XXV Congreso Nacional de la SEAP
y División Española de "International Academy of Pathology"
Zaragoza Mayo 2011

NEUROPATOLOGIA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Demencias Frontotemporales

Dra. Nuria Terán Villagrá

Biobanco Vasco O-Ehun
Nodo del Hospital Txagorritxu
Vitoria

LAS DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

Peculiaridades de la clasificación

Presentación clínica

- ✓ Deterioro cognitivo
- ✓ Trastornos del comportamiento
- ✓ Síntomas psicóticos
- ✓ Trastornos del lenguaje
- ✓ Alteraciones del ritmo vigilia-sueño
- ✓ Trastornos del movimiento

Cuadro neuropatológico

✓**Regiones neuroanatómicas afectadas**

✓**Tipos celulares afectos**

- Neuronas
- Astrocitos
- Oligodendrocitos

✓**Proteínas implicadas**

✓**Etiología**

- Hereditarias
- Esporádicas

Un síndrome clínico específico ← Diferentes causas patológicas

Múltiples y diferentes síndromes clínicos ← Un proceso patológico específico

LAS DEMENCIAS NEURODEGENERATIVAS

Perspectiva histórica

Arnold Pick (1892)	Varón de 71 años Deterioro mental progresivo + afasia Atrofia cortical focal lób. temporal	Clínica y morfológicamente diferentes a la atrofia generalizada (EA)
Pick, Spielmeyer, Scheneider, Alzheimer	Descripciones histológicas y clínicas	
Primeras décadas XX		Variante de la EA
Lund, Brun y Gustafson (1986) **Neary y colaboradores (1988)**	Degeneración Lobar Frontotemporal Demencia tipo frontal Degeneración Corticobasal DLFT con parkinsonismo DLFT asociada a enf de motoneurona	
Mesulam (1982)	Afasia lentamente progresivas sin demencia	
Snowden (1989)	Demencia Semántica	Determinación clínica actual
Hutton et al, 1998 **Baker et al; Cruts et al. 2006**	Descubrimiento del gen MAPT Mutaciones en progranulina	Genética
2006	Detección inmunohisquímica de: TDP-43	Caracterización proteica

FORMAS CLINICAS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL

✓Cambios en la personalidad o en la conducta
✓Asociados con una afectación del lenguaje

TRES SÍNDROMES
(diferentes a la demencia característica de la enfermedad de Alzheimer)

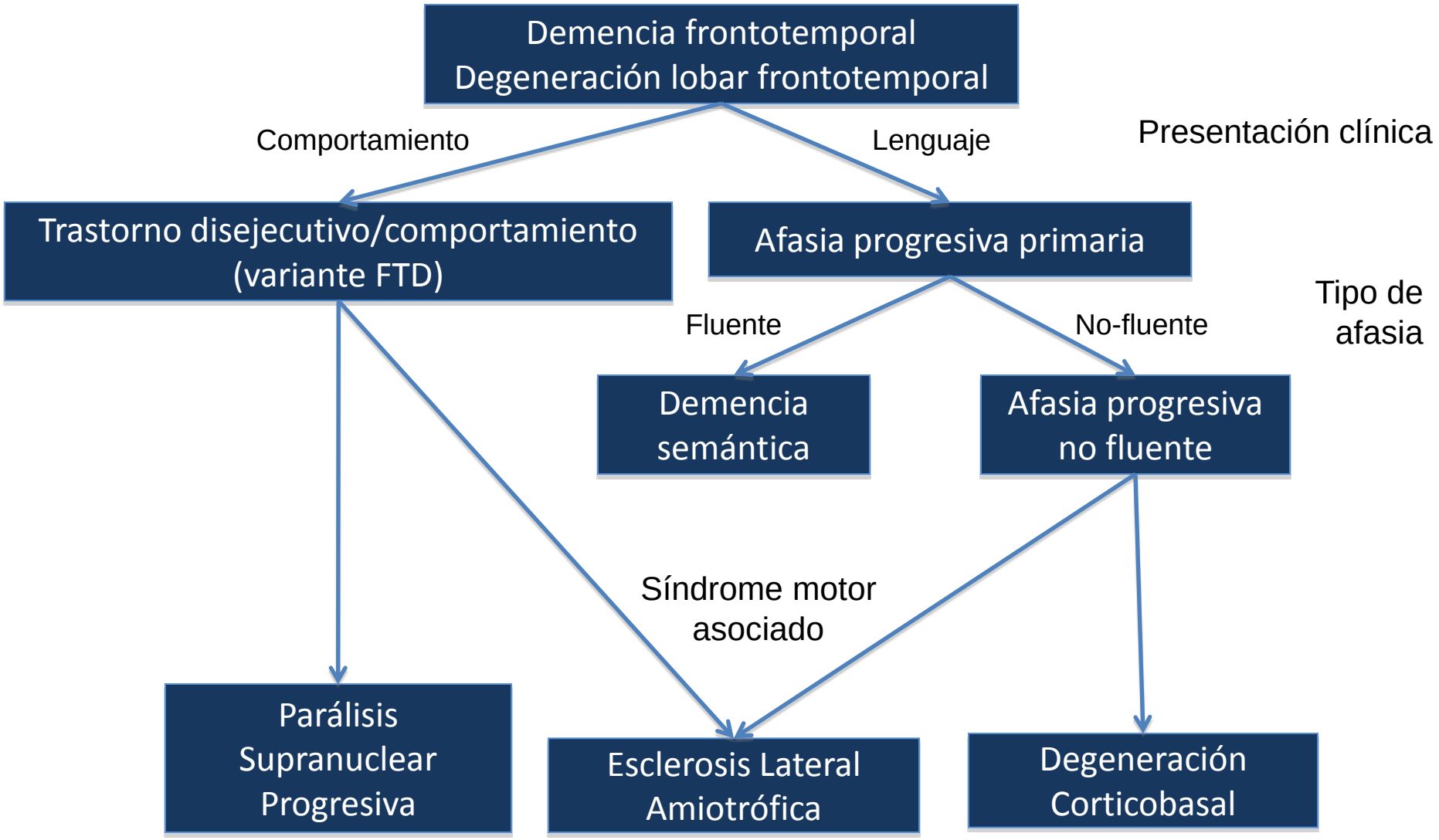
1. **Demencia fronto-temporal (prefrontal/temporal anterior**
2. **Demencia semántica (frontotermporal izquierdo)**
3. **Afasia primaria progresiva (temporal bilateral)**

Posible asociación con trastornos del movimiento:

- Parkinsonismo
- Enfermedad de neurona motora

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al . Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. Neurology 1998; 51: 1546-1554.

FORMAS CLINICAS DE LA DEMENCIA FRONTOTEMPORAL



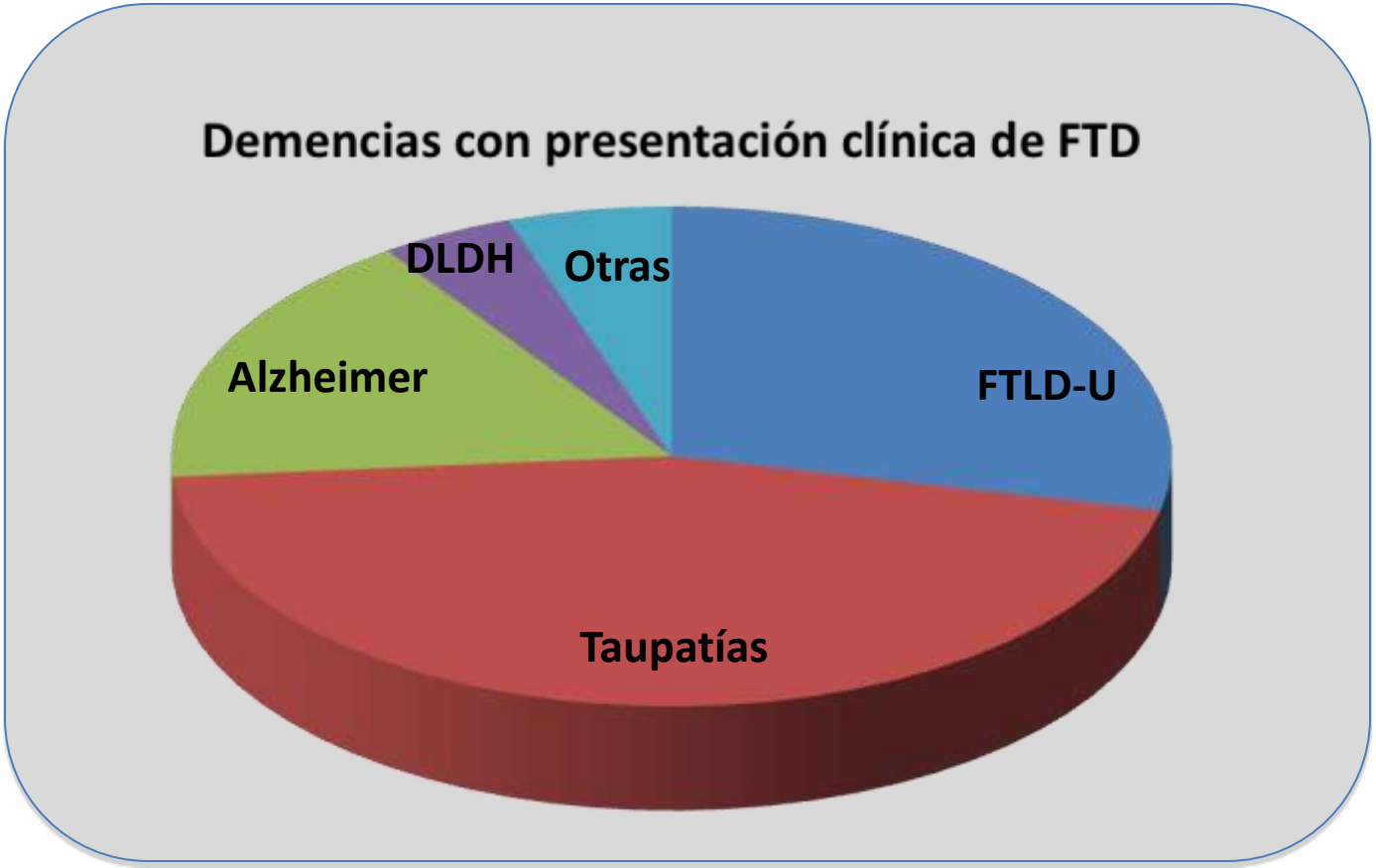
Boxer and Miller, 2005

CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

No es siempre lo que parece

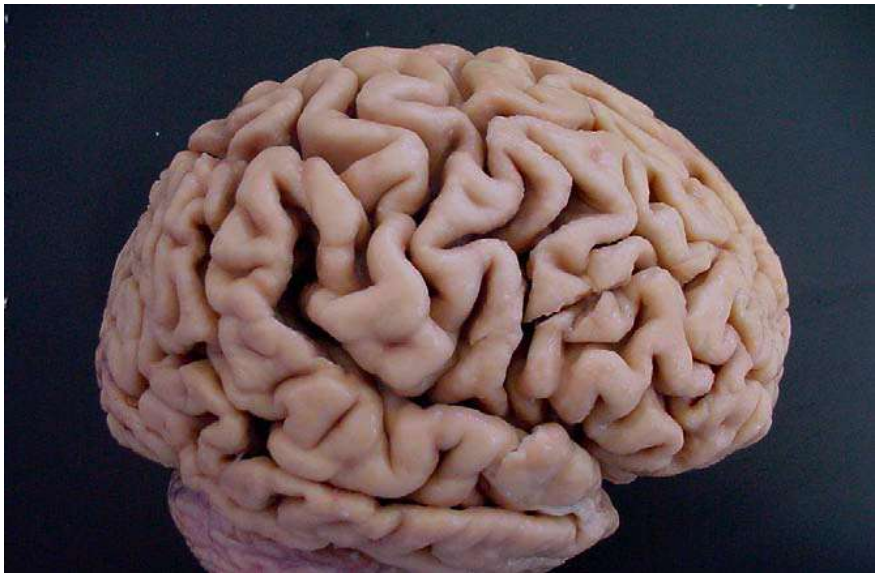
Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations

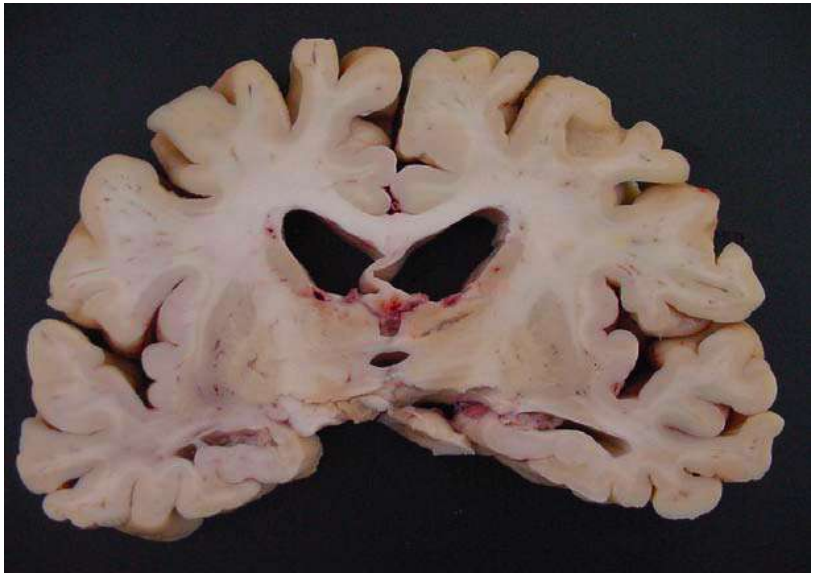
Mark S. Forman and al. Annals of Neurology 2006; 59: 952-962

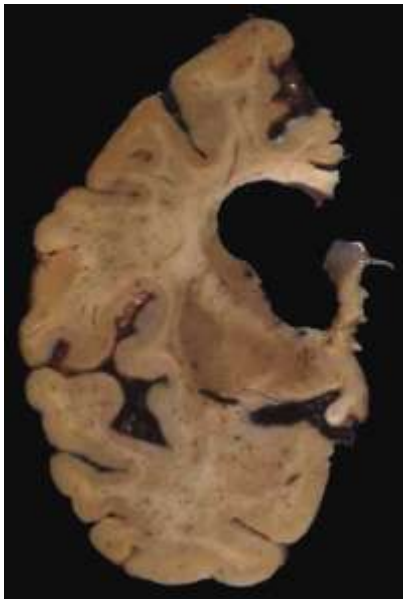


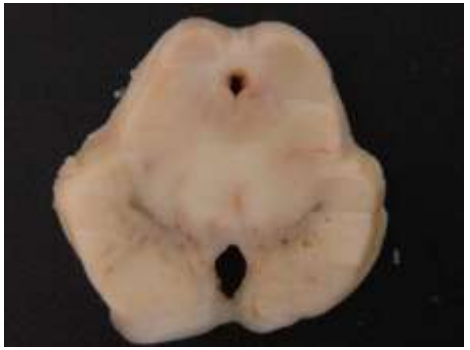
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Apariencia macroscópica





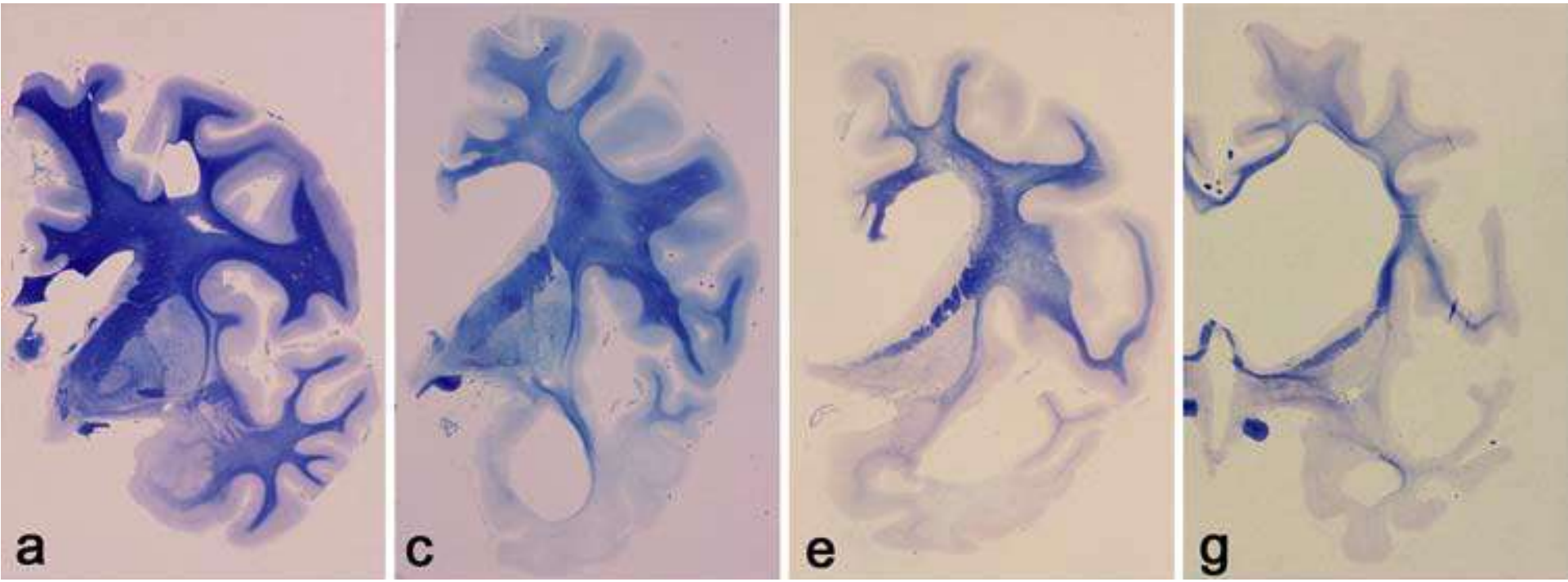




Despigmentación de la sustancia negra

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Apariencia macroscópica

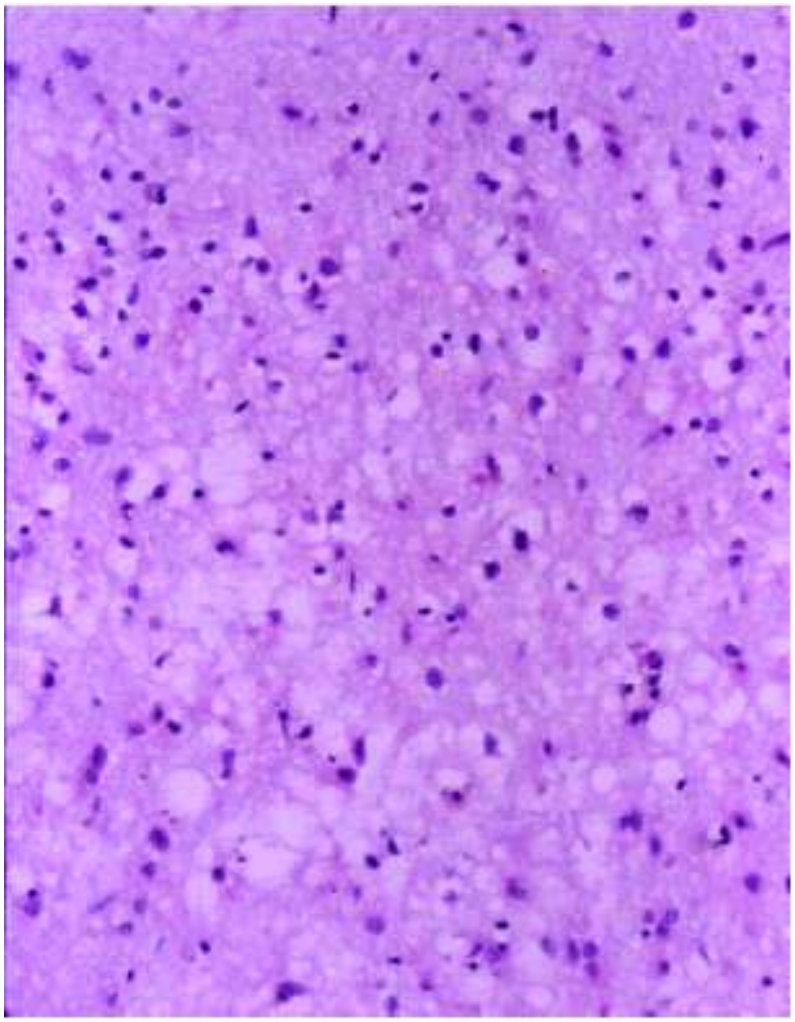


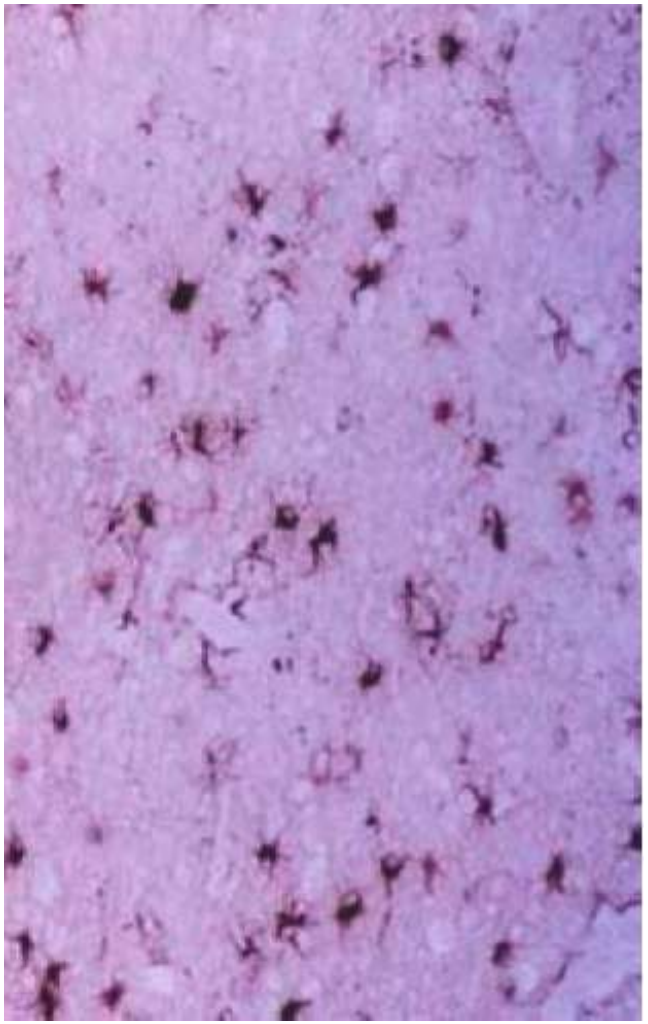
Yokota el al, 2009

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Características histológicas

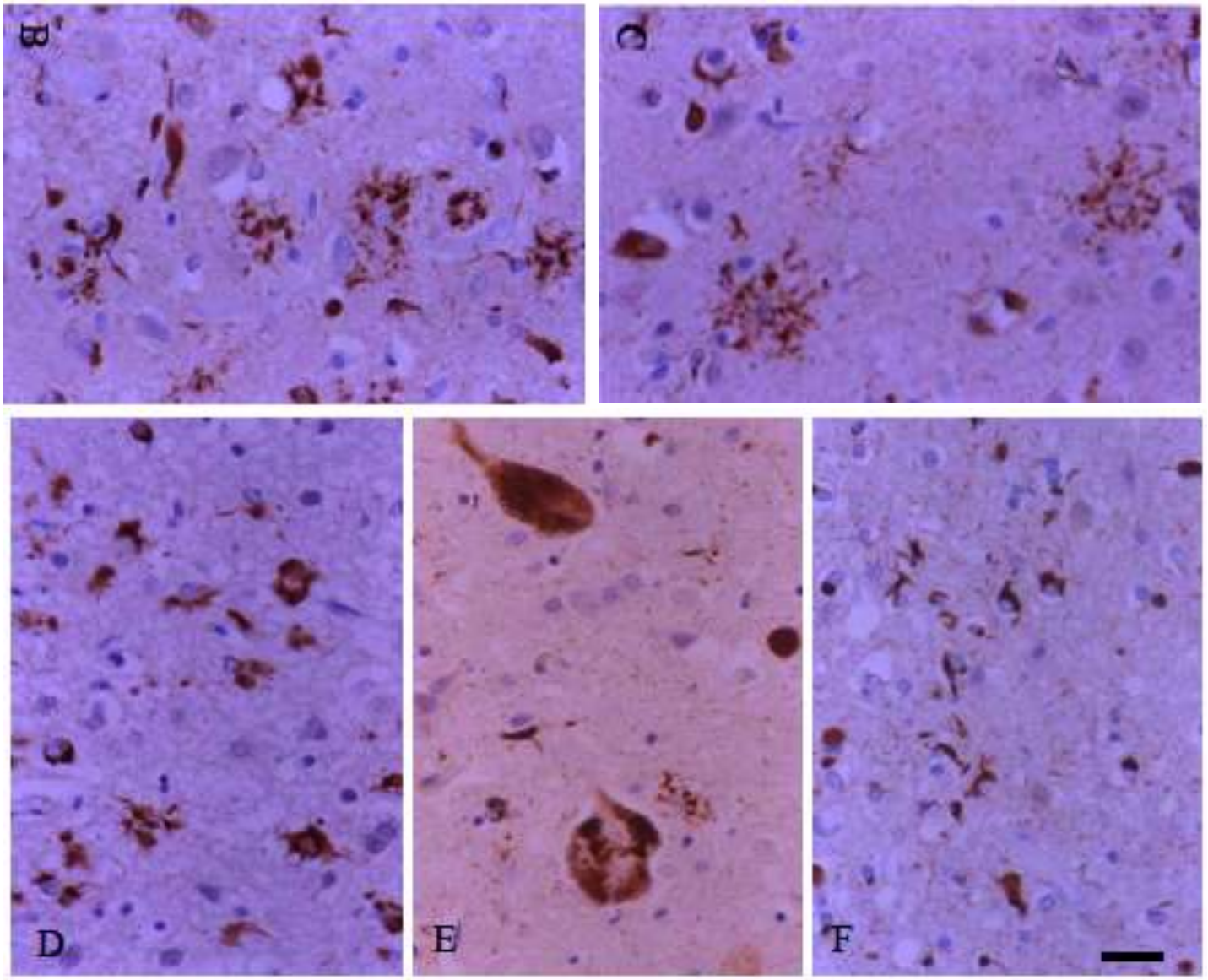
- Espongiosis superficial
- Pérdida neuronal
- Astrocitosis reactiva





DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Características histológicas



Astrocitos fibrosos

Astrocitos "tufted"

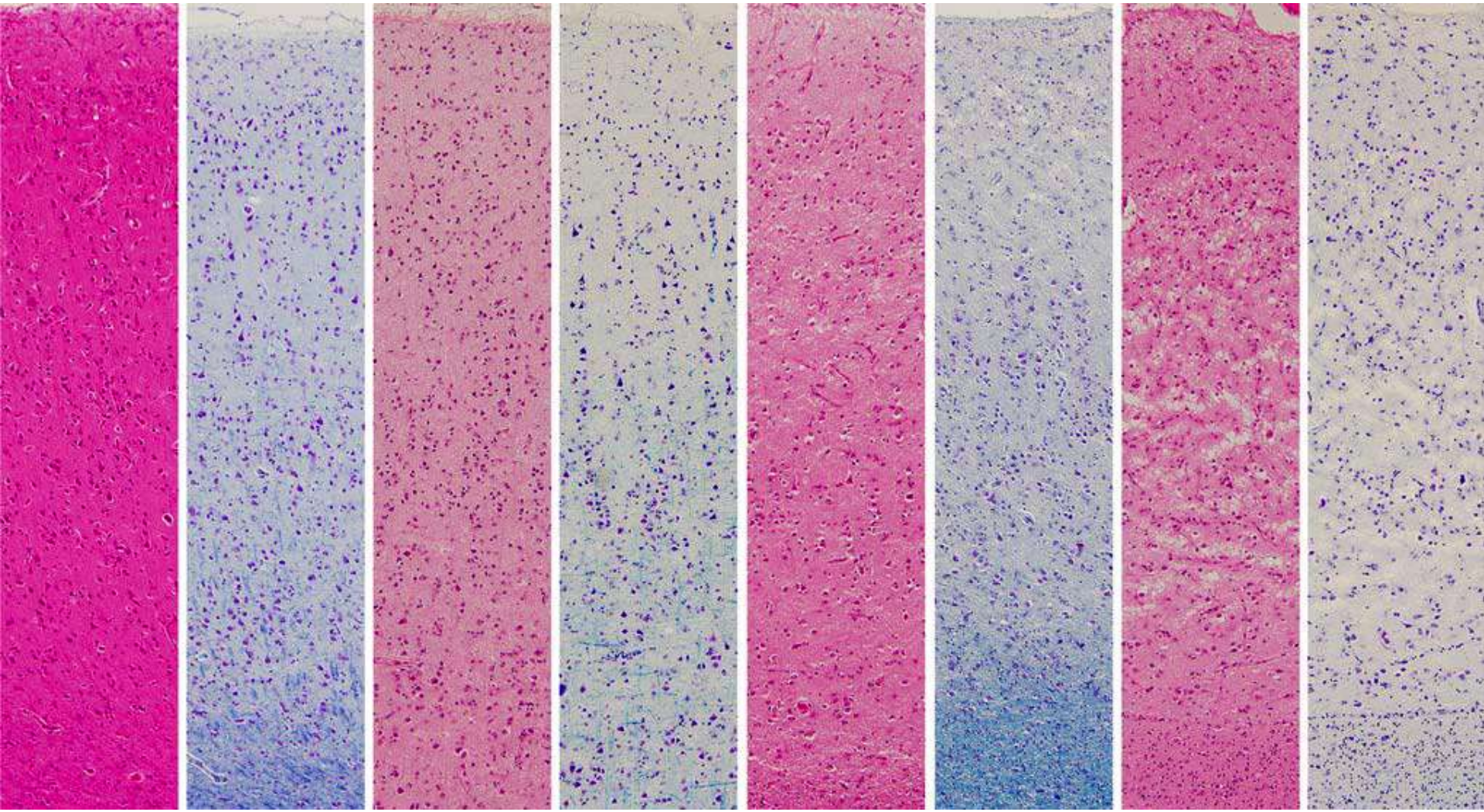
Inclusiones globosas

"Coiled bodies"

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Características histológicas

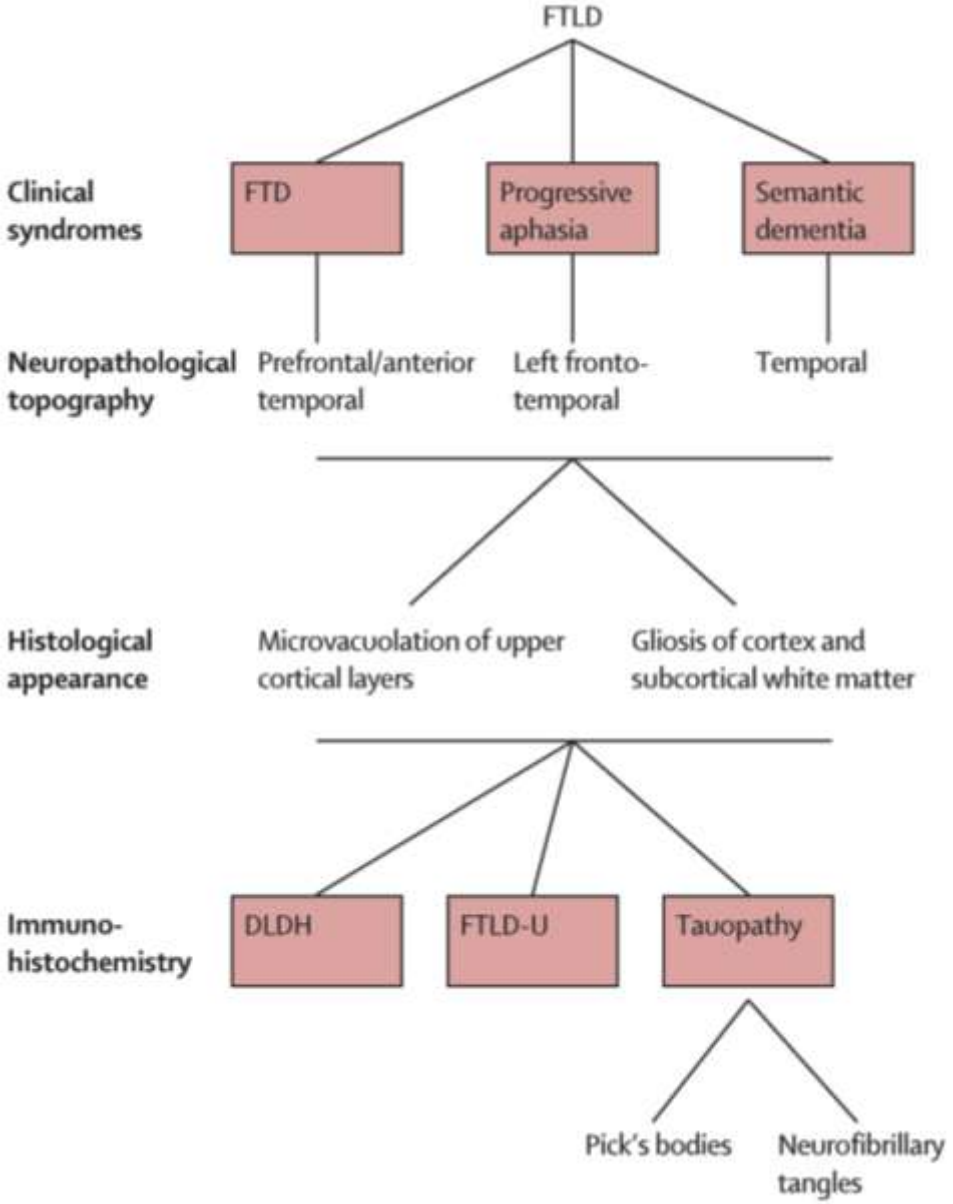
Estadio 0 Estadio 1 Estadio 2 Estadio 3

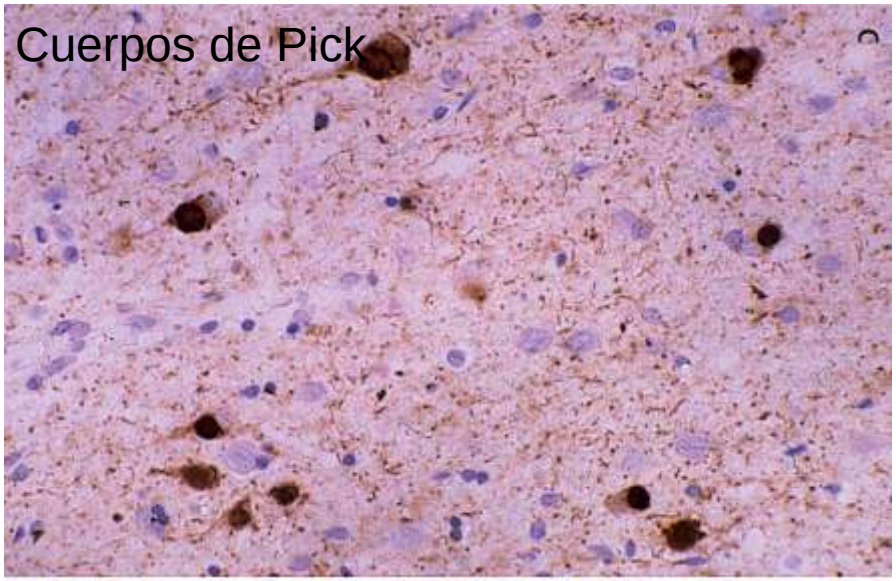


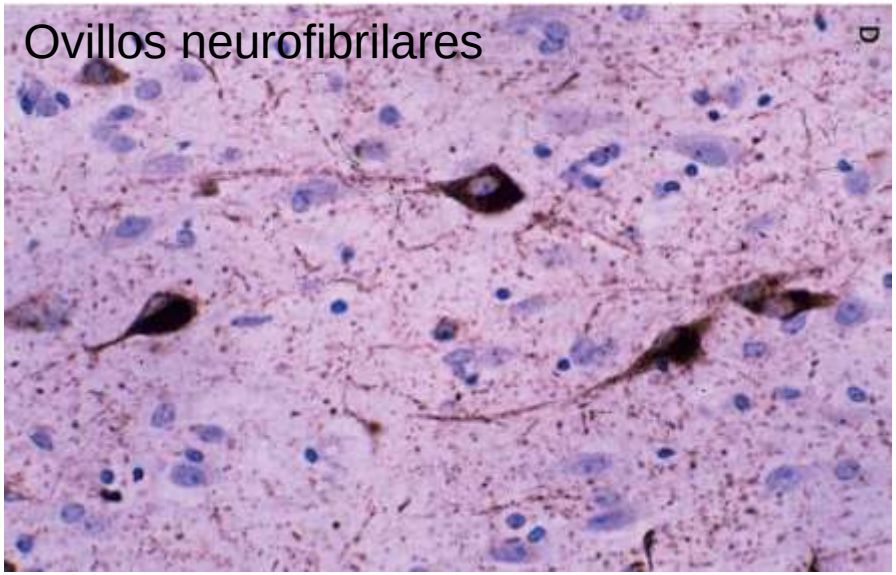
Yokota el al, 2009

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Características histológicas

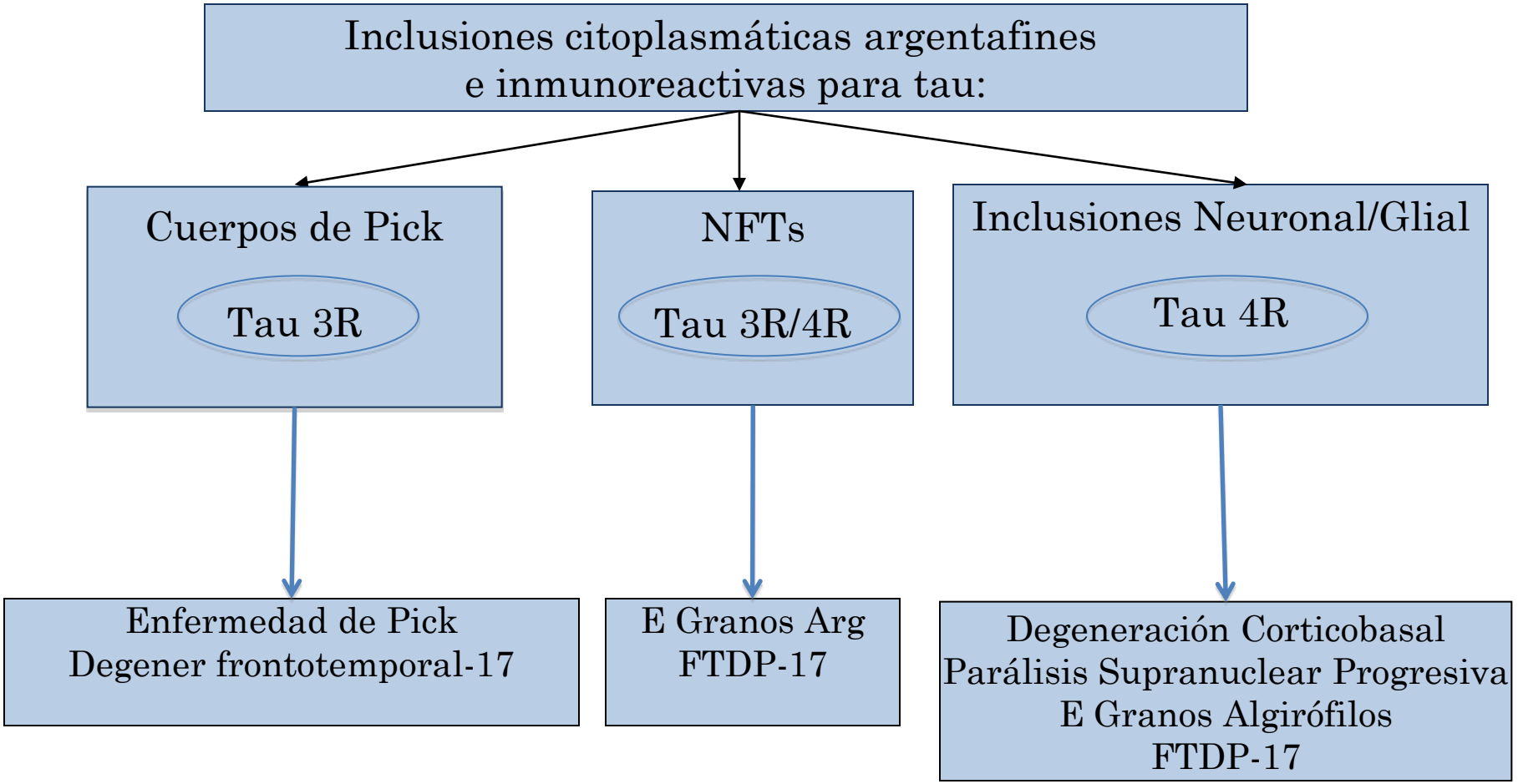






DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Clasificación según criterios neuropatológico: taupatías

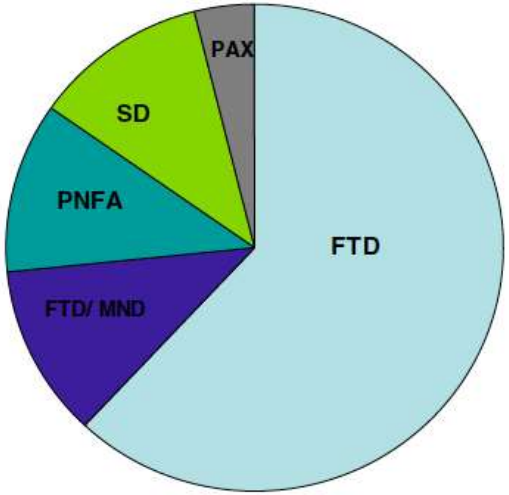


Taupatías no-familiares: Pick, PSP, AGD, CBD

Taupatías familiares: FTLD - mutaciones *MAPT*

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Correlación clínico-patológica

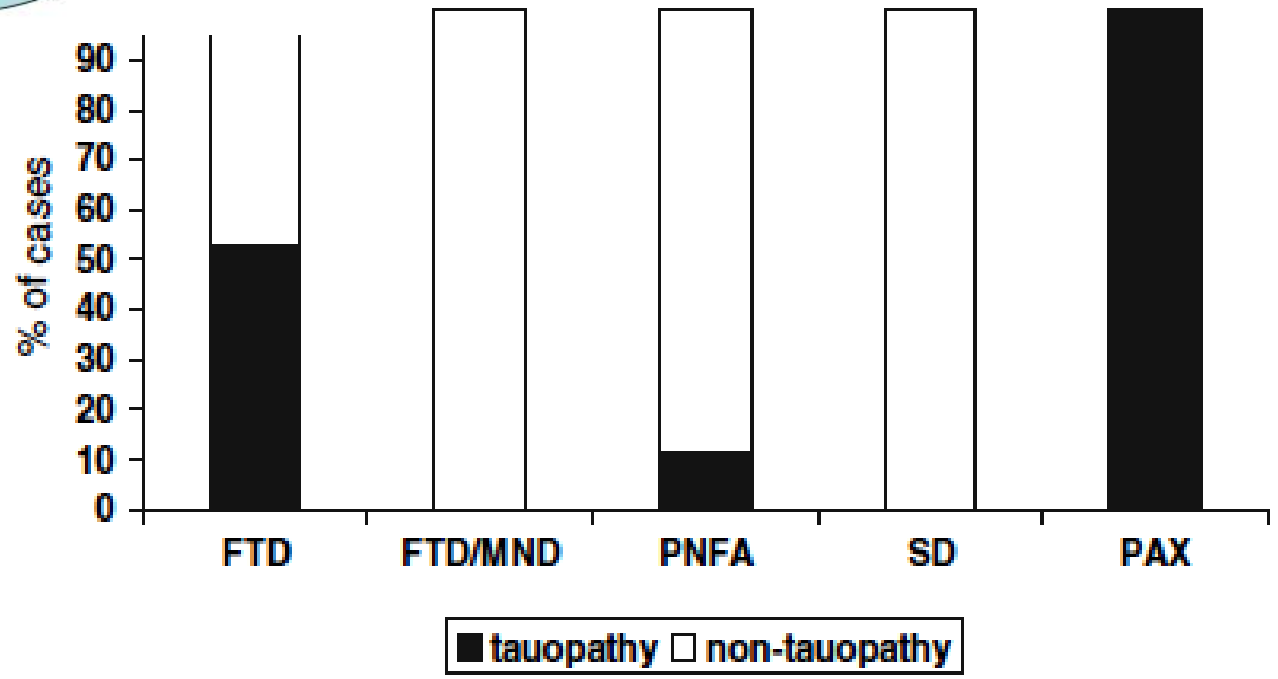


Acta Neuropathol (2007) 114:31–38
DOI 10.1007/s00401-007-0236-3

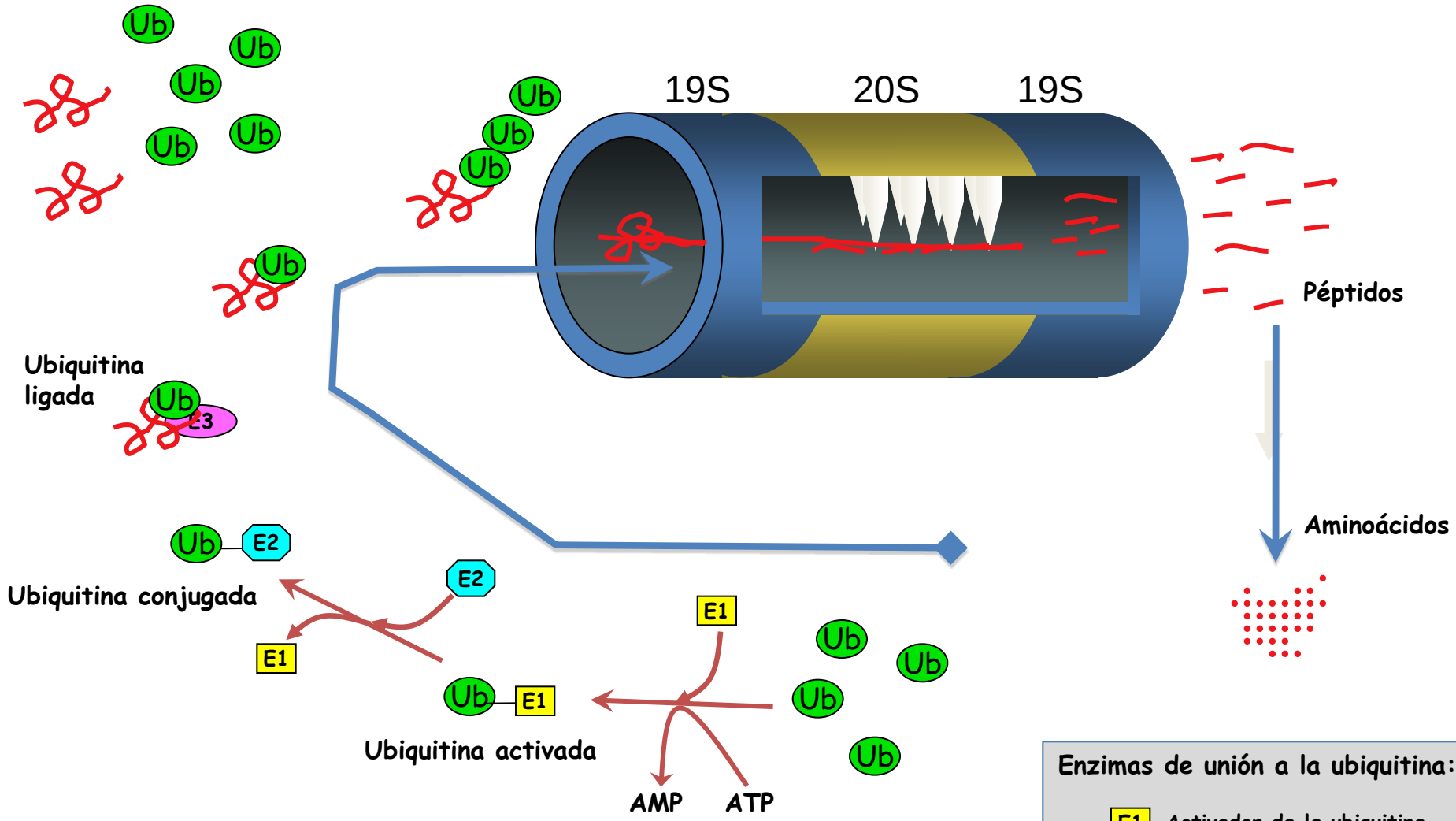
REVIEW

Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships

Julie Snowden · David Neary · David Mann



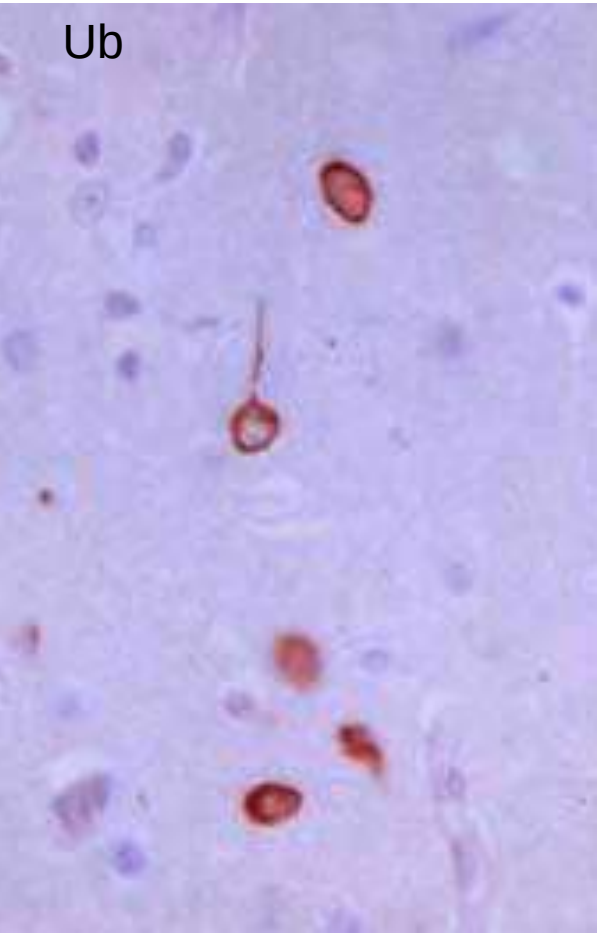
PROTEOLISIS VÍA UBIQUITINA-PROTEASOMA

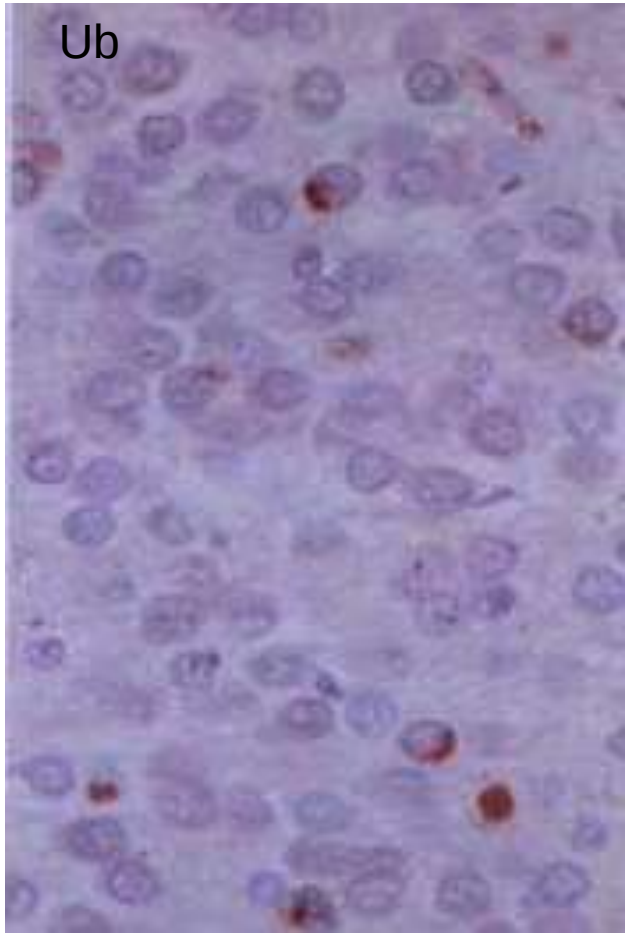


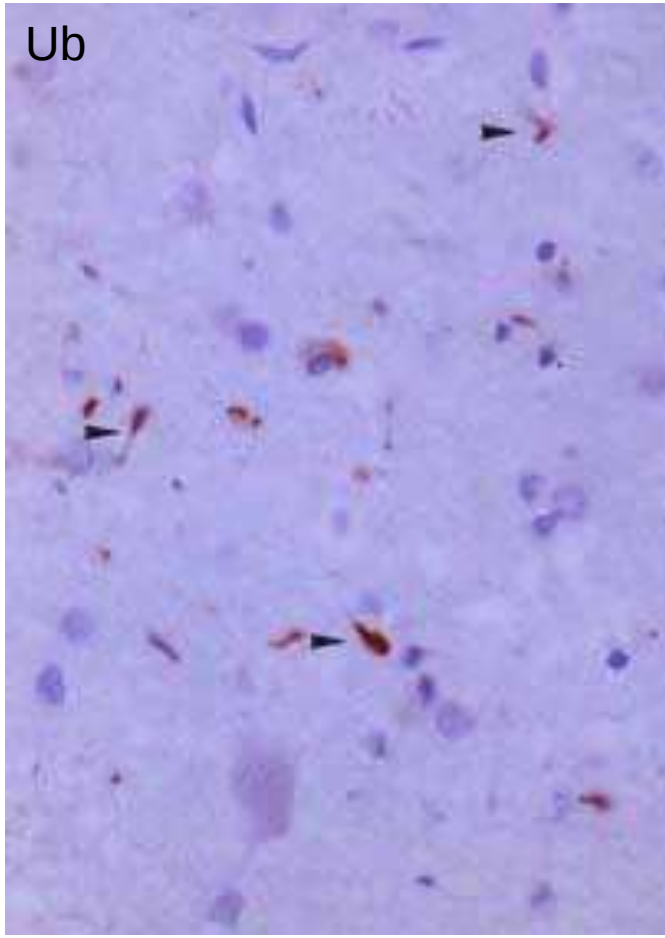
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD con tau-, inclusiones ubiquitina +

- Inclusiones neuronales citoplasmáticas, en anillo o en herradura
- Inclusiones neuronales intranucleares
- Inclusiones neuríticas, neuritas finas/gruesas
- Inclusiones gliales



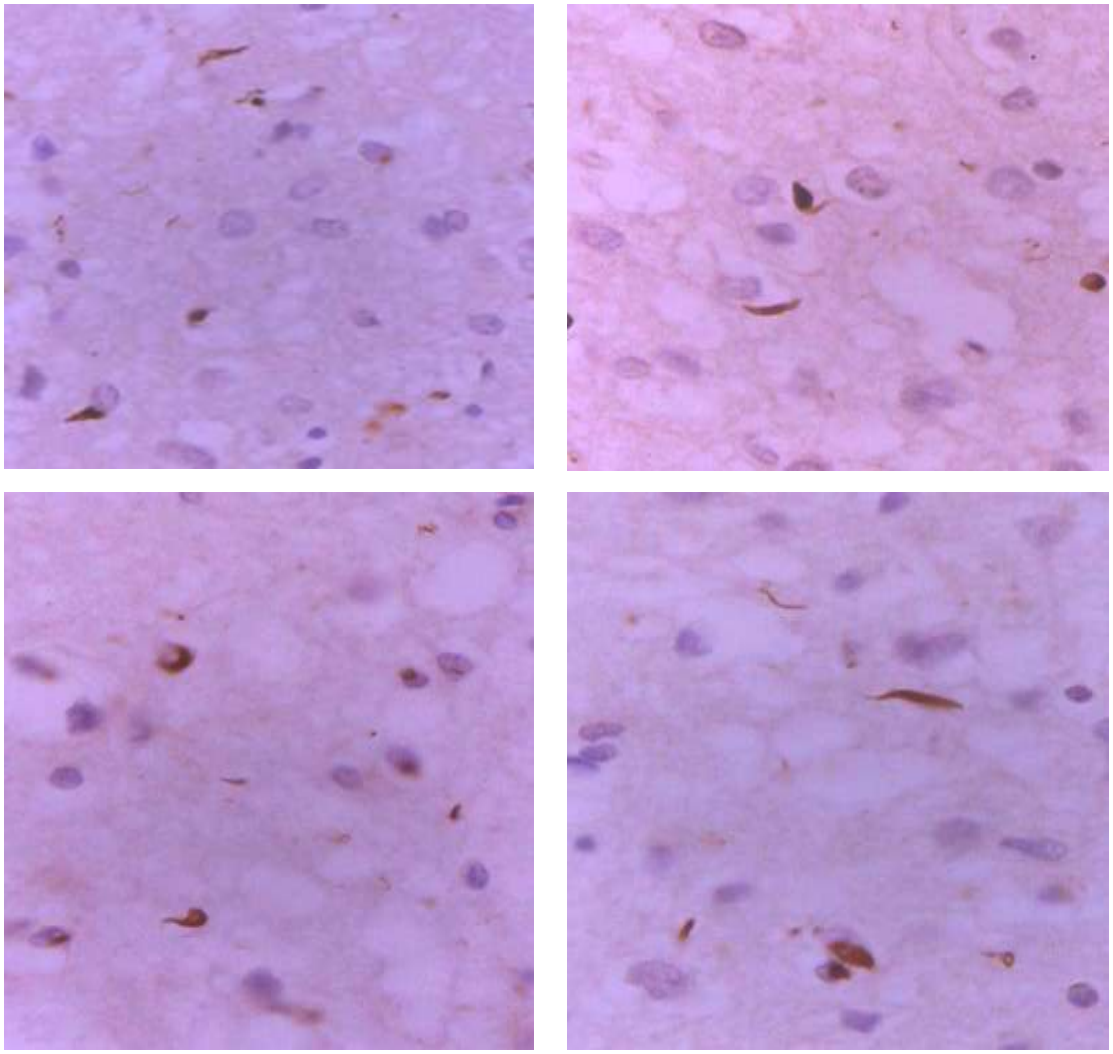




DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD con tau-, inclusiones ubiquitina +

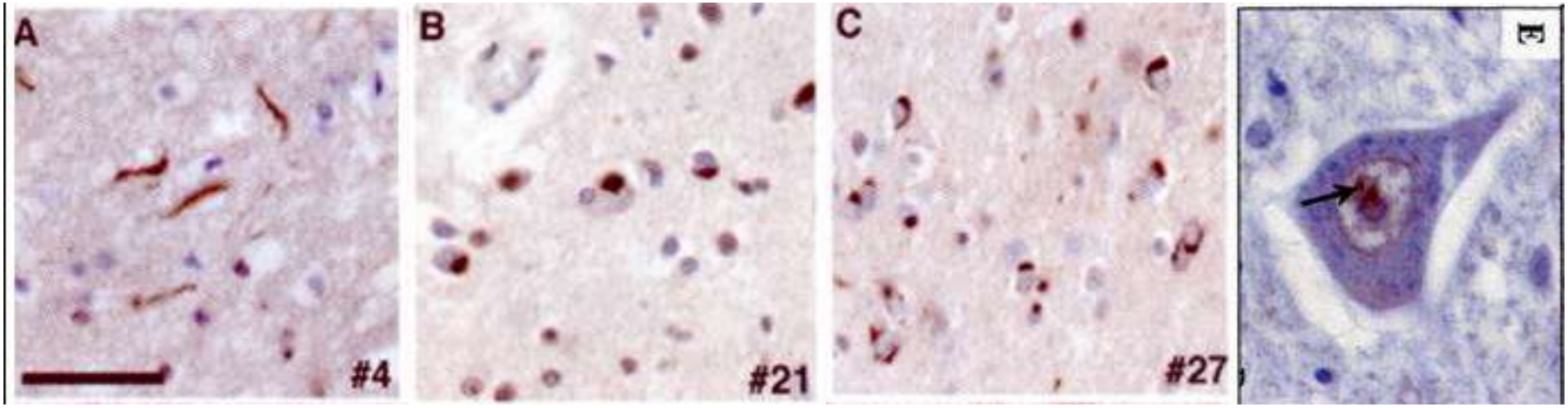
Inclusiones intraneuronales y neuritas Inmunoreactivas para Ubiquitina en cortex



SUBTIPOS HISTOPATOLOGICOS DE FTLD-U

Estadiaje según la expresión de ubiquitina

Según Sampathu	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Patología	Grandes neuritas NII y NCI raras / -	NCI, NIIs y DN escasos	Pequeñas neuritas NCI y NIIs frec-abundant	IINs pequeñas DN
Distribución laminar	Superficial > profunda	Superficial = profundas	Superficial >> profunda	Superficial > profunda
Inclusiones gliales	Ausentes	Moderado-frecuente	Moderado-frecuente	Ausentes
Síntomas	Demencia semántica	FTD frec con MND	FTD o afasia progresiva no-fluente	IBMPFD
Formas familiares	-	Cromosoma 9p	GRN	VCP



Sampathu et al., Mackenzie IR et al., Cairns et al.,

SUBTIPOS HISTOPATOLOGICOS DE FTLD-U

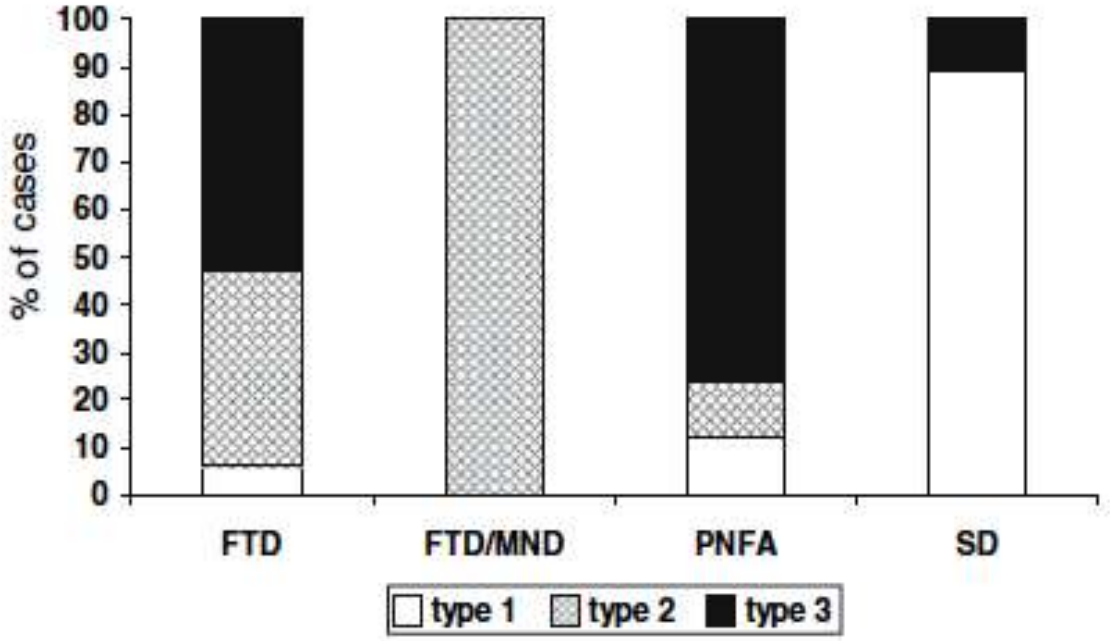
Correlación clínico-patológica

Acta Neuropathol (2007) 114:31–38
DOI 10.1007/s00401-007-0236-3

REVIEW

Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships

Julie Snowden · David Neary · David Mann



DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Clasificación según criterios neuropatológicos

FTLD tau-, inclusiones ubiquitina +

TDP-43 +: esporádico/hereditario

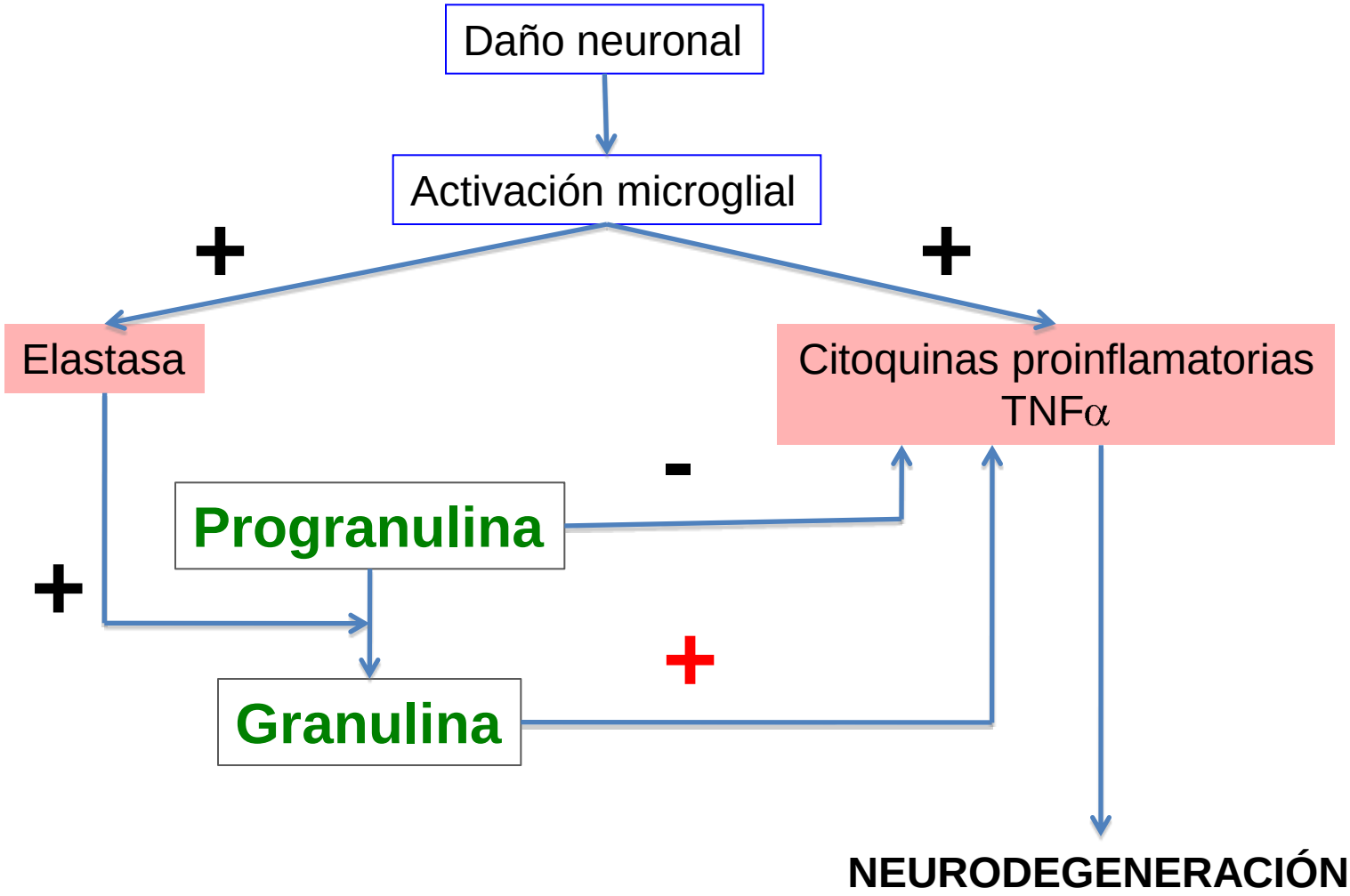
- Mutaciones en el gene progranulina (***PGRN***)
- Mutaciones en el gen valosin-containing protein (***VCP***): IBMPFD + enfermedad de neurona motora: FTLD+MND

TDP-43 -:

- Mutación en el gen ***CHMP2B*** (Charged Multivesicular body Protein 2B)
- Enfermedad por inclusiones de **filamentos intermedios** neuronales (NIFID)
- Inclusiones **FUS +**

FTLD no específica sin inclusiones (?)

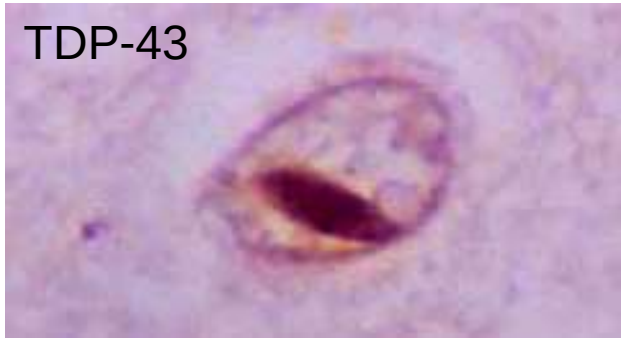
FUNCION DE PROGRANULINA EN EL SNC

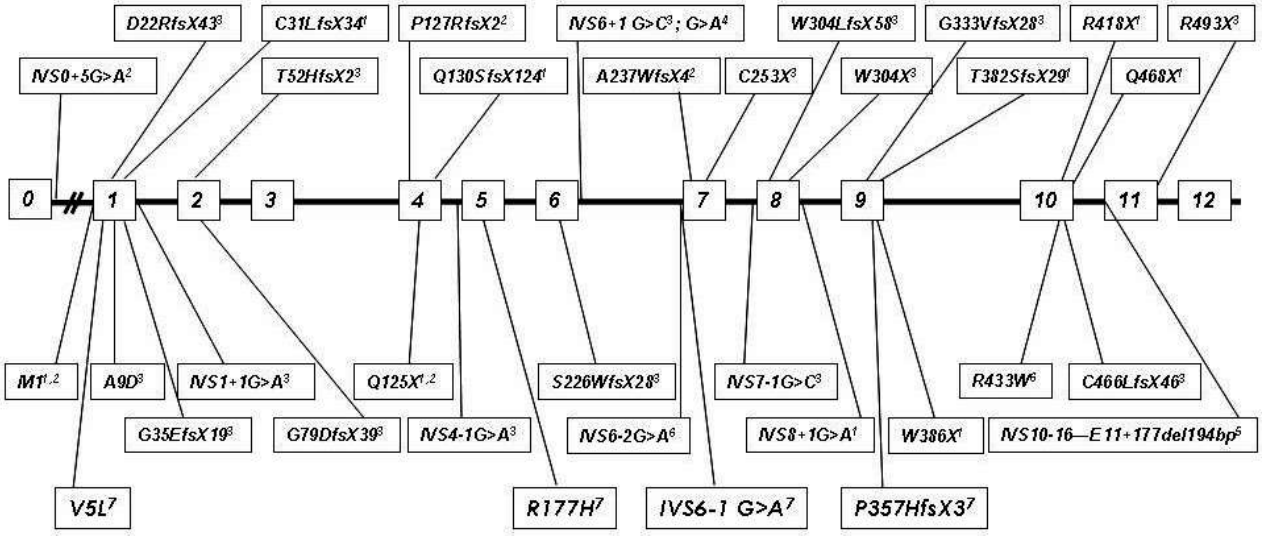


DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD Tau -, Ubiquitina +, TDP-43 +, Mutación en PGRN

Demencia frontotemporal y parkinsonismo



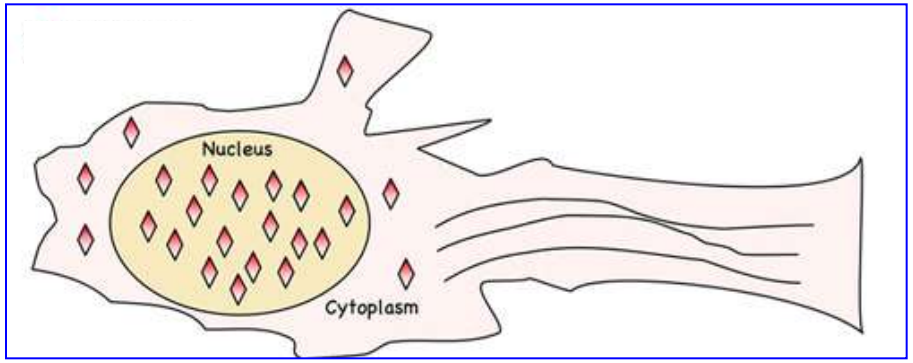


DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

***TDP-43**: transactive response DNA-binding protein*

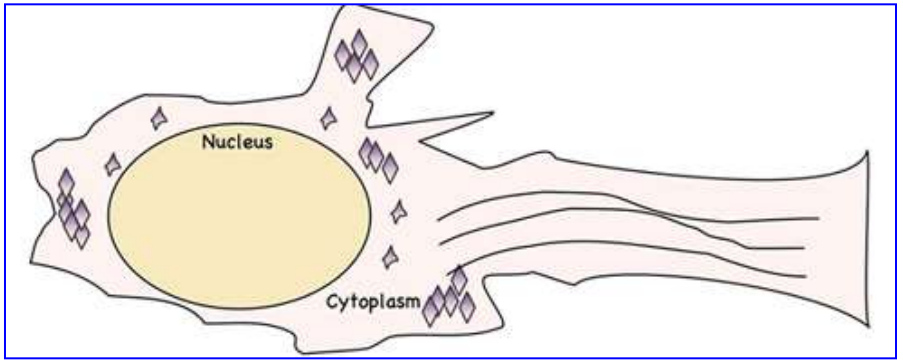
- ✓ Es una proteína nuclear reguladora del nº de exones (splicing/skipping)
- ✓ Se descubrió investigando el HIV-1
  (Journal of virology, June 1995, p. 3584-3596)

TDP-43 hiperfosforilada/ubiquitilada



Normal

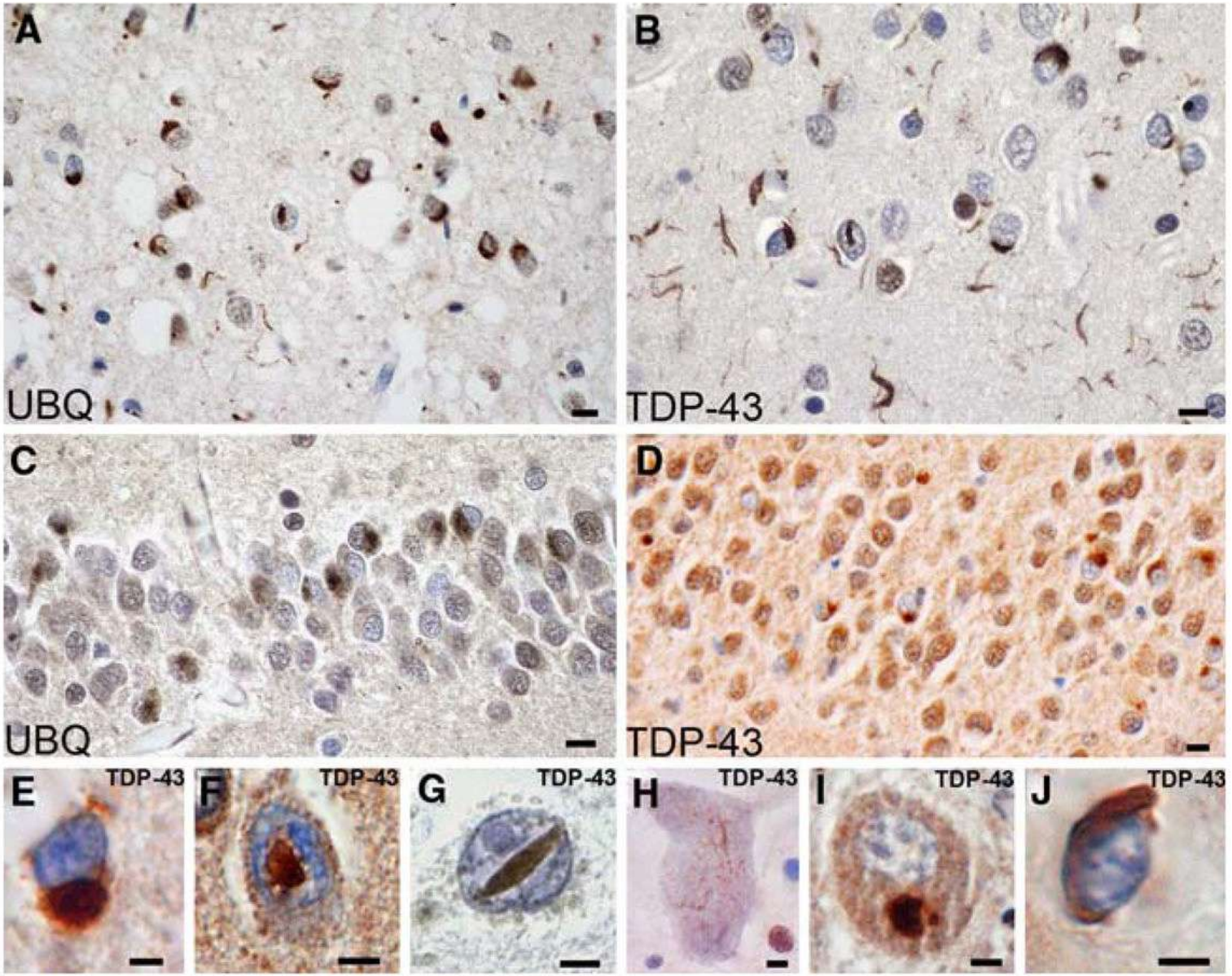
TDP-43/fragmentos C-terminal separados



FTLD-U / ALS

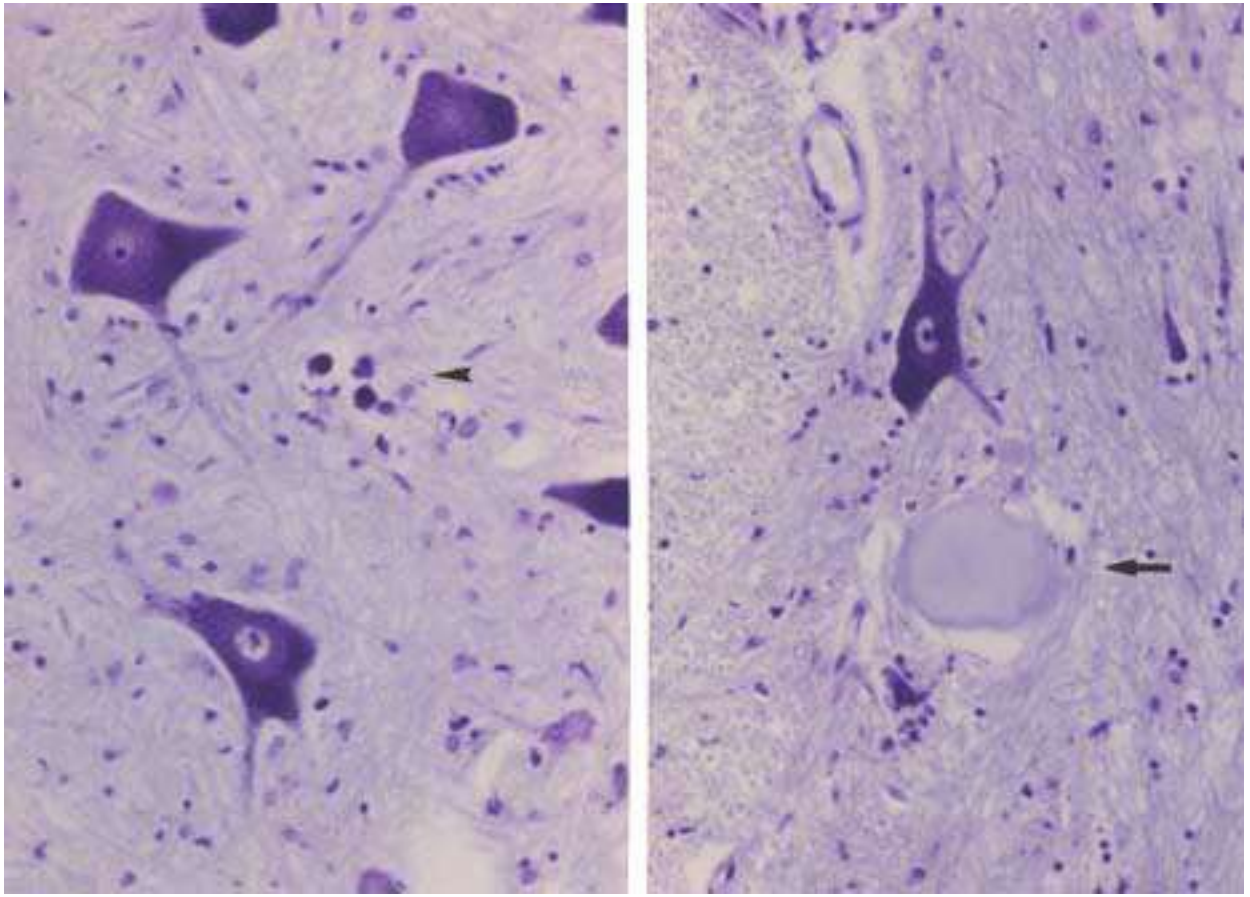
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD Tau -, Ubiquitina +, TDP-43 + Mutación en PGRN



DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

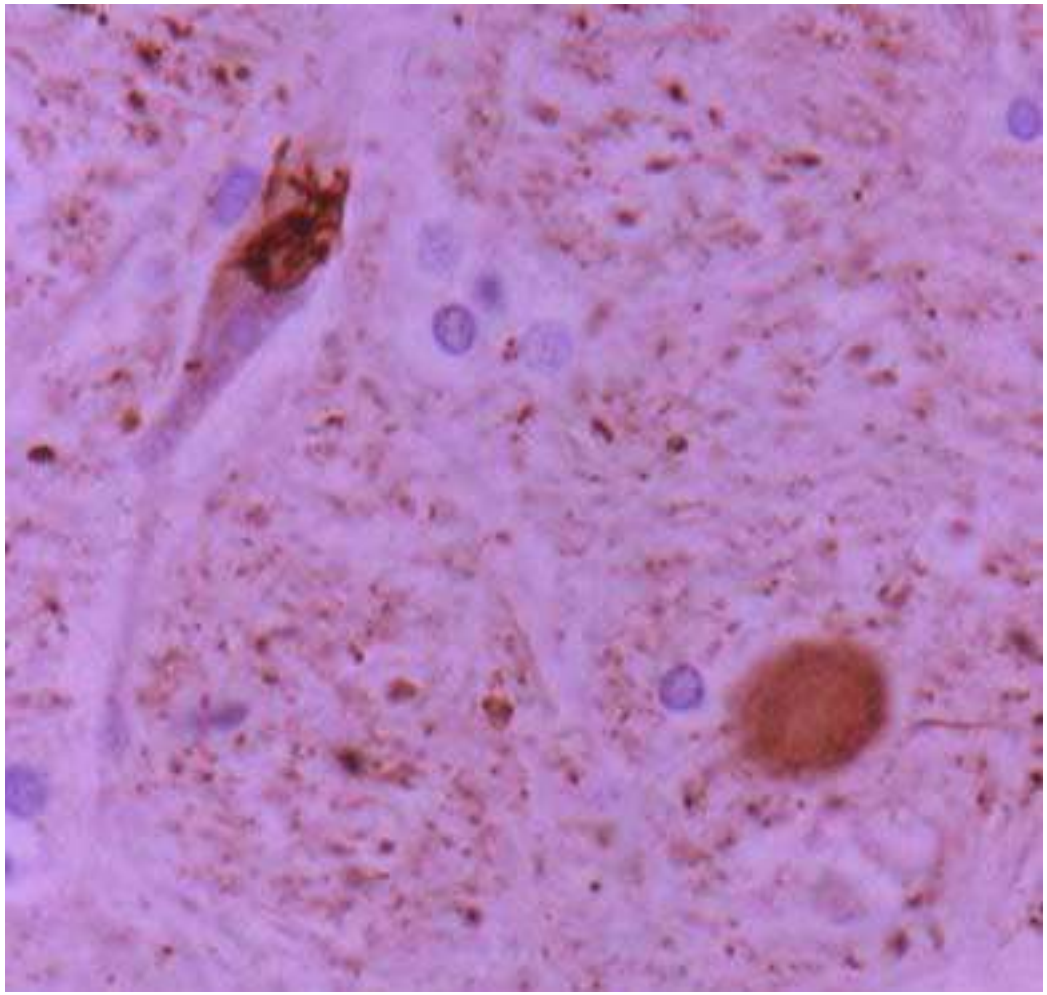
FTLD con tau-, ubi+, TDP-43+ inclusiones asociadas con MND

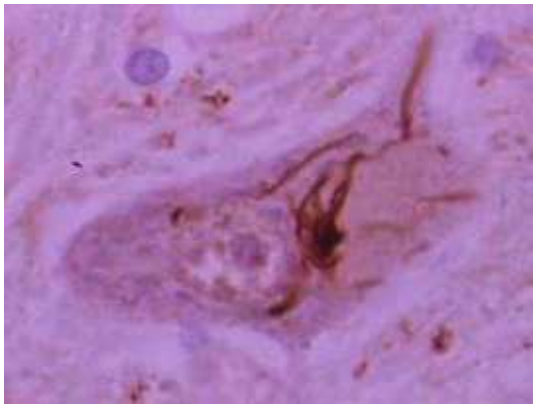


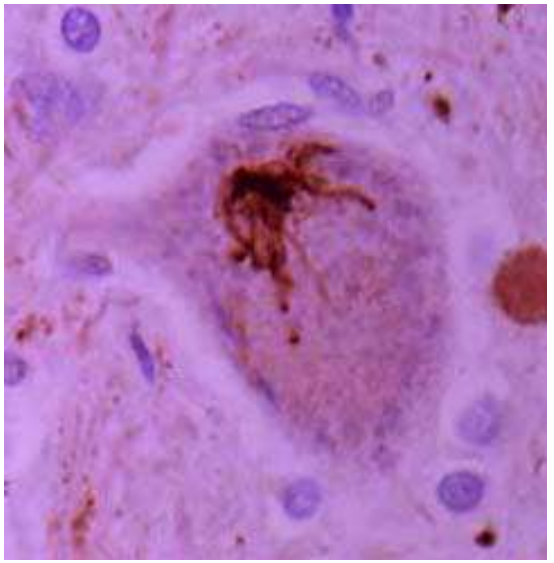
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD con tau-, ubi+, TDP-43+ inclusiones asociadas con MND

Inclusiones skein-like en motorneuronas

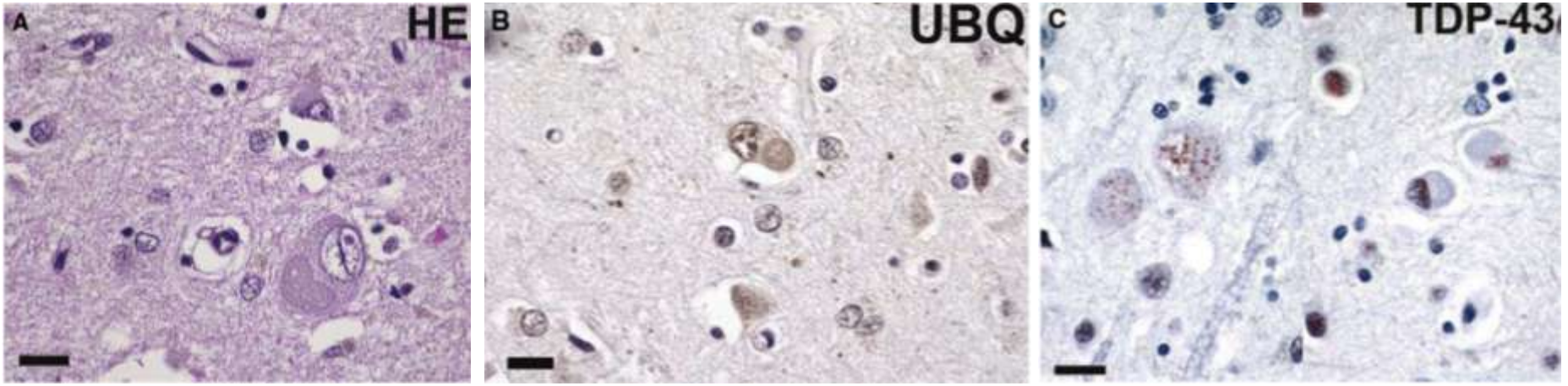






ENFERMEDAD POR CUERPOS DE INCLUSION BASOFILICOS

TDP-43 +, circunvolución precentral



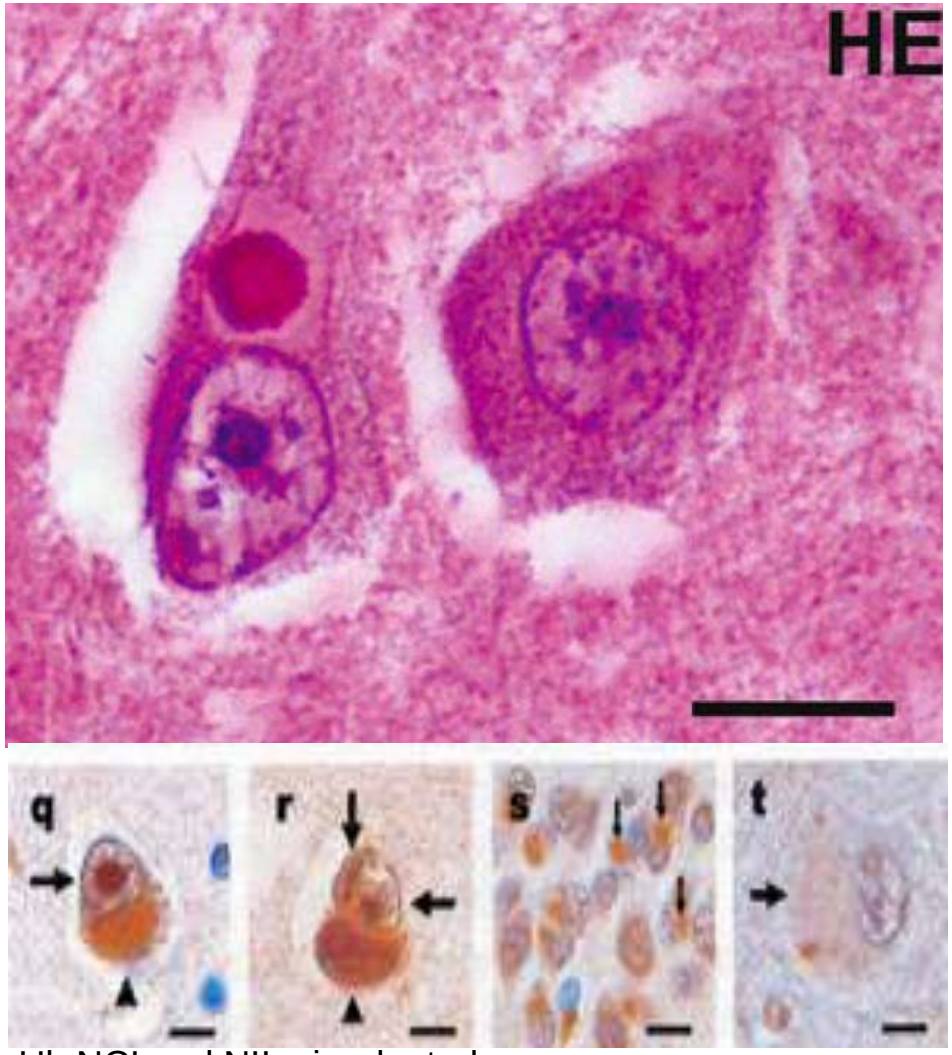
- ✓ Inclusiones basofílicas citoplasmáticas neuronales
- ✓ Positivas para Ubiquitina
- ✓ Inclusiones con fino marcaje granular citoplasmático con TDP-43
- ✓ Inclusiones negativas para TDP-43

Cairns et al, 2007

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

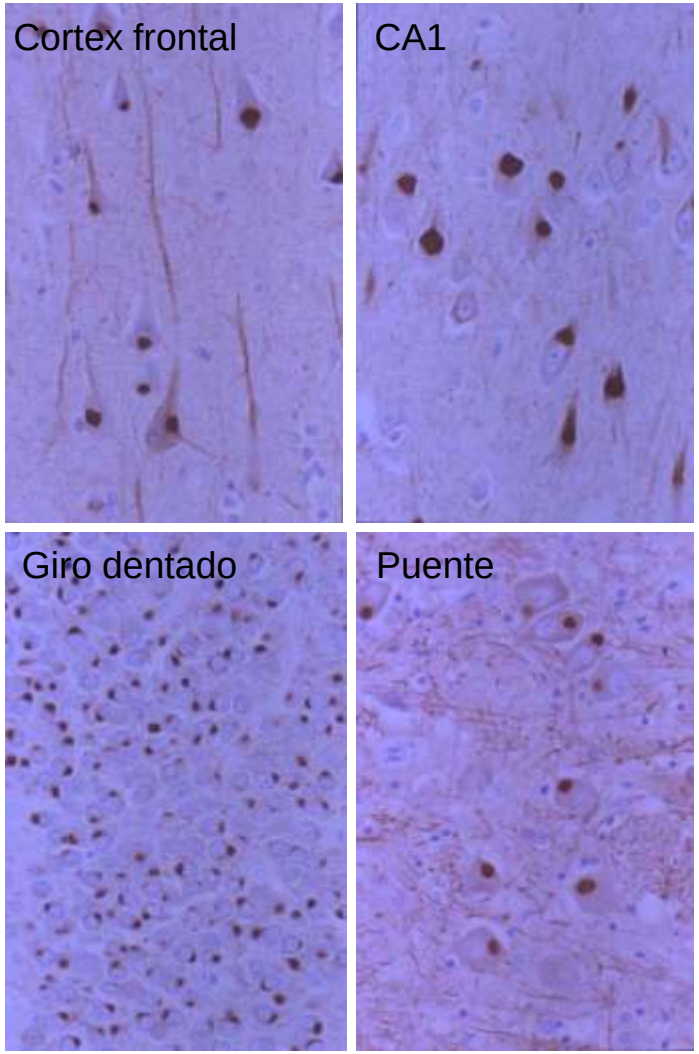
Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)

Inclusiones citoplasmáticas neuronales redondas y pálidas H&E. Cairns, 2007



Ub NCI and NII, giro dentado

Inclusiones de Internexina presentes en varios tipos neuronales

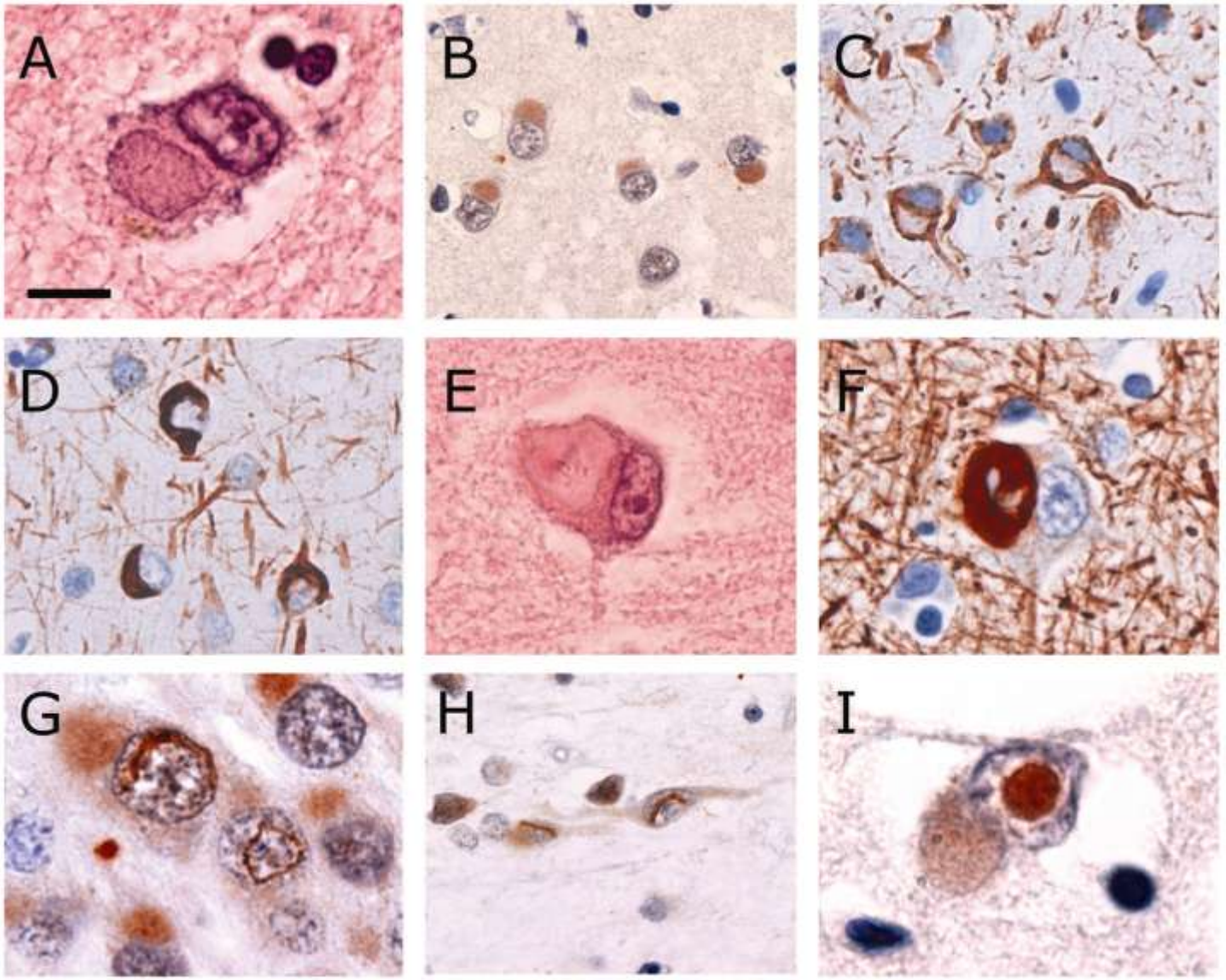


NEUROLOGY 2004;63:1376-1384

I. Ferrer

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

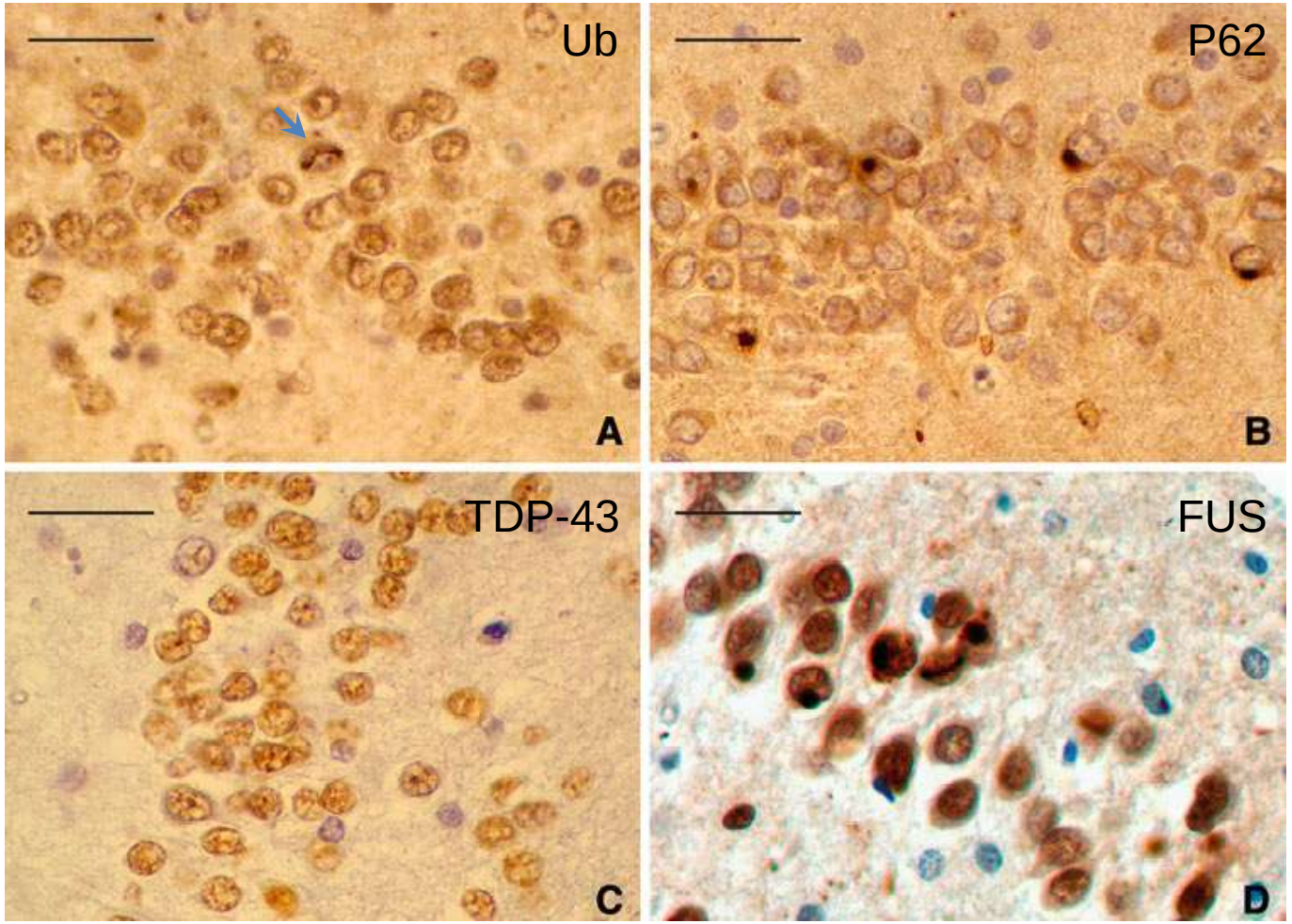
Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)



Neumann, 2009

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Tau-, Ubiquitina +, TDP-43- FUS +



Seelarr et al, 2010

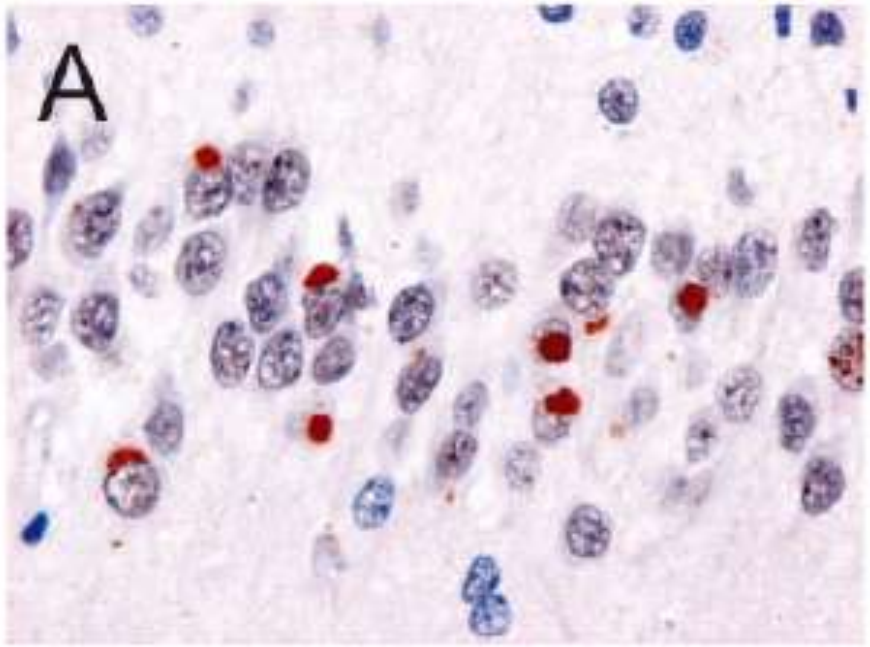
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD with tau-, ubi+, TDP-43-

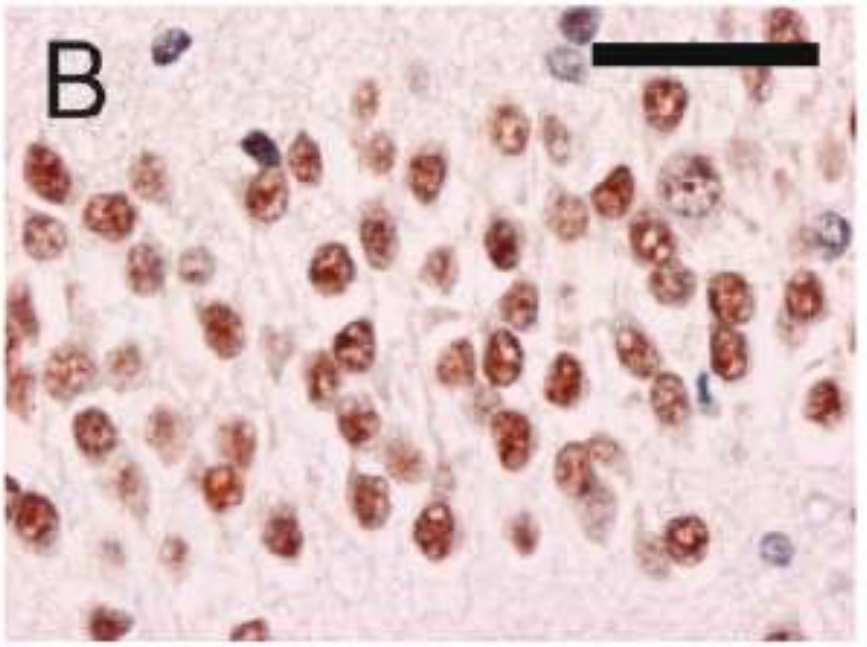
doi:10.1093/brain/awn061 *Brain* (2008), 131, 1282–1293

Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions

Ian R. A. Mackenzie,[1] Dean Foti,[2] John Woulfe[3] and Trevor A. Hurwitz[4]



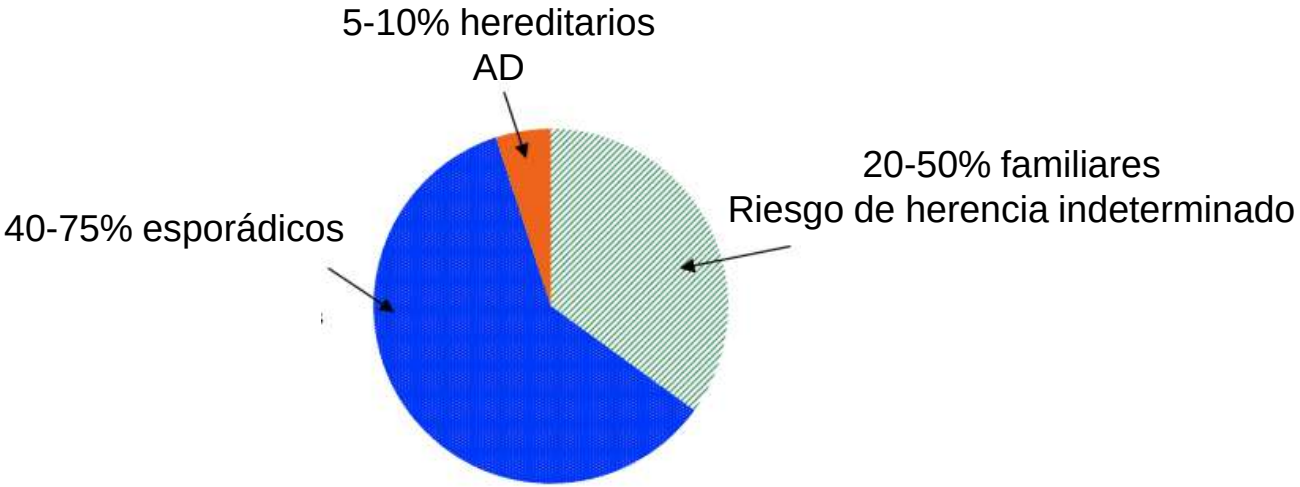
Ub+ inclusiones citoplásmicas



TDP43-
Expresión nuclear normal

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Alteraciones genéticas



MAPT-17: Microtbule-Associated Protein Tau

FTLD-17 : **F**ronto-**T**emporal **L**obar **D**egeneration cr17

VCP-9 : **V**alosin- **C**ontaining **P**rotein
inclusion body myopathy Paget disease of the bone and FTD (IBMPFD)

CHMP2B-3: Charged **M**ultivesicular body **P**rotein 2B

PGRN-17: **P**ro**GR**a**N**uline cr17

TARDBP cr1

PS1: FTD familiar

FUS/TLS (Kwiatkowski, et al. 2009)

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Alteraciones genéticas, correlación clínico-patológica

Table 1 Genetics and TDP-43 pathology correlates of FTD and ALS

Gene name	Chromosome loci	Protein product	Clinical features	Pathological features		
				Ubiquitin positivity	TDP-43 positivity	FTLD-U subtypes[a]
Not known[b]	NA	NA	FTD FTD-MND	Yes	Yes	3 > 2 > 1
GRN	17q21.32	Progranulin	FTD FTD-parkinsonism	Yes	Yes	3
VCP	9p13.2-p12	Valosin-containing protein	FTD- inclusion body myopathy- Paget disease	Yes	Yes	4
Not known[b]	9p	NA	FTD FTD-MND MND	Yes	Yes	2
CHMP2B	2p11.2	Chromatin modifying protein 2B	FTD FTD-ALS ALS	Yes	No	NA
Not known[b]	NA	NA	ALS ALS-FTD	Yes	Yes	NA
SOD1	21q22.1	Cu/Zn superoxide dismutase	ALS	Yes	No	NA

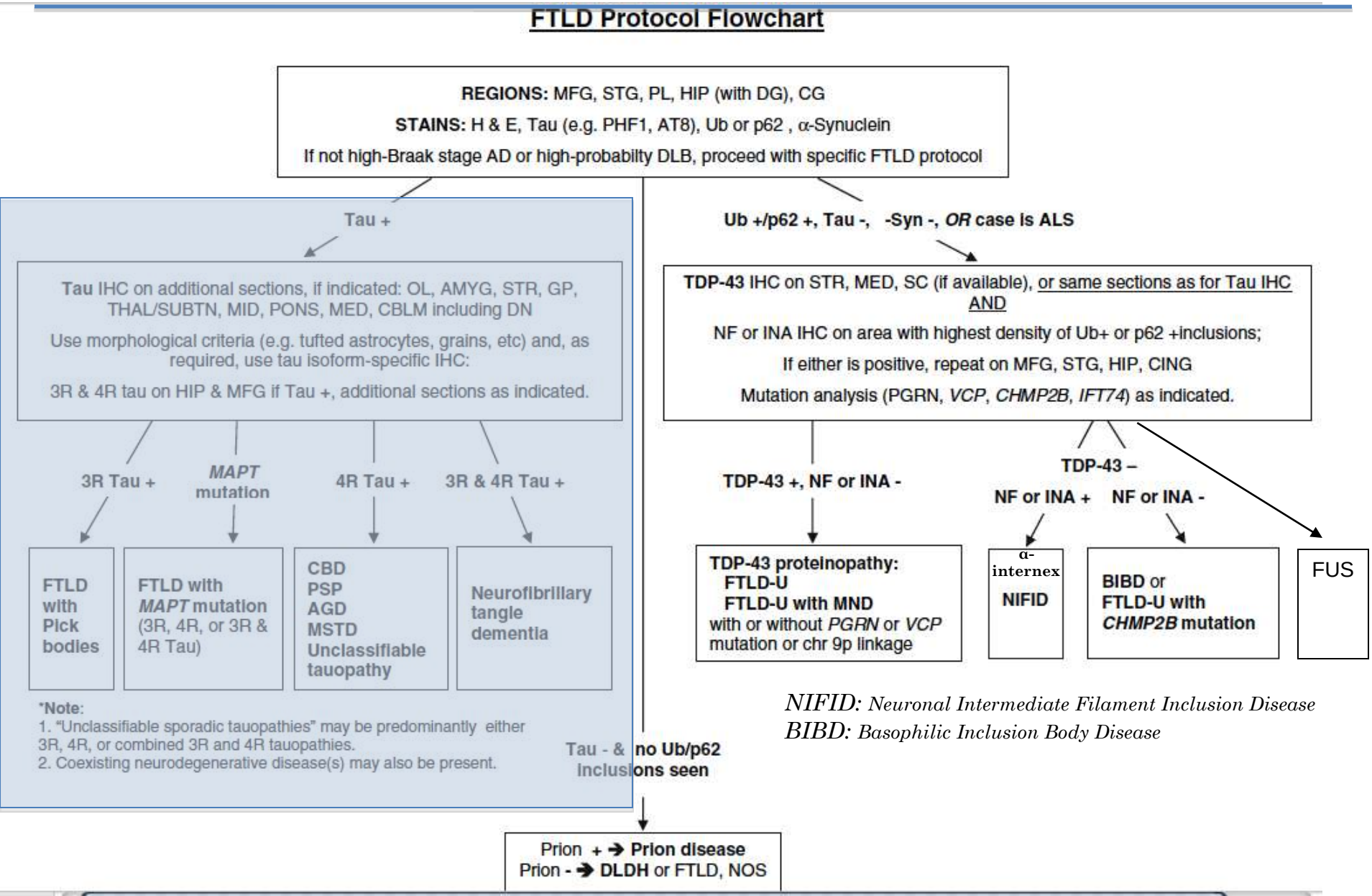
NA not applicable

[a] Classification based on Sampathu et al. [46] (type 1–3)/Neumann et al. [39] (type 4)

[b] Familial cases with unknown chromosome linkage

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD with tau-, ubi+, TDP-43-



NIFID: Neuronal Intermediate Filament Inclusion Disease

BIBD: Basophilic Inclusion Body Disease

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

Nomemclatura actual

doi:10.1093/brain/awn061 *Brain* (2008), **131**, 1282–1293

Atypical frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, TDP-43-negative neuronal inclusions

Ian R. A. Mackenzie,[1] Dean Foti,[2] John Woulfe[3] and Trevor A. Hurwitz[4]

Únicamente los casos donde no ha sido posible demostrar una proteína específica que co-precipite con la ubiquitina se denominarán FTLD-**U**

Si una proteína "patógena" ubiquitilada es detectada formando parte de inclusiones, esta se incluirá en la denominación de la enfermedad:

FTLD-TDP
NIFID
FTLD-FUS

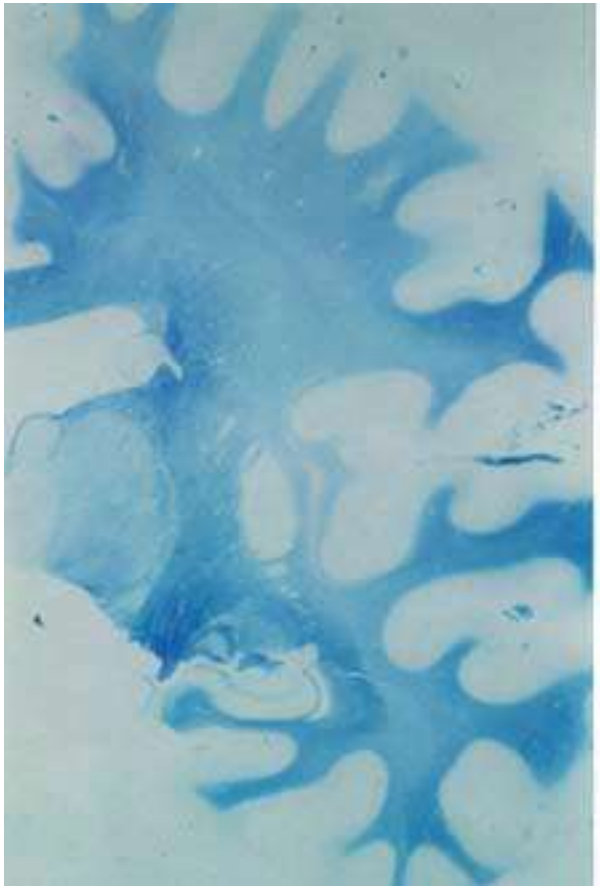
GRACIAS!

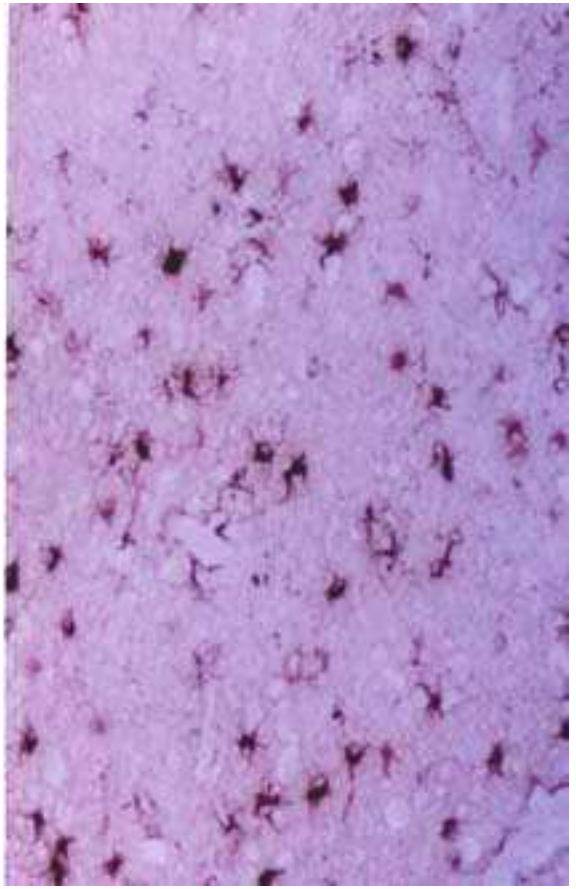
o+ehun
biobanco vasco para la investigación
Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias

Osakidetza

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTO-TEMPORAL

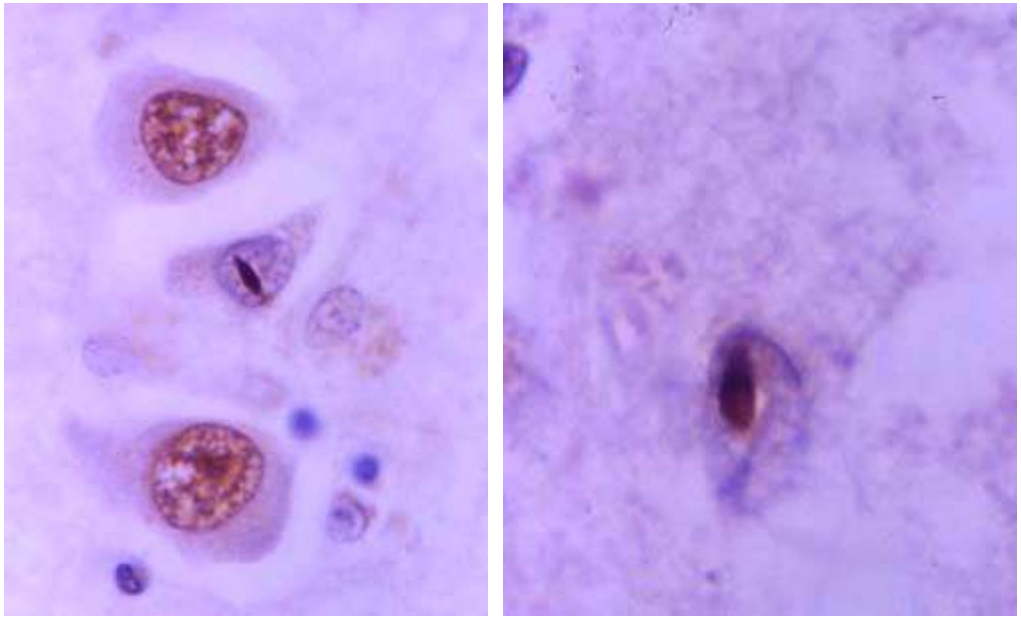
Myelin pallor and astrocytic gliosis in the cerebral white matter.





DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

FTLD Tau -, Ubiquitina +, TDP-43 + Mutación en PGRN



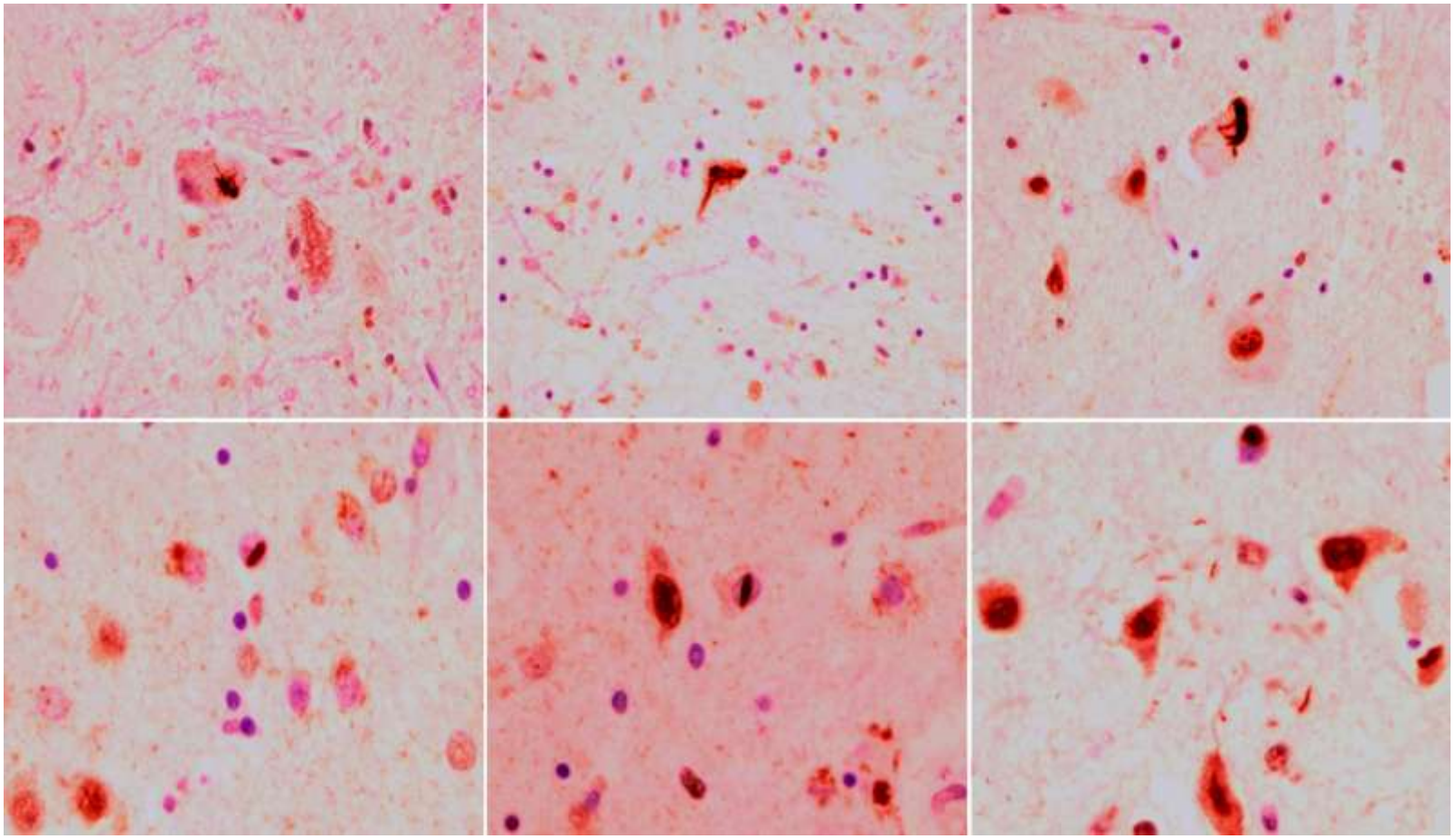
Inclusiones intranucleares en ojo de gato en relación con TPD-43 acumulación

TARDBP gene at the ALS10 locus on chromosome 1.

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTO-TEMPORAL

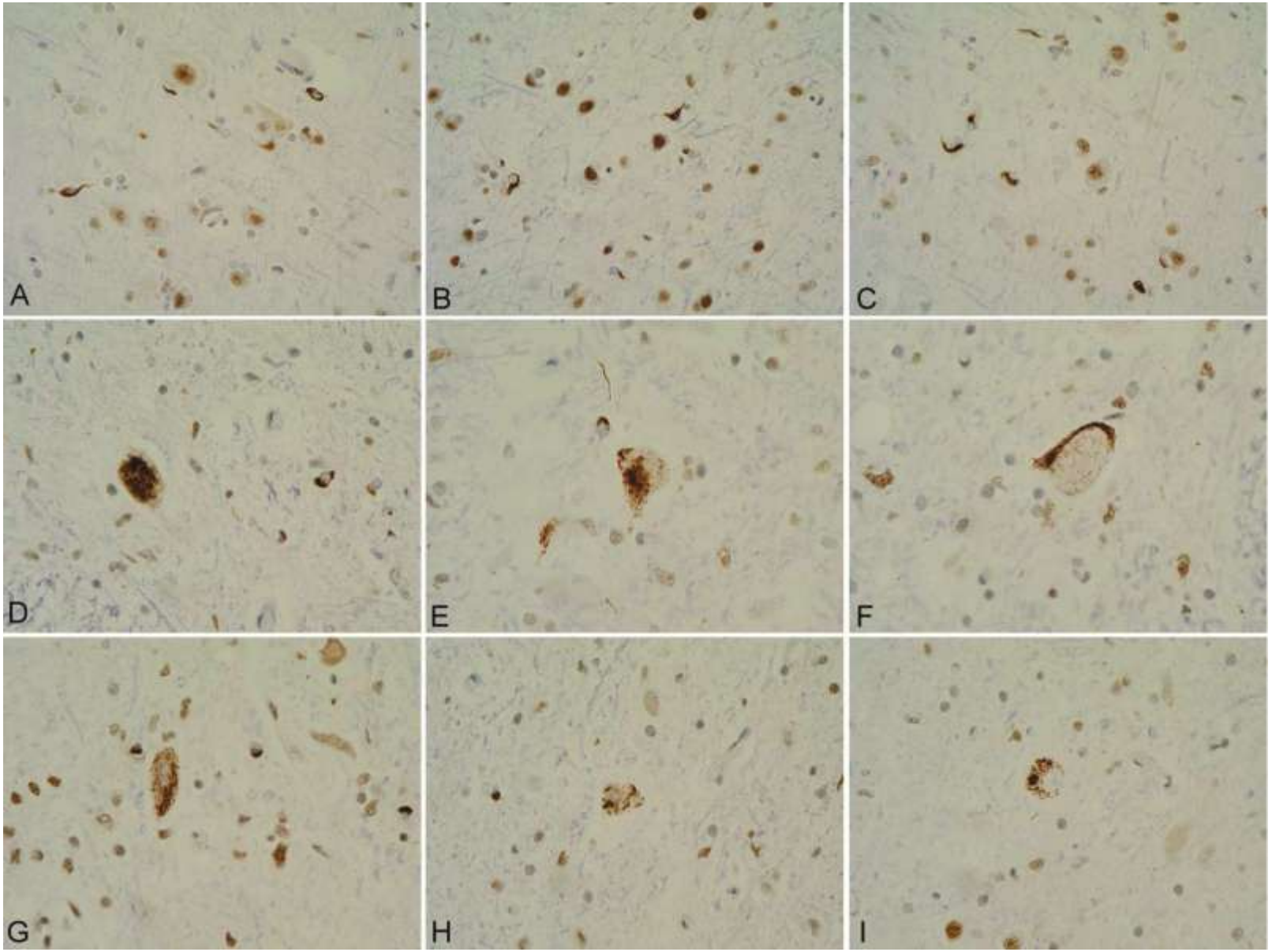
FTLD-TDP-43 TAR (*transactive response DNA-binding protein*)

TDP-43 is present in the nucleus under normal conditions. Loss of nuclear staining and bizarre intranucler, intracytoplasmic and neuritic inclusioins are characteristics of TDP-43 pathology



DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

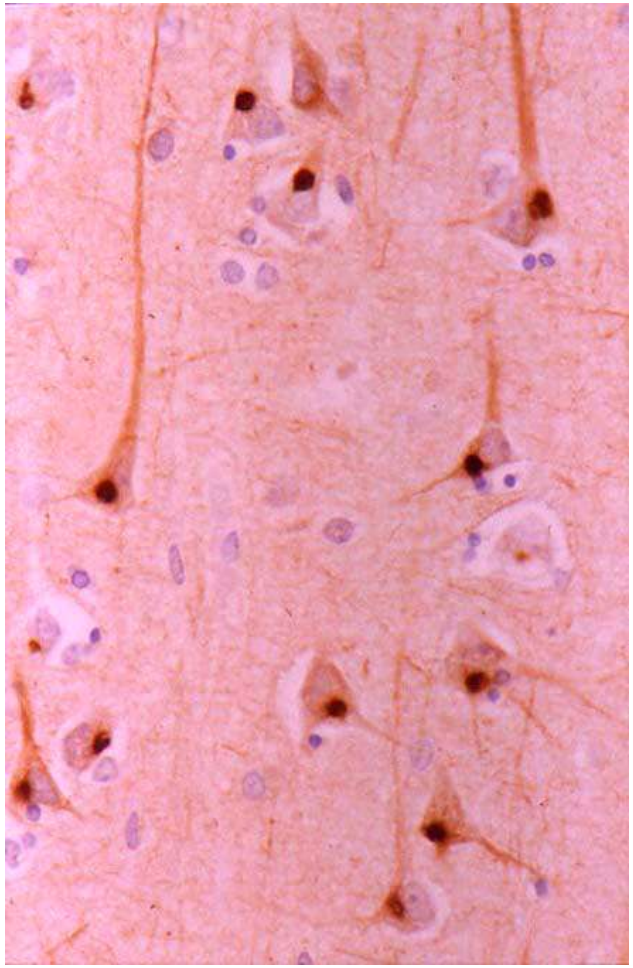
FTLD con tau-, ubi+, TDP-43+ inclusiones asociadas con MND



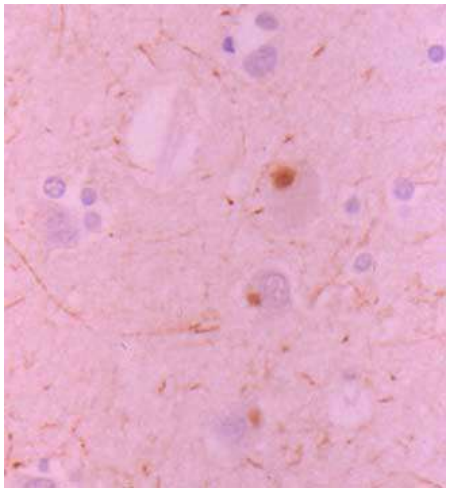
DEGENERACIÓN LOBAR FRONTO-TEMPORAL

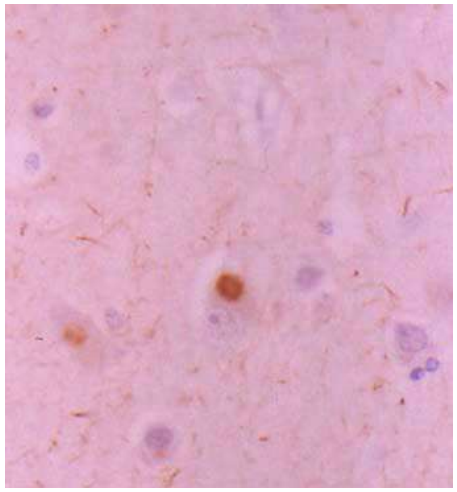
Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)

Internexin

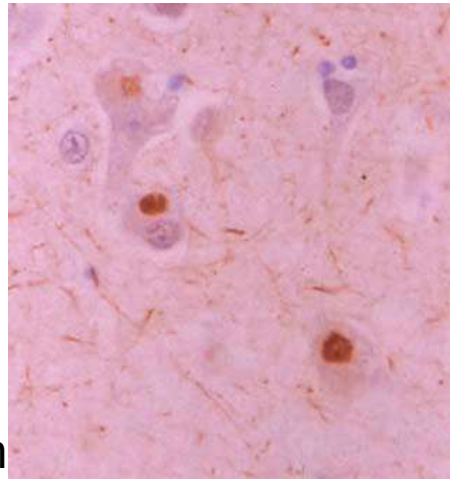


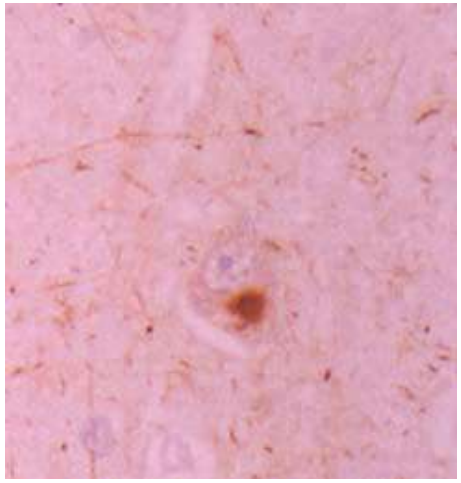
NFTs





Internexin





DEGENERACIÓN LOBAR FRONTO-TEMPORAL

Neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID)

Inclusions are immunoreactive to FUS. A: cerebral cortex; B: dentate gyrus