

ASPECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES DE LAS AFASIAS PROGRESIVAS DEGENERATIVAS

CLINICAL AND MOLECULAR ASPECTS OF PROGRESSIVE DEGENERATIVE APHASIAS

Juan J. Zarranz

Catedrático Emérito. Departamento de Neurociencias. Universidad del País Vasco (Lejona, Vizcaya).
Instituto Biocruces. Hospital de Cruces (Baracaldo, Vizcaya)

Palabras clave:

Afasia;
Afasia progresiva;
Neurodegeneración;
Tau;
TDP43;
Alzheimer.

Keywords:

Aphasia;
Progressive aphasia;
Neurodegeneration;
Tau;
TDP43;
Alzheimer.

Resumen

El debate entre la equipotencialidad o la especialización de la corteza cerebral como sustrato de las funciones neurológicas superiores se prolongó hasta la segunda mitad del siglo XIX. Las observaciones clásicas de Broca, Wernicke y otros autores demostrando las alteraciones del lenguaje por lesiones focales corticales fueron decisivas para zanjar el problema y dieron lugar a una corriente *localizacionista*, similar a la de los frenólogos, pero no de base especulativa sino neuropatológica. Esa visión de la corteza cerebral como un mosaico de áreas especializadas autónomas, se ha visto superada y complementada por la moderna neurociencia que sustenta las funciones cerebrales en un modelo anatómo-funcional en red, con áreas o nodos más o menos específicos, corticales y subcorticales.

Otros autores clásicos como Pick ya señalaron que la afasia podía ser, además de una consecuencia de las lesiones focales vasculares, un síntoma precoz de las enfermedades degenerativas. Mesulam más modernamente, recuperó esa idea y acuñó el concepto de afasia progresiva primaria. Más adelante se ha demostrado que la afasia progresiva primaria o degenerativa es un proceso heterogéneo tanto clínicamente con al menos tres variedades, no fluida, semántica y logopélica, como patológicamente y en su sustrato molecular que incluye, en la actualidad, la patología tau, TDP43 y Alzheimer. Existe una correlación imperfecta entre la variedad clínica de afasia, la localización preferente de la neurodegeneración, la histología y la patología molecular. Las nuevas técnicas de neuroimagen molecular (PET-amiloide, PET-tau) y otros marcadores pueden ayudar a perfeccionar la correlación clínico-patológica y contribuir a comprender mejor las razones de esa vulnerabilidad selectiva de unas u otras áreas cerebrales implicadas en la anatomía fisiología del lenguaje.

Abstract

The debate between equipotentiality or specialization of the cerebral cortex as a substrate for higher neurological functions lasted until the second half of the 19th century. The classic observations of Broca, Wernicke and other authors demonstrating the language alterations due to cortical focal lesions were decisive in solving the problem and gave rise to a localization current, similar to that of the phrenologists, but not speculative but neuropathologically based. This vision of the cerebral cortex as a mosaic of autonomous specialized areas has been superseded and complemented by modern neuroscience that supports brain functions in a networked anatomical-functional model, with more or less specific areas or nodes, cortical and subcortical.

Other classic authors such as Pick have already pointed out that aphasia could be, in addition to a consequence of focal vascular lesions, an early symptom of degenerative diseases. Mesulam more modernly, retrieved that idea and coined the concept of primary progressive aphasia. Later, it has been shown that primary or degenerative progressive aphasia is a heterogeneous process both clinically with at least three varieties, non-fluid, semantic and logopenic, and pathologically and in its molecular substrate, which currently includes tau pathology, TDP43, and Alzheimer. There is an imperfect correlation between the clinical variety of aphasia, the preferred location of neurodegeneration, histology, and molecular pathology. The new molecular neuroimaging techniques (amyloid-PET, PET-tau) and other markers can help to refine the clinical-pathological correlation and help to better understand the reasons for this selective vulnerability of one or other brain areas involved in the anatomy physiology of language.

Autor para la correspondencia

Juan J. Zarranz
Real Academia Nacional de Medicina de España
C/ Arrieta, 12 · 28013 Madrid
Tlf.: +34 91 159 47 34 | E-Mail: secretaria@ranm.es

XV Curso de fundamentos moleculares de la Medicina
ASPECTOS CLÍNICOS Y MOLECULARES DE LAS AFASIAS PROGRESIVAS DEGENERATIVAS
Juan J. Zarranz

An RANM · Año 2018 · 135(02) · Supl.01 · páginas 52 a 58

INTRODUCCIÓN

Las afasias por lesiones focales (vasculares)

Pierre Paul Broca era cirujano en el Hospice de Bicêtre, asilo para hombres enfermos crónicos gemelo de la Salpêtrière para mujeres. Allí atendió a un paciente muy conocido en el hospicio por haber perdido el habla que se reducía a una sílaba “Tan” y ese era su mote. Monsieur “Tan” murió de una gangrena, Broca extrajo el cerebro e inmediatamente lo presentó en la Sociedad de Antropología de París que él mismo había creado y en la que estaban en pleno debate sobre “le prince des localisations cerebrales” (1,2). A esa primera observación pronto le siguió una segunda de “aphemie” que presentó en la Sociedad Anatómica (3). Cumplido el objetivo de demostrar el asiento de la facultad del lenguaje en una zona precisa de la corteza, que limitó a las porciones posteriores de la segunda y tercera circunvoluciones frontales izquierdas, Broca no se interesó por profundizar en la neuropatología de esos casos. Así que guardó los cerebros intactos que fueron encontrados muchos años después en el museo Dupuytren y estudiados en detalle mediante TAC y RM (4).

En claro contraste con los pacientes de Broca cuyo déficit principal era una pérdida de la expresión del lenguaje con escaso o nulo defecto de comprensión, Wernicke publicó pacientes en los que el lenguaje era fluido pero la comprensión muy deficitaria, y en los cuales la lesión asentaba en la porción posterior del lóbulo temporal (5).

Esa dicotomía entre pacientes con afasia no fluida y lesión frontotemporal anterior frente a pacientes con afasia fluida y defecto de comprensión con lesión temporal posterior quedó establecida definitivamente. Pero no sin polémica porque los epónimos de Broca y Wernicke se han aplicado indistintamente, bien a dos tipos de afasia o bien a dos áreas anatómicas o patológicas, lo cual no siempre coincide y sobre cuyas características y límites ha habido poca confusión (6). En lo que respecta a la afasia/área de Wernicke, la idea tradicional de que la lesión asienta en la porción posterior del lóbulo temporal y que su defecto principal es la pérdida de la comprensión, colisiona con los estudios modernos en los que se demuestra que la lesión en el área de Wernicke clásica sólo produce logopenia y que la pérdida de la comprensión requiere lesiones más extensas temporales anteriores (7).

Sin anular algunas de las conclusiones de las observaciones clásicas, la tendencia actual es a considerar que el modelo de las afasias que de ellas deriva está superado, que el lenguaje está soportado por redes neuronales corticales y subcorticales ampliamente distribuidas y que las afasias se deben describir bajo nuevas perspectivas (8,9). De manera resumida, Mesulam concluye que las redes del lenguaje están a uno y otro lado de la cisura de Silvio con dos *corrientes* o componentes; el componente dorsal que incluye el área de Broca y el giro frontal inferior, está relativamente especializado en la codificación fonológica, la fluidez y la estructura gramatical; mientras que el componente ventral está más especializado en las asociaciones léxico-semánticas que relacionan las palabras con su significado. Pero estas distinciones en la anatomía funcional están lejos de ser absolutas y la interacción entre ambas corrientes es esencial (10).

Las afasias por lesiones degenerativas

Arnold Pick fue un adelantado de la moderna neuropsicología al demostrar que las demencias no se debían a un declinar global e inespecífico de la corteza cerebral como proponían algunos holistas, sino que tenían rasgos clínicos focales atribuibles a la degeneración inicial y preferente de determinadas áreas cerebrales y resaltó entre ellos las alteraciones del lenguaje (11). La propuesta era que las alteraciones del lenguaje se podían correlacionar con una atrofia focal o lobar. Pick no hizo ninguna aportación neuropatológica. Fue Alzheimer quien en casos de atrofia lobar describió las neuronas globosas acromáticas y las inclusiones en forma de bolas argirófilas que han pasado, curiosamente, a la historia como “células y cuerpos de Pick” respectivamente. Onari y Spatz combinando el concepto de atrofia lobar, las lesiones histológicas y la clínica crearon la enfermedad de Pick que ha llegado a nuestros días como el ejemplo clásico de las modernas demencias frontotemporales.

La propuesta de Pick de que un proceso degenerativo puede comenzar de una manera focal por afasia de lenta evolución sin demencia global fue renovada por Mesulam (12) quien acuñó el término de afasia progresiva primaria (APP) sin prejuzgar su neuropatología, y que ha elaborado después extensamente (13,14).

LA AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA Y LOS CRITERIOS FUNDAMENTALES PARA SU DIAGNÓSTICO

La propuesta de Mesulam tuvo una gran audiencia pues contrariamente a lo que se creía por entonces, pronto se observó que la afasia como síntoma de comienzo de un proceso degenerativo neurológico es frecuente. Además, se estableció en seguida que la afasia podía ser no sólo “no fluida” como en los casos originales de Mesulam sino con otras características.

Del acuerdo entre expertos (15) se ha concluido en que los criterios fundamentales para el diagnóstico de APP son los siguientes:

1. Alteración gradual del lenguaje
 - Pausas para encontrar la palabra
 - Palabras de relleno (con poco significado)
 - Frases pobres y agramaticales
 - Incapacidad para nombrar las partes de los objetos
 - Dificultad para repetir frases
 - Dificultad para comprender las palabras
 - Errores al deletrear las palabras
 - La disartria o la apraxia del habla no sirven para cumplir este criterio
2. Etiología degenerativa confirmada (o probable por exclusión de otras causas)

3. Importancia desproporcionada de la afasia sobre otros trastornos al menos durante 1-2 años
- Memoria episódica, funciones visoespaciales, funciones ejecutivas, reconocimiento objetos y caras, comportamiento, actividades motoras de la vida diaria o en pruebas no verbales

Así mismo, los expertos han establecido unos criterios de consenso para el diagnóstico de las variedades actualmente reconocidas dentro de las APP, afasia agramatical, afasia logopéunica, afasia semántica y afasia mixta, e incluso las pruebas para definir cada una de ellas (15)

LAS APP ABREN VARIOS FRENTES

- a. Revisar las bases anatómicas de los defectos del lenguaje
 - b. Establecer sus bases moleculares
 - c. Definir las relaciones entre los tipos de APP y la patología molecular en la autopsia
 - d. Plantear las mismas relaciones con la neuroimagen molecular
 - e. Intentar comprender la relación entre la vulnerabilidad selectiva y la patología molecular (la teoría priónica)
- a. Revisar las bases anatómicas de los defectos del lenguaje**

Una vez definidos los subtipos clínicos de APP los intentos de correlación con la imagen estructural han sido muy numerosos y básicamente concordantes (16). La variante de afasia no fluida o agramatical se relaciona con una atrofia muy asimétrica, de predominio izquierdo, y de asiento preferente en la región frontal inferior, insula y circunvolución temporal antero-superior (fig. 1).

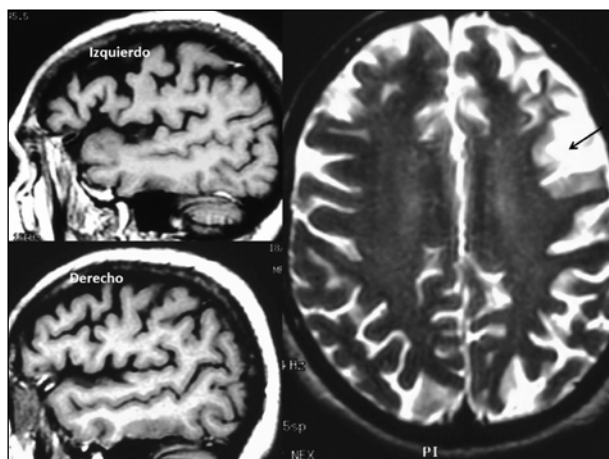


Figura 1. Afasia no fluida o agramatical. En la RM se aprecia una marcada atrofia de la porción anterior del hemisferio izquierdo, de las circunvoluciones frontales y de la temporal superior alrededor del opérculo

La variante de afasia semántica también se relaciona con una atrofia asimétrica de predominio izquierdo pero que interesa más a la porción anterior y media del lóbulo temporal (fig. 2). Por su parte, la afasia logopéunica cursa con atrofia predominante en la unión tèmpero-parietal (circunvolución temporal posterior y parietal inferior) también de predominio izquierdo pero, a veces, con escasa asimetría (fig. 3). Estas correlaciones básicas también se han encontrado en los estudios con neuroimagen funcional, sea mediante SPECT-HMPAO o mediante PET-FDG (17,18) que pueden ser informativas cuando todavía la imagen estructural es normal (fig. 4).

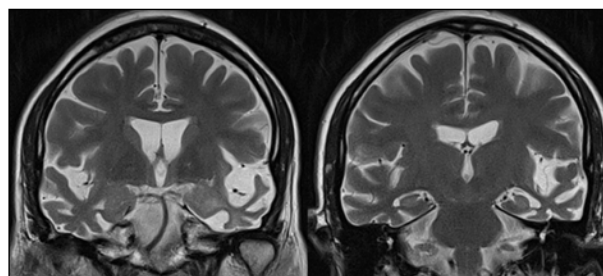


Figura 2. Afasia de tipo semántico. Atrofia bitemporal marcadamente asimétrica, de predominio anterior izquierdo

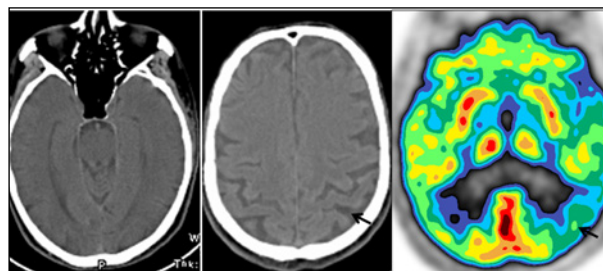


Figura 3. Afasia de tipo logopéunica. En la TAC la parte anterior de los lóbulos temporales que se aprecia una moderada dilatación de los surcos temporo-parietales con ligero predominio izquierdo. La misma asimetría se aprecia en la SPECT-HMPAO que detecta una hipoperfusión tèmporoparietal de predominio izquierdo (que se extiende a los ganglios basales y tálamo)

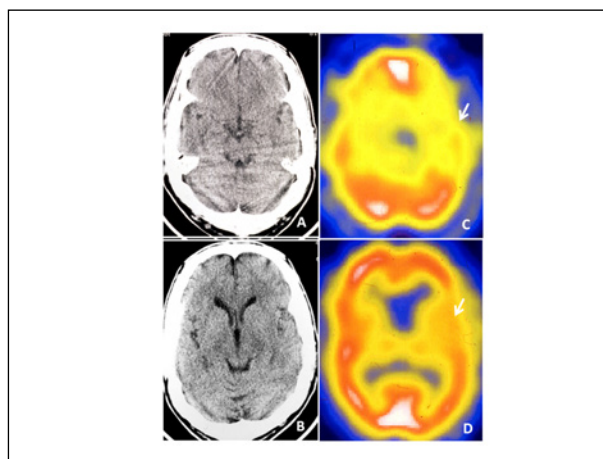


Figura 4. Afasia no fluida o agramatical. En A y B la TAC es normal. Sin embargo en C y D la SPECT-HMPAO detecta una hipoperfusión frontotemporal izquierda.

Las APP son en parte coincidentes en sus características clínicas y bases anatómicas con las afasias debidas a ictus, pero también divergen en muchos detalles (19). Un hecho fundamental es su diferente historia natural. Las afasias por ictus tienen un comienzo agudo con un máximo déficit inicial que va mejorando hasta estabilizarse en un síndrome que refleja el funcionamiento de las estructuras indemnes total o parcialmente. Por el contrario en las APP la historia natural es la de un proceso degenerativo progresivo. Esto permitiría, al menos teóricamente, que en los pacientes estudiados muy precozmente de manera prospectiva con las técnicas modernas de imagen estructural y funcional, cada nuevo progreso en la clínica se pudiera correlacionar con el avance específico de la patología dando una idea más precisa de la organización de las estructuras implicadas en la fisiología del lenguaje.

b. Establecer las bases moleculares de las APP en la autopsia.

En la tabla 1 se presenta un resumen breve de las principales características clínicas de las APP y sus correlaciones anatómicas y con la patología molecular. Las APP son uno de los primeros síndromes degenerativos en los que ha quedado explícito el principio neurológico general de que la sintomatología clínica refleja el asiento anatómico de la lesión, independientemente de su naturaleza patológica o molecular. Igualmente, las bases genéticas de las APP son muy heterogéneas y se han implicado, al menos, a los siguientes genes: *PGN*, *C9ORF2*, *MAPT*, *VCP*, *CHMP28*.

Spinelli y col (20) estudiaron 69 casos autopsiados de APP. De ellos 29 casos eran de tipo semántico y

la patología principal fue TDP43 en 24. De 25 casos con afasia no fluida 22 tenían patología tau (degeneración córtico-basal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Pick). Los 11 casos con afasia logopéica tuvieron patología de tipo Alzheimer. Los 4 casos con afasia mixta tuvieron patología variada (Pick 2, Alzheimer 1, TDP 1).

Las correlaciones señaladas en la tabla 1 están lejos de ser absolutas y un número importante de casos se presentan con características atípicas que no se conforman con los esquemas sencillos. Así, por ej. Mesulam y col (21) señalaron la heterogeneidad de la enfermedad de Alzheimer en casos de APP. En ese trabajo demostraron que en 58 autopsias consecutivas, un 45% de los casos de APP tenía patología de tipo Alzheimer, en alguno de los cuales la atrofia asimétrica frontal era indistinguible de la habitual en casos de patología tau como la degeneración córtico-basal. En conjunto, los casos de enfermedad de Alzheimer que se presentaron como APP tenían algunas características peculiares como por ej. el predominio de la patología en la corteza y no en el hipocampo como es habitual, de manera que no seguían los estadios neuropatológicos de Braak tradicionales, el predominio y la precocidad de la afasia sobre la amnesia, la marcada asimetría de la patología, el comienzo en pacientes más jóvenes (<65 a.), el predominio masculino y la falta de relación con el genotipo apoE4.

c. Establecer las bases moleculares de las APP in vivo

Los avances en la cuantificación de los niveles de proteína tau total y fosforilada, y los de β -amiloide en el

Tabla 1.- Resumen de las características principales de las afasias degenerativas primarias

TIPO DE AFASIA	DATO CLINICO PRINCIPAL	DATOS ASOCIADOS	LOCALIZACIÓN LESION	PATOLOGIA MOLECULAR MAS FRECUENTE
Semántica	Pérdida significado palabras y cosas	Fluidez y fonología respetadas	Temporal anterior I>D	TDP-43
No fluida	Lenguaje poco fluido. reducido, trabajoso, agramatical	Repetición alterada Disprosodia Apraxia bucolingual	Frontal posterior y perisilviana izquierda	Taupatía (DCB)
Logopéica	Pausas en el lenguaje por pérdida de la palabra	Parafasias fonémicas y semánticas Repetición frases largas alterada	Temporal superior/posterior izquierda (bilateral)	Alzheimer

LCR, así como la moderna neuroimagen estructural o funcional y la PET con ligandos para tau y amiloide, permiten plantear la correlación entre las variedades de APP y la patología molecular “in vivo”. En esta línea son numerosos los estudios publicados aunque todavía se deben considerar preliminares en sus conclusiones, sobre todo en lo que respecta a la neuroimagen de tau.

Villarejo y col (22) aportaron su experiencia en 24 casos de APP estudiados mediante PET-amiloide y revisaron siete estudios de la literatura con un total de 224 pacientes. De acuerdo con lo esperado según los datos de la correlación clínico-patológica, la mayoría de los casos de APP semántica (41/47) en los que la patología principal es TDP43 fueron negativos para amiloide. De la misma manera en los pacientes con APP no fluida/agramatical en los que la patología más frecuente es tau, 41 de 52 casos fueron negativos para amiloide. Por el contrario 101 de 119 pacientes con afasia logopéica en los que la patología esperable es Alzheimer fueron positivos en la PET-amiloide. Los pacientes con afasia mixta o no clasificables se repartieron prácticamente el 50% entre positivos y negativos.

Santos-Santos y col (23) obtuvieron resultados similares estudiando casos de APP mediante PET-amiloide. En la afasia semántica sólo fueron positivos 4 de 28 y en la afasia no fluida 3 de 28; la autopsia de 4 de los casos positivos confirmó que los pacientes tenían una patología tipo Alzheimer como diagnóstico neuropatológico secundario. En la afasia logopéica por el contrario fueron positivos 25 de 26 y de esos los dos autopsiados tenían enfermedad de Alzheimer como diagnóstico principal.

En lo que respecta a la neuroimagen de la proteína tau, Keith y col (24) estudiaron mediante PET- [18F]AV-1451, casos de los tres tipos de APP. En 14 casos de afasia logopéica la captación seguía el patrón temporo-parietal esperable según la probable patología tipo Alzheimer. Del mismo modo en la afasia agramatical el isótopo se acumulaba en la substancia blanca prefrontal con predominio izquierdo según la probable patología tau en ese tipo de afasia. Y en la afasia semántica la captación del isótopo era de predominio temporal anteromedial mayor en el lado izquierdo.

Este resultado en el que un ligando diseñado para tau marca la probable patología TDP43 ha sido reproducido por otros autores en la APP semántica (25,26) y plantea su verdadera especificidad. Queda, por tanto, mucho progreso por hacer en la neuroimagen molecular en el campo de las afasias y de otras enfermedades neurodegenerativas.

d. La vulnerabilidad neuronal selectiva

El estudio de las APP aboca a un punto crucial en la comprensión de las enfermedades neurodegenerativas (13). En la mayoría de ellas se supone que la base primera es la patología de una o varias proteínas pero sigue siendo un misterio por qué en unos casos la patología de esas proteínas afecta más o menos selectivamente a unas poblaciones neuronales y no a otras. El siguiente enigma es el de la progresión ordenada por el cerebro de las lesiones neuronales. La capacidad de la

proteína prionica propia de las encefalopatías espongiformes transmisibles para inducir el plegamiento y la patología de la proteína normal adyacente y con ello la progresión en cascada de la enfermedad, ha dado lugar a que se haya propuesto un mecanismo similar “prion-like” para el resto de las enfermedades neurodegenerativas (27). Esta progresión ha sido extensamente documentada en el laboratorio, pero no hay pruebas definitivas de que ocurra de manera natural en las enfermedades humanas. En cualquier caso las estrategias que permitan evitar o reducir el efecto neurotóxico de los oligómeros de esas proteínas anormales pueden ser esenciales para disponer de una posibilidad terapéutica en estas enfermedades que degradan al ser humano.

Tabla 2.- Resumen de los estudios de PET-amiloide en las APP (según datos de Villarejo-Galande y col (22))

TIPO DE AFASIA	n:224 (siete estudios)	PET amiloide negativo	PET amiloide positivo
Semántica	47	41	6
No fluida/agramatical	52	41	14
Logopéica	119	18	101
Mixta o no clasificable	22	10	12

Tabla 3.- Resultado de la PET-amiloide en la APP con algunos casos autopsiados (23)

TIPO DE AFASIA	n:224	PET amiloide negativo	PET amiloide positivo
Semántica	28	24	4 (autopsia 2 Alzheimer 2°)
No fluida/agramatical	31	28	3 (autopsia 2 Alzheimer 2°)
Logopéica	26	1	25 (autopsia 2 Alzheimer 1°)
Mixta	4	1 (autopsia Pick)	3

BIBLIOGRAFÍA

1. Broca PP. Sur le principe des localisations cérébrales. Bull. Société d'Anthropologie de Paris 1861;2: 190-204
2. Broca PP. Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. Bull. Société d'Anthropologie de Paris 1861;2:235-238.
3. Broca PP. Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole). Bull. Société Anatomique de Paris 1861;6:330-357.
4. Dronkers NF, Plaisant O, Iba-Zizen MT, Cabanis E. Paul Broca's historic cases : high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. Brain 2007 ;130 :1432-1441
5. K. Wernicke. Der aphasische Symptomen complex. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau, Cohn und Weigert, 1874.
6. Binder JR. Current Controversies on Wernicke's Area and its Role in Language. Curr Neurol Neurosci Rep. 2017 Aug;17:58 doi.org/10.1007/s11910-017-0764-8
7. Binder JR. The Wernicke area: modern evidence and reinterpretation. Neurology 2015;85:2170-2175
8. Tremblay P, Dick AS. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. Brain and Language 2016;162:60-71
9. Dronkers NF, Ivanova MV, Baldo JV. What do language disorders reveal about brain-language relationships? From classic models to networks approaches. J Int Neuropsychol Soc 2017;23:741-754
10. Fridriksson J, den Ouden D-B, Hillis AE, Hickok G, Rorden C et al. Anatomy of aphasia revisited. Brain 2018;141:848-862
11. Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. Prager Med Wochenschr 1892;17:165-167.
12. Mesulam M-M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. Ann Neurol 1982;11:592-598.
13. Mesulam M-M, Rogalski E, Wieneke C, Hurley R, Geula C, Bigio E et al Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. Nat Rev Neurol 2014;10:554-569
14. Mesulam M-M, Thompson CK, Weintraub, Rogalski EJ. Wernicke conundrum and the anatomy of the comprehension in primary progressive aphasia. Brain 2015;138:2423-2437.
15. Gorno-Tempini ML. Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 2011;76:1006-1014
16. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach J Neurol 2018;265:1474-1490
17. Selley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller B, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. Neuron 2009; 62:47-52
18. Matias-Guiu JA, Cabrera-Martin MN, Matias-Guiu J, Carrera JL. FDG-PET/CT or MRI for the diagnosis of primary progressive aphasia? Am J Neuroradiol 2017;38
19. Grossman M, Irwin DJ. Primary progressive aphasia and stroke aphasia. Continuum 2018;24:745-767
20. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM y col. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. Ann Neurol 2017;81:430-443
21. Mesulam M-M, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C y Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. Brain 2014;137:1176-1192
22. Villarejo-Galende A, Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature. J Neurol 2017;264:121-130
23. Santos-Santos MA, Rabinovici GD, Laccarino L, Ayakta N, Tammewar G, Lobach I. Rates of amyloid imaging positivity in patients with primary progressive aphasia. JAMA Neurol 2018;75:342-35
24. Joseph KA, Martin PR, Botha H, Schwarz CG, Duffy JR, Clark HM, Machulda MM y col [18F] AV-1451 Tau-PET and primary progressive aphasia. Ann Neurol 2018;83:599-611
25. Makaretz SJ, Quimby M, Collins J, Makris N, McGinnis S, Schultz A, Vasdev N y col. Flor-taucipir tau PET imaging in semantic variant primary progressive aphasia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2018;89:1024-1031
26. Lee H, Sea S, Lee S-Y, Jeong HJ, Woo S-H, Lee K-M, Lee Y-B y col. [18F]-THK5351 PET imaging in patients with semantic variant primary progressive aphasia. Alzheimer Dis Assoc Disord 2018; 32:62-69
27. Walker LC, Jucker M. Neurodegenerative diseases: expanding the prion concept. Annu Rev Neurosci 2015;38:87-103
28. Goñi F, Martá-Ariza M, Peyser D, Herling K, Wisniewski T. Production of monoclonal antibodies to pathologic β -sheet oligomeric conformers in neurodegenerative diseases. Sci Rep. 2017;7:9881. doi: 10.1038/s41598-017-10393-z.

NOTA EN PRENSA

Han sido publicados varios artículos relevantes:

29. Ohm DT, Kim G, Gefen T, Rademaker A, Weintraub S, Bigio EH, Mesulam M-M et al. Prominent microglial activation in cortical white matter is selectively associated with cortical atrophy in primary progressive aphasia. Neuropathol App Neurobiol 2019;45:216-229
30. Giannini LAA, Xie SX, McMillan CT, Liang M, Williams A, Jester C, Rascovsky et al. Divergent patterns of TDP-43 and tau pathologies in primary progressive apjasia. Ann Neurol 2019;85:630-643
31. Borroni B, Alberici A, Buratti. Review: molecular pathology of frontotemporal lobar degenerations. Neuropathol App Neurobiol 2019;45:41-57

32. Convey R, Mead S, Rohrer JD. Review: clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *NeuroPathol App Neurobiol* 2019;45:6-18
33. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond EL, Fletcher PD, Clark CN et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol* 2018

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

El autor/a de este artículo declara no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en la presente revisión.

Si desea citar nuestro artículo:

Zarranz J. J.

Aspectos Clínicos y Moleculares de las Afasias Progresivas Degenerativas
ANALES RANM [Internet]. Real Academia Nacional de Medicina de España;
An RANM · Año 2018 · 135(02) · Supl.01 · páginas 52-58

DOI: 10.32440/ar.2018.135.02.supl01.art06
