

# Afasia progresiva primaria. Reporte de caso

Ruiz Sandoval JL,<sup>1</sup> Romero-Vargas S,<sup>1</sup> García Navarro V,<sup>1</sup> Villaseñor-Cabrera T,<sup>1</sup> González-Garrido AA,<sup>1</sup> González-Cornejo S.<sup>1</sup>

## RESUMEN

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome demencial atípico caracterizado por disolución progresiva del lenguaje en ausencia de alteraciones de memoria relevantes en los primeros años de la enfermedad. A dos décadas de su descripción original, la APP es diagnóstico casi exclusivo de profesionales del área cognoscitiva, neuropsicológica y del lenguaje. La información generada es restringida a revistas especializadas haciendo de esta entidad una excepción en la práctica diaria de la neurología clínica. Nosotros reportamos un paciente con este diagnóstico y revisamos los aspectos más importantes del síndrome.

**Palabras clave:** afasia, demencia, demencia focal, lenguaje.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 163-167

Primary progressive aphasia. Case report

## ABSTRACT

Primary progressive aphasia (PPA) is an atypical demential syndrome characterized by progressive dissolution of language without memory disturbances in the first years of the disease. Since its original description two decades ago, PPA is an exclusive diagnosis for professional that study the cognitive, neuropsychology and language areas. Information is restricted to highly specialized journals making this diagnosis an exception in the daily practice of the clinical neurology. This is a review of the most important aspects of the syndrome, with the report of a case.

**Key words:** aphasia, dementia, focal dementia, language.

Rev Mex Neuroci 2004; 5(2): 163-137

## INTRODUCCIÓN

La APP o síndrome de Mesulam es un trastorno neurológico de aparición y curso gradual considerado prototipo de las demencias "focales", así como de los síndromes de atrofia cortical focal.<sup>1</sup> La APP se caracteriza por un deterioro progresivo del lenguaje con preservación relativa del resto de las funciones cognitivas durante por lo menos los primeros dos años. Al cabo del tiempo (hasta de 10 a 14 años), la APP evoluciona al deterioro global que-

dando definidos entonces los síndromes demenciales clásicos.

Desde la descripción original hecha por Marsel Mesulam en 1982,<sup>2</sup> existen a la fecha reportados alrededor de 370 casos (20 pacientes por año), la mayoría de ellos publicados en revistas especializadas, siendo ésta la principal razón del relativo desconocimiento en el campo de la neurología clínica y áreas afines (Apéndice).

Otras causas para el subdiagnóstico son la confusión que genera la relativa integridad de los estudios de imagen al inicio. Es probable que estos pacientes sean catalogados en el peor de los casos como "psiquiátricos" y en el mejor como "confusos" o "dementiados". Esta última aseveración se origina de la elaboración del diagnóstico en la práctica corriente que tiene el médico no neurólogo para con los pacientes con afasia sin otra focalización elocuente (afasia de Broca sin hemiparesia, afasia nominal, afasia sensitiva de Wernicke y afasia transcortical sensitiva).

El objetivo de este trabajo es discutir el caso de un paciente del sexo masculino de 43 años con presentación y evolución clínica compatible con el diagnóstico de APP, amén de destacar aspectos claves para el diagnóstico.

1. Servicio de Neurología y Neurocirugía del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, OPD, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia: Dr. José Luis Ruiz Sandoval  
Servicio de Neurología y Neurocirugía.  
Antiguo Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", OPD.  
Universidad de Guadalajara.  
Teléfono: (33) 3 613-4016  
Fax: (33) 3 614-11-21  
Hospital 278, Col. El Retiro  
Torre de Especialidades. 8vo. piso.  
Guadalajara, Jalisco, C.P. 44280  
México.  
Correo electrónico: jorusan@mexis.com

## REPORTE DE CASO

Masculino diestro de 43 años de edad con antecedente de herida por proyectil de arma de fuego seis años previos (disparo accidental con rifle de postas sobre cigoma derecho) sin repercusiones posteriores. Fue ingresado a nuestro servicio por deterioro progresivo para la comunicación de dos años de evolución referida por familiares como dificultad para "expresar frases o palabras y titubeo al nombrar objetos" asociado a perplejidad y ansiedad. Por esta razón se habían practicado tres tomografías de cráneo reportadas como normales.

El resto de la historia fue negativa para procesos neuroinfecciosos, parasitarios o de focalización neurológica. Hasta ese momento el paciente era independiente para el desempeño del resto de actividades de la vida diaria, laborando además dentro de su comunidad como jornalero en forma habitual.

A su ingreso la exploración física fue irrelevante. A la exploración neurológica sólo fue evidente la presencia de afasia motora no fluente, anomia y dificultad para la repetición. No existía evidencia de otros datos de focalización motora, sensitiva o campimétrica.

Con la sospecha de una probable APP se aplicó la Western Aphasia Battery (WAB) y la versión española de la Psycholinguistic Assessment of Lenguaje Processing in Aphasia (PALPA), integrándose el diagnóstico de afasia de conducción.

Los estudios de laboratorio fueron normales incluyendo líquido cefalorraquídeo. Los estudios de tomografía, resonancia magnética y angiografía cerebrales fueron normales (Figuras 1 y 2). Dos elec-

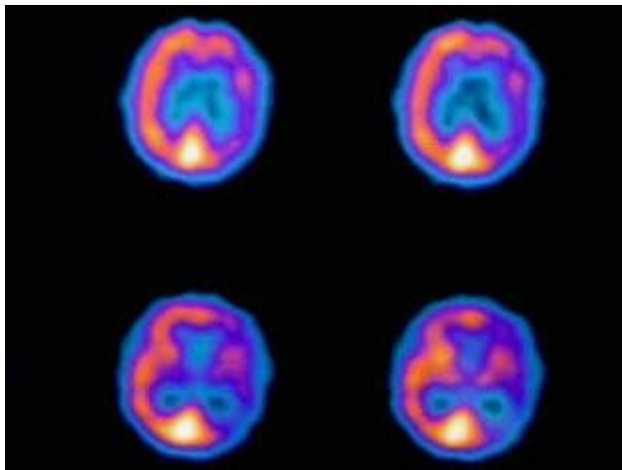
troencefalogramas fueron anormales por bajo voltaje generalizado sin datos paroxísticos ni asimetrías. A la mitad del internamiento se realizó estudio de SPECT cerebral (Single Photon Emission Computed Tomography) mostrando marcada hipoperfusión fronto-temporal izquierda (Figura 3). El paciente fue dado de alta con diagnóstico de APP, siendo tratado con piracetam 2,400 mg/día, alcanzando a la fecha un seguimiento de 16 meses sin mostrar mayor deterioro del lenguaje ni del resto de funciones cognitivas.

## DISCUSIÓN

Como en nuestro caso, los pacientes con APP suelen iniciar con dificultades para "encontrar palabras", "nombrar objetos" (anomia), "deletrear palabras", seguido de dificultad para la estructuración gramatical (sintaxis o agramatismos a la escritura) y comprensión (semántica) del lenguaje.<sup>2</sup> El lenguaje en la APP puede o no ser fluido. La memoria, procesamiento visuo-espacial y personalidad permanecen intactos sólo hasta etapas avanzadas de la enfermedad, lo cual ayuda a diferenciarla de la demencia del lóbulo frontal y de las formas típicas de enfermedad de Alzheimer.<sup>2,5</sup> El diagnóstico de APP es más probable aún si la evolución de estos déficits es mayor a dos años y si los estudios de imagen convencionales son normales. Debe existir además independencia en las actividades de vida diaria, conducta apropiada y mínima repercusión en el ámbito familiar o social del déficit.<sup>4,5</sup> La tabla 1 resume los criterios para APP adaptados por el propio Mesulam.<sup>5</sup>



**Figuras 1 y 2.** Tomografía simple de cráneo y angiografía carotídea izquierda de características normales.



**Figura 3.** SPECT cerebral evidenciando marcada hipoperfusión frontotemporal y parietal izquierda.

Otros autores como Mesulam coinciden en que las alteraciones del lenguaje más tempranas en la APP son la anomia, alteraciones para la expresión, fluidez reducida y déficit en el lenguaje espontáneo, sugiriendo un predominio por las porciones anteriores del lóbulo frontal.<sup>6,7</sup>

Por otra parte, la APP es considerada además como la manifestación inicial de un espectro de enfermedades degenerativas "clásicas" como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, demencia con cuerpos de Lewy y degeneración gangliónica córtico-basal, además de otras menos conocidas y llamadas en general "complejo de Pick", el cual incluye a la demencia fronto-temporal, manifestaciones extrapiramidales y apraxia similares a la degeneración gangliónica corticobasal y a enfermedades de motoneurona con demencia<sup>8,9,10</sup> (Tabla 2).

En estudios moleculares, los pacientes con APP muestran una frecuencia del alelo APO-E igual a

**Tabla 1**  
**Criterios diagnósticos para afasia progresiva primaria<sup>5</sup>**

1. Inicio insidioso y evolución progresiva con deterioro del lenguaje manifestado por fallas al encontrar palabras, nombrar objetos, sintaxis o comprensión evidenciadas durante la conversación o al ser evaluadas por pruebas neuropsicológicas estandarizadas.
2. Las limitaciones en las actividades de la vida diaria son atribuidas al trastorno del lenguaje, el cual tiene al menos dos años de evolución.
3. Lenguaje normal previo (excepto dislexia).
4. Ausencia de apatía, desinhibición, pérdida de memoria para hechos recientes, trastorno en tareas visuo-espaciales y déficits sensitivos o motores a la exploración en los últimos dos años. Ausencia de datos que cumplan criterios para otros tipos de demencia.
5. Puede existir acalculia, apraxia ideomotora, perseveración o dificultades para el copiado en el curso de la enfermedad, pero no trastornos importantes en actividades visuoespaciales o de conducta que interfieran con actividades de la vida diaria.
6. El deterioro de otras funciones mentales ocurre después de los dos años, aunque el deterioro del lenguaje es prominente.
7. Deben excluirse otras causas de afasia (infarto, tumor, etc.).

**Tabla 2**  
**Complejo de Pick<sup>8-10</sup>**

1. Síndromes apráxico motores.
2. Afasia progresiva primaria aislada (¿Alzheimer focal?).
3. Afasia progresiva primaria "secundaria"
  - a) Demencia frontotemporal:
    - Degeneración gangliónica córtico-basal.
    - Demencia con cuerpos de Pick.
  - b) Demencia con ITSNU o demencia/motoneurona (inclusiones negativas a tau y sinucleína ubicuitina).
  - c) Demencia con cuerpos de inclusión basófilos.
  - d) Demencia con histopatología inespecífica.
  - e) Otras tautopatías (ligadas al cromosoma 17).

la de la población general y menor a los del Alzheimer, en donde la APO-E es factor de riesgo.<sup>11</sup> Estos hallazgos apoyan la tesis de que la APP es una entidad independiente de la enfermedad de Alzheimer.

Los estudios de imagen en la APP suelen ser normales en los primeros años del padecimiento. En fases más avanzadas se ha reportado por TAC e IRM atrofia perisilviana y frontotemporal izquierda. Los estudios funcionales con SPECT y PET (tomografía por emisión de positrones) muestran cómo en nuestro paciente existe una marcada hipoperfusión frontotemporal en el hemisferio dominante. Conforme la enfermedad progresa este déficit se observa en todo el hemisferio y posteriormente en el contralateral.<sup>12,13</sup>

Mediante resonancia magnética funcional (f-IRM) y morfometría se ha detectado prolongación en los tiempos de reacción, activación de giro fusiforme, precentral e intraparietal, así como menor sustancia gris en el giro temporal superior y parietal inferior.<sup>12,13</sup>

El diagnóstico premortem es suficiente ajustándose a los criterios propuestos por Mesulam junto a los hallazgos focales en estudios de neuroimagen funcional, como lo fue el SPECT en nuestro paciente. Las indicaciones para biopsia no se justifican a menos que se sospeche de enfermedad de Creutzfeldt Jacob o encefalitis crónica focal.

El aspecto macroscópico posmortem evidencia atrofia pronunciada del lóbulo frontal, área perisilviana y corteza temporal del hemisferio izquierdo. Al estudio microscópico es notable la pérdida neuronal, existencia de cuerpos de Pick, inclusiones ubiquitina positivas, cambios espongiiformes, acromasia, gliosis, neurofilamentos proteicos fosforilados, inclusiones gliales o neuronales y proteína tau.<sup>9,14</sup>

Estos hallazgos son inespecíficos, aunque diferentes a los de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, la inervación colinérgica se encuentra conservada en los pacientes con APP.<sup>15</sup>

El diagnóstico diferencial de la APP incluye a las demencias clásicas y a las del complejo de Pick, así como a la encefalitis de Rasmussen de inicio tardío (epilepsia parcial continua), otras formas de encefalitis focales y el status epiléptico no convulsivo (disfásico).<sup>8,9,16</sup>

El tratamiento farmacológico de la APP es pobre. El uso de piracetam ha sido empírico en nuestro caso. El uso de colinomiméticos ha sido de utilidad en otras afasias crónicas y la demencia de Alzheimer, sin embargo, la naturaleza de la APP limita su recomendación.<sup>17</sup> El apoyo por terapeutas del lenguaje y fonoatras mejora la calidad de vida.

## CONCLUSIONES

En tanto los avances en neurociencias precisen si la APP es una entidad clínico-patológica y genético-molecular independiente, o bien, si se trata de una demencia focal y a su vez heráldica de numerosos trastornos demenciales típicos o atípicos debemos estar atentos a este diferencial en la práctica neurológica diaria y hacer seguimiento de los mismos.

## REFERENCIAS

1. Black SE. Focal cortical atrophy syndromes. *Brain Lang* 1996; 31: 188-229.
2. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-8.
3. Westbury C, Bub D. Primary progressive aphasia. A review of 112 cases. *Brain Lang* 1997; 60: 381-406.
4. Mesulam M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49: 425-32.
5. Mesulam MM. Primary progressive aphasia —A language—based dementia. *N Engl J Med* 2003; 349: 1535-42.
6. Sonty SP, Mesulam MM, Thompson CK, Johnson NA, Weintraub S, et al. Primary progressive aphasia: PPA and the language network. *Ann Neurol* 2003; 53: 35-49.
7. Karbe H, Kertesz A, Polk M. Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 1993; 50: 193-201.
8. Kertesz, Muñoz DG. Primary progressive aphasia. *Clin Neurosci* 1997; 4: 95-102.
9. Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, Muñoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44: 2061-72.
10. Neary D, Snowden JS, Mann DMA. Classification and description of frontotemporal dementias. *Ann NY Acad Sci* 2000; 920: 46-51.
11. Mesulam MM, Johnson N, Grujic Z, Weintraub S. Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia. *Neurology* 1997; 49: 51-5.
12. Delecluse F, Andersen AR, Waldemar G, Thomsen AM, Kjaer L, Lassen NA, Postiglione A. Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia. Case report, using 133xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropyleneamine oxime and single photon emission computerized tomography. *Brain* 1990; 113: 1395-404.
13. Sinnatambay R, Antoun NA, Freer CE, Miles KA, Hodges JR. Neuroradiological findings in primary progressive aphasia: CT MRI and cerebral perfusion SPECT. *Neuroradiology* 1996; 38: 232-8.
14. Neary D, Snowden JS, Mann DM. Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1122-5.
15. Mehler MF, Horoupian DS, Davies P, Dickson DW. Reduced somatostatin-like immunoreactivity in cerebral cortex in nonfamilial dysphasic dementia. *Neurology* 1987; 37: 1448-53.
16. Jagust WJ, Davies P, Tiller-Borcich JK, Reed BR. Focal Alzheimer's disease. *Neurology* 1990; 40: 14-19.
17. Berthier ML, Hinojosa J, Martin MC, Fernández I. Open-label study of donepezil in chronic poststroke aphasia. *Neurology* 2003; 60: 1218-19.

## APÉNDICE

Wechsler, et al., 1982; Pogacar y Williams, 1984; Holland, McBurney, Mossy y Reinmuth, 1985; Shuttleworth, Yates y Paltan-Ortiz, 1985; Caplan y Richardson, 1986; Chawluk, 1986; Kirshner, Tandirag, Thurman y Whetsell, 1987; Mehler, Horoupian, Davies y Dickson, 1987; Poeck y Luzzatti, 1988; De Oliveira, Castro y Bittencourt, 1989; Goulding, et al., 1989; Salmon, et al., 1989; Sapin, Anderson y Pulasiki, 1989; Mandell, Alexander y Carpenter, 1989; Delecluse, et al., 1990; Kempler, et al., 1990; Graff-Radford, et al., 1990; Green et al., 1990; Kobayashi, Kurashi y Gyoubu, 1990; Weintraub, Rubin y Mesulam, 1990; Tyrrell, Warrington, Frackowiak y Rossor, 1990; Yamamoto, et al., 1990; Croisile, et al., 1991; Feher, Doody, Whitehead y Pirozzolo 1991; Scheltens et al., 1991; Lippa, Cohen, Smith y Drachman, 1991; McDaniel, Wagner y Greenspan, 1991; Mendez y Zander, 1991; Béland y Ska, 1992; Sinfioriani, Mauri, Sances y Martelli, 1992; Lee y Kramer, 1992; Mann, et al. 1992; Hodges, Patterson, Oxbury y Funnell, 1992; Patterson y Hodges, 1992; Broussoille, Tommasi, Mauguier y Chazot, 1992; Snowden, et al., 1992; Chiacchio, Grossi, Stanzione y Trojano, 1993; Knopman, 1993; Karbe, Kertesz y Polk, 1993; Deruaz, Assal y Peter-Favre, 1993; Neary, Snowden y Mann, 1993a, 1993b; Habib, Pelletier y Khalil, 1993; Parkin, 1993; Snowden y Neary, 1993; Arima, et al., 1994; Fuh, Liao, Wang y Lin, 1994; Kirk y Ang,

1994; Scheltens, Ravid y Kamphorst, 1994; Kertesz, Hudson, Mackenzie y Muñoz, 1994; Wojcieszek, et al., 1994; Kesler, Artzy, Yaretzky y Kott, 1995; Sakurai, et al., 1996; Mazzoni, Orsuzzi y Giraldi, 1996; Sakurai, et al., 1996; Sinnatamby, et al., 1996; Schneider, Thompson y Luring, 1996; Harasty, et al., 1996; Turner, et al., 1996; Kerstes y Muñoz, 1996; Kertesz, 1996; Kinoshita, et al., 1996; Ikeda, et al., 1996; Kertesz y Muñoz, 1997; Watt, Jokel y Behrmann, 1997; Thompson, et al., 1997; Engel y Fleming, 1997; Mesulam, Johnson, Grujic y Weintraub, 1997; Westbury y Bub, 1997; Andersen, et al., 1997; Ackerman, Scharf, Hertrich y Daum, 1997; Subsol, et al., 1997; Beland y Paradis, 1997; Southwood y Chatterjee, 1998; Schwartz, DeBleser, Poeck y Weis, 1998; Molina, et al., 1998; Kertesz, 1998; Rogers y Alarcón, 1998; Murray, 1998; Garrard y Hodges, 1999; Kertesz, Davidson y Muñoz, 1999; Negy, Jelencsik y Szirmai, 1999; Dowhaniuk, et al., 1999; Ukita, Abe y Yamada, 1999; Zakzanis, 1999; Hachisuka, et al., 1999; Didic, Felician, Ceccaldi y Poncet, 1999; Croot, Patterson y Hodges, 1999; Kerstes y Orange, 2000; San Pedro, et al., 2000; Dowhaniuk, Dixon Roy y Black, 2000; Fukui y Kertesz, 2000; Galante, Tralli, Zuffi y Avanzi, 2000; Nestor y Hodges, 2000; Kramer y Miller, 2000; Rogers, King y Alarcón, 2000; Kremin, et al., 2001; Louis, et al., 2001; Masullo, et al., 2001; Pagnano y Capitani, 2001; Mesulam, 2001; Mimura et al., 2001; Jauss, et al., 2001; Rosen, et al., 2002.

