

Demencia con cuerpos de Lewy y afasias progresivas primarias: criterios diagnósticos actuales

Lewy bodies dementia and Primary progressive aphasias: current diagnostic criteria

Juan Ollari¹, Waleska Berrios², Romina Blanco³, Natalia Ciufia⁴, Liliana Patricia Colli⁵, Florencia Deschle⁶, María Cecilia Fernández⁷, Valeria Rubiño⁸, Edith Labos⁹

<https://doi.org/10.53680/vertex.v35i165.660>

Resumen

El espectro de enfermedades neurodegenerativas que afectan principalmente a la cognición y el comportamiento abarca desde la enfermedad preclínica asintomática hasta el deterioro cognitivo muy leve y la demencia franca. En este artículo se procedió a la revisión de los criterios actuales para el diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy, segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en personas mayores de 65 años luego de la enfermedad de Alzheimer (EA) y las afasias progresivas primarias que se distinguen por producir un compromiso temprano y aislado de las funciones lingüísticas, y en cuya evolución desarrollan un síndrome complejo caracterizado, además del compromiso del lenguaje, por la presencia de deterioro cognitivo progresivo, trastornos de conducta y compromiso de los sistemas motores. También pueden representar la forma de comienzo de una variante atípica de la enfermedad de Alzheimer (EA), no siendo raras las formas mixtas o no caracterizables.

Palabras clave: demencia, degeneración lobar frontotemporal, afasia progresiva primaria, taupatías, protei-nopatías TDP-43 y FUS

Abstract

The spectrum of neurodegenerative diseases that primarily affect cognition and behavior ranges from asymptomatic preclinical disease to very mild cognitive impairment and frank dementia. This article reviews the current criteria for the diagnosis of Lewy body dementia, the second most common cause of neurodegenerative dementia in people over 65 years of age after Alzheimer's disease (AD) and Primary progressive aphasias, which are characterized by early

RECIBIDO 12/2/2024 - ACEPTADO 14/6/2024

¹Médico neurólogo. Docente Autorizado de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). Jefe del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0002-7851-9094>

²Médica neuróloga. Especialista en Trastornos de Memoria y Conducta. Servicio de Neurología, Complejo Médico "Churrucá Visca" y Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0002-5951-7739>

³Licenciada en Psicología. Miembro Adherente de la Sociedad Neurológica Argentina. Psicóloga del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

⁴Licenciada en Psicología. Miembro Adherente de la Sociedad Neurológica Argentina. Psicóloga del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

⁵Médica neuróloga, Médica Legista, ex Coordinadora Grupo de trabajo Neurología Hospital Municipal "José M. Penna".

⁶Médica especialista en Neurología y en Neuropsicología Clínica (UBA). Profesora en Medicina, USAL. Médica del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0002-6939-455X>

⁷Médica neuróloga. Especialista en Trastornos de Memoria y Conducta. Médica de planta y jefa de sección de Trastornos de Memoria y Conducta, servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires. <https://orcid.org/0000-0003-2312-0163>

⁸Médica neuróloga. Médica del Centro de Neurología Cognitiva (CeNeCo), Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires.

⁹PhD, Instituto de Salud Pública. Área de Investigación de Funciones Cognitivas. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires (UBA). <https://orcid.org/0000-0002-0879-3397>

Autora correspondiente

Edith Labos

edithlabos@gmail.com

Lugar de realización del trabajo: Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas, Sociedad Neurológica Argentina



and isolated impairment of linguistic functions, and whose evolution develops a complex syndrome characterized, in addition to language impairment, by the presence of progressive cognitive impairment, behavioral disorders and motor system involvement. They can also be the presentation syndrome of an atypical variant of Alzheimer's disease (AD), but mixed or uncharacterizable forms are not rare.

Keywords: dementia, frontotemporal lobar degeneration, primary progressive aphasia, tauopathies, proteinopathies TDP-43 and FUS

Introducción

En un artículo anterior (Labos et al., 2023) el Grupo de Trabajo de Neurología del Comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina, publicó una revisión de los criterios diagnósticos actuales de diversos cuadros demenciales (enfermedad de Alzheimer, EA; demencia vascular, DV; demencia fronto-temporal, DFT; y encefalopatía predominantemente límbica por tdp-43 relacionada a la edad, LATE). Completando ese inventario de los criterios que se aplican al diagnóstico de las demencias se presentan en este artículo datos actualizados relativos a los recientes criterios diagnósticos de la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) y a la afasia progresiva primaria, haciendo hincapié en su utilidad en la práctica clínica habitual.

I. DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Generalidades

La demencia con cuerpos de Lewy (DCL) es la segunda causa más frecuente de demencia neurodegenerativa en personas mayores de 65 años luego de la enfermedad de Alzheimer (EA). Representa del 0.3 al 24.4% de todos los casos de demencia en los estudios de prevalencia, lo que resulta en un alto impacto socioeconómico a nivel mundial, así como a nivel individual y familiar. La tasa de incidencia es de 0.5 a 1.6 por 1000 personas-año y la tasa de prevalencia de hasta 63.5 por 1000 personas-año. Se ha informado un aumento en la incidencia y prevalencia con el aumento de la edad (Hogan et al., 2016; Savica et al., 2016).

Es una alfa-sinucleinopatía, es decir que pertenece al grupo de enfermedades que tienen en común el trastorno del metabolismo de la alfa-sinucleína, una proteína normalmente presente en las sinapsis. Cuando esta proteína se agrega anormalmente, se deposita en el citoplasma de neuronas o de células gliales y se convierte en el componente principal de las fibrillas que constituyen los cuerpos de Lewy, la marca distintiva de esta entidad (Kosaka, 2014; Savica et al., 2016).

Criterios diagnósticos

I. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición

La quinta edición del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM 5) ofrece el término “trastorno neurocognitivo mayor” (TNM) para referirse al clásico término “demencia”, consistente con un declive cognitivo significativo comparado con el nivel previo de rendimiento, en uno o más dominios cognitivos que interfiere con la autonomía del individuo en las actividades cotidianas. Se incorpora a su vez la instancia de “trastorno neurocognitivo leve” (TNleve) en reemplazo del conocido “deterioro cognitivo leve” para referirse al declive cognitivo moderado comparado con el nivel previo de rendimiento, en uno o más dominios cognitivos que no interfiere en la capacidad de independencia en las actividades cotidianas (American Psychiatric Association, 2013).

En esta edición se incluye por primera vez a la DCL como “TNM con cuerpos de Lewy” e incorpora a su vez su forma prodrómica como “TNleve con cuerpos de Lewy”. Esto significó un avance en su clasificación diagnóstica y reconocimiento de la enfermedad (American Psychiatric Association, 2013).

2. Criterios revisados para el diagnóstico clínico de DCL, cuarto informe de consenso *Dementia with Lewy Bodies Consortium*

En el año 2017, se publicó el cuarto informe de consenso por parte del *Dementia with Lewy Bodies Consortium*, en el cual se establecen los criterios clínicos vigentes destinados al diagnóstico y tratamiento de esta entidad. Este informe incorpora nueva información sobre las características clínicas centrales, al tiempo que propone enfoques adicionales perfeccionados para su evaluación (McKeith et al., 2017).

El criterio esencial para considerar la entidad es que reúna criterios de demencia, es decir que haya un declive cognitivo progresivo de magnitud suficiente para interferir en las actividades de la vida diaria. En este caso

el perfil neuropsicológico se caracteriza por déficit en funciones atencionales y ejecutivas, así como visuoespaciales. Puede comprometer la memoria, pero no es la característica inicial o prominente, pero sí se afecta durante la progresión del cuadro. El déficit mnésico no es de tipo hipocampal, es decir que mejora con la instancia de reconocimiento. En algunos casos existe alteración de memoria prominente desde el inicio, aunque podría deberse a la frecuente coexistencia de patología de Alzheimer, sobre todo en sujetos de edad avanzada (Goldman et al., 2014; McKeith et al., 2017).

A nivel clínico, las fluctuaciones cognitivas, consistentes en variaciones pronunciadas del nivel de atención y alerta, pueden ser difíciles de identificar como tales, ya que se pueden confundir con estados confusionales (McKeith et al., 2017).

Una de las manifestaciones clínicas distintivas en la DCL son las alucinaciones visuales, las cuales tienden a ser elaboradas y recurrentes, siendo poco frecuente que se presenten alucinaciones en otras formas sensoriales. Generalmente, suelen aparecer durante la noche, al atardecer o al despertar. Otras manifestaciones neuropsiquiátricas frecuentes pero de menor jerarquía diagnóstica son los delirios, en general en fases algo más avanzadas de la enfermedad y suelen tener rasgos paranoides, como infidelidad, robo o presencia de intrusos en el domicilio. Ante la necesidad de tener que tratar estos síntomas con fármacos se debe tener presente la sensibilidad especial a neurolépticos, los cuales pueden precipitar cuadros parkinsonianos graves, somnolencia, confusión, empeoramiento de las alucinaciones, excitación o en los casos más graves un síndrome neuroléptico maligno. Estos efectos se observan en hasta el 50% de los casos tanto con neurolépticos típicos como atípicos, pero es más frecuente con aquellos de mayor efecto bloqueante de receptores D2 (McKeith et al., 2017).

En cuanto al parkinsonismo, comparando con la EP clásica, tiende a ser más simétrico, el temblor de reposo es menos frecuente y presenta menor respuesta a la medicación dopaminérgica. En la DCL las manifestaciones motoras tienden a aparecer de forma simultánea o después del inicio del cuadro cognitivo. Existe un concepto de la "regla del año", un modo arbitrario de separar la DCL de la demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DEP). Se habla de DEP si los síntomas cognitivos aparecen luego de un año después de la clínica típica de la EP. Por otro lado, la ausencia de parkinsonismo no excluye el diagnóstico de DCL, ya que en una serie se reportó que hasta el 25% de los casos con confirmación neuropatológica no tenían un síndrome rígido-acinético (McKeith et al., 2017).

A los clásicos criterios clínicos centrales se suma el trastorno del comportamiento del sueño REM. Es una parasomnia que implica la ausencia de atonía muscular característica de la fase del sueño REM, por lo que el paciente vocaliza (habla, grita, llora) o se mueve (movimientos como sacudidas de las extremidades y el tronco) actuando los sueños. Es un síntoma prodrómico bien conocido que puede preceder a las alfa-sinucleinopatías por años o incluso décadas. Así, esta entidad se ha convertido en una característica clínica central de la DCL debido a varios informes sobre la asociación significativa entre ellos (Donaghy & McKeith, 2014; Fujishiro et al., 2015; McKeith et al., 2017). Con base en una revisión reciente, se constata que en hasta el 90% de los casos de DCL existe un trastorno del sueño, siendo los más frecuentes y graves la mala calidad de sueño, somnolencia excesiva durante el día y el trastorno del comportamiento del sueño REM en comparación con otras demencias. Asimismo, se evidencia que el insomnio, la apnea del sueño y el síndrome de piernas inquietas se presentan con una frecuencia mayor en la DCL en comparación con otras formas de demencia (Elder et al., 2022).

Los síntomas disautonómicos se vuelven comunes al ser pesquisados o cuando se los contemplan en el contexto clínico. Resulta frecuente la presencia de problemas como la constipación o la hipotensión ortostática, junto con sus posibles complicaciones, como caídas o episodios de síncope. La incontinencia urinaria, en cambio, es una manifestación poco común hasta las etapas moderadas o avanzadas de la enfermedad (McKeith et al., 2017).

Por último, un concepto incluido en este consenso es el de biomarcador, entendido ampliamente como "una característica que se mide y evalúa objetivamente como indicador de procesos biológicos normales, procesos patogénicos o respuestas farmacológicas a una intervención terapéutica" (Biomarkers Definitions Working Group., 2001). En otro apartado se desarrollarán algunos de los biomarcadores incluidos en estos criterios y las propuestas recientes.

3. Criterios de investigación para el diagnóstico de DCL prodrómica

La fase prodrómica de la DCL hace referencia a una etapa previa a la demencia en la que se presentan signos o síntomas que indican el posterior desarrollo de la DCL. Esta fase incluye no solo déficits cognitivos, sino también una combinación variable de características clínicas que abarcan síntomas y señales motoras, trastornos del sueño, disfunción autonómica y alteraciones neuropsiquiátricas. Se han identificado 3 subtipos: (1) deterioro cognitivo leve (DCLleve), (2) inicio con deli-

rio y (3) presentaciones de inicio psiquiátrico. En base a esto es que se revisó la evidencia disponible y propusieron los criterios diagnósticos operativos para el deterioro cognitivo leve con cuerpos de Lewy, tanto probable como posible, a fin de ser utilizados inicialmente en entornos de investigación. No se encontró evidencia suficiente para proponer criterios formales para las presentaciones de inicio con delirio y de inicio psiquiátrico de la DCL (McKeith et al., 2020).

Según estos criterios de investigación, el diagnóstico de DCLeve se origina en la inquietud manifestada por el paciente, el informante o el profesional clínico respecto a un declive en las capacidades cognitivas. Este declive se acompaña de pruebas objetivas de deterioro en uno o varios dominios cognitivos, siendo más prominente en áreas como la atención y las funciones ejecutivas, así como en el procesamiento visual. A pesar de ello, el individuo mantiene un nivel de funcionamiento previamente adquirido o presenta una afectación mínima en sus habilidades funcionales, sin cumplir con los criterios diagnósticos establecidos para la demencia (McKeith et al., 2020). Se ha descrito que tanto el DCLeve amnésico como no amnésico puede preceder a la DCL, pero es más frecuente que el DCLeve multidominio no amnésico pueda progresar a DCL que el unidominio amnésico (Donaghy & McKeith, 2014; Fujishiro et al., 2015). Del mismo modo, se ha informado un mayor deterioro en la función frontal-ejecutiva y visoespacial en DCLeve con cuerpos de Lewy en comparación con DCLeve tipo Alzheimer (Yoon et al., 2015). Se describieron resultados similares en un estudio retrospectivo en la etapa deterioro cognitivo leve en comparación con casos de EA, pero solo el número de ángulos del pentágono y la prueba de dígitos inversos se correlacionaron significativamente con el diagnóstico de DCL después del análisis multivariado (Cagnin et al., 2015). En 2020 se publicó un trabajo de la evaluación de pentágonos en DCL pródrómica y si bien la copia de pentágonos presenta una baja sensibilidad y alta especificidad, no sería posible considerarla como una herramienta de utilidad para la detección de pacientes con DCL pródrómica pero sería un instrumento sencillo para diferenciarla de otros trastornos, sugiriendo que futuros estudios para cribado temprano deberían centrarse en la visoespacialidad (García Basalo et al., 2020).

La DCL pródrómica se caracteriza por la presencia de las mismas características principales que la DCL, como fluctuaciones cognitivas, alucinaciones visuales recurrentes, trastorno del comportamiento del sueño REM y síntomas de parkinsonismo. El trastorno del

comportamiento del sueño REM es conocido como una manifestación temprana de las alfa-sinucleopatías y la evidencia reporta que puede preceder el cuadro cognitivo por décadas. Según un estudio, el 73.5% de los pacientes con trastorno del comportamiento del sueño REM desarrollaron un cuadro neurodegenerativo luego de un seguimiento de 12 años: parkinsonismo el 56.5% y demencia el 43.5% demencia como primera manifestación de la enfermedad (McKeith et al., 2020).

Otros síntomas han sido estudiados en esta instancia pródrómica. En el comienzo de la presentación clínica, los pacientes con DCL suelen relatar en un rango del 25% al 50% de los casos una historia de uno o más síntomas de disfunción autonómica, como constipación, mareo ortostático, incontinencia urinaria, disfunción eréctil, aumento de la sudoración o incremento de la salivación. La pérdida olfativa es un síntoma temprano asociado con EP, DCL y EA que se correlaciona con cambios anatomopatológicos característicos en la corteza entorrinal y el bulbo olfatorio que se desarrollan durante la etapa temprana de estas entidades (Devanand et al., 2015; Fujishiro et al., 2015).

Los biomarcadores propuestos incluyen a neuroimágenes de perfusión o metabolismo que evidencian una captación disminuida de dopamina en las vías nigroestriadas, confirmación polisomnográfica del trastorno de comportamiento del sueño REM y la disminución de la captación de MIBG en la gammagrafía cardíaca (McKeith et al., 2020).

Aportes de los exámenes complementarios

Test de screening

Se desarrolló en Argentina el "ALBA Screening Instrument" o "ASI", una herramienta de detección diseñada para la DCL. Un puntaje ≥ 9 permitió diferenciar la DCL de otras demencias (EA y vascular), otros deterioros cognitivos leve y controles sanos con una sensibilidad del 90.7% y una especificidad del 93.6%. El ASI incluye 17 ítems sobre síntomas clínicos (dirigidos a detectar trastorno del comportamiento del sueño REM, alucinaciones, fluctuaciones cognitivas, estado confusional, síntomas cognitivos), examen físico para detectar temblor (postural o en reposo) y una mini-evaluación cognitiva (fluencia semántica de animales, dígitos inversos, test del reloj y copia de pentágonos). El ASI es una herramienta breve y sencilla para la detección de la DCL que puede ser administrada por personal no médico y también es útil para aplicar en la fase pródrómica (García Basalo et al., 2017).

Evaluación neurocognitiva

La posibilidad de realizar una evaluación neurocognitiva estándar que incluya varios test de cada dominio cognitivo permite identificar el patrón característico tanto en la fase demencia como prodrómica de la DCL. El perfil, descrito previamente, consiste en déficit a predominio atencional-ejecucional y/o visuoespacial (McKeith et al., 2017, 2020).

Estudios neurofisiológicos

La polisomnografía permite confirmar la presencia de trastorno del comportamiento del sueño REM así como hacer el diagnóstico diferencial o detectar otros trastornos del sueño concomitantes. En los criterios diagnósticos de 2017, el trastorno del comportamiento del sueño REM confirmado por este método ha adquirido *status* de biomarcador indicativo (McKeith et al., 2017).

Mediante electroencefalografía se ha demostrado que la actividad de onda lenta posterior con fluctuaciones periódicas en el rango pre-alfa apoya la DCL. Los métodos de EEG cuantitativos muestran que una frecuencia dominante <8 Hz y una variabilidad de frecuencia dominante > 1.5 Hz son típicas de DCL. Se ha reportado una actividad rítmica delta frontal intermitente (FIRDA) más prominente en el 22% de los casos, en comparación con ningún caso en la EA. Así la frecuencia, actividad de ondas lentas y FIRDA ayudan a diferenciar la DCL prodrómica de otras enfermedades neurodegenerativas prodrómicas (Hansen et al., 2023; McKeith et al., 2017, 2020).

Imágenes cerebrales

Las imágenes cerebrales estructurales (TC/RNM) también colaboran con el diagnóstico de la DCL incluso en la fase prodrómica. La preservación relativa del hipocampo y las estructuras del lóbulo temporal en DCL en comparación con EA se incluyó en el cuarto consenso como un biomarcador de apoyo (McKeith et al., 2017). Un estudio de volumetría también mostró atrofia de sustancia gris en el mesencéfalo dorsal, la sustancia innominada y el hipotálamo, que se correlaciona con la evidencia patológica de un patrón ascendente de progresión de los cuerpos de Lewy desde el tronco encefálico hasta las áreas basales del cerebro (Whitwell et al., 2007). Un estudio reciente mostró atrofia de la sustancia gris insular bilateral en la fase prodrómica (Roquet et al., 2017). El mismo grupo describió un adelgazamiento cortical mayor de la ínsula derecha y la *pars opercularis* en pacientes con DCL prodrómica en comparación con pacientes con EA prodrómica y controles sanos. Propusieron que los trastornos neurovegetativos característicos de la etapa temprana podrían

estar relacionados con la disfunción insular (Blanc et al., 2015). Un estudio posterior describió atrofia de la sustancia gris insular bilateral y la corteza cingulada anterior derecha en pacientes con DCL prodrómica en comparación con sujetos control, así como un mayor compromiso de los lóbulos parietales en pacientes con EA prodrómica en comparación con pacientes con DCL prodrómica (Blanc et al., 2016).

Los estudios funcionales de PET y SPECT han demostrado una disminución del metabolismo de la glucosa y déficits de perfusión, respectivamente, en áreas occipitales en casos de DCL en comparación con controles normales y pacientes con EA (Goto et al., 2010). Los estudios con PET-18-Fluorodesoxiglucosa (FDG) también mostraron hipometabolismo cortical difuso en casos de DCL con preservación relativa de áreas sensoriomotoras primarias (Mirzaei et al., 2003). El metabolismo reducido en PET-FDG en el estriado también puede distinguir DCL de EA con alta sensibilidad y especificidad (Hu et al., 2000). Recientemente, el signo de la isla del cíngulo posterior en PET-FDG/SPECT se ha informado como característico de DCL e implica la preservación relativa de la corteza cingulada posterior respecto al *precuneus* y *cuneus* en comparación con casos de EA. Los estudios han determinado cuándo esta herramienta es útil y cómo disminuye durante el seguimiento, así como las proporciones que permiten diferenciarla del EA (Iizuka et al., 2017; Imabayashi et al., 2017). Un estudio realizado mediante PET-FDG en pacientes con DCL prodrómica reveló la presencia hipometabolismo en la corteza parieto-occipital que se extendía hacia los lóbulos temporales y el tálamo hasta la sustancia *nigra* (Hansen et al., 2023).

Las imágenes moleculares son un método reciente con creciente desarrollo que puede sugerir un patrón característico o incluso una etiología in vivo. Altropane es un ligando del transportador de dopamina (DAT) utilizado por PET o SPECT en el diagnóstico de DCL y EP que tiene afinidad selectiva por DAT sobre el transportador de norepinefrina o el transportador de serotonina (Marquie et al., 2014). Su captación reducida en ganglios basales (putamen, núcleo caudado) se ha incluido como una característica sugestiva de DCL en consorcios anteriores y recientemente como un biomarcador indicativo en criterios revisados para el diagnóstico de DCL (McKeith et al., 2017).

Evaluación de disautonomía

Un estudio administró la "Composite Autonomic Symptom Score 31-item scale" (COMPASS-31) que mide los síntomas autonómicos con 31 ítems y evidenció que un punto de corte de 4.5 fue sensible para DCL con cuerpos de Lewy (92%) pero no específico

(42%) al comparar con EA prodrómica y controles sanos (Hamilton et al., 2022). Otra herramienta utilizada en DCL es la "Autonomic Symptoms Checklist", versiones 3.0 y 3.1 a modo de detección de síntomas disautónómicos (Waters et al., 2022).

Evaluación de la función olfativa

Se recomienda la pesquisa de hiposmia/anosmia dada la evidencia de aparición temprana en el curso de la enfermedad (Hansen et al., 2023).

Estudios en fluidos corporales

El "ensayo de conversión inducida por agitación en tiempo real" o RT-QuIC es una técnica novedosa de alto rendimiento que es análoga a la reacción en cadena de polimerasa en tiempo real (PCR) que se utilizó inicialmente en el diagnóstico de la enfermedad priónica. Recientemente, se probó un RT-QuIC para alfa-sinucleína como una herramienta para detectar la alfa-sinucleína mal plegada en muestras de sangre y LCR. Esta técnica en LCR ha podido identificar a pacientes con DCL prodrómica en comparación con controles con una sensibilidad del 95% y una especificidad del 96%, pero aún no se ha demostrado su utilidad para distinguir la DCL prodrómica de otros trastornos neurodegenerativos tempranos (Gibson et al., 2023; Hansen et al., 2023). En la actualidad, las discrepancias tanto entre laboratorios como dentro de los mismos laboratorios siguen siendo considerables, y se requiere una mayor cantidad de datos sobre la evolución a lo largo del tiempo y los valores cuantitativos para su aplicación como herramienta diagnóstica (Gibson et al., 2023).

En relación con los biomarcadores, la investigación en este ámbito sigue en curso con el fin de perfeccionar la precisión diagnóstica.

En conjunto, los avances en los criterios diagnósticos, el reconocimiento de la fase prodrómica y la continua búsqueda de biomarcadores específicos plantean un terreno fértil para la realización de futuras investigaciones en esta compleja entidad.

II. DEMENCIAS POR AFASIAS PROGRESIVAS PRIMARIAS

Las afasias progresivas primarias (APP)

Las distintas formas de inicio en la presentación clínica de las demencias degenerativas definen las variantes descritas clásicamente. Las que presentan trastornos del lenguaje que preceden a otras manifestaciones cognitivas o conductuales, se clasifican como afasias progresivas primarias (APP) (Mesulam, 1982, 2001; Hodges & Patterson, 2007; Gorno-Tempini et al, 2011; Mesulam et al., 2021).

El espectro clínico de las APP se asocia con el compromiso temprano de las funciones lingüísticas debido a neurodegeneración focal de las áreas perisilvianas del lenguaje del hemisferio izquierdo. Estos cuadros evolucionan lentamente sin afectar otras funciones cognitivas en el corto plazo, aunque eventualmente la extensión de la neurodegeneración sumará progresivamente sintomatología cognitiva y conductual con o sin movimientos anormales (Mesulam, 1982 & 2001; Sonty et al., 2003). Las APP son poco frecuentes y su prevalencia se halla en aproximadamente en 3/100.000 (Marshall et al., 2018).

Las tres variantes más importantes de APP fueron clasificadas por un grupo reunido *ad-hoc* en 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011) en función de sus diferentes manifestaciones clínicas y se las clasifica según el patrón de compromiso del lenguaje en APP variante semántica (APPvs o APP-S), APP variante no fluente / agramática (APPnf/a o APP-G) y APP variante logopéica (APPvl o APP-L) (Hodges & Patterson, 2007; (Klimova et al., 2018); Mesulam et al., 2021; Kamalian et al., 2022). Cuando son detectados precozmente, cada uno de estos cuadros presenta síntomas clínicos, neuroimágenes y hallazgos patológicos relativamente característicos y mutaciones genéticas más o menos específicas (Geraudie et al., 2021). Sin embargo, en la práctica clínica existe una considerable superposición y heterogeneidad (Josephs et al., 2011; Spinelli et al., 2017; Marshall et al., 2018; Turcano et al., 2020; Kamalian et al., 2022).

Se ha hallado también superposición genética, neuropatológica y clínica entre las APP y la demencia frontotemporal (DFT), la enfermedad de motoneurona (EMN) asociada con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y los trastornos del movimiento antes considerados parkinsonismos atípicos o parkinsonismos plus (Mark, 2001) como la degeneración corticobasal (DCB) (Rebeiz et al., 1967; Armstrong et al., 2013; Alexander et al., 2014) y la parálisis supranuclear progresiva (PSP) o enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski (Steele et al., 1964; López et al., 2016; Boxer et al., 2017; Höglinger et al., 2017).

Esto llevó a considerar a estos cuadros en función de los depósitos de proteínas anormales en las células del sistema nervioso central (SNC) llevando así a una nueva clasificación en la cual se los define como proteiopatías (Bayer, 2015; Campese et al., 2021; Chopra et al., 2022), adscribiendo los mismos a diferentes perfiles genéticos. Sin embargo, se han descrito cuadros mixtos, con presencia de más de una proteiopatía comórbida (Forrest et al., 2019).

La condición excluyente para el diagnóstico de una APP es el compromiso selectivo del lenguaje prece-

diendo en uno o dos años el deterioro de otras funciones cognitivas como memoria, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales, etc., y, cuando en el curso evolutivo temprano se hallan presentes, éstas no deben afectar la funcionalidad en las actividades de la vida diaria (AVD) o interferir con la interacción social (Butts et al., 2015).

La neuropatología de cada APP tiende a asociarse con fenomenología clínica relativamente característica, usualmente degeneración lobar frontotemporal (DLFT) (Mesulam et al., 2003; Knib et al., 2006), pero entre un 20% – 37% de los pacientes son diagnosticados posmortem como enfermedad de Alzheimer (EA) (Alladi et al., 2007). Sin embargo estas asociaciones no se observan sistemáticamente variando los porcentajes según las series (Spinelli et al., 2017).

Primeras descripciones

La caracterización de pacientes con síntomas asociados a las atrofas sistemáticas focales fue esbozada por primera vez a fines del siglo XIX y principios del siglo XX por Arnold Pick, a la sazón profesor de psiquiatría en Praga.

En 1892 Arnold Pick describió el caso de un paciente de 71 años, August H., quien presentaba afasia severa por degeneración focal asimétrica del lóbulo temporal, probablemente el primer caso publicado de APP de comienzo tardío. Este cuadro fue titulado “Sobre la relación entre la atrofia senil del cerebro y la afasia”.

El 29 de agosto de 1900 describió el caso de Anna J, de 75 años, quien presentaba frecuentes episodios de fuga de su hogar y conductas bizarras como arrancar las plantas del jardín y hablar y gesticular profusamente mezclando oraciones correctas y otras sin sentido. Aparte las alteraciones del lenguaje, también exhibía pérdida del conocimiento conceptual como la utilización apropiada de los objetos de uso cotidiano en el hogar. Este cuadro se publicó destacando la “Atrofia cerebral senil como base de síntomas focales” (Pick, 1901).

En conjunto, estos pacientes formaron la base de la hipótesis de Arnold Pick de que la demencia era el resultado de un proceso degenerativo localizado afectando regiones cerebrales específicas y no debido a pérdida generalizada de la función cerebral.

En 1909, Max Rosenfeld describió un caso de deterioro progresivo del lenguaje de tipo anómico (de inicio a los 62 años), sin compromiso de otros dominios cognitivos y con atrofia focal de las estructuras del lóbulo temporal izquierdo, que asoció con los cuadros descritos por Arnold Pick.

Marcel Mesulam introdujo el término de “afasia lentamente progresiva” (Mesulam, 1982) en un artículo donde describió a 6 pacientes con edades entre los 48 y 69 años que manifestaban un deterioro progresivo del lenguaje que podía explicarse por una degeneración cerebral focal perisilviana de predominio izquierdo. Estos cuadros fueron reconocidos y descritos con mayor frecuencia partir de esas primeras publicaciones (Mesulam 1987; Foster & Chase, 1983; Leger et al., 1993).

Clínica

Afasia progresiva primaria variante semántica (APPvs o APP-S)

También se la denominó “demencia semántica” (Warrington, 1975; Snowden et al., 1989; Thompson et al., 2003), aunque este es un término poco afortunado ya que anticipa una evolución a largo plazo que puede demorar años en alcanzar ese estadio.

El término fue concebido para clasificar una forma de deterioro cognitivo caracterizada por afectación del lenguaje asociada con una agnosia visual. La ausencia del déficit de procesamiento visual (agnosia) determinó que se incorporara este cuadro al grupo de las afasias progresivas primarias, siendo mandatorio deslindar mediante una cuidadosa evaluación neuropsicológica si el cuadro presenta una alteración del procesamiento visual o solamente el componente lingüístico (Mesulam, 2001).

Cuando se incorporó la “demencia semántica” (DS) a los criterios diagnósticos de las DLFT de 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011) surgieron inconvenientes para discriminar los trastornos puramente lingüísticos (fonología, sintaxis y morfología) de las agnosias asociativas (Mesulam & Weintraub, 2014; Chapman et al., 2020) y si el significado de las palabras se corresponde con una función semántica dependiente de la memoria (Bright et al., 2008), la “memoria semántica”, entendida como el “sistema que posee, almacena y recupera la información sobre el significado de las palabras, conceptos y hechos” (Tulving, 1972; Warrington, 1975; Mesulam et al., 2013).

El hallazgo clásico en este caso es una afasia con lenguaje fluente y dificultades en el hallazgo de vocablos y la denominación de objetos y trastorno en la comprensión de palabras aisladas en el lenguaje oral o escrito con o sin trastorno del reconocimiento visual de objetos inusuales. También se describe la dislexia de superficie, caracterizada por dificultad para la lectura de palabras irregulares con o sin disgrafía asociada. Están preservados la repetición y los componentes gramati-

cales y motores del habla (Méndez et al., 2020).

En la evaluación neuropsicológica se evidencia dificultad para la comprensión de palabras simples y para la denominación por confrontación, siendo frecuentes las sustituciones semánticas y los errores de regularización, afectando severamente la capacidad de comunicación. Se observa dislexia del deletreo (tendencia a deletrear las palabras) entorpeciendo la lectura, que se torna dificultosa y con un ritmo entrecortado. Habitualmente los pacientes pueden llegar a leer pseudo-palabras pero la lectura se dificulta cuando éstas tienen ortografía arbitraria y la dependencia casi excluyente de la información auditiva dificulta la comprensión de las palabras homófonas (Ellis & Young, 1992).

Los componentes neuropsicológicos de la denominación de objetos, pueden estudiarse mediante la "Evaluación multidimensional de la denominación del Noroeste" (*Northwestern Multidimensional Naming Assessment* – NOMINA) (Mesulam et al., 2013), la cual incluye tareas de denominación, definición verbal del objeto, definición verbal de la palabra que denota el objeto, apareamiento de la palabra con el objeto y medición cronometrada de la interferencia taxonómica.

Cuando existe correspondencia entre un sonido y su pronunciación, entre una representación escrita y su sonido (grafema-fonema) y entre un sonido y su representación escrita (fonema-grafema) (Luzzatti et al., 1998; Iribarren et al., 2001; Luzzi et al., 2003), se dice que las lenguas son transparentes. Esto determina cierto grado de predictibilidad en la lectura, aunque no tanto en la escritura. Con respecto a la dislexia de superficie, se debe destacar que ésta es más evidente en los lenguajes "irregulares" que en los "regulares" o transparentes.

En las lenguas opacas o irregulares, un grafema puede pronunciarse de varias formas, i.e., no existe correspondencia grafema-fonema. Esto exige conocer varios fonemas que eventualmente aplican para un solo grafema, lo cual requiere de la recuperación de la representación de la palabra desde un léxico ortográfico (Snowden & Cappa, 2022).

Los errores lexicales son infrecuentes en la APP-S cuando afecta a pacientes hispanoparlantes u otros que emplean lenguajes transparentes o regulares. Pacientes con APP-S pueden escribir al dictado tanto palabras como pseudopalabras con una estructura regular entre el sonido y la pronunciación (nivel subléxico) pero no tanto con palabras sin esa concordancia, cometiendo errores por regularización (Graham et al., 2000; Shim et al., 2012), en este caso la falla se encontraría en el nivel lexical.

Como ocurre con otros cuadros neurodegenerativos los síntomas progresan excediendo en este caso el dominio lingüístico. Si bien el cuadro se inicia en el hemisferio izquierdo, la patología eventualmente afecta el lóbulo temporal derecho, observándose entonces síntomas compatibles con la variante conductual de la demencia frontotemporal (DFTvc), v.g., conductas obsesivas y ritualísticas y trastornos del comportamiento social. Esto deberá ser tomado en cuenta ya que la presentación de estos síntomas no descarta el diagnóstico de APP-S, sobre todo cuando la detección del cuadro es tardía.

Afasia progresiva primaria variante no fluente / agramática (APP-G)

Este cuadro se manifiesta como una dificultad para la generación de las palabras, con esfuerzo para iniciar el discurso y frecuentes interrupciones (Mesulam, 1982). El perfil lingüístico (Grossman et al., 1996) evidenció errores inconsistentes y distorsiones en los sonidos del habla ("apraxia del habla"), errores gramaticales tanto en el lenguaje oral como en la escritura, dificultad para entender oraciones sintácticamente complejas (no canónicas), preservación de la comprensión de palabras aisladas y preservación del conocimiento de objetos. La producción verbal en promedio ronda las 45 palabras por minuto contra la generación de 140 palabras por minuto en controles normales y alrededor de 90 en las otras APP (Galindo et al., 2021).

Pacientes con APP-G exhiben dificultad en la escritura de pseudopalabras por pérdida de la capacidad de convertir una secuencia de sonidos en su forma escrita sin compromiso en la transcodificación de palabras reales, aun aquellas con pronunciación atípica (Shim et al., 2012). Una prueba que resulta particularmente dificultosa para estos pacientes es segmentar una pseudopalabra para encontrar dos palabras reales, lo que no ocurre cuando debe segmentar una palabra real (Funnell, 1983).

Es importante destacar que en la APP-G, aparte los déficits en la expresión verbal característicos, existe dificultad en la comprensión de la estructura gramatical de las frases y oraciones (Grossman, 2012; Charles et al., 2014).

La apraxia del habla (*apraxia of speech* – AoS) se define como la dificultad en la programación del posicionamiento de los órganos del habla y la secuenciación articularia (Ziegler et al., 2012). La complejidad articularia tiende a generar mayor dificultad en la expresión verbal e incremento en el número de errores (Staiger & Ziegler, 2008). En la AoS se describen signos

primarios y secundarios, recientemente reunidos en ocho criterios básicos (Jonkers et al., 2017) (ver Tabla 1).

La AoS suele presentarse como parte de la APP-G, donde predominan los errores de la producción del sonido del habla, distorsiones y sustituciones, pero también se la describe en la PSP (Rittman et al., 2013; Josephs et al., 2014) o puede presentarse como un síndrome aislado. En este último exhibe patrones de habla con segmentación prosódica en la expresión de sílabas. Se ha propuesto que esta variante sea considerada un cuadro distintivo, la apraxia del habla primaria progresiva (*primary progressive apraxia of speech*) (Poole et al., 2017). Teniendo en cuenta estas alternativas, la AoS no puede ser considerada condición diagnóstica de las APP.

Entre los hallazgos asociados con la APP-G pueden observarse fallas disejecutivas y en memoria de trabajo relacionados con los trastornos puramente lingüísticos, indicativos de la localización de la neuropatología degenerativa en el lóbulo frontal izquierdo, sobre todo en las regiones inferiores (BA4 inferior y BA 44 y 45) y en la ínsula anterior (BA 13) y el lóbulo temporal anterosuperior (BA 38). También se ha descrito compromiso del haz frontal oblicuo en pacientes con APP-G (Catani M, 2013).

Afasia Progresiva Primaria variante logopélica (APP-L)

Logopenia es un término introducido por Mesulam en la literatura médica para destacar una característica de las afasias progresivas primarias (Mesulam 1982; Mesulam & Weintraub, 1992). Se caracteriza por la dificultad en el hallazgo de vocablos que afecta la fluidez de la expresión del lenguaje hablado sin fallas específicamente lingüísticas, como los trastornos de comprensión y el agramatismo o fallas del habla por alteraciones en el aparato fonador labioglosolarígeo como la disartria.

Esta variante no se incorporó a los criterios diagnósticos iniciales. En 1998 los grupos de Manchester y Lund publicaron la primera clasificación de los cuadros que integraban la DLFT (Neary et al., 1998) en la cual mencionaban la afasia progresiva no fluente (*progressive nonfluent aphasia*), la afasia semántica y agnosia asociativa o demencia Semántica (*semantic aphasia and associative agnosia* [SD]) junto con la demencia frontotemporal (DFT). La primera descripción de estos pacientes con habla enlentecida y vacilante por dificultades en la recuperación lexical se publica en 2004 (Gorno-Tempini et al., 2004) y en 2008 aparecen las primeras publicaciones que evaluaron la precisión diagnóstica de esos criterios (Pijnenburg et al., 2008).

En esta variante logopélica, se consideraron como criterios “centrales” (core) la dificultad en el recuerdo/hallazgo de vocablos (anomia moderada) con pausas en el discurso (búsqueda de palabras), la dificultad para recordar palabras (memoria auditiva verbal de corto plazo), las sustituciones de palabras, y la presencia de trastornos en la repetición (dificultad para repetir frases u oraciones) en ausencia de trastornos gramaticales y de comprensión. Sin embargo, algunos pacientes que podrían incluirse en esta variante no presentan trastornos en la repetición, por lo que se ha sugerido que este criterio pase a ser “de apoyo” (*ancillary*) (Mesulam & Weintraub, 2014).

Variantes mixtas de APP

Algunos pacientes presentan diferentes combinaciones de agramatismo y trastornos semánticos y se los ha clasificado como variantes mixtas de APP (Mesulam et al., 2009 & 2012; Sajjadi et al., 2012; Wicklund et al., 2014) o atípicas (Marshall et al., 2018) siendo necesaria una tipificación más ajustada para su incorporación a la clasificación vigente.

Correlato clínico-patológico

Las asociaciones clinicopatológicas quizás puedan fa-

Tabla 1. Signos diagnósticos de la AoS (Jonkers et al., 2017)

1. Inconsistencia en la pronunciación de fonemas repetidos.
2. Mayor número de errores consonánticos que vocálicos.
3. Mayor dificultad en alternar la tasa diadococinética (/pa-ta-ka/) que en secuenciarla (/pa-pa-pa/) (Ziegler, 2002). Esta característica es un signo específico de la AdH (AoS). La diadococinesia del habla (DDK), es una medida para el análisis diagnóstico basada en la tasa de producción silábica del habla a través de unidades de tiempo (Fletcher, 1972).
4. Vacilación o “tanteo” (<i>groping</i>) visual o audible.
5. Problemas con la iniciación del habla con reinicios (<i>restarts</i>).
6. Segmentación silábica.
7. Segmentación de las combinaciones consonánticas.
8. Efecto de la complejidad articulatoria.

cilitar la resolución de estos dilemas. La variante logopéica (APP-L) sigue siendo definida por fallas en la repetición de frases y oraciones con trastornos en el recuerdo/recuperación de palabras aisladas asociada con máxima atrofia de las cortezas temporal y parietal perisilvianas posteriores. La variante no fluente/agráfica (APP-G) se define por agramatismo y esfuerzo para iniciar y mantener la expresión verbal con máxima atrofia en las cortezas frontal posterior e insular anterior. La variante semántica (APP-S), por su parte exhibe fallas en la comprensión de palabras aisladas y anomia asociadas con máxima atrofia del lóbulo temporal anterior izquierdo (Chapman et al., 2023).

En pacientes con APP, el diagnóstico primario por autopsia fue EA en el 42% de los casos, degeneración corticobasal (*corticobasal degeneration* – CBD) o parálisis supranuclear progresiva (*progressive supranuclear palsy* – PSP) en 24%; enfermedad de Pick (PiD) en 10%; proteinopatía TDP-43 tipo C en 11%, TDP-43 tipo A en 10% y otras patologías 3%.

La subtipificación según las proteínas involucradas fue variable según los hallazgos de distintos autores, así, para Bergeron la patología de la EA fue la más frecuente en la APP-L (76%), seguida por la DLFT-TDP43 en APP-S (80%) y DLFT-TDP43/tau en APP-G (64%) (Bergeron et al., 2018). Por su parte, los trabajos más recientes de Marcel Mesulam asociaron un 77% de las APP-L con patología EA; 56% de las APP-G con CBD/PSP o PiD y 89% de las APP-S con patología TDP-43 tipo C (Mesulam et al., 2022).

Los criterios diagnósticos de 2011 no cubren todo el espectro de síndromes clínicos asociados con deterioro progresivo primario de las funciones lingüísticas. En general la variante semántica tiene valor predictivo para la patología subyacente, pero no ocurre lo mismo con la variante logopéica ya que se halló fenomenología compatible con ésta en otras patologías (Leyton et al., 2011; Harris et al., 2013).

Positividad para amiloide- β

La positividad para los depósitos de amiloide- β (A- β) es más prevalente en la APP-L (86%), seguida por la APP-G (20%) y la APP-S (16%), incrementándose con la edad en la APP-G (desde 10% a los 50 años hasta 27% a los 80) y la APP-S (desde 6% a los 50 años hasta 32% a los 80), no observándose incremento en la APP-L (Bergeron et al., 2018).

Portadores de APOE- ϵ 4

Portadores APOE- ϵ 4 son más frecuentemente positivos para amiloide- β (58.0%) que los no portadores (35.0%) (Bergeron et al., 2018)

Correlación con el biomarcador para amiloide PiB-PET

El diagnóstico de las distintas variantes de la APP empleando el compuesto B de Pittsburg marcado con carbono 11 (11C-PiB-PET) como marcador “in vivo” para los depósitos de proteína amiloide, asoció positivamente a la APP-L en > 95% de los casos. Cuando el síndrome clínico hizo sospechar DLFT la positividad del PiB-PET correlacionó con formas mixtas de APP (Santos-Santos et al., 2018).

APP y progranulina

En un 19% de pacientes con APP se hallaron mutaciones del gen de la progranulina (GRN), siendo más frecuente en la APP-L (41%), seguida por la APP-G (28%) y las formas mixtas (25%), siendo muy rara en la APP-S (2, 6%) (Saracino et al., 2021).

Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos de las APPs se han actualizado con el paso del tiempo (Tabla 2) y la adquisición de conocimientos más ajustados sobre su presentación clínica, permitiendo una aproximación orientativa para programar la mejor terapéutica (Mesulam 1982, 2001; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2012, 2021; Butts et al., 2015).

Los síndromes de afasia progresiva primaria de origen neurodegenerativo presentan características orientativas que permiten una aproximación diagnóstica basada en la fenomenología clínica y neuropsicológica/neurolingüística con relativa especificidad, permitiendo una aproximación diagnóstica bastante ajustada aunque no absoluta (*ver Tabla 2*).

Evaluación neuropsicológica

En líneas generales una primera aproximación puede basarse en cuatro rasgos distintivos, la comprensión de vocablos aislados, el trastorno motor del habla, la repetición de oraciones o frases y el agramatismo.

Se han diseñado distintas escalas con la intención de detectar y diferenciar estos cuadros aparte de las de uso rutinario (Battista et al., 2017) como el test de denominación de Boston (*Boston Naming Test*) (Kaplan et al., 2001), el test de las fichas (*Token Test*) (De Renzi & Vignolo, 1962) o las pruebas de vocabulario y similitudes de la escala abreviada de inteligencia de Wechsler (*Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* – WASI) (Wechsler, 2011).

Entre las escala más específicas podemos citar la batería de lenguaje de Sydney (*Sydney Language Battery*)

Tabla 2. Criterios diagnósticos de afasia progresiva primaria

Afasia progresiva primaria (APP) (Mesulam, 2003, 2013; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2014; Macoir et al., 2021)
Las siguientes 3 condiciones deben estar presentes:
1. Nuevo y progresivo trastorno del lenguaje (afasia en uno o más de los siguientes dominios: producción gramatical de oraciones, hallazgo de vocablos en el habla, denominación de objetos, comprensión de palabras y oraciones, deletreo, lectura, repetición). Trastornos aislados de la articulación no califican.
2. Relativa preservación de la memoria episódica, funciones ejecutivas, habilidades visuoespaciales y comportamiento documentado por la historia, registros médicos y/o evaluación neuropsicológica.
3. Resultados de imágenes y otros exámenes neurodiagnósticos pertinentes que excluyan otras causas distintas de la neurodegeneración.
Variante no-fluente/agramática (APPvnf/a o APP-G) (Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2014)
A. Uno de los siguientes rasgos centrales debe estar presente:
1. Agramatismo en la producción del lenguaje.
2. Habla esforzada, entrecortada, con errores inconsistentes y distorsiones en los sonidos del habla (apraxia del habla).
B. 2 de los siguientes 3 rasgos auxiliares deben estar presentes:
1. Trastorno en la comprensión de oraciones sintácticamente complejas (no-canónicas).
2. Preservación de la comprensión de palabras aisladas.
3. Preservación del conocimiento de objetos.
Variante semántica (APPvs o APP-S) (Warrington, 1975; Gorno-Tempini et al., 2011; Mesulam et al., 2014)
A. Ambos rasgos centrales deben estar presentes:
1. Trastorno en la denominación de objetos.
2. Trastorno en la comprensión de palabras aisladas.
B. 3 de los siguientes rasgos auxiliares deben estar presentes:
1. Trastorno del conocimiento de objetos, particularmente para ítems de baja frecuencia o baja familiaridad.
2. Dislexia de superficie (lectura de palabras irregulares) o disgrafía.
3. Repetición preservada.
4. Aspectos gramaticales y motores del habla preservados.
Variante logopéica (APPiv o APP-L) (Gorno-Tempini et al., 2004, 2011)
A. Ambos de los siguientes rasgos centrales deben estar presentes:
1. Alteración de la recuperación de palabras aisladas en el lenguaje espontáneo y la denominación.
2. Trastorno en la repetición de frases y oraciones.
B. 3 de los siguientes rasgos auxiliares deben estar presentes:
1. Errores fonológicos (parafasias fonémicas) en el lenguaje espontáneo o la denominación.
2. Preservación de la comprensión de palabras aisladas y del conocimiento de objetos.
3. Preservación de los aspectos motores del habla.
4. Ausencia de agramatismo franco.

(Savage et al., 2013b), el test de anagramas del noroeste (*Northwestern Anagram Test*) (Weintraub et al., 2009); la escala del lenguaje de la afasia progresiva (*Progressive Aphasia Language Scale – PALS*) (Leyton et al., 2011); la escala de valoración de la afasia progresiva (*Progressive Aphasia Rating Scale – PARIS*) (Epelbaum et al., 2021) y la evaluación multidimensional de denominación del noroeste (*Northwestern Multidimensional Naming Assessment – NOMINA*) (Mesulam et al., 2013). El test ‘repita y señale’ (*Repeat and Point Test*) (Hodges et al.,

2007) demostró ser particularmente útil en la diferenciación entre la APP-S de la APP-G y la APP-L (Seckin et al., 2022).

Para evaluar la severidad del trastorno afásico se cuenta con la escala de severidad de la afasia progresiva (*Progressive Aphasia Severity Scale – PASS*) (Sapolsky et al., 2014).

Para la AoS se puede emplear la escala de valoración de la apraxia del habla (*Apraxia of Speech Rating Scale*) (Strand et al., 2014).

El objetivo de estas escalas consiste en mejorar la validez diagnóstica y realizar aproximaciones clínicas más precisas, sobre todo cuando no se cuenta con otros medios auxiliares.

Manejo terapéutico

El manejo terapéutico de las APPs continúa siendo básicamente sintomático y suele asociarse con los planes terapéuticos de la DLFT (Khoury et al., 2021). En ausencia de tratamientos farmacológicos específicos, curativos, etiológicos o que puedan ralentizar el curso clínico por mecanismos fisiopatológicos, se deberá considerar una aproximación integral cognitiva conductual dirigida al paciente y a sus cuidadores, la estimulación cognitiva, la rehabilitación neurolingüística y el empleo de fármacos que permitan controlar los síntomas más disruptivos. Un plan de actividades físicas y de interacción social podría favorecer el mantenimiento de la integración del paciente a sus círculos de allegados (Savage et al., 2013; Devenney et al., 2019).

Se deberá tener especial cuidado con el uso de los inhibidores de acetilcolinesterasa, ya que se han descrito exacerbaciones sintomáticas en pacientes con DLFT (Devenney et al., 2019) y su empleo no estaría indicado en ausencia de sospecha de trastorno en la neurotransmisión colinérgica, e.g., trastorno de memoria episódica con perfil cortical hipocámpico.

La psicoeducación y las redes de apoyo para cuidadores y familiares son mandatorios cuando se diagnostica un síndrome del espectro de la DLFT, ya que los trastornos de conducta inevitables en estos cuadros –y particularmente en la DLFTv–, ocurriendo en pacientes adultos jóvenes y muchas veces laboralmente activos, generan una gran sobrecarga emocional y estrés en todo el grupo familiar (Younes & Miller, 2020).

Conclusiones

A pesar de los avances observados en la última década, el diagnóstico clínico sigue siendo dificultoso por la heterogeneidad intrínseca de estos cuadros debido a diferencias individuales y de cohorte como así también a las presentaciones mixtas o inclasificables.

Aparte, el cuadro general se torna complejo dada la naturaleza progresiva de estos síndromes, los cuales, en estadios evolutivos avanzados, pueden presentar deterioro cognitivo “puro” o combinaciones de trastornos cognitivo conductuales o de la función motora fenomenológicamente bizarros y de difícil tipificación haciendo imposible evaluar el lenguaje. Como sugirieran Mesulam y Weintraub (2008) muchas veces se deberá considerar utilizar categorías como APP-plus...

Probablemente con la generalización del uso de biomarcadores y el acceso a la genotipificación, se pueda realizar una aproximación diagnóstica más ajustada y diseñar conductas terapéuticas específicas. Este último punto es excluyente cuando ya se dispone de fármacos antiamiloides aprobados para uso clínico, fármacos antitau en fases II y III de investigación y un importante número de ensayos clínicos en los primeros estadios con terapia génica.

Conflictos de intereses: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Agradecimientos: el apartado sobre demencia con cuerpos de Lewy fue elaborado por Liliana Patricia Colli, María Cecilia Fernández y Waleska Berrios, y el correspondiente a afasias progresivas primarias por Juan Ollari, Florencia Deschle, Valeria Rubiño, Romina Blanco y Natalia Cufia bajo la coordinación de Edith Labos, todos miembros del Grupo de Trabajo de Neurología del comportamiento y Neurociencias Cognitivas de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA).

Referencias bibliográficas

- Alexander, S. K., Rittman, T., Xuereb, J. H., Bak, T. H., Hodges, J. R., & Rowe, J. B. (2014). Validation of the new consensus criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(8), 925–929. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-307035>.
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, 130(Pt 10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM 5 (R))* (5a ed.). American Psychiatric Association Publishing.
- Armstrong, M. J., Litvan, I., Lang, A. E., Bak, T. H., Bhatia, K. P., Borroni, B., Boxer, A. L., Dickson, D. W., Grossman, M., Hallett, M., Josephs, K. A., Kertesz, A., Lee, S. E., Miller, B. L., Reich, S. G., Riley, D. E., Tolosa, E., Tröster, A. I., Vidailhet, M., & Weiner, W. J. (2013). Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology*, 80(5), 496–503. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827f0fd1>
- Battista, P., Miozzo, A., Piccininni, M., Catricala, E., Capozzo, R., Tortelli, R., ... & Logrosino, G. (2017). Primary progressive aphasia: a review of neuropsychological tests for the assessment of speech and language disorders. *Aphasiology*, 31(12), 1359–1378.
- Bayer, T. A. (2015). Proteinopathies, a core concept for understanding and ultimately treating degenerative disorders? *European neuropsychopharmacology*, 25(5), 713–724. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.03.007>.
- Bergeron, D., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Santos-Santos, M. A., Seeley, W., Miller, B. L., Pijnenburg, Y., Keulen, M. A., Groot, C., van Berckel, B. N. M., van der Flier, W. M., Scheltens, P., Rohrer, J. D., Warren, J. D., Schott, J. M., Fox, N. C., Sanchez-Valle, R., Grau-Rivera, O., Gelpi, E., Seelaar, H., ... Ossenkoppele, R. (2018). Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 84(5), 729–740. <https://doi.org/10.1002/ana.25333>.
- Biomarkers Definitions Working Group. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 69(3), 89–95. <https://doi.org/10.1067/mcp.2001.113989>

- Blanc, F., Colloby, S. J., Philippi, N., de Pétigny, X., Jung, B., Demuyne, C., Phillipps, C., Anthony, P., Thomas, A., Bing, F., Lamy, J., Martin-Hunyadi, C., O'Brien, J. T., Cretin, B., McKeith, I., Armspach, J.-P., & Taylor, J.-P. (2015). Cortical Thickness in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease: A Comparison of Prodromal and Dementia Stages. *PLoS One*, 10(6), e0127396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127396>
- Boxer, A. L., Yu, J. T., Golbe, L. I., Litvan, I., Lang, A. E., & Höglinger, G. U. (2017). Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *The Lancet. Neurology*, 16(7), 552–563. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30157-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30157-6)
- Bright, P., Moss, H. E., Stamatakis, E. A., & Tyler, L. K. (2008). Longitudinal studies of semantic dementia: the relationship between structural and functional changes over time. *Neuropsychologia*, 46(8), 2177–2188. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.019>
- Butts, A. M., Machulda, M. M., Duffy, J. R., Strand, E. A., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2015). Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia, 21(6), 429–435. <https://doi.org/10.1017/S1355617715000399>
- Cagnin, A., Bussè, C., Gardini, S., Jelcic, N., Guzzo, C., Gnoato, F., Mitolo, M., Ermani, M., & Caffarra, P. (2015). Clinical and Cognitive Phenotype of Mild Cognitive Impairment Evolving to Dementia with Lewy Bodies. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 5(3), 442–449. <https://doi.org/10.1159/000441184>
- Campese, N., Palermo, G., Del Gamba, C., Beatino, M. F., Galgani, A., Belli, E., Del Prete, E., Della Vecchia, A., Vergallo, A., Siciliano, G., Ceravolo, R., Hampel, H., & Baldacci, F. (2021). Progress regarding the context-of-use of tau as biomarker of Alzheimer's disease and other neurodegenerative diseases. *Expert review of proteomics*, 18(1), 27–48. <https://doi.org/10.1080/14789450.2021.1886929>
- Catani M, Mesulam MM, Jakobsen E, Malik F, Martersteck A, Wieneke C, Thompson CK, Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Weintraub S, Rogalski E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, 136(Pt 8):2619-28. [doi: 10.1093/brain/awt163](https://doi.org/10.1093/brain/awt163)
- Chapman, C. A., Hasan, O., Schulz, P. E., & Martin, R. C. (2020). Evaluating the distinction between semantic knowledge and semantic access: Evidence from semantic dementia and comprehension-impaired stroke aphasia. *Psychonomic bulletin & review*, 27(4), 607–639. <https://doi.org/10.3758/s13423-019-01706-6>
- Chapman, C. A., Polyakova, M., Mueller, K., Weise, C., Fassbender, K., Fliessbach, K., Kornhuber, J., Lauer, M., Anderl-Straub, S., Ludolph, A., Prudlo, J., Staiger, A., Synofzik, M., Wiltfang, J., Riedl, L., Diehl-Schmid, J., Otto, M., Danek, A., FTLD Consortium Germany , Hartwigsen, G., ... Schroeter, M. L. (2023). Structural correlates of language processing in primary progressive aphasia. *Brain communications*, 5(2), fcad076. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcad076>
- Charles, D., Olm, C., Powers, J., Ash, S., Irwin, D. J., McMillan, C. T., Rascofsky, K., & Grossman, M. (2014). Grammatical comprehension deficits in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 85(3), 249–256. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-305749>
- Chopra, G., Shabir, S., Yousuf, S., Kauts, S., Bhat, S. A., Mir, A. H., & Singh, M. P. (2022). Proteinopathies: Deciphering Physiology and Mechanisms to Develop Effective Therapies for Neurodegenerative Diseases. *Molecular neurobiology*, 59(12), 7513–7540. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-03042-8>
- De Renzi, E., & Vignolo, L. A. (1962). The token test: A sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85, 665–678. <https://doi.org/10.1093/brain/85.4.665>
- Devanand, D. P., Lee, S., Manly, J., Andrews, H., Schupf, N., Doty, R. L., Stern, Y., Zahodne, L. B., Louis, E. D., & Mayeux, R. (2015). Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology*, 84(2), 182–189. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001132>
- Devenney, E. M., Ahmed, R. M., & Hodges, J. R. (2019). Frontotemporal dementia. *Handbook of clinical neurology*, 167, 279–299. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804766-8.00015-7>
- Donaghy, P. C., & McKeith, I. G. (2014). The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(4), 46. <https://doi.org/10.1186/alzrt274>
- Elder, G. J., Lazar, A. S., Alfonso-Miller, P., & Taylor, J.-P. (2022). Sleep disturbances in Lewy body dementia: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 37(10). <https://doi.org/10.1002/gps.5814>
- Ellis, A., & Young, A. (1992). *Neuropsychología cognitiva humana*. Masson.
- Epelbaum, S., Saade, Y. M., Flamand Roze, C., Roze, E., Ferrieux, S., Arbizu, C., Nogues, M., Azuar, C., Dubois, B., Tezenas du Montcel, S., & Teichmann, M. (2021). A Reliable and Rapid Language Tool for the Diagnosis, Classification, and Follow-Up of Primary Progressive Aphasia Variants. *Frontiers in neurology*, 11, 571657. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.571657>
- Fletcher, S. G. (1972). Time-by-count measurement of diadochokinetic syllable rate. *Journal of speech and hearing research*, 15(4), 763–770. <https://doi.org/10.1044/jshr.1504.763>
- Forrest, S. L., Crockford, D. R., Sizemova, A., McCann, H., Shepherd, C. E., McGeachie, A. B., Affleck, A. J., Carew-Jones, F., Bartley, L., Kwok, J. B., Kim, W. S., Jary, E., Tan, R. H., McGinley, C. V., Pigué, O., Hodges, J. R., Kril, J. J., & Halliday, G. M. (2019). Coexisting Lewy body disease and clinical parkinsonism in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 92(21), e2472–e2482. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007530>
- Foster, N. L., & Chase, T. N. (1983). Diffuse involvement in progressive aphasia. *Annals of neurology*, 13(2), 224–225. <https://doi.org/10.1002/ana.410130237>
- Fujishiro, H., Nakamura, S., Sato, K., & Iseki, E. (2015). Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatrics & Gerontology International*, 15(7), 817–826. <https://doi.org/10.1111/ggi.12466>
- Funnell, E. (1983). Phonological processes in reading: new evidence from acquired dyslexia. (1953). *British journal of psychology*, 74(Pt 2), 159–180. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1983.tb01851.x>
- Galindo, C. J. A., Escudero, J. M. S., Rengifo, M. J. L., & Valencia, A. I. S. (2021). Frontotemporal Lobar Degeneration–Agrammatic Primary Progressive Aphasia: Case Report. *Universitas Medica*, 62(1).
- García Basalo, M. M., Fernández, M. C., Ojea Quintana, M., Rojas, J. I., García Basalo, M. J., Bogliotti, E., Campora, N., Fernández, M., Berrios, W., Cristiano, E., & Golimstok, A. (2017). ALBA Screening Instrument (ASI): A brief screening tool for Lewy Body Dementia. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 70, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.01.001>
- García Basalo, M. M., Samame, C., Fernández, M. C., Ojea Quintana, M., García Basalo, M. J., Bogliotti, E., Campora, N., Fernández, M., Berrios, W., & Golimstok, A. (2020). La copia de pentágonos en el diagnóstico de la demencia con cuerpos de Lewy prodrómica. *Neurología Argentina*, 12(2), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.01.002>
- Geraudie, A., Battista, P., García, A. M., Allen, I. E., Miller, Z. A., Gorno-Tempini, M. L., & Montembeault, M. (2021). Speech and language impairments in behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 131, 1076–1095. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.015>
- Gibson, L. L., Abdelnour, C., Chong, J., Ballard, C., & Aarsland, D. (2023). Clinical trials in dementia with Lewy bodies: the evolving concept of co-pathologies, patient selection and biomarkers. *Current Opinion in Neurology*, 36(4), 264–275. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001173>
- Goldman, J. G., Williams-Gray, C., Barker, R. A., Duda, J. E., & Galvin, J. E. (2014). The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(5), 608–621. <https://doi.org/10.1002/mds.25866>
- Gorno-Tempini, M. L., Dronkers, N. F., Rankin, K. P., Ogar, J. M., Phengrasamy, L., Rosen, H. J., Johnson, J. K., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 55(3), 335–346. <https://doi.org/10.1002/ana.10825>
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., Ogar, J. M., Rohrer, J. D., Black, S., Boeve, B. F., Manes, F., Dronkers, N. F., Vandenberghe, R., Rascofsky, K., Patterson, K., Miller, B.

- L., Knopman, D. S., Hodges, J. R., Mesulam, M. M., & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76(11), 1006–1014. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821103e6>.
- Goto, H., Ishii, K., Uemura, T., Miyamoto, N., Yoshikawa, T., Shimada, K., & Ohkawa, S. (2010). Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR. American Journal of Neuro-radiology*, 31(4), 720–725. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1926>
- Graham, N. L., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). The impact of semantic memory impairment on spelling: evidence from semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38(2), 143–163. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00060-3).
- Grossman, M., Mickanin, J., Onishi, K., Hughes, E., D'Esposito, M., Ding, X. S., Alavi, A., & Reivich, M. (1996). Progressive Nonfluent Aphasia: Language, Cognitive, and PET Measures Contrasted with Probable Alzheimer's Disease. *Journal of cognitive neuroscience*, 8(2), 135–154. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.2.135>.
- Grossman, M. (2012). The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *The Lancet. Neurology*, 11(6), 545–555. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70099-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70099-6).
- Hansen, N., Bouter, C., Müller, S. J., van Riesen, C., Khadhraoui, E., Ernst, M., Riedel, C. H., Wiltfang, J., & Lange, C. (2023). New Insights into Potential Biomarkers in Patients with Mild Cognitive Impairment Occurring in the Prodromal Stage of Dementia with Lewy Bodies. *Brain Sciences*, 13(2). <https://doi.org/10.3390/brainsci13020242>
- Hogan, D. B., Fiest, K. M., Roberts, J. I., Maxwell, C. J., Dykeman, J., Pringsheim, T., Steeves, T., Smith, E. E., Pearson, D., & Jetté, N. (2016). The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review. *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 43 Suppl 1, S83-95. <https://doi.org/10.1017/cjn.2016.2>
- Harris, J. M., Gall, C., Thompson, J. C., Richardson, A. M., Neary, D., du Plessis, D., Pal, P., Mann, D. M., Snowden, J. S., & Jones, M. (2013). Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 81(21), 1832–1839. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000436070.28137.7b>.
- Hodges, J. R., & Patterson, K. (2007). Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *The Lancet. Neurology*, 6(11), 1004–1014. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70266-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70266-1).
- Hodges JR, Martinos M, Woollams AM, Patterson K, Adlam AL. (2008). Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non-fluent aphasia. *Cortex*, 44(9):1265-1270. [doi: 10.1016/j.cortex.2007.08.018](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.018).
- Höglinger, G. U., Respondek, G., Stamelou, M., Kurz, C., Josephs, K. A., Lang, A. E., Mollenhauer, B., Müller, U., Nilsson, C., Whitwell, J. L., Arzberger, T., Englund, E., Gelpi, E., Giese, A., Irwin, D. J., Meissner, W. G., Pantelyat, A., Rajput, A., van Swieten, J. C., Troakes, C., ... Movement Disorder Society-endorsed PSP Study Group (2017). Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Movement disorders*, 32(6), 853–864. <https://doi.org/10.1002/mds.26987>.
- Hu, X. S., Okamura, N., Arai, H., Higuchi, M., Matsui, T., Tashiro, M., Shinkawa, M., Itoh, M., Ido, T., & Sasaki, H. (2000). 18F-fluorodopa PET study of striatal dopamine uptake in the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 55(10), 1575–1577. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.10.1575>
- Imabayashi, E., Soma, T., Sone, D., Tsukamoto, T., Kimura, Y., Sato, N., Murata, M., & Matsuda, H. (2017). Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *Annals of Nuclear Medicine*, 31(7), 536–543. <https://doi.org/10.1007/s12149-017-1181-4>
- Iribarren, I. C., Jarema, G., & Lecours, A. R. (2001). Two different dysgraphic syndromes in a regular orthography, spanish. *Brain and language*, 77(2), 166–175. <https://doi.org/10.1006/brln.2000.2418>.
- Jonkers, R., Feiken, J., & Stuive, I. (2017). Diagnosing apraxia of speech on the basis of eight distinctive signs. *Canadian Journal of Speech-Language Pathology and Audiology*, 41(3), 303–319.
- Josephs, K. A., Hodges, J. R., Snowden, J. S., Mackenzie, I. R., Neumann, M., Mann, D. M., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica*, 122(2), 137–153. <https://doi.org/10.1007/s00401-011-0839-6>.
- Josephs, K. A., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Senjem, M. L., Gunter, J. L., Schwarz, C. G., Reid, R. I., Spychalla, A. J., Lowe, V. J., Jack, C. R., Jr, & Whitwell, J. L. (2014). The evolution of primary progressive apraxia of speech. *Brain*, 137(Pt 10), 2783–2795. <https://doi.org/10.1093/brain/awu223>.
- Kamalian, A., Khodadadifar, T., Saberi, A., Masoudi, M., Camilleri, J. A., Eickhoff, C. R., Zarei, M., Pasquini, L., Laird, A. R., Fox, P. T., Eickhoff, S. B., & Tahmasian, M. (2022). Convergent regional brain abnormalities in behavioral variant frontotemporal dementia: A neuroimaging meta-analysis of 73 studies. *Alzheimer's & dementia*, 14(1), e12318. <https://doi.org/10.1002/dad2.12318>.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). Boston naming test second edition, Pro-Ed international publisher.
- Khoury, R., Liu, Y., Sheheryar, Q., & Grossberg, G. T. (2021). Pharmacotherapy for Frontotemporal Dementia. *CNS drugs*, 35(4), 425–438. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00813-0>.
- Klimova, B., Novotny, M., & Kuca, K. (2018). Semantic Dementia: A Mini-Review. *Mini reviews in medicinal chemistry*, 18(1), 3–8. <https://doi.org/10.2174/1389557516666161223155110>.
- Knibb, J. A., Xuereb, J. H., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2006). Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Annals of neurology*, 59(1), 156–165. <https://doi.org/10.1002/ana.20700>
- Kosaka, K. (2014). Latest concept of Lewy body disease. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(6), 391–394. <https://doi.org/10.1111/pcn.12179>
- Labos, E., Bavec, C. V., Cristalli, D., Deschle, F., Isaac, C., Dorman, G., Ollari, J., Rubiño, V., Russo, M. J. (2023). Criterios diagnósticos en la enfermedad demencial. ¿Qué hay de nuevo? *Vertex Rev Arg Psiquiatr*, 34(160): 54-78. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.460>
- Leyton, C. E., Villemagne, V. L., Savage, S., Pike, K. E., Ballard, K. J., Piguet, O., Burrell, J. R., Rowe, C. C., & Hodges, J. R. (2011). Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using β -amyloid imaging. *Brain*, 134(Pt 10), 3030–3043. <https://doi.org/10.1093/brain/awr216>.
- Léger, J. M., Levasseur, M., Baron, J. C., Cohen, L., Signoret, J. L., Brunet, P., & Signoret, J. L. (1993). Slowly progressive aphasia. *Neurology*, 43(9), 1858–1859. <https://doi.org/10.1212/wnl.43.9.1858>.
- Iizuka, T., Iizuka, R., & Kameyama, M. (2017). Cingulate island sign temporally changes in dementia with Lewy bodies. *Scientific Reports*, 7(1), 14745. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15263-2>
- Lopez, G., Bayulkem, K., & Hallett, M. (2016). Progressive supranuclear palsy (PSP): Richardson syndrome and other PSP variants. *Acta neurologica Scandinavica*, 134(4), 242–249. <https://doi.org/10.1111/ane.12546>.
- Luzzatti, C., Laiacona, M., Allamano, N., De Tanti, A., & Inzaghi, M. G. (1998). Writing disorders in Italian aphasic patients. A multiple single-case study of dysgraphia in a language with shallow orthography. *Brain*, 121 (Pt 9), 1721–1734. <https://doi.org/10.1093/brain/121.9.1721>.
- Luzzi, S., Bartolini, M., Coccia, M., Provinciali, L., Piccirilli, M., & Snowden, J. S. (2003). Surface dysgraphia in a regular orthography: apostrophe use by an Italian writer. *Neurocase*, 9(4), 285–296. <https://doi.org/10.1076/neur.9.4.285.15551>.
- Macoir, J., Légaré, A., & Lavoie, M. (2021). Contribution of the Cognitive Approach to Language Assessment to the Differential Diagnosis of Primary Progressive Aphasia. *Brain sciences*, 11(6), 815. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060815>.
- Mark, M. H. (2001). Lumping and splitting the Parkinson Plus syndromes: dementia with Lewy bodies, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and cortical-basal ganglionic degeneration. *Neurologic clinics*, 19(3), 607–vi. [https://doi.org/10.1016/s0733-8619\(05\)70037-2](https://doi.org/10.1016/s0733-8619(05)70037-2).
- Marque, M., Locascio, J. J., Rentz, D. M., Becker, J. A., Hedden, T., Johnson, K. A., Growdon, J. H., & Gomperts, S. N. (2014). Striatal and extrastriatal dopamine transporter levels relate to cognition in Lewy body diseases: an (11)C atropine positron emission tomography study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 6(5–8), 52. <https://doi.org/10.1186/s13195-014-0052-7>

- Marshall, C. R., Hardy, C. J. D., Volkmer, A., Russell, L. L., Bond, R. L., Fletcher, P. D., Clark, C. N., Mummery, C. J., Schott, J. M., Rossor, M. N., Fox, N. C., Crutch, S. J., Rohrer, J. D., & Warren, J. D. (2018). Primary progressive aphasia: a clinical approach. *Journal of neurology*, 265(6), 1474–1490. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8762-6>.
- McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attems, J., Ballard, C. G., Bayston, A., Beach, T. G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., ... Kosaka, K. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89(1), 88–100. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004058>
- McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., Blanc, F., Boeve, B. F., Fujishiro, H., Kantarci, K., Muscio, C., O'Brien, J. T., Postuma, R. B., Aarsland, D., Ballard, C., Bonanni, L., Donaghy, P., Emre, M., Galvin, J. E., Galasko, D., Goldman, J. G., Gomperts, S. N., ... prodromal DLB Diagnostic Study Group. (2020). Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 94(17), 743–755. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009323>
- Mendez, M. F., Chavez, D., Desarant, R. E., & Yerstein, O. (2020). Clinical Features of Late-onset Semantic Dementia. *Cognitive and behavioral neurology*, 33(2), 122–128. <https://doi.org/10.1097/WNN.0000000000000229>.
- Mesulam, M. M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of neurology*, 11(6), 592–598. <https://doi.org/10.1002/ana.410110607>.
- Mesulam, M. M. (1987). Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 22(4), 533–534. <https://doi.org/10.1002/ana.410220414>.
- Mesulam, M. M., Weintraub, S. (1992). Spectrum of primary progressive aphasia. In: Rossor MN, ed. *Unusual Dementias*. Baillière Tindall: 583–609.
- Mesulam, M. M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 49(4), 425–432.
- Mesulam, M. M. (2003). Primary progressive aphasia--a language-based dementia. *The New England journal of medicine*, 349(16), 1535–1542. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022435>.
- Mesulam, M. M., Grossman, M., Hillis, A., Kertesz, A., & Weintraub, S. (2003). The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Annals of neurology*, 54 Suppl 5, S11–S14. <https://doi.org/10.1002/ana.10569>.
- Mesulam, M., & Weintraub, S. (2008). Primary progressive aphasia and kindred disorders. *Handbook of clinical neurology*, 89, 573–587. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)01254-7](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)01254-7).
- Mesulam, M., Wieneke, C., Rogalski, E., Cobia, D., Thompson, C., & Weintraub, S. (2009). Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Archives of neurology*, 66(12), 1545–1551. <https://doi.org/10.1001/archneuro.2009.288>.
- Mesulam, M. M., Wieneke, C., Thompson, C., Rogalski, E., & Weintraub, S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, 135(Pt 5), 1537–1553. <https://doi.org/10.1093/brain/aws080>.
- Mesulam, M. (2013). Primary progressive aphasia: A dementia of the language network. *Dementia & neuropsychologia*, 7(1), 2–9. <https://doi.org/10.1590/s1980-57642013dn70100002>.
- Mesulam, M. M., Wieneke, C., Hurley, R., Rademaker, A., Thompson, C. K., Weintraub, S., & Rogalski, E. J. (2013). Words and objects at the tip of the left temporal lobe in primary progressive aphasia. *Brain: a journal of neurology*, 136(Pt 2), 601–618. <https://doi.org/10.1093/brain/aws336>.
- Mesulam, M. M., Rogalski, E. J., Wieneke, C., Hurley, R. S., Geula, C., Bigio, E. H., Thompson, C. K., & Weintraub, S. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature reviews. Neurology*, 10(10), 554–569. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2014.159>.
- Mesulam, M. M., & Weintraub, S. (2014). Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology*, 82(13), 1108–1109. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000272>.
- Mesulam, M., Coventry, C., Bigio, E. H., Geula, C., Thompson, C., Bonakdarpour, B., Gefen, T., Rogalski, E. J., & Weintraub, S. (2021). Nosophy of Primary Progressive Aphasia and the Neuropathology of Language. *Advances in experimental medicine and biology*, 1281, 33–49. https://doi.org/10.1007/978-3-030-51140-1_3.
- Mesulam, M. M., Coventry, C. A., Bigio, E. H., Sridhar, J., Gill, N., Fought, A. J., Zhang, H., Thompson, C. K., Geula, C., Gefen, T., Flanagan, M., Mao, Q., Weintraub, S., & Rogalski, E. J. (2022). Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain*, 145(6), 2133–2148. <https://doi.org/10.1093/brain/awab410>.
- Mirzaei, S., Knoll, P., Koehn, H., & Bruecke, T. (2003). Assessment of diffuse Lewy body disease by 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG PET). *BMC Nuclear Medicine*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2385-3-1>
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., Passant, U., Stuss, D., Black, S., Freedman, M., Kertesz, A., Robert, P. H., Albert, M., Boone, K., Miller, B. L., Cummings, J., & Benson, D. F. (1998). Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 51(6), 1546–1554. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1546>.
- Pick, A. (1892). Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wchnschr*, 17, 165–167. [Trad. Prof. Dr. Diego Luis Outes(†), comunicación personal].
- Pick, A. (1901). Senile Hirnatrophie als Grundlage für Herderscheinungen. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 14:403–404. [Trad. Prof. Dr. Diego Luis Outes(†), comunicación personal].
- Pijnenburg, Y. A., Mulder, J. L., van Swieten, J. C., Uitdehaag, B. M., Stevens, M., Scheltens, P., & Jonker, C. (2008). Diagnostic accuracy of consensus diagnostic criteria for frontotemporal dementia in a memory clinic population. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 25(2), 157–164. <https://doi.org/10.1159/000112852>.
- Poole, M. L., Brodtmann, A., Darby, D., & Vogel, A. P. (2017). Motor Speech Phenotypes of Frontotemporal Dementia, Primary Progressive Aphasia, and Progressive Apraxia of Speech. *Journal of speech, language, and hearing research*, 60(4), 897–911. https://doi.org/10.1044/2016_JSLHR-S-16-0140.
- Rabinovici, G. D., Jagust, W. J., Furst, A. J., Ogar, J. M., Racine, C. A., Mormino, E. C., O'Neil, J. P., Lal, R. A., Dronkers, N. F., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2008). Beta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 64(4), 388–401. <https://doi.org/10.1002/ana.21451>.
- Rebeiz, J. J., Kolodny, E. H., & Richardson, E. P., Jr (1967). Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia: a progressive disorder of late adult life. *Transactions of the American Neurological Association*, 92, 23–26.
- Rittman, T., Ghosh, B. C., McColgan, P., Breen, D. P., Evans, J., Williams-Gray, C. H., Barker, R. A., & Rowe, J. B. (2013). The Addenbrooke's Cognitive Examination for the differential diagnosis and longitudinal assessment of patients with parkinsonian disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 84(5), 544–551. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303618>.
- Roquet, D., Noblet, V., Anthony, P., Philippi, N., Demuynck, C., Cretin, B., Martin-Hunyadi, C., Loureiro de Sousa, P., & Blanc, F. (2017). Insular atrophy at the prodromal stage of dementia with Lewy bodies: a VBM DARTEL study. *Scientific Reports*, 7(1), 9437. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08667-7>
- Rosenfeld, M. (1909). Die partielle grosshirnatrophie. *Journal of Psychology and Neurology*, 14, 115–130.
- Sajjadi, S. A., Patterson, K., Arnold, R. J., Watson, P. C., & Nestor, P. J. (2012). Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology*, 78(21), 1670–1677. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f79>.
- Santos-Santos, M. A., Rabinovici, G. D., Iaccarino, L., Ayakta, N., Tammevar, G., Lobach, I., Henry, M. L., Hubbard, I., Mandelli, M. L., Spinelli, E., Miller, Z. A., Pressman, P. S., O'Neil, J. P., Ghosh, P., Lazaris, A., Meyer, M., Watson, C., Yoon, S. J., Rosen, H. J., Grinberg, L., ... Gorno-Tempini, M. L. (2018). Rates of Amyloid Imaging Positivity in Patients With Primary Progressive Aphasia. *JAMA neurology*, 75(3), 342–352. <https://doi.org/10.1001/jamaneuro.2017.4309>.
- Sapolsky, D., Domoto-Reilly, K., & Dickerson, B. C. (2014). Use of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) in monitoring speech and language status in PPA. *Aphasiology*, 28(8-9), 993–1003. <https://doi.org/10.1080/02687038.2014.931563>.

- Saracino, D., Ferrieux, S., Noguès-Lassialle, M., Houot, M., Funkiewiez, A., Sellami, L., Deramecourt, V., Pasquier, F., Couratier, P., Pariente, J., Géraudie, A., Epelbaum, S., Wallon, D., Hannequin, D., Martinaud, O., Clot, F., Camuzat, A., Bottani, S., Rinaldi, D., Auriacombe, S., ... French Research Network on FTD/FTD-ALS (2021). Primary Progressive Aphasia Associated With GRN Mutations: New Insights Into the Nonamyloid Logopenic Variant. *Neurology*, 97(1), e88–e102. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012174>.
- Savage, S. A., Ballard, K. J., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2013a). Bringing words back to mind - Improving word production in semantic dementia. *Cortex*, 49(7), 1823–1832. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.014>.
- Savage, S., Hsieh, S., Leslie, F., Foxe, D., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2013b). Distinguishing subtypes in primary progressive aphasia: application of the Sydney language battery. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 35(3-4), 208–218. <https://doi.org/10.1159/000346389>.
- Savica, R., Boeve, B. F., & Logroschino, G. (2016). Epidemiology of alpha-synucleinopathies: from Parkinson disease to dementia with Lewy bodies. *Handbook of Clinical Neurology*, 138, 153–158. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00009-4>.
- Seckin, M., Ricard, I., Raiser, T., Heitkamp, N., Ebert, A., Prix, C., Levin, J., Diehl-Schmid, J., Riedl, L., Rofmeier, C., Hoen, N., Schroeter, M. L., Marschhauser, A., Obrig, H., Benke, T., Kornhuber, J., Fliessbach, K., Schneider, A., Wiltfang, J., Jahn, H., ... German FTLN consortium (2022). Utility of the Repeat and Point Test for Subtyping Patients With Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 36(1), 44–51. <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000482>.
- Shim, H., Hurley, R. S., Rogalski, E., & Mesulam, M. M. (2012). Anatomic, clinical, and neuropsychological correlates of spelling errors in primary progressive aphasia. *Neuropsychologia*, 50(8), 1929–1935. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.04.017>.
- Snowden, J. S., Goulding, P. J., Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol*, 2(3):167–182
- Snowden, J. S., Bathgate, D., Varma, A., Blackshaw, A., Gibbons, Z. C., & Neary, D. (2001). Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 70(3), 323–332. <https://doi.org/10.1136/jnnp.70.3.323>.
- Snowden, J. S., & Cappa, S. F. (2022). Chinese Writing and Primary Progressive Aphasia: A Window Into Brain and Cognition. *Neurology*, 98(22), 915–916. <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000200673>.
- Sonty, S. P., Mesulam, M. M., Thompson, C. K., Johnson, N. A., Weintraub, S., Parrish, T. B., & Gitelman, D. R. (2003). Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Annals of neurology*, 53(1), 35–49. <https://doi.org/10.1002/ana.10390>
- Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., Grinberg, L. T., Huang, E. J., Trojanowski, J. Q., Meyer, M., Henry, M. L., Comi, G., Rabinovici, G., Rosen, H. J., Filippi, M., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Gorno-Tempini, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of neurology*, 81(3), 430–443. <https://doi.org/10.1002/ana.24885>.
- Staiger, A., & Ziegler, W. (2008). Syllable frequency and syllable structure in the spontaneous speech production of patients with apraxia of speech. *Aphasiology*, 22(11), 1201–1215. <https://doi.org/10.1080/02687030701820584>.
- Steele, J. C., Richardson, J. C., & Olszewski, J. (1964). Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia. *Archives of neurology*, 10, 333–359. <https://doi.org/10.1001/archneur.1964.00460160003001>.
- Thompson, S. A., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2003). Left/right asymmetry of atrophy in semantic dementia: behavioral-cognitive implications. *Neurology*, 61(9), 1196–1203. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000091868.28557.b8>.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. *Organization of memory*, 1(381-403), 1.
- Turcano, P., Stang, C. D., Mielke, M. M., Martin, P. R., Upadhyaya, S. G., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Knopman, D. S., Petersen, R. C., & Savica, R. (2020). Incidence of frontotemporal disorders in Olmsted County: A population-based study. *Alzheimer's & dementia*, 16(3), 482–490. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.199>.
- Warrington, E. K. (1975). The selective impairment of semantic memory. *The Quarterly journal of experimental psychology*, 27(4), 635–657. <https://doi.org/10.1080/14640747508400525>.
- Waters, A. B., Williamson, J. B., & Kiselica, A. M. (2022). Psychometric properties of the Autonomic Symptoms Checklist in the Lewy body disease module of the uniform dataset. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 37(12). <https://doi.org/10.1002/gps.5838>
- Wechsler, D. (2011). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence–Second Edition (WASI-II). San Antonio, TX: NCS Pearson.
- Weintraub, S., Mesulam, M. M., Wieneke, C., Rademaker, A., Rogalski, E. J., & Thompson, C. K. (2009). The northwestern anagram test: measuring sentence production in primary progressive aphasia. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, 24(5), 408–416. <https://doi.org/10.1177/1533317509343104>
- Whitwell, J. L., Weigand, S. D., Shiung, M. M., Boeve, B. F., Ferman, T. J., Smith, G. E., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Benarroch, E. E., Josephs, K. A., & Jack, C. R., Jr. (2007). Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. *Brain: A Journal of Neurology*, 130(Pt 3), 708–719. <https://doi.org/10.1093/brain/awl388>
- Wicklund, M. R., Duffy, J. R., Strand, E. A., Machulda, M. M., Whitwell, J. L., & Josephs, K. A. (2014). Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*, 82(13), 1119–1126. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000261>.
- Yoon, J. H., Kim, M., Moon, S. Y., Yong, S. W., & Hong, J. M. (2015). Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *Journal of the Neurological Sciences*, 355(1–2), 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.06.013>
- Younes, K., & Miller, B. L. (2020). Frontotemporal Dementia: Neuropathology, Genetics, Neuroimaging, and Treatments. *The Psychiatric clinics of North America*, 43(2), 331–344. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2020.02.006>.
- Ziegler, W. (2002). Task-related factors in oral motor control: speech and oral diadochokinesis in dysarthria and apraxia of speech. *Brain and language*, 80(3), 556–575. <https://doi.org/10.1006/brln.2001.2614>
- Ziegler, W., Aichert, I., & Staiger, A. (2012). Apraxia of speech: concepts and controversies. *Journal of speech, language, and hearing research*, 55(5), S1485–S1501. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2012\)12-0128](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2012)12-0128).