

Avances nosológicos de las demencias. Caracterización de los pacientes con demencia frontotemporal

Carlos Alberto Cano Gutiérrez, MD*

Rafael Antonio Ramírez Castro**

Resumen

En la última década se ha dado un marcado avance en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer (EA), pero no en otras demencias. Es así como las características clínicas y psicométricas de los pacientes con demencia frontotemporal (DFT) -segunda causa de demencias degenerativas primarias-, empiezan a ser descritas en series de casos de los principales centros del mundo, donde se tiene la posibilidad de realizar diagnóstico por consenso por grupos de expertos. Por tal motivo se analizó una muestra de pacientes de la Clínica de Memoria del Hospital Universitario de San Ignacio (Bogotá, Colombia), en donde fueron evaluadas en forma protocolizada 348 personas, de las cuales 45 cumplían criterios de DFT, 259 para EA y 44 eran controles. El análisis estadístico se realizó con la prueba de comparación Kruskal Wallis (significación del 5 por ciento), teniendo como medida de análisis el rango intercuartílico. Todas las diferencias señaladas fueron el producto de pruebas con valores de $p < 0.017$. Los hallazgos que mejor definían a los pacientes con DFT eran: mayor predominio de hombres (73 por ciento vs. 31 por ciento en los que tenían EA), edad menor (mediana 65 años vs. mediana de 76 años en los que tenían EA), escala comportamental de Columbia más comprometida (mediana de 10 vs. 7 en pacientes con EA y 1 en los controles) y minimental más deteriorado en comparación con el grupo control (mediana de 24 vs. 27) pero mejor que los pacientes que tenían EA (mediana de 24 vs. 20). Estos hallazgos nos ayudan a poder definir mejor el perfil clínico y psicométrico de los pacientes con DFT, pero a su vez nos abren nuevos interrogantes que iremos despejando en la medida en que podamos hacer un seguimiento longitudinal de estas personas. [Cano CA, Ramírez CA. Avances nosológicos de las demencias. Caracterización de los pacientes con demencia frontotemporal. MedUNAB 2004; 7:84-8].

Palabras claves: Demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, mimimental, escala de Columbia

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia degenerativa en el mundo occidental, pero hasta hace muy pocos años, se ha reconocido a las demencias frontotemporales (DFT) como la segunda causa de ellas,¹⁻⁴ siendo incluso clasificadas erróneamente como EA o como enfermedades psiquiátricas.⁵ No obstante, la degeneración frontotemporal es una entidad clínica conocida hace muchos años y surgió con la descripción que realizó Arnold Pick en el año 1892, en un paciente de 71 años, que tenía un cuadro clínico de afasia y posteriormente un deterioro progresivo de todas sus funciones cognoscitivas. En la autopsia observó una marcada atrofia temporal izquierda.⁶ Unos años más tarde describió un nuevo caso, en donde predominaban las alteraciones del comportamiento, y al igual que en el caso anterior, su deterioro fue comprometiendo todas las funciones corticales. La autopsia mostró una marcada atrofia cortical del lóbulo frontal, pasando así a la historia como la descripción de una demencia frontal y posteriormente reconocida universalmente como enfermedad de Pick.⁶

La demencia frontotemporal se describe como un síndrome caracterizado por un trastorno de la conducta y la personalidad, falta de interés, lenguaje sin iniciativa, pérdida del discurso y de la fluidez verbal, a medida que el cuadro clínico se hace más crónico. Hay tendencia al mutismo, mientras se conserva la memoria, al menos en los estadios iniciales.^{5, 7} Ante esta gran variabilidad de manifestaciones y luego de múltiples intentos por clasificarla, se ha propuesto una posibilidad de realizarla, según su presentación clínica. Se considera entonces como un síndrome amplio y distingue tres grandes grupos clínicos: variante frontal de la DFT, demencia semántica, y afasia progresiva no fluente.^{3, 8}

La variante frontal, representa el 90% de los casos de DFT y tiene una clara incidencia familiar aproximadamente

* Director Instituto de Envejecimiento; Coordinador Clínica de Memoria, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

** Estudiante, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.

Correspondencia: Dr Cano, Pontificia Universidad Javeriana, Hospital San Ignacio, Clínica de Memoria, Carrera 7 No. 40 – 62, Bogotá, Colombia. E-mail: ccano@javeriana.edu.co

Artículo recibido: 29 de marzo de 2004; aceptado: 21 de julio de 2004.

de 50%. Se caracteriza por cambios profundos del carácter y alteración en la conducta; el afecto y los síntomas psiquiátricos pueden ser manifestaciones tempranas de esta misma. En cuanto a la memoria puede llegar a estar comprometida, pero no existe una franca amnesia al inicio de la enfermedad, se presenta una dificultad en generar información con implicaciones en la abstracción y la organización.⁹

La afasia progresiva primaria es una entidad clínica rara y se caracteriza por un trastorno selectivo del lenguaje. Les cuesta encontrar las palabras, las frases son cortas, agramaticales, titubeantes y con parafasias fonémicas.¹⁰⁻¹² La fluidez verbal disminuye, pero la comprensión escrita frecuentemente es buena, mientras que la lectura en voz alta se encuentra alterada, la escritura está preservada, puede existir una disortografía y un agramatismo o fallas de sintaxis. En fases iniciales e intermedias del proceso los pacientes realizan recursos no verbales, señalando con el dedo o haciendo pantomimas, pero con el curso de la enfermedad tienen tendencia creciente al mutismo y pierden también la iniciativa a comunicarse de otra manera.¹³⁻¹⁵

La demencia semántica se caracteriza por una pérdida del significado de las palabras, conservando los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje. Al comienzo, los pacientes tienen poca conciencia de su defecto. El lenguaje del paciente es abundante, y aparece incluso francamente charlatán pero el contenido es farragoso por la abundancia de parafasias semánticas, pero no fonémicas. Las funciones visuoespaciales están intactas al inicio de la enfermedad.¹⁶⁻¹⁸ Es igualmente un cuadro raro, mucho menos frecuente que la variante frontal y la historia familiar puede estar presente en un 25 por ciento de los casos.¹⁹⁻²²

Es evidente que ante la amplitud clínica y semiológica de las FDT, es imperativo conocer no sólo las características propias de estos pacientes, sino las diferencias con otras demencias, en especial con la EA y por supuesto, con la población sana, motivo por el cual se realizó este estudio.

Material y métodos

Este es un estudio observacional, clínico-analítico, de una cohorte de pacientes o serie de casos vistos en el Hospital Universitario de San Ignacio (Bogotá), en donde se comparan tres grupos: DTF, EA y sanos, resaltando que lo que pretendemos es conocer las características que busquen identificar y diferenciar a los que tienen FDT. Inicialmente son valorados (los pacientes y sus familiares) por geriatría y medicina interna, neurología, psiquiatría y neuropsicología, utilizando protocolos estandarizados. Luego se realiza una reunión interdisciplinaria de expertos, en la que se llega a un diagnóstico por consenso, considerada esta como patrón de oro "in vivo", ya sea para demencia frontotemporal, para EA o para el paciente sin deterioro cognoscitivo o sano. Debemos destacar que los pacientes

se captan de una consulta especializada en memoria y los sanos son seleccionados como una muestra a conveniencia, buscando obtener una comparación con lo que denominamos normales, al menos en manifestaciones clínicas y en el desempeño de pruebas psicométricas, estandarizadas para esta población. A todos ellos se les toman datos generales descriptivos: edad, sexo y años de evolución de la enfermedad. Igualmente se les realiza el minimental o examen mental mínimo,²³ la queja subjetiva de pérdida de memoria,^{24, 25} la escala comportamental de Columbia, la escala de depresión geriátrica de Yesavage,²⁶ pruebas funcionales (Lawton)^{27, 28} y una amplia batería de pruebas neuropsicológicas. La severidad de la demencia se mide con la escala global de deterioro de Reisberg (GDS).²⁹ Todos los pacientes con demencia severa, tanto de EA como de DFT, fueron excluidos del estudio, con el fin de homogenizar la muestra entre estos dos grupos de demencia.

El diagnóstico de demencia frontotemporal se basó en los criterios de Brun³⁰ y para el diagnóstico de EA los del Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-IV).³¹

En el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kruskal Wallis, para contrastar la hipótesis de igualdad de medianas en los tres grupos (DFT, EA y normales), usando un nivel de significación del 5 por ciento para pruebas pareadas. Se utilizó el rango intercuartílico como instrumento de medición de la variabilidad, siendo este similar a la desviación estándar que tiene mayor significancia cuando los datos presentan valores extremos. Corresponde a la diferencia entre los percentiles 75 y 25 del conjunto de datos. De otra forma, se interpreta como la distancia existente entre el 50 por ciento central de los datos. Esta medida tiene similares propiedades al rango (diferencia entre el máximo y el mínimo valor de la variable); sin embargo, debido a la existencia de valores extremos, sólo considera la distancia entre el valor en la posición 75 y el valor en la posición 25, percentiles 75 y 25, respectivamente.

Resultados

Fueron evaluadas por el grupo de la Clínica de Memoria 348 personas, de las cuales 45 cumplan criterios de DFT, 259 para EA y 44 eran controles. De los 45 pacientes con DFT, 42 correspondían a la variante frontal, 2 a afasia primaria progresiva y uno presentaba una demencia semántica. En la tabla 1 se detalla la distribución por género en los tres grupos.

Al efectuar la comparación entre los pacientes con demencia frontotemporal, los que tenían enfermedad de Alzheimer y los controles, se obtuvieron los siguientes resultados con significancia estadística ($p < 0.017$):

El grupo de mayor edad era el de los pacientes con EA (edad mediana de 76 años), en comparación con los que tenían DFT (edad mediana 65 años).

Tabla 1. Distribución por género de los pacientes con demencia y los controles

Variable	DFT	%	EA	%	Controles	%
Mujeres	12	26.7	174	67.2	30	68.2
Hombres	33	73.3	85	32.8	14	31.8
Total	45	100	259	100	44	100

DFT: Demencia frontotemporal

EA: Enfermedad de Alzheimer

Tabla 2. Diferencias significativas entre las personas con demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer y controles

Variable	Controles			Alzheimer			Frontotemporal		
	n	Mediana	RI*	n	Mediana	RI*	n	Mediana	RI*
Edad	44	71	7.0	259	76	11.0	45	65	13.0
Lawton	44	13	2.0	255	7	4.0	45	6	5.0
Yesavage	43	2	2.0	236	3	4.0	36	6	4.5
Columbia	0	1	1.4	224	7	7.0	37	10	10.0
Queja de memoria	4	13.5	12.0	242	33	11.0	41	30	12.0
Minimental	44	27	3.5	256	20	8.0	42	24	8.0

RI: Rango intercuartilico. Prueba de comparación Kruskal Wallis (significación del 5%). Todas las diferencias señaladas fueron el producto de pruebas con valores de $p < 0.017$.

La escala de Lawton, que mide 14 actividades instrumentales de la vida diaria, mostraba diferencias del grupo de controles (13), con respecto a los pacientes con EA y DFT (7 y 6, respectivamente), estando claramente comprometidas más de la mitad de estas actividades.

La evaluación del puntaje de Yesavage mostró diferencias significativas entre los controles y los pacientes con EA, siendo mayor el puntaje de estos últimos. No obstante, fue mayor la diferencia entre los pacientes con EA y los que tenían DFT.

En la escala comportamental de Columbia, los pacientes con Alzheimer mostraron diferencias significativas (puntaje mediano 7) frente a los pacientes con demencia frontotemporal, quienes mostraron un puntaje mediano de 10.

La queja subjetiva de pérdida de memoria, aplicada al familiar, mostró diferencias al comparar los controles con cada uno de los otros dos grupos, siendo menor en ambos casos.

En el minimental, el puntaje mediano para los controles fue mayor al compararse con los otros dos grupos. Similarmente, se anota la diferencia significativa entre los pacientes con EA y los pacientes con DFT, en cuyo caso es mayor el puntaje para estos últimos. En la tabla 2 se resumen los resultados más significativos de este estudio.

No se encontraron diferencias significativas en los años de evolución de la enfermedad, al momento de la consulta, para los pacientes con enfermedad de Alzheimer y los que tenían demencia frontotemporal. De igual manera no hubo diferencias estadísticamente significativas en las pruebas de fluidez semántica, denominación y en las que evaluaban funciones visoespaciales. Los años de escolaridad, siete años de mediana en cada uno de los tres grupos, no mostraron igualmente diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

Los resultados de este estudio son los primeros que se presentan en Colombia, en una serie de casos de pacientes con demencia frontotemporal, en comparación con aquellos que tradicionalmente diagnosticamos con enfermedad de Alzheimer y con el grupo de personas sanas o sin demencia. La importancia radica en que nuestro grupo ya tiene una muestra representativa de personas con DFT y que con esta condición podemos empezar a dar los primeros pasos en la descripción de una patología que previamente interpretábamos erróneamente, entre otras explicaciones, por no tener unos criterios diagnósticos claros, los cuales sólo se presentan como entidad nosológica por el grupo de Manchester sólo hasta el año de 1994.³⁰

Destacamos como dato relevante que la mayoría de los pacientes (42 de 45) presentaban la variante frontal y tan solo uno tenía una demencia semántica y dos la afasia primaria progresiva. Estos datos se relacionan con los obtenidos por otros autores en series de casos, como en nuestro grupo.^{1,3} Otro hallazgo relevante y que le da identidad a la muestra se destaca en la distribución por género. Más del 73 por ciento de los pacientes con DFT eran hombres, en comparación con los diagnosticados con EA, donde tan sólo el 26.7 por ciento lo eran. Todas las series descritas hasta la fecha, muestran una clara mayoría de hombres, en comparación con la EA, en donde lo son mujeres.^{1,7} Otra característica importante que hace referencia a los pacientes con DFT es la edad presenil de la muestra (64.58 años, r:40-83), en comparación con los pacientes con EA (76 años, r :62-92) y con los controles (71 años. r: 62-81).

La funcionalidad, medida por la capacidad de realizar actividades instrumentales de la vida diaria y estructurada en la escala de Lawton, es consecuente en sus resultados, pues compromete significativamente a los dos grupos de demencia, si se comparan con el grupo sin demencia.

Uno de los hallazgos más relevantes es la clara capacidad operativa de la escala comportamental de Columbia. Es evidente que este instrumento punta muy alto en los pacientes con DFT y muy bajo en los controles. Lo más llamativo es la puntuación intermedia de los pacientes con EA y que desde luego también presenta diferencias estadísticamente significativas con los otros dos grupos. Ser interesante ver con una muestra mayor el mejor punto de corte en la escala, en un próximo estudio donde el punto final sea la validación del instrumento.

Finalmente, el minimental tiene una interpretación similar a la escala de Columbia, es decir discrimina bien entre los sanos y los enfermos, pero a su vez muestra claras diferencias entre los pacientes con DFT y EA, siendo el resultado mejor en los primeros, resultado esperado as, pues la enfermedad de Alzheimer por definición, compromete inicialmente un mayor número de dominios cognoscitivos.

No encontramos diferencias respecto al desempeño de las pruebas de fluidez semántica, denominación y en las que evaluaban funciones visoespaciales. Una posible explicación a este hallazgo es que los pacientes con las variantes de afasia primaria progresiva y demencia semántica, los cuales suelen tener alteradas estas funciones, son muy escasos y posiblemente cuando la muestra aumente y se pueda realizar un análisis por grupos, estas diferencias contribuyan a caracterizar mejor cada entidad nosológica por separado.

El hecho de no encontrar diferencias respecto a los años de escolaridad, nos ayuda simplemente a descartar que el componente educativo, que puede alterar el desempeño de algunas de las pruebas psicométricas, no era un ruido de nuestro estudio, destacando que solo el grupo de normales

fue seleccionado a conveniencia, buscando precisamente obtener esta igualdad en la muestra.

En conclusión, podemos decir que estos hallazgos nos ayudan a poder definir mejor el perfil clínico y psicométrico de los pacientes con DFT, pero a su vez nos abren nuevos interrogantes que iremos despejando en la medida en que podamos hacer un seguimiento longitudinal de estas personas.

Summary

Clinical characterization of the fronto-temporal dementia patients. The clinical and psychometric profiles of patients with fronto-temporal dementia (FTD) has been recently described as cases series from the most important research centers of the world, where there is the possibility for a diagnosis by a consensus criteria. In this article, a group of patients from the Memory Clinic at the Hospital Universitario de San Ignacio, in Bogotá City has been studied. Three hundred and forty eight patients were studied by the Memory Clinic Group, of which 45 had the criteria for FTD, 259 the criteria for Alzheimer's disease (AD) and 44 were controls. The statistical analysis was realized with the best distinctions to define the FTD group were: predominance of men (73% vs. 31% in AD), younger age of onset (65 years vs. 76 years in AD) Columbia Behavioral Scale more compromised (10 vs. 7 in AD and 1 in controls) and MMS inferior to controls (24 vs. 27) but superior to AD (24 vs. 20). These distinctions aid to better define the profile of patients with FTD, but also open a new questions which we expect to answer, soon, in a longitudinal study of this persons.

Key words: frontotemporal dementia, Alzheimer's disease, mimimental, Columbia behavioral scale.

Referencias

1. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal lobar degeneration: frontotemporal dementia, progressive aphasia, semantic dementia. *Cognitiv Neuropsychol* 1996; 13:1101-37.
2. Hodges JR, Miller BL. Special topic: frontotemporal dementia. Part 1 and 2. *Neurocase* 2001; 7:1-2.
3. Kertesz A, Munoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and Pick complex: emerging concepts. *Arch Neurol* 1998; 55:302-4.
4. Morris JC, Cole M, Banker BQ, et al. Hereditary dysphasic dementia and the Pick - Alzheimer spectrum. *Ann Neurol* 1984; 16:455-66.
5. Gregory CA, Hodges JR, Frontotemporal dementia: Use of consensus criteria and prevalence of psychiatric features. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1996; 9:145-53.
6. Poveda JA. Tipos básicos de demencia. En: Alberca R, López-Pousa S (Ed). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*. Editorial Médica Panamericana, Madrid, 1998:359-69.
7. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnosis criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-54.
8. Hodges J, Garrard P, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: A comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999; 13:31-40.

9. Gustafson L. Frontal lobe degeneration non-Alzheimer type II. Clinical picture and differential diagnosis. *Archiv Gerontol Geriatr* 1987; 6:209-23.
10. Cummings JD, Benson P, et al. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1985; 35:394-7.
11. Kirshner H, Tanridag O, et al. Progressive aphasia without dementia. *Ann Neurol* 1987; 22:527-32.
12. Faber-Labengendoen K, Morris J. Aphasia in senile dementia of the Alzheimer type. *Ann Neurol* 1988; 23:365-70.
13. Poeck K, Luzzatti C. Slowly progressive aphasia in three patients: the problem of accompanying neuropsychological deficit. *Brain* 1988; 111:151-68.
14. Graff – Radford N, Damasio A, et al. Progressive aphasia in patients with Pick's disease. *Neurology* 1990; 40:620-26.
15. Graham K, Becker J. Lost for words: A case of primary progressive aphasia? Case studies in the neuropsychology of memory. Parkin (East Sussex), Psychology Press, 1997: 83-110.
16. Patterson K, Hodges JR. Semantic sementia: one window on the structure and organization of semantic memory. In: Cermak L (ed). *Handbook of neuropsychology: memory and its disorders*. Amsterdam, Elsevier, 2000:289-309.
17. Hodges JR, Patterson K. Semantic sementia - progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-806.
18. Snowden J, Griffiths H. Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: implications for retrograde memory function. *Cognitiv Neuropsychol* 1996; 13:1101-37.
19. Simons J, Graham K. Semantic knowledge and episodic memory for faces in semantic dementia. *Neuropsychol* 1996; 15:101-14.
20. Snowden J, Griffiths H. Semantic dementia: autobiographical contribution to preservation of meaning. *Cognitiv Neuropsychol* 2000; 11:265-88.
21. Montañes P, Matallana D. Fragmentación de la memoria en una paciente con demencia semántica. *Neurociencias en Colombia* 2001; 9:53-60.
22. Mummery C, Patterson K, et al. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol* 2000; 47:36-45.
23. Folstein MF, Folstein SE, et al. Mini-mental State, a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
24. Cano C, Ruiz A, Plata S, et al. Capacidad operativa de una prueba de tamizado en el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer. *Rev Asoc Colomb Gerontol Geriatr*. 2002; 16:428-9.
25. Jacquier M, Cano C, Montañes P, Rodríguez N, Matallana D, Avella E. Adaptación para Colombia de 3 pruebas de tamizado cognoscitivo en español y determinación de sus características operativas en una clínica de demencias en Bogotá. *Memorias, III Congreso Nacional de Neurología*, Agosto 1997: 54.
26. Yesavage JA. Development and validation of a geriatrics depression scale. *J Psychiatr Res* 1983; 17:31-49.
27. Gómez JF, Curcio CL, Gómez DE. Capacidad funcional. En: *Evaluación de la salud de los ancianos*. Manizales, Edición y Publicaciones, 1996: 117-140.
28. Lawton MP, Rajagopal D, Brody E, Kleban MH. *Journal of Gerontology* 1992; 47:5156-64.
29. Reisberg B, Ferris SH, De Leon MJ. The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139:1136-9.
30. Brun A, Englund E. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416-8.
31. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders revised*. Washington, American Psychiatric Association, 4 ed, 1994.