuolización y leve a moderada gliosis astrocítica afectando las láminas I-III, en oportunidades prevalece uno u otro cambio.
- Hay atrofia y pérdida neuronal en las láminas I y III, mientras la lámina V es levemente afectada, siendo la atrofia mayor que la pérdida neuronal. Ocasionalmente existen unas pocas neuritis distróficas.
- No existen cuerpos de Pick, neuronas inflamadas o cuerpos de Lewis. Los ensayos bioquímicos para tau o ubiquitina resultan negativos.
- En la sustancia nigra de algunos pacientes, hay leve a moderada pérdida de neuronas pigmentadas.

Características microscópicas en la sustancia blanca

- Es observada gliosis astrocítica de la sustancia blanca en las fibras subcorticales en U. Existe gliosis astrocítica muy leve en la sustancia blanca más profunda, algunas veces con muy escasa atenuación y pérdida de mielina. La distribución está relacionada con los cambios en la sustancia gris. En algunos casos también existe compromiso isquémico de la sustancia blanca.

Tipo Pick*Cambios macroscópicos*

- Tienen la misma distribución topográfica de la degeneración del lóbulo frontal pero generalmente de mayor intensidad y circunscripción. Es común es asimétrica y está presente atrofia del cuerpo estriado.

Distribución de los cambios microscópicos

- Esta es la misma que la de la degeneración del lóbulo frontal, de acuerdo con la distribución gruesa.

Características microscópicas en la sustancia gris y blanca

- Están envueltas todas las capas corticales, con neuronas intactas y cuerpos de Pick, los cuales son argirofílicos, y presencia de tau y ubiquitina inmunoreactivas. Existe más intensa involucración de la sustancia blanca. Pueden ser incluidos pacientes con intensa astrocitosis pero sin neuronas infladas o inclusiones o ambas.

Tipo enfermedad de neurona motora*Cambios macroscópicos*

- Se observan los mismos que en la degeneración del lóbulo frontal, pero usualmente menos severos.

Distribución de los cambios microscópicos y características de la sustancia gris y blanca

- Estos son los mismos observados en la degeneración del lóbulo frontal. Hay degeneración medular de la neurona motora, afectando niveles cervical y torácico más que lumbar o sacro. Hay mayor pérdida de células en las columnas mediales que en las columnas laterales. Las neuronas motoras en la capa II de los lóbulos frontales y temporales, y las neuronas del giro dentado del hipocampo muestran inclusiones ubiquitina positiva pero no argentica o tau reactivas. La pérdida de células en la sustancia nigra es severa en muchos pacientes. Se puede observar también degeneración del hipogloso.

Características que determinan exclusión diagnóstica

- Placas seniles.
- Depósitos amiloideos difusos.
- Angiopatia amiloidea con anticuerpos anti- β -proteína.
- Fibrillas o neuropil-fibrillas con anti-tau y/o ubiquitina más de lo esperado para la edad.
- Proteína de Prion presente con anticuerpos anti-prion positivos.

tológicos descriptivos dentro de la DFT: 1. tipo Degeneración Frontal; 2. tipo EP y 3. tipo ENM; aclarando que futuros estudios podrían definir un patrón genético que englobe estos tipos como un espectro etiológico, o por el contrario, que cada una de estas manifestaciones histopatológicas llegue a reflejar distintos procesos, gobernados por diferentes mecanismos genéticos o moleculares (11) (tabla II).

En 1996 el grupo de neuropatología de la Salpêtrière (París), propone una forma simplificada de criterios diagnósticos histopatológicos para DFT: 1) Si existe severa atrofia frontotemporal, marcada pérdida neuronal y astrocitosis, numerosas células infladas y características inclusiones tau y ubiquitina positivas el diagnóstico será de

EP. 2) Signos de compromiso motor (muchas veces no notados por el clínico) con leve atrofia cortical y escasa espongioides de las capas II y III, garantizan el diagnóstico de degeneración de DFT - ENM. Las inclusiones ubiquitina positiva pueden ser útiles marcadores específicos. 3) Cuando no existen ni inclusiones de Pick, ni ENM, el diagnóstico puede ser DFSHD (120).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los cambios iniciales de conducta y personalidad, con ausencia de manifestaciones cognitivas ostensibles

en la mayoría de los casos, sumado a la presencia de comorbilidad psiquiátrica; frecuentemente retardan o confunden el diagnóstico de DFT. Así puede ser pensada la existencia de un trastorno de personalidad, afectivo, psicótico, ansioso o por uso de sustancias (1, 20).

El clásico cuadro clínico de APP, ha sido descrito en la literatura médica desde 1909 como una entidad nosológica independiente, en la que cabe la discusión clínica de si se trata de un fenómeno afásico o de una desintegración progresiva de la fluidez del lenguaje que deriva en mutismo (58, 120, 105). Clínicamente se manifiesta como una anomia logopénica que puede derivar en un compromiso ulterior de la fluidez verbal, con errores parafásicos en el lenguaje espontáneo, tanto semánticos como fonéticos, pudiendo presentarse como diferentes tipos de afasias expresivas (121, 122). Puede o no presentarse acompañada de otros trastornos cognitivos (57, 98, 123, 124). La APP está ligada a la DFT, siendo su diferenciación, si es que cabe, determinada únicamente por la distribución topográfica de la degeneración cortical, ya que en principio, ambas entidades forman parte de la misma atrofia lobar, pudiendo pertenecer o no a un espectro histopatológico común (6, 8, 11, 57, 111, 112). La DS, un raro tipo de atrofia del lóbulo temporal dominante que produce una pérdida progresiva de los significados de palabras y objetos, y puede acompañarse de trastornos de conducta, se ha pensado que podría formar parte del espectro DFT, aunque aún resultan poco claras sus características neuropatológicas y etiología (1, 125, 126).

En general, es materia de controversia el estatus nosológico de la relación DFT-ENM. Mientras algunos autores sostienen que se trata de enfermedades independientes e intercurrentes (73, 74), otros plantean una interfase entre la DFT y la ENM clásica sin demencia (67, 69). Así mismo, se discute la existencia real de esta última entidad, ya que aunque no se observan manifestaciones cognitivas en la misma, se ha reportado al menos sutil alteración en las pruebas neuropsicológicas destinadas a evaluar el lóbulo frontal (8,70). De hecho, actualmente se hipotetiza sobre una superposición genética o al menos neuropatológica y hasta clínica de ambas entidades (8). También se ha encontrado una asociación entre la APP y la ENM (109).

Debido a los cambios de personalidad o síntomas psicóticos puede sospecharse de una enfermedad de Huntington, más la aparición de trastornos del movimiento, además del compromiso estructural o funcional de los núcleos basales en las imágenes cerebrales, resultan de utilidad como elementos diferenciales (1).

En la DCB no es complicado clínicamente el diagnóstico diferencial, observándose akinesia y rigidez progresiva de las extremidades, distonía y mioclonus, trastornos de la marcha y el equilibrio, apraxia y fenómeno del «miembro ajeno» (127). Este cuadro sugiere una degeneración de sistemas relacionados con las habilidades motoras, envolviendo el cuerpo estriado en su relación con la corteza frontoparietal. La dificultad radica en el plano

neuropatológico donde pueden encontrarse neuronas infladas acromáticas fundamentalmente localizadas en la corteza parietal y cuerpos de inclusión basofílicos en la sustancia nigra y núcleos basales. Estos hallazgos resultan inespecíficos, ya que pueden encontrarse en la EA, DV y EP. Además algunos individuos desarrollan inicialmente patrón clínico característico de DFT, sumándose posteriormente de forma atenuada, las manifestaciones propias de la DCB (97, 127).

La ausencia de compromiso oculomotor permite realizar diagnóstico diferencial con la PSP (1, 8).

No parece complicada la distinción de la DV, ya que aunque ésta se pueda limitar tempranamente a las regiones anteriores del cerebro, el inicio tiende a ser más agudo, la clínica de mayor intensidad y usualmente las imágenes estructurales y funcionales dan un patrón específico de distribución no uniforme («parches»), además de no respetar las regiones posteriores y presentarse como lesiones de mayor magnitud (107, 128).

Aunque la mayoría de los autores acuerdan que la EA y la DFT son entidades claramente distinguibles (2, 22, 39, 129), ocasionalmente los pacientes con EA se presentan con cambios conductuales y con compromiso funcional a predominio frontal detectado por SPECT (88). Más cuando la DFT se encuentra en fase avanzada con severo déficit cognitivo, resulta difícil diferenciarla de la EA (3, 44, 64, 65, 66, 130). Al respecto, hay publicaciones que aseguran que a través de un adecuado análisis fenomenológico retrospectivo, solamente basado en los cambios conductuales y síntomas psiquiátricos, sin tomar en cuenta variables cognitivas, puede ser realizada una clara distinción (131, 132, 134). Incluso se propone que las diferencias conductuales y cognitivas entre ambas entidades no están directamente relacionadas con el grado de demencia, perdurando en el curso de las mismas (39). En las manifestaciones sintomáticas, resulta significativamente específico en la DFT, la presencia de conducta regresiva e impulsividad, descuido personal, trastornos de la ingesta, conducta perseverativa y reducción de lenguaje (39, 133) a diferencia con la EA, donde apenas tiende a observarse baja motivación y enlentecimiento. Estas variables parecen ser tanto o más sensibles que las imágenes funcionales en el momento de plantearse un diferenciación entre ambas afecciones (39). En contraste con el curso habitual de la DFT, en la EA se observa temprano deterioro cognitivo, fundamentalmente de la memoria episódica anterógrada, memoria semántica y de las habilidades visoespaciales, a las que gradualmente se suman afasia amnésica, agnosia, apraxia y dificultades en lectoescritura, usualmente se observa en el perfil neuropsicológico compromiso de la corteza de asociación posterior y del sistema límbico (2, 15, 135, 136). Los síntomas conductuales propios de deterioro frontal, tales como inquietud, agitación, impulsividad y ocasionalmente elementos del síndrome de Klüver Bucy, se suman en fases avanzadas de la enfermedad (4, 15, 51). Como claro elemento diferencial con la DFT, las imágenes cerebrales de la EA en su aspecto funcional y es-

TABLA III Diagnóstico diferencial entre DFT y EA

	<i>DFT</i>	<i>EA</i>
Inicio	Presenil	Presenil o senil
Historia familiar	En un 50 % o más de los casos	En un 20 a 30 % de los casos
Presentación clínica	Cambios de conducta y personalidad a los que se suman tardíamente síntomas cognitivos.	Inicialmente trastornos de memoria y orientación espacial. Aparición tardía de alteraciones conductuales
Lenguaje	Inicialmente discurso vacío y falta de espontaneidad, que progresa hacia una afasia sin fluidez y ulteriormente hacia una desintegración del lenguaje con mutismo.	Inicialmente anomia secundaria a trastorno de memoria a la que tiende a sumarse con el curso de la enfermedad, afasia sin compromiso de la fluidez.
Memoria	Compromiso no prominente de la utilización de la memoria / memoria de trabajo.	Compromiso prominente de la memoria episódica anterógrada a la que se suma deterioro de la memoria semántica.
Integración visoespacial	Conservada hasta estadios avanzados de la enfermedad	Comprometida precozmente.
Funciones frontales	Marcado deterioro	Conservada hasta estadios finales de la enfermedad
EEG	Normal hasta avanzada la enfermedad	Cambios específicos
Imágenes	Compromiso frontotemporal	Compromiso parietotemporal
Patología	Inespecífica, células o cuerpos de Pick, degeneración de motoneuronas	Placas seniles, ONF, depósitos amiloides.

tructural revelan compromiso inicial mayor en localizaciones temporoparietales bilaterales, con notable hipoperfusión e hipometabolismo de estas regiones (137, 138, 139). Histopatológicamente los hallazgos de la EA resultan patognomónicos y claramente distinguibles de la DFT, así en la primera están presentes ONF y depósitos amiloides tau positivos, además de degeneración granulovacuolar (1, 8) (tabla III).

TRATAMIENTO

Pocas son las publicaciones específicamente destinadas al tratamiento farmacológico de la DFT, existe un reporte de dos casos de DFT con depresión que han respondido a tratamiento con litio y paroxetina, probablemente por incremento de la actividad serotoninérgica postsináptica (140). El protocolo con mayor casuística hasta ahora publicado, se trata de un estudio abierto con 11 pacientes que son tratados con ISRS (fluoxetina, sertralina o paroxetina), presentando mejoría significativa, al menos la mitad de los sujetos, en los síntomas depresivos, compulsiones, desinhibición y deseos de consumir carbohidratos (141). Existen estudios realizados con idoxozan (un agonista selectivo α_2 adrenérgico) que muestran importante mejoría de funciones ejecutivas y memoria episódica con incremento del déficit de memoria de trabajo en los pacientes con DFT (142, 143).

Basado en el hallazgo de disminución de difosfato de tiamina en la corteza frontal de pacientes con DFT, y en la consabida necesidad de esta sustancia para la síntesis de neurotransmisores, hay autores que proponen emple-

ar tiamina en estudios terapéuticos, pero esto no ha sido explorado hasta el momento (144).

DISCUSIÓN

Realizar una revisión bibliográfica acerca de DFT, al igual que con cualquier otra patología de reciente descubrimiento o al menos redimensión, es encontrarse con un rompecabezas incompleto donde no han sido realmente aclaradas, definidas y acordadas terminología, etiología, clasificaciones, neuropatología y terapéutica.

No reparando en posiciones, quizás algo radicales, que cuestionan todavía la existencia de la afección; el término DFT ha sido cuestionado, ya que puede generar confusión en la medida que sea entendido como una entidad nosológica particular, lo que parece ser improbable dada la diversidad histopatológica e inmunoquímica que encierra. Así pues, el mismo debería ser comprendido como un síndrome, con una serie de características clínicas comunes, pudiendo ser reemplazado por DgFT, como una nominación más adecuada que signifique todos aquellos procesos degenerativos primarios que comprometan la corteza frontotemporal y cuya presentación clínica inicial se deriva de la distribución topográfica de la afección (97).

Uno de los problemas generados por esta posición es la dicotomización inevitable entre la clínica y la patología, ya que las manifestaciones incluidas en la primera, no necesariamente tienen un correlato fijo en el plano histológico. Un clásico ejemplo de esto se evidencia en cuadros como la APP y la DS, en los que puede subyacer diversos sustratos histopatológicos e inmunoquímicos

(98, 112, 121-126). En un intento de salvar esta dicotomía y basándose en evidencias inmunoquímicas; propuestas más temerarias asumen el origen etiológico común de todos los componentes de la DFT, ubicándolos como taupatologías (ligadas al cromosoma 17) con diversidad fenotípica. Además se suma a los mismos, otras variedades patológicas hasta el momento no incluidas en el síndrome debido a sus manifestaciones clínicas divergentes. A este grupo patológico se le ha llamado «Complejo Pick», e incluye la EP, EP generalizada, Atrofia Lobar, GSP, Degeneración Corticonigral, DF, APP, DS, Demencia por cuerpos de Lewys (DCL), Síndrome DCL, DSHD, DFT-ENM, APP, Demencia Familiar no Específica, Demencia Presenil Atípica, Encefalopatía Espongiforme de Larga Duración, DHDD, CDDPA (12, 111).

Dentro de este clima científico aún nublado, adquieren indudable valor heurístico el planteamiento de criterios diagnósticos clínicos e histopatológicos del consenso Lund-Manchester, que de forma inicial, aunque sin mayores pretensiones etiológicas, han permitido redefinir aquella pensada peculiar e infrecuente EP, como parte de un síndrome demencial de las regiones anteriores del cerebro, de alta e insospechada prevalencia, cuyos casos en un error diagnóstico, probablemente eran distribuidos en otros nichos psicopatológicos tan diversos como lo es la sintomatología misma de la DFT; lo que probablemente enturbiaba inexplicablemente el curso y la respuesta terapéutica de los mismos.

Prometen la inmunohistoquímica (hasta el momento dedicada fundamentalmente a la microfenomenología) y la biología molecular, como áreas de futuros trabajos esclarecedores de la fisiopatología y etiología del problema; por lo que estamos expuestos a futuras redefiniciones y reclasificaciones de la DFT, e incluso, como anteriormente mencionamos, a la extinción del término mismo.

Podemos entender que en un terreno etiopatogénico tan blando, poco sobre terapéutica se ha podido desarrollar. Más lo que indudablemente nos sorprende, es que incluso comprendiendo la DFT como un síndrome, y aun con intenciones paliativas, las publicaciones a ese respecto son francamente escasas; por lo que esta área asoma como otro posible polo de futuras investigaciones dentro del tópico en cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyshman WA. Senile Dementias, Presenile Dementias and Pseudodementias. En: Lyshman WA, ed. *Organic Psychiatry: The Psychological Consequences of Cerebral Disorder*. Blackwell Science, Inc Third Edition; 1998. p. 428-506.
2. Neary D, Snowden JS, Northen B, Gouldin P. Dementia of frontal lobe type. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1988;51:353-61.
3. Miller BL, Darby AL, Swartz JR, et al. Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia* 1995;6:195-9.
4. Gustafson L. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. II Clinical picture and differential diagnosis. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:209-23.
5. Neumann MA, Cohn R. Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. *Brain* 1967;90:405-18.
6. Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:193-208.
7. Knopman DS, Mastri AR, Frey WH, et al. Dementia lacking distinctive histologic features. *Neurology* 1990;40:251-6.
8. Erisi MM. Other degenerative diseases causing dementia. En: Erisi MM, Morris, JH, eds. *The neuropathology of dementia*. Cambridge University Press; 1997. p. 241-59.
9. Lynch T, Sano M, Marder KS, et al. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994;44:1878-84.
10. Lendon CL, Lynch T, Norton J, et al. Hereditary dysphasic disinhibition dementia. A frontotemporal dementia linked to 17q21-22. *Neurology* 1998;50:1546-55.
11. Brun A, Englund B, Gustafson L, et al. Consensus statement. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:416-8.
12. Kertesz A, Muñoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia and Pick complex. Emerging concepts. *Arch Neurol* 1998;55:302-4.
13. Cooper B. The epidemiology of dementia. En: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. *Psychiatry in Elderly*. Oxford: Oxford University Press; 1991. p. 574-85.
14. Jorm AF, Korten E, Henderson AS. The prevalence of dementia; a quantitative integration of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 1987;76:465-79.
15. Gregory CA, Hodges JR. Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):103-23.
16. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Neurology* 1991;41:1374-82.
17. Gregory CA, Hodges JR. Dementia of frontal lobe type and the focal lobar atrophies. *Int Rev Psychiatry* 1993;5:397-406.
18. Neary D, Snowden JS, Bowen DM, et al. Neuropsychological syndromes in presenile dementia due to cerebral atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:163-4.
19. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia* 1993;4:154-9.

20. Gustafson L, Brun A, Passant U. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. En: Rossor, MN, ed. *Unusual Dementias*. London: Baillière Tindall; 1992. p. 463-5.
21. Neary D, Snowden JS. Dementia of the frontal lobe type. En: Levin HS, Eisenberg HM, Benton AL, eds. *Frontal lobe function and dysfunction*. New York: Oxford University Press; 1991. p. 304-17.
22. Gustafson L. Clinical picture of frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. *Dementia* 1993;4: 143-8.
23. Poorkaj P, Bird T, Wijsman E, et al. Tau Is a Candidate Gene for Chromosome 17 Frontotemporal Dementia. *Ann Neurol* 1998;43:815-25.
24. Chang L, Cornford M, Miller BL, et al. Neuronal ultrastructural abnormalities in a patient with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Dementia* 1995;6:1-8.
25. Wilhelmsen KC. Frontotemporal dementia is on de MAPt. *Ann Neurol* 1997;41:139-40.
26. Stevens M, van Dujin CM, Kanphorst W, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:1541-5.
27. Bird TD. Genotypes, phenotypes and frontotemporal dementia. *Take your Pick*. *Neurology* 1988;50: 1526-7.
28. Spillantini MG, Bird TD, Ghetti B. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a new group of tauopathies. *Brain Pathol* 1998; 8:387-402.
29. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, et al. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.
30. Bird TD, Wijsman EM, Nochlin D, et al. Chromosome 17 and hereditary dementia: linkage studies in three non-Alzheimer families and kindreds with late onset FAD. *Neurology* 1997;48:949-54.
31. Sumi SM, Bird TD, Nochlin D, Raskind MA. Familial presenile dementia with psychosis associated with cortical neurofibrillary tangles and neurodegeneration of the amygdala. *Neurology* 1992;42:120-7.
32. Froelich S, Basun H, Forsell C, et al. Mapping of a disease locus for familial rapidly progressive frontotemporal dementia to chromosome 17q12-21. *Am J Med Genet* 1997;74:380-5.
33. Pekkarinen P, Hovatta I, Hakola P, et al. Assignment of the locus for PLO-SL, a frontal-lobe dementia with bone cysts, to 19q13. *Am J Hum Genet* 1998; 62:362-72.
34. Collinge J, Brown J, Hardy J, et al. Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion II: clinical and pathological features. *Brain* 1992;2:448-54.
35. Collinge J, Palmer MS, Sidle CL, et al. Familial Pick's disease and dementia in frontal lobe of non-Alzheimer type are not variants of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psych* 1994;57:762-8.
36. Stevens M, van Dujin CM, de Knijff P. Apolipoprotein E gene and sporadic frontal lobe dementia. *Neurology* 1997;48:1526-9.
37. Gustafson L, Abrahamsson M, Grubb A, et al. Apolipoprotein-E genotyping in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997;8:240-3.
38. Geschwind D, Karrim J, Nelson SF, Miller B. The apolipoprotein E epsilon 4 allele is not a significant risk factor for frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998;44:134-8.
39. Lindau M, Almkvist O, Johansson SE, Wahlund LO. Cognitive and behavioral differentiation of frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer type and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cognitive Disord* 1998;9:205-13.
40. Cummings JL, Duchon LW. Klüver-Bucy syndrome in Pick's disease: clinical and pathological correlations. *Neurology* 1981;31:1415-22.
41. Blumer D, Benson DF. Personality changes with frontal and temporal lobe lesions. En: Benson DF, Blumer D, eds. *Psychiatric Aspects of Neurologic Disease*. New York: Grune & Stratton; 1975. p. 151-70.
42. Miller BL, Chang L, Mena I, et al. Progressive right frontotemporal degeneration: clinical, neuropsychological and SPECT characteristics. *Dementia* 1993;4:204-13.
43. Miller BL, Cummings J, Mishkin F, et al. Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;51:978-82.
44. Miller BI, Ponton M, Benson DF, et al. Enhanced artistic creativity with temporal lobe degeneration. *Lancet* 1996;348:1744-55.
45. Mendez MF, Selwood A, Matri AR, Frey WH. Pick's disease versus Alzheimer's disease: a comparison of clinical characteristics. *Neurology* 1993;43: 289-92.
46. Mendez MF, Perryman KM, Miller BL, et al. Compulsive behaviors as presenting symptoms of frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:154-7.
47. Berrios GE, Brook P. Delusions and psychopathology of the elderly with dementia. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:296-301.
48. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. I Disorders of thought content. *Br J Psychiatry* 1990;157:72-6.
49. Burns A, Jacoby R, Levy R. Psychiatric phenomena in Alzheimer's disease. II Disorders of perception. *Br J Psychiatry* 1990;157:76-91.
50. Benson DF. Progressive frontal dysfunction. *Dementia* 1993;4:149-53.
51. Brun A, Gustafson L. Psychopathology and frontal lobe involvement in organic dementia. En: Iqbal K, McLachlan DRC, Winblad B, Wisniewsky HM, eds. *Alzheimer's disease: Basic Mechanisms, Diagnosis and Therapeutic Strategies*. Chichester: Wiley; 1991. p. 27-33.

52. Förstl H, Besthorn C, Hentschel F, et al. Frontal lobe degeneration and Alzheimer's disease: A controlled study on clinical findings, volumetric brain changes and quantitative electroencephalography data. *Dementia* 1996;7:27-34.
53. Pillon B, Dubois B, Agid Y. Cognitive deficits in non-Alzheimer's degenerative diseases. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):61-7.
54. Ure J. Demencias frontotemporales. En: Mangone CA, Allegri RF, Arizaga RL, Ollari JA, eds. *Demencia enfoque multidisciplinario*. Sagitario; 1997. p. 133-42.
55. Cappa SF, Binetti G, Pezzini A, et al. Object and action naming in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50(2):351-55.
56. Weintraub S, Rubin N, Mesulam M. Primary progressive aphasia: longitudinal course, neuropsychological profile and language features. *Arch Neurol* 1990;47:1329-35.
57. Kertesz A, Muñoz D. Clinical and pathological of primary progressive aphasia and frontal dementia. *J Neural Trasm* 1996;(Supl 47):133-41.
58. Albert ML, Goodglass H, Helm N, et al. Clinical aspects of dysphasia En: *Disorders of human communication 2*. Springer-Verlag, New York; 1981.
59. Knopman DS, Christensen KJ, Schut LJ, et al. The spectrum of imaging and neuropsychological findings in Pick's disease. *Neurology* 1989;39:362-8.
60. Pasquier F. Neuropsychological features and cognitive assesment in frontotemporal dementia. En: F Pasquier F, Scheltens P, eds. *Frontotemporal dementia*. Dordrecht: IGG Publicactions; 1996. p. 49-69.
61. Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, et al. Explicit memory in frontotemporal dementia: The rol of medial temporal atrophy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1998; 9:99-102.
62. Mendez MF, Doss RC, Cherrier MM. Use of the cognitive estimations test to discriminate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1998;11:2-6.
63. Royall DR, Mahurin RK, Cornell J. Bedside assessment of frontal degeneration: Distinguishing Alzheimer's disease from non-Alzheimer's cortical dementia. *Exp Aging Res* 1994;20:95-103.
64. Julin P, Wahlund LO, Basun H, et al. Clinical diagnosis of frontal lobe dementia and Alzheimer's disease: Relation to cerebral perfusion, brain atrophy and electroencephalography. *Dementia* 1995;6: 142-7.
65. Levy ML, Miller BL, Cummings JL, et al. Alzheimer's disease and frontotemporal dementias. *Arch Neurol* 1996;53:687-90.
66. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-6.
67. Hudson AJ. Amyotrophic lateral sclerosis and its association with dementia, parkinsonism and other neurological disorders: a review. *Brain* 1981;104: 217-47.
68. Cummings JL, Benson DF. *Dementia: A clinical approach*. Butterworth Publishers 1983:57-69.
69. Neary D, Snowden JS, Mann DMA, Northen B, et al. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:23-32.
70. Talbot PR. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):125-32.
71. Mitsuyama Y, Takamiya S. Presenile dementia wiith motor neuron disease in Japan. A new entity? *Arch Neurol* 1979;36:592-3.
72. Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease in Japan: clinico-pathological review of 26 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47: 953-9.
73. Mitsuyama Y. Presenile dementia with motor neuron disease. *Dementia* 1993;4:137-42.
74. Morita K, Kaiya H, Ikeda T, Namba M. Presenile dementia combined with amyotrophy: a review of 34 Japanese cases. *Arch Gerontl Geriatr* 1987;6:246-63.
75. Schmidtke K, Hiersemenzel LP. Progressive hemiparesis in frontal lobe degeneration. *Eur Neurol* 1997; 38:105-12.
76. Basun H, Almkvist O, Axelman K, Brun A, et al. Cliniccal characteristics of a chromosome 17-linked rapidly progressive familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1997;54:539-44.
77. Tissot R, Constantinidis J, Richard J. Picks Disease. En: Fredericks JAM, ed. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: Elvieser; 1994. p. 233-46.
78. Besthorn C, Sattel H, Hentschel F, Daniel S, et al. Quantitative EEG in frontal lobe dementia. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):169-81.
79. Aichner F, Wagner M, Kremser Ch, Felber S. MR-imaging of non-Alzheimer's dementia. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):143-53.
80. Aichner FT. Clinical value of magnetic resonance imaging in the diagnosis of demencial diseases. *Psychiat Danub* 1993;5:177-87.
81. Risberg J. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type III. Regional cerebral blood flow. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:225-33.
82. Caselli RJ, Jack CR, Petersen RC, Wahner HW, Yanagihara T. Asymetric cortical degenerative syndroms: clinical and radiologic correlations. *Neurology* 1992;42:1462-8.
83. Tyrell PJ, Warrington EK, Frankowiak RSJ, Rossor MN. Progressive degeneration of the right temporal lobe studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1990;53:1046-50.
84. Kitagaki H, Mori E, Yamaji S, et al. Frontotemporal dementia and Alzheimer disease: evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 1998; 208:431-9.

85. Kitagaki H, Mori E, Hinoro N, et al. Alteration of white matter MR signal intensity in frontotemporal dementia. *Am J Neuroradiol* 1997;18:367-78.
86. Starkstein SE, Migliorelli R, Tesón A, et al. Specificity of changes in cerebral blood flow in patients with frontal lobe dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:790-6.
87. Jagust WJ, Reed BR, Seab JP, Kramer JH, Budinger TF. Clinical physiological correlates of Alzheimer's disease and frontal lobe dementia. *Am J Physiol Imaging* 1989;4:89-96.
88. Neary D, Snowden J, Shields R, et al. Single photon emission tomography using ^{99m}Tc-HM-PAO in the investigation of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1101-9.
89. Kumar A, Schapiro MB, Haxby JV, et al. Cerebral metabolic and cognitive studies in dementia with frontal lobe behavioral features. *J Psychiatr Res* 1990;24:97-107.
90. Chase TM. Cortical glucose utilization patterns in primary degenerative dementias of the anterior and posterior types. *Arch Gerontol Geriatr* 1987;6:289-97.
91. Pickat BA, Saerens J, Mariën P, et al. Discriminative use of SPECT in frontal lobe-type dementia versus (senile) dementia Alzheimer's type. *J Nucl Med* 1997;38:929-34.
92. Alexander GE, Prohovnik I, Sackeim HA, et al. Cortical perfusion and gray matter weight in frontal lobe dementia. *Neurosciences* 1995;7:188-96.
93. Ernst T, Chang L, Melchor R, Mehringer CM. Frontotemporal dementia and early Alzheimer disease: Differentiation with frontal lobe H-1 MR Spectroscopy. *Radiology* 1997;203:829-36.
94. Read S, Miller BL, Mena I, et al. SPECT/pathologic correlations in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1243-7.
95. Kertesz A, Davison W, Fox H. Frontal behavioral inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997;24:29-36.
96. Mann DMA, South PW. The topographical distribution of brain atrophy in frontal lobe dementia. *Acta Neuropathol* 1993;85:334-40.
97. Neary D. Frontotemporal degeneration, Pick disease, and corticobasal degeneration. One entity or 3? *Arch Neurol* 1997;54:1425-7.
98. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without dementia. *Ann Neurol* 1982;11:592-8.
99. Snowden JS, Neary D, Mann DMA. Frontotemporal lobar degeneration. London, England: Churchill Livingstone Inc; 1996.
100. Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, et al. The temporal lobe variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997;120:1027-40.
101. Evans JJ, Heggs AJ, Autoun N, Hodges JR. Progressive prosopagnosia associated with selective right temporal lobe atrophy. *Brain* 1995;118:1-13.
102. Snowden JS, Griffiths HL, Neary D. Progressive language disorder associated with frontal lobe degeneration. *Neurocase* 1996;2:429-40.
103. Mann DMA, South PW, Snowden JS, Neary D. Dementia of frontal lobe type: neuropathology and immunocytochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1993;56:605-14.
104. Muñoz García D, Ludwin SK. Classic and generalized variants of Pick's disease: A clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study. *Ann Neurol* 1984;16:467-80.
105. Caron M. Etude clinique de la maladie Pick. Vigot, Paris; 1934.
106. Brun A, Liu X, Erikson C. Synapse loss and gliosis in the molecular layer of the cerebral cortex in Alzheimer's disease and frontal lobe degeneration. *Neurodegeneration* 1995;4:171-7.
107. Zhou L, Miller BL, McDaniel CH, et al. Frontotemporal dementia: neuropil espheroids and presynaptic terminal degeneration. *Ann Neurol* 1998;44:99-109.
108. Schmitt HP, Yang Y, Forstl H. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type and Pick's atrophy lumping or splitting? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245:299-305.
109. Horoupian DS, Thal L, Katzman R, et al. Dementia and motor neuron disease: morphometric biochemical and Golgi studies. *Ann Neurol* 1984;16:305-13.
110. Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. *Arch Neurol* 1996;39:166-73.
111. Kertesz A. Frontotemporal degeneration, Pick disease, and corticobasal degeneration. One entity or 3? *Arch Neurol* 1997;54:1427-9.
112. Lippa CF, Cohen R, Smith TW, Drachman DA. Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology* 1991;41:882-6.
113. Cooper PN, Jackson M, Lennox G, et al. Tau, ubiquitin and alpha B crystalline immunocytochemistry define the principal causes of degenerative frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1995;52:1011-6.
114. Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 1996;91:127-34.
115. Jellinger KA. Structural basis of dementia in neurodegenerative disorders. *J Neural Transm* 1996;(supl 47):1-29.
116. Okamoto K, Murakami N, Yoshida H, Hashizume M, et al. Ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extramotor cortices of presenile dementia patients with motor neuron disease. *J Neurol* 1992;239:426-30.
117. Lowe J. New pathological findings in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 1994;124:38-51.
118. Snowden JS, Neary D, Mann DW, et al. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992;31:174-83.

119. Dickson DW, Feany MB, et al, Mattiace LA, Davies P. Cytoskeletal pathology in non-Alzheimer degenerative dementia: new lesions in diffuse Lewy body disease, Pick's disease, and Corticobasal degeneration. *J Neural Transm* 1996;(Supl 47):31-46.
120. Hauw JJ, Duyckaerts C, Seilhean D, Camilleri S, et al. The neuropathologic diagnostic criteria of frontal lobe dementia revisited. A study of ten consecutive cases. *J Neural Transm* 1996;(supl)47:47-59.
121. Karbe H, Kertesz A, Polk M. Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 1993;50:193-201.
122. Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991;41:1374-82.
123. Wechsler AF. Presenile dementia presenting as aphasia. *J Neurol Nuerosurg Psychiatr* 1977;40:303-5.
124. Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia—Differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;22:533-4.
125. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnel E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992;115:1783-806.
126. Snowden J, Griffiths H, Neary D. Semantic dementia: autobiographical contribution to preservation of meaning. *Cognitive Neuropsychology* 1994;11:265-88.
127. Rinne JO, Lee MS, Thompson PD, Marsden CD. Corticobasal degeneration: a clinical study of 36 cases. *Brain* 1994;117:1183-96.
128. Sjogren M, Wallin A, Edman A. Symptomatological characteristics distinguish between frontotemporal dementia and vascular dementia with dominant frontal lobe syndrome. In *J Geriatr Psychiatry* 1997;12:656-61.
129. Souliez L, Pasquier F, Lebert F, et al. Generation effect in short term verbal and visuspatial memory: comparisons between dementia of Alzheimer type and dementia of frontal lobe type. *Cortex* 1996;32:347-56.
130. Jagust WJ, Budinger TF, Reed BR. The diagnosis of dementia with single photon emission tomography. *Arch Neurol* 1987;44:258-62.
131. Mendez MF, Perryman KM, Miller BL, Cummings JL. Behavioral differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A comparison on the BEHAVE-AD rating scale. *Int Psychogeriatr* 1998;10:155-62.
132. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et al. Behavioral phenomenology in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and late-life depression: a retrospective analysis. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997;10:67-74.
133. Miller BL, Ikonte C, Ponton M, et al. A study of the Lund-Manchester criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997;48:937-42.
134. Gregory CA, Orrell M, Sahakian B, Hodges J. Can frontotemporal dementia and Alzheimer's disease be differentiated using a brief battery of tests? *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:375-83.
135. Greene JDW, Baddeley AD, Hodges JR. Autobiographical memory and executive function in early dementia of Alzheimer type. *Neuropsychologia* 1995;33:1647-70.
136. Hodges JR, Patterson K. Is semantic memory consistently impaired early in the course of Alzheimer's disease? Neuroanatomical and diagnostic implications. *Neuropsychologia* 1995;33:441-59.
137. Klatka LA, Schiffer RB, Powers JM, Kazee AM. Incorrect diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1996;53:35-42.
138. Chang L, Yener GG, Miller BL, Mehninger M. Magnetic resonance spectroscopy and single photon emission tomography in Alzheimer's disease: New directions. *Facts Res Gerontol* 1994;5:67-78.
139. Mazziotta JC, Frackowiak RSJ, Phelps ME. The use of positron emission tomography in the clinical assesment of dementia. *Sem Nucl Med* 1992;12:233-46.
140. Anderson M, Scott K, Harborne G. Serotonine and depression in frontal lobe dementia [letter]. *Am J Psychiatry* 1995;152:645.
141. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, Darby AL. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonine selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997;58:212-6.
142. Sahakian BJ, Coull JJ, Hodges JR. Selective enhancement of executive functions by idaxozan in a patient with dementia of the frontal lobe type; 120-1.
143. Coull JT, Sahakian BJ, Hodges JR: The $\alpha 2$ antagonist idaxozan remediates certain attentional and executive dysfunction in patients with dementia of frontal lobe type. *Psychopharmacology* 1996;123:239-49.
144. Bettendorff L, Mastrogiacomo F Wins P, Kish SJ, et al. Low thiamine diphosphate levels in brains of patients with frontal lobe degeneration of the non-Alzheimer's type. *J Neurochem* 1997;69:2005-10.

Correspondencia:
 Oscar Doval M.D.
 912 S Wood Street, fourth floor,
 Chicago, Illinois 60612-7327.
 E-mail: doval@psych.uic.edu.