



### Características clínicas y mecanismos moleculares compartidos entre la demencia frontotemporal y el trastorno bipolar

► La demencia frontotemporal se manifiesta con sintomatología diversa, siendo las más comunes las variantes del lenguaje y la variante conductual (bv\_FTD, por sus siglas en inglés: behavioral variant Frontotemporal Dementia). En general, todas las demencias presentan en su transcurso síntomas neuropsiquiátricos, sin embargo la DFT se caracteriza por las manifestaciones conductuales iniciales con un deterioro cognoscitivo más tardío. A su vez, es bien sabido que el TBP se asocia con un riesgo mayor significativo de demencia en pacientes adultos mayores y que el deterioro cognoscitivo consistentemente encontrado en estos pacientes se observa en etapas tardías al igual que sucede en la DFT. Por estas semejanzas clínicas, muchos autores se han preguntado si existen mecanismos fisiopatogénicos en común.

Los autores de este artículo revisan la evidencia actual individual y compartida sobre diferentes aspectos de ambos padecimientos.

En relación a la clínica del TBP, ésta se caracteriza por episodios recurrentes de manía y/o depresión, con períodos de eutimia. Se sabe que algunos déficits cognoscitivos pueden también observarse en los pacientes durante los episodios de eutimia. La evolución de estos déficits cognoscitivos es variable en el DFT, siendo estos particularmente prominentes en un subgrupo de ellos. Los síntomas cognoscitivos más frecuentemente encontrados afectan la función ejecutiva, la memoria de trabajo; hay déficits atencionales y de la velocidad de pensamiento, la memoria verbal y la visual; resultando en un endofenotipo particular en un subgrupo de estos pacientes. Algunos estudios sugieren que el deterioro cognoscitivo en el TBP se asocia con una evolución tórpida del mismo. Son varias las posibles explicaciones del deterioro cognoscitivo en el TBP, entre las más estudiadas se encuentran el mayor número de episodios afectivos, dando origen al concepto de neuroprogresión en el TBP que postula que diferentes y varios episodios afectivos promueven el daño acumulativo en las neuronas y la neuroglia afectando la actividad neural y adicionando una vulnerabilidad cerebral para los

episodios subsecuentes. Esta vulnerabilidad se asocia a un aumento de las vías inflamatorias, especialmente la mediada por citocinas.

Clínicamente, y a diferencia de otras demencias, el deterioro cognoscitivo en la DFT no se observa en las etapas iniciales. La bv DFT es el subtipo más común y se manifiesta con sintomatología psiquiátrica: cambios conductuales como desinhibición, conductas estereotipadas, pérdida del juicio social, cambios en los hábitos de alimentación, entre otros. Estos últimos son síntomas frecuentemente encontrados en los episodios maníacos del TBP. Otros síntomas psiquiátricos prominentes en la DFT son los psicóticos, que se reportan hasta en el 50% de los casos.

Derivado de lo anterior existen reportados en la literatura especializada casos y series de casos que fueron diagnosticados inicialmente con TBP por su sintomatología conductual/afectiva predominante y más tarde fueron corroborados como DFT por su progresión y hallazgos de neurodegeneración por medio de la imagenología. Sin embargo, también existen casos catalogados inicialmente como TBP que sufren deterioro y cumplen criterios de la DFT a los cuales se les sigue por más de 10 años y no existe evidencia de neurodegeneración; lo cual sugiere también que los síntomas de la DFT pueden presentarse en etapas tardías del TBP. Hasta el 51% de los casos de DFT son diagnosticados inicialmente como trastorno afectivo, depresión y TBP principalmente.

De manera especulativa se cree que en las etapas iniciales del TBP y de la DFT, algunas alteraciones moleculares, celulares y de vías cerebrales en común pueden ser las responsables de estas similitudes clínicas.

Algunos estudios sobre conectividad y neuroanatomía en ambos padecimientos han demostrado substratos neuroanatómicos y funcionales distintos.

La neuropatología de la DFT es por demás bien conocida y estudiada. El término degeneración frontotemporal incluye a un grupo heterogéneo de síndromes clínicamente compatibles con ella. Cada grupo patológico se asocia a un defecto molecular y a un proceso patogénico específico. La clasificación molecular de las DFTs se basa en los tipos de agregados de proteínas (proteinopatías), siendo la más común de ellas la asociada a la TDP-43 (transactive response DNS-binding protein). La segunda más común es la asociada a inclusiones de proteína tau (DFT-tau). Existen asociaciones clinicopatológicas basadas en la distribución topográfica de estos agregados de proteínas en el encéfalo.

Aunque sin ser específicos ni tener un valor clínico o diagnóstico, existen también alteraciones neuropatológicas reportadas en el TBP como la atrofia cortical temporal, frontal, orbitofrontal y prefrontal. La presencia de protei-nopatía en el TBP no ha sido lo suficientemente estudiada hasta el momento.

El componente genético molecular de la DFT es indiscuti-ble. Del 30 al 50% de los pacientes con DFT tienen un fami-liar de primera línea con la enfermedad y del 10 al 15% tiene historia familiar de DFT con patrón de herencia auto-sómico dominante. Las mutaciones más comunes en la DFT son en los genes C9orf72, MAPT y GRN. Aquellos paciente con mutación del gen C9orf72 exhiben sintomatología psiquiátrica prominente, comúnmente psicosis y síntomas obsesivo compulsivos. Una revisión sistemática de los tras-tornos neurológicos asociados al gen C9orf72 mostró que repeticiones intermedias dentro de este gen están asocia-das con síntomas psiquiátricos. En menor medida, las muta-ciones de GRN en la DFT se asocian a cambios de personali-dad, desinhibición sexual, paranoia y conductas ritualistas. Sin embargo, no todas estas mutaciones explican todos los casos de DFT. Existen casos de DFT que no se asocian a una mutación específica, sugiriendo que algunos subtipos pueden tener patrones poli u oligogénicos. Por otro lado, la genética molecular del TBP es muy diferente a la de la DFT. Aunque su componente genético de heredabilidad basado en estudios en gemelos es innegable, es cierto que hasta ahora no se ha identificado un patrón mendeliano. Hasta el momento y derivado de los estudios GWAS, más de 40 SNP's han sido asociados a un riesgo incrementado de TBP. Debido a las similitudes clínicas entre la DFT y el TBP, se ha investigado sobre la genética molecular de la DFT en pa-cientes con TBP y hasta el momento sólo se han encontrado en dos diferentes estudios niveles plasmáticos bajos de pro-granulina, proteína codificada en el gen GRN en pacientes bipolares cuando se les compara con controles sanos. Los niveles bajos de progranulina preceden a las manifestacio-nes clínicas en pacientes con DFT.

Finalmente, debido a la etiología multifactorial y comple-ja poligenética del TBP, el entendimiento de su neurobio-

logía se ha enfocado en los mecanismos de inflamación, estrés oxidativo y factores neurotróficos asociados con la fisiopatología y progresión de la enfermedad. Dentro de las alteraciones biológicas implicadas y más estudiadas en ambos padecimientos, se encuentran la presencia de mar-cadores inflamatorios: Interleucina 6 (IL-6), factor de necro-sis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) y progranulina. Tanto la IL-6 como el TNF $\alpha$  se encuentran aumentados en el TBP y en la DFT. Al parecer la IL-6, además de su papel en la inflamación, ha sido implicada en procesos neurales metabólicos y rege-nerativos. En el TBP se le ha relacionado con la progresión y en la DFT con los aspectos clínicos cognoscitivos. El TNF $\alpha$  juega un papel importante en la plasticidad neuronal, la memoria y el aprendizaje, el sueño y los hábitos de alimen-tación. En el TBP el TNF $\alpha$  se encuentra incrementado tanto en los episodios afectivos como en la eutimia; en la DFT el TNF $\alpha$  media el depósito de inclusiones proteínas de TDP-43 y progranulina. El TNF $\alpha$  elevado se asocia con niveles bajos de progranulina. La mutación del gen de progranuli-na promueve su disminución y favorece la acumulación de TDP-43. Por lo que tanto la IL-6, el TNF $\alpha$  y la progranulina podrían ser marcadores biológicos comunes de ambos pa-decimientos. Existen otros mecanismos biológicos estudia-dos y encontrados en ambos padecimientos pero no pare-cen ser concluyentes.

Todos estos hallazgos mostrados y explicados para ambos padecimientos parecerían explicar algunas vías comunes de daño cerebral, con su consecuente manifestación clíni-ca. Sin embargo, aún falta mucho por entender el papel de cada molécula en cada uno de los padecimientos y sus me-canismos para poder diferenciar de una forma más precisa y oportuna a ambos trastornos neuropsiquiátricos.

*Yazmín de la Garza Neme*

#### **Bibliografía:**

Nascimento C, Villela Nunes P, Diehl Rodríguez R et al.: A Review on shared clinical and molecular mechanisms between bipolar disorder and frontotemporal dementia. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2019; 93:269-283.