

II International Congress of Neuropsychology in the Internet

II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet

AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA: 20 AÑOS DE HISTORIA (1982-2002)

CONFERENCES

TOPIC: **SPECIFIC NEUROPSYCHOLOGICAL SYNDROMES**

Raúl Espert, Marien Gadea, Antonio Villalba

Area de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València.

Unidad de Neuropsicología (Servicio de Neurología). Hospital Clínico Universitario (Valencia). España.

Abstract

Key Words:

Resumen

El síndrome clínico de la afasia progresiva primaria (APP) se define como una patología poco frecuente (alrededor de 370 casos clínicos publicados entre 1982 y 2002) de inicio gradual y empeoramiento progresivo en el ámbito del lenguaje en pacientes que no sufren alteraciones en otras áreas cognitivas, conductuales o en actividades instrumentales de la vida diaria durante las primeras fases del proceso demenciante. La principal característica de este síndrome es la relativa preservación de la autonomía del paciente durante al menos 2 años, aunque finalmente evoluciona hacia una demencia global. En general, los estudios de neuroimagen estructural y funcional revelan, respectivamente, una atrofia cortical en el lóbulo temporal y/o frontal y una hipoperfusión e hipometabolismo localizados en el hemisferio izquierdo. En esta ponencia presentamos una revisión actualizada de los estudios postmortem realizados en 44 casos de APP publicados entre los años 1982 y 2002. El resultado de esta revisión muestra que la neurohistopatología de esta enfermedad cortical degenerativa es muy heterogénea, sugiriendo que la APP puede ser una variante atípica de la enfermedad de Pick, demencia tipo Alzheimer, espongiosis cortical focal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia disfásica, demencia córticobasal, gliosis astrocitaria, acromasia neuronal focal o demencia del lóbulo frontal, todas ellas englobadas bajo el concepto "complejo de Pick". Algunos trabajos recientemente publicados sugieren que la APP no es una variante genética de la enfermedad de Alzheimer sino que tienen rasgos distintivos. Finalmente, se revisa la necesidad de aplicar terapias de estimulación cognitiva en las atrofas lobares, especialmente en la APP.

Palabras Clave:

1. RESUMEN

El síndrome clínico de la afasia progresiva primaria (APP) se define como una patología poco frecuente (alrededor de 370 casos clínicos publicados entre 1982 y 2002) de inicio gradual y empeoramiento progresivo en el ámbito del lenguaje en pacientes que no sufren alteraciones en otras áreas cognitivas, conductuales o en actividades instrumentales de la vida diaria durante las primeras fases del proceso demenciante. La principal característica de este síndrome es la relativa preservación de la autonomía del paciente durante al menos 2 años, aunque finalmente evoluciona hacia una demencia global. En general, los estudios de neuroimagen estructural y funcional revelan, respectivamente, una atrofia cortical en el lóbulo temporal y/o frontal y una hipoperfusión e hipometabolismo localizados en el hemisferio izquierdo. En esta ponencia presentamos una revisión actualizada de los estudios postmortem realizados en 44 casos de APP publicados entre los años 1982 y 2002. El resultado de esta revisión muestra que la neurohistopatología de esta enfermedad cortical degenerativa es muy heterogénea, sugiriendo que la APP puede ser una variante atípica de la enfermedad de Pick, demencia tipo Alzheimer, espongiosis cortical focal, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia disfásica, demencia córticobasal, gliosis astrocitaria, acromasia neuronal focal o demencia del lóbulo frontal, todas ellas englobadas bajo el concepto "complejo de Pick". Algunos trabajos recientemente publicados sugieren que la APP no es una variante genética de la enfermedad de Alzheimer sino que tienen rasgos distintivos. Finalmente, se revisa la necesidad de aplicar terapias de estimulación cognitiva en las atrofas lobares, especialmente en la APP.

2. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

Marcel Mesulam introdujo el término de "afasia lentamente progresiva" (posteriormente denominada Afasia Progresiva Primaria o Síndrome de Mesulam) en un artículo publicado en 1982 en el que describió a 6 pacientes que sufrían un deterioro progresivo del lenguaje. La dificultad

para encontrar las palabras fue el rasgo clínico inicial más llamativo en cinco de los pacientes, cuya edad oscilaba entre los 48 y 69 años. Varios años más tarde detectó una notable reducción en el habla espontánea, acompañada de agramatismo, estereotipias verbales y algunas parafasias fonémicas, con una relativa preservación de la comprensión oral y lectora. Los pacientes a menudo referían problemas con el cálculo y la escritura en ausencia de manifestaciones apráxicas, sin déficits en el razonamiento abstracto ni alteración de las habilidades visoespaciales. Con el paso del tiempo, Mesulam observó un deterioro gradual e irreversible únicamente en el ámbito de la función lingüística, sin afectación de otras capacidades cognitivas. Los pacientes todavía eran capaces de comunicarse mediante circunloquios y lenguaje escrito o gestual, gozaban de una buena independencia en las habilidades de la vida diaria (vivían solos, se vestían y se lavaban sin ayuda, realizaban las tareas de domésticas y conducían vehículos), experimentaban un buen ajuste social y reconocían a sus familiares y amigos. Sin embargo, tras varios años de evolución dos de los pacientes llegaron a desarrollar una demencia generalizada. Basándose en hallazgos neurorradiológicos y en la autopsia de uno de los casos estudiados, Mesulam defendió que la causa de este síndrome podría encontrarse en una degeneración cerebral focal perisilviana de predominio izquierdo (Mesulam, 1982; 1987; Foster y Chase, 1983; Leger et al., 1993).

Históricamente, otros autores ya describieron dicho síndrome mucho antes que Mesulam. En un artículo publicado en 1909, Max Rosenfeld presentó dos casos clínicos de pacientes con "atrofia cerebral parcial", entre los que destacaba el paciente número 1 por presentar un notable deterioro progresivo del lenguaje de tipo anómico (iniciado a la edad de 62 años), en ausencia de otros déficits neuropsicológicos. Fallecido cuatro años más tarde, la autopsia reveló una importante atrofia del lóbulo temporal izquierdo. Rosenfeld consideró a este caso como un ejemplo de enfermedad degenerativa caracterizada por "atrofia parcial del lóbulo temporal izquierdo", inicialmente descrita por Arnold Pick (Luzzati y Poeck, 1991). Otro caso similar de afasia progresiva fué referido por el neurólogo alemán Hans Gerhard Creutzfeldt en el año 1921 en un paciente de 60 años, cuyos problemas empezaron 5 años antes con dificultades para encontrar las palabras. Posteriormente el paciente evolucionó hacia un estadio caracterizado por afasia de Wernicke y posterior afasia global, en ausencia de síntomas de demencia generalizada. El examen postmortem del cerebro mostró cambios histológicos corticales más notables en la región perisilviana izquierda, compatibles con la enfermedad de Alzheimer (Heath, Kennedy y Kapur, 1983; Mesulam y Weintraub, 1992; Pantel, 1995).

A partir del artículo de Mesulam se despertó el interés por los trastornos cognitivos progresivos originados por atrofia cortical focal (Croisile, 1992), habiéndose descrito hasta la fecha algo más de 370 casos de afasia progresiva primaria en diversas publicaciones científicas referenciadas en el Journal of Citation Reports (JCR), con un perfil de inicio mayoritariamente presenil (antes de los 65 años de edad), mayor incidencia en varones y un empeoramiento gradual de los síntomas afásicos en un plazo medio entre 5 y 12 años de evolución (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 Pulaski, 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; Sinforiani, Mauri, Sances y Martelli, 1992; Lee y Kramer, 1992; Mann et al., 1992; Hodges, Patterson, Oxbury y Funnell, 1992; Patterson y Hodges, 1992; Broussolle, Tommasi, Manguiere 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; Kersteszy 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; Kersteszy 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; Papagno y Capitani, 2001; Mesulam, 2001; Mimura et al., 2001; Jauss et al., 2001; Rosen et al., 2002).

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS, NEUROPSICOLOGÍA, DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y CLASIFICACIÓN

Además de los criterios estándar para el diagnóstico de una demencia degenerativa (McKhann et al., 1984), se requiere la presencia de las siguientes características para efectuar el diagnóstico de la afasia progresiva primaria (APP) (Weintraub, Rubin y Mesulam, 1990; Weintraub y Mesulam, 1993):

1. Al menos una historia de 2 años de evolución de declive progresivo del lenguaje.
2. Importantes déficits en el lenguaje evidenciados a través de pruebas específicas, acompañado de una ejecución normal o relativamente preservada en pruebas que evalúan otras funciones cognitivas (memoria, juicio, razonamiento abstracto y funciones visoespaciales).
3. Independencia en las actividades de la vida diaria durante los primeros estadios

En base a un metaanálisis realizado por Zakzanis (1999) revisando 55 casos de APP desde 1982, y desde una perspectiva estrictamente neuropsicológica, la APP se caracteriza en primer lugar por un deterioro progresivo de la ejecución verbal seguido de una mala ejecución en el recuerdo diferido, flexibilidad cognitiva, abstracción, habilidades mnésicas, atención-concentración y, finalmente, habilidades ejecutivas.

A pesar de que actualmente todavía se discute si la APP es una entidad clínico-patológica propia o bien constituye una forma heterogénea de una demencia generalizada (Croisile et al., 1991; Scheltens, Vermesch y Leys, 1993), dicho síndrome se encuentra entre los que pueden conducir al 15% de errores diagnósticos detectados en la demencia. En concreto la APP se engloba dentro de aquellos casos en los que la progresión de la demencia es incierta (McLoughlin y Levy, 1996). De hecho, la baja frecuencia de la APP, así como su ambigüedad etiológica conllevan que esta patología pueda llegar a ser confundida en la consulta psicológica o psiquiátrica con un trastorno de conversión, una afasia histérica o una demencia histérica (Philbrick et al., 1994).

Caselli y Jack (1992), en un estudio realizado con 26 pacientes con síntomas neurológicos focales progresivos (afasia progresiva sin demencia, síndrome de lóbulo frontal progresivo, apraxia progresiva, síndrome del lóbulo parietal progresivo y prosopagnosia progresiva), proponen una nueva clasificación clínica de los síndromes degenerativos corticales asimétricos: afasia progresiva, disfunción perceptivo-

motora y síndromes de disfunción neuropsiquiátrica. Cada síndrome se divide en dos grupos distintos: grupos de afasia fluente y disfluyente, afectación parietal izquierda o derecha y grupos neuropsiquiátricos y espásticos. Concretamente, según los autores, las características específicas de la afasia progresiva se basan en un deterioro progresivo del acceso léxico, con relativa preservación de la fonética y sintaxis que, ocasionalmente, podría recordar a una afasia de Wernicke. Sin embargo, no existen semejanzas entre la afasia disfluyente de los pacientes en este estudio y la afasia de los que sufren la enfermedad de Alzheimer.

El término APP, originalmente introducido por Mesulam, describe un síndrome (distinto a la pérdida de la memoria semántica) caracterizado por un lenguaje no fluente, con parafasias fonémicas que suele progresar hacia el mutismo completo pero con una relativa preservación de la comprensión (Mesulam, 2001). No obstante, existen pacientes que sufren afasia progresiva de tipo fluente caracterizada por la alteración de la memoria semántica que se incluyen dentro de la categoría de demencia semántica (Snowden, Goulding y Neary, 1989; Garrard y Hodges, 2000; Mesulam, 2001). A priori, la introducción de este nuevo término tan poco empleado en la literatura científica, podría parecer que induce a una mayor confusión nosológica. Sin embargo, hace referencia a un déficit cognitivo que además de los aspectos fundamentales del lenguaje afecta a la memoria y el reconocimiento de objetos. Hodges, Patterson, Oxbury y Funnell (1992) describen cinco casos de pacientes con demencia semántica, y sugieren que esta nueva categoría nosológica es un síndrome clínicamente reconocible que cursa con las siguientes características:

- 1) deterioro selectivo de la memoria semántica (no la episódica) que causa una anomia severa, alteración en la comprensión de palabras habladas y escritas, reducción en la generación de palabras (medido a través de pruebas de fluencia verbal) y empobrecimiento de los conocimientos generales
- 2) relativa preservación de la sintaxis y la fonología,
- 3) habilidades visoperceptivas y solución de problemas no verbales preservados,
- 4) relativa preservación de la memoria episódica y autobiográfica,
- 5) trastornos de lectura semejantes al patrón de dislexia superficial, caracterizada por dificultades selectivas en la lectura de palabras irregulares y una alta proporción de errores fonológicos durante la lectura (Patterson y Hodges, 1992; Chiacchio, Grossi, Stanzione y Trojano, 1993).

Dos de los aspectos más controvertidos y discutidos de la APP se basan en su autonomía clínica como trastorno del lenguaje aislado y su relación con la demencia. En algunos casos de demencia tipo Alzheimer (DTA) la afasia anómica, sensorial transcortical o de Wernicke constituyen los síntomas predominantes de la enfermedad, mientras que las afasias no fluentes (Broca y motora transcortical) no se detectan (Scheltens, Vermersch y Leys, 1993). En cambio en la APP puede observarse cualquier tipo de afasia, incluso perfiles de afasias no fluentes pueden coexistir con parafasias fonémicas y relativa preservación de los aspectos léxicos y semánticos (Weintraub, Rubin y Mesulam, 1990).

4. PERFILES DE LENGUAJE EN LA AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA

Varios autores han tratado de desvelar si el perfil lingüístico de la APP es diferente del de las afasias clásicas (producidas mayoritariamente por episodios ictales en la arteria cerebral media izquierda) y más en concreto del perfil de la demencia tipo Alzheimer. Karbe, Kertesz y Polk (1993) analizaron el deterioro del lenguaje en 10 pacientes inicialmente diagnosticados de APP en comparación con 10 pacientes afásicos por ictus silvianos y 10 enfermos de Alzheimer, usando la batería de afasias Western (WAB). Los resultados indicaron que las características típicas de la APP durante sus estadios iniciales fueron las dificultades en el lenguaje expresivo, reducción de la fluencia verbal y anomia. Sin embargo describieron que la cognición no verbal y la comprensión del lenguaje estaban todavía preservados. El habla espontánea estaba significativamente más alterada en pacientes con APP, en comparación con los pacientes que sufrieron la afasia clásica y la enfermedad de Alzheimer, sugiriendo que la APP se caracteriza por una afectación temprana de las zonas corticales anteriores del hemisferio dominante. Un estudio posterior muestra que los pacientes con APP incrementan notablemente su lenguaje gestual en un intento por compensar las dificultades del habla (Béland y Ska, 1992). Siguiendo esta misma línea de comparación entre patologías, Snowden y Neary (1993) estudiaron los patrones del lenguaje asociados en 19 casos de APP en comparación con 19 pacientes diagnosticados de demencia del lóbulo frontal (DLF). En general, los datos indicaron que la APP se caracteriza primariamente por un deterioro de los niveles estructurales del lenguaje: fonología, gramática y semántica. A pesar de cierto solapamiento en la sintomatología lingüística, en cambio la DLF se caracteriza por una pérdida de espontaneidad y de capacidad en la generación del lenguaje. Estos resultados indican que la APP y la DLF representan diferentes manifestaciones clínicas de una patología común que forma parte del espectro de las atrofas lobares.

Los resultados anteriores indican la existencia de una notable heterogeneidad en las manifestaciones lingüísticas de la APP que probablemente implica una gran variabilidad etiopatológica. Dicha heterogeneidad se pone de manifiesto en un estudio longitudinal de Snowden et al. (1992) efectuado con 16 pacientes (10 hombres y 6 mujeres, entre 51 y 71 años de edad) con trastornos progresivos del lenguaje. En todos los pacientes se observó que la anomia era muy notable, con un deterioro del lenguaje que desembocó en mutismo en un período de tiempo que oscilaba entre los 2 y 8 años de evolución. En su inicio, el trastorno del lenguaje así como la progresión de los síntomas no eran uniformes. Sin embargo, para estos autores existían 4 amplios perfiles:

- Perfil A (anomia/no fluente): trastorno del lenguaje de tipo no fluente, con anomia en ausencia de sintomatología no lingüística que sugiere una alteración confinada en el hemisferio izquierdo;
- Perfil B (anomia+trastorno de la comprensión/fluente): inicialmente se detecta un trastorno semántico que afecta al significado de las palabras y más tarde al significado de objetos y caras, sugiriendo una lesión o alteración bitemporal.
- Perfil C: representa un grupo intermedio entre los perfiles A y B.

Finalmente, y en base a los estudios anatomopatológicos, concluyen que los trastornos progresivos del lenguaje (APP) son clínicamente muy heterogeneos y que forman parte de un amplio espectro del atrofas lobares de tipo no-Alzheimer. No obstante, otros autores consideran que la APP no es mas que un subgrupo dentro de la enfermedad de Alzheimer (Goldblum et al., 1994).

5. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

La tomografía computadorizada (TC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas de neuroimagen que sirven para descartar anomalías estructurales (v.g. tumores) que pudieran ser el origen de una afasia adquirida pero, normalmente, no suelen dar resultados positivos en la APP hasta que la enfermedad degenerativa ha evolucionado lo suficiente como para detectar una atrofia notable. No obstante, empleando la TC, algunos autores han observado durante los primeros años de evolución una ligera atrofia asimétrica en la zona perisilviana, más marcada en el hemisferio izquierdo (Mesulam, 1982; Kempler et al., 1990; Croisile et al, 1991), sin embargo, estudios posteriores revelan que el

scanner TC resulta relativamente insensible para la detección de anomalías focales propias de la APP en comparación con la RM y el SPECT (Sinnatamby et al., 1996). Especialmente útil resulta la técnica de la cuantificación volumétrica mediante RM para el diagnóstico de la APP. En este sentido, un estudio de Andersen et al (1997) detectó en una muestra de 6 pacientes con diagnóstico de APP fluente, una atrofia temporal izquierda un 35% mayor en comparación con el hemisferio derecho, con una tasa anual de progresión atrofica focal del 8-9%. Esta misma técnica ha permitido la discriminación entre la APP (con una mayor atrofia fronto-temporo-central), la enfermedad de Alzheimer y la demencia fronto-temporal (con mayor atrofia parietal) (Fuhui y Kertesz, 2000). El uso de la RM en 3-D ha permitido detectar una pérdida del volumen cerebral hemisférico izquierdo del 2,8% en este tipo de pacientes (Subsol et al., 1997)

Debido a su gran capacidad para detectar anomalías metabólicas focales, la tomografía de emisión de positrones (TEP) presenta claras ventajas sobre la TC y la RM en el diagnóstico de este síndrome. Con esta técnica funcional se ha descrito un hipometabolismo focal restringido a áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo (Chawluk et al., 1986; Salmon et al., 1989; Kempler et al., 1990; Tyrrell, Warrington, Frackowiak y Rossor, 1990; Yamamoto et al., 1990; Croisile et al., 1991; Talbot et al., 1995; Abe, Ukita y Yanagihara, 1997; Jauss et al, 2001), diferente del hipometabolismo parieto-temporal bilateral normalmente hallado en la demencia tipo Alzheimer (Friedland, Brun y Budinger, 1985).

Usando la tomografía de emisión monofotónica (SPECT), una técnica de medicina nuclear mucho más asequible que la TEP, se han detectado en la APP disminuciones focales del flujo sanguíneo cerebral regional con mayor frecuencia en el lóbulo temporal izquierdo (McDaniel, Wagner y Greenspan, 1991; Lee y Kramer, 1992) y una buena correlación con la anomia medida a través del uso del test de vocabulario de Boston (San Pedro et al., 2000). De hecho, el SPECT permite incluso diferenciar entre la enfermedad de Alzheimer, la demencia frontotemporal, la afasia progresiva no fluente y la demencia semántica, tal y como se desprende del estudio de Talbot et al. (1995).

En general, los pacientes con diagnóstico de APP estudiados mediante técnicas de neuroimagen se pueden dividir en 2 grupos (Abe, Ukita y Yanagihara, 1997):

1. No fluente y que cursan con bradilalia y leve deterioro de la comprensión. La RM y el SPECT muestran en este grupo, respectivamente, una atrofia frontal y perisilviana e hipometabolismo en las mismas zonas.
2. Fluente, que cursan con amnesia para las palabras. La RM y el SPECT muestran, respectivamente, atrofia e hipometabolismo temporal izquierdo (giros superior, medio e inferior) con afectación hipocampal y parahipocampal.

6. HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS

A partir de los estudios neuropatológicos recogidos se ha intentado dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿la APP es una patología consistente o por el contrario es heterogénea? y, ¿cuál es la relación de la APP con otros trastornos neurodegenerativos, especialmente con las atrofas lobares?. La Tabla 1 resume los hallazgos postmortem de 44 casos publicados en la literatura. Si en un principio consideramos el diagnóstico estrictamente neuropatológico, llama mucho la atención encontrar tan sólo 4 casos compatibles con la enfermedad de Alzheimer (EA) (Pogacar y Williams, 1984; Kempler et al., 1990; Karbe et al., 1993; Engel y Fleming, 1997). En el caso 8 del estudio de Green et al. (1990) se detectan los hallazgos específicos de la EA, pero en una cantidad insuficiente para efectuar un diagnóstico claro. Por ello, ante la presencia de los síntomas clínicos de la APP se podría eliminar prácticamente el diagnóstico de EA, lo cual reforzaría la opinión inicial de Mesulam de que la APP es una entidad clínica distinta de la demencia de Alzheimer.

La enfermedad de Pick constituye el diagnóstico más habitual en el síndrome de la APP (6 casos de los 46 descritos en la Tabla 2) (Wechsler et al., 1982; Holland et al., 1985; Caplan y Richardson, 1986; Graff-Radford et al., 1990; Woods y McKee, 1992; Karbe et al., 1993). Para efectuar este diagnóstico los neuropatólogos se basan en la presencia de una atrofia cortical fronto-temporal, de "células abalonadas de Pick" y de inclusiones intracitoplasmáticas argentófilas denominadas "cuerpos de Pick". Kertesz, Hudson, Mackenzie y Muñoz (1994) hipotetizan que la patología común subyacente en la APP es una variante de la enfermedad de Pick. Estos autores, junto con otros, proponen el concepto de "complejo de Pick", en el que se incluirían otras enfermedades neurodegenerativas caracterizadas por la degeneración cortical focal tales como la APP, la demencia del lóbulo frontal, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) con APP, así como la degeneración corticonigral y corticobasal gangliónica (Sakurai et al., 1996; Kertesz y Muñoz, 1996, 1997; Westbury, 1997; Kertesz, Davidson y Muñoz, 1999; Didic et al., 1999; Fukui y Kertesz, 2000; Nestor y Hodges, 2000; Mimura et al., 2001; Mesulam, 2001). De hecho, sugieren que cuando un paciente presenta una afasia progresiva no fluente, logopenia y apraxia verbal con tendencia al mutismo en ausencia de procesos tumorales, el diagnóstico más probable es el de enfermedad de Pick o una patología variante de Pick.

El resto de casos descritos oscila entre el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, (3 casos descritos) (Shuttleworth et al., 1984; Mandell et al., 1989; Kirk y Ang, 1994), espongiosis cortical focal (2 casos) (Kirshner et al., 1984, 1987) espongiosis cortical generalizada (3 casos) (Mehler et al., 1987; Green et al., 1990; Brousolle et al., 1992), demencia del lóbulo frontal (5 casos) (Snowden et al., 1992; Neary et al., 1993), demencia disfásica con atrofia cortical localizada (1 caso) (Kobayashi et al, 1990), acromasia neuronal focal (1 caso) (Lippa et al., 1991), degeneración corticobasal con acromasia neuronal (3 casos) (Sakurai et al., 1996; Ikeda et al., 1996) y atrofia focal inespecífica (5 casos) (Deruaz et al., 1992, 1993; Scheltens et al., 1994; Harasty et al., 1996; Turner et al., 1996; Kinoshita et al., 1996; Schwartz et al., 1998 y Molina et al., 1998) que se incluyen dentro de las patologías que conforman un grupo denominado "demencia sin histopatología distintiva". En este grupo se incluyen, principalmente, la demencia del lóbulo frontal (DLF) así como combinaciones extrañas tales como DLF con enfermedad de la motoneurona o DLF con afasia progresiva primaria (Giannakopoulos, Hof y Bouras, 1995).

Tabla 1. Datos neuropatológicos de 44 casos de afasia progresiva primaria

AUTORES AÑO (CASO)	SEXO / EDAD DE INICIO	TIPO DE AFASIA (DEBUT)	EVOLUCIÓN (AÑOS)	NEUROPATOLOGÍA MACROSCÓPICA	NEUROPATOLOGÍA MICROSCÓPICA	DIAGNÓSTICO
Wechsler et al., 1982	varón / 67	fluente con parafasias	6	atrofia F-T de predominio izquierdo	pérdida neuronal y espongiosis	enfermedad de Pick
Pogacar y Williams, 1984	varón / 56	anómica	6	atrofia cortical generalizada	pérdida neuronal, gliosis, placas seniles y ovillos neurofibril.	enfermedad de Alzheimer
Shuttleworth et al., 1985	varón / 50	no fluente	1	atrofia cortical	espongiosis cortical y gliosis en HI	enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Holland et al., 1985	varón / 66	mutismo y agnosia auditiva	12	atrofia F-T de predominio izquierdo	cuerpos y células de Pick en cortex T.	enfermedad de Pick
Caplan y Richardson, 1986	mujer / 68	no fluente, parafasias	12	atrofia córtico-subcort. de predominio izdo., atrofia del caudado	pérdida neuronal, astrocitosis, células abalonadas y espongiosis F. izda.	enfermedad de Pick
Kirshner et al., 1987 (caso 1)	varón / 56	Wernicke	10	atrofia focal izda. F. inferior y superior	espongiosis, pérdida neuronal y astrocitosis	espongiosis cortical focal
Kirshner et al., 1987 (caso 2)	varón / 61	mixta	5	normal	vacuolización en capa 2 limitada a F3 izdo.	espongiosis cortical focal
Mehler et al., 1987 (caso 1)	varón / 54	global	7	atrofia cortical de predominio F-T. izdo.	pérdida neuronal y vacuolización esponjiforme en H.I.	espongiosis cortical generalizada
Mandell et al., 1989	varón / 61	Wernicke	2	atrofia cortical	espongiosis cortical	enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Graff-Radford et al., 1990 (caso 8)	varón / 59	anómica	6	atrofia difusa de predominio T. izdo.	células y cuerpos de Pick sin daños subcorticales	enfermedad de Pick
Green et al., 1990 (caso 4)	varón / 57	no fluente	6	atrofia cortical difusa	pérdida neur., gliosis microvacuolización	espongiosis cort. generalizada
Green et al., 1990 (caso 8)	varón / 71	no fluente	4	normal	placas seniles y degener. neurofibrilar hipocampal	enfermedad de Alzheimer "muy discreta"
Kobayashi et al., 1990	mujer / 64	demencia disfásica		atrofia focal en F3, lóbulo P superior izdo. y polos temporales	pérdida neuronal, neuronas abalonadas y daño en S.N, amígdala y olivas bulbares	demencia disfásica con atrofia cortical localizada
Kempler et al., 1990 (caso 3)	varón / 63	anómica	7	atrofia cortical generalizada	gliosis, placas seniles, ovillos neurofibrilares y pérdida neuronal	enfermedad de Alzheimer
Lippa et al., 1991	mujer / 66	motora transcortical	3	atrofia focal moderada en F1 izquierdo	F1 izdo.: pérdida neuronal moderada, gliosis, neuronas acromásicas. Lesiones similares menos intensas en F2 Wernicke	acromasia neuronal focal
Woods y McKee, 1992	varón / 67	no fluente circunloquios	4	atrofia F. izda., lóbulo P. superior izdo. y polos temporales	pérdida neuronal, astrocitosis, vacuolización capa 2. Lesiones similares en F3 y zona Wernicke	enfermedad de Pick
Broussolle et al., 1992	varón / 53	disartria y desintegración fonética	6	discreta atrofia en lóbulos frontales	gliosis y espongiosis en capa 2 (Broca y lób. frontal dcho.)	espongiosis cortical con afect. de S.N.
Deruaz et al., 1992	mujer / 72	anomia y disartria	7	atrofia silviana y dilatación ventricular	espongiosis superficial DNF y placas seniles, algunas células de Pick	atrofia cortical inclasificable (Pick?)
Snowden et al., 1992 (caso 4)	varón / 63	anómica	8	atrofia generalizada más importante en F2 y F1 izquierdo	pérdida neuronal, gliosis, espongiosis, necrosis isquémica de arteriolas, vacuolización y gliosis hipocampal	demencia del lóbulo frontal
Snowden et al., 1992 (caso 2)	varón / 62	anómica	9	atrofia cortical generalizada, más marcada en F-T-P izdo.	pérdida neuronal, astrocitosis reactiva, moderada deposición de β amiloide A4, vacuolización y gliosis hipocampal (CA4)	demencia del lóbulo frontal
Snowden et al., 1992 (caso 7)	mujer / 58	anomia + alteración de comprensión	5	normal, sin asimetrías notables	espongiosis cortical (II) bilateral F-T (> en T2 y T3) astrocitosis	demencia del lóbulo frontal
Neary et al., 1993 (caso 1)	varón / 62	anómica	9	atrofia F-T-P izda. y T anterior derecha	atrofia cortical, espongiosis (I) y gliosis subpial mod.	demencia del lóbulo frontal
Neary et al., 1993 (caso 2)	varón / 63	parafasias fonémicas	8	atrofia F-T bilateral (> en zona derecha)	atrofia cortical, espongiosis (I) y gliosis subpial mod.	demencia del lóbulo frontal
Deruaz et al., 1993	mujer / 59	anomia, agramatismo y déficit de comprens.	13	atrofia cortical severa (> lób. F y estructuras perisilvianas izda.)	pérdida neuronal, gliosis astrocitaria, algunas placas seniles y ovillos neurofibril.	atrofia focal inespecífica

Karbe et al., 1993 (caso 1)	varón / 81	anómica	3	atrofia cortical global moderada (> en P superior izquierdo)	pérdida neuronal difusa, gliosis y cuerpos de Pick	enfermedad de Pick
Karbe et al., 1993 (caso 2)	varón / 55	anómica	3	atrofia cortical global moderada	pérdida neuronal difusa, gliosis, placas seniles y ovillos neurofibrilares abund.	enfermedad de Alzheimer
Kertesz et al., 1994 (caso 1)	varón / 82	dificultad de expresión verbal	3	atrofia cortical general (> en F3 y P izdo.)	espongiosis cortical (IV y V), espongiosis (II y III), neuronas abalonadas de Pick	complejo de Pick
Kertesz et al., 1994 (caso 2)	varón / 53	anómica	12	atrofia generalizada de lóbulos frontales	gliosis (IV y V), neuronas abalonadas y espongiosis (II y III)	complejo de Pick
Kertesz et al., 1994 (caso 3)	mujer / 55	dificultad de expresión verbal de tipo disfémico	8	atrofia de lóbulos temporales y frontales	gliosis, neuronas abalonadas, cuerpos de Pick y espongiosis	complejo de Pick
Scheltens et al. 1994	varón / 59	reducción del lenguaje	13	atrofia de lóbulos temporales y reducción de los giros frontales	importante pérdida neuronal, gliosis, neuronas Alz-50+ en corteza F-T	degeneración cortical inespecífica
Arima et al., 1994	varón / 64	disartria	9	atrofia del opérculo frontal y de T1. Atrofia difusa bilateral F-T	pérdida de neuronas, neuronas cromatolíticas e inclusiones argentófilas	degeneración corticobasal con acromasia neuronal
Kirk y Ang, 1994	varón / 64	Broca	7 semanas	atrofia cortical	espongiosis cortical, pérdida neuronal, gliosis en HI y cortex O dcho. Espongiosis en cerebelo (izda.)	enfermedad de Creutzfeldt-Jakob
Sakurai et al., 1996	varón / 64	afasia amnésica con paragramatismo	9	atrofia F-T multifocal derecha	pérdida neuronal, espongiosis cortical, gliosis, degen. de núcleos basales y del tronco. Acromasia neuronal	degeneración corticobasal con acromasia neuronal
Harasty et al., 1996	varón/ 66	afasia fluente	9	atrofia focal T-P posterior HI	pérdida neuronal (sin inclusiones), gliosis, degeneración espongiiforme en áreas 37 y 39	atrofia cortical inespecífica
Turner et al, 1996 (3 casos)	varones/ 63-69	afasia no fluente	8-10	atrofia en regiones anteriores del HI		demencia sin distintivo patológico
Kinoshita et al., 1996	varón/ 71	afasia no fluente	8	atrofia cortex frontal y neocortical	neuritis distróficas con ubiquitina, pérdida neural, astrocitosis y espongiosis	demencia sin distintivo patológico
Ikeda et al, 1996	mujer/ 57	afasia no fluente	6	atrofia en giro T superior y transversal y giro F inferior (opérculo)	neuronas abalonadas acromáticas, anomalías Tau positivas en neuronas y glia	degeneración corticobasal
Brousolle et al., 1996 (2 casos)	varones/59-63	afasia no fluente	6-10	atrofia frontal	pérdida de neuronas inespecífica, gliosis y espongiosis cortical	anartria lentamente progresiva
Engel y Fleming, 1997	mujer/ 71	afasia no fluente	12	atrofia frontal y perisilviana HI	placas neurofibrilares en capa piramidal del hipocampo y cortex entorrinal	demencia tipo Alzheimer
Schwartz et al., 1998	mujer/ 68	parafasias semánticas y circunloquios (afasia fluente)	14	atrofia F-T HI	espongiosis cortical (capas II-III)	demencia inespecífica
Molina et al., 1998	varón/ 80	afasia fluente	4	atrofia T HI	placas neurofibrilares, inclusiones intracitoplasmáticas gliales con proteínas Tau hiperfosforiladas	demencia inespecífica

LEYENDA: F: frontal; T: temporal; P: parietal; O: occipital; HI: hemisferio izquierdo; F3, etc.: tercera circunvolución frontal...
DNF: degeneración neurofibrilar; (II, III, IV...): capas corticales II, III, IV...

Neary, Snowden y Mann (1993) revisaron la clínica, neuroimagen y neuropatología de 120 pacientes que sufrían tres síndromes clínicos en los que se detectó una atrofia cerebral fronto-temporal: demencia del lóbulo frontal (DLF), DLF con enfermedad de la motoneurona y afasia progresiva primaria. En concreto, según la clasificación de estos autores, en base al estudio de 19 pacientes con APP, podemos encontrar tres tipos de perfiles:

-Perfil A: Afasia progresiva primaria con características de afasia no fluente, con anomia, repetición alterada, errores fonémicos y relativa preservación de la comprensión. En general, los cambios conductuales tardíos en este subtipo son análogos a los de la DLF. Los signos neurológicos, tales como acinesia progresiva, temblores de las extremidades y rigidez suelen estar ausentes. Las imágenes del SPECT revelan una hipoperfusión exclusiva en el lóbulo temporal izquierdo. Los hallazgos anatomopatológicos muestran una ligera atrofia córtico-subcortical extensa mucho más notable en el hemisferio izquierdo, con especial afectación de regiones fronto-temporales, fronto-parietales y zonas del lóbulo parietal lateral y occipital. En concreto, se ha detectado una especial afectación atrófica en el hipocampo, amígdala, caudado-putamen, globo pálido y tálamo izquierdos. Los exámenes histológicos de tejidos frontoparietales y temporales anteriores izquierdos detectan una pérdida casi absoluta de neuronas gigantopiramidales en las capas III y IV, unido a notables cambios espongiiformes y leve astrocitosis reactiva en ausencia de inclusiones de Pick o Lewy.

-Perfil B: Afasia progresiva de tipo fluente, con preservación de la repetición, parafasias verbales, graves problemas de comprensión pero con relativa preservación de la lectura en voz alta y la escritura al dictado. Un porcentaje de estos pacientes suelen desarrollar una agnosia visual asociativa (demencia semántica) (De Renzi, 1986). Desde un punto de vista clínico, algunos pacientes con este tipo de perfil sufren cambios conductuales muy semejantes a los de la DLF. El SPECT muestra una hipoperfusión bilateral, más acusada en zonas anteriores. Los cambios patológicos hallados son idénticos a los casos con Perfil A, sin embargo se ha detectado una ligera dilatación de los ventrículos laterales en ausencia de asimetrías importantes.

-Perfil C: APP con síntomas lingüísticos que comparten algunas características con los perfiles A y B. En este tipo de pacientes se detectan importantes cambios conductuales muy semejantes a los de la DLF en ausencia de signos neurológicos. Los estudios de SPECT ponen de manifiesto una hipoperfusión asimétrica izquierda detectada en las zonas anteriores.

Las relaciones anatomoclínicas detectadas demuestran que la afectación frontal bilateral simétrica correlaciona positivamente con el diagnóstico de DLF. Sin embargo, una afectación cerebral de predominio izquierdo suele correlacionar con la APP (Neary, Snowden y Mann, 1993).

7. ESTUDIOS GENÉTICOS

Durante los últimos 5 años han empezado a publicarse trabajos científicos que tratan de hallar un correlato genético de la APP. Un estudio realizado por el equipo de Mesulam et al. (1997) revela que la frecuencia de alelos para la APO-e fue de un 83% para la e-3, un 4% para la e-2 y de un 13% para la e-4 en una muestra de 12 pacientes con diagnóstico clínico de APP. Se trata pues de un patrón de distribución muy distinto del observado en enfermos con demencia tipo Alzheimer probable o definitiva, donde el alelo e-4 es el más prevalente, sin embargo dicho alelo no resulta un factor de riesgo para pacientes con APP. Concretamente, y basado en un reciente estudio genético realizado sobre una muestra de 39 pacientes con atrofia focal, 50 pacientes con DTA de inicio precoz y 60 pacientes con DTA de inicio tardío, la frecuencia del alelo e-4 de la APOe fue de un 21% en pacientes con Alzheimer precoz, de un 33,3% en la muestra con diagnóstico de DTA tardío, mientras que solamente fue de un 5,1% en los pacientes con atrofia focal (entre los que se encuentran los pacientes con APP) (Masullo et al., 2001). Las investigaciones más actuales vinculan la APP con el cromosoma 17 y en concreto con polimorfismos de la proteína tau (Mesulam, 2001).

8. ESTUDIOS DE ESTIMUACIÓN COGNITIVA

Hasta el año 1996 no se había publicado ningún trabajo en el que se hubieran empleado técnicas de estimulación cognitiva para potenciar los restos neurales (hipótesis de la reserva neural) en pacientes con diagnóstico de APP. A pesar de que la mayoría de los escasos trabajos publicados que han abordado el tema de la plasticidad neural en este tipo de enfermos son de caso único, los resultados resultan esperanzadores (Louis et al., 2001). Concretamente, Schneider, Thompson y Luring (1996) trabajaron con un paciente el entrenamiento intensivo de habilidades verbales unidas a las praxias de gestos, hallando una mejoría significativa en la producción de frases además de una generalización al resto de la esfera lingüística. Otros trabajos sugieren que este tipo de entrenamiento cognitivo intensivo logran ralentizar parcialmente la tasa de progresión degenerativa de la misma forma que ocurre con las "terapias blandas" aplicadas en la enfermedad de Alzheimer (Rogers y Alarcón, 1998; Rogers, King y Alarcón, 2000).

9. CONCLUSIÓN

La APP es una demencia focal que se caracteriza por una pérdida aislada y gradual del lenguaje. La enfermedad suele debutar con dificultades para hallar la palabra adecuada (anomia) y frecuentemente progresa hasta deteriorar la estructura gramatical (sintaxis) y la comprensión (semántica) del lenguaje. El output lingüístico puede ser fluente o no fluente. Las funciones mnésicas, el procesamiento visual y la personalidad permanecen relativamente bien preservados hasta los últimos estadios, características que nos sirven para diferenciar este síndrome de otros como la demencia del lóbulo frontal o la enfermedad de Alzheimer (Mesulam, 2001). En general, la literatura consultada apoya la tesis de que los síndromes clínicos caracterizados por la atrofia lobar pueden clasificarse en base a los cambios anatómicos, pero dichos cambios no son predictivos de la evolución histológica. De hecho, los cambios histológicos detectados en los casos estudiados de afasias degenerativas primarias representan un amplio y heterogéneo espectro anatomopatológico, según algunos autores, cercano a la enfermedad de Pick desde un punto de vista neuropatológico, pero sin la mayor parte de sus manifestaciones clínicas. Así pues, los perfiles clínicos de la APP son claramente distinguibles de la enfermedad de Pick y de la demencia tipo Alzheimer (DTA). Sin embargo, a pesar de la gran variabilidad interindividual en la progresión del síndrome, con el tiempo aparece la demencia generalizada. Mesulam argumentó inicialmente que la APP constituía una entidad clínica propia, asociada con una histopatología distinta a la de la DTA. Posteriormente otros autores, incluyendo al propio Mesulam, sugirieron que la APP era un ejemplo de enfermedad neurodegenerativa de origen focal y comprobaron la gran heterogeneidad presente en los hallazgos neuropatológicos (Feher et al., 1988; Croisile et al., 1991; Scheltens, Vermeesch y Leys, 1993; Kertesz, 1996; Mesulam, 2001).

Para tratar de acercarnos a una posible categorización de los procesos degenerativos sin rasgos histopatológicos distintivos caracterizados

por la afasia progresiva, sería necesario conseguir un mayor número de estudios cerebrales postmortem (en 20 años solamente he encontrado 44 casos de APP publicados con estudio anatomopatológico), así como la realización de profundos estudios evolutivos de las características lingüísticas y la evolución clínica de la afasia. Hasta donde se conoce en la actualidad, la heterogeneidad clínica (tal y como se demuestra por la existencia de varios perfiles de APP) y la gran variabilidad en el curso temporal de la APP hasta desembocar en una demencia global, son consecuencia de un deterioro cerebral muy variable detectado en zonas perisilvianas del hemisferio izquierdo (Croisile, 1992; Serra-Mestres y López-Pousa, 1992; Giannakopoulos, Hof y Bouras, 1995; Green et al., 1995). Los últimos estudios publicados en es espectro de la genética de las atrofas lobares, demuestran que la APP no comparte el alelo e-4 de la apolipoproteína epsilon, más propio de un 60% de los casos de enfermedad de Alzheimer lo cual aboga de que se trata de una entidad nosológica distintiva. De la misma forma, estudios recientes defienden la necesidad de aplicar terapias de estimulación cognitiva intensiva para tratar de ralentizar el proceso neurodegenerativo de la APP (Kertesz y Muñoz, 1997; Westbury y Bub, 1997; Kertesz, 1998; Kertesz y Orange, 2000).

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ackermann, H., Scharf, G., Hertrich, I. y Daum, I. (1997). *Aphasiology*, 11 (10): 1017-1030.
- Andersen, C., Dahl, C., Almkvist, O., Ostberg, P., Julin, P. y Wahlund, L.O. (1997). Bilateral temporal lobe volume reduction parallels cognitive impairment in progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 54 (10): 1294-1299.
- Arima, K., Uesugi, H., Fujita, I., Sakurai, Y., Oyanagi, S., Andoh, S., Izumiyama, Y. e Inose, T. (1994). Corticonigral degeneration with neuronal achromasia presenting with primary progressive aphasia: ultrastructural and immunocytochemical studies. *Journal of the Neurological Sciences*, 127, 186-197.
- Beland, R. y Paradis, C. (1997): Principled syllabic dissolution in a primary progressive aphasia case. *Aphasiology*, 11 (12): 1171-1196.
- Béland, R. y Ska, B. (1992). Interaction between verbal and gestural language in progressive aphasia. A longitudinal case study. *Brain and Language*, 43, 355-385.
- Brousolle, E., Backchine, S., Tomasi, M., Laurent, B., Bazin, B., Cinotti, L., Cohen, L. y Chazot, G. (1996). Slowly progressive anarthria with late anterior opercular syndrome: A variant form from cortical atrophy syndromes. *Journal of the Neurological Sciences*, 144 (1-2): 44-58.
- Brousolle, E., Tommasi, M., Mauquié, F. y Chazot, G. (1992). Progressive anarthria with secondary parkinsonism: a clinico-pathological case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55, 577-580.
- Caplan, L.R. y Richardson, E.P. (1986). Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 16-1986. *New England Journal of Medicine*, 314, 1101-1111.
- Caselli, R.J., Jack, C.R. (1992). Asymmetric cortical degeneration syndromes. A proposed classification. *Archives of Neurology*, 49, 770-780.
- Croisile, B. (1992). Progressive cognitive disorders due to focal cortical atrophy. *The European Journal of Medicine*, 1, 177-182.
- Croisile, B., Laurent, B., Michel, D., Le Bars, D., Cinotti, L. y Mauquié, F. (1991). Différentes modalités cliniques des aphasies dégénératives. *Revue de Neurologie*, 147, 192-199.
- Croot, K., Patterson, K. y Hodges, J.R. (1999). Familial progressive aphasia: Insights into the nature and deterioration of single word processing. *Cognitive Neuropsychology*, 16 (8): 705-747.
- Chawluk, J.B., Mesulam, M.M. y Hurtig, E. (1986): Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 19, 68-74.
- Chawluk, J.B., Mesulam M.M., Hurtig, H., Kushner, M., Weintraub, S., Saykin, A., Rubin, N, Alavi, A. y Reivich, M. (1986). Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. *Annals of Neurology*, 19, 68-74.
- Chiacchio, L., Grossi, D., Stanzione, M. y Trojano, L. (1993). Slowly progressive aphasia associated with surface dyslexia. *Cortex*, 29, 145-152.
- De Oliveira, S.A., Castro, M.J. y Bittencourt, P.R. (1989). Slowly progressive aphasia followed by Alzheimer's dementia. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 47, 72-75.
- De Renzi, E. (1986). Slowly progressive visual agnosia or apraxia without dementia. *Cortex*, 22 (1), 171-180.
- Delecluse, F., Andersen, A.R., Waldemar, G., Thomsen, A.M., Kjaer, L., Lassen, N.A. y Postiglione, A. (1990). Cerebral blood flow in progressive aphasia without dementia. Case report, using 133 Xenon inhalation, technetium 99m hexamethylpropylene amine oxima and single photon emission computerized tomography. *Brain*, 113, 1395-1404.
- Deruaz, J.P., Assal, G. y Peter-Favre, C. (1993). Un cas clinico-pathologique d'aphasie progressive. *Revue de Neurologie*, 149, 186-191.
- Didic, M., Felician, O., Ceccaldi, M. y Poncet, M. (1999). Progressive focal cortical atrophies. *Revue Neurologique*, 155 (suppl. 4): 4S73-4S82.
- Dowhaniuk, M., Dixon, M., Roy, E. y Black, S. (2000). The use of reaction time measures to evaluate nonword reading in primary progressive aphasia. *Brain and Cognition*, 43 (1-3): 168-172.
- Dowhaniuk, M., Dixon, M., Roy, E., Black, S. y Square, P. (1999). Rhyme judgements in a case of primary progressive aphasia: A precursor to phonological alexia. *Brain and Cognition*, 40 (1): 108-112.
- Engel, P.A. y Fleming, P.D. (1997). Primary progressive aphasia, left anterior atrophy, and neurofibrillary hippocampal pathology: Observations in an unusual case. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 10 (3): 213-218.
- Feher, E.P., Doody, R.S., Whitehead, J. y Pirozzolo, F.J. (1991). Progressive nonfluent aphasia with dementia: a case report. *Journal of Geriatrics, Psychiatry, and Neurology*, 4, 236-240.
- Feher, E.P., Inbody, S.B., Nolan, B. y Pizzorolo, F.J. (1988). Other neurologic diseases with dementia as a sequela. *Clinical and Geriatric Medicine*, 4, 799-814.
- Foster, N.L. y Chase, T.N. (1983). Diffuse involvement in progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 13, 224-225.
- Friedland, R.P., Brun, A. y Budinger T.F. (1985). Pathological and positron emission tomographic correlations in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1, 228.
- Fuh, J.L., Liao, K.K., Wang, S.J. y Lin, K.N. (1994). Swallowing difficulty in primary progressive aphasia: a case report. *Cortex*, 30, 701-705.
- Fukui, T. y Kertesz, A. (2000). Volumetric study of lobar atrophy in Pick complexes and Alzheimer's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 174 (2): 111-121.
- Galante, E., Tralli, A., Zuffi, M. y Avanzi, S. (2000). Primary progressive aphasia: a patient with stress assignment impairment in reading aloud. *Neurological Sciences*, 21 (1): 39-48.
- Garrard, P. y Hodges, J.R. (1999). Semantic dementia: Implications for the neural basis of language meaning. *Aphasiology*, 13 (8): 609-623.
- Giannakopoulos, P., Hof, P.R. y Bouras, C. (1995) Dementia lacking distinctive histopathology: clinicopathological evaluation of 32 cases. *Acta Neuropathologica*, 89, 346-355.
- Goldblum, M.C., Tzortzis, C., Michot, J.L., Panisset, M. y Boller, F. (1994). Language impairment and rate of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Dementia*, 5, 334-338.
- Goulding, P.J., Northen, B., Snowden, J.S., Macdermott, N. y Neary, D. (1989). Progressive aphasia with right-sided extrapiramide signs: another manifestation of localised cerebral atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52, 128-130.
- Graff-Radford, N.R., Damasio, A.R., Hyman, B.T., Hart, M.N., Tranel, D., Damasio, H., Van Hoesen, G.W. y Reza, K. (1990). Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology*, 40, 620-626.
- Green, J., Morris, J.C., Sandson, J., McKeel, D.W. y Miller, J.W. (1990). Progressive aphasia: a precursor of global dementia?. *Neurology*, 40, 423-429. N
- Green, R.C., Goldstein, F.C., Mirra, S.S., Alazraki, N.P., Baxt, J.L. y Bakay, R.A.E. (1995). Slowly progressive apraxia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 59, 312-315.
- Habib, M., Pelletier, J. y Khalil, R. (1993). Aphasie progressive primaire (syndrome de Mesulam). *La Presse Medicale*, 22, 757-764.
- Hachisuka, K., Uchida, M., Nozaki, Y., Hashiguchi, S. y Sasaki, M. (1999). Primary progressive aphasia presenting as conduction aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*, 167 (2): 137-141.
- Harasty, J.A., Halliday, G.M., Code, C. y Brooks, W.S. (1996). Quantification of cortical atrophy in a case of progressive fluent aphasia. *Brain*, 119 (1): 181-190.
- Heath, P.D., Kennedy, P. y Kapur, N. (1983). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 13, 687-688.
- Hodges, J.R., Patterson, K., Oxbury, S. y Funnell, E. (1992). Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*, 115, 1783-1806.
- Holland, A.L., McBurney, D., Mossy, J. y Reinmuth, O.M. (1985). The dissolution of language in Pick's disease with neurofibrillary tangles: a case study. *Brain and Language*, 24, 36-58.
- Ikeda, K., Akiyama, H., Iritani, S., Kase, K., Arai, T., Niizato, K., Kuroki, N. y Kosaka, K. (1996). Corticobasal degeneration with primary progressive aphasia and accentuated cortical lesion in superior temporal gyrus. *Acta Neuropathologica*, 92 (5): 534-539.
- Jauss, M., Herholz, K., Krattch, L., Pantel, J., Hartmann, T., Jensen, M., Essig, M. y Schroder, J. (2001). Frontotemporal dementia: Clinical, neuroimaging, and molecular biological findings in 6 patients. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 251 (5): 225-231.
- Karbe, H., Kertesz, A. y Polk, M. (1993). Profiles of language impairment in primary progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 50, 193-201.
- Kempler, D., Metter, E.J., Riege, W.H., Jackson, C.A., Benson, D.F. y Hanson, W.R. (1990). Slowly progressive aphasia: three cases with language, memory, CT and PET data. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 987-993.
- Kertesz, A. (1996). Pick complex and Pick's disease: The nosology of frontal lobe dementia, primary progressive aphasia, and corticobasal ganglionic degeneration. *European Journal of Neurology*, 3 (3): 280-282.
- Kertesz, A. (1998). Primary progressive aphasia. *EnPick's Disease and Pick Complex*, 69-81.
- Kertesz, A. y Muñoz, D. (1996). Clinical and pathological characteristics of primary progressive aphasia and frontal dementia. *Journal of Neural Transmission Supplement*, 47: 133-141.
- Kertesz, A. y Orange, J.B. (2000). Primary progressive aphasia. The future of neurolinguistic characterization. *Brain and Language*, 71 (1): 116-119.
- Kertesz, a. y Muñoz, D.G. (1997). Primary progressive aphasia. *Clinical Neuroscience*, 4 (2): 95-102.
- Kertesz, A., Davidson, W. y Muñoz, D.G. (1999). Clinical and pathological overlap between frontotemporal dementia, primary progressive aphasia and corticobasal degeneration: The Pick complex. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 10 (1): 46-49.
- Kertesz, A., Hudson, L., Mackenzie, I.R.A. y Muñoz, D.G. (1994). The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology*, 44, 2065-2072.
- Kesler, A., Artzy, T., Yaretsky, A. y Kott, E. (1995). Slowly progressive aphasia, a left temporal variant of probable Pick's disease: 15 years of follow-up. *Israel Journal of Medical Sciences*, 31, 626-628.

- Kinoshita, A., Tomimoto, H., Tachibana, M., Suenaga, T., Kawamata, T., Kimura, T., Akiguchi, I. y Kimura, J. (1996). A case of primary progressive aphasia with abnormally ubiquitinated neurites in the cerebral cortex. *Acta Neuropathologica*, 92 (5): 520-524.
- Kirk, A. y Ang, L.C. (1994). Unilateral Creutzfeldt-Jakob disease presenting as rapidly progressive aphasia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, 21, 350-352.
- Kirshner, H.S., Tandirag, O., Thurman, L. y Whetsell, W.O. (1987). Progressive aphasia without dementia: two cases with focal spongiform degeneration. *Annals of Neurology*, 22, 527-532.
- Knopman, D.S. (1993). Overview of dementia lacking distinctive histology: pathological designation of a progressive dementia. *Dementia*, 4, 132-136.
- Kobayashi, K., Kurashi, M. y Gyobu, T. (1990). Progressive dysphasic dementia with localized cerebral atrophy: report of an autopsy. *Clinical Neuropathology*, 9, 254-261.
- Kramer, J.H. y Miller, B.L. (2000). Alzheimer's disease and its focal variations. *Seminars in Neurology*, 20 (4): 447-454.
- Kremin, H., Perrier, D., DeWilde, M., Dordain, M., Le Bayon, A., Gatino, P., Rabine, C., Corbineau, M., Lebourg, E. y Arabia, C. (2001). Factor predicting success in picture naming in Alzheimer's disease and primary progressive aphasia. *Brain and Cognition*, 46 (1-2): 180-183.
- Lee, H. y Kramer, J. (1992). Brain SPECT imaging in progressive aphasia. *Clinical Nuclear Medicine*, 17, 800-802.
- Leger, J.M., Levasseur, M., Baron, J.C., Cohen, L., Signoret, J.L., Brunet, P. y Signoret, J.L. (1993). Slowly progressive aphasia. *Neurology*, 43, 1858-1859.
- Lippa, C.F., Cohen, R., Smith, T.W. y Drachman, D.A. (1991). Primary progressive aphasia with focal neuronal achromasia. *Neurology*, 41, 882-886.
- Louis, M., Espeser, R., Rey, V., Deffaure, V., Di Cristo, A. y Habib, M. (2001). Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model for brain plasticity in neurodegenerative disease. *Brain and Cognition*, 46 (1-2): 197-201.
- Luzzatti, C. y Poek, K. (1991). An early description of slowly progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 48, 228-229.
- Mandell, A.M., Alexander, M.P. y Carpenter, S. (1989). Creutzfeldt-Jakob disease presenting as isolated aphasia. *Neurology*, 39, 55-58.
- Mann, D.M.A., Jones, D., South, P.W., Snowden, J.S. y Neary, D. (1992). Deposition of amyloid b protein in non-Alzheimer dementias: evidence for a neuronal origin of parenchymal deposits of b protein in neurodegenerative disease. *Acta Neuropathologica*, 83, 415-419.
- Masullo, C., Danielle, A., Fazio, V.M., Seripa, D., Gravina, C., Filippini, V., Grossi, D., Fragassi, N., Nichelli, P., Leone, M., y Gainotti, G. (2001). The apolipoprotein E genotype in patients affected by syndromes with focal atrophy. *Neuroscience Letters*, 303 (2): 87-90.
- Mazzoni, M., Orsuzzi, M.P. y Giraldi, C. (1996). Primary progressive aphasia: Description of a clinical case with nine years follow-up. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 17 (2): 161-165.
- McDaniel, K.D., Wagner, M.T. y Greenspan, B.S. (1991). The role of brain single photon emission computed tomography in the diagnosis of primary progressive aphasia. *Archives of Neurology*, 48, 1257-1260.
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D. y Stadlan, E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services task force on Alzheimer's disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- McLoughlin, D.M. y Levy, R. (1996). The differential diagnosis of dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 165, 92-100.
- Mehler, M.F., Horoupian, D.S., Davies, P. y Dickson, D.W. (1987). Reduced somatostatin like immunoreactivity in cerebral cortex in nonfamilial dysphasic dementia. *Neurology*, 37, 1448-1453.
- Mendez, M.F. y Zander, B.A. (1991). Dementia presenting with aphasia: clinical characteristics. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56, 542-545.
- Mesulam, M.M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Annals of Neurology*, 11, 592-598.
- Mesulam, M.M. (1987). Primary progressive aphasia. Differentiation from Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 22, 533-534.
- Mesulam, M.M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49 (4): 425-432.
- Mesulam, M.M., Johnson, N., Grujic, Z. y Weintraub, S. (1997). Apolipoprotein E genotypes in primary progressive aphasia. *Neurology*, 49 (1): 51-55.
- Mesulam, M.M. y Weintraub, S. (1992). Spectrum of primary progressive aphasia. *Baillieres Clinique Neurologie*, 1, 583-609.
- Mimura, M., Oda, T., Tsuchiya, K., Kato, M., Ikeda, K., Hori, K. y Kashima, H. (2001). Corticobasal degeneration presenting with nonfluent primary progressive aphasia. *Journal of the Neurological Sciences*, 183 (1): 19-26.
- Molina, J.A., Probst, A., Villanueva, C., Jimenez-Jimenez, F.J., Madero, S., Torres, N. y Bermejo, F. (1998). Primary progressive aphasia with glial cytoplasmic inclusions. *European Neurology*, 40 (2): 71-77.
- Murray, L.L. (1998). Longitudinal treatment of primary progressive aphasia: A case study. *Aphasiology*, 12 (7-8): 651-672.
- Nagy, T.G., Jelencsik, I. y Szirmai, I. (1999). Primary progressive aphasia: A case report. *European Journal of Neurology*, 6 (4): 515-519.
- Neary, D., Snowden, J.S. y Mann, D.M.A. (1993 a). Familial progressive aphasia: its relationship to other forms of lobar atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 56, 1122-1125.
- Neary, D., Snowden, J.S. y Mann, D.M.A. (1993 b). The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia*, 4, 154-159.
- Nestor, P. y Hodges, J. (2000). Non-Alzheimer dementias. *Seminars in Neurology*, 20 (4): 439-446.
- Pantel, J. (1995). Alzheimer's disease presenting as slowly progressive aphasia and slowly progressive visual agnosia. *Archives of Neurology*, 52, 10.
- Papagno, C. y Capitani, E. (2001). Slowly progressive aphasia: A four year follow-up study. *Neuropsychologia*, 39 (7): 678-686.
- Parkin, A.J. (1993). Progressive aphasia without dementia. A clinical and cognitive neuropsychological analysis. *Brain and Language*, 44, 201-220.
- Patterson, K. y Hodges, J.R. (1992). Deterioration of word meaning: implications for reading. *Neuropsychologia*, 30, 1025-1040.
- Philbrick, K.L., Rummans, T.A., Duffy, J.R., Kokmen, E. y Jack, C.R. (1994). Primary progressive aphasia. An uncommon masquerader of psychiatry disorders. *Psychosomatics*, 35, 138-141.
- Poek, K. y Luzzatti, C. (1988). Slowly progressive aphasia in three patients. The problem of accompanying neuropsychological deficit. *Brain*, 111, 151-158.
- Pogacar, S. y Williams, R.S. (1984). Alzheimer's disease presenting as slowly progressive aphasia. *Rhode Island Medical Journal*, 67, 181-185.
- Rogers, M.A. y Alarcon, N.B. (1998). Dissolution of spoken language in primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 12 (7-8): 635-650.
- Rogers, M.A., King, J.M. y Alarcon, N.B. (2000). Proactive management of primary progressive aphasia. *Augmentative and Alternative Communication for Adults with acquired dementia*, 305-337.
- Rosenfeld, M. (1909). Die partielle grosshirnatrophie. *Journal of Psychology and Neurology*, 14, 115-130.
- Sakurai, Y., Hashida, H., Uesugi, H., Arima, K., Murayama, S., Bando, M., Iwata, M., Momose, T. y Sakuta, M. (1996). A clinical profile of corticobasal degeneration presenting as primary progressive aphasia. *European Neurology*, 36 (3): 134-137.
- Sakurai, Y., Hashida, H., Uesugi, H., Arima, K., Murayama, S., Bando, M., Iwata, M., Momose, T. y Sakuta, M. (1996). A clinical profile of corticobasal degeneration presenting as primary progressive aphasia. *European Neurology*, 36, 134-137.
- Salmon, E., Sadzot, B., Maquet, P., Dive, P. y Franck, G. (1989). Slowly progressive aphasia syndrome. A positron emission tomographic study. *Acta Neurologica Belgica*, 89, 242-245.
- San Pedro, E.C., Deutsch, G., Liu, H.G. y Mountz, J.M. (2000). Frontotemporal decreases in rCBF correlate with degree of dysnomia in primary progressive aphasia. *Journal of Nuclear Medicine*, 41 (2): 228-233.
- Spain, L.R., Anderson, F.H. y Pulaski, P.D. (1989). Progressive aphasia without dementia: further documentation. *Annals of Neurology*, 25, 411-413.
- Scheltens, P., Hazenberg, G.J., Lindeboom, J., Valk, J. y Wolters, E.C. (1991). A case of progressive aphasia without dementia: "temporal" Pick's disease?. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 53, 79-80.
- Scheltens, P., Ravid, R. y Kamphorst, W. (1994). Pathologic findings in a case of primary progressive aphasia. *Neurology*, 44, 279-282.
- Scheltens, Ph., Vermesch, P. y Leys, D. (1993). Hétérogénéité de la maladie d'Alzheimer. *Revue de Neurologie*, 149, 14-25.
- Schneider, S.L., Thompson, C.K. y Luring, B. (1996). Effects of verbal plus gestural matrix training on sentence production in a patient with primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 10 (3): 297-317.
- Schwartz, M., DeBleser, R., Poek, K. y Weis, J. (1998). A case of primary progressive aphasia: A 14-year follow-up study with neuropathological findings. *Brain*, 121 (1): 115-126.
- Serra-Mestres, J. y López-Pousa, S. (1992). Afasia progresiva: estado actual. *Neurología*, 7, 15-17.
- Shuttleworth, E.C., Yates, A.J. y Paltan-Ortiz, J.D. (1985). Creutzfeldt-Jakob disease presenting as progressive aphasia. *Journal of National Medical Association*, 77, 649-650.
- Sinforiani, E., Mauri, M., Sances, G. y Martelli, A. (1992). Slowly progressive aphasia: report of a case. *Acta Neurologica di Napoli*, 14, 51-55.
- Sinnatambay, R., Antoun, N.A., Freer, C.E.L., Mikes, K.A. y Hodges, J.R. (1996). Neuroradiological findings in primary progressive aphasia: CT, MRI and cerebral perfusion SPECT. *Neuroradiology*, 38 (3): 232-238.
- Snowden, J.S. y Neary, D. (1993). Progressive language dysfunction and lobar atrophy. *Dementia*, 4, 226-231.
- Snowden, J.S., Goulding, P.J. y Neary, D. (1989). Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology*, 2, 167-182.
- Snowden, J.S., Neary, D., Mann, D.M.A., Goulding, P.J. y Testa, H.J. (1992). Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Annals of Neurology*, 31, 174-183.
- Southwood, M.H. y Chatterjee, A. (1998). Phonological and articulatory disturbances in a case of primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 12 (2): 161-177.
- Subsol, G., Roberts, N., Doran, M., Thirion, J.P. y Whitehouse, G.H. (1997). Automatic analysis of cerebral atrophy. *Magnetic Resonance Imaging*, 15 (8): 917-927.
- Talbot, P.R., Snowden, J.S., Lloyd, J.L., Neary, D. y Testa, H.J. (1995). The contribution of single photon emission tomography to the clinical differentiation of degenerative cortical brain disorders. *Journal of Neurology*, 242, 579-586.
- Thompson, C.K., Ballard, K.J., Tait, M.E., Weintraub, S. y Mesulam, M. (1997). Patterns of language decline in nonfluent primary progressive aphasia. *Aphasiology*, 11 (4-5): 297-321.
- Turner, R.S., Kenyon, L.C., Trojanowski, J.Q., Gonatas, M. y Grossman, M. (1996). Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. *Annals of Neurology*, 39 (2): 166-173.
- Tyrrrell, P.J., Warrington, E.K., Frackowiak, R.S. y Rossor, M.N. (1990). Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain*, 113, 1321-1336.
- Ukita, H., Abe, K. y Yamada, J. (1999). Late acquired words in childhood are lost earlier in primary progressive aphasia. *Brain and Language*, 70 (2): 205-219.
- Watt, S., Jokel, R. y Behrmann, M. (1997). Surface dyslexia in nonfluent progressive aphasia. *Brain and Language*, 56 (2): 211-233.
- Wechsler, A.F., Verity, M.A., Rosenschein, S., Fried, I., Scheibel, A.B. Pick's disease. (1982). A clinical, computed tomographic and histology study with Golgi impregnation. *Archives of Neurology*, 39, 287-290.
- Weintraub, S. y Mesulam, M.M. (1993). Four neuropsychological profiles in dementia. En F. Boller y J. Grafman (eds.), *Handbook of Neuropsychology* (pp. 253-282). Amsterdam: Elsevier.
- Weintraub, S., Rubin, N.P. y Mesulam, M.M. (1990). Primary progressive aphasia. Longitudinal course, neuropsychological profile, and language features. *Archives of Neurology*,

47, 1329-1335.

Westbury, C. y Bub, D. (1997). Primary progressive aphasia: A review of 112 cases. *Brain and Language*, 60 (3): 381-406.

Wojcieszek, J., Lang, A.E., Jankovic, J., Greene, P. y Deck, J. (1994). Case 1, 1994: Rapidly progressive aphasia, apraxia, dementia, myoclonus, and parkinsonism. *Movement Disorders*, 9, 358-366.

Yamamoto, H., Tanabe, H., Kashiwagi, A., Ikejiri, Y., Fukuyama, H., Okuda, J., Shiriashi, J. y Nishimura, T. (1990). A case of slowly progressive aphasia without generalized dementia in a Japanese patient. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82, 101-103.

Zakzanis, K.K. (1999). The neuropsychological signature of primary progressive aphasia. *Brain and Language*, 70 (1): 70-85.