



NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



REVISIÓN

Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad

J.A. Matías-Guiu* y R. García-Ramos

Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Recibido el 25 de marzo de 2012; aceptado el 6 de abril de 2012
Accesible en línea el 14 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Afasia progresiva primaria;
Demencia frontotemporal;
Enfermedad de Alzheimer;
Taupatías;
Degeneración frontotemporal lobar;
Logopénica;
Demencia semántica

KEYWORDS

Primary progressive aphasia;
Frontotemporal dementia;

Resumen

Introducción: La APP es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro progresivo del lenguaje de etiología neurodegenerativa. En los últimos años se han realizado importantes avances que han contribuido a un mayor conocimiento de esta entidad, que puede ser el modo de presentación de diferentes enfermedades neurodegenerativas.

Desarrollo: Se revisan los principales aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos, etiológicos y terapéuticos de la APP. La mayoría de los casos son esporádicos, iniciándose en torno a los 50-70 años. Se han descrito 3 subtipos clínicos principales: APP-no fluente o agramatical; APP-semántica; y APP-logopénica. Cada subtipo se ha asociado de forma preferencial a una anatomía patológica concreta, aunque la capacidad predictiva del diagnóstico clínico no es completa. Entre los biomarcadores disponibles, destacan la neuroimagen anatómica y funcional. Se han ensayado diferentes tratamientos, sin demostrarse un beneficio claro. No obstante, los inhibidores de acetilcolinesterásica pueden estar indicados, especialmente en la variante logopénica.

Conclusiones: La APP es un síndrome emergente, con una prevalencia probablemente mayor de la esperada. Considerada previamente como parte del espectro de la demencia frontotemporal, también está relacionada con la enfermedad de Alzheimer. El diagnóstico clínico, completado con el uso de biomarcadores, puede predecir la anatomía patológica subyacente, lo que a su vez supondrá mayores oportunidades en el tratamiento.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Primary progressive aphasia: from syndrome to disease

Abstract

Introduction: Primary progressive aphasia (PPA) is a clinical syndrome characterised by a progressive decline in language and speech of neurodegenerative origin. Major breakthroughs made in recent years have lent us a better understanding of this syndrome, which may be the first manifestation of any of a number of neurodegenerative diseases.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jordimatiassguiu@hotmail.com (J.A. Matías-Guiu).

Alzheimer disease;
Tauopathies;
Frontotemporal lobar
degeneration;
Logopenic;
Semantic dementia

Development: We reviewed the main aspects of PPA epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, aetiology and treatment. Most cases manifest sporadically and the typical age of onset is between 50 and 70 years. Three clinically distinct variants have been described: nonfluent or agrammatic PPA, semantic PPA and logopenic PPA. Each of these variants tends to be associated with specific histopathological findings, but clinical diagnostic methods are imperfect predictors of underlying pathology. Anatomical and functional neuroimaging can provide useful biomarkers. Several treatments have been proposed, and while no clear benefits have been demonstrated, acetylcholinesterase inhibitors may be useful, especially in the logopenic variant.

Conclusions: PPA is an emerging syndrome which may be more prevalent than we might expect. It was previously listed as part of the frontotemporal dementia spectrum, and it is also related to Alzheimer disease. Clinical diagnosis, complemented by a biomarker evaluation, may predict the underlying pathology, which in turn will improve treatment possibilities.

© 2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por un deterioro insidioso del lenguaje de etiología neurodegenerativa. La alteración del lenguaje debe ser la principal manifestación clínica durante al menos los 2 primeros años de evolución, estando el resto de dominios cognitivos (memoria, habilidades visuoespaciales, etc.) preservados, y justificándose la limitación en las actividades de la vida diaria únicamente por la disfunción del lenguaje. Descrito en la literatura médica reciente por Mesulam, se trata de síndrome heterogéneo que puede ser el modo de presentación de diversas enfermedades neurodegenerativas. En los últimos años se ha profundizado, especialmente, en la clasificación de la APP en varias formas clínicas y la descripción de biomarcadores, lo que puede contribuir a predecir la anatomía patológica. Con este artículo pretendemos revisar los principales avances realizados en el conocimiento de la APP en los últimos años, avances que han modificado sustancialmente su abordaje clínico y plantean interesantes perspectivas para el futuro.

Epidemiología y factores de riesgo

La APP suele empezar entre los 50 y los 70 años¹. No existen claras diferencias entre varones y mujeres, siendo ligeramente más frecuente en varones² o mujeres³ según los estudios. La frecuencia en la población general es desconocida, extrapolándose a partir de los datos disponibles para el grupo de demencia frontotemporal. A partir de esto, la prevalencia de DFT se calcula en aproximadamente 5 casos por millón de habitantes⁴, entre 1-15 casos/100.000 habitantes en el grupo de población menor de 65 años⁵⁻⁷, de los cuales el 20-40% serían APP. En nuestro país, existen varios estudios epidemiológicos en demencias^{8,9}, estimándose la prevalencia de DFT en 0,2-0,3% en la población de mayores de 65 años^{10,11}. Se ha sugerido una mayor prevalencia de APP en pacientes con trastornos del aprendizaje, como dislexia, lo que se explicaría por una mayor susceptibilidad de las redes neurales del lenguaje en estos pacientes o sus familias¹². También se ha detectado una mayor frecuencia de vasectomía, lo que sugeriría una base autoinmunitaria¹³, aunque estas asociaciones no han sido replicadas.

La gran mayoría de casos de APP son esporádicos^{14,15}. Una proporción de pacientes pertenecen a familias con

mutaciones en el cromosoma 17, bien en el gen que codifica la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) o la progranulina^{16,17}. Los casos con patología tau, habitualmente en el contexto de una demencia frontotemporal con afectación conductual¹⁸, se asocian a mutaciones en MAPT, que suelen conllevar una ganancia de función tóxica; por su parte, las mutaciones en la progranulina se relacionan con patología de demencia frontotemporal con inmunorreactividad a ubiquitina (DFT-U). Las mutaciones en la progranulina típicamente se presentan como afasia no fluente o logopélica^{16,18,19}, mientras que las mutaciones de MAPT principalmente como afasia no fluente o semántica, en este último caso habitualmente con alteración conductual asociada^{18,20}. No obstante, las distintas mutaciones pueden manifestarse con fenotipos variados y lo habitual es el hallazgo de síndromes distintos (afasia progresiva, DFT-variante conductual) dentro de los miembros de una misma familia¹⁶. Se ha planteado, además, que las mutaciones de la progranulina podrían condicionar un trastorno del lenguaje distintivo, no encuadrable totalmente en los subtipos habituales¹⁹.

El genotipo de la ApoE no ha demostrado valor predictivo adicional a la descripción clínica en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (EA) en la APP en el estudio con mayor tamaño muestral^{21,22}. Aunque el alelo e4 se encuentra presente en un porcentaje mayor de casos en la variante logopélica que en el resto de las formas clínicas, la prevalencia es menor que en la EA típica^{22,23}. Por su parte, el polimorfismo de MAPT H1/H1 se halla con más frecuencia en la APP esporádica²⁴, sugiriéndose como factor de riesgo para degeneración corticobasal y parálisis supranuclear progresiva y, en menor medida, para demencia frontotemporal²⁵⁻²⁷. También los heterocigotos para el codón 129 de la proteína priónica podrían tener mayor riesgo²⁸.

Tipos clínicos

Se han descrito 3 subtipos clínicos principales de APP, que a su vez se asocian a un patrón radiológico anatómico y funcional^{3,29}. Estas variantes son las formas agramatical/no fluente (APP-G); semántica (APP-S); y logopélica/fonológica (APP-L), incluyéndose las 2 primeras en el grupo de demencias frontotemporales. Existe, sin embargo, una minoría de pacientes («APP inclasificable») que no pueden incluirse en

Tabla 1 Criterios de diagnóstico clínico de las tres variantes de APP

Variante agramatical/ no-fluente	Agramatismo en la producción del lenguaje o habla dificultosa, con esfuerzo, con errores inconsistentes y distorsiones (apraxia del habla)	Y 2 de los siguientes: Afectación de la comprensión de frases gramaticalmente complejas Comprensión de palabras sencillas respetada Conocimiento de los objetos respetado
Variante semántica	Nominación por confrontación alterada y comprensión de palabras sencillas alterada	Y al menos 3 de los siguientes: Conocimiento de los objetos alterado, particularmente para términos poco utilizados o poco familiares Dislexia superficial o disgrafía Producción del lenguaje conservada (funciones gramatical y motora)
Variante logopéica	Recuperación de palabras individuales en el habla espontánea y nominación alteradas y repetición de frases y oraciones alterada	Y al menos 3 de los siguientes: Errores fonológicos en el habla espontánea y la nominación Comprensión de palabras sencillas y del conocimiento de los objetos respetados Función motora del habla respetada Ausencia de agramatismo franco

Modificado de Gorno-Tempini et al.³⁰

ninguno de estos grupos, bien porque presentan síntomas lingüísticos aislados o bien porque tienen características de más de un grupo³⁰. Recientemente se ha publicado un consenso de criterios de diagnóstico y clasificación de la APP en sus 3 variantes principales³⁰ (tabla 1). Este consenso, aunque pendiente de su validación definitiva y con el que no todos los autores están de acuerdo, pretende evitar la disparidad existente previamente entre los diferentes centros y estudios, que dificultaba la extrapolación de resultados.

La variante agramatical se caracteriza por un lenguaje hipofluente y laborioso, con agramatismo, parafasias fonémicas, dificultad en la comprensión de estructuras gramaticales complejas y en ocasiones apraxia del habla. Puede haber acalculia, apraxia ideomotora y orofacial, todo ello de leve intensidad al menos inicialmente. También puede estar alterada la prosodia.

La variante semántica se produce por una pérdida progresiva del conocimiento semántico³¹, lo que se manifiesta clínicamente como un lenguaje fluente y gramaticalmente correcto, pero con alteración en la nominación por confrontación, en la comprensión de palabras sencillas y en el conocimiento de los objetos, con un discurso progresivamente vacío de significado, con circunloquios y parafasias semánticas. En cambio, la comprensión de frases y la repetición están conservadas. Puede haber, además, dislexia superficial y agnosia visual asociativa, así como prosopagnosia³². Mesulam considera que es conveniente distinguir entre los pacientes con un trastorno puramente lingüístico (APP-semántica) y aquellos que asocian agnosia visual u otros déficits (demencia semántica) de reconocimiento (agnosia táctil, gustativa, etc.)^{33,34}. Esta opinión no es compartida por otros autores, quienes consideran que APP-S y demencia semántica son la misma entidad, probablemente en diferentes estadios evolutivos, pero con una anatomía patológica común³⁵.

La variante logopéica se caracteriza por un lenguaje marcadamente anómico, con frecuentes pausas por este motivo. Esto produce un habla lenta y con una fluencia falsamente reducida, con frecuentes pausas durante la búsqueda de palabras, lo que podría confundirse con la variante agramatical^{23,36}. Sin embargo, la articulación, la prosodia y la gramática están conservadas^{30,37}, así como la comprensión de palabras sencillas. La repetición de frases, en cambio, está también afectada, siendo esta, junto con el déficit en la evocación de palabras, las 2 características fundamentales. Por todo ello, se asemeja con la afasia de conducción. A diferencia de la APP-semántica, en la afasia logopéica los pacientes suelen ser capaces de señalar el objeto correcto cuando este es nominado por el explorador y pueden describir (o al menos gesticular) su uso, ya que el trastorno parece ser secundario al daño en el circuito fonológico de la memoria de trabajo, conservando en cambio el significado de las palabras.

Aunque las variantes clínicas se definen por la semiología de la afasia, existen otros síntomas asociados que pueden ayudar en el diagnóstico. Así, las alteraciones conductuales similares a la demencia frontotemporal-variante conductual (DFT-vc) se encuentran con frecuencia en la variante semántica, pero no en la agramatical ni logopéica, especialmente desinhibición, comportamientos motores aberrantes y trastornos de la alimentación³⁸. Los signos extrapiramidales en la exploración neurológica inicial son más frecuentes en las variantes agramatical y logopéica que en la semántica, en que son excepcionales^{31,39}. En concreto, bradicinesia (hipomimia sobre todo) y rigidez (fundamentalmente apendicular y bilateral) son más frecuentes en la variante agramatical³⁹, mientras que las alteraciones de la marcha (menos específicas de patología extrapiramidal) en la forma logopéica. Por tanto, las alteraciones conductuales y el parkinsonismo leve podrían tener valor en la distinción entre formas clínicas en casos dudosos, aunque no se contemplan entre los criterios diagnósticos.

Evolución y pronóstico

De forma análoga a la demencia tipo Alzheimer, se ha planteado el uso de una fase preclínica y prodrómica que podría llamarse «deterioro cognitivo leve afásico». Sin embargo, no está clara su utilidad. Los trastornos de memoria son frecuentes en el envejecimiento normal y, por tanto, es de utilidad distinguir entre normalidad y patología. En cambio, las alteraciones del lenguaje son siempre patológicas y no pueden por ello ser atribuidas únicamente al envejecimiento¹⁵.

La edad media de inicio suele situarse entre los 50-70 años⁴⁰, aunque puede aparecer en un amplio rango de edad⁷. Una vez establecido, el trastorno afásico tiende a progresar, evolucionando en muchos casos hacia el mutismo⁴⁰. La pérdida de la independencia ocurre de forma más tardía que en otras demencias (a los 7 años en el 50% de los pacientes según LeRhun et al.; la supervivencia, en cambio, es similar, en torno a los 7-10 años⁴⁰, aunque estudios recientes sugieren un curso más lentamente progresivo⁴¹. En algunos, el lenguaje sigue siendo la única o predominante manifestación clínica. En otros, sin embargo, aparecen otros déficit adicionales (cognitivos, conductuales, extrapiramidales, etc.). Se desconoce, no obstante, con qué frecuencia los pacientes con APP desarrollan una demencia generalizada u otros déficit (denominada «APP plus»^{14,15}) en el curso de la enfermedad. En fases iniciales, se admite la presencia de acalculia, apraxia ideomotora y visuoespacial, siempre que sean de intensidad leve y que no sean la causa de la limitación funcional del paciente. En el estudio de seguimiento longitudinal de Kertesz et al.⁴², un 54% desarrolló durante el seguimiento un segundo o tercer síndrome distinto de la APP (DFT, PSP, DCB).

La evolución puede ser monitorizada clínicamente, aunque puede ser complicado el uso de las escalas habituales utilizadas para la EA, dada la influencia del lenguaje sobre el resto de dominios cognitivos⁴³. El test *Addenbrook's Cognitive Examination* puede ser útil en el diagnóstico y evolución⁴⁴. Se ha diseñado además una escala específica, *Progressive Aphasia Severity Scale (PASS)*⁴⁵, que evalúa 10 dominios del lenguaje tras la entrevista clínica con el paciente y cuidador, y se ha correlacionado con el grado de atrofia selectiva⁴⁶.

Anatomía patológica

El criterio temporal de 2 años dominados por la afasia intenta excluir a pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y formas típicas de EA con afectación del lenguaje de inicio. Sin embargo, aunque útil, este criterio, que por otra parte no ha sido claramente validado en estudios longitudinales⁴⁷, no consigue simplificar la anatomía patológica en la APP, que es heterogénea. Las patologías subyacentes pueden clasificarse en 3 grandes grupos: taupatías del espectro de la degeneración frontotemporal, incluyendo enfermedad de Pick, PSP, DCB y otras menos frecuentes como taupatía de múltiples sistemas o demencia por cuerpos argirófilos; degeneración frontotemporal tau negativa y ubiquitina positiva (DFT-U), principalmente en relación con TDP-43; y EA. De forma menos frecuente se halla

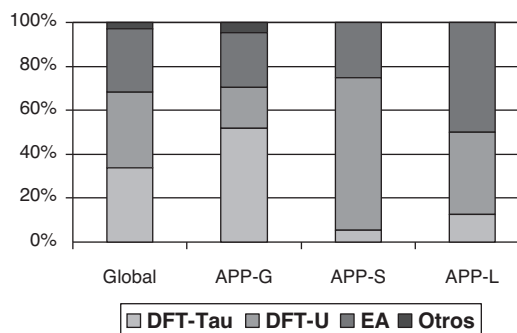


Figura 1 Anatomía patológica de la APP. Obtenido a partir de los datos de Grossman⁷.

demencia sin histopatología distintiva o demencia con cuerpos de Lewy.

Los estudios realizados de correlación clínico-patológica han demostrado una asociación preferente de cada una de las formas clínicas con un grupo anatomopatológico. Estos estudios han sido revisados por Grossman⁷, incluyendo 145 casos de 7 series distintas, y demostrando una mayor asociación de afasia progresiva no fluente con DFT-tau positiva, demencia semántica con DFT-U y afasia logopéunica con EA. Si bien la asociación de cada forma clínica con una patología concreta se estima entre el 50-70% de los casos, la distinción entre formas clínicas mejora la capacidad predictiva de la patología subyacente (fig. 1). La mayoría de los estudios, sin embargo, se centran en uno o dos subtipos de APP y los criterios diagnósticos de las diferentes formas clínicas no fueron iguales, mostrando en ocasiones resultados discordantes^{21,31,42,47-51}. De hecho, algunos autores abogan por distinguir, dentro de la APP-agramatical, aquellos pacientes con apraxia del habla o disartria pura, quienes realmente se asociarían con patología tau, de aquellos con afasia agramatical, que se asociaría a DFT-ubiquitina^{50,52,53}.

Se ha tratado de correlacionar ciertos hallazgos clínicos, neuropsicológicos y complementarios con la patología subyacente, como se resumen en la tabla 2. Así, la apraxia del habla o los signos extrapiramidales se asociarían a DFT-tau, mientras que la alteración de memoria episódica precoz parece estar relacionada con EA. La aparición de signos de motoneurona es probablemente el hallazgo más específico, indicando DFT-U. También se han evaluado los datos demográficos, como edad de presentación y supervivencia. Se ha encontrado una tendencia a un inicio más precoz de los casos con DFT-tau negativa^{42,54} respecto de DFT-tau y EA, si bien este dato no ha sido contrastado en otros estudios^{21,31,55} y podría estar influido por el subgrupo de pacientes con enfermedad de motoneurona. La supervivencia tampoco es distinta entre los diferentes grupos. Aunque la predicción de la anatomía patológica a partir de datos individuales puede conducir a error²¹, la consideración conjunta de la clínica, neuropsicología y neuroimagen (anatómica o funcional) puede incrementar las posibilidades de acierto⁵⁶. No obstante, faltan estudios que validen este abordaje en la APP.

Un tema controvertido es el papel de la EA en la APP⁵⁷: aunque presente en muchas de las autopsias, algunos autores dudan de su papel causal^{21,58,59}. Si bien el patrón de atrofia predomina en las áreas del lenguaje, la distribución

Tabla 2 Manifestaciones y hallazgos que podrían predecir una determinada anatomía patológica en la APP

Manifestaciones o hallazgos	Anatomía patológica que sugiere
<i>Clinicos</i>	
Apraxia del habla asociada a afasia	Taupatía (en concreto, DCB) ⁴⁹
Apraxia del habla predominante o aislada	Taupatía (especialmente PSP) ⁴⁹
Parálisis supranuclear de la mirada vertical, enlentecimiento de sacadas verticales	PSP ⁴⁹
Alteración conductual precoz en la variante semántica	DFT (hace poco probable EA) ^{31,54}
Signos de enfermedad de motoneurona	DFT-ubiquitina ³¹
Signos extrapiramidales	Taupatía ^{39,55,100}
<i>Neuropsicológicos</i>	
Pérdida de memoria precoz, afectación de memoria visual	EA ^{42,62}
APP-logopénica con baja puntuación en tests de memoria	Enfermedad de Alzheimer ^{21,42}
Afectación ejecutiva (construcción visual, digit span inverso)	Taupatía (comparado con EA y TDP-43) ^{62,100,101}
Mayor afectación de fluencia verbal fonémica (<i>Controlled Oral Word Association Test</i>)	DFT-U respecto a EA ⁶²
<i>De imagen</i>	
Atrofia e hipoperfusión o hipometabolismo temporoparietal (especialmente bilateral) en variante hipofluente.	EA ⁶⁸
Atrofia temporoparietal y frontal lateral izquierdos, con respeto de temporal anterior	EA (en lugar de DFT-U) ⁶²
Atrofia frontal medial y temporal anterior izquierdos, con respeto de parietal	DFT-U (en lugar de EA) ⁶²

de ovillos neurofibrilares y placas neuríticas no es diferente de la de los pacientes con EA que presentan un síndrome amnésico típico, y tampoco existe asimetría entre los dos hemisferios cerebrales. Es decir, no existen claramente más lesiones características de EA en las áreas que justificarían su presentación clínica con un trastorno afásico, aunque en este punto no todos los estudios coinciden^{47,60}. En cualquier caso, esto plantea la posibilidad de que la EA no sea la causa real de la sintomatología de los pacientes, pudiendo coexistir junto a otra enfermedad neurodegenerativa en un mismo paciente, tal vez por concurrencia de causas o factores etiopatogénicos. La EA podría, de acuerdo con esta hipótesis, enmascarar la verdadera anatomía patológica subyacente en la APP. A este respecto, la demostración de *argyrophilic thorny astrocyte clusters* en pacientes con APP con EA, pero no en pacientes con presentación típica de EA⁵⁸, apoyarían la hipótesis de una concurrencia de procesos neurodegenerativos. Este hallazgo, sin embargo, no ha podido ser contrastado en un estudio posterior⁵⁹. También se ha evaluado con un objetivo similar la presencia de inclusiones TDP-43, sospechándose la presencia de anatomía patológica de DFT encubierta en los casos de EA, encontrándose, sin embargo, en un bajo porcentaje de los casos de APP con EA⁵⁹. Si, por el contrario, se trata de un inicio focal de la EA, como coinciden en señalar gran parte de los autores^{51,57}, se desconoce por qué adopta este patrón de inicio o si la respuesta al tratamiento anticolinesterásico es equivalente a la EA típica, entre otras preguntas.

Neuroimagen anatómica y funcional

La resonancia magnética ha sido utilizada en distintos estudios a fin de describir los patrones de atrofia asociados a cada una de las variantes con la evaluación del grosor cortical. En líneas generales, se halla atrofia frontal inferior e insular izquierda en la APP-agramatical, temporal anterior

bilateral de predominio izquierdo en la variante semántica, y temporoparietal izquierda en la forma logopénica³ (tabla 3). Con la evolución, la atrofia se extendería a otras zonas, también con un patrón diferente según cada forma clínica⁶¹. Ciertos patrones de atrofia, además, podrían ser predictivos de la anatomía patológica subyacente⁶² o de la evolución clínica⁶³. Últimamente, se han realizado, asimismo, estudios de tractografía con tensor de difusión⁶⁴⁻⁶⁷, observándose la afectación de distintas vías del lenguaje en cada variante. En la forma no-fluente se observa una afectación de las vías dorsales (fascículo longitudinal superior), mientras que en la afasia logopénica se daña principalmente el componente temporoparietal de la vía dorsal. Estos estudios ponen de manifiesto que en la APP se produce también un daño de la sustancia blanca y de las diferentes redes neuronales que participan en el lenguaje^{64,66}; pueden ser útiles, asimismo, en la descripción del funcionamiento de las vías involucradas en el lenguaje y es posible que ciertas vías puedan asociarse a determinadas patologías si, como se ha demostrado, ciertos síntomas lingüísticos podrían ser predictores de ellas⁴⁹.

Los estudios realizados con tomografía por emisión de positrones (PET), algunos de ellos con correlación patológica⁶⁸, han demostrado que la captación es focal en todas las afasias progresivas, independientemente de la

Tabla 3 Patrón de atrofia en RM

APP-agramatical	Frontal inferior e ínsula izquierdas. Si existe mutismo: pars opercularis y ganglios basales izquierdos.
APP-semántica	Temporal anterior bilateral de predominio izquierdo
APP-logopénica	Temporal posterior y parietal inferior izquierdo.
Apraxia del habla	Áreas premotora y motora suplementaria izquierdas

anatomía patológica subyacente⁶⁹⁻⁷¹. El hipometabolismo es prerrolándico en las formas no-fluentes y posrolándico en las fluentes⁷². Existen además distintos patrones asociados a las 3 formas clínicas principales: hipometabolismo frontal (APP-agramatical), temporal anterior (APP-semántica) y temporoparietal (APP-logopéica), siempre de predominio izquierdo⁷¹. El hipometabolismo temporoparietal, especialmente bilateral, sugiere anatomía patológica de EA⁶⁸. También se ha utilizado PET con ligando Pittsburgh, encontrándose aumentado más frecuentemente en la forma logopéica, lo que sería congruente con su mayor asociación a EA⁷¹. Los estudios realizados parecen demostrar una mayor sensibilidad de la PET respecto a SPECT y RM anatómica⁷³, un patrón focal asociado a cada una de las variantes^{71,72} y una capacidad de determinados patrones de predecir la anatomía patológica⁶⁸. Sin embargo, el tamaño muestral de los estudios es pequeño y, por tanto, las conclusiones están pendientes de validación.

Biomarcadores en el líquido cefalorraquídeo

Los biomarcadores en el LCR han sido ampliamente estudiados en la demencia tipo Alzheimer, bien para confirmar el diagnóstico, o bien para identificar a pacientes con mayor riesgo en fases prodrómicas^{74,75}. También se enfatiza su uso como evaluadores de la eficacia de fármacos modificadores de la enfermedad⁷⁶. En los estudios realizados, el patrón de aumento de tau (total y fosforilada) y disminución de A-Beta-1-42 es una herramienta diagnóstica sensible y específica en el diagnóstico de EA. Estos biomarcadores también podrían utilizarse para el diagnóstico de formas de inicio atípicas de enfermedad de Alzheimer, incluyendo la afasia progresiva, ayudando así a discriminar de aquellas formas con otra patología subyacente⁷⁷. La DFT se asociaría a un patrón inverso a la enfermedad de Alzheimer, con tau disminuida y A-beta-1-42 normal o aumentada⁷⁸. La ratio tau/A-beta-42 puede ser especialmente sensible y específica en discriminar EA y DFT^{79,80}. Por tanto, los biomarcadores en el LCR pueden utilizarse en la APP para el diagnóstico de la patología subyacente. Sin embargo, no se han realizado estudios en series amplias de pacientes con APP y, por ello, no hay evidencia de la utilidad de estos biomarcadores en la identificación de pacientes con anatomía patológica de enfermedad de Alzheimer en este subgrupo de pacientes⁸¹⁻⁸³. Faltan, además, marcadores específicos de degeneración frontotemporal y de sus diferentes formas (taupatías, ubiquitinopatías) que permitan un diagnóstico patológico in vivo o, al menos, aumenten la capacidad predictiva de la clínica y los otros estudios mencionados previamente. Algunos de los propuestos han sido, entre otros, cromogranina B, cistatina C e IL-17⁸⁴. Todo ello será de gran utilidad con la aparición de los nuevos tratamientos modificadores de la vía de betaamiloide y tau.

Tratamientos

El tratamiento se centra en 3 pilares básicos: tratamientos farmacológicos sintomáticos y/o modificadores del curso de la enfermedad; rehabilitación del lenguaje y estrategias

para mejorar la comunicación; y ayudas a paciente y cuidadores⁸⁵.

No existen, por el momento, ensayos clínicos a gran escala y los estudios disponibles, de pequeño tamaño muestral y en ocasiones en el seno de ensayos en pacientes con demencia frontotemporal, no han demostrado eficacia de ningún tratamiento farmacológico. Se han probado en ensayos piloto bromocriptina⁸⁶, galantamina⁸⁷, rivastigmina⁸⁸, selegilina⁸⁹ y memantina^{90,91}. Tan solo galantamina pareció demostrar cierta tendencia no significativa a la estabilización de la afasia. También se han sugerido otros tratamientos, como corticoides⁹², pero con experiencias limitadas a casos individuales⁹³. Aunque no existen estudios con anticolinesterásicos en la variante logopéica, parece oportuno intentar su uso en casos en que exista sospecha de EA subyacente. Por otra parte, debido a que muchos pacientes conservan la consciencia de enfermedad durante años, son convenientes la evaluación y el tratamiento de la depresión en caso de estar presente⁹⁴.

Tampoco existen estudios que hayan evaluado la utilidad de la logoterapia, aunque esta se supone útil, habiéndose demostrado mejoría clínica en casos individuales, a través de la activación de áreas corticales preservadas durante la rehabilitación en las 3 variantes clínicas⁹⁵⁻⁹⁹. Algunos pacientes también pueden aprender formas de comunicación alternativa³³.

Conclusiones

La APP es un síndrome clínico con 3 variantes semiológicas principales, con una correspondencia anatómica concreta. Es una entidad cada vez más diagnosticada, conforme se avanza en su conocimiento y se constata su utilidad clínica en el ámbito de las enfermedades neurodegenerativas. Existe, además, un número significativo de casos con APP que puede clasificarse erróneamente dentro de la demencia tipo Alzheimer, dada la evaluación de la memoria verbal (pero no de otras modalidades, como la memoria visual) en algunos de los tests neuropsicológicos más utilizados, y el amplio uso del síntoma «no encontrar palabras» para reflejar un problema mnésico y/o lingüístico. Puede haber, además, pacientes con enfermedad de Alzheimer típica que asocian desde el inicio una marcada alteración del lenguaje, o pacientes con APP que desde fases precoces presentan una importante pérdida de memoria. Éstas pueden ser formas de solapamiento, que probablemente estén más próximas a la EA que al espectro de la degeneración frontotemporal.

La APP es un buen ejemplo, asimismo, de las posibilidades y limitaciones del diagnóstico sindrómico, ya que una mejor descripción clínica ha permitido identificar 3 variantes bien definidas, cada una de ellas con una asociación anatomopatológica preferencial, si bien no completa. Por ello, es necesario el perfeccionamiento de los distintos biomarcadores (imagen anatómica y funcional, proteínas en el LCR) y, probablemente, también seguir profundizando en la descripción clínica y neuropsicológica, con el fin de lograr una aproximación al diagnóstico anatomopatológico durante la vida del paciente. De hecho, en los últimos años, la mejoría en el diagnóstico ha sido mayor por el perfeccionamiento

de la descripción semiológica que por el desarrollo de técnicas complementarias analíticas o de imagen. De cualquier modo, todo ello debería permitir el uso adecuado de tratamientos modificadores de la enfermedad cuando estos estén disponibles, lo que tendría un impacto favorable sobre estos pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425–32.
- Westbury C, Bub D. Primary progressive aphasia: a review of 112 cases. *Brain Lang*. 1997;60:381–406.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, La Phengrasamy BA, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55:335–46.
- Stevens M, Van Duijn CM, Kamphorst W, De Knijff P, Heutink P, Van Gool WA, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology*. 1998;50:1541–5.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2002;58:1615–21.
- Ikejima C, Yasuno F, Mizukami K, Sasaki M, Tanimukai S, Asada T. Prevalence and causes of early-onset dementia in Japan: a population-based study. *Stroke*. 2009;40:2709–14.
- Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:88–97.
- Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology*. 2005;24:179–88.
- De Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol*. 2009;9:55.
- Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28:223–34.
- Fernández M, Castro-Flores J, Pérez-de las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. Prevalencia de la demencia en mayores de 65 años en una comarca del País Vasco. *Rev Neurol*. 2008;46:89–96.
- Rogalski E, Johnson N, Weintraub S, Mesulam M. Increased frequency of learning disability in patients with primary progressive aphasia and their first-degree relatives. *Arch Neurol*. 2008;65:244–8.
- Weintraub S, Fahey C, Johnson N, Mesulam M, Gitelman DR, Weitner BB, et al. Vasectomy in men with primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol*. 2006;19:190–3.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia. A 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:58–11.
- Rogalski EJ, Mesulam MM. Clinical trajectories and biological features of primary progressive aphasia. *Curr Alzheimer Res*. 2009;6:334–6.
- Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AMT, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain*. 2006;129:3091–102.
- Mesulam M, Johnson N, Krefft TA, Gass JM, Cannon AD, Adamson JL, et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia. *Arch Neurol*. 2007;64:43–7.
- Pickering-Brown SM, Rollinson S, DuPlessis D, Morrison KE, Varma A, Richardson AMT, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobar degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain*. 2008;131:721–31.
- Rohrer JD, Crutch SJ, Wattington EK, Warren JD. Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype. *Neuropsychologia*. 2010;48:288–97.
- Bessi V, Bagnoli S, Nacmias B, Tedde A, Sorbi S, Bracco L. Semantic dementia associated with mutation V363I in the tau gene. *J Neurol Sci*. 2010;296:112–4.
- Mesulam MM, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and Frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;63:709–19.
- Rogalski EJ, Rademaker A, Harrison TM, Helenowski I, Johnson N, Bigio E, et al. ApoE E4 is a susceptibility factor in amnesic but not aphasic dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25:159–63.
- Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71:1227–34.
- Sobrido MJ, Abu-Khalil A, Weintraub S, Johnson N, Quinn B, Cummings JL, et al. Possible association of the tau H1/H1 genotype with primary progressive aphasia. *Neurology*. 2003;60:862–4.
- Verpillat P, Camuzat A, Hannequin D, Thomas-Anterion C, Puel M, Belliard S, et al. Association between the extended tau haplotype and frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2002;59:935–9.
- Pittman AM, Myers AJ, Abou-Sleiman P, Fung HC, Kaleem M, Marlowe L, et al. Linkage disequilibrium fine mapping and haplotype association analysis of the tau gene in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *J Med Genet*. 2005;42:837–46.
- Lladó A, Sánchez-Valle R, Rey MJ, Ezquerro M, Tolosa E, Ferrer I, et al. Clinicopathological and genetic correlates of frontotemporal lobar degeneration and corticobasal degeneration. *J Neurol*. 2008;255:488–94.
- Li X, Rowland LP, Mitsumoto H, Przedborski S, Bird TD, Schellenberg GD, et al. Prion protein codon 129 genotype prevalence is altered in primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2005;58:858–64.
- Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2010;10:484–90.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76:1006–14.
- Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain*. 2005;128:1984–95.
- Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*. 2007;6:1004–14.
- Mesulam MM. Primary progressive aphasia - a language-based dementia. *N Eng J Med*. 2003;349:1535–42.
- Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol*. 2003;54:S11–4.
- Adlam ALR, Patterson K, Rogers TT, Nestor PJ, Salmond CH, Acosta-Cabronero J, et al. Semantic dementia and fluent primary progressive aphasia: two sides of the same coin. *Brain*. 2006;129:3066–80.

36. Rohrer JD, Knight WD, Warren JE, Fox NC, Rossor MN, Warren JD. Word-finding difficulty: a clinical analysis of the progressive aphasias. *Brain*. 2008;131:8–38.
37. Ogar JM, Dronkers NF, Brambati SM, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Progressive nonfluent aphasia and its characteristic motor speech deficits. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:S23–30.
38. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology*. 2006;67:1752–6.
39. Kremen SA, Mendez MF, Tsai PH, Teng E. Extrapyramidal signs in the primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011;26:72–7.
40. Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2005;65:887–91.
41. Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain*. 2010;133:300–6.
42. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996–2005.
43. Osher JE, Wicklund AH, Rademaker A, Johnson N, Weintraub S. The mini-mental state examination in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2007;22:468–73.
44. Leyton CE, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Application of Addensbrooke's cognitive examination to diagnosis and monitoring of progressive primary aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29:504–9.
45. Dickerson BC. Quantitating severity and progression in primary progressive aphasia. *J Mol Neurosci*. 2011;45:618–28.
46. Sapolski D, Bakkour A, Negreira A, Nalipinski P, Weintraub S, Mesulam MM, et al. Cortical neuroanatomic correlated of symptom severity in primary progressive aphasia. *Neurology*. 2010;75:358–66.
47. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2006;59:156–65.
48. Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, Dickson DW, Smith GE, Ivnik RJ, et al. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol*. 2005;57:480–8.
49. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain*. 2006;129:1385–98.
50. Snowden J, Neary D, Mann D. Frontotemporal degeneration: clinical and pathological relationships. *Acta Neuropathol*. 2007;114:31–8.
51. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*. 2007;130:2636–45.
52. Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O, et al. *Neurology*. 2010;74:42–9.
53. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2012;135:1522–36.
54. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol*. 2004;56:399–406.
55. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol*. 2006;59:952–62.
56. Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VMY, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. *Neurology*. 2010;75:595–602.
57. Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging*. 2012;33:744–52.
58. Munoz DG, Woulfe J, Kertesz A. Argrophilic thorny astrocyte clusters in association with Alzheimer's disease pathology in possible primary progressive aphasia. *Acta Neuropathol*. 2007;114:347–57.
59. Bigio EH, Mishra M, Hatanpaa KJ, White 3rd CL, Johnson N, Rademaker A, et al. TDP-43 pathology in primary progressive aphasia and frontotemporal dementia with pathologic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol*. 2010;120:43–54.
60. Galton CJ, Paterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*. 2000;123:484–98.
61. Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, Rossor MN, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal degeneration. *Neurology*. 2009;72:1562–9.
62. Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, Vanvoorst WA, Strand EA, Hu WT, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology. *Neurology*. 2008;70:25–34.
63. Gorno-Tempini ML, Ogar JM, Brambati SM, Wang P, Jeong JH, Rankin KP, et al. Anatomical correlates of early mutism in progressive nonfluent aphasia. *Neurology*. 2006;67:1849–51.
64. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigan SD, Samikoglu A, et al. Gray and white matter diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:1279–87.
65. Oliveira FP, Costa JC, Marroni SP, Silva AM, Barreiro SH, Maeda FK, et al. Primary progressive aphasia patients evaluated using diffusion tensor imaging and voxel based volumetry-preliminary results. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69:446–51.
66. Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, et al. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain*. 2011;134:3011–29.
67. Schwindt GC, Graham NL, Rochon E, Tang-Wai DF, Lobaugh NJ, Chow TW, et al. Whole-brain white matter disruption in semantic and nonfluent variants of primary progressive aphasia. *Hum Brain Mapp*. 2011, doi:10.1002/hbm.21484.
68. Nestor PJ, Balan K, Cheow HK, Fryer TD, Knibb JA, Xuereb JH, et al. Nuclear imaging can predict pathologic diagnosis in progressive nonfluent aphasia. *Neurology*. 2007;68:238–9.
69. Nestor PJ, Graham NL, Fryer TD, Williams GB, Patterson K, Hodges JR. Progressive non-fluent aphasia is associated with hypometabolism centred on the left anterior insula. *Brain*. 2003;126:2406–18.
70. Clark DG, Charuvastra A, Miller BL, Shapira JS, Mendez MF. Fluent versus nonfluent primary progressive aphasia: a comparison of clinical and functional neuroimaging features. *Brain Lang*. 2005;94:54–60.
71. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64:388–401.
72. Josephs KA, Duffy JR, Fossett TR, Strand EA, Claassen DO, Whitwell JL, et al. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia variants. *Arch Neurol*. 2010;67:596–605.
73. Panegyres PK, McCarthy M, Campbell A, Lenzo N, Fallon M, Thompson J. Correlative studies of structural and functional imaging in primary progressive aphasia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2008;23:184–91.
74. Sunderlan T, Linker G, Mirza N, Putman KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased B-amyloid 1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA*. 2003;289:2097–103.
75. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid B-amyloid 42 and tau

- proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009;66:382–9.
76. Shaw LM, Korecka M, Clark CM, Lee VMY, Trojanowski JQ. Biomarkers of neurodegeneration for diagnosis and monitoring therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2007;4:295–303.
 77. De Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:240–6.
 78. Grossman M, Farmer J, Leight S, Work M, Moore P, Van Deerlin V, et al. Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005;57:721–9.
 79. Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology*. 2008;70:1827–35.
 80. Kapaki E, Paraskevas GP, Papageorgiou SG, Bonakis A, Kalfakis N, Zalonis I, et al. Diagnostic value of CSF biomarker profile in frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2008;22:47–53.
 81. Andersen C, Fabre SF, Östberg P, Lannfelt L, Wahlund LO. Tau protein in cerebrospinal fluid from semantic dementia patients. *Neurosci Lett*. 2000;294:155–8.
 82. Maeck L, Meller J, Otto M, Stiens G, Wiltfang J, Stoppe G. Abeta peptide 1-42, tau protein and S-100B protein level in cerebrospinal fluid of three patients with primary progressive aphasia. *Neurosci Lett*. 2002;333:33–6.
 83. Bibl M, Mollenhauer B, Lewczuk P, Esselmann H, Wolf S, Otto M, et al. Cerebrospinal fluid tau, p-tau 181 and amyloid-B38/40/42 in frontotemporal dementias and primary progressive aphasias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31:37–44.
 84. Hu WT, Chen-Plotkin A, Grossman M, Arnold SE, Clark CM, Shaw LM, et al. Novel CSF biomarkers for frontotemporal lobar degenerations. *Neurology*. 2010;75:2079–86.
 85. Weintraub S, Morhardt DJ. Treatment, education and resources for non Alzheimer dementia: one size does not fit all. *Alzheimer's Care Q*. 2005;6:201–14.
 86. Reed DA, Johnson NA, Thompson C, Weintraub S, Mesulam M. A clinical trial of bromocriptine for treatment of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;56:750.
 87. Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:178–85.
 88. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cattaruzza T, Cazzato G, Brava A. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging*. 2004;21:931–7.
 89. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Brava A. Effects of selegiline on fronto-temporal dementia: a neuropsychological evaluation. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17:391–2.
 90. Boxer AL, Lipton AM, Womack K, Merrilees J, Neuhaus J, Pavlic D, et al. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23:211–7.
 91. Johnson NA, Rademaker A, Weintraub S, Gitelman D, Wienecke C, Mesulam M. Pilot trial of memantine in primary progressive aphasia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24:308.
 92. Decker DA, Heilman KM. Steroid treatment of primary progressive aphasia. *Arch Neurol*. 2008;65:1533–5.
 93. Tobinick E. Perispinal etanercept produces rapid improvement in primary progressive aphasia: identification of a novel, rapidly reversible TNF-mediated pathophysiologic mechanism. *Medscape J Med*. 2008;10:135.
 94. Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2008;21:133–41.
 95. Louis M, Espesser R, Rey V, Daffaure V, Di Cristo A, Habib M. Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model of brain plasticity in neurodegenerative disease. *Brain Cogn*. 2001;46:197–201.
 96. Jokel R, Rochon E, Leonard C. Treating anomia in semantic dementia: improvement, maintenance, or both. *Neuropsychol Rehabil*. 2006;16:241–56.
 97. Marcotte K, Ansaldo AI. The neural correlates of semantic feature analysis in chronic aphasia: discordant patterns according to the etiology. *Semin Speech Lang*. 2010;31:52–63.
 98. Dressel K. Model-oriented naming therapy in semantic dementia: a single-case fMRI study. *Aphasiology*. 2011;24:1–23.
 99. Beeson PM, King RM, Bonakdarpour B, Henry ML, Cho H, Rapcsak SZ. Positive effects of language treatment for the logopenic variant of primary progressive aphasia. *J Mol Neurosci*. 2011;45:724–36.
 100. Grossman M, Libon DJ, Forman MS, Massimo L, Wood E, Moore P, et al. Distinct antemortem profiles in patients with pathologically defined frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2007;64:1601–9.
 101. Grossman M, Xie SX, Libon DJ, Wang X, Massimo L, Moore P, et al. Longitudinal decline in autopsy-defined frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2008;70:2036–45.