

CAPÍTULO 22: DEMENCIA FRONTOTEMPORAL, ENFERMEDAD DE PICK Y COMPLEJO DE PICK

Autor: Andrew Kertesz

INTRODUCCIÓN

La demencia frontotemporal (DFT) es un término usado recientemente para designar la enfermedad de Pick clínica (EP). La confusión surgió debido a que EP se usa tanto para designar casos clínicamente definidos de degeneración temporal y frontal progresiva –tal como describió Arnold Pick en 1892 [1]– como una entidad patológica definida histológicamente por la presencia de inclusiones globulares argirofílicas (cuerpos de Pick) y neuronas acromáticas tumefactas (células de Pick).

Al paciente inicial de Pick, que presentaba afasia progresiva, con una alteración conductual y sus ulteriores casos de demencia del lóbulo frontal y afasia, sólo se le practicaba un examen anatómico. La descripción histológica surgió posteriormente [2]. También se observó que los casos de EP clínica con atrofia del lóbulo temporal y frontal podían no presentar el típico cuadro histológico al realizarse la autopsia [3]. Muchas publicaciones posteriores de la EP se basaron en hallazgos postmortem y se disponía retrospectivamente de rasgos clínicos variables. Ello dio lugar a la noción de que es difícil diagnosticar la EP in vivo. Tras revisar una gran serie de casos propios, Constantinidis et al. (1974) [3] clasificaron la EP en: a) con cuerpos de Pick, b) sólo con neuronas que presentan tumefacción, y c) sólo gliosis. Estos autores creyeron que, "a pesar de las diferencias entre estas formas, considerando la ausencia de conocimiento suficiente sobre la patogénesis, parece prudente actualmente mantener la unicidad de la entidad de Pick".

DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Con el desarrollo de las técnicas de neuroimagen, se demostró el aumento de la frecuencia in vivo de la atrofia temporal y frontal. Sin embargo, en vez de derivar de nuevo el diagnóstico de la EP al clínico, estudios más recientes aplicaron nuevas denominaciones tales como demencia tipo lobulofrontal o demencia del lóbulo frontal (DLF) [4, 5, 6] y afasia progresiva primaria (APP) [7]

como nuevas entidades, mientras que se reservaba el diagnóstico de EP para el patólogo.

Esta restricción arbitraria impedía el reconocimiento de una forma importante de demencia degenerativa. No está respaldada por ninguna distinción clínica y puede que no sea válida desde el punto de vista biológico. Los grupos que describieron la demencia del lóbulo frontal cambiaron, además, el término y pasaron a denominarla degeneración frontotemporal [8]. Ambos grupos reconocieron que el síndrome clínico era el mismo tanto si los casos presentaban cuerpos de Pick, como si sólo presentaban pérdida neuronal y gliosis en el córtex frontal o sin alteraciones espongiiformes o neuronas tumefactas. Calcularon su incidencia entre las demencias degenerativas en un 20%. Al mismo tiempo, apareció esporádicamente un cuadro clínico-patológico similar bajo la denominación de "Demencia sin Histología Distintiva" (DSHD) [9], así como otras publicaciones que usaban una terminología "no-específica" similar, lo cual se añadió a la confusión nosológica.

Las alteraciones predominantemente conductuales del síndrome del lóbulo frontal se inician, a menudo, con apatía y desinterés, que pueden confundirse con depresión. Por otro lado, los síntomas de desinhibición pueden sugerir una psicosis maníaca. Pueden ocurrir paradójicamente al mismo tiempo. Por lo tanto, es muy posible que se acuda antes a un psiquiatra que a un neurólogo para plantearle las manifestaciones conductuales de la DLF y de la EP. Algunas de las manifestaciones más floridas de la desinhibición como la hiperoralidad y la hipersexualidad se interpretan como una afectación bitemporal sobre la base de los experimentos de Kluver-Bucy. La disminución progresiva de la producción verbal aparece con frecuencia después o de forma cocomitante y se describe a menudo como mutismo.

Se han realizado otras distinciones entre subtipos clínicos de DFT, tales como "apático, desinhibido y estereotípico" [10]. El tipo desinhibido involucra principalmente la región orbitofrontal. En el tipo apático, parece estar más afectada la convexidad lateral dorsal y en el tipo estereotípico hay más alteración extrapiramidal y patología estriada. El término degeneración

frontotemporal o demencia frontotemporal [11] no incluye la afectación subcortical frecuente ni la patología parietal ni la sintomatología extrapiramidal.

EVALUACIÓN COGNITIVA EN LA DLF

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas en pacientes con DLF son variables [5, 12, 13], pero las funciones del lóbulo frontal generalmente muestran un mal funcionamiento, aunque existen excepciones importantes a esta regla [4, 5, 6, 13, 12].

Hemos estudiado a 12 pacientes con DLF y la realización de las pruebas neuropsicológicas fue altamente variable. Los déficit del lóbulo frontal más comunes fueron la perseveración en el Wisconsin Card Sorting Test, alteración de la fluidez verbal, el Trail-making y la ordenación de historietas del WAIS-R. Algunos pacientes alcanzaron el efecto suelo, mientras que otros no colaboraron y las pruebas fueron incompletas. Tres pacientes, sin embargo, tuvieron puntuaciones normales o casi normales en los tests de la función del lóbulo frontal, a pesar de una alteración conductual intensa. Estas puntuaciones no indican algunas de las características de la ejecución de los pacientes que incluían perseveración, impersistencia y respuestas impulsivas.

Mientras que la pérdida de memoria y el déficit espacial eran característicos de la enfermedad de Alzheimer (EA), estos eran relativamente infrecuentes o leves en la DLF. Muchos de estos estudios dieron énfasis a la forma de ejecución, además de las puntuaciones anormales en las llamadas pruebas del lóbulo frontal. Los pacientes con alteraciones en el lóbulo frontal son, a menudo, impulsivos, superficiales o amotivacionales y responden sólo de manera lacónica y, a veces, ecolólicamente. Sus actividades son, a menudo, anómalas y desiguales. La memoria de reconocimiento resulta estar en mejores condiciones que la evocación y el paciente tiende a beneficiarse de las alternativas de elección múltiple. La orientación y la memoria episódica están relativamente preservadas. La queja que plantean los familiares acerca de la falta de memoria es más del tipo "olvidarse de recordar", que puede no manifestarse durante las pruebas formales. Pueden haber alteraciones en las puntuaciones en el recuerdo inmediato y diferido de una historia, aun si el paciente puede recordar acontecimientos personales relevantes, hecho que se

aleja bastante de los resultados alterados de las pruebas. Esta aparente paradoja contribuye al grado de variedad en las pruebas de memoria en los casos de DLF. La mayor parte de la variabilidad depende del estadio de la enfermedad y, por lo tanto, muchos pacientes, incluso en una única serie, no pueden compararse.

Aunque los dibujos de los pacientes con DLF pueden verse empobrecidos debido a la actuación amotivacional, la función visuoespacial está generalmente intacta. Los pacientes pueden presentar perseveraciones al dibujar. A veces, al copiar pueden ser compulsivamente fieles a los detalles. Las tareas visuoespaciales que requieren la función ejecutiva, como el trail-making, están alteradas en un estadio precoz, pero puede que se conserven los cubos y las matrices progresivas de colores de Raven. A veces, se observó ecopraxia y conducta de utilización durante las pruebas neuropsicológicas.

El lenguaje estaba sólo levemente afectado en los casos precoces, aunque se registró algo de logopenia y anomia en la mayoría de los pacientes. Los rendimientos en la WAB fueron sensibles para medir las precoces alteraciones anómicas y de fluidez. Las mediciones de la fluidez verbal, en especial la generación de palabras que comienzan con la misma letra, fueron sensibles, pero intactas en el 20% de los casos. El Mini-Mental Status, que pondera enormemente el lenguaje, era a menudo normal en los casos precoces. En resumen, la amplia variabilidad y la relativa insensibilidad de las pruebas neuropsicológicas deja un vacío en la definición diagnóstica de la DLF. La valoración conductual puede servir para llenar este vacío.

CUANTIFICACIÓN CONDUCTUAL EN LA DEMENCIA DEL LÓBULO FRONTAL

Gustafson y Nilson (1982) [14] intentaron llevar a cabo la valoración de la conducta para separar la EP de la EA. El Grupo de Manchester también valoró los síntomas de la DLF en un estudio retrospectivo para establecer una correlación entre el diagnóstico clínico y los hallazgos de la autopsia. Sus resultados distinguieron la DLF y la EA con un alto grado de éxito [15]. López et al. (1996) [16] hallaron más síntomas de depresión mayor, agitación, irritabilidad, labilidad del humor, desinhibición, inercia y aislamiento social en

los pacientes con DFT, en contraste con los pacientes con EA, quienes mostraban más signos de psicosis delusional. Gregory y Hodges (1996) [17] revisaron la sintomatología psiquiátrica en los pacientes con DFT que tenían, al menos, cinco de los rasgos diagnósticos más importantes. Sólo al 50% de los pacientes se le diagnosticó DFT desde el inicio y un tercio recibió un diagnóstico psiquiátrico inicial de esquizofrenia, psicosis, depresión con rasgos compulsivos/obsesivos, dependencia alcohólica y deterioro psicogénico de la memoria. Miller et al. (1997) [18] evaluaron la presencia o ausencia de los ítems de Lund/Manchester en 30 pacientes con DFT retrospectivamente. Los pacientes fueron seleccionados basándose en SPECTs. La función discriminante mostró que una pérdida de hiperoralidad de higiene es un comportamiento estereotípico y perseverativo. La reducción progresiva del habla y la orientación espacial conservada diferenciaban a los individuos con DFT y los individuos con EA.

Realizamos un inventario de 24 ítems, el inventario conductual frontal (ICF), para elegir los comportamientos más específicos con el fin de conseguir una exactitud diagnóstica óptima para la DFL que pueda ser usada en la entrevista inicial o para el diagnóstico retrospectivo [19]. Estos ítems fueron seleccionados de los rasgos diagnósticos más importantes de los criterios de Lund/Manchester y los síntomas más comunes en nuestros pacientes con DFL. El inventario fue diseñado como una serie de preguntas estructuradas escritas de tal forma que se incluían los aspectos negativos tanto normales como anormales de las conductas dando al cuidador una opción (tabla I). Si el cuidador parecía dudar o no comprendía la pregunta, ésta se reformulaba con otras palabras. Cada ítem se puntuaba en una escala sobre 4: 0 = ninguno, 1 = leve o ocasional, 2 = moderado, 3 = intenso o la mayor parte del tiempo.

Los ítems fueron agrupados como comportamientos negativos tales como la apatía, la falta de espontaneidad, la indiferencia, la inflexibilidad, el concretismo, el abandono personal, la distractibilidad, la falta de atención, la pérdida de insight, la logopenia, la apraxia verbal y la mano extranjera. Estos últimos tres ítems fueron incluidos para captar comportamientos del habla y motores específicos que podían asociarse con la DFL. El segundo grupo de comportamientos contenía ítems de desinhibición tales como la perseveración,

la irritabilidad, la jocosidad, la irresponsabilidad, la impropiedad, la impulsividad, la agitación eufórica, la agresión, la hiperoralidad, la hipersexualidad, la conducta de utilización y la incontinencia. Desde que se realizó el estudio piloto, se han incluido modificaciones y aspectos adicionales que han sustituido la desinhibición, ya que se hacía referencia a demasiados comportamientos similares. Los últimos cinco ítems representaban el comportamiento observado normalmente en estadios avanzados de DFL intensa. Son muy perturbadores para las familias.

En un estudio piloto, se administró el test a 12 pacientes a los que se les había diagnosticado clínicamente DFL, a 16 pacientes con EA seleccionados para estadios precoces de la enfermedad en un departamento de consultas externas y a 11 pacientes con demencia depresiva diagnosticados mediante evaluación psiquiátrica e inventarios de depresión. Los pacientes con EA cumplían los criterios NINCDS-ADRDA. La intensidad de la demencia fue definida por las puntuaciones en la Escala de Valoración de la Demencia de Mattis (MDRS) y se equipararon los grupos de acuerdo con ésta. Se seleccionaron los pacientes con DFL porque presentaban un comportamiento extraño, aunque en los estadios posteriores de la enfermedad varios de ellos desarrollaron una alteración logopéica progresiva y también uno de ellos presentó la típica enfermedad de las neuronas motoras (ENM). Las pruebas mediante neuroimagen confirmaron una atrofia frontolobular en 10 pacientes sobre 12. A tres pacientes se les confirmó, mediante autopsia, la patología variante de Pick, uno presentaba el tipo corticobasal y los otros dos inclusiones tau negativas y ubiquitina positivas y evidencias clínicas de ENM.

AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

Un ejemplo similar en el que se volvió a reetiquetar la EP tuvo lugar con la descripción de la afasia progresiva primaria (APP) como una entidad separada (Mesulam, 1982). Sin embargo, se describieron muchos casos posteriores (y precedentes) de APP con cuerpos de Pick.

Otros casos se caracterizaron desde el punto de vista histológico por gliosis, pérdida neuronal y espongiosis de las capas II y III en el córtex idéntica a la que se describió en la DFL y afectación subcortical con acromasia neuronal

similar a la DCB [20, 21]. La variedad no-fluida de APP a menudo conduce a un mutismo que no se distingue de aquél observado en la EFL. Posteriormente se afectan otras modalidades, en especial alteraciones conductuales que sugieren déficit frontal [21, 22]. A veces, aparecen complicaciones extrapiramidales [21, 23] y enfermedad de las neuronas motoras (ENM) [24]. Frecuentemente se ha asociado la APP con la apraxia progresiva [25] y, a la inversa, la DCB, la cual presenta apraxia intensa como uno de los rasgos centrales, y a menudo presenta una alteración progresiva del lenguaje [26, 27]. Por lo tanto, no sólo se solapa la patología, sino también la sintomatología de la APP con la EFL, la DCB y la EP.

DEGENERACIÓN CORTICOBASAL

Ha habido muchas descripciones de casos de EP en los que los pacientes presentaban importantes rasgos extrapiramidales [28, 29]. Se reconoció que las alteraciones subcorticales tienen lugar en la EP, incluso sin sintomatología extrapiramidal [30]. Se estableció una diferenciación entre una variedad "generalizada" de EP y la variedad cortical por la extensión subcortical de los hallazgos patológicos [31]; pero los rasgos clínicos eran los mismos.

Cuando Revés et al. (1968) [32] describieron la degeneración corticodentatonigral, reconocieron la similitud de la patología con la EP y esto fue posteriormente confirmado por varios investigadores que contribuyeron aportando más detalles clínicos –incluyendo la apraxia prominente, la parálisis de la mirada y el síndrome de la mano extranjera– a la enfermedad y volvieron a designarla con el nombre de degeneración corticobasal (DCB) [33] o degeneración ganglionar corticobasal (DGCB) [26]. Incluyendo la descripción original, la mayor parte de las referencias bibliográficas relativas a esta enfermedad reconocen que la DCB y la EP se solapan clínica y patológicamente [34, 35, 36].

Las descripciones patológicas y clínicas de la DCB no concuerdan totalmente. Existen algunos casos clínicos que describen pacientes que padecen clínicamente DCB definida por rigidez unilateral, apraxia y síndrome de la mano extranjera, pero que presentan los hallazgos patológicos de la EP con cuerpos de Pick [26, 37, 38]. Otros casos, típicos desde el punto de vista patológico de

DCB, presentaban DFL o APP sin rasgos extrapiramidales [34, 39, 40]. Por lo tanto, sería de utilidad distinguir el síndrome apráxico extrapiramidal de aparición clínica como "síndrome de degeneración corticobasal" (SDCB) de la patología de DCB.

ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)

Recientemente se ha mostrado un gran interés en la asociación de la demencia con la Enfermedad de las Motoneuronas (EMN). Inicialmente ésta fue descrita con la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, pero ahora parece que muchas de éstas no eran ejemplos de enfermedad de la proteína de prión, sino casos que se asemejaban a la DFL con alteraciones espongiiformes en las capas corticales superficiales. Existe una bibliografía cada vez más amplia que plantea este tema tanto desde el punto de vista de la DFL y de la APP que desarrolla EMN, como de la EMN asociada con la demencia. Recientemente también parece que los casos de DLF con EMN podrían presentar inclusiones tau negativas, ubiquitina positivas específicas en la patología [41]. Sin embargo, varias descripciones de esta patología sin EMN y otros casos de EP o DFL con EMN sin inclusiones de ubiquitina [42, 43] han puesto en duda su especificidad.

NEUROPATOLOGÍA

Este síndrome volvió a dividirse partiendo de la base de alteraciones inmunocitoquímicas específicas, aunque la nosología de las variedades histológicas es controvertida. Hasta hace poco tiempo, la presencia o ausencia de cuerpos de Pick y de neuronas tumefactas y su distribución se usaban para establecer subgrupos. La tinción diferencial con epitopos fosforilados, tau, ubiquitina y aB-cristalina [41] han distinguido más o menos variedades adicionales de patología:

- 1 La demencia de cuerpos de Pick definida por la presencia de cuerpos de Pick inmunoreactivos a la tau argirofílica en la circunvolución dentada del hipocampo, así como otras regiones subcorticales y neocorticales con células de Pick, gliosis y alteración espongiiforme en las capas II y III del córtex (EP);

2 Gliosis y pérdida neuronal con o sin espongiosis o la presencia de neuronas abalonadas en las capas profundas (Demencia sin Neuropatología Diferenciada);

3 Tipo degeneración corticobasal con patología caracterizada por neuronas balonadas (células de Pick), placas astrocíticas inmunoreactivas a la tau y argirofílicas, fibras argirofílicas en la sustancia blanca, el córtex y los ganglios basales y ovillos neurofibrilares en forma de anillo o en forma globosa en la sustancia negra (cuerpos de inclusión corticobasales) (DCB);

4 Inclusiones citoplásmicas tau negativas, ubiquitina-positivas en la región dentada o en otras regiones subcorticales y corticales asociadas a la enfermedad de las neuronas motoras. Desde el uso de ubiquitina, muchos casos que previamente se habían designado como Demencia sin Neuropatología Diferenciada resultaron tener este tipo de patología. Estas variaciones se solapan en los rasgos morfológicos y su distribución y no son específicas para ninguno de los fenotipos clínicos; por lo tanto, es prematuro considerarlas como entidades distintas.

COMPLEJO DE PICK

A medida que el uso del término de EP se ha ido restringiendo cada vez más para designar una histopatología específica, sugerimos el término complejo de Pick para evitar la confusión que continúa existiendo entorno al término EP [21] (tabla II). El complejo de Pick es un concepto unificador de los síndromes clínicos que se solapan de DFL, APP, SCBD y los hallazgos neuropatológicos subyacentes, resaltando más las semejanzas que las diferencias entre éstos. Designa tanto el solapamiento clínico como patológico, evita la restricción de la patología y la sintomatología clínica al córtex frontotemporal y reconoce la relación con la EP. El término degeneración frontotemporal o demencia frontotemporal no incluye la frecuente afectación subcortical, la patología parietal y la sintomatología extrapiramidal y la asociación con la EMN. Además, desdibuja la distinción entre la presentación conductual bien definida de la DFL y la presentación afásica de la APP, que es una de las contribuciones más valiosas de las descripciones recientes del cuadro clínico en estas afecciones.

NEUROGENÉTICA

El descubrimiento de una conexión genética con el cromosoma 17 q21-11 de varias familias extensas con una cierta cantidad de heterogeneidad fenotípica, a pesar del importante parecido con el complejo de Pick, apoya el concepto de síndrome [44]. La región cromosómica común a todas estas familias llamadas FTDP-17 contiene el gen para la proteína tau asociada a los microtúbulos. Algunos casos FTDP-17 muestran expresión de tau en inclusiones gliales y neuronales [45, 46] y algo de inmunoreactividad a la tau sólo en neuronas. Llegados a este punto, se han identificado 10 mutaciones intrónicas y exónicas en el gen de la tau en las familias FTDP-17 [47, 48]. Los análisis de las proteínas tau insolubles y solubles procedentes de cerebros de pacientes FTDP-17 indicaron que diferentes mutaciones patogénicas alteraban diferencialmente varias propiedades bioquímicas y la estequiometría de las isoformas de tau cerebrales [48]. Hasta el momento los esfuerzos para encontrar las mutaciones de la tau en la EP y PSP esporádica no han tenido éxito. No todas las familias con DTF presentaban mutaciones de la tau que indicaran heterogeneidad del locus o del alelo [49]. El fraccionamiento bioquímico reciente de la proteína tau podría dar cuenta de algunas variaciones en la patología y las manifestaciones clínicas, pero es demasiado pronto para vincular los subtipos a modelos clínicos [50]. El mapa génico y las distinciones histoquímicas y bioquímicas facilitan más la comprensión del síndrome, pero debemos tener cuidado de no perder de vista la cohesión genética, patológica y clínica y ser cuidadosos también al interpretar las diferencias.

BIBLIOGRAFÍA

[1] PICK, A. (1892). "Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie". Prag. Med. Wchnschr., 17: 165-167.

[2] ONARI, K.; SPATZ, H. (1926). "Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebenen Grosshirnrinden-Atrophie ("Picksche Krankheit)". Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie, 101: 470-511.

[3] CONSTANTINIDIS, J.; RICHARD, J.; TISSOT, R. (1974). "Pick's disease - histological and clinical correlations". European Neurology, 11: 208-217.

- [4] BRUN, A. (1987). "Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology". Arch. Gerontol. Geriatr., 6: 193-208.
- [5] GUSTAFSON, L. (1987). "Frontal lobe generation of non-Alzheimer type. II. Clinical picture and differential diagnosis". Arch. Gerontol. Geriatr., 6: 209-223.
- [6] NEARY, D.; SNOWDEN, J. S.; NORTEEN, B.; GOULDING, P. (1988). "Dementia of frontal lobe type". Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 51: 353-361.
- [7] MESULAM, M-M. (1982). "Slowly progressive aphasia without generalized dementia". Annals of Neurology, 11: 592-598.
- [8] THE LUND AND MANCHESTER GROUPS (1994). "Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia". Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 57: 416-418.
- [9] KNOPMAN, D. S.; MASTRI, A. R.; FREY, W. H.; SUNG, J. H.; RUSTAN, T. (1990). "Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia". Neurology, 40: 251-256 (resumen).
- [10] SNOWDEN, J. S.; NEARY, D.; MANN, D. M. A. (1996). "Fronto-Temporal Lobar Degeneration: Fronto-temporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia". Londres: Churchill Livingstone (GENÉRICO). Tipo De referencia: (libro, monografía) por entregas.
- [11] KUMAR, A.; GOTTLIEB, G. (1993). "Frontotemporal dementias". The American Journal of Geriatric Psychiatry, 1: 95-108.
- [12] MILLER, B. L.; CUMMINGS, J. L.; VILLANUEVA-MEYER, J.; BOONE, K.; MEHRINGER, C. M.; LESSER, I. M.; et al. (1991). "Frontal lobe degeneration: Clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics". Neurology, 41: 1374-1382.
- [13] NEARY, D.; SNOWDEN, J. S.; BOWEN, J. S.; SIMS, N. R.; MANN, D. M. A.; BENTON, J. S.; et al. (1986). "Neuropsychological syndromes in presenile

dementia due to cerebral atrophy". *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 49: 163-174.

[14] GUSTAFSON, L.; NILSSON, L. (1982). "Differential diagnosis of presenile dementia on clinical grounds". *Acta Psychiat. Scan.*, 65: 194-209.

[15] BARBER, R.; SNOWDEN, J. S.; CRAUFURD, D. (1995). "Frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: retrospective differentiation using information from informants". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59: 61-60.

[16] LÓPEZ, O. L.; GONZÁLEZ, M. P.; BECKER, J. T.; REYNOLDS, C. F.; SUDILOVSKI, A.; DEKOSY, S. T. (1996). "Symptoms of depression and psychosis in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia". *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology*, 9: 154-161.

[17] GREGORY C. A.; HODGES, J. R. (1996). "Frontotemporal dementia: Use of consensus criteria and prevalence of psychiatric features". *Neuropsychiatry, Neuropsychology & Behavioral Neurology*, 9: 145-153.

[18] MILLER, B. L.; IKONTE, C.; PONTON, M.; LEVY, M.; BOONE, K.; DARBY, A.; et al. (1997). "A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: Clinical and singlephoton emission TC correlations". *Neurology*, 48: 937-942.

[19] KERTESZ, A.; DAVIDSON, W.; FOX, H. (1997). "Frontal Behavioral Inventory: Diagnostic criteria for Frontal Lobe Dementia". *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 24: 29-36.

[20] LIPPA, C. F.; COHEN, R.; SMITH, T. W.; DRACHMAN, D. A. (1991). "Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia". *Neurology*, 41: 882-886.

[21] KERTESZ, A.; HUDSON, L.; MACKENZIE, I. R. A.; MUÑOZ, D. G. (1994). "The pathology and nosology of primary progressive aphasia". *Neurology*, 44: 2065-2072.

- [22] SNOWDEN, J. S.; NEARY, D.; MANN, D. M. A.; GOULDING, P. J.; TESTA, H. J. (1992). "Progressive language disorder due to lobar atrophy". *Annals of Neurology*, 31: 174-183.
- [23] GOULDING, P. J.; NORTEEN, B.; SNOWDEN, J. S.; MACDERMOTT, N.; NEARY, D. (1989). "Progressive aphasia with right-sided extrapyramidal signs: another manifestation of localised cerebral atrophy". *Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 52: 128-130.
- [24] CASELLI, R. J.; WINDEBANK, A. J.; PETERSEN, R. C.; KOMORI, T.; PARISI, J. E.; OKAZAKI, H.; et al. (1993). "Rapidly progressive aphasic dementia and motor neuron disease". *Annals of Neurology*, 33: 200-207.
- [25] FUKUI T.; SUGITA, K.; KAWAMURA, M.; SHIOTA, J.; NAKANO, I. (1996). "Primary progressive apraxia in Pick's disease: a clinicopathologic study". *Neurology*, 47: 467-473.
- [26] LANG, A. E.; BERGERON, C.; POLLANEN, M. S.; ASHBY, P. (1994). "Parietal Pick's disease mimicking cortical-basal ganglionic generation". *Neurology*, 44: 1436-1440.
- [27] SAKURAI, Y.; HASHIDA, H.; UESUGI, H.; ARIMA, K.; MURAYAMA, S.; BANDO, M.; et al. (1996). "A clinical profile of corticobasal degeneration presenting as primary progressive aphasia". *European Neurology*, 36: 134-137.
- [28] LÖWENBERG, K. (1936). "Pick's disease: A clinicopathologic contribution". *Arch Neurol. Psychiatrie*, 36: 768.
- [29] AKELAITIS, A. J. (1994). "Atrophy of basal ganglia in Pick's disease. A clinicopathologic study". *Archives of Neurology and Psychiatry*, 51: 27-34.
- [30] WINKELMAN, N. W.; BOOK, M. H. (1944). "Asymptomatic extrapyramidal involvement in Pick's disease". *Archives of Neurology and Psychiatry*, 8: 30-42.
- [31] MUÑOZ-GARCÍA, D.; LUDWIN, S. K. (1984). "Classic and generalized variants of Pick's disease: clinicopathological, ultrastructural, and immunocytochemical comparative study". *Annals of Neurology*, 16: 467-480.

- [32] REVÉIS, J. J.; KOLODNY, E. H.; RICHARDSON, E. P., Jr. (1968). "Corticodentatonigram degeneration with neuronal achromasia". *Archives of Neurology*, 18: 20-33.
- [33] GIBB, W. R. G.; LUTHERT, P. J.; MARSDEN, C. D. (1989). "Corticobasal degeneration". *Brain*, 112: 1171-1192.
- [34] CLARK, A. W.; MANZ, H. J.; WHITE III, C. L.; LEHMANN, J.; MILLER, D.; COYLE, J. T. (1986). "Cortical degeneration with swollen chromatolytic neurons: Its relationship to Pick's disease". *J. Neuropath. & Exp. Neurol.*, 45: 268-284.
- [35] LUTHERT, P. J.; WIGHTMAN, G.; LEIGH, P. N.; MARSDEN, C. D. (1992). "Corticobasal degeneration: immunohistochemical study". *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 18: 293.
- [36] JENDROSKA, K.; ROSSOR, M. N.; MATHIAS, C. J.; DANIEL, S. E. (1995). "Morphological overlap between corticobasal degeneration and Pick's disease: a clinicopathological report". *Mov. Disord.*, 10: 111-114.
- [37] HASSIN, G. B.; LEVIN, D. (1941). "Pick's disease, clinicopathologic study and report of a case". *Arch. Neurol. Psychiatrie*, 45: 814.
- [38] CAMBIER, J. J.; MASSON, M.; DAIROU, R.; HENIN, D. (1981). "Etude anatomoclinique d'un forme aprétale de maladie de Pick". *Rev. Neurol.*, 137: 33-38.
- [39] PAULUS, W.; SELIM, M. (1990). "Corticonigral degeneration with neuronal achromasia and basal neurofibrillary tangles". *Acta Neuropathology*, 81: 89-94.
- [40] REY, G. J.; TOMER, R.; LEVIN, B. D.; SÁNCHEZ-RAMOS, J.; BOWEN, B.; BRUCE, J. H. (1995). "Psychiatric symptoms, atypical dementia, and left visual field inattention in corticobasal degeneration". *Mov. Disord.*, 10: 106-110.
- [41] COOPER, P. N.; JACKSON, M.; LENNOX G.; LOWE, J.; MANN, D. M. A. (1995). "Ubiquitin, and aB-Crystallin — Immunohistochemistry define the principle causes of degenerative frontotemporal dementia". *Archives of Neurology*, 52: 1011-1015.

- [42] NIIZATO, K.; TSUCHIYA, K.; TOMINAGA, I.; KATO, Y.; IKEDA, K. (1997). "Pick's disease with amyotrophic lateral sclerosis (ALS): report of two autopsy cases and literature review". *Journal of the Neurological Sciences*, 148: 107-112.
- [43] MINAUF, M.; JELLINGER, K. (1969). "Kombination von amyotropischer lateral Sclerose mit Pickscher Krankheit". *Arch. Psychiatr. Nervenk.*, 21: 279-288.
- [44] WILHELMSEN, K. (1997). "Frontotemporal dementia is on the MAPt". *Annals of Neurology*, 41: 139-140.
- [45] BIRD, T. D.; WIJSMAN, E. M.; NOCHLIN, D.; LEEHEY, M.; SUMI, S. M.; PAYAMI, H.; et al. (1997). "Chromosome 17 and hereditary dementia: linkage studies in three non-Alzheimer families and kindreds with late-onset FAD". *Neurology*, 48: 949-954.
- [46] SPILLANTINI, M. G.; GOEDERT, M.; CROWTHER, R. A.; MURRELL, J. R.; FARLOW, M. R.; GHETTI, B. (1997). "Familial multiple system tauopathy with presenile dementia: A disease with abundant neuronal and glial tau filaments". *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 94: 4113-4118.
- [47] HUTTON, M.; LENDON, C. L.; RIZZU, P.; BAKER, M.; FROELICH, S.; HOULDEN, H.; et al. (1998). "Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17". *Nature*, 393: 702-705.
- [48] HONG, M.; ZHUKAREVA, V.; VOGELSBURG-RAGALIA, V.; WSZOLEK, Z.; REED, L.; MILLER, B. I.; et al. (1998). "Mutation-specific functional impairments in distinct tau isoforms of hereditary FTDP-17". *Science*, 282: 1914-1917.
- [49] RIZZU, P.; VAN SWIETEN, J.; JOSÉ, M.; HASEGAWA, M.; STEVENS, M.; TIBBEN, A.; et al. (1999). "High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands". *American Journal of Human Genetics*, 64: 414-421.

[50] DELACOURTE, A.; ROBITAILLE, Y.; SERGEANT, N.; BUEE L.; HOF P. R.; WATTEZ, A., et al. (1996). "Specific pathological tau protein variants characterize Pick's disease". *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 55: 159-168.

Tabla I

NOMBRE:

EDAD:

DIAGNÓSTICO:

FECHA:

CUIDADOR:

EXAMINADOR:

INVENTARIO DEL COMPORTAMIENTO FRONTAL (ICF)

Explique al cuidador que está buscando un cambio en su comportamiento y su personalidad. Hágale las siguientes preguntas en ausencia del paciente. Elabórelas en caso necesario. Al final de cada pregunta, pídale el alcance del cambio de comportamiento y luego puntúelo de acuerdo con las siguientes puntuaciones: 0 = ninguno; 1 = leve, ocasional; 2 = moderado; 3 = intenso, la mayor parte del tiempo.

- 1 Apatía: ¿Ha perdido el interés por los amigos o las actividades diarias?
- 2 Espontaneidad: ¿Inicia cosas por su cuenta o se le tiene que pedir?
- 3 Indiferencia, aplanamiento emocional: ¿Responde en los momentos de alegría o tristeza de la misma manera que siempre o ha perdido reactividad emocional?
- 4 Inflexibilidad: ¿Puede cambiar de opinión de manera razonable o se muestra testarudo o rígido a la hora de pensar últimamente?
- 5 Concretismo: ¿Interpreta de forma apropiada lo que se dice o elige sólo los significados concretos de lo que se dice?
- 6 Descuido personal: ¿Cuida de su higiene personal y apariencia como lo hacía habitualmente?
- 7 Desorganización: ¿Puede planificar y organizar una actividad compleja o se distrae fácilmente, no es persistente o es incapaz de completar un trabajo?
- 8 Falta de atención: ¿Presta atención a lo que sucede o parece que pierde el hilo o que no sigue en absoluto?
- 9 Pérdida de introspección: ¿Es consciente de los problemas o los cambios o parece no ser consciente de éstos o los niega cuando se le comentan?
- 10 Logopenia: ¿Es igual de hablador que antes o ha disminuido significativamente sus producciones verbales?
- 11 Apraxia verbal: ¿Habla de forma clara o comete errores al hablar? ¿Articula mal o duda?
- 12 Perseverancia: ¿Repite o persevera en acciones o comentarios?
- 13 Irritabilidad: ¿Está irritable, de mal genio o reacciona al estrés o a la frustración igual como lo ha hecho siempre?
- 14 Excesiva jocosidad: ¿Hace bromas de forma excesiva u ofensiva o en el momento inoportuno?
- 15 Juicio erróneo: ¿Usa un buen juicio para tomar decisiones o al conducir o actúa de forma irresponsable, negligente o con un juicio erróneo?
- 16 Impropiiedad: ¿Sigue las reglas sociales o dice o hace cosas fuera de lo aceptable? ¿Se muestra grosero o infantil?
- 17 Impulsividad: ¿Actúa o habla sin pensar en las consecuencias, sin pensarlo dos veces?

- 18** Inquietud: ¿Se muestra inquieto o hiperactivo o el nivel de actividad es normal?
- 19** Agresión: ¿Ha mostrado signos agresivos o ha chillado a alguien o ha herido a alguien físicamente?
- 20** Hiperoralidad: ¿Bebe más de lo habitual, come excesivamente cualquier cosa que esté a la vista o se pone, incluso, objetos en la boca?
- 21** Hipersexualidad: ¿Su comportamiento sexual es inusual o excesivo?
- 22** Comportamiento de utilización: ¿Parece que necesita tocar, sentir, examinar o coger objetos que estén a su alcance y a la vista?
- 23** Incontinencia: ¿Controla sus necesidades fisiológicas, va mojado o se ha ensuciado encima? (Excluyendo las enfermedades físicas, tales como una infección urinaria o inmovilidad).
- 24** Mano extranjera: ¿Tiene problemas para usar una mano y ésta interfiere con la otra mano? (excluyendo artritis, traumatismo, parálisis, etc.)

Puntuación total:

Tabla II

GLOSARIO DEL COMPLEJO DE PICK

- 1 Atrofia cerebral circunscrita
- 2 Enfermedad de Pick (EP)
- 3 Atrofia lobar
- 4 Gliosis subcortical progresiva (GSP)
- 5 Degeneración corticodentatonígrica
- 6 Enfermedad de Pick generalizada
- 7 Demencia del lóbulo frontal (DLF)
- 8 Afasia progresiva primaria (APP)
- 9 Degeneración corticobasal (DCB)
- 10 Degeneración ganglionar corticobasal (DGCB)
- 11 Demencia sin histología distintiva (DSHD)
- 12 Demencia semántica
- 13 Demencia del lóbulo frontal con enfermedad de las neuronas motoras
- 14 Demencia frontotemporal (DFT)
- 15 Apraxia progresiva primaria
- 16 Demencia familiar no-específica
- 17 Demencia presenil atípica
- 18 Encefalopatía espongiiforme de larga duración
- 19 Demencia disfásica hereditaria
- 20 Desinhibición - demencia - amiotrofia - parkinsonismo