

Afasia progresiva primaria: variabilidad clínica. Análisis de 15 casos

C. Serrano ^{a,b}, M. Martelli ^b, P. Harris ^{a,b}, G. Tufro ^b,
C. Ranalli ^a, F. Taragano ^b, L. Tamaroff ^b, R.F. Allegri ^{a,b}

PRIMARY PROGRESSIVE APHASIA: ITS CLINICAL VARIABILITY. AN ANALYSIS OF 15 CASES

Summary. Introduction. Primary progressive aphasia (PPA) represents a clinical syndrome linked to multiple degenerative diseases. The diagnosis of PPA is made when language is the only area of salient and progressive dysfunction for at least the first two years of the disease. Aim. To evaluate the neuropsychological, neuropsychiatric and language characteristics of the PPA. Patients and methods. 15 patients with PPA underwent language, neuropsychological and neuropsychiatric evaluation, magnetic resonance imaging, computerized tomography and single photon emission computerized tomography. Results. We observed a clear distinction between the oral expression patterns; the patients were classified by type of aphasia. The most common sign of PPA was a word finding deficit, also known as anomia. Seven aphasia type Broca, four sensorial transcortical aphasia, two aphasia type Wernicke and two anomic aphasia were found in our patients. Depression, apathy, anxiety and irritability were the most prevalent neuropsychiatric sign. Conclusions. PPA is a language-based syndrome, that include fluent (normal articulation, flow and number of words per utterance) and nonfluent form of aphasia. It has been considered a cognitive term, however, PPA is associated with high prevalence of psychiatric manifestations. More research it will be necessary to evaluate the prognostic value of them. The slow and progressive deterioration of language provides an interesting model to understand the mechanisms and biological bases involved in the linguistic process. [REV NEUROL 2005; 41: 527-33]

Key words. Aphasic syndrome. Degenerative aphasia. Frontotemporal degeneration. Frontotemporal dementia. Primary progressive aphasia.

INTRODUCCIÓN

Mesulam [1] describió en 1982 a seis pacientes que sufrieron una alteración afásica lentamente progresiva en ausencia de otros trastornos adicionales de tipo cognitivo o comportamental, es decir, que presentaron una evolución clínica diferente de la habitual en las enfermedades de Pick o Alzheimer. Los síntomas habían comenzado casi siempre en etapa presenil, y se observaba un deterioro del lenguaje continuo y gradual después de los cinco años de seguimiento [2].

En contraste con la enfermedad de Alzheimer (EA), que generalmente comienza con olvidos, el paciente con afasia progresiva primaria (APP) refiere dificultades en el hallazgo de palabras, en la comprensión del significado de éstas o patrones anormales de habla [1,3]. El diagnóstico clínico de la APP se hace cuando otras facultades mentales como la memoria para sucesos de la vida diaria, habilidades visuoespaciales y el comportamiento se hallan relativamente preservadas, cuando el lenguaje es el área predominante de disfunción progresiva –por lo menos durante los dos primeros años del trastorno– y cuando las neuroimágenes cerebrales no muestran una lesión específica, sino más bien atrofia en las áreas perisilvianas. Los tests neurocognitivos de lenguaje son extremadamente útiles para identificar el trastorno en las etapas iniciales de la enfermedad. Sin embargo, debe incluirse una completa batería neuropsicológica en la evaluación de estos pacientes para detectar la funcionalidad de otras áreas cognitivas. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los tests dependen de instrucciones, respuestas o

razonamientos verbales, que pueden ocasionalmente conducir a la conclusión errónea de que otras áreas no lingüísticas puedan verse afectadas. Aunque el trastorno del lenguaje en la APP puede interferir con la habilidad de memorizar listas de palabras o resolver problemas de razonamiento, el paciente típicamente no tiene dificultades en recordar los sucesos de la vida diaria o en el juicio social [4]. La APP es el inicio de una variedad de formas de demencia, ya sea demencia de tipo frontotemporal o demencia de tipo Alzheimer, que va ocasionando una declinación cognitiva gradual hasta el punto de interferir con el funcionamiento de las actividades instrumentales de la vida diaria.

El objetivo de este trabajo fue describir las características neuropsicológicas, neuropsiquiátricas y lingüísticas de 15 casos de APP evaluados en el Laboratorio de Memoria del Hospital Zubizarreta y en el Servicio de Neuropsicología del Instituto Universitario CEMIC de Buenos Aires, Argentina.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se analizó a 15 pacientes con diagnóstico de APP, cuyos datos demográficos se encuentran en la tabla I. Se les administró una extensa batería de lenguaje –Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) [5], test de Token [6], subtest de vocabulario del WAIS (test de inteligencia para adultos) [7] y fluencia verbal (fonológica y semántica)– [8]. Las restantes funciones cognitivas se evaluaron con el Mini-Mental State Examination (MMSE) [9-11], test del reloj [12], test de memoria de Signoret [13], Trail Making Test A y B [14], y span de dígitos directo e inverso del WAIS [15]. El perfil neuropsiquiátrico se evaluó con el inventario neuropsiquiátrico (NPI) [16] y el inventario de depresión de Beck [17]. A todos los pacientes se les realizó una evaluación neurológica y neuroimágenes estáticas –tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM) cerebral– y funcionales –tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT)–.

RESULTADOS

Los datos de la evaluación neuropsicológica se encuentran en la tabla II. La anomia fue el síntoma más frecuente de presentación. Se clasificó a los pa-

Aceptado tras revisión externa: 19.07.05.

^a Laboratorio de Memoria. Hospital Zubizarreta (GCBA). ^b Servicio de Neuropsicología. Instituto Universitario CEMIC. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Dra. Cecilia Serrano. Servicio de Investigación y Rehabilitación Neuropsicológica. CEMIC. Galván, 4102. 1431 Buenos Aires, Argentina. Fax: (54-11) 4546 8227. E-mail: ceciliamserrano@yahoo.com.ar

© 2005, REVISTA DE NEUROLOGÍA

cientes según el tipo de afasia. Siete pacientes presentaron afasia de Broca, cuatro pacientes afasia transcortical sensorial, dos pacientes afasia de Wernicke y dos pacientes afasia anómica.

Los síntomas neuropsiquiátricos más prevalentes en los pacientes con APP fueron depresión (90%), apatía (40%), ansiedad (30%) e irritabilidad (30%). Es interesante destacar que la desinhibición (15%), la agresión (20%), los comportamientos nocturnos (15%), los trastornos del apetito (15%) y los delirios (8%), si bien se presentaron en pocos pacientes, se asociaron a formas fluentes, en donde la afectación de la comprensión fue evidente (Tabla II y Fig. 1).

La figura 2 muestra las características de los perfiles del habla para cada grupo de pacientes según el tipo de afasia.

La figura 3 ilustra las neuroimágenes (SPECT y RM) de un paciente con afasia anómica.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos contribuyen a considerar que la APP es un concepto ‘sindromático’ que reúne una gran variabilidad de manifestaciones clínicas; incluye formas afásicas tanto fluentes como no fluentes [4]. En nuestra casuística de pacientes, hemos encontrado una discreta mayor prevalencia de formas fluentes (55%) –cuatro afasias transcorticales sensoriales, dos afasias anómicas y dos afasias de Wernicke–, con respecto a las no fluentes (47%).

El término ‘afasia’ se utiliza para definir e identificar cualquier trastorno del lenguaje interno producto de un daño neurológico adquirido localizado en áreas del hemisferio izquierdo predominantemente. La investigación de pacientes con daño cerebrovascular focal ha demostrado que la fluencia verbal, la estructura gramatical y la comprensión de palabras se encuentran alteradas de forma diferente en distintos tipos de afasia, según la distribución de las lesiones entre los circuitos del lenguaje [18]. Clásicamente, las lesiones perisilvianas anteriores alteran la fluencia verbal y los aspectos gramaticales, mientras que lesiones perisilvianas posteriores alteran la comprensión. Como en los casos de enfermedad cerebrovascular, las características clínicas de la afasia en la APP varían de paciente en paciente, como se mencionó en los resultados de nuestro

trabajo. Algunos pacientes no pueden encontrar las palabras correctas cuando quieren expresarse, otros no pueden entender el significado de las palabras habladas o escritas. El lenguaje en la

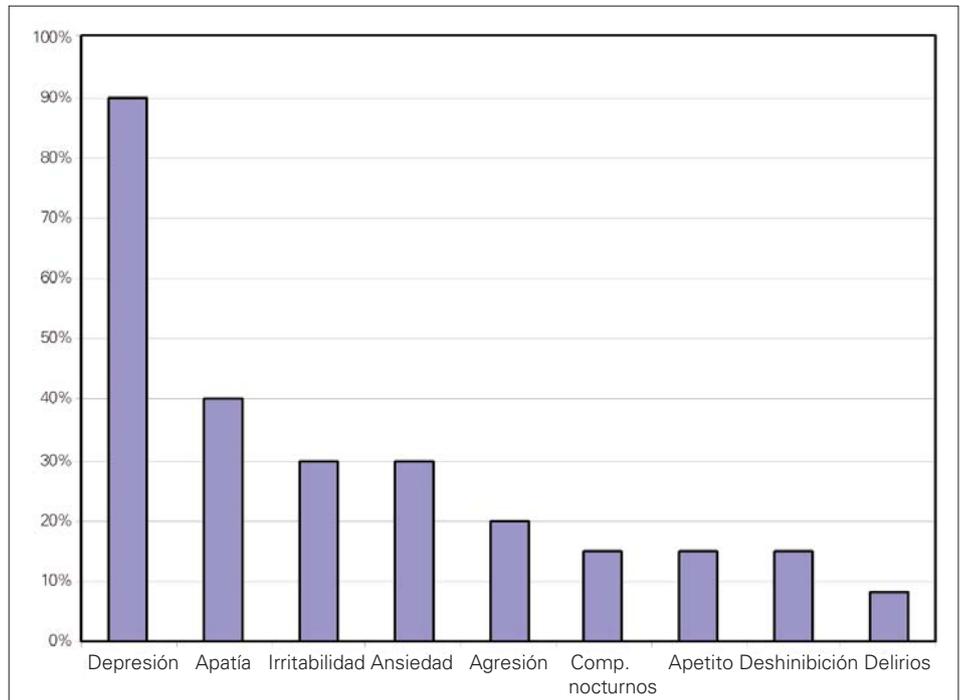


Figura 1. Porcentaje de pacientes con trastornos conductuales según el NPI.

Tabla 1. Datos demográficos.

Pacientes	Edad	Sexo	Lateralidad	Escolaridad (años)	T 1° ENPS	Síntomas de inicio	MMSE
1	65	F	D	7	3	Anomias, parafasias y paragrafías fonológicas	27/30
2	82	F	D	7	2	Disartría y reducción de fluidez verbal	24/30
3	58	F	D	17	2	Disartría y disfagia progresivas	27/30
4	85	M	D	12	8	Anomias y parafasias fonológicas	17/30
5	66	F	D	7	2	Anomias, parafasias verbales y problemas de comprensión	22/30
6	57	M	D	17	1	Anomias, trastornos en lectoescritura	28/30
7	78	M	D	7	1	Disartría y reducción de fluidez verbal	28/30
8	69	F	D	12	3	Anomias y pérdida de memoria	25/30
9	62	F	D	12	4	Anomias	25/30
10	67	M	D	10	3	Anomias, dificultades de memoria	28/30
11	70	F	D	7	4	Anomias, bradilalia, disminución de velocidad del canto	28/30
12	59	F	D	7	4	Disartría	27/30
13	78	F	D	17	3	Anomias	25/30
14	73	F	D	7	1	Anomias y pérdida de memoria	22/30
15	71	M	D	17	1	Anomias	28/30

F: femenino; M: masculino; D: diestro; T 1° ENPS: tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la primera evaluación expresado en años; MMSE: *Mini-Mental State Examination*.

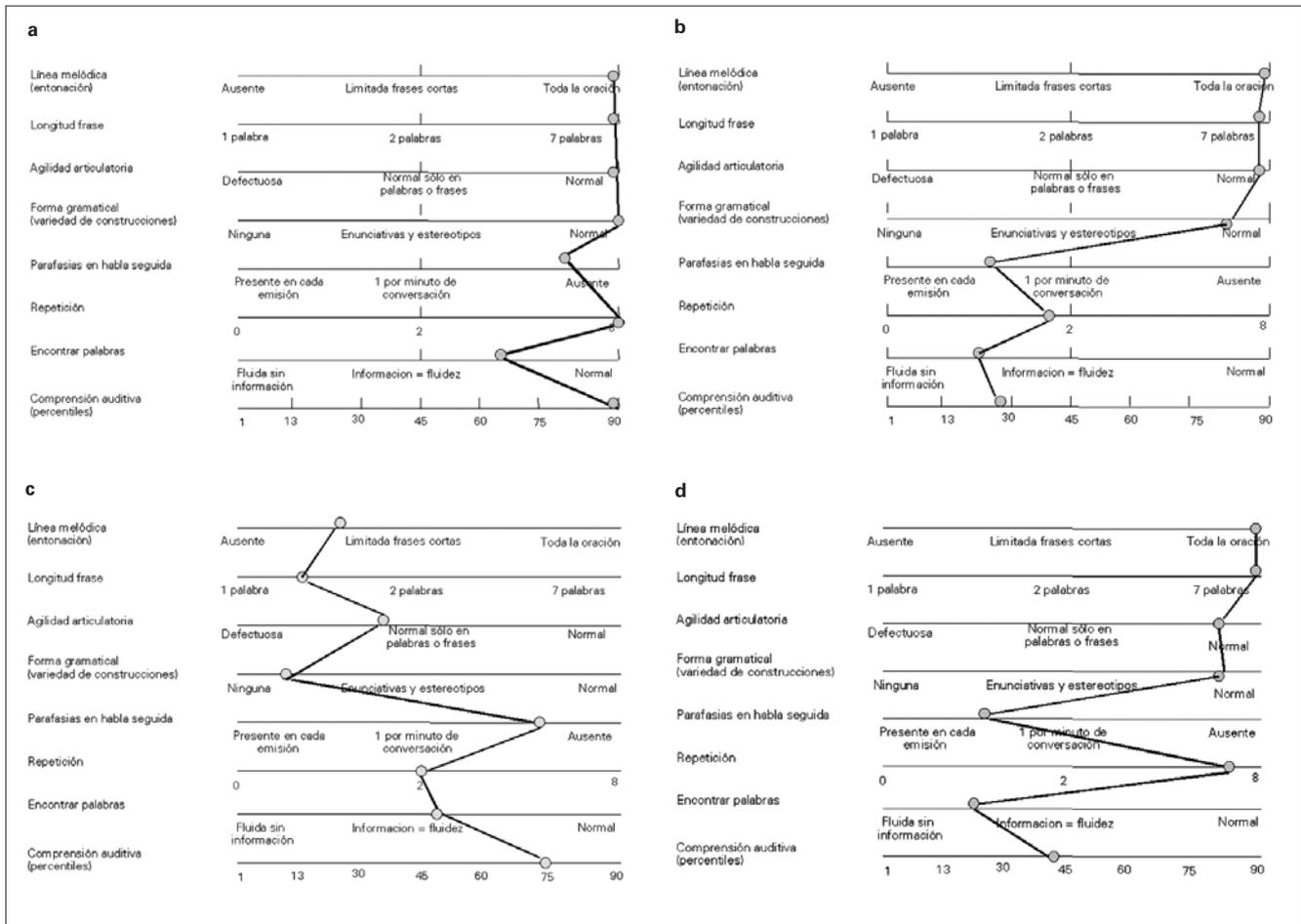


Figura 2. Perfiles del habla de los grupos de pacientes con APP: a) Afasia anómica; b) Afasia de Wernicke; c) Afasia de Broca; d) Afasia transcortical sensorial.

APP puede ser fluente o no fluente [3,19-22]. En consecuencia, la tendencia a considerar en la literatura que la APP es siempre no fluente es errónea [4]. El signo o síntoma más común en la APP es la anomia. Los pacientes con formas no fluentes (por ejemplo, la afasia de Broca) tienden a tener mayor dificultad con los verbos, mientras que aquellos con formas fluentes (por ejemplo, afasias sensoriales) tienden a tener mayor dificultad con los sustantivos, de manera que reflejan el defecto anatomofuncional de los circuitos del lenguaje, donde el procesamiento de los verbos parece estar mediado más anteriormente que el procesamiento de los sustantivos [23]. Algunos pacientes con APP permanecen en una fase anómica por muchos años; otros, sin embargo, desarrollan déficit agramáticos o de comprensión. Los pacientes con agramatismo precoz en el curso de la enfermedad tienden a desarrollar formas no fluentes y tener relativamente buena comprensión, mientras que aquellos con pobre comprensión tienden a tener formas fluentes. Sin embargo, los pacientes que inicialmente presentan formas fluentes pueden gradualmente transformarse en no fluentes cuando la enfermedad avanza, y muchos pacientes no fluentes que tienen aparentemente intacta la comprensión pueden desarrollar dificultades significativas en la comprensión de oraciones cuando se les testa rigurosamente [24,25]. Por este motivo, si bien resulta de gran utilidad la distinción entre formas fluentes y no fluentes, la identificación por el tipo de afasia pareciera ser una clasificación más precisa.

Nuestros hallazgos coinciden con notificaciones de la literatura con respecto a que los pacientes con APP pueden tener otros signos o síntomas concomitantes como disartria, trastornos de las funciones ejecutivas, y reducción del aprendizaje de listas de palabras [4]. Sin embargo, esas alteraciones son leves, menos prominentes que los déficit del lenguaje y no impactan en las actividades de la vida diaria [26].

Algunos pacientes con diagnóstico de APP desarrollan cambios de personalidad (especialmente desinhibición) característicos de la demencia frontotemporal, signos extrapiramidales característicos de la degeneración corticobasal, o signos de enfermedad de neurona motora en los primeros dos años de evolución [4]. De los 15 pacientes evaluados, ninguno presentó los signos neurológicos previamente descritos. Sin embargo, es interesante destacar que dentro del espectro de síntomas neuropsiquiátricos evaluados fueron más frecuentes los trastornos del estado de ánimo, la ansiedad y la irritabilidad. Algunos pacientes presentaron desinhibición de la conducta, agresión, comportamientos nocturnos, trastornos del apetito y delirios, que si bien se mostraron en pocos pacientes, se asociaron a formas fluentes con mayor afectación de la comprensión. Probablemente, estas características neuropsiquiátricas individuales reflejen diferencias anatómicas tanto del inicio de la enfermedad como de la trayectoria de progresión de ésta.

La APP debería diferenciarse de la disartria progresiva pri-

Tabla 2. Evaluación cognitiva y conductual de los pacientes con APP

Pacientes	Evaluación cognitiva (datos positivos)	Tipo de afasia	Lenguaje					Neuropsiquiatría									
			Fluen.	Compren.	Repet.	Denom.	Artic.	Apat.	Dep.	Ans.	Irrit.	Desinhib.	Del.	Comp. noct.	Apet.	Agres.	
1	Memoria/ F. ejecutivas	Broca	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.				L							
2	Trast. ejecutivos	Broca	Alt.	A 2 pasos	Alt.	Alt.	Alt.			G							
3	Normal	Broca	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.	Alt.			L							
4	Trast. ejecutivos	Broca	Alt.	A 2 pasos	Alt.	Alt.	Alt.		M	M		L	L				
5	Trast. ejecutivos	Wernicke	Cons.	Alt.	Alt.	Alt.	Alt.		L	L							
6	Normal	Anómica	Cons.	Cons.	Cons.	Alt.	Alt.		G	G	M	G		L	L	M	
7	Trast. ejecutivos	Broca	Alt.	A 2 pasos	Alt.	Alt.	Alt.		G								
8	Trast. ejecutivos	Anómica	Cons.	Cons.	Cons.	Alt.	Alt.				G	G					
9	Normal	Transcort. sensorial	Cons.	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.			M	M		M				
10	Memoria/ F. ejecutivas	Transcort. sensorial	Cons.	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.		G	L	L			M			L
11	Normal	Broca	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.	Alt.			G							
12	Normal	Broca	Alt.	A 2 pasos	Alt.	Alt.	Alt.			M							
13	Memoria/ F. ejecutivas	Wernicke	Cons.	Alt.	Alt.	Alt.	Alt.			M							
14	NA por afasia	Transcort. sensorial	Cons.	Alt.	Cons.	Alt.	Alt.		G	G		G		L	L	M	
15	Normal	Anómica sensorial	Cons.	Cons.	Cons.	Alt.	Alt.			L							

Agres.: agresión; Alt.: alterada; Ans.: ansiedad; Apat.: apatía; Apet.: apetito; Artic.: articulación; Comp. noct.: comportamientos nocturnos; Compren.: comprensión; Cons.: conservada; Del.: delirios; Denom.: denominación; Dep.: depresión; Desinhib.: desinhibición; Fluenc.: fluencia; F.: funciones; G: Sintomatología grave; Irrit.: irritabilidad; L: sintomatología leve; M: sintomatología moderada; NA: no aplicable. Repet.: repetición; Transcort.: transcortical; Trast.: trastornos.

maria, en donde la formación –más que el uso– de las palabras se encuentra alterada [27]; sin embargo, algunos autores proponen incluirla dentro de este complejo sindrómico [28].

El término ‘demencia semántica’ existente en la literatura expresa una combinación de trastornos en la comprensión de las palabras y en el reconocimiento visual de rostros u objetos [29-33]. Esos pacientes (portadores de la variante temporal de la demencia frontotemporal) tienen un trastorno que implica dos circuitos neurocognitivos: el de la denominación, en el área del lenguaje del hemisferio izquierdo, y el del reconocimiento de rostros y objetos, en áreas inferotemporales bilaterales. Los pacientes con diagnóstico de demencia semántica –y quienes tienen un trastorno en el reconocimiento visual (agnosia) durante los dos primeros años de la enfermedad– no cumplen criterios para la APP. No obstante, en la práctica diaria, el término ‘demencia semántica’ se utiliza para identificar a pacientes con afasia fluente y trastornos en la comprensión de las palabras, en ausencia de trastornos en el reconocimiento de objetos y rostros. Estos pacientes tienen una afasia progresiva que cumple los criterios de la APP. Por lo tanto, si se utiliza el término ‘demencia semántica’ debería especificarse en qué sentido éste se intenta usar [4].

Muchos pacientes con APP tienen atrofia (indicativa de pérdida neuronal), hipoflujo (medido por SPECT) y disminución

de la utilización de glucosa (medida por tomografía por emisión de positrones) predominantemente en las áreas del lenguaje del hemisferio izquierdo [34-38].

Los pacientes con APP no fluente tienden a presentar disfunción metabólica y atrofia generalmente en áreas perisilvianas anteriores y temporales superiores del hemisferio izquierdo, mientras que los pacientes con APP con formas fluentes tienen disfunción y atrofia en áreas perisilvianas posteriores, en polo temporal y en los sectores mediales e inferiores del lóbulo temporal [29,38-41].

Con respecto a la neuropatología de la APP, Mesulam encontró que cerca del 60% tenía degeneración focal caracterizada por pérdida neuronal, gliosis y leves cambios espongiiformes entre capas corticales superficiales de las regiones afectadas (región frontal izquierda, perisilviana, corteza temporal, hipocámpal y córtex entorrinal). Este patrón se conoce como demencia sin histología específica. La enfermedad de Pick, caracterizada por inclusiones intraneuronales tau positivas, ocurre en el 20% adicional de los pacientes con APP [34,42]. En raras ocasiones, la taupatía de la enfermedad corticobasal se ha descrito en pacientes con APP, en ausencia de las manifestaciones motoras típicas de la degeneración corticobasal [43,44]. Aproximadamente un 20% de los pacientes con APP muestran características anatomopatológicas de EA [45].

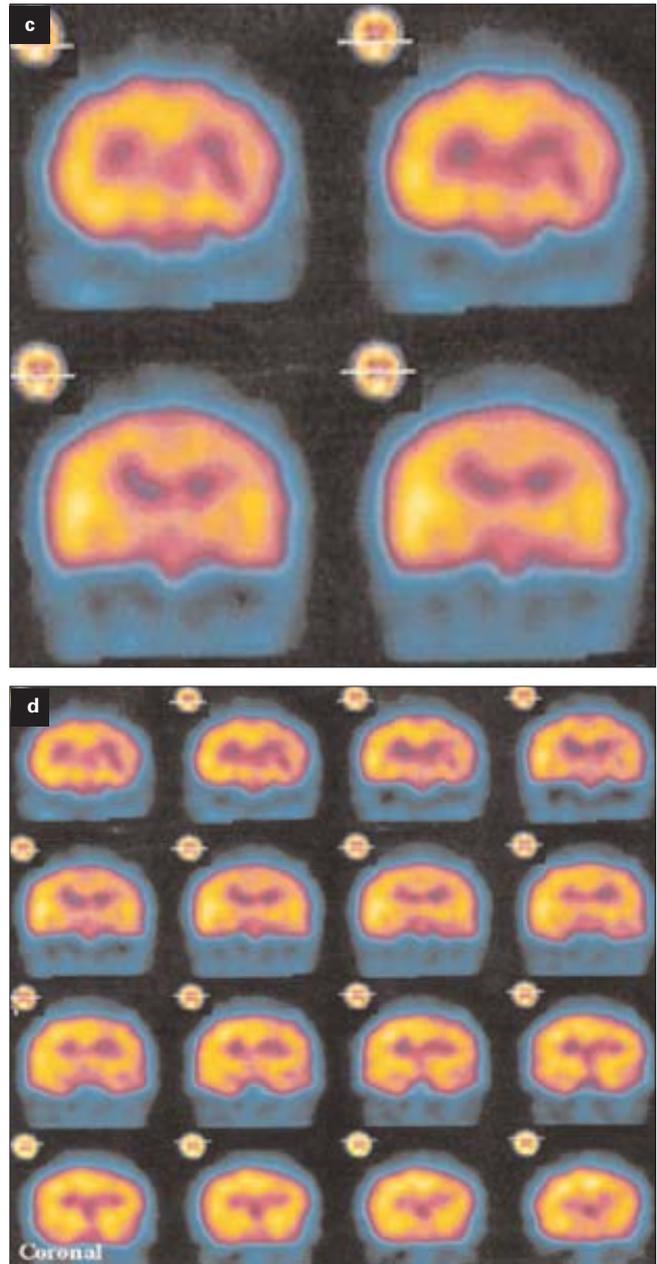
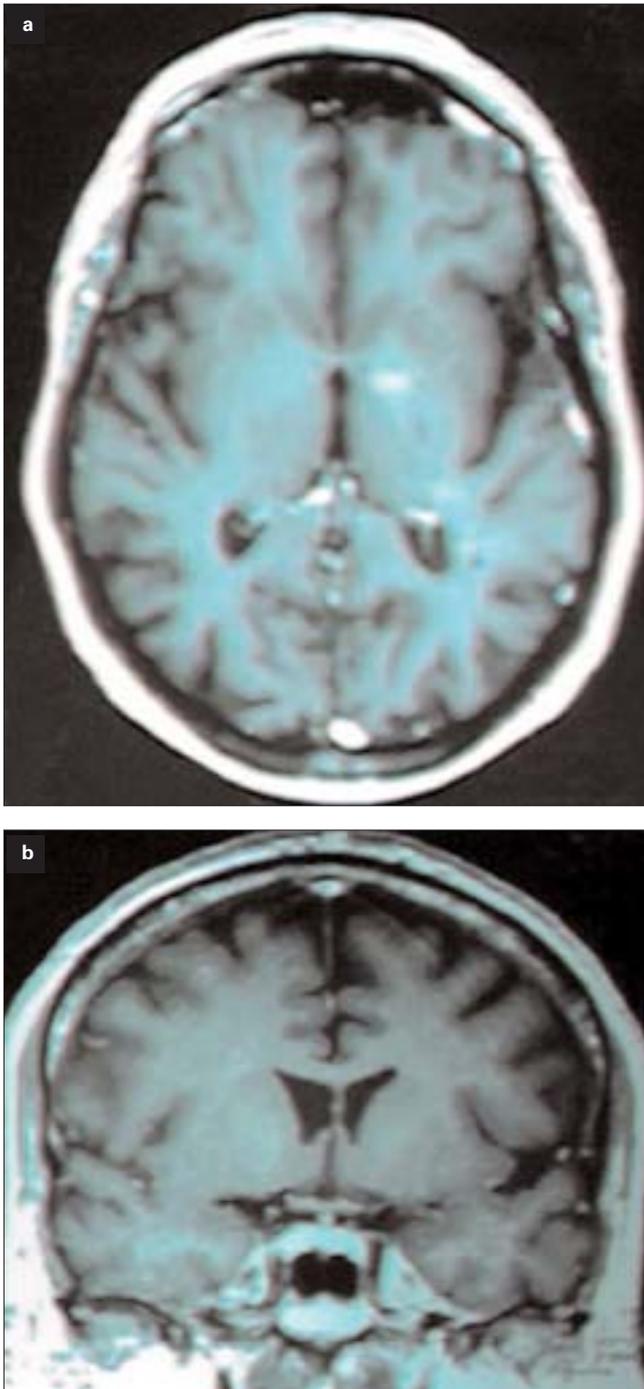


Figura 3. Neuroimágenes de un paciente con afasia anómica (paciente 8): a y b) RM de encéfalo, (T₁ axial y coronal), que muestra involución cortical cerebral de predominio frontal y temporal lateral izquierda; c y d) SPECT cerebral (^{99m}Tc-HMPAO), que muestra hipoperfusión del trazador frontotemporo-parietal izquierda.

Mesulam informó de que el alelo e4 de la apolipoproteína 4 —un factor de riesgo mayor para el desarrollo de EA— no ha tenido relación con la APP [46]. Sin embargo, otros investigadores más recientemente encontraron que la frecuencia del haplotipo ε4 fue del 20% en las formas no fluentes [28].

Algunas revisiones recientes intentan reflejar que la APP puede ser una entidad única [42]: esta alternativa ha ganado crédito a través de investigaciones de atrofia lobares frontotemporales ligadas al cromosoma 17, el cromosoma portador del gen *TAU*. Las demencias resultantes, algunas de las cuales se han asociado con mutaciones puntuales en el gen *TAU*, pueden llevar a atrofia focal no específicas en los lóbulos fron-

tales y temporales y pueden estar asociadas con inclusiones tau positivas, entre las cuales hay algunas con características de cuerpos de Pick. Los individuos afectados presentan demencias caracterizadas por trastornos del lenguaje, comportamiento y anomalías motoras. En algunos casos, sin embargo, esas demencias pueden llevar a desarrollar síndromes focales frontales o afásicos. Estos hallazgos han sugerido que la APP y la variante frontal de la demencia frontotemporal pueden representar anatómicamente distintas manifestaciones de un espectro de trastornos por atrofia lobar frontal o taupatía dic. Avaluos parciales para esta hipótesis son el hallazgo de que el haplotipo H1 del gen *TAU* parece estar sobreexpresado tanto en pacientes

con formas esporádicas de APP como en pacientes con otros síndromes relacionados con la demencia frontotemporal [4].

En conclusión, la APP figura como un síndrome clínico con una importante variedad de presentaciones afásicas, ligado a una serie de enfermedades degenerativas. El único denominador común a todas ellas es la predilección neuroanatómica. Alternativamente, y gracias a los últimos avances de la ciencia, la APP

puede representar un proceso degenerativo no sindrómico. Por lo tanto, mientras su fisiopatología continúe en estudio, la minuciosa identificación de los distintos tipos de afasia y sus perfiles neuropsiquiátricos nos permite interpretar y acercarnos a la disfunción neuroanatómica subyacente a la clínica.

El deterioro lento y progresivo del lenguaje ofrece la oportunidad de investigar la neurodegeneración focal y los mecanismos neuropsicológicos involucrados en los procesos lingüísticos.

BIBLIOGRAFÍA

- Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11:592-8.
- Tamaroff L, Allegri RF. Síndromes neuropsicológicos focales de origen degenerativo sin demencia. Introducción a la neuropsicología clínica. Buenos Aires: Libros de la Cuádriga; 1995. p. 233-41.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia: differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987; 22: 533-4.
- Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol* 2003; 54 (Suppl 5): S11-4.
- Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Test de vocabulario de Boston. In Goodglass H, Kaplan E, eds. Evaluación de la afasia. Panamericana; 1986.
- De Renzi E, Vignolo LA. The Token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain* 1962; 85: 665-78.
- Weschler D. WASI (Weschler Adult Scale Reduced). Austin, TX: The Psychological Corporation; 1999.
- Butman J, Allegri R, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español. Datos normativos en Argentina. *Medicina* 2000; 60: 561-4.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
- Allegri RF, Ollari JA, Mangone CA, Arizaga RL, De Pascale A, Pellegrini M, et al. El *Mini Mental State Examination* en la Argentina: instrucciones para su administración. *Revista Neurológica Argentina* 1999; 24: 31-5.
- Butman J, Arizaga RL, Harris P, Drake M, Baumann D, De Pascale A, et al. El *Mini Mental State Examination* en español. Normas para Buenos Aires. *Revista Neurológica Argentina* 2001; 26: 11-5.
- Freedman M, Learch K, Kaplan E, Winocur G, Shulman KI, Delis D. Clock drawing: a neuropsychological analysis. New York; Oxford University Press; 1994.
- Signoret JL, Whiteley A. A memory battery scale. *Intern Neuropsychol Soc Bull* 1979; 2-26.
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271.
- Wechsler D. Test de inteligencia para adultos (WAIS). Buenos Aires: Paidós; 1988.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory; comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63.
- Damasio AR. Aphasia. *N Engl J Med* 1992; 326: 531-9.
- Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol* 1990; 47: 1329-35.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992; 31: 174-83.
- Mehler MF. Mixed transcortical aphasia in nonfamilial dysphasic dementia. *Cortex* 1988; 24: 545-54.
- Otsuki M, Soma Y, Sato M, Homma A, Tsuji S. Slowly progressive pure word deafness. *Eur Neurol* 1998; 39: 135-40.
- Hillis AE. Deterioration of naming in primary progressive aphasia: word class and modality effects. Paper presented at FTD-Pick Conference. London, Ontario; 2002.
- Kertesz A, McCabe P, Davidson W. Neuropsychological profile of PPA compared to AD. Paper presented at: FTD-Pick Conference. London, Ontario; 2002.
- Grossman M, Price C, Moore P. Frontotemporal dementia: linguistic perspective. Paper presented at: FTD-Pick Conference. London, Ontario; 2002.
- Weintraub S, Rubin NP, Mesulam MM. Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Arch Neurol* 1990; 47: 1329-35.
- Broussolle E, Bakchine S, Tommasi M, Laurent B, Bazin B, Cinotti L, et al. Slowly progressive anarthria with late anterior opercular syndrome: a variant form of frontal cortical atrophy syndromes. *J Neurol Sci* 1996; 144: 44-58.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-46.
- Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ, Vandenberg R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain* 1999; 122: 61-73.
- Snowden JS. Semantic dysfunction in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (Suppl 1): S33-6.
- Neary D, Snowden J. Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 1996; 31: 176-87.
- Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed atrophy. *Behav Neurol* 1989; 2: 167-82.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-806.
- Mesulam MM, Weintraub S. Spectrum of primary progressive aphasia. In Rossor MN, ed. *Unusual dementias*. London: Baillière Tindall; 1992; p. 583-609.
- Chawluk JB, Mesulam MM, Hurtig H, Kushner M, Weintraub S, Saykin A, et al. Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986; 19: 68-74.
- Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy: a clinical and PET study. *Brain* 1990; 113: 1321-36.
- Kempler D, Metter EJ, Riege WH, Jackson CA, Benson DF, Hanson WR. Slowly progressive aphasia: three cases with language, memory, CT and PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 987-93.
- Sonty SP, Mesulam MM, Thompson CK, Johnson NA, Weintraub S, Parrish TB, et al. Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol* 2003; 53: 35-49.
- Abe K, Ukita H, Yanagihara T. Imaging in primary progressive aphasia. *Neuroradiology* 1997; 39: 556-9.
- Chan D, Fox NC, Scapellato RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001; 49: 433-42.
- Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002; 58: 198-208.
- Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IRA, Muñoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 2065-72.
- Ikeda K, Akiyama H, Haga C, Haga S. Evidence that neurofibrillary tangles undergo glial modification. *Acta Neuropathol (Berl)* 1992; 85: 101-4.
- Molina JA, Probst A, Villanueva C, Jiménez-Jiménez FJ, Madero S, Torres N, et al. Primary progressive aphasia with glial cytoplasmic inclusions. *Eur Neurol* 1998; 40: 71-7.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123: 484-98.
- Mesulam MM, Johnson N, Grubic Z, Weintraub S. Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia. *Neurology* 1997; 49: 51-5.

**AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA:
VARIABILIDAD CLÍNICA. ANÁLISIS DE 15 CASOS**

Resumen. Introducción. La APP representa un síndrome ligado a etiología degenerativa, que lo diferencia de los cuadros afásicos secundarios. Se caracteriza principalmente por la pérdida aislada y progresiva del lenguaje, al menos durante los dos primeros años de evolución. Objetivo. Evaluar el perfil neuropsicológico, neuropsiquiátrico y lingüístico de la APP. Pacientes y métodos. Se evaluó a 15 pacientes con APP con una extensa batería de lenguaje, neuropsicológica y neuropsiquiátrica. Se les realizó examen neurológico y neuroimágenes cerebrales estáticas (tomografía computarizada o resonancia magnética) y funcionales (tomografía computarizada por emisión de fotón único). Resultados. Se clasificó a los pacientes según el tipo de afasia. Se observó una clara distinción entre los patrones de expresión oral. La anomia fue el síntoma más frecuente de presentación. Siete pacientes mostraron afasia de Broca, cuatro pacientes afasia transcortical sensorial, dos pacientes afasia de Wernicke y dos pacientes afasia anómica. Los síntomas neuropsiquiátricos más prevalentes fueron depresión, apatía, ansiedad e irritabilidad. Conclusiones. La APP es un término sindrómico que reúne una gran variabilidad de manifestaciones clínicas; incluye formas afásicas tanto fluentes como no fluentes. Si bien se considera un trastorno exclusivamente cognitivo, está asociado con una alta prevalencia de manifestaciones psiquiátricas. Son necesarios mayores estudios para evaluar la implicación pronóstica de la presencia de los mismos. El deterioro lento y progresivo del lenguaje ofrece una importante oportunidad para investigar la neurodegeneración focal y los mecanismos neuropsicológicos involucrados en los procesos lingüísticos. [REV NEUROL 2005; 41: 527-33]

Palabras clave. Afasia degenerativa. Afasia progresiva primaria. Degeneración frontotemporal. Demencia frontotemporal. Síndrome afásico.

**AFASIA PROGRESSIVA PRIMÁRIA:
VARIABILIDADE CLÍNICA. ANÁLISE DE 15 CASOS**

Resumo. Introdução. A afasia progressiva primária (APP) representa um síndrome ligada à etiologia degenerativa, que a diferencia dos quadros afásicos secundários. Caracteriza-se principalmente pela perda isolada e progressiva da linguagem, pelo menos durante os dois primeiros anos de evolução. Objectivo. Avaliar o perfil neuropsicológico, neuropsiquiátrico e linguístico da APP. Doentes e métodos. Avaliaram-se 15 doentes com APP com uma extensa bateria de linguagem, neuropsicológica e neuropsiquiátrica. Realizou-se também um exame neurológico e neuroimagens cerebrais estáticas (tomografia computadorizada ou ressonância magnética) e funcionais (tomografia axial computadorizada por emissão de fóton único). Resultados. Os doentes foram classificados segundo o tipo de afasia. Observou-se uma clara distinção entre os padrões de expressão oral. A anomia foi o sintoma mais frequente de apresentação. Sete doentes mostraram afasia de Broca e quatro doentes afasia transcortical anómica. Os sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes foram a depressão, a apatia, a ansiedade e a irritabilidade. Conclusões. A APP é um termo sindrómico que reúne uma grande variedade de manifestações clínicas; inclui formas afásicas, tanto fluentes, como não fluentes. Embora se considere uma perturbação exclusivamente cognitiva, está associado a uma alta prevalência de manifestações psiquiátricas. São necessários estudos maiores para avaliar o envolvimento prognóstico da presença dos mesmos. A deterioração lenta e progressiva da linguagem oferece uma importante oportunidade para investigar a neurodegeneração focal e os mecanismos neuropsicológicos envolvidos nos processos linguísticos. [REV NEUROL 2005; 41: 527-33]

Palavras chave. Afasia degenerativa. Afasia progressiva primária. Degeneração fronto-temporal. Demência fronto-temporal. Síndrome afásico.