

Afasia progresiva primaria: reporte de un caso

Primary progressive aphasia: report of case

Torres Ramírez L¹, Ecos Quispe R², Vélez Rojas M¹, Cosentino Esquerre C¹

RESUMEN

La afasia progresiva primaria (APP), es un síndrome neurodegenerativo caracterizado por compromiso gradual del lenguaje, con relativa preservación durante los estadios iniciales de la enfermedad de otros dominios cognitivos, conductuales e instrumentales. El deterioro en la nominación de los objetos es el síntoma principal e inicial y es el mayor determinante en las limitaciones de las actividades de la vida diaria. Se definen tipos de APP con trastorno: agramático, semántico, logopédico y mixto. Se consideraba a este cuadro como una condición rara, pero la APP se incluye ahora dentro de la lista de síndromes demenciales y se ha descrito cientos de casos. Existen formas familiares que padecen de APP donde la mutación del gen de la progranulina sería la responsable; sin embargo está por determinar si esta misma mutación está presente en casos esporádicos. Presentamos el caso clínico de un paciente que inicia su enfermedad con alteraciones para nominar los objetos, comprometiendo progresivamente otras características del lenguaje; además de agregarse alteraciones de otras funciones cognitivas.

PALABRAS CLAVE: Afasia progresiva primaria, Afasia no fluente progresiva, Anomia, Demencia frontotemporal, Demencia semántica.

ABSTRACT

Primary progressive aphasia (PPA) is a neurodegenerative syndrome characterized by gradual engagement of language, but with relative preservation of other cognitive domains, behavioral and instrumental, during the initial stages of the disease. Continuous research has enabled substantial progress in understanding the clinical, genetic and neuropathological of this syndrome. The deterioration in the nomination of objects is the main symptom in these patients. The clinical picture demonstrates the commitment of language, relatively isolated, being the biggest factor in the limitations of activities of daily living. According to the literature defining types of PPA as: agrammatism, semantic, logopenic and mixed. Before this box regarded as a rare condition, but the PPA is now commonly included in the list of dementia syndrome, as already described hundreds of patients. Current knowledge shows that there are families who have known where the mutation PPA gene progranulin would be responsible, yet to be determined whether this same mutation is present in sporadic cases. Our article aims to present a case of a patient who starts his illness with alterations to nominate the objects, compromising other language features progressively added besides the involvement of other cognitive domains in the course of the disease.

KEY WORDS: anomia, nonfluent progressive aphasia, frontotemporal dementia, primary progressive aphasia, semantic dementia.

INTRODUCCIÓN

La demencia es una enfermedad cerebral crónicamente progresiva, que compromete el intelecto y el comportamiento al punto que dificulta las actividades de la vida diaria. Anormalidades específicas como deficiencia de vitamina B12, hidrocefalia a presión normal, infartos múltiples, encefalitis paraneoplásica o infección por VIH

1. Médicos neurólogos del INCN.
2. Médico residente de Neurología del INCN

entre otras son identificadas como causas subyacentes. En otros casos las anomalías sensoriales o motoras indican que la demencia tiene un mayor componente de enfermedad neurológica como en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica o esclerosis múltiple. Sin embargo en la mayoría de los pacientes con demencia ninguna de estas enfermedades es diagnosticada. Para considerar que un paciente tiene demencia primaria debe tener cuatro características importantes: síntomas y signos limitados a anomalías en la conducta o cognición, examen neurológico normal, imágenes cerebrales que pueden mostrar la distribución anatómica de la enfermedad pero no muestra su naturaleza específica y que la identificación exacta de la causa de la demencia es solamente post mortem.¹

La APP es un síndrome clínico neurodegenerativo, inicialmente descrito en seis pacientes con el término 'afasia lentamente progresiva'.^{1,2} En la actualidad, se han establecido criterios clínicos principales, secundarios, la utilidad de exámenes auxiliares así como criterios de exclusión. El término APP se refiere a un cuadro clínico de deterioro progresivo del lenguaje, síntoma más sobresaliente en esta enfermedad; es característico al inicio de la enfermedad dificultad para encontrar las palabras, patrones anormales del lenguaje y marcados errores en el deletreo. Este cuadro se diagnostica cuando otras facultades mentales como la memoria reciente, visual y espacial, así como el comportamiento están relativamente preservados.^{1,2} Debe evitarse la confusión con la degeneración lobar frontotemporal y la enfermedad de Alzheimer, los cuales son términos neuropatológicos más no clínicos como esta enfermedad.

Se conocen diversos subtipos de variantes clínicas, como el agramático, el logopédico, el semántico y el mixto.³ Como en todas las enfermedades neurodegenerativas, el establecer el tiempo de inicio de la enfermedad es difícil, pero muy importante, debido a la posibilidad de identificar el estadio prodrómico y correlacionarlo con la evolución de acuerdo a cada uno de los subtipos mencionados.^{4,5}

CASO CLÍNICO

Varón de 51 años, natural y procedente de Lima, de ocupación mecánico, diestro, sin antecedentes patológicos y familiares de importancia. Inicia su enfermedad hace cuatro años, con dificultad para la nominar objetos como el periódico o el reloj, se asocia a conductas obsesivas "regurgitaba repetidas veces al día". Presenta en forma

progresiva dificultad para escribir espontáneamente y al dictado, así como para firmar. Hace dos años la familia nota fallas en la administración económica de la empresa donde trabajaba y es propietario, no podía realizar cálculos matemáticos como sumas y restas, dificultad para enumerar y pronunciar las palabras. Seis meses antes de su ingreso no puede leer vocales, pronuncia una palabra por otra o la pronuncia mal, así mismo, dificultad para entender algunas órdenes. Hace cuatro meses pierde destreza para cortar los alimentos. Se agregan alteraciones en el juicio lógico, pregunta: "por qué se mueve la cortina", "el hombre de la televisión está mirándome". En ocasiones se torna violento con marcada celotipia, pero se calma rápidamente, realiza algunas acciones incompletas como bañarse y no usar jabón o champú, pero corrige cuando se le indica. Hace dos meses el paciente se perdió en la calle, pero se dio cuenta y logró llegar a casa con ayuda de terceros, no se desorienta en casa, reconoce a familiares pero no los llama por su nombre, no identifica monedas ni billetes, no recuerda fechas importantes como cumpleaños de esposa e hijos, o la Navidad; confunde horas del día, no denomina nombre de animales. Se alimenta solo, no presenta inconductas sociales y a veces cuestiona el estado de su enfermedad.

Examen neurológico

Se le encuentra en regular estado general, despierto, refiere nombre completo, no sabe fecha de cumpleaños, desorientado en tiempo y espacio, actitud indiferente, facies no característica, bipedestación y marcha sin alteraciones. Fuerza y tono musculares conservados. Reflejo de prensión presente bilateral. Sensibilidad superficial y profunda conservada. No comprende instrucciones para evaluar metría o cronometría. No se evidencia movimientos anormales. Nervios craneales: sin alteraciones. Lenguaje poco expresivo, fluencia verbal conservada, enumera varios días de la semana y meses del año, pero se extingue. Alteración de la comprensión oral y escrita, no copia oraciones (Figura 1), no escribe al dictado excepto su nombre y apellido con errores, no lee en voz alta, repite ocho de diez palabras, no denomina correctamente, describe la función del objeto presentado pero se equivoca en el nombre. Dificultad en el cálculo matemático de suma y resta, no realiza cálculo al dictado. Apraxia ideomotora, ideatoria, no reproduce figuras (Figura 2), usa los utensilios de alimentación correctamente. Alteración de memoria de corto plazo. No recuerda nombre de estaciones del año y de los dedos de la mano.

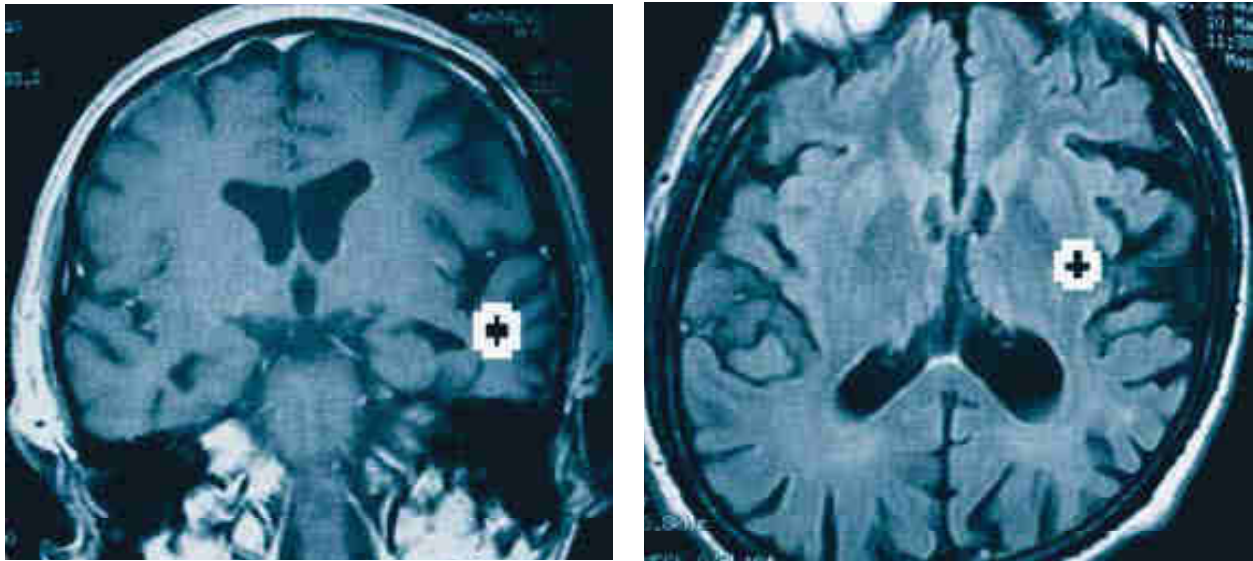


Figura 1. A. Resonancia magnética cerebral, 2009. Pérdida de volumen de ambos hemisferios cerebrales, con predominio del lóbulo temporal izquierdo. B. Espectroscopia, 2009. Mostró una elevación de la relación mI/Cr de 0,95 en el lóbulo temporal izquierdo (corte 0,90) y en la región posterior del cíngulo de 0,59, también se mostró disminución de la relación NAA/Cr de 1,32 (valores $1,41 \pm 0,07$); con relación a un proceso neurodegenerativo.

Evaluación neuropsicológica, 2009

A los 50 años de edad, concluyó: deterioro cognitivo severo con afasia.

Exámenes auxiliares

Glucosa, urea, creatinina, aspartato aminotransferasa (AST, TGO), alanina aminotransferasa (ALT, TGP), gamma-glutamil transpeptidasa, bilirrubinas, proteínas, colesterol y triglicéridos normales. Vitamina B₁₂: 421 mg/dL; T₃, 129; T₄, 6,3. VDRL negativo. Perfil tiroideo estuvieron dentro de valores normales.

EEG, 2010: normal.

Resonancia magnética (RM) cerebral y espectroscopia, 2006: normal, espectro metabólico cerebral dentro de límites normales.

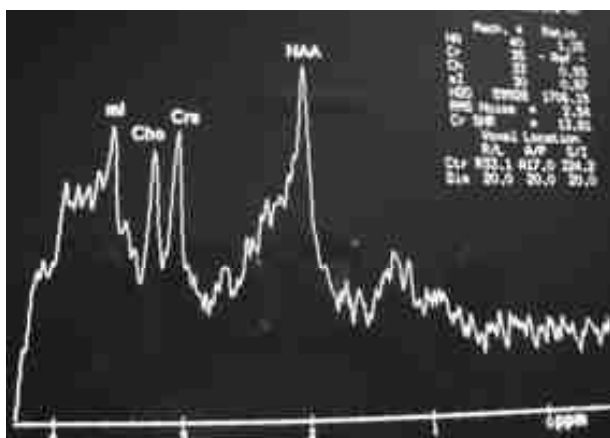
RM cerebral y espectroscopia, 2007: atrofia cortical simétrica; la espectroscopia mostró la relación mI/Cr en 0,71, relación colina/creatina en 0,59 y relación NAA/Cr en 1,55.

DISCUSIÓN

Mesulam describió una serie de pacientes con alteraciones del lenguaje caracterizadas por dificultad en la nominación, figuras geométricas, partes del cuerpo, componentes de objetos comunes (lapicero, reloj). Muchos de estos

pacientes que iniciaban en este estadio ‘anómico’ a través del curso de la enfermedad, presentaban una intensificación gradual en el déficit para encontrar palabras hasta el punto de llegar al mutismo. Algunos también podían presentar formas de agramatismo o déficit en la comprensión de las palabras. Mesulam denominó a esta condición como “afasia lentamente progresiva”.

La APP es un síndrome neurodegenerativo caracterizado por compromiso gradual del lenguaje, pero con relativa preservación de otros dominios cognitivos durante los estadios iniciales de la enfermedad⁽¹⁾. Sin embargo la APP es considerada una forma de demencia porque causa finalmente un deterioro gradual y progresivo de las funciones cognitivas, llegando a comprometer las actividades de la vida diaria, pero es una demencia inusual porque las funciones principales de la memoria están mayormente preservadas. La epidemiología y los factores de riesgo para este trastorno son desconocidos. El diagnóstico clínico de estadios muy tempranos de APP se basa en la presencia de leves pero persistentes pausas para encontrar palabras, inicialmente compromete a palabras de baja frecuencia en su uso, alteraciones en la nominación de objetos, anomalías de la sintaxis, pobre deletreo y errores en la comprensión de las palabras. Estos estadios iniciales podrían ser designados como el estadio de ‘deterioro cognitivo leve’ de APP; según algunos autores este período dura entre uno a dos años. Este estadio inicial



MESA. F 11-15

Hospital Lange F.

235 +
48 Lange

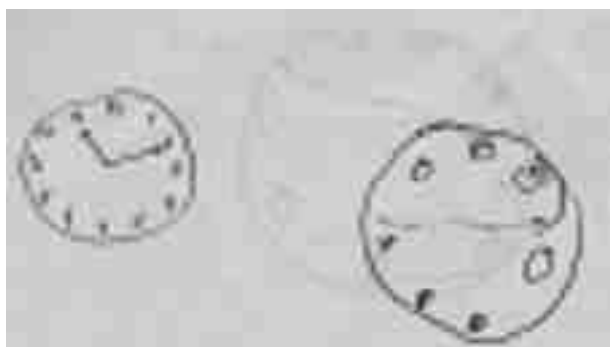


Figura 2. A. Apraxia ideomotora, ideatoria, no reproduce figuras.

muestra preservación de las actividades de la vida diaria.^{3,6} En algunos pacientes los signos y síntomas principales están confinados al área del lenguaje hasta por 10 a 14 años; sin embargo; en otros el daño de otras funciones cognitivas emergen después de unos pocos años, pero el déficit del lenguaje sobresale permanentemente a través de la enfermedad y progresa más rápidamente que en otras áreas.¹

Los últimos criterios diagnósticos principales, auxiliares y de exclusión para APP, fueron adaptados por Mesulam y Weintraub en el 2008.³ El cuadro clínico se describe como una demencia afásica donde el compromiso del lenguaje, afasia, emerge como el cuadro principal y es el mayor determinante de la limitación de las actividades de la vida diaria. La percepción, memoria y personalidad están relativamente preservadas durante uno a dos años. Los criterios diagnósticos principales son el inicio insidioso y progresión gradual asociado al inicio temprano del trastorno afásico. Los criterios diagnósticos auxiliares son: inicio antes de los 65 años, disartria, apraxia ideomotora, discalculia, debilidad facial leve en el lado opuesto al hemisferio dominante, postura asimétrica de las extremidades superiores, leve rigidez en el lado opuesto del hemisferio dominante. Dentro de las investigaciones se consideran pruebas neuropsicológicas: afasia en ausencia de amnesia importante, prosopagnosia, agnosia visual asociativa, apatía y desinhibición; las neuroimágenes cerebrales con atrofia perisilviana que puede extenderse a corteza parietal o corteza temporal anterior e inferior del lado del lenguaje dominante; PET o SPECT con hipometabolismo asimétrico en el hemisferio dominante; EEG con enlentecimiento asimétrico del lado temporal en el hemisferio dominante. Los criterios diagnósticos de exclusión son el inicio abrupto y estudio de imágenes que muestren otras lesiones que puedan causar afasia.

Nuestro paciente tiene el diagnóstico clínico de APP, debido a que cumple con los criterios diagnósticos principales como son el inicio gradual, curso progresivo de la enfermedad, e inicio temprano de trastornos afásicos. De los criterios clínicos auxiliares presentó una edad de inicio menor de 65 años, disartria, apraxia ideomotora y acalculia. La evaluación neuropsicológica mostró un gran deterioro cognitivo, predominantemente del lenguaje. El estudio de imágenes evidenció atrofia a predominio del lóbulo temporal izquierdo. No se pudo realizar PET o SPECT.

Las pruebas neuropsicológicas estandarizadas son útiles para el diagnóstico temprano, pero la mayoría de ellas dependen de instrucciones verbales, respuestas verbales, razonamiento verbal, por lo que dentro del contexto de esta enfermedad permite una conclusión errónea de otras áreas afectadas fuera del lenguaje, como por ejemplo el score del test de Mini-mental puede exagerar el grado de discapacidad.

La evolución de este cuadro muestra un progresivo y severo deterioro del lenguaje que llega a ser más pronunciado en los estadios avanzados de la enfermedad. La tasa de

progresión y el patrón de declinación es variable en cada paciente, algunos mencionan que incluso puede haber solo mayor compromiso en el área del lenguaje hasta los 10 años.³ Se sugiere incluso que el deterioro es más rápido en mujeres que en hombres. Se sabe también que en APP, los pacientes como nuestro caso desarrollan trastornos de la memoria (como las demencias tipo enfermedad de Alzheimer) y cambios de la personalidad (variante del comportamiento de la demencia frontotemporal).⁷

Así que cuando inicialmente un paciente que cumple los criterios diagnósticos de APP, muestra en el transcurso del tiempo otros déficits clínicos no propios de APP, se utiliza el término APP plus.

El término 'afasia' denota un trastorno en el proceso del lenguaje asociado a daño en las vías. La afasia toma diferentes formas dependiendo de la distribución de la lesión. Por esta razón, en la APP el cuadro clínico puede variar de un paciente a otro, dependiendo de la distribución del proceso de la enfermedad. Algunos pacientes pueden encontrar las palabras correctas para expresar sus pensamientos, otros no pueden entender el significado de las palabras si las escuchan o leen, más aún otros no pueden nominar los objetos de su entorno. En algunos pacientes la capacidad del lenguaje escrito puede estar menos comprometida que la capacidad del lenguaje hablado.^{1,8}

Dentro de los subtipos de APP, se describen el agramático, semántico, logopénico y el mixto.

El subtipo agramático se caracteriza por anomalías en la sintaxis (orden de las palabras), alteraciones en la gramática del lenguaje hablado o escrito, con preservación relativa de la comprensión de las palabras; también se describe daño en la fluencia y un lenguaje vacilante con mucho esfuerzo.

En el semántico, el cuadro central es la anomalía en la comprensión de la palabra, con una relativa preservación de la gramática y la fluencia, frecuentemente se presentan parafasias; la nominación está severamente comprometida.

En el logopédico hay intermitentes vacilaciones al encontrar palabras y parafasias fonémicas, la nominación también está dañada, pero no mayor que en el semántico, la fluencia está conservada, pero con habla disfluente alternante⁽²⁾.

El subtipo mixto se caracteriza por alteraciones gramaticales y de comprensión⁽⁸⁾.

De acuerdo a lo descrito, nuestro paciente tiene alteraciones gramaticales con déficit de comprensión, acompañado de pobre fluencia y parafasias frecuentes, por ello

correspondería al subtipo mixto. Dentro de este contexto es difícil poder orientar la posible entidad neuropatológica ligada a este subtipo, debido a que los estudios previos no han planteado una asociación específica, a diferencia de otros subtipos, como el subtipo agramático asociado hasta en 80% a la demencia lobar frontotemporal-T, para otros autores se encuentra más asociada a degeneración corticobasal.⁴ El subtipo semántico, en asociación con trastornos del comportamiento se asocia a demencia frontotemporal-TDP. Y, por último, el subtipo logopénico tiene una alta asociación de 60% con la enfermedad de Alzheimer.^{7,8} Otros cuadros descritos son la depresión y la frustración, pero no se han reportado intentos suicidas.¹

En cuanto de la fisiopatología, en pacientes con afasia no fluente y comprensión del lenguaje intacto, existen una tendencia a la disfunción metabólica y atrofia en las regiones perisilvianas, incluyendo la corteza frontal inferior izquierda; mientras que en la afasia fluente y con déficit de comprensión, la afectación metabólica y atrofia tienden a afectar la parte medial, inferior y polar de las regiones del lóbulo temporal, como lo muestran las imágenes de nuestro paciente. También se describe una marcada disfunción metabólica en el hemisferio izquierdo, pero el estado metabólico del hemisferio derecho puede permanecer normal, especialmente en el curso temprano de la enfermedad.¹

Se describen formas familiares de APP, sin embargo, las afasias carecen de especificidad en la mayoría de los casos. Recientemente, en un estudio publicado por Mesulam, se encontró una causa genética en un caso de demencia frontotemporal con inclusiones de ubiquitina tau negativas, relacionado a una mutación del gen de la progranulina, en cromosoma 17q21.31, estos hallazgos corresponden a dos familias que muestran un fenotipo de APP en todos los individuos afectados. Estas mutaciones probablemente causen un alelo nulo y una reducción de los niveles funcionales de la proteína progranulina.¹⁰

Los hallazgos neuropatológicos muestran marcados cambios en el lóbulo frontal, regiones perisilvianas y corteza temporal del hemisferio izquierdo más que las áreas entorrinal o hipocámpal, las cuales están más comprometidas en la enfermedad de Alzheimer. Los cambios pueden ser a atrofia y espongiosis, siendo poco distintiva para esta enfermedad, por ello la base neuropatológica pueden no ser detectada post mórtem. Sin embargo, se sabe que la diferenciación de APP de la enfermedad de Alzheimer está en el alelo 4 de apolipoproteína E, como factor de riesgo para desarrollar esta última, la cual no está asociada a APP.

CONCLUSIONES

La afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico que necesita ser considerado en el diagnóstico diferencial de demencia. El diagnóstico es fácilmente hecho basado en el compromiso inicial aislado del lenguaje. Se identifican cuatro variantes clínicas: agramática, semántica, logopénica y mixta. Las reglas para subtipificar siguen siendo estudiadas e impactarán en la capacidad de predecir la neuropatología subyacente en los pacientes con APP. Posee gran utilidad delinear el estadio prodrómico y temprano de la enfermedad, para comprender la progresión y permitirnos realizar intervenciones terapéuticas tempranas. Al momento no hay tratamiento farmacológico efectivo para APP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a language-based dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535-42.
2. Vandenberghe RR, Vandenbulcke M, Weintraub S, Johnson N, Porke K, Thompson CK, et al. Paradoxical features of word finding difficulty in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2005;57:204-209.
3. Rogalski EJ, Mesulam MM. Clinical Trajectories and Biological Features of Primary Progressive Aphasia (PPA). *Curr Alzheimer Res*. 2009;6:331-336.
4. Mesulam M, 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;63:709-719.
5. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2006;59:156-165.
6. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49:425-432.
7. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982;11:592-598.
8. Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C, Weintraub S. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch Neurol*. 2009;66:1545-1551.
9. Arzy S, Newman JP, Ben-Hur T, Leker RR. Primary progressive aphasia: quantitative analysis. *Neurology*. 2008;71:145-147.
10. Mesulam M, Johnson N, Krefft T. Progranulin mutations in primary progressive aphasia. *Arch Neurol*. 2007;64:43-47.

Correspondencia

Luis Torres Ramírez.
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Jr. Ancash 1271. Lima, Perú.
torresl@terra.com.pe