Presente, pasado y futuro de las Afasias Progresivas Primarias: Una actualización bibliográfica

*Present, past and future of Primary Progressive Aphasia:
A bibliographic update*

Federico G. Soriano*
Macarena Martínez-Cuitiño**

Resumen

El presente trabajo es una revisión bibliográfica acerca del conocimiento actual de las afasias progresivas primarias (APP). Se presentan las principales características diagnósticas de la APP y las necesarias para la clasificación en alguna de sus variantes en ella según los criterios internacionales, incluidas: semántica, no fluente o agramatical y logopénea o fonológica. Se detallan las características de afectación lingüística, así como el funcionamiento del resto de las funciones cognitivas. Se revisan las bases neurales y/o moleculares que se afectan en cada una de las variantes. Asimismo, se presentan las baterías que se han diseñado para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con APP.

Palabras clave: Afasia Progresiva Primaria ;
demencia ; lenguaje ; variantes

Abstract

The present study revises the literature regarding the current knowledge about Primary Progressive Aphasia (PPA). The study presents the main diagnostic criteria for PPA and those used to classify patients according to international criteria in one of the PPA variants: semantic, non-fluent or agrammatic, and logopenic or phonological. The study also details linguistic affectation features along with the rest of cognitive functions. The neural and molecular bases for each PPA variant are revised. Finally, we present the batteries and tests designed to diagnose PPA patients.

Keywords: Primary Progressive Aphasia ;
dementia ; language ; variants

*Fundación INECO. Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional. Laboratorio de Investigaciones en Lenguaje ; Universidad Favaloro. Facultad de Ciencias Humanas y de la Conducta ; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Mail de contacto: fede.g.soriano@gmail.com

** Fundación INECO. Instituto de Neurociencia Cognitiva y Traslacional. Laboratorio de Investigaciones en Lenguaje ; Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Mail de contacto: mariamacarenamartinez@gmail.com

Introducción

La mejora en las condiciones de vida que nos ofrece la vida moderna ha tenido como correlato el aumento de la media de la expectativa de vida de la población. Así, el número de personas que sobrepasan los 60 años se ha multiplicado. Este fenómeno viene acompañado de un aumento en los casos identificados de enfermedades neurodegenerativas. En regiones de alto desarrollo socioeconómico como América del Norte, Europa y algunas zonas del Asia del Pacífico se considera que los casos con demencia se duplican cada 20 años (Prince et al., 2013). Esta situación ha obligado a profesionales clínicos e investigadores a focalizar su atención en el estudio de estas enfermedades, tanto de aquellas que son más comunes -por ejemplo, la Enfermedad de Alzheimer- como de otras cuya prevalencia es mucho menor entre la población y que hasta hace pocos años no habían sido identificadas como patologías diferenciadas de otras, por ejemplo, la Afasia Progresiva Primaria.

Se denomina Afasia Progresiva Primaria (APP) al síndrome clínico caracterizado por una afectación insidiosa y progresiva del lenguaje en sus primeras etapas (Mesulam et al., 2014). Es una patología neurodegenerativa que puede ser ubicada dentro del grupo de las demencias. Se la considera como una variante de la Demencia Frontotemporal (DFT) y suele denominársela como *DFT variante temporal* por el patrón de atrofia cortical que afecta a los pacientes (Englund et al., 1994). Se considera que las diferentes variantes de la APP constituyen aproximadamente el 40% de los casos de DFT, siendo el 60% restante casos de DFT variante conductual (Swanson,

Pillay, Elverman, & Umfleet, 2019).

Si bien la APP es una patología poco estudiada en comparación con otras patologías degenerativas como la Enfermedad de Alzheimer (Grossmann, 2018), los primeros reportes de pacientes con afectación progresiva del lenguaje se remontan a finales del siglo XIX (Pick, 1892; Sérieux, 1893). En lo que respecta a la literatura moderna, fue Mesulam (1982) quien reportó una serie de casos de pacientes con déficits lingüísticos de progresión gradual, sin mostrar afectación de ningún otro dominio cognitivo. En todos los casos, los pacientes mostraron compromiso en el área perisilviana izquierda. Además, en ninguno de estos pacientes se encontró evidencia biológica de Enfermedad de Pick o de Alzheimer que pudiera explicar la progresión clínica de los síntomas. Así, el autor propuso que para explicar los perfiles de estos pacientes era necesario proponer un patrón de cambios degenerativos diferentes al de otras demencias. Este patrón afectaría selectivamente al lenguaje y sería, en principio, asimétrico, circunscribiéndose únicamente al hemisferio izquierdo. El estudio de esta patología ha avanzado mucho en las últimas décadas, tanto en lo que refiere a los patrones de desempeño lingüístico como así también respecto a las bases neurales comprometidas y a los procesos y representaciones cognitivas involucradas en los procesos (Tee & Gorno-Tempini, 2019).

En la actualidad, para diagnosticar una APP se deben seguir los criterios propuestos por Mesulam, Grossman, Hillis, Kertesz, & Weintraub (2003). El paciente debe dar cuenta de dificultades en la comprensión de las palabras o en su recuperación, en la producción tanto en lo que se refiere a los patrones fonológicos del

habla como a la estructura sintáctica de las frases. Además, las dificultades del lenguaje deben presentarse como el síntoma principal por lo menos durante los dos primeros años de la enfermedad. Los síntomas deben presentarse de forma insidiosa y gradual, y aumentar progresivamente con el desarrollo de la enfermedad. Para el diagnóstico de APP la afectación debe estar circunscrita al dominio lingüístico. El resto de las habilidades cognitivas -memoria episódica, conducta, habilidades visoconstructivas- deben estar relativamente conservadas. Los síntomas no pueden ser atribuidos a otra alteración neurológica, psiquiátrica o médica. Si bien existen reportes de inicio de casos de APP que van desde los 40 hasta los 80 años, esta patología suele presentarse

antes que otras demencias, observándose su inicio más comúnmente entre los 55 y los 65 años (Swanson, Pillay, Elverman, & Umfleet, 2019).

En la Tabla 1 se presentan los criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de APP tomados de Gorno-Tempini et al. (2011) basados en los propuestos por Mesulam et al. (2003).

Clasificación de Afasias Progresivas Primarias

Actualmente, los criterios internacionales definen tres variantes de la Afasia Progresiva Primaria (Gorno-Tempini et al., 2011): APP variante semántica (APP-vs), APP variante no fluente (APP-vnf) y APP variante logopéica

Tabla 1

Criterios de inclusión y exclusión para el diagnóstico de Afasias Progresivas Primarias. Adaptado de Gorno-Tempini et al. (2011)

Criterios de inclusión y de exclusión para el diagnóstico de APP

Inclusión: Los criterios 1 a 3 deben estar presentes.

1. La característica clínica más sobresaliente es la afectación del lenguaje.
2. Actividades de la vida cotidiana afectadas por las dificultades en el lenguaje.
3. La dificultad más prominente al inicio de los síntomas y durante la primera etapa de la enfermedad debe ser la afasia.

Exclusión: Los criterios 1-4 deben ser negativos para diagnosticar una APP.

1. El patrón de las dificultades puede ser mejor explicado por otra enfermedad neurodegenerativa u otra patología médica.
 2. El deterioro cognitivo puede ser mejor explicado por una enfermedad psiquiátrica.
 3. Déficits sobresalientes visoperceptuales, de memoria episódica o de memoria visual iniciales.
 4. Trastornos conductuales sobresalientes iniciales.
-

(APP-vl). La división del síndrome en tres variantes responde al análisis pormenorizado que en los últimos años se ha obtenido de los perfiles lingüísticos de los pacientes diagnosticados con APP como así también de las bases neurales comprometidas. Si bien la característica común de las tres variantes es la afectación súbita y progresiva de las estructuras neurales que soportan el lenguaje sin afectación de otro dominio cognitivo, cada variante presenta características propias que las diferencian entre sí. Los dominios lingüísticos afectados en cada una son específicos, así como el patrón de compromiso cortical que puede observarse a partir de técnicas de neuroimágenes.

Esta clasificación tripartita permite explicar los diferentes perfiles de pacientes con APP mejor que la clasificación tradicional que proponía dos variantes: demencia semántica (o APP fluente) y APP no fluente. Posiblemente, en un futuro sea factible incluso considerar otras variantes dentro de la APP puesto que aún no es posible clasificar todos los pacientes dentro de alguna de las variantes (Mesulam, Wieneke Thompson, Rogalski & Weintraub, 2012).

Afasia Progresiva Primaria variante semántica (APP-vs)

La APP-vs, también conocida como “demencia semántica” (Snowden, Goulding, & Nearly, 1989) es probablemente la más estudiada de las variantes. Los pacientes con APP-vs presentan un lenguaje fluido, es decir, sin síntomas de dificultades motoras para la expresión -apraxia del habla- pero plagado de errores y anomias en la producción. Estos pacientes también presentan errores en la comprensión de palabra, tanto en

forma auditiva como visual. Los errores de comprensión y de producción se observan tanto en lenguaje espontáneo como en tareas de evaluación formal (Gorno-Tempini et al., 2011).

Todos estos síntomas están relacionados con el déficit principal de la APP-vs el cual implica la degradación de las representaciones conceptuales que funcionan como base del significado de las palabras. Por esta afectación los pacientes suelen tener importantes dificultades para recuperar las palabras, es decir, anomia. Puesto que en este caso la anomia se debe a la afectación semántica, a veces logran compensarla por medio de la recuperación de alguna palabra semánticamente relacionada. En general, el concepto activado comparte algunos rasgos de significado con el buscado -parafasia semántica-. La cantidad de información disponible para la activación de un concepto específico falla, pero permite la recuperación de algún otro ejemplar del mismo campo semántico -coordinado- o incluso recuperar un ejemplar superordinado. Por ejemplo, frente al dibujo de un loro activar el concepto de *canario* -coordinado- o de *pájaro* -superordinado-. Por otra parte, los errores observados en la comprensión también se deben a la afectación del almacén semántico. Las dificultades de comprensión en estos pacientes son más pronunciadas con palabras aisladas que con frases, ya que el contexto de la misma ayuda a la interpretación. Incluso, la afectación difiere según el tipo de palabra aislada que deban comprender. La mayor dificultad se manifiesta ante sustantivos en tanto que los verbos se encuentran relativamente conservados en los estadios iniciales de la enfermedad (Hillis, Oh, & Ken, 2004; Thompson, Lukic, King,

Mesulam & Weintraub, 2012). Además, la familiaridad del concepto -es decir, el contacto diario que se tenga con él- influye en la comprensión. Así, estos pacientes tienen más dificultades con el concepto *pantera* que con el concepto *gato*, que es de alta familiaridad. Asimismo, la afectación también recae en aquellos ejemplares de una categoría que son menos típicos, es decir, los que comparten menos propiedades con los otros miembros de la categoría (Riley, Barbieri, Weintraub, Mesulam & Thompson, 2018; Woollams, 2012). De esta forma, tienen mayores dificultades para comprender conceptos como *pingüino* o *pavo real*, dentro de la categoría ave, que *paloma* o *gorrión*. El efecto de tipicidad se detectará únicamente en los estadios iniciales de la enfermedad. A medida que esta progresa se desintegra la organización interna de la categoría haciendo que se desdibujen sus límites (Riley et al., 2018).

Los errores de comprensión se observan más allá de la modalidad de presentación de la información. Los pacientes con APP-vs tendrán dificultades para comprender tanto palabras oídas como escritas, pero también frente a dibujos, fotos o, incluso, el objeto real. Esto es así porque la afectación compromete el funcionamiento del sistema semántico, que es el almacén de representaciones conceptuales de nuestra mente. Si la información de este almacén está degradada o es inaccesible no importa por qué modalidad se intente recuperarla, el resultado será siempre el mismo.

La afectación semántica también será responsable de las diferencias observadas en el procesamiento de palabras concretas y abstractas. En general, las palabras concretas, aquellas que tienen un referente tangible en

el mundo, son procesadas más fácilmente que las abstractas (James, 1975; Kroll, & Merves, 1986). A esto se lo conoce como efecto de concreción. La evidencia acerca del procesamiento conceptual en estos pacientes es aún contradictoria. Existen múltiples reportes de un mejor procesamiento de palabras abstractas, es decir, un efecto de concreción inverso (Bonner et al., 2009; Breedin, Saffran, & Coslett, 1994; Catricalà, DellaRosa, Plebani, Vigliocco & Cappa, 2014; Cousins, York, Bauer, & Grossman, 2016; Joubert et al., 2017; Macoir, 2009; Papagno, Capasso, & Miceli, 2009; Reilly, Cross, Troiani, & Grossman, 2007; Reilly, Grossman, & Mc-Cawley, 2006; Yi, Moore, & Grossman, 2007). Estos trabajos reportan una ventaja en el procesamiento de palabras que carecen de una representación tangible en el mundo. Incluso, se ha postulado que la comprensión conservada de palabras abstractas sería una característica diagnóstica de esta variante de la APP (Grossman et al., 2004). Sin embargo, también hay reportes de un mejor procesamiento de palabras concretas (Hoffman, Jones, & Lambon Ralph, 2013; Hoffman & Lambon Ralph, 2011; Jefferies, Patterson, Jones, & Lambon Ralph, 2009; Martínez-Cuitiño et al., 2018). Una posible explicación para esta diferencia encontrada en el procesamiento de conceptos concretos y abstractos fue propuesta por Macoir (2009) quien propone que un efecto de concreción inverso sólo podría ser detectado en estadios iniciales de la enfermedad y que a medida que esta avanza los conceptos abstractos también se afectarían. El efecto de concreción inverso observado en los estadios iniciales estaría relacionado con el patrón de afectación de las regiones anteriores del lóbulo temporal que caracteriza a la APP-vs.

En un primer momento, se comprometerían las zonas del lóbulo temporal anterior que almacenan las propiedades visuales de los conceptos (Bonner, et al., 2009; Breedin, et al., 1994; Macoir, 2009; Yi, et al., 2007). Al ser esta información más relevante para los conceptos concretos, estos se verían afectados tempranamente, mientras que los abstractos se mantendrían indemnes. A medida que la afectación progresa, la ventaja de los conceptos abstractos se perdería al comprometerse otras regiones del lóbulo temporal anterior (Hoffman & Lambon Ralph, 2011; Lambon Ralph, Jefferies, Patterson, & Rogers, 2017; Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Los estudios con neuroimágenes en pacientes con APP-vs han mostrado que el patrón de compromiso se circunscribe principalmente a la corteza anterior del lóbulo temporal. Esta afectación es bilateral pero afecta en mayor proporción al temporal izquierdo (Chan et al., 2001). No obstante, en un 30% de los pacientes la atrofia será más severa en el temporal derecho (Brambati, Orgar, Neuhaus, Miller & Gorno-Tempini, 2009; Kumfor et al., 2016).

En estos pacientes, la afectación semántica también es responsable de las dificultades que se observan cuando leen o escriben (Brambati et al., 2009; Jefferies, Lambon Ralph, Jones, Bateman & Patterson, 2004; Matías-Guiu et al., 2017; Noble, Glosser, & Grossman, 2000; Woollams, Ralph, Plaut, & Patterson, 2007). Estas dificultades recaen en la lectura y escritura de palabras irregulares -por ejemplo, *jeep* o *jean*-, es decir, en las palabras en las que la correcta pronunciación u ortografía no se deriva en forma directa (Marshall & Newcombe, 1973). De esta forma la

alexia de superficie se manifiesta cuando los pacientes no pueden leer palabras de ortografía irregular. Las palabras regulares se leen por medio de la ruta de conversión grafema-fonema. La utilización de esta ruta no es suficiente para la lectura de una palabra irregular. Algo similar ocurre con la escritura. Los pacientes con APP-vs tendrán dificultad para escribir palabras con ortografía irregular (Graham, Patterson, & Hodges, 2000). Además, estos pacientes mostrarán errores ortográficos en la escritura de palabras donde la relación fonema-grafema no es uno a uno. Poder decidir la ortografía correcta de una palabra dependerá de activar adecuadamente el significado y poder, después, recuperar la forma ortográfica que le corresponde. Así, por ejemplo, decir escribir *rallar* o *rayar* dependerá del concepto que deseamos transmitir. La manifestación de estas dificultades es más fácilmente observable en lenguas que tengan más palabras irregulares, es decir lenguas opacas, como el inglés. En tanto que en lenguas transparentes como el español en que la escritura o pronunciación correcta de las palabras puede derivarse por medio de las reglas de conversión la manifestación de estas dificultades deberán evaluarse con mayor detenimiento (Matías-Guiu et al., 2017).

Así como las alteraciones en el lenguaje de estos pacientes recaen principalmente en la comprensión del lenguaje, la producción de este se conserva en sus aspectos formales. No se detectan dificultades en la organización sintáctica del discurso. Los procesos de articulación del lenguaje se conservan, no se detectan dificultades fonológicas como así tampoco en la prosodia del lenguaje.

Otros aspectos cognitivos también

se conservan en estos pacientes. Así, por ejemplo, la capacidad de recordar información acerca de lo que hicieron, con quienes estuvieron o a donde fueron se encuentra intacta. Es decir, la memoria episódica no se ve afectada (Adlam, Patterson, & Hodges, 2009). No obstante, suelen tener dificultades para el procesamiento de rostros conocidos, es decir, prosopagnosia. En general, esta afectación es mayor si tienen un compromiso inicial que afecta el lóbulo temporal derecho (Bozeat, Lambon Ralph, Patterson, Garrard & Hodges, 2000; Gainotti, Barbier, & Marra, 2003; Snowden, Thompson, & Neary, 2004). Algunas investigaciones proponen que esto se explicaría por una dificultad en el acceso a la información conceptual que se relaciona con ese rostro, pero no con la familiaridad. Es decir, los pacientes reconocen que es un rostro familiar, aunque no pueden identificar de quién se trata (Borghesani et al., 2019). Por otro lado, también se ha reportado que los pacientes con APP-vs presentan dificultades también para el reconocimiento visual de los objetos (Bozeat et al., 2000), de las voces (Luzzi et al., 2017), de los sonidos ambientales (Goll et al., 2009), de los olores (Luzzi et al., 2007) y del gusto (Gorno-Tempini et al., 2004). Estas dificultades se deberán a una afectación más extensa del lóbulo temporal anterior (Tee & Gorno-Tempini, 2019).

En la Tabla 2, a continuación, se listan los criterios planteados por Mesulam et al. (2003), tomados de Gorno-Tempini et al. (2011) para el diagnóstico de una APP-vs.

Afasia Progresiva Primaria variante no fluente (APP-vnf)

La APP-vnf también es conocida como

APP agramática. En esta variante, también descrita inicialmente por Mesulam, las dificultades se circunscriben principalmente a la producción del lenguaje, en tanto que la comprensión del lenguaje y el resto de las funciones cognitivas se conservan hasta estadios avanzados de la enfermedad. La afectación en la producción se manifiesta por la pérdida de la fluidez del lenguaje, situación que evoluciona hacia el mutismo. El habla de estos pacientes se caracteriza por ser poco fluente, laboriosa y esforzada ya que presentan dificultades motoras -apraxia del habla-; además, tienen importantes dificultades para producir oraciones gramaticalmente correctas -agramatismo-. Los principales síntomas que tienen estos pacientes dan cuenta del esfuerzo articulatorio para producir un sonido específico, dando lugar a la articulación de sonidos que no son reconocibles dentro de una determinada lengua -parafasias fonéticas- o una importante dificultad para organizar la secuencia de sonidos de una palabra en forma correcta sin omitir, desplazar, agregar o transponer alguno -parafasias fonémicas- (Dalton, Shultz, Henry, Hillis & Richardson, 2018). Estas dificultades son muy marcadas cuando el paciente intenta recuperar una palabra, pero también se manifiestan cuando se le solicita repetir. En general, la repetición de no-palabras se afecta más que la de palabras.

El agramatismo se presenta tanto en la producción del lenguaje como así también en la capacidad de comprender oraciones afectando tanto la modalidad oral como la escrita (Wilson et al., 2010). En lo que respecta a la producción, se evidencia con la emisión de oraciones más cortas y de estructura gramatical más simple. Asimismo,

Tabla 2

Criterios para el diagnóstico de Afasia Progresiva Primaria variante semántica.

Criterios para el diagnóstico de APP-vs

I - Diagnóstico clínico de APP-vs

Ambos criterios deben estar presentes

1. Denominación por confrontación afectada
2. Comprensión de palabra aislada afectada

Al menos tres de las siguientes características deben estar presentes

1. Conocimiento de objeto alterado, especialmente para ítems de baja frecuencia o baja familiaridad
2. Dislexia o disgrafía de superficie
3. Repetición conservada
4. Producción oral conservada (tanto a nivel fonológico como gramatical)

II - Diagnóstico de APP-vs por imágenes

Ambos criterios deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vs
2. Las neuroimágenes deben mostrar una o más de las siguientes características:
 - a. Atrofia del lóbulo temporal anterior
 - b. Hipoperfusión o hipometabolismo temporal anterior en PET o SPECT

III - Diagnóstico de APP-vs con patología definida

Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y alguno de los otros criterios (2 o 3) deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vs
 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (ej. DFT-tau, DFT-TDP, EA, otro)
 3. Presencia de mutación patógena conocida
-

los pacientes suelen omitir los artículos, las conjunciones y las preposiciones, es decir, las palabras de función que complementan a las de contenido -sustantivos, verbos y adjetivos-. De esta forma el habla se convierte en una secuencia de palabras de contenido en la que no suele haber conjugación del verbo (Thompson & Mack, 2014). Es por estas alteraciones que el habla de la APP-vnf se caracteriza por ser telegráfica. En lo que refiere a la comprensión, las principales dificultades aparecen cuando la estructura sintáctica de las oraciones se complejiza -oraciones pasivas, de sujeto hendido, de objeto hendido, etc.- (Thompson & Mack, 2014).

En estos pacientes también se detectan dificultades con determinadas categorías gramaticales, pero, a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con APP-vs, la principal afectación recae en los verbos (Thompson et al., 2012). No solo al momento en que los tiene que conjugar sino también se encuentran más afectados cuando deben recuperarlos en forma aislada. Los sustantivos, en cambio, se encuentran relativamente conservados.

La lectura también se afecta en estos pacientes. No obstante, el patrón de desempeño difiere significativamente de los pacientes con variante semántica. Los pacientes con APP-vnf presentan importantes dificultades para la lectura de palabras no familiares y no palabras (Brambati et al, 2009). Es decir, conservan la lectura de palabras conocidas pero la principal dificultad se evidencia cuando deben hacer uso de las reglas de conversión grafema-fonema.

La principal afectación se detecta por la pérdida de la fluidez al hablar, los

claros esfuerzos para producir los sonidos del lenguaje y el agramatismo. A diferencia de los pacientes con APP-vs, estos pacientes tienen plena conciencia de sus dificultades. Si bien, el resto de las funciones cognitivas inicialmente se conserva, a medida que la enfermedad progresa se detecta una disminución de los recursos atencionales, la afectación de la memoria de trabajo y de las funciones ejecutivas y de las praxias (Rohrer et al., 2010).

Es esta la variante en la que se identifica la progresión más rápida de la enfermedad (Sebastian et al., 2018) por lo que la terapia es de fundamental importancia para lentificar la progresión del deterioro.

Los estudios de neuroimagen de los pacientes con APP-vnf muestran atrofia de las regiones perisilvianas del hemisferio izquierdo, específicamente de la región frontal posterior y de la ínsula en el hemisferio izquierdo (Brambati et al., 2009). Desde la etiopatología, los estudios genéticos indican que esta variante se corresponden con las patologías tau-positivas (Spinelli et al. 2017).

En la Tabla 3 se presentan los criterios diagnósticos para la APP-vnf (Gorno-Tempini et al., 2011).

Afasia Progresiva Primaria variante logopéica (APP-vl)

La APP-vl o también llamada fonológica es la variante más recientemente descrita (Gorno-Tempini et al., 2004; Gorno-Tempini et al., 2008; Gorno-Tempini et al., 2011). Estos pacientes tienen importantes dificultades para recuperar las palabras. La presencia de anomias se manifiesta tanto en el lenguaje espontáneo como también ante

Tabla 3

Criterios para diagnosticar Afasia Progresiva Primaria variante no fluente

Criterios para el diagnóstico de APP-vnf

I - Diagnóstico clínico de APP-vnf

Al menos una de las siguientes características debe estar presente:

1. Agramatismo en la producción de lenguaje
2. Discurso esforzado con interrupciones y errores, inconsistencias y distorsiones en los sonidos del habla (apraxia del habla)

Al menos dos de las siguientes características deben estar presentes:

1. Comprensión alterada de oraciones sintácticamente complejas
2. Comprensión de palabra aislada conservada
3. Conocimiento de objetos conservado

II - Diagnóstico de APP-vnf por imágenes

Ambos criterios deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vnf
2. Las neuroimágenes deben mostrar una o más de las siguientes características:
 - a. Atrofia fronto-insular posterior izquierda observada en MRI
 - b. Hipoperfusión o hipometabolismo fronto-insular posterior izquierda en PET o SPECT.

III - Diagnóstico de APP-vnf con patología definida

Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y alguno de los otros criterios (2 o 3) deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vnf
 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (ej. DFT-tau, DFT-TDP, EA, otro)
 3. Presencia de mutación patógena conocida
-

una evaluación formal. Asimismo, tienen dificultades para repetir frases y oraciones, aunque pueden repetir adecuadamente palabras y no-palabras. El lenguaje se caracteriza por estar lentificado debido a las frecuentes anomias que presentan. No obstante, no tienen dificultades en la articulación. En general los errores fonológicos que presentan se deben al intercambio u omisión de algún fonema dando lugar a palabras que se parecen en su forma con la que buscan. Tampoco presentan pérdida de la prosodia normal del lenguaje. Aunque suelen producir oraciones un poco más cortas, el componente gramatical no se encuentra afectado (Gorno-Tempini et al., 2011). La comprensión de palabra aislada se conserva en los estadios iniciales de la enfermedad. Incluso la comprensión general del mundo también se mantiene. No obstante, a medida que la enfermedad progresa, esta se verá afectada. En estos pacientes también se afecta la lectura en voz alta. La evidencia parece indicar un patrón de desempeño similar a los pacientes con APP-vnf, es decir, también presentan alexia fonológica (Brambati et al., 2009). Aunque a diferencia de éstos, la afectación en pacientes con APP-vl sería más severa cuando deben leer no-palabras (Henry et al., 2016).

La principal función cognitiva comprometida en estos pacientes sería la memoria de trabajo, específicamente el bucle fonológico (Baddeley & Hitch, 1994; Baddeley, 2003). Incluso se ha detectado que el desempeño en tareas de repetición de oraciones correlaciona con el desempeño en span de dígitos (Beales, Whitworth, Cartwright, Panegyres, & Kane, 2019). La comprensión de oraciones se afecta más

tempranamente, sobre todo en las oraciones largas. El resto de las funciones cognitivas se conservan.

Los estudios de neuroimagen de los pacientes con APP-vl muestran atrofia de la región perisilviana del hemisferio izquierdo, del parietal inferior, de la unión temporoparietal y del temporal superior y medial del hemisferio izquierdo. La atrofia del temporal medial del hemisferio izquierdo sería la responsable de las dificultades en la denominación (Win et al., 2017), en tanto que las dificultades en la repetición correlacionan con el daño en la unión temporoparietal (Tee & Gorno-Tempini, 2019).

Los pacientes que la padecen progresan hacia una afasia global con afectación de la memoria episódica, alteraciones disejcutivas, visuoespaciales, acalculia y apraxia ideomotora. Todas estas funciones se comprometen de manera similar a lo que ocurre en la enfermedad de Alzheimer (Rohrer et al., 2010; Rohrer et al. 2013).

La APP-vl se asocia a la patología de la enfermedad de Alzheimer (Gorno-Tempini et al., 2004). Los estudios de PET molecular confirman la presencia de depósitos de amiloides en un 90% de los pacientes con APP-vl (Bergeron et al., 2018).

En la Tabla 4 se muestran los criterios para el diagnóstico de APP-vl según Gorno-Tempini et al. (2011).

Evaluación del lenguaje en las APP

Inicialmente se consideró que la evaluación de los pacientes con APP podía realizarse con los mismos instrumentos diseñados para pacientes con afasia por ACV. La implementación no fue tan sencilla puesto

Tabla 4

Criterios para diagnosticar Afasia Progresiva Primaria variante logopéfica

Criterios para el diagnóstico de APP-vl

I - Diagnóstico clínico de APP-vl

Ambas características deben estar presentes:

1. Recuperación de palabra aislada en discurso espontáneo y denominación afectada
2. Repetición de oraciones y frases afectada

Por lo menos 3 de las siguientes características deben estar presentes

1. Errores en la producción (fonológicos) en discurso espontáneo y denominación
2. Comprensión de palabra aislada y conocimiento de objetos preservados
3. Aspecto motor del habla conservado
4. Ausencia de agramatismo

II - Diagnóstico de APP-vl por imágenes

Ambos criterios deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vl
2. Las neuroimágenes deben mostrar al menos una de los siguientes resultados:
 - a. Atrofia perisilviana posterior izquierda o parietal en MRI
 - b. Hipoperfusión o hipometabolismo perisilviana posterior izquierda o parietal en PET o SPECT.

III - Diagnóstico de APP-vl con patología definida

Diagnóstico clínico (criterio 1 abajo) y alguno de los otros criterios (2 o 3) deben estar presentes:

1. Diagnóstico clínico de APP-vl
 2. Evidencia histopatológica de una patología neurodegenerativa específica (ej. DFT-tau, DFT-TDP, EA, otro)
 3. Presencia de mutación patógena conocida
-

que algunas de las herramientas carecían de algunas de las tareas necesarias para realizar diagnósticos diferenciales entre las variantes o, en caso de tenerlas, no eran la suficientemente sensibles (Henry & Grasso, 2018). Asimismo, en la selección de los estímulos que conforman las baterías para la evaluación de las afasias no siempre se contemplaron las variables psicolingüísticas que han demostrado ser relevantes para la identificación de las APP. Es por esto que, en los últimos años se han desarrollado los primeros instrumentos que permiten la evaluación y seguimiento de los pacientes con APP. Algunas de estas herramientas se han desarrollado a fin de obtener un diagnóstico de APP, en tanto que otras permiten realizar un diagnóstico diferencial entre variantes y realizar un seguimiento del paciente. Las baterías que hasta la actualidad permiten identificar la variante de la APP que padece el paciente son las siguientes: *Repeat and Point Test* [Test de repetir y señalar] (Hodges, Martinos, Woollams, Patterson & Adlam, 2008) y la *Sydney Language Battery (Syd-Bat)* [Batería de Lenguaje de Sidney] (Savage et al., 2013). El *Test de repetir y señalar* fue diseñado antes de la nueva clasificación de pacientes con APP en tres variantes, por lo que únicamente contempla, por medio de dos tareas -comprensión y repetición-, la diferenciación entre APP-vs y APP-vnf. La *Syd-Bat*, en cambio, está conformada por cuatro tareas -denominación, comprensión de palabras oídas, asociación semántica y repetición- y permite la clasificación de las APP en las tres variantes; APP-vs, APP-vnf y APP-vl. Ambas herramientas se han desarrollado inicialmente para pacientes hablantes del inglés. No obstante, la *Syd-Bat* está actualmente en proceso de validación al

español (Soriano & Martínez Cuitiño, 2017). En su versión original distingue entre las tres variantes de la APP con un 80% de exactitud.

También se han desarrollado instrumentos que requieren de muy poco tiempo de administración y son sensibles a la identificación de pacientes con dificultades progresivas del lenguaje. El *Detection Test for Language impairments in Adults and the Aged (DTLA)* [Test de detección de alteraciones del lenguaje para adultos y ancianos] (Macoir et al., 2017) contempla tareas que permiten identificar no sólo la presencia de dificultades sino también las posibles variantes de la APP. Fue creada para hablantes del francés. Al ser un instrumento de fácil administración puede ser aplicada por cualquier profesional de la salud. Una herramienta similar es el *Mini Linguistic State Examination (MLSE)* (Peterson et al., 2018). Se están desarrollando versiones tanto para el inglés, el italiano y el español (Vivas, Martínez Cuitiño & Manoiloff, 2018). Al igual que el DTLA permite el diagnóstico de APP y de la variante; así como el seguimiento longitudinal del paciente.

Una herramienta que permite la caracterización de los síntomas y realizar un seguimiento de la progresión es la *Progressive Aphasia Severity Scale (PASS)* [Escala de Severidad de la Afasia Progresiva] (Sapolsky, Domoto-Reilly & Dickerson, 2014). Este instrumento permite puntuar la severidad de los déficits tanto del habla como del lenguaje. Además, permite un análisis más pragmático de las habilidades comunicacionales de los pacientes puesto que toma en cuenta el desempeño lingüístico en situaciones cotidianas. La debe contestar el cuidador/familiar a cargo del paciente. Actualmente se está desarrollando su

adaptación al español (Zamora et al., 2018).

Conclusiones

La identificación de los primeros pacientes con APP no es reciente, no obstante, los principales avances respecto a las características diagnósticas, la afectación neural y la presencia o no de biomarcadores ocurrieron en los últimos años. Si bien el conocimiento actual de las APP se ha incrementado considerablemente, aún nuevas investigaciones permitirán la mejor comprensión de la patología en general y de cada una de las variantes en particular. En este sentido, es posible pensar que, si bien la clasificación tripartita actual es una mejora considerable respecto de la tradicional, aún no es completamente satisfactoria para dar cuenta de todos los perfiles de pacientes con APP. Así, por ejemplo, Thompson et al. (2012) proponen que la identificación de pacientes no fluentes con aquellos que presentan agramatismo dentro de una misma variante (APP-vnf), como proponen los criterios actuales, no sería correcto, y deberían ser considerados como perfiles separados. Por su parte, Leyton et al. (2015) argumentan por la heterogeneidad de la APP-vl y proponen la existencia de al menos tres perfiles lingüísticos diferentes dentro de esta variante. En el mismo sentido, Matias-Guiu et al. (2019) proponen cinco perfiles diferentes. Estos autores dividen la APP-vnf y APP-vl en dos variantes cada una, basándose en evidencia de la actividad metabólica de las regiones cerebrales comprometidas en APP. Asimismo, Begeron y colaboradores (2018), luego de un extenso metanálisis identificaron que un 6% de los casos son mixtos o inclasificables. En tanto que otros

estudios indican que entre un 20-41% de los pacientes estudiados no pueden ser clasificados dentro una variante puesto que, si bien presentan dificultades progresivas, no cumplen con los criterios para su inclusión. Tal es el caso de los pacientes con dificultades progresivas aisladas en la denominación que no presentan ni problemas en la repetición de palabra aislada ni de oraciones. En tanto que, hay también pacientes que presentan un perfil de afectación mixto dado que cumplen con los criterios diagnósticos de más de una de las variantes. Hasta la actualidad se han identificado pacientes con agramatismo y dificultades en la repetición de oraciones, es decir pacientes con criterios para APP-vnf y APP-vl (Montembeault, Brambati, Gorno-Tempini & Migliaccio, 2018). También se han detectado pacientes con agramatismo y dificultades semánticas, es decir, pacientes con criterios para ser clasificados como APP-vnf y APP-vs (Mesulam et al., 2012; Sajjadi et al 2010).

Una explicación posible para la identificación de estos patrones atípicos, entre otras que contemplan un análisis más detallado de las bases neurales y/o genéticas, se relaciona con las herramientas disponibles para la evaluación de estos pacientes. Hasta la actualidad, para la evaluación de pacientes con APP se utilizan las mismas baterías que se han diseñado para la evaluación de pacientes con afasias post ACV. Muchos de estos instrumentos, si bien se han adaptados a diferentes lenguas, no cuentan con datos de desempeño de pacientes con APP por lo que los puntos de corte utilizados podrían no ser adecuados para las APP. Asimismo, no todas las baterías contemplan todas las tareas que son necesarias para realizar un diagnóstico diferencial entre las variantes. Es por esto que

aún resta contar con herramientas diseñadas y validadas en pacientes con estas dificultades progresivas. Si bien ya existen algunas herramientas específicas para pacientes hablantes de otras lenguas (Catricalà et al., 2017; Macoir et al., 2017; Savage et al., 2013) aún son pocas los instrumentos que se están diseñando o adaptando al español.

El estudio para el entendimiento de la APP como una patología que afecta de manera insidiosa y progresiva el lenguaje ha avanzado mucho en los últimos años.

Se cuenta con criterios internacionales de diagnóstico y se están desarrollando herramientas específicas de evaluación en diferentes lenguas. De cualquier manera, la investigación sobre APP aún tiene mucho camino por delante: revisar y pulir los criterios diagnósticos, establecer nuevos perfiles de variantes o avanzar en el estudio de las bases genéticas de la enfermedad son solo algunos de los puntos que se abren como líneas de trabajo a futuro.

Referencias bibliográficas

- Adlam, A., Patterson, K., & Hodges, J. (2009). "I remember it as if it were yesterday": memory for recent events in patients with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47, 1344–51.
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485. doi: [10.1037/0894-4105.8.4.485](https://doi.org/10.1037/0894-4105.8.4.485)
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature reviews neuroscience*, 4(10), 829. doi: [10.1038/nrn1201](https://doi.org/10.1038/nrn1201)
- Beales, A., Whitworth, A., Cartwright, J., Panegyres, P. K., & Kane, R. T. (2019). Profiling sentence repetition deficits in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: Error patterns and association with digit span. *Brain and Language*, 194, 1-11. doi: [10.1016/j.bandl.2019.03.001](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2019.03.001)
- Bergeron, D., Gorno-Tempini, M. L., Rabinovici, G. D., Santos-Santos, M. A., Seeley, W., Miller, B. L., ... & van der Flier, W. M. (2018). Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Annals of neurology*, 84(5), 729-740. doi: [10.1002/ana.25333](https://doi.org/10.1002/ana.25333)
- Bonner, M. F., Vesely, L., Price, C., Anderson, C., Richmond, L., Farag, L., & Grossman, M. (2009). Reversal of the concreteness effect in semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 26(6), 568-579. doi: [10.1080/02643290903512305](https://doi.org/10.1080/02643290903512305)
- Borghesani, V., Narvid, J., Battistella, G., Shwe, W., Watson, C., Binney, R. J., ... & Gorno-Tempini, M. L. (2019). "Looks familiar, but I do not know who she is": The role of the anterior right temporal lobe in famous face recognition. *Cortex*, 115, 72-85. doi: [10.1016/j.cortex.2019.01.006](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.01.006)
- Bozeat, S., Lambon Ralph, M., Patterson, K., Garrard, P. & Hodges, J. R.

- (2000) Non-verbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38, 1207–1215. doi: [10.1016/S0028-3932\(00\)00034-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00034-8)
- Brambati, S., Orgar, J., Neuhaus, J., Miller, B., & Gorno-Tempini, M.L. (2009). Reading disorders in primary progressive aphasia: A behavioral and neuroimaging study. *Neuropsychologia*, 47, 1893-1900. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.033)
- Breedin, S., Saffran, E., & Coslett, H. (1994). Reversal of the concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Cognitive Neuropsychology*, 11 (6), 617-660. doi: [10.1080/02643299408251987](https://doi.org/10.1080/02643299408251987)
- Catricalà, E., DellaRosa, P. A., Plebani, V., Vigliocco, G., & Cappa, S. F. (2014). Abstract and concrete categories? Evidences from neurodegenerative diseases. *Neuropsychologia*, 64, 271–281. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.041](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.09.041)
- Catricalà, E., Gobbi, E., Battista, P., Miozzo, A., Polito, C., Boschi, V., ... & Cappa, S. F. (2017). SAND: a Screening for Aphasia in NeuroDegeneration. Development and normative data. *Neurological Sciences*, 38(8), 1469-1483. doi: [10.1007/s10072-017-3001-y](https://doi.org/10.1007/s10072-017-3001-y)
- Chan, D., Fox, N., Scahill, R., Crum, W., Whitwell, J., Leschziner, G., et al. (2001). Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 49, 433-442. doi: [10.1002/ana.92](https://doi.org/10.1002/ana.92)
- Cousins, K. A., York, C., Bauer, L., & Grossman, M. (2016). Cognitive and anatomic double dissociation in the representation of concrete and abstract words in semantic variant and behavioral variant frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia*, 84, 244-251. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.025](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.025)
- Dalton, S. G. H., Shultz, C., Henry, M. L., Hillis, A. E., & Richardson, J. D. (2018). Describing phonological paraphasias in three variants of primary progressive aphasia. *American journal of speech-language pathology*, 27(1S), 336-349. doi: [10.1044/2017_AJSLP-16-0210](https://doi.org/10.1044/2017_AJSLP-16-0210)
- Englund, B., Brun, A., Gustafson, L., Passant, U., Mann, D., Neary, D., & Snowden, J. S. (1994). Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 57(4), 416-8.
- Gainotti, G., Barbier, A., & Marra, C. (2003). Slowly progressive defect in recognition of familiar people in a patient with right anterior temporal atrophy. *Brain*, 126(4), 792–803. doi: [10.1093/brain/awg092](https://doi.org/10.1093/brain/awg092)
- Goll, J. C., Crutch, S. J., Loo, J. H., Rohrer, J. D., Frost, C., Bamiou, D. E., & Warren, J. D. (2009). Non-verbal sound processing in the primary progressive aphasias. *Brain*, 133(1), 272-285. doi: [10.1093/brain/awp235](https://doi.org/10.1093/brain/awp235)
- Gorno-Tempini M.L., Brambati S.M., Ginex V., Ogar J., Dronkers N.F., Marcone

- A., et al. (2008). The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*, 71, 1227-1234. doi: [10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000320506.79811.da)
- Gorno-Tempini M.L., Dronkers N.F., Rankin K.P., Ogar J.M., Phengrasamy L., Rosen H.J., et al. (2004). Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55, 335-346.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F., ... & Grossman, M. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1006-1014. doi: [10.1002/ana.10825](https://doi.org/10.1002/ana.10825)
- Graham, N. L., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2000). The impact of semantic memory impairment on spelling: evidence from semantic dementia. *Neuropsychologia*, 38, 143-163. doi: [10.1016/S0028-3932\(99\)00060-3](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00060-3)
- Grossman, M. (2018). Linguistic aspects of primary progressive aphasia. *Annual review of linguistics*, 4, 377-403. doi: [10.1146/annurev-linguistics-011516-034253](https://doi.org/10.1146/annurev-linguistics-011516-034253)
- Grossman, M., McMillan, C., Moore, P., Ding, L., Glosser, G., Work, M., & Gee, J. (2004). What's in a name: Voxel-based morphometric analyses of MRI and naming difficulty in Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Brain*, 127 (3), 628-649. doi: [10.1093/brain/awh075](https://doi.org/10.1093/brain/awh075)
- Henry, M. L. & Grasso, S. M. (2018). Assessment of Individuals with Primary Progressive Aphasia. *Seminars in speech and language*, 39(3), 231-241. doi: [10.1055/s-0038-1660782](https://doi.org/10.1055/s-0038-1660782)
- Henry, M.L., Wilson, S., Babiak, M., Mandelli, M., Beeson, P., Miller, Z., et al. (2016). Phonological processing in primary progressive aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28, 210-222. doi: [10.1162/jocn_a_00901](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00901)
- Hillis, A. E., Oh, S., & Ken, L. (2004). Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 55, 268-275. doi: [10.1002/ana.10812](https://doi.org/10.1002/ana.10812)
- Hodges, J., Martinos, M., Woollams, A., Patterson, K., Adlam, A. (2008). Repeat and Point: differentiating semantic dementia from progressive non fluent aphasia. *Cortex*, 44, 1265-1270. doi: [10.1016/j.cortex.2007.08.018](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2007.08.018)
- Hoffman, P., Jones, R. W., & Lambon Ralph, M. A. (2013). Be concrete to be comprehended: Consistent imageability effects in semantic dementia for nouns, verbs, synonyms and associates. *Cortex*, 49, 1206 -1218. doi: [10.1016/j.cortex.2012.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.05.007)
- Hoffman, P. & Lambon Ralph, M. A. (2011). Reverse concreteness effects are not a typical feature of semantic dementia: Evidence for the hub-and-spoke model of conceptual representation. *Cortex*, 21, 2103-2112. doi: [10.1093/cercor/bhq288](https://doi.org/10.1093/cercor/bhq288)
- James, C. T. (1975). The role of semantic information in lexical decisions.

- Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 1, 130-136. doi: [10.1037/0096-1523.1.2.130](https://doi.org/10.1037/0096-1523.1.2.130)
- Jefferies, E., Lambon Ralph, M. A., Jones, R., Bateman, D., & Patterson, K. (2004). Surface dyslexia in semantic dementia: a comparison of the influence of consistency and regularity. *Neurocase*, 10(4), 290-299. doi: [10.1080/13554790490507623](https://doi.org/10.1080/13554790490507623)
- Jefferies, E., Patterson, K., Jones, R. W., & Lambon Ralph, M. A. (2009). Comprehension of concrete and abstract words in semantic dementia. *Neuropsychology*, 23 (4), 492-499. doi: [10.1037/a0015452](https://doi.org/10.1037/a0015452)
- Joubert, S., Vallet, G. T., Montembeault, M., Boukadi, M., Wilson, M. A., Laforce, R. J., . . . Brambi, S. M. (2017). Comprehension of concrete and abstract words in semantic variant primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A behavioral and neuroimaging study. *Brain and Language*, 170, 93-102. doi: [10.1016/j.bandl.2017](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2017)
- Kroll, J. F. & Merves, J. S. (1986). Lexical access for concrete and abstract words. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 12, 92-107. doi: [10.1037/0278-7393.12.1.92](https://doi.org/10.1037/0278-7393.12.1.92)
- Kumfor, F., Landin-Romero, R., Devenney, E., Hutchings, R., Grasso, R., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2016). On the right side? A longitudinal study of left-versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*, 139(3), 986-998. doi: [10.1093/brain/awv387](https://doi.org/10.1093/brain/awv387)
- Lambon Ralph, M. A., Jefferies, E., Patterson, K., & Rogers, T. T. (2017). The neural and computational bases of semantic cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(1), 42-55. doi: [10.1038/nrn.2016.150](https://doi.org/10.1038/nrn.2016.150)
- Leyton, C. E., Hodges, J. R., McLean, C. A., Kril, J. J., Piguet, O., & Ballard, K. J. (2015). Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder? *Cortex*, 67, 122-133. doi: [10.1016/j.cortex.2015.03.011](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.03.011)
- Luzzi, S., Baldinelli, S., Ranaldi, V., Fabi, K., Cafazzo, V., Fringuelli, F., ... & Gainotti, G. (2017). Famous faces and voices: differential profiles in early right and left semantic dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 94, 118-128. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.020](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.020)
- Luzzi, S., Snowden, J. S., Neary, D., Coccia, M., Provinciali, L., & Ralph, M. A. L. (2007). Distinct patterns of olfactory impairment in Alzheimer's disease, semantic dementia, frontotemporal dementia, and corticobasal degeneration. *Neuropsychologia*, 45, 1823-1831. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.008)
- Macoir, J. (2009). Is a plum a memory problem? Longitudinal study of the reversal of the concreteness effect in a patient with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47, 518-535. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.006](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.10.006)
- Macoir, J., Fossard, M., Lefebvre, L.,

- Monetta, L., Renard, A., Tran, T. M., & Wilson, M. A. (2017). Detection Test for Language Impairments in Adults and the Aged—a new screening test for language impairment associated with neurodegenerative diseases: validation and normative data. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 32(7), 382-392. doi: [10.1177/1533317517715905](https://doi.org/10.1177/1533317517715905)
- Matías-Guiu, J. A., Cuetos, F., Cabrera-Martín, M. N., Valles-Salgado, M., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2017). Reading difficulties in primary progressive aphasia in a regular language-speaking cohort of patients. *Neuropsychologia*, 101, 132-140. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.018)
- Matias-Guiu, J.A., Díaz-Álvarez, J., Cuetos, F., Cabrera Martín, M., Segovia-Ríos, I., Pytel, V. et al. (2019). Machine learning in the clinical and language characterization of primary progressive aphasia variants. *Cortex*, 18, 312-323. doi: [10.1016/j.cortex.2019.05.007](https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.05.007)
- Marshall, J. & Newcombe, F. (1973). Patterns of paralexia: a psycholinguistic approach. *Journal of Psycholinguistic Research*, 2, 175-199. doi: [10.1007/BF01067101](https://doi.org/10.1007/BF01067101)
- Martínez-Cuitiño, M., Soriano, F., Formoso, J., Borovinsky, G., Ferrari, J., Pontello, N., . . . Manes, F. (2018). Procesamiento semántico de conceptos concretos y abstractos en Afasia Progresiva Primaria-variante semántica. *Revista de Investigaciones en Logopedia*, 8(1), 63-76. doi: [10.5209/RLOG.59530](https://doi.org/10.5209/RLOG.59530)
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11, 592-598. doi: [10.1002/ana.410110607](https://doi.org/10.1002/ana.410110607)
- Mesulam, M., Grossman, M., Hillis, A., Kertesz, A., & Weintraub, S. (2003). The core of the Halo of Primary Progressive Aphasia and Semantic Dementia. *Annals of Neurology*, 54, 11-14. doi: [10.1002/ana.10569](https://doi.org/10.1002/ana.10569)
- Mesulam, M., Rogalski, E., Wieneke, C., Hurley, R., Geula, C., Bigio, E., et al. (2014). Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nature Reviews Neurology*, 10, 554-559. doi: [10.1038/nrneurol.2014.159](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.159)
- Mesulam M., Wieneke C., Thompson C., Rogalski E., & Weintraub S. (2012). Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*, 135(5), 1537-1553. doi: [10.1093/brain/aws080](https://doi.org/10.1093/brain/aws080)
- Montembeault, M., Brambati, S. M., Gorno-Tempini, M. L., & Migliaccio, R. (2018). Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Frontiers in neurology*, 9. doi: [10.3389/fneur.2018.00692](https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00692)
- Noble, K., Glosser, G., & Grossman, M. (2000). Oral Reading in Dementia. *Brain and Language*, 74, 48-69. doi: [10.1006/brln.2000.2330](https://doi.org/10.1006/brln.2000.2330)
- Papagno, C., Capasso, R., & Miceli, G. (2009).

- Reversed concreteness effect for nouns in a subject with semantic dementia. *Neuropsychologia*, 47, 1138-1148. doi: [10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.01](https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.01)
- Patterson, K., Nestor, P. J., & Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(12), 976-987. doi: [10.1038/nrn2277](https://doi.org/10.1038/nrn2277)
- Peterson, K. A., Patel, N., Barrick, T. R., Cappa, S. F., Catricala, E., Ralph, M. L., ... & Garrard, P. (2018). Development of the standardised, multilingual Mini Linguistic State Examination (MLSE) to classify and monitor Primary Progressive Aphasia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(7), 1483. doi: [10.1016/j.jalz.2018.06.2519](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2519)
- Pick, A. (1892). Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr*, 17, 165-167.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C.P. (2013) The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers & Dementia*, 9(1), 63-75. doi: [10.1016/j.jalz.2012.11.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.007)
- Reilly, J., Cross, K., Troiani, V., & Grossman, M. (2007). Single-word semantic judgements in semantic dementia: Do phonology and grammatical class count? *Aphasiology*, 21 (6-8), 558-569. doi: [10.1016/j.bandl.2007.07.057](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2007.07.057)
- Reilly, J., Grossman, M., & McCawley, M. C. (2006). Concreteness effects in lexical processing of semantic dementia. *Brain and Language*, 99, 157-158. doi: [10.1016/j.bandl.2006.06.088](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2006.06.088)
- Riley, E. A., Barbieri, E., Weintraub, S., Mesulam, M. M., & Thompson, C. K. (2018). Semantic Typicality Effects in Primary Progressive Aphasia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 33(5), 292-300. doi:[10.1177/1533317518762443](https://doi.org/10.1177/1533317518762443)
- Rohrer, J. D., Caso, F., Mahoney, C., Henry, M., Rosen, H. J., Rabinovici, G., ... & Ridgway, G. R. (2013). Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Brain and language*, 127(2), 121-126. doi: [10.1016/j.bandl.2012.12.008](https://doi.org/10.1016/j.bandl.2012.12.008)
- Rohrer, J. D., Ridgway, G. R., Crutch, S. J., Hailstone, J., Goll, J. C., Clarkson, M. J., ... & Warrington, E. K. (2010). Progressive logopenic/phonological aphasia: erosion of the language network. *Neuroimage*, 49(1), 984-993. doi: [10.1016/j.neuroimage.2009.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.002)
- 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. doi: [10.1080/02687038.2014.931563](https://doi.org/10.1080/02687038.2014.931563)
- Savage, S., Hsieh, S., Leslie, F., Foxe, D., Piguet, O., & Hodges, J. (2013). Distinguishing subtypes in primary progressive aphasia: application

- of the Sydney language battery. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 35, 208–18. doi: [10.1159/000346389](https://doi.org/10.1159/000346389)
- Sebastian, R., Thompson, C. B., Wang, N. Y., Wright, A., Meyer, A., Friedman, R. B., ... & Tippett, D. C. (2018). Patterns of decline in naming and semantic knowledge in primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 32(9), 1010-1030. doi: [10.1080/02687038.2018.1490388](https://doi.org/10.1080/02687038.2018.1490388)
- Sérioux, P. (1893). On a case of pure verbal deafness. *Revue Medicale*, 13, 733-750.
- Snowden, J., Goulding, P., & Nearly, D. (1989). Semantic Dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.
- Snowden, J. S., Thompson, J. C., & Neary, D. (2004). Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain*, 127(4), 860-872. doi: [10.1093/brain/awh099](https://doi.org/10.1093/brain/awh099)
- Soriano, F. & Martínez Cuitiño, M. (2017). Evaluación de afasias progresivas: Adaptación de la SydBat al español rioplatense. *Psiencia*, 9(2), Número Especial (CLACIP 2016), 50-51. doi: [10.5872/psiencia/9.104](https://doi.org/10.5872/psiencia/9.104)
- Spinelli, E. G., Mandelli, M. L., Miller, Z. A., Santos-Santos, M. A., Wilson, S. M., Agosta, F., ... & Henry, M. L. (2017). Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Annals of neurology*, 81(3), 430-443.
- Swanson, S.J., Pillay, S. B., Elverman, K. H., & Umfleet, L. G. (2019). Primary Progressive Aphasia. In: L. D. Ravdin, H. L. Katzen (eds.). *Handbook on the Neuropsychology of Aging and Dementia*, 489-501. Cham: Springer. doi: [10.1007/978-3-319-93497-6_31](https://doi.org/10.1007/978-3-319-93497-6_31)
- Tee, B. L. & Gorno-Tempini, M. L. (2019). Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease. *Current opinion in neurology*, 32(2), 255-265. doi: [10.1097/WCO.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000673)
- Thompson, C. K., Cho, S., Hsu, C. J., Wieneke, C., Rademaker, A., Weitner, B. B., ... & Weintraub, S. (2012). Dissociations between fluency and agrammatism in primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 26(1), 20-43. doi: [10.1080/02687038.2011.584691](https://doi.org/10.1080/02687038.2011.584691)
- Thompson, C. K., Lukic, S., King, M. C., Mesulam, M. M., & Weintraub, S. (2012). Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. *Aphasiology*, 26(5), 632-655. doi: [10.1080/02687038.2012.676852](https://doi.org/10.1080/02687038.2012.676852)
- Thompson, C. K. & Mack, J. E. (2014). Grammatical impairments in PPA. *Aphasiology*, 28(8-9), 1018-1037. doi: [10.1080/02687038.2014.912744](https://doi.org/10.1080/02687038.2014.912744)
- Vivas, L., Martínez Cuitiño, M., & Manóiloff, L. (2018). Local Psycholinguistic Considerations in Neuropsychological Assessment: the Argentine Spanish Experience. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 14(7), 920. doi: [10.1016/j.jalz.2018.06.1191](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1191)
- Wilson, S. M., Henry, M. L., Besbris, M., Ogar, J. M., Dronkers, N. F.,

- Jarrold, W., ... & Gorno-Tempini, M. L. (2010). Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain*, *133*(7), 2069-2088. doi: [10.1093/brain/awq129](https://doi.org/10.1093/brain/awq129)
- Win, K. T., Pluta, J., Yushkevich, P., Irwin, D. J., McMillan, C. T., Rascovsky, K., ... & Grossman, M. (2017). Neural correlates of verbal episodic memory and lexical retrieval in logopenic variant primary progressive aphasia. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 330. doi: [10.3389/fnins.2017.00330](https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00330)
- Woollams, A. M. (2012). Apples are not the only fruit: the effects of concept typicality on semantic representation in the anterior temporal lobe. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 1-9. doi: [10.3389/fnhum.2012.00085](https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00085)
- Woollams, A. M., Ralph, M. A. L., Plaut, D. C., & Patterson, K. (2007). SD-squared: on the association between semantic dementia and surface dyslexia. *Psychological review*, *114*(2), 316. doi: [10.1037/0033-295X.114.2.316](https://doi.org/10.1037/0033-295X.114.2.316)
- Yi, H. A., Moore, P., & Grossman, M. (2007). Reversal of the concreteness effect for verbs in patients with semantic dementia. *Neuropsychology*, *21*(1), 9-19. doi: [10.1037/0894-4105.21.1.9](https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.1.9)
- Zamora, D., Steeb, B., Borovinsky, G., Canga, M., Pontello, N., Ferrari, J., Manes, F., & Martínez-Cuitiño, M. (2018). *A Spanish version of the Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) for assessing Primary Progressive Aphasia's variants*. Póster presentado en Alzheimer's Association International Conference (AAIC Satellite Symposium), CABA, Argentina.