

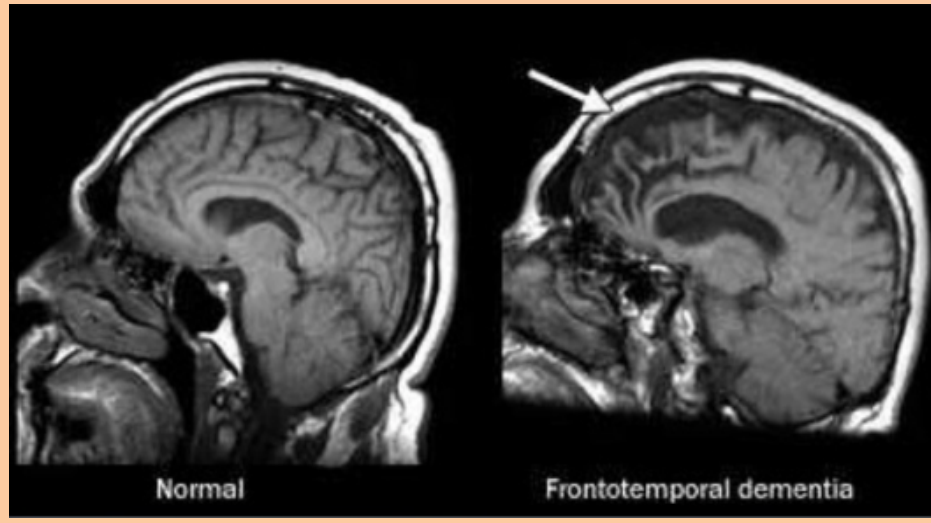


# DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

Autor: José Luis Veiga González

## INTRODUCCIÓN:

- Enfermedad neurodegenerativa con atrofia de los lóbulos frontal y temporal.
- Enfermedad heterogénea.
- DFT familiar o esporádica.
- Tres fenotipos → **comportamental** y **afasia** (con dos fenotipos distintos).



### ¿Qué es un biomarcador?

Un biomarcador se define como “un parámetro biológico medible y cuantificable que se puede utilizar como indicador de un estado fisiopatológico o de salud”

En el caso de la DFT, lo que se busca es que cumpla con dos características.

- ✓ **Diagnóstico.**
- ✓ **Pronóstico.**

## OBJETIVOS:

- Elaborar una recopilación de los marcadores biológicos de diagnóstico y de pronóstico de la DFT.
- Evaluar las ventajas que estos tendrían en el tratamiento o diagnóstico de la enfermedad con respecto al tratamiento que se siga actualmente.
- Relacionar los biomarcadores de la DFT con los biomarcadores de la ELA.



## METODOLOGÍA:

Revisión bibliográfica utilizando artículos científicos encontrados en PubMed y el “catálogo cisne” de la UCM

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

1. Marcadores genéticos.
2. Marcadores en fluidos.

### 1. Marcadores genéticos:

Existen múltiples mutaciones que se asocian a la DFT familiar. Los más importantes son: **C9orf72**, **MAPT** y **GRN**.

El 40% de los pacientes de DFT sufre DFT familiar.

### 2. Marcadores en fluidos:

Son los más importantes ya que podrían utilizarse en todos los pacientes. Se extraen de dos matrices principalmente:

- ✓ **Sangre.**
- ✓ **Líquido cefalorraquídeo.**



Biomarcadores	Importancia de su estudio	Hallazgos en su estudio
<b>Neurofilamentos (NfL)</b>	La cadena ligera de los neurofilamentos son un signo general de degeneración neuronal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Altas concentraciones se asocian con una menor supervivencia del paciente.</li> <li>• Se observan diferencias en [NfL] entre pacientes de DFT e individuos control.</li> <li>• Aparecen solo en fases sintomáticas de la enfermedad.</li> </ul>
<b>TDP-43</b>	Actúa como regulador de la transcripción. En un estado patológico aparecen en forma de inclusiones en el citoplasma.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pueden medirse sus niveles en LCR.</li> <li>• Se ha demostrado una elevación de la [TDP-43] en plasma en pacientes con DFT.</li> </ul>
<b>Progranulina</b>	Factor de crecimiento relacionado con mutaciones en el gen <b>GRN</b> . Participa en procesos de crecimiento neuronal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción reseñable de la concentración de la proteína en pacientes con la mutación.</li> <li>• Este déficit genera un aumento de las proteínas del complemento en LCR.</li> </ul>
<b>Tau</b>	Proteína esencial en el ensamblaje de los microtúbulos. En los pacientes aparece acumulada en forma de inclusiones en el interior de las células de pacientes.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si se combinan los biomarcadores de EA (<b>tau</b> y <b>Aβ42</b>) con los NfL se obtienen unos resultados diagnósticos con un 94-100% de sensibilidad.</li> <li>• Solo aparece incrementado en pacientes con mutaciones en el gen <b>MAPT</b>.</li> </ul>
<b>YKL-40</b>	Marcador de la actividad astrocítica. Es una glicoproteína que participa en procesos de quimiotaxis, agregación, reorganización y remodelamiento tisular en la inflamación.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se aumenta en los pacientes con DFT.</li> <li>• Niveles similares a los de pacientes con ELA.</li> <li>• Menor supervivencia en pacientes con DFT-ELA.</li> </ul>
<b>Repeticiones de dipéptidos</b>	La repetición de expansiones en el gen <b>C9orf72</b> genera una producción anormal de DPR.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se ha desarrollado un sistema fiable de detección para los DPR.</li> <li>• Solo detectable en pacientes con la mutación.</li> <li>• Correlación limitada con los biomarcadores de neurodegeneración.</li> </ul>
<b>sTREM2</b>	Fragmento soluble de un receptor expresado en la microglía y células mieloides fuera del cerebro. Participa en procesos de respuesta a daño neuronal.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Niveles aumentados en pacientes con mutaciones en el gen <b>GRN</b>.</li> <li>• Elevación reseñable en pacientes que sufren DFT asociada a la enfermedad de Alzheimer.</li> </ul>
<b>microARNs</b>	Su función es la silenciar al ARNm. Participan en procesos patológicos relacionados con la transcripción de las proteínas.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se relacionan con proteínas que están involucradas en la DFT.</li> <li>• La expresión de microARNs está relacionada con la haploinsuficiencia del gen <b>GRN</b>.</li> <li>• Relacionadas con cascadas de eventos que producen la DFT.</li> </ul>

## DIFICULTADES ENCONTRADAS:

- La DFT es una enfermedad muy compleja y con diversas causas.
- Existe un problema importante en cuanto a la disponibilidad de pacientes.
- Es complicado encontrar un marcador válido para todos los pacientes.
- Los biomarcadores genéticos solo son útiles en la DFT familiar.
- Se necesita un biomarcador que sea extraíble de la forma más segura y cómoda posible para el paciente.
- Los neurofilamentos cumplen las características necesarias para ser un biomarcador útil y fiable.
- Los microARNs precisan de un mayor estudio para conocer la utilidad que puedan tener en el futuro.

## CONCLUSIONES:

1. Actualmente, no existe diagnóstico alternativo al diagnóstico clínico.
2. Se precisa una clasificación más concreta de la enfermedad.
3. Se necesitan biomarcadores de diagnóstico y de pronóstico.
4. Es preciso continuar con la investigación.
5. Los biomarcadores de otras enfermedades que cursan con neurodegeneración podrían tener utilidad.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Iragorri Cucalón ÁM. Demencia frontotemporal; Frontotemporal Dementia. Rev colomb Psiquiatr. 2007;
2. Granadillo de Luque, Jorge Luis; Zarante I. Genética de la demencia frontotemporal. Rev Colomb Psiquiatr ISSN. 2008;
3. Steinacker P, Barschke P, Otto M. Biomarkers for diseases with TDP-43 pathology. Molecular and Cellular Neuroscience. 2018;
4. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia Nicholas. Neurol Clin. 2017;
5. Mackenzie IRA, Rademakers R, Neumann M. TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. The Lancet Neurology. 2010.