

TÍTULO: Degeneración lobar frontotemporal con inclusiones tau(+) y esclerosis del hipocampo, asociada a una nueva mutación en *GRN*.

Alberto Rábano Gutiérrez¹, Valentina González Álvarez¹, Julie van der Zee², Christine Van Broeckhoven², Izaskun Rodal González¹, Estrella Gómez Tortosa³

¹ Departamento de Neuropatología y Banco de Tejidos, Fundación CIEN, Madrid, ISCIII.

² Department of Molecular Genetics, VIB, Antwerp, Belgium

³ Servicio de Neurología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

OBJETIVOS

La mayoría de los casos de degeneración lobar frontotemporal (DLFT), esporádicos y genéticos, muestran inclusiones neuronales y gliales de proteína tau (DLFT-tau) o TDP-43 (DLFT-TDP). Mientras que los casos genéticos de DLFT-tau se asocian a mutaciones en *MAPT*, la mayoría de los casos genéticos de DLFT-TDP presentan mutaciones en *C9orf72* o *GRN*. Presentamos un caso de DLFT-tau asociado a una mutación en *GRN* no descrita previamente, con inclusiones TDP-43(+) limitadas a la esclerosis del hipocampo (EH) asociada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un varón que presentó demencia frontotemporal variante conductual, con inicio a los 64 años y exitus a los 73 por cáncer colorrectal. La madre y un hermano del paciente habían fallecido con demencia de inicio temprano, y una sobrina presentaba DFT variante APP desde los 50 años. Se realizó el estudio neuropatológico completo del cerebro donado, así como secuenciación de *MAPT*, *C9orf72* y *GRN*, niveles de progranulina en plasma, y secuenciación del exoma (WES).

RESULTADOS

El cerebro (peso=1053g) presentaba un patrón de intensa atrofia cortical frontotemporal y parietal inferior. Histológicamente, destaca, además, intensa afectación de la s. nigra y EH. El panel de inmunohistoquímica reveló abundantes inclusiones fosfo-tau(+), de predominio astrocitario, con un menor componente de ovillos neuronales. Las inclusiones TDP-43(+) estaban limitadas al hipocampo. El WES reveló una mutación *nonsense* en *GRN* (c.5G>A:p.Trp2*), no descrita previamente, en el paciente y en la sobrina afectada, ausente en un hermano sano.

CONCLUSIONES

El fenotipo altamente inusual del caso podría contribuir al conocimiento de los trastornos de tau asociados a las mutaciones en *GRN*.