

TRABAJO DE FIN DE GRADO



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

Grado en Logopedia

**“Mecanismos moleculares relacionados
con la pérdida de habla en enfermedades
neurodegenerativas”**

Autora: María Riaño Bravo

Tutora: Lucía Núñez Llorente

Valladolid, junio de 2017

ÍNDICE

<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	3
1. La enfermedad de Alzheimer.....	3
1.1. Definición, diagnóstico y evolución.....	3
1.2. Características neuropatológicas.....	7
1.3. Tipos de enfermedad de Alzheimer.....	10
1.4. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer e intervención logopédica.....	12
2. Afasia Progresiva Primaria.....	14
2.1. Definición, diagnóstico y evolución.....	14
2.2. Características neuropatológicas.....	15
2.3. Tipos de Afasia Progresiva Primaria.....	16
2.4. Tratamiento de la Afasia Progresiva Primaria e intervención logopédica.....	18
3. Implicaciones comunes entre la enfermedad de Alzheimer y la Afasia Progresiva Primaria.....	19
<u>II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO</u>	21
<u>III. METODOLOGÍA EMPLEADA</u>	21
<u>IV. RESULTADOS OBTENIDOS</u>	23
<u>V. DISCUSIÓN</u>	30
<u>VI. CONCLUSIONES</u>	31
<u>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y OTRAS FUENTES CONSULTADAS</u>	32

Abreviaturas:

APP = Afasia Progresiva Primaria

EA = Enfermedad de Alzheimer

PET = Tomografía de Emisión de Positrones

TAC= Tomografía Axial Computarizada

SPECT = Tomografía de Emisión por Fotón Único

RM = Resonancia Magnética

GDS = Escala de Deterioro Global

NMDA = N-metil-D-aspartato

ASHA = Asociación Americana de Habla, Lenguaje y Audición

MAPT = Gen de Proteína Tau asociada a Microtúbulos

APP-G = Afasia Progresiva Primaria Agramatical/No Fluente

APP-S = Afasia Progresiva Primaria Semántica

APP-L = Afasia Progresiva Primaria Logopénica

A β = Péptido β -Amiloide

VBM = Morfometría basada en Voxel

NFT = Enredos Neurofibrilares

PiB = Compuesto Pittsburgh-B

PiB BPnd = Promedio de Carga Amiloide

F18 = Florbetapir

SUVR = Media de Valores Corticales

FDG = Fluorodesoxiglucosa

Resumen: En este trabajo se han revisado diversos estudios relacionados con los mecanismos moleculares implicados en las diversas patologías del lenguaje, concretando en aquellas de origen neurodegenerativo. Una de las más importantes es la Afasia Progresiva Primaria (APP), que es una patología neurodegenerativa en la cual se afecta el área del lenguaje. Los pacientes inicialmente no padecen alteraciones en otras áreas cognitivas. Sin embargo, finalmente evolucionan hacia una demencia generalizada. Por ello, y por el hecho de que un alto porcentaje de enfermos con APP mostraban cerebros con lesiones de la enfermedad de Alzheimer (EA), la APP ha sido relacionada con esta enfermedad. Sin embargo, no existían pruebas directas de dicha relación hasta la aparición de las técnicas de neuroimagen. En este trabajo se han revisado los estudios que relacionan a nivel molecular la EA y la APP con pruebas de neuroimagen (PET, SPECT...). Las conclusiones del estudio son que existe una clara correlación entre la EA y la APP, y más concretamente, con la Afasia logopénica y la Afasia agramática. Además, existe una clara lateralización izquierda de los depósitos amiloides en los cerebros de pacientes de APP que no se produce en enfermos de EA. Estos datos sugieren la posibilidad de ambas enfermedades compartan algún mecanismo común de toxicidad, aunque tenga un origen probablemente diferente.

Palabras clave: Enfermedad de Alzheimer. Demencia frontotemporal. Afasia progresiva primaria. Afasia logopénica. Afasia semántica. Afasia agramática. Procesos moleculares. Péptido Amiloide. Proteína Tau. PET. TAC. SPECT. RM. Líquido cefalorraquídeo. Neuroimagen. Placas seniles. Husos Neurofibrilares. Logopedia. Lenguaje. Habla. Mecanismos cognitivos.

Abstract: This work reviews several studies related with molecular mechanisms in various pathologies of language, specifying in those with neurodegenerative origin. One of the most important is Primary Progressive Aphasia (PPA), a neurodegenerative pathology which affects the area of language. While patients initially do not suffer alterations in other cognitive areas, it eventually evolves into generalized dementia. Considering the fact that a high percentage of patients with PPA showed brains with Alzheimer's disease (AD) damage, PPA has been related to this disease. However, there was no direct evidence of this relationship until the appearance of neuroimaging techniques. This work reviews studies that relate AD with PPA in molecular levels with neuroimaging test (PET, SPECT ...)

The conclusion of this study is that there is a clear correlation between AD and PPA, and more specifically with logopenic aphasia and agrammatic aphasia. In addition, there is an unmistakable left lateralization of amyloid deposits in the brains of PPA patients that do not exist in patients with AD. This data suggests the possibility of both diseases sharing some common toxicity mechanism, although it probably has a different origin.

Key words: Alzheimer's disease. Frontotemporal Dementia. Primary Progressive Aphasia. Aphasia logopenica. Semantic Aphasia. Agrammatic Aphasia. Molecular mechanisms. Amyloid peptide. Tau protein. PET. TAC. SPECT. MR. Cerebrospinal fluid. Neuroimaging. Senile plates. Neurofibrillary spindles. Speech therapy. Language. Cognitive mechanisms.

I. INTRODUCCIÓN

1. La enfermedad de Alzheimer

1.1. Definición, diagnóstico, evolución

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una enfermedad irreversible y progresiva del cerebro que destruye lentamente la memoria y las aptitudes del pensamiento, y con el tiempo, hasta la capacidad de llevar a cabo las tareas más simples. En la mayoría de las personas afectadas con esta enfermedad, los síntomas aparecen por primera vez después de los 60 años de edad.

El Alzheimer es la causa más común de Demencia en las personas mayores. La Demencia es la pérdida del funcionamiento cognitivo, es decir, de pensar, recordar y razonar, a tal grado que interfiere con la vida y las actividades diarias de una persona.

La enfermedad toma su nombre del Dr. Alois Alzheimer (Fig.1). En 1906, el Dr. Alzheimer percibió modificaciones en los tejidos del cerebro de una mujer que había fallecido de una rara enfermedad mental. Sus síntomas incluían pérdida de la memoria, problemas del lenguaje y comportamiento impredecible. Después de que la mujer murió el Dr. Alzheimer examinó su cerebro y descubrió varias masas anormales (actualmente conocidas como placas amiloideas) y bultos retorcidos de fibras (conocidos hoy en día como ovillos o nudos neurofibrilares). (K, Maurer; U. Maurer, 2006) (1)



Figura 1. Dr. Alois Alzheimer (1864-1915) (*The art of Alois Alzheimer and Gaetano Perusini, 31 de Julio de 2014*) (2)

Actualmente se calcula que la prevalencia mundial de la EA es de unos 46 millones de personas (una cifra superior a toda la población española). Debido al mayor envejecimiento de la población y al aumento de la esperanza de vida media, se estima que estas cifras tenderán a duplicarse. Si la tendencia continúa como hasta ahora, en 2050 habrá 131,5 millones de personas con dicha enfermedad.

Se han determinado claros factores de riesgo para el desarrollo de la EA. La edad constituye el factor de riesgo independiente más importante relacionado con el desarrollo de la enfermedad. Otros factores de riesgo importantes involucrados son el bajo nivel de educación, el antecedente de traumatismo de cráneo y síndrome depresivo o presentación tardía. Por otro lado, John P. Blass, de la Universidad Corner de Nueva York (2008) califica la enfermedad como un mosaico complejo de alteraciones, lo que daría lugar al patrón de lesiones del cerebro (3). Se incluyen a su vez, más factores como la pérdida de sinapsis, alteraciones del metabolismo cerebral, historia familiar de demencia, ondas electromagnéticas, alimentación, tabaco, nivel socioeconómico... (Fig.2)



Figura 2. Gráfico que muestra la prevalencia de demencia entre la población mayor de 60 años. España tercer país del mundo con mayor prevalencia de Demencia. (*La Vanguardia, septiembre de 2015*). (4)

El diagnóstico está basado en exámenes neurológicos, pruebas neurofisiológicas y diagnóstico neuronal por imágenes. Sin embargo, cabe destacar, que un diagnóstico definitivo de dicha enfermedad solo es posible en muestras de pacientes post-mortem.

Mediante la escala GDS (Global Deterioration Scale o Escala de Deterioro Global) se establecen siete grados de afectación de la enfermedad, los cuales son:

- GDS 1. Ausencia de alteración cognitiva; GDS 2. Disminución cognitiva muy leve; GDS 3. Defecto cognitivo leve; GDS 4. Deterioro cognitivo moderado; GDS 5. Defecto cognitivo moderado-grave; GDS 6. Defecto cognitivo grave; GDS 7. Defecto cognitivo muy grave.

H. y E. Braak (5), desde el departamento de Anatomía de la Universidad de Frankfurt, establecen las que serán consideradas como las tres fases diferentes de la EA dependiendo de la distribución de las lesiones neurológicas. La primera fase Entorrinal llamada así porque las lesiones tienen lugar en una capa de la región cerebral del lóbulo temporal que recibe este nombre. La segunda fase se denomina Límbica ya que las lesiones aparecen en el hipocampo (región límbica) y por último la tercera fase, donde las lesiones ocupan toda la neocorteza por lo que se denomina fase Neocortical. (Fig.3)

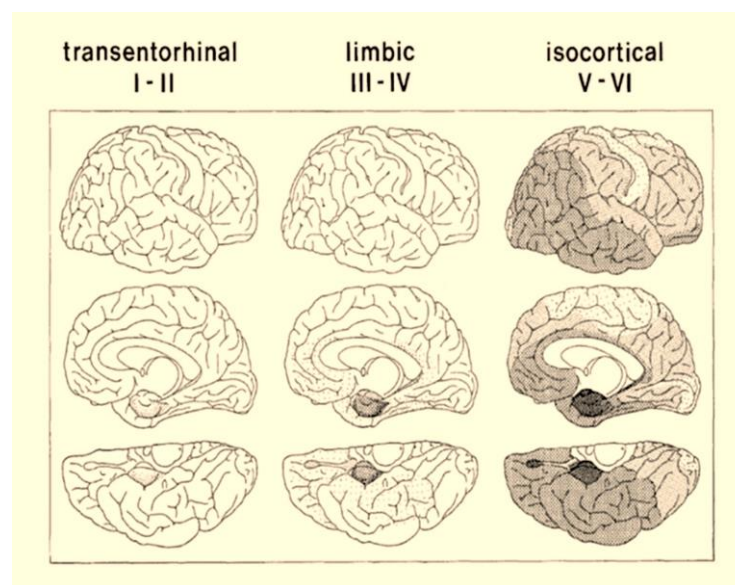


Figura 3. Distribución del patrón de los cambios neurofibrilares (ovillos neurofibrilares). Se diferencian seis estadios. En los estadios I y II las lesiones están prácticamente confinadas a la región transentorrinal. Los estadios III y IV, también llamados límbicos, presentan importantes alteraciones en la corteza límbica. Los estadios V y VI muestran alteraciones “isocorticales” (A. Toledano-Díaz, 2014). (6)

Respecto a la evolución de dicha enfermedad, se desarrollan varias fases. El deterioro se puede valorar en tres grados: (Fig.2) 1) Leve: ligera pérdida de memoria que no interfiere en las actividades de la vida cotidiana y afecta sobre todo al aprendizaje de material nuevo.

2) Moderado: no puede evocar información reciente y la nueva información apenas la retiene. 3) Grave: dificultad elevada para recordar cualquier dato pasado. Tampoco se retiene información nueva. (Fig.4)

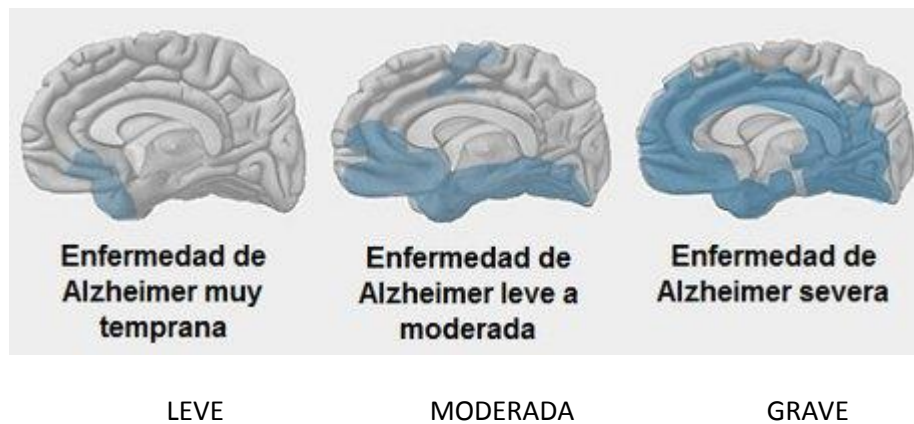


Figura 4. Extensión de los ovillos neurofibrilares (señalados en azul) por el cerebro a medida que avanza la enfermedad. A su vez, las placas también van extendiéndose. Cuando llega la fase final, los daños se han ampliado en gran medida y los tejidos cerebrales se han encogido considerablemente. (*Asociación de Alzheimer y otras Demencias, 2016*).

Después de la fase leve que dura unos tres o cuatro años, el enfermo entra en la fase de intensidad moderada. Los cambios cognitivos se hacen mucho más evidentes e incapacitantes. En el lenguaje, la anomia es mucho más manifiesta, el enfermo utiliza unas palabras por otras, e incluso inventa palabras. La comunicación puede hacerse difícil por la presentación de fallos en la comprensión.

La desorientación se hace tan evidente que el enfermo se pierde en lugares muy familiares e incluso dentro de la propia casa. No sabe el día, el mes o el año en el que vive, pierde la noción del tiempo. Aparecerán también fallos en el reconocimiento de objetos y personas. Ésta es la fase en que se presentan los trastornos conductuales y psicológicos que más incapacitan al paciente. Aparecen las ideas delirantes. La dificultad en el reconocimiento de su entorno se agrava. Entre las alucinaciones predominan las visuales. La agitación va desde las conductas no agresivas verbales (chillar, repetir frases o sonidos) o físicas (inquietud, manierismos...) hasta las agresivas (insultar, empujar, golpear). Algunos enfermos presentan ya incontinencia urinaria en los últimos estadios de esta etapa. Los trastornos del ritmo vigilia-sueño y el insomnio pueden ser una fuente de gran sobrecarga para el cuidador en esta fase.

En la última fase, la fase grave, que se inicia tras seis u ocho años de enfermedad, se conservan únicamente mínimos resquicios de actividad cognitiva. Se pierde totalmente la capacidad de expresarse y la capacidad de comprensión está abolida. Se va perdiendo la capacidad para andar. Aparece rigidez muscular.

Se van adoptando posturas en flexión de brazos y piernas. Se pierde totalmente la capacidad de mantener el control de los esfínteres anal y vesical. Hay pérdida de apetito y aparece la negativa a comer. Se defiende que en esta fase grave de la enfermedad todavía pueden presentarse algunos trastornos conductuales de agitación, agresividad verbal o física, insomnio o la ya mencionada negativa a recibir cuidados. Puede ocurrir que el enfermo presente instantes de claridad mental y lenguaje.

La doctora Mercè Piera (2014), afirma que el paciente con EA suele fallecer durante el curso de la última fase. Teniendo lugar generalmente cuando el paciente pierde la capacidad de andar y de sentarse por sí mismo. La causa de muerte más común es la neumonía por aspiración. Otra causa frecuente de fallecimiento son las úlceras de decúbito infectadas. (7)

1.2. Características neuropatológicas

A nivel neuropatológico en la enfermedad de Alzheimer se produce una atrofia cerebral progresiva, bilateral y difusa, que comienza en regiones mesiales temporales para afectar luego al neocórtex, preferentemente temporoparietal y frontal. En el corte cerebral de la imagen superior izquierda pueden apreciarse tales cambios.

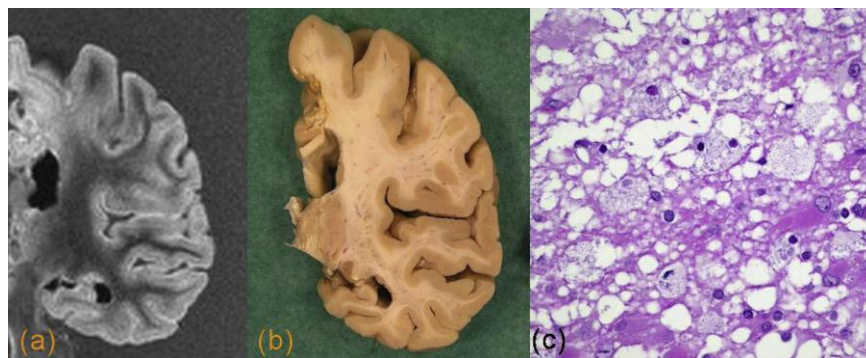


Figura 5. Cortes coronales de resonancia magnética (a) y pieza macroscópica (b), con atrofia del hipocampo y de la corteza Entorrinal. C) Imagen microscópica del hipocampo, con tinción tau, con presencia de múltiples ovillos neurofibrilares y placas neuríticas aisladas. (T. Cabada Giadás et al., 2008) (8)

A nivel histopatológico, se asocia a la formación másica de dos agregados proteicos: los ovillos neurofibrilares en el interior de la neurona y las placas seniles en el espacio extracelular (Fig. 5).

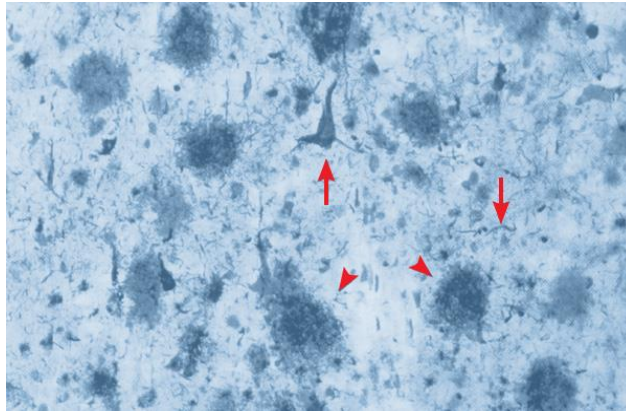


Figura 6. Imagen histopatológica de la corteza cerebral de paciente con Alzheimer. Pueden apreciarse las placas amiloides (puntas de flecha) y los ovillos neurofibrilares (flechas). Pueden observarse también cuerpos de Lewy, degeneración granulovacuolar y depósitos amiloides en la pared de los vasos intracraneales. Estas lesiones suelen aparecer en territorio Entorrinal, posteriormente se suman lesiones en hipocampo y amígdala y finalmente afectan a las áreas asociativas del neocórtex. (Braak, y Braak, 1996). (5)

A nivel anatomopatológico se producen primero la lesión y después la destrucción de la neurona cerebral, en relación con la aparición de depósitos insolubles extracelulares cuyo elemento fundamental es la proteína amiloide, y depósitos intracelulares cuyo principal componente es la proteína tau.

Los depósitos insolubles extracelulares de la proteína amiloide constituyen las placas seniles, entre las que podemos distinguir fundamentalmente las placas difusas (imagen superior derecha) y las placas neuríticas (imagen inferior izquierda), estas últimas con núcleo amiloide. Los depósitos intracelulares forman los ovillos neurofibrilares, y con ellos la llamada degeneración neurofibrilar (que puede apreciarse en la imagen inferior derecha). (Fig.6)

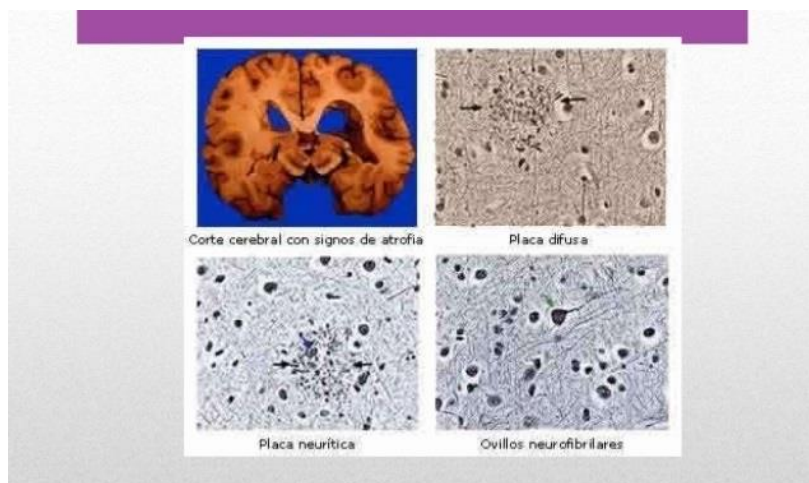


Figura 7. Imágenes histopatológicas de un corte cerebral con atrofia. Universidad de Connecticut (USA).

Ambos tipos de lesiones histológicas se pueden encontrar también en los cerebros de ancianos sanos, y lo que en realidad marca el diagnóstico histológico es su cantidad y topografía, correlacionándose su número y densidad con la intensidad de la demencia en estos pacientes.

G. Strappe y colaboradores (9) presentaron en un estudio el balance de ciertos niveles proteicos en el líquido cerebrospinal en tres pacientes con Afasia progresiva primaria, intentando marcar la distancia o la cercanía de esta patología con la Demencia. Es un claro ejemplo de la importancia de las técnicas de neuroimagen para la obtención de resultados en estos casos.

Más aún, la investigación de H. Engler y colaboradores (10), resultó de gran interés al emplearse un nuevo marcador destinado a pruebas de neuroimagen, el compuesto Pittsburgh Compound-B (PiB), con el que demostraba una gran retención de depósitos amiloides en áreas de la corteza de pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Sintetizando este punto, las dos lesiones neuropatológicas centrales, y que definen el diagnóstico desde el punto de vista neuropatológico son el depósito del péptido β -Amiloide de 42 aminoácidos ($A\beta$), formando extracelularmente las placas seniles o placas amiloides y la producción de husos neurofibrilares dentro de la neurona. El Amiloide se genera por un clivaje anormal de una proteína normalmente presente en las membranas celulares, la Proteína precursora de Amiloide. Los husos neurofibrilares están formados por filamentos helicoidales pareados, constituidos a su vez por agregados de proteína Tau fosforilada, proteína que estabiliza la estructura de los microtúbulos (Fig. 7).

L. Fontán (2012), señala como otro elemento de importancia en la lesión neurológica, la disminución de la acetilcolina cortical. Este hecho fisiopatológico da el sustento racional para el uso de inhibidores la acetilcolinesterasa central como tratamiento. (11)

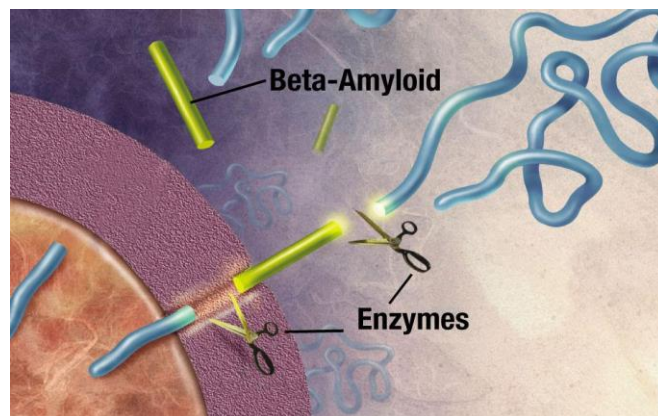


Figura 8. Enzimas actuando sobre la proteína precursora Amiloide, cortándola en fragmentos beta-amiloide, los cuales son indispensables para la formación de las placas seniles del Alzheimer. (A. Burns, S. Liffé, 2009) (12)

La tomografía por emisión de positrones (PET), así como la tomografía por emisión única de fotón (SPET) y los resultados de autopsias han sido algunas de las pruebas involucradas en los diversos estudios de esta enfermedad.

Más concretamente, $A\beta$ se considera el principal tóxico en la EA, hay diversas razones para esta propuesta, la más llamativa: ser el componente de las placas seniles encontradas en gran abundancia en los pacientes de Alzheimer. Así mismo existen múltiples trabajos de investigación en los que se ha demostrado la toxicidad del $A\beta$ directamente sobre cultivos de neuronas (Fig. 9)

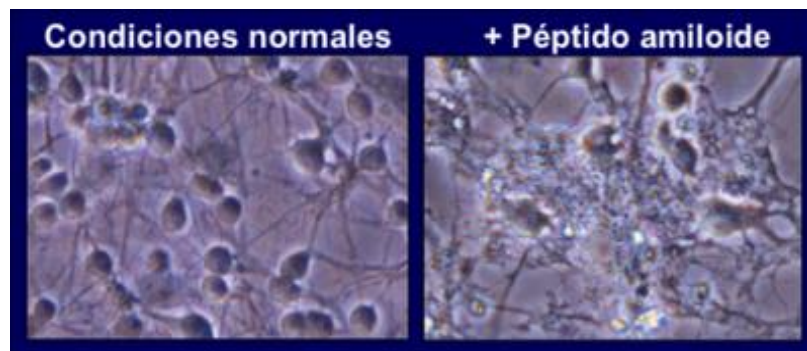


Figura 9. Contraste de imágenes neuronas control y en presencia de $A\beta$. Tesis Doctoral, Sanz, S. (2009) (13)

Los autores Mormino et al. (14) han revisado recientemente la teoría etiológica dominante de la enfermedad de Alzheimer durante varias décadas, la hipótesis de la cascada amiloide. Dicha hipótesis sostiene que la deposición de la proteína amiloide es el factor iniciador de un proceso patológico, que conduce a alteraciones en la función neuronal y en el deterioro cognitivo. Las razones por las que unos individuos desarrollan los depósitos de $A\beta$ y otros no, no están claras. Se propone con esto, un modelo que integra datos celulares y moleculares que sugieren que los patrones de actividad neural de toda una vida pueden conducir a la deposición de $A\beta$.

1.3. Tipos de enfermedad del Alzheimer

Actualmente la enfermedad de Alzheimer se clasifica, según su origen, en:

1) Formas esporádicas o no familiares: son las más frecuentes. Tiene un origen multifactorial y fundamentalmente está asociada a determinados factores de riesgo. Se ha identificado una serie de factores que actúan como protectores y otros como factores que entrañan el riesgo de padecer la enfermedad. Algunos ejemplos son:

La edad avanzada es el único factor que implica un riesgo claramente demostrado de sufrir la enfermedad. Mientras que aproximadamente un 5% de las personas de más de 65 años padecen la enfermedad, este porcentaje aumenta progresivamente a medida que se estudian personas de más edad. En personas de 85-90 años, el porcentaje es de 40-50%.

La alimentación podría tener un papel de cierta importancia en el conjunto de fenómenos bioquímicos alterados. En un estudio comparativo de pacientes con Alzheimer y mediante la aplicación de diversos controles llevado a cabo por los departamentos de Patología y Nutrición de la Universidad de Case Western Reserve de Cleveland (Ohio) (15), se ha observado que las personas que no sufren Alzheimer consumían mayor cantidad de nutrientes antioxidantes y las personas con EA consumían un mayor número de calorías al día.

El nivel socioeconómico resulta ser otro de los factores de riesgo en la enfermedad. Los estudios epidemiológicos sugieren que un nivel socioeconómico y educativo alto reducirían dicho riesgo. Por otro lado, se ha sugerido también que las personas con más estudios dispongan de más recursos intelectuales, por lo cual se retrasaría la manifestación de las pérdidas.

F. Manes (2012) (16) define otros factores de riesgo involucrados como la diabetes, la hipertensión, el sedentarismo, la obesidad, el consumo de tabaco, la exposición a ondas electromagnéticas, injesto de antiinflamatorios.

2) Formas familiares, por mutaciones de determinados genes: La forma de aparición temprana de la enfermedad de Alzheimer ocurre por mutaciones en tres genes básicos, la forma más común no se ha podido explicar con un modelo puramente genético.

En 1987, se descubrió la relación de la enfermedad de Alzheimer con el cromosoma 21. Dentro del cromosoma 21 encontramos el gen PPA. J. Hardy junto con sus colaboradores (1991) (17) afirmaron que este gen estaba implicado en la Enfermedad de Alzheimer en un reducido número de familias. Sin embargo, se considera que de entre 5-10% de los familiares con la enfermedad precoz la padecen debido a una mutación de este gen.

La mayoría de las mutaciones en el gen de la APP y en los de las presenilinas, aumentan la producción de una pequeña proteína llamada beta-amiloide, la cual es el principal componente de las placas seniles. Sintetizando, las mutaciones producían un aumento de las concentraciones del péptido A β . Esto llevó a la formación de la hipótesis de "cascada amiloide" en los años 90. La "cascada amiloide" consiste en que la

gran producción de A β llevaría a la formación de depósitos en formas de placas seniles. Estas placas seniles serían nocivas para las células que producirían ovillos neurofibrilares, la muerte celular y la demencia.

St George-Hyslop et al. (1996) (18), mediante las técnicas de clonaje descubrieron otro gen S182 o Presenilin-1, se le han encontrado más de 30 mutaciones. Este gen interviene en procesos de apoptosis y es fundamental durante el desarrollo.

1.4. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

Cuando se diagnostica Alzheimer, lo más importante es conocer la etapa de la enfermedad. Si bien es cierto que en la actualidad no existe método para detener la enfermedad. Sin embargo, se puede impedir durante cierto tiempo el empeoramiento de los síntomas, gracias a la existencia de algunos fármacos, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. Los tratamientos dirigidos a la EA se centran en el deterioro cognitivo y los problemas de comportamiento afectivo, para ello existen diversos medicamentos.

Por otra parte, es importante mencionar en este punto la función de la familia en el tratamiento de un paciente con EA, puesto que se trata de una enfermedad que afecta a todo el grupo familiar. A veces causa desconcierto, otras veces angustia, depresión y rabia. No es raro que existan desacuerdos familiares sobre el manejo de la compleja situación. La situación se agrava cuando se altera el ciclo sueño-vigilia. Por ello requieren de un cuidado casi permanente.

Cabe destacar notablemente en este apartado la importancia de una buena terapia logopédica.

Bayles y Tomoeda (2007) (19) afirman que esta intervención se inició en Estados Unidos en la década de los setenta, cuando la necesidad de atender a un creciente número de personas afectadas por Alzheimer hizo necesario ofrecer soluciones terapéuticas. Por este motivo la Asociación Americana del Habla, Lenguaje y Audición (ASHA) comenzó a publicar diversas guías para orientar el trabajo de los logopedas en procesos de evaluación y de tratamiento de los trastornos cognitivo-lingüísticos y de la deglución, asociados a las demencias.

En el estatuto “Roles of Speech-Language Pathologists in the Identification, Diagnosis, and Treatment of Individuals with Cognitive-Communication Disorders: Position Statement”, se propone la actividad logopédica en las siguientes acciones: evaluación y diagnóstico de los trastornos cognitivos-lingüísticos y de los problemas relacionados con la masticación y deglución, consejería a la familia y a cuidadores,

intervención directa de la persona con diagnóstico de trastorno cognitivo o demencia, asesoría a cuidadores, prevención de las demencias y promoción de los programas de atención logopédica (ASHA, 2005). Todas estas acciones deben desarrollarse en un marco interdisciplinar y buscar la mejora de la comunicación de las personas afectadas.

En cuanto a las áreas del tratamiento logopédico engloban las siguientes: respiración, articulación/praxias, memoria, comprensión oral y escrita, expresión oral y escrita, razonamiento, orientación, gestualidad... Según en la etapa de la enfermedad que nos encontremos, se optará por trabajar de manera más exigente unas áreas u otras.

En estas enfermedades el objetivo general de un tratamiento logopédico sería: Mejorar las funciones dañadas, mantenerlas o retrasar su deterioro para la mejora de la calidad de vida del paciente.

A su vez, los objetivos específicos serían: Optimizar las dificultades en el lenguaje (mejorar el acceso al vocabulario y la fluidez verbal, aumentar la comprensión, fomentar la repetición de palabras y frases...); Controlar las dificultades de orientación espacial, temporal y personal; Mantener atención y concentración del paciente; Optimizar, en la medida de lo posible, el déficit de memoria; Mantener gestualidad y control motorio; Optimizar las funciones ejecutivas; Participar en la educación socio-sanitaria (informando a los cuidadores y familiares sobre las características del tratamiento del trastorno detectado).

La metodología ideal vendría marcada por tres sesiones semanales (alternas) de aproximadamente 45 minutos de duración, evitando así fatiga en los pacientes y tratando de conseguir un tratamiento lo más eficaz posible. La intervención tenderá a ser individual normalmente, pudiendo ser en algunas ocasiones grupal siempre que fuese beneficioso para todos.

En definitiva, la figura logopédica es clave en la elaboración de un tratamiento personalizado y específico para cada paciente, así como en la puesta en práctica de éste, con el fin de fomentar la comunicación de la persona con Alzheimer u otras Demencias.

2. Afasia Progresiva Primaria

2.1. Definición, diagnóstico y evolución

La Afasia progresiva primaria (APP) es un síndrome clínico caracterizado por ser una patología neurodegenerativa de inicio gradual y empeoramiento creciente focalizándose especialmente en la esfera del lenguaje y en pacientes que no padecen alteraciones en otras áreas cognitivas, conductuales o en actividades instrumentales de la vida diaria. Inicialmente el paciente preserva la autonomía durante varios años, finalmente evoluciona hacia una demencia generalizada. (20) La aparición de una Afasia progresiva primaria suele iniciarse entre los 50 y los 70 años. No existen claras diferencias entre la prevalencia dentro de la población masculina y femenina, siendo ligeramente más frecuente en varones o mujeres según el estudio.

R. Espert, J. F. Navarro, J. Deus, M. Gadea y J. Chirivella (1996) (20) afirman en su estudio que la mayoría de los casos de APP resultan ser esporádicos. Una proporción de ellos se asocian con familias con mutaciones en el cromosoma 17, bien en el gen que codifica la proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) o la progranulina. Las alteraciones en la progranulina se presentan como afasia no fluente o logopéfica. Las mutaciones en la proteína tau se manifiestan como afasia no fluente o semántica, y en muchas ocasiones, presentan una alteración conductual asociada.

Gorno – Tempini et al. (21) señalan que se puede dar un diagnóstico con tres niveles de certidumbre: el diagnóstico clínico, el diagnóstico apoyado en neuroimagen y el diagnóstico definitivo con análisis neuropatológico. El primer diagnóstico pertenece al ámbito de la neuropsicología clínica. Los otros dos, como su nombre indican, dependen de la aplicación de pruebas diagnósticas de imagen cerebral y del análisis neuropatológico post-mortem y que se realizan más en procesos de investigación. Los estudios de neuroimagen estructural y funcional revelan una atrofia cortical en el lóbulo temporal y/o frontal y una hipoperfusión e hipometabolismo localizados en el hemisferio izquierdo. (Fig. 11)

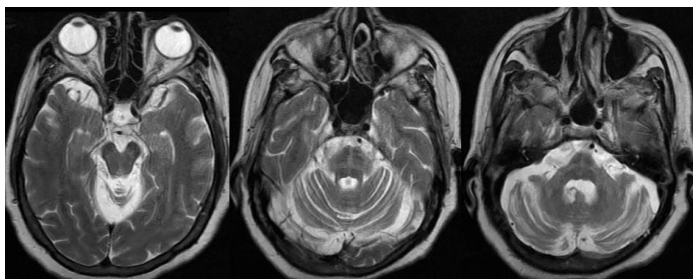


Figura 10. Muestra de una atrofia progresiva en cerebro y cerebelo. (Neuroradiology Unit, INDIA. 2012).

Respecto a la evolución en algunos casos, el lenguaje sigue siendo la única manifestación clínica. Sin embargo, en otros, aparecen déficits cognitivos, conductuales, extrapiramidales... Aún se desconoce con qué frecuencia estos pacientes desarrollan una demencia generalizada u otros déficits.

Paralelamente a la demencia tipo Alzheimer, se ha planteado el uso de una fase preclínica "deterioro cognitivo leve afásico". Sin embargo, no está definida su utilidad, esto es debido a que los trastornos de memoria son frecuentes en el envejecimiento normal, por eso se debe distinguir entre normalidad y patología. Por el contrario, las alteraciones del lenguaje son siempre patológicas y no podrían ser atribuidas simplemente al envejecimiento.

Una vez instaurado, el síndrome afásico tiende a evolucionar, en muchas ocasiones llegando a punto de mutismo. 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 cognitivos. El test Addensbrook's Cognitive Examination puede ser útil en el diagnóstico y evolución. Se ha diseñado además una escala específica, "Progressive Aphasia Severity Scale", que evalúa 10 dominios del lenguaje tras la entrevista clínica con el paciente y cuidador. (22)

2.2. Características neuropatológicas (Neuroimagen)

En la búsqueda de correlación clínico-patológica, se han realizado diversos estudios para identificar biomarcadores que den con un diagnóstico. Algunos de ellos, ya han sido confirmados por medio de autopsias. Por tanto, las imágenes estructurales y funcionales (a través de compuestos que se adhieren a proteínas como la beta-amiloide), algunos polimorfismos genéticos y la concentración de ciertas moléculas en el líquido cefalorraquídeo (Grossman, 2010) (23). La combinación de varios de ellos es la clave para lograr un diagnóstico preciso (Hu et al., 2010) (24).

En "Afasia Pogrésiva Primaria, Síndrome de Mesulam (1982-1996)" (20) se desarrolla un estudio completo de la patología. Explicando así, las pruebas más destacables que se pueden emplear para su correcto diagnóstico.

En primer lugar, la tomografía computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) son técnicas de neuroimagen que se utilizan para descartar anomalías estructurales. A pesar de esto, no suelen dar resultados positivos en la APP hasta que la patología se halla en un estadio muy avanzado y sea posible observar una atrofia considerable. Sin embargo, algunos autores han observado con un TAC una leve

atrofia asimétrica en zona perisilviana, destacando en el hemisferio izquierdo.

En segundo lugar, la tomografía por emisión de positrones (PET) presenta ventajas sobre el TAC y la RM. Gracias a esta prueba se ha descrito un hipometabolismo focal en áreas perisilvianas del hemisferio izquierdo diferente al hipometabolismo focal bilateral normalmente hallado en la demencia de tipo Alzheimer.

Por último, la tomografía por emisión monofotónica (SPECT) ha detectado en la APP disminuciones focales del flujo sanguíneo cerebral con mayor frecuencia en el lóbulo temporal izquierdo.

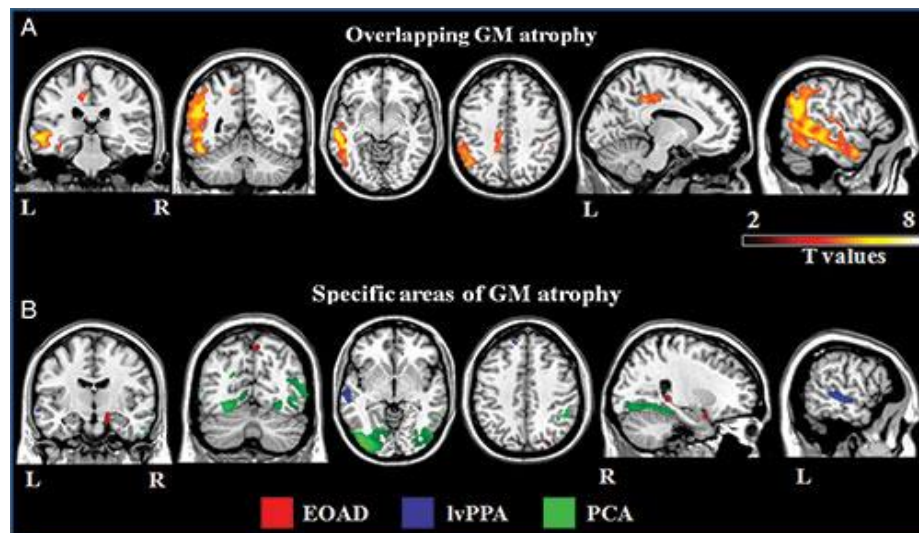


Figura 11. Imágenes con visión sagital y axial de pacientes con APP. Contraste de las tres variantes. (Radiological society of North America, 2015)

2.3. Tipos de Afasia Progressiva Primaria

Como se afirma en el artículo "Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad" (2012) (25) se han descrito 3 subtipos clínicos principales de APP, que a su vez se asocian a un patrón radiológico anatómico y funcional. Estas variantes son: la forma 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 ninguno de estos grupos, bien porque presentan síntomas lingüísticos aislados o bien porque tienen características de más de un grupo.

Criterios de diagnóstico clínico de las tres variantes de APP (Fig.13):

- Variante agramatical/no-fluente: 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.
- Variante semántica: Se produce por una pérdida progresiva del conocimiento semántico, 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.
- Variante logopénica: 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. Sin embargo, la articulación, la prosodia y la gramática están conservadas, 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.

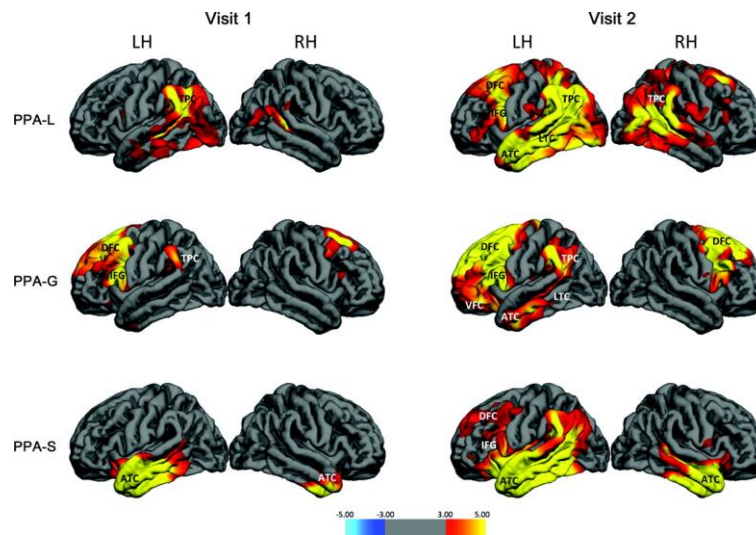


Figura 12. Progresión del declinamiento del lenguaje y de la atrofia cortical en los diferentes subtipos de la Afasia progresiva. (Official Journal of the American Academy of Neurology).

2.4. Tratamiento de la Afasia Progresiva Primaria

El tratamiento se centra en 3 pilares básicos: tratamientos farmacológicos sintomáticos y/o modificadores del curso de la enfermedad (para el tratamiento de la afasia no están demostrados fármacos efectivos); rehabilitación del lenguaje y estrategias para mejorar la comunicación; y ayudas a paciente y cuidadores.

Centrándonos en el ámbito logopédico los objetivos generales de la rehabilitación son:

- Lograr satisfacer las necesidades comunicativas cotidianas.
- Mejorar la adaptación psicosocial del paciente y su familia, aceptando las limitaciones.
- Compensar en ciertos casos a través de medios aumentativos y alternativos.

El lenguaje de los pacientes con Afasia progresiva primaria viene caracterizado por un deterioro gradual e irreversible. A pesar de ello, es posible trabajar en este ámbito, y enseñarles estrategias compensatorias y técnicas de comunicación (incluso no lingüísticas) que les permitan conservar su vida cotidiana en la medida de lo posible, y les ayuden a seguir relacionándose en los diversos entornos.

Estos pacientes pueden seguir adelante con su vida, desarrollando una gran cantidad de actividades durante años, cuidarse solos y mantener sus trabajos, siempre que no venga exigido que su lenguaje esté intacto. (L. González, O. González, 2012) (25). Tal como exponen, la intervención a nivel del lenguaje deberá ser guiada por un terapeuta o logopeda con experiencia en la valoración y tratamiento de las alteraciones adquiridas del lenguaje, especialmente de la afasia progresiva primaria en este caso.

Existe un programa de tratamiento íntegro para pacientes con Afasia progresiva primaria. Se describe en primer lugar las características principales que vienen introducidas por esta patología siendo estos: dificultad para recordar palabras y sus significados, así como para comprender y organizar lo que se dice. Estas dificultades tienen un efecto directo en las interacciones sociales, que derivan en una reducción de las actividades sociales, modificaciones en la conducta dentro del ambiente familiar y en el ámbito laboral, pérdida de autonomía, aislamiento, incluso depresión. Por lo que se propone un programa destinado a pacientes que presentan estas alteraciones en las distintas tareas lingüísticas, tanto en aspectos comprensivos, como en expresivos del lenguaje.

- Programa de tratamiento individual para pacientes con APP: orientado a la estimulación de la

comprensión y la expresión del lenguaje en un ámbito individual, con el objetivo de favorecer las habilidades lingüísticas particulares en base a las capacidades específicas de cada paciente.

- Programa de tratamiento grupal para pacientes con APP: favorece el trabajo en equipo para enriquecer las capacidades conversacionales del paciente en un ámbito grupal, con el objetivo de incentivar la comunicación y la participación en interacciones sociales.

- Taller para familiares de pacientes con diagnóstico de APP: las dificultades de estos pacientes impactan directamente en sus interacciones sociales y en su entorno, y es por esto, que modifican la dinámica familiar. Por ello, se ofrecen talleres para familiares de pacientes con este diagnóstico, que tienen como objetivo principal brindar estrategias de comunicación y manejo de la interacción, mejorando así la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

El diseño de los ejercicios se realizará basándose en las habilidades lingüísticas y cognitivas residuales. Un ejemplo posible de estas actividades es el uso de un fichero portátil con palabras e información que el paciente utiliza cotidianamente. Otra actividad posible es la narración de eventos, descripciones estructuradas y otras. Hoy en día, se ha de tener presente la gran selección de recursos tecnológicos y aplicaciones destinados a satisfacer las carencias comunicativas del paciente en las diferentes etapas de la enfermedad. Finalmente, recalcar la necesidad de contar con la familia y el entorno en este tipo de intervenciones.

3. Implicaciones comunes entre la enfermedad de Alzheimer y la Afasia Progresiva

Primaria

Desde hace años la enfermedad de Alzheimer y la Afasia Progresiva Primaria han estado relacionándose con bastante frecuencia. Inicialmente surgían problemas de diagnóstico, así como de tratamientos en pacientes que presentaban síntomas ambiguos que podían ser indicio de ambas enfermedades. Es por esto, que los avances científicos y la investigación en este campo crece cada día, tratando de enmarcar la Afasia Progresiva Primaria dentro de las Demencias, o por el contrario como un síndrome particular y

aislado. Las pruebas de neuroimagen resultan fundamentales en esta investigación, buscando en todo momento asimetrías o similitudes entre los resultados obtenidos en cada una de las patologías.

Algunos artículos como el de K. A. Josephs y colaboradores (26) se centraba en comparar las características clínico-patológicas y de RM de sujetos con afasia progresiva y patología de Alzheimer, a sujetos con afasia progresiva y patología de degeneración frontotemporal y sujetos con demencia típica. Se llevó a cabo mediante la morfometría basada en Voxel (VBM), que se utilizó para evaluar los patrones de atrofia de la materia gris en los casos de afasia con patología de Alzheimer. En conclusión, el factor de atrofia temporoparietal en pacientes con afasia progresiva fluida y velocidad de procesamiento conservada es predictor de patología de Alzheimer.

De igual modo, M. Mesulam y colaboradores (27) determinaron los patrones de distribución de las placas A β y los enredos, y su asociación en las lesiones de memoria. Evidenció que la distribución de enredos seguía un patrón riguroso, pero la distribución de A β variaba. El artículo contrastaba la enfermedad de Alzheimer, y la Afasia Progresiva Primaria en cuanto a niveles de A β . Sugiriendo que los enredos neurofibrilares pueden constituir un factor patológico tanto para el Alzheimer como para deterioros cognitivos leves.

También, O. Almkvist y colaboradores (28) tuvieron como finalidad en su estudio, estimar las mediciones de PET y PiB de las diversas regiones corticales en pacientes con Alzheimer, y en cuyas conclusiones se explicaba una estabilidad en PiB tras dos años de seguimiento, sugiriendo esto, que la deposición amiloide alcanzaba cierto punto en las primeras etapas de la enfermedad, y por tanto puede ser predecesor a una disminución de actividad metabólica en las regiones cerebrales y la cognición.

Todos los artículos tenían como finalidad comprobar los niveles de la actividad metabólica en las distintas zonas cerebrales, permitiendo obtener resultados tanto en la enfermedad de Alzheimer y en pacientes con Afasia Progresiva Primaria. En los tres artículos precedentes se emplean pruebas de Neuroimagen que ofrecen conclusiones evidentes. En los tres, se muestran niveles variables de A β , mientras otros mecanismos permanecen estables. También se observa un deterioro en la materia gris. Estos resultados estaban presentes de igual modo tanto en EA, como en APP. Es por esto, que se comienza a valorar la APP como un subtipo dentro del campo de las Demencias.

II. OBJETIVOS DEL ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO

El **objetivo general** de este trabajo es conocer los diversos procesos moleculares involucrados en algunas patologías neurodegenerativas y su posible papel en alteraciones del “habla”. Una vez verificada la importancia de la alteración en la molécula A β y su relación con una alteración neurodegenerativa del habla, la afasia progresiva primaria, el nuevo y **segundo objetivo general** es la relación a nivel molecular entre la enfermedad de Alzheimer y la Afasia Progresiva Primaria. Es decir, realizar una recopilación de información por medio de investigaciones con pruebas de neuroimagen (PET, SPECT...) en los diversos artículos ya existentes, las asimetrías en los niveles del A β , que permiten relacionar la EA y la Afasia Progresiva Primaria.

Los **objetivos específicos** son:

- Revisar la bibliografía más destacada sobre las bases moleculares de dos patologías: el Alzheimer y la Afasia progresiva primaria.
- Enmarcar dichas alteraciones en el ámbito de la Logopedia.
- Evaluar la relación molecular entre los diferentes tipos de afasias y la enfermedad de Alzheimer

III. METODOLOGÍA EMPLEADA

En este trabajo se han revisado diversos estudios relacionados con los mecanismos moleculares implicados en las diversas patologías del lenguaje, concretando en aquellas de origen neurodegenerativo. Con este fin se ha realizado una búsqueda de artículos que tuviesen como temática principal la destrucción o el daño de moléculas y células que en una medida u otra acabasen afectando directamente a la función del habla concretamente, y a su vez más ampliamente en la mayoría de los casos a funciones cognitivas, ejecutivas...

Tras realizar una primera búsqueda con las palabras clave “Afasia”, “Alzheimer”, y “ β -amiloide “, fueron hallados un número limitado de artículos, 42 exactamente, evidenciándose así la dificultad que implica la investigación de los mecanismos moleculares dañados en las patologías del lenguaje.

Pese a ello, encontramos una serie de artículos destinados a la comparación de la afectación proteica en pacientes con Afasia Progresiva Primaria con pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. Más específicamente se destaca en estos casos las variaciones en los niveles de A β y de la proteína TAU. Una vez leídos dichos artículos, se procedió a un periodo de selección entre ellos, dejando de lado los artículos con más de diez años de antigüedad, los estudios focalizados en casos de pacientes de manera particular, etc. Por el contrario, se buscaron artículos que ofreciesen conclusiones gracias a pruebas “in vivo”, que fuesen estudios comparativos y representativos y que mostrasen niveles de A β positivos en sus resultados tanto en las pruebas en enfermedad de Alzheimer como en Afasia Progresiva Primaria.

La realización de este trabajo ha venido marcada en todo momento por la búsqueda de artículos vinculados con los mecanismos moleculares relacionados con la pérdida de habla en enfermedades neurodegenerativas. En primer lugar, la tarea fue conocer cuáles eran los procesos moleculares que se veían involucrados en las diversas patologías del lenguaje, siendo algunos de estos: la proteína tau, la A β , los niveles de glucosa cerebral... y más concretamente viéndose alterados, en la Afasia progresiva primaria y en la enfermedad de Alzheimer.

A partir de este momento, comenzó la búsqueda de artículos que llevasen en su título cualquiera de las siguientes palabras: lenguaje, habla, Afasia progresiva primaria, A β , proteína tau, procesos moleculares, glucosa, Alzheimer, Demencia Frontotemporal... Inicialmente resultó ser complicado, puesto que apenas se encontraban artículos destinados al estudio de estos niveles moleculares y menos aún enfocados hacia las patologías del lenguaje.

Después de realizar la revisión bibliográfica con mayor amplitud y un margen de búsqueda más extenso, se ha podido observar la actividad existente en este campo, así como la variedad y los continuos cambios que se han ido produciendo a lo largo de los años en estudios que abordaban temáticas prácticamente idénticas. Referente a esto, cabe destacar la evolución en las pruebas de imagen, así como en herramientas de investigación en general, mencionando también el progreso en el ámbito médico, que nos permite conocer más detenidamente cada patología citada.

IV. RESULTADOS OBTENIDOS

4.1. Imagen de los depósitos de A β en los subtipos de Afasia progresiva primaria

La Afasia Progresiva Primaria comprende un grupo heterogéneo de condiciones neurodegenerativas con diversos perfiles clínicos. Un importante avance ha sido la publicación de los recientes criterios de consenso para las tres variantes principales: semántica, no fluida/agramática y logopénica.

JR. Hodges y colaboradores en 2013 (29) parten de la hipótesis de la progresión de la variante logopénica (afasia) hacia la patología de Alzheimer. Mientras que las variantes semántica y agramática las asocian a la degeneración frontotemporal y a la patología tau respectivamente. Estos autores evaluaron 47 casos de Afasia progresiva primaria durante tres años, empleando una nueva escala del lenguaje destinada específicamente a esta alteración. En 30 de ellos se llevó a cabo la prueba PET con el biomarcador Pittsburgh Compound-B para detectar la acumulación de β -amiloide y se realizó una comparación con pacientes con enfermedad de Alzheimer (predominantemente amnésica). Para obtener mejores resultados se aplicó un algoritmo basado en cuatro variables lingüísticas (trastornos del habla motora, agramatismo, comprensión de una sola palabra y repetición de oraciones).

Tras el planteamiento, 95% de los pacientes mostraron alta concordancia con el diagnóstico estándar. Por otro lado, los niveles de A β en las zonas neocorticales variaban notablemente entre las variantes afásicas (Fig. 13). En la Afasia logopénica 92% de los sujetos tuvieron una absorción de A β positiva, en la Afasia semántica un 11%, y por último en la Afasia agramática un 25%. Los impedimentos en repetición de frases y comprensión de oraciones se correlacionaron positivamente con la carga A β en la zona Neocortical, mientras que la comprensión de una sola palabra mostraba correlación negativa, estando ésta deteriorada.

Como resultado destacable, la distribución de A β fue de especial interés, puesto que la imagen A β confirmaba mayor tasa de Alzheimer en Afasia logopénica, y a su vez, baja tasa en las otras dos variantes.

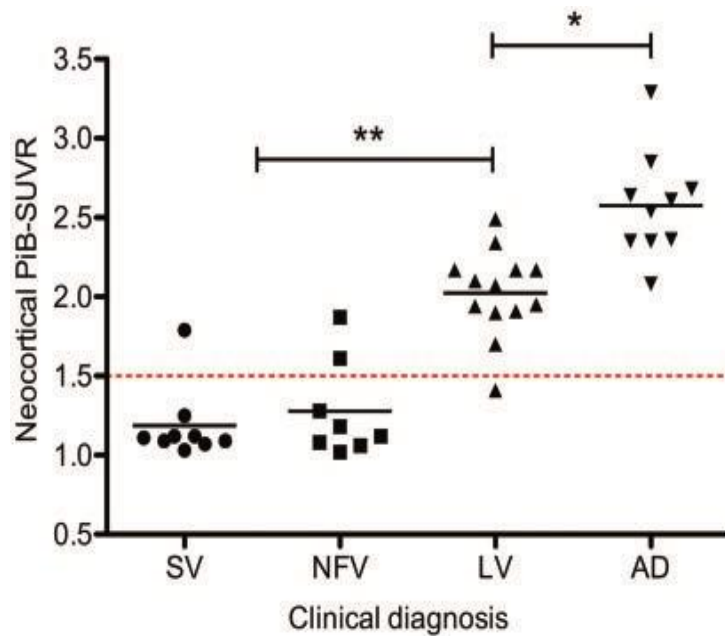


Figura 13. Valores estandarizados de absorción de PiB Neocortical (SUVR, medida de $A\beta$) para cada variante de PPA ($n = 30$) y la muestra de enfermedad de Alzheimer (EA) ($n = 10$). La línea roja discontinua indica el umbral de positividad de PiB. Las líneas horizontales representan la media de SUVR para cada grupo. NFV = variante no fluida/agramática; LV = variante logopéica; SV = variante semántica. Imagen tomada de Hodges y colaboradores (29).

Sin embargo, en el trabajo de Martersteck y colaboradores del 2017 (30) analizaron la presencia del péptido $A\beta$ utilizando PET en 32 pacientes de APP (entre 58-82 años). Los pacientes fueron agrupados en los distintos tipos de APP y comparados con pacientes con demencia amnésica.

Los resultados fueron los siguientes: 19 participantes con APP y 22 con demencia mostraron elevados los niveles de $A\beta$ (Fig. 14). No había diferencia en la severidad de la demencia. Aproximadamente, en la mitad de los pacientes APP (59%) se podía observar elevaciones de $A\beta$ en pruebas PET. Específicamente en la variación, se observó en Afasia logopéica (APP-L) con un 77% de los pacientes con niveles altos de $A\beta$, un 63% de los pacientes con niveles elevados de $A\beta$ en Afasia agramática (APP-G). Sin embargo, un 0% de los pacientes con Afasia semántica (APP-S) tenían niveles altos de $A\beta$ y por último, un 80% en pacientes con una Afasia inclasificable (APP-U) presentaban niveles altos de $A\beta$.

Como conclusión de este artículo, cabe destacar la gran diferencia de depósitos de $A\beta$ entre dos de los subgrupos de la afasia progresiva primaria, siendo en la logopéica de 78% y en la semántica 0%.

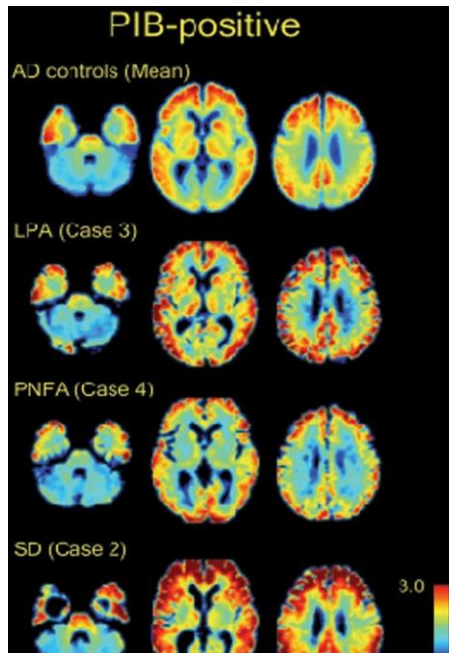


Figura 15. Distribución de PiB (niveles de $A\beta$) en Afasia Progressiva Primaria (AAP). Se presentan cortes axiales de imágenes normalizadas que muestran atrofia-correctada. Imágenes individuales de PiB positivo: LPA (afasia logopélica), PNFA (afasia no-fluente), SD (afasia semántica) Se muestran a modo de comparación, cortes idénticos a partir de las imágenes DVR de PiB con atrofia-correctada de pacientes con Demencia (AD, n=10, superior. Las imágenes están en orientación neurológica. Imagen tomada de Tempini y colaboradores (31).

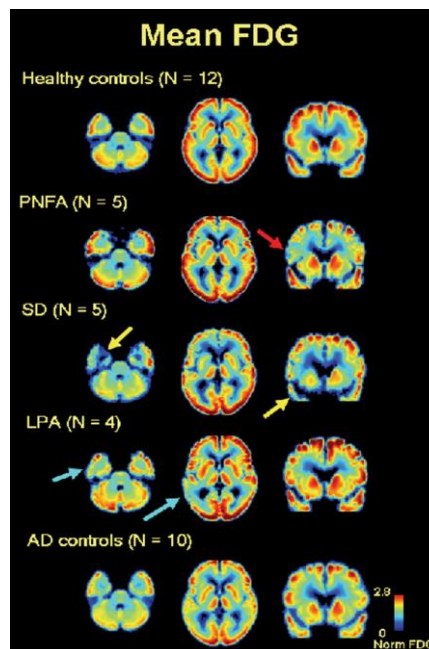


Figura 16. Patrones FDG por síndrome clínico. Los cortes axiales y coronales como muestra de atrofia, imágenes desde la parte superior a la inferior de la imagen. Los controles normales (n=12), Afasia no fluente o agramática (PNFA, n=5), Afasia Semántica (SD, n=5), Afasia Logopélica (LPA, n=4), y enfermedad de Alzheimer (AD, n=10). La afasia agramática está caracterizada por hipometabolismo frontal izquierdo (flecha roja). La afasia semántica por hipometabolismo temporal anterior izquierdo (flechas amarillas) y la afasia logopélica por un hipometabolismo temporoparietal izquierdo (flechas azules). Imagen tomada de Tempini y colaboradores (31).

La figura 16 muestra el análisis del metabolismo cerebral las imágenes mostraron un hipometabolismo en la parte temporoparietal izquierda en la afasia logopélica, frontal izquierdo en la afasia no fluente, y parietal-anterior izquierdo en afasia semántica. Las regiones cerebrales involucradas en el lenguaje reflejaron una asimetría en el hipometabolismo en pacientes con APP, pero no en EA.

Estos y otros indicios indicaban la posible lateralización del daño cerebral en los pacientes con APP, por lo que se realizaron otros estudios para investigar la posible asimetría de las lesiones cerebrales.

P. T. Meyer y colaboradores en 2015 (32) estudiaron la distribución del daño en ambos hemisferios y su forma de presentación tanto en el Alzheimer como en la Afasia progresiva primaria. Inicialmente se había observado en este estudio, una simetría en la afectación cerebral del A β de ambos hemisferios en el enfermo de Alzheimer. Por el contrario, en algunos casos de Afasia progresiva primaria y más concretamente en el tipo logopélico, vinculados como se ha comentado, en los últimos años con la EA, se evidenciaba una asimetría llamativa entre ambos hemisferios. La distribución espacial de A β aparecía asimétricamente en las pruebas PET, generando la hipótesis de estar asociado por ello, a un fenotipo asimétrico. A su vez, gracias a diversas pruebas se exploraba la relación entre hipometabolismo y anormalidades en la distribución de A β . Afirmando que la lateralización en los depósitos de esta proteína guarda cierta relación con la lateralización de las medidas por debajo de la norma del metabolismo. Para comprobar los depósitos de A β , se asociaron tres factores: memoria predominante, lenguaje o habilidad visoespacial y se observó su puntuación en varios test resaltando los posibles déficits cognitivos en estos ámbitos.

El estudio se llevó a cabo con la toma de 132. En las pruebas PET, 77 de los 132 pacientes muestran A β positiva. Posteriormente, a 69 de estos 77, se les diagnostica Alzheimer o pacientes con dificultades cognitivas llamativas (Mild Cognitive Impairment). Después de analizar todas las regiones corticales, se llevó a cabo el análisis de los síntomas cognitivos. Cada paciente fue categorizado en uno de los tres grupos: memoria predominante, lenguaje o habilidad visoespacial. Los resultados de esta clasificación en función del déficit cognitivo fueron: 26 pacientes en memoria, 12 en lenguaje, 18 en habilidad visoespacial. 13 pacientes quedaron desclasificados por test incompletos (Fig. 17). En los resultados donde se apreciaba una mayor lateralización derecha de los depósitos de A β , se observaba también una lateralización derecha del hipometabolismo.

La prueba PiB confirmó alta correlación positiva en pacientes que presentaban problemas en fluencia verbal. Un fuerte depósito con lateralización izquierda de A β fue asociado a personas con mayores dificultades en el lenguaje. En cada región cerebral se observaba una clara diferencia en cuanto al hipometabolismo, encontrándose lateralizado a la izquierda en pacientes con problemas de lenguaje y visoespaciales.

Como conclusión, se observó una significativa correlación entre las asimetrías en depósitos de A β y de hipometabolismo. Esta asimetría quedó reflejada en déficits cognitivos, considerados consecuencia de la distribución anormal de la proteína A β , que causaba a su vez una neurodegeneración considerable. Además, los metabolismos alterados se asociaron prevalentemente con alteraciones en el lenguaje.

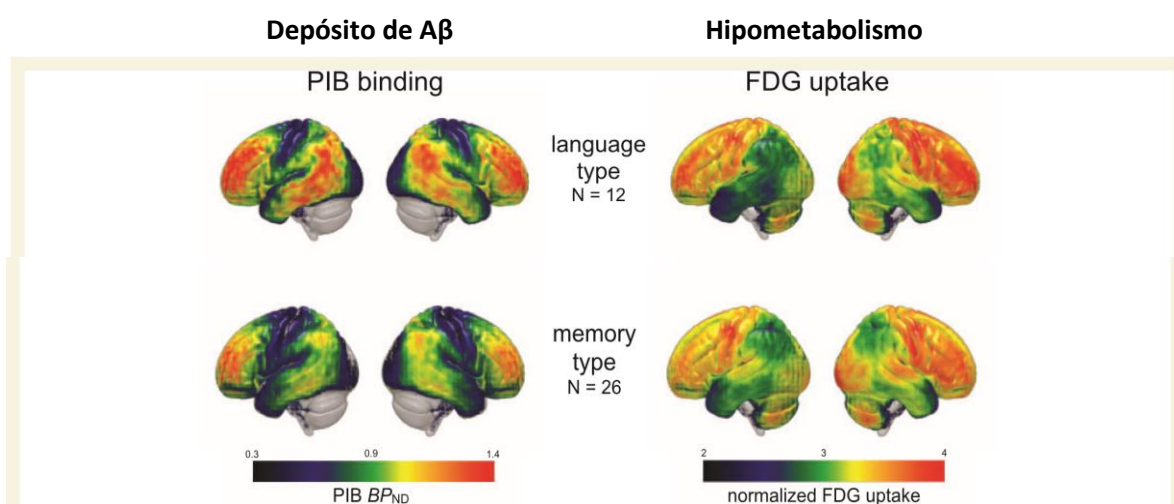


Figura 17. Asimetrías en las regiones temporal, parietal, y occipital. Promedio de la carga Amiloide (PiB BPnd) y de la glucosa en el metabolismo (Captación normalizada FDG) para grupo clínico presentado. (Brain, a Journal of Neurology, 2015). (32)

De forma similar Martersteck y colaboradores en 2017 (30) determinaron en su trabajo la distribución de los depósitos de A β en la Afasia progresiva primaria, siendo el hemisferio izquierdo el dominante. Para ello, se tomó una muestra de 32 individuos con APP, y se les sometió a la emisión de protones (PET) usando florbetapir (F18) intravenoso y fueron categorizados cuantitativamente en los distintos subgrupos de afasia progresiva primaria.

Se encontraron niveles corticales elevados de A β en 19/32 pacientes. La lateralidad hemisférica fue comparada entre el A β de pacientes que padecían afasia progresiva primaria y pacientes con demencia (Fig. 18). La región parietal mostró una mayor lateralización izquierda de dicha proteína en sujetos con

APP, siendo más leve en los pacientes con demencia. Estos resultados sugirieron que la distribución del A β cortical debía tener una mayor concordancia clínica de la que estaba ya verificada con anterioridad. Los resultados fueron los siguientes: 19 participantes con APP y 22 con demencia mostraron elevados límites florbetapir. No había diferencia en la severidad de la demencia. Sin embargo, los niveles de A β en el grupo APP puntuaron significativamente por debajo en el test "mini-mental state". La región parietal de A β en APP afirmaba una importante lateralización izquierda comparada con el otro grupo (demencias), y por tanto una clara asimetría, que en los otros pacientes no se daba. Aproximadamente, en la mitad de los pacientes APP (59%) se podía observar elevaciones de A β .

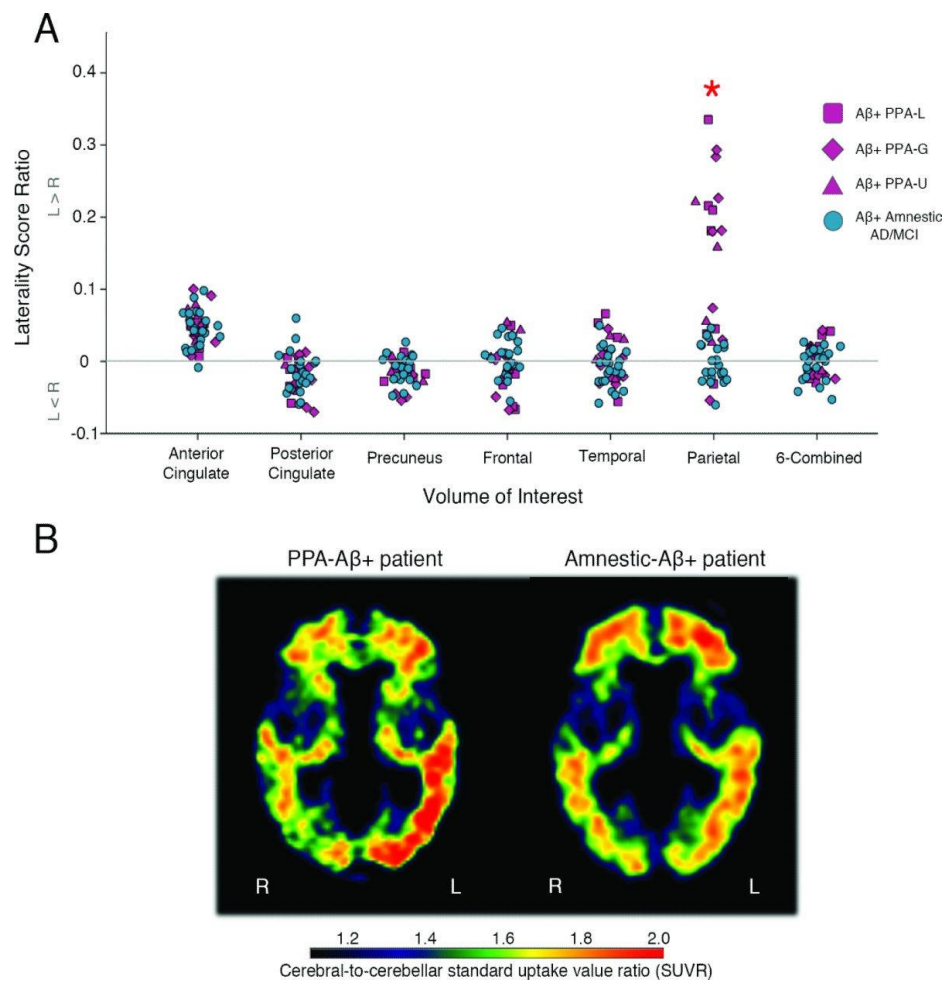


Figura 18. Lateralidad de Florbetapir en PET para APP e individuos amnésicos con elevación de A β . A) Lateralidad de cada A β + APP (n=19) y amnésico (n=22) en cada uno de los seis volúmenes de interés y la media de SUVR (volúmenes estándar, promedio de los seis volúmenes anteriores). Puntuación que indica lateralidad positiva izquierda, asimetría derecha. El volumen parietal mostró diferencias significativas entre los grupos APP-EA. B) Paciente A β + APPA con una distribución lateralizada izquierda asimétrica de amiloide cortical en comparación con un paciente amnésico en una etapa similar de enfermedad y carga amiloide. Se proporciona imagen con escala con colores más cálidos que representan índices de absorción estándar de cerebro a cerebelo más altos. Imagen tomada de Martersteck y colaboradores (30)

A. Herrero y colaboradores (33) proceden a un análisis PET de la β -amiloide en casos de Afasia progresiva primaria. Considerándose ésta un síndrome heterogéneo, con diferentes subtipos clínicos y causas neuropatológicas, incluyendo proteína Tau (positiva) y TDP-43 (también positiva).

Se trató con pacientes que fueron clasificados en los diversos subgrupos de este tipo de afasia (no fluente, semántica y logopénica). Todos los pacientes fueron sometidos a varios tests de carácter cognitivo, incluyendo aquí tests destinados a la evaluación del lenguaje y otros más enfocados al campo de la neuropsicología. Como resultados más evidentes: de 24 pacientes, 2 fueron clasificados en Afasia no fluente, 4 en semántica, 14 en logopénica y por último 4 en no clasificados, siendo este último un grupo destinado a pacientes con un conjunto de diversos déficits. En cuanto al $A\beta$, 13 de los 24 sujetos (54,2%) fueron $A\beta$ positivos. La proporción de $A\beta$ positiva en orden decreciente fue la siguiente: no clasificados, logopénica, semántica, agramática.

Los hallazgos en la distribución de $A\beta$ fueron similares a lo demostrado en estudios anteriores. El $A\beta$ se presentaba raramente en APP-G y APP-S, y frecuentemente en APP-L. Posteriormente, en autopsias se verificó que aproximadamente mitad de los pacientes de esta afasia presentaban los niveles elevados en $A\beta$. De acuerdo también con los resultados de las autopsias se observó que 30% de los pacientes con APP estaban destinados a padecer demencia frontotemporal con alteraciones en la proteína Tau, y 70% se vinculaban con la EA.

Los estudios en PPA han analizado como se desarrolla la enfermedad en las diversas zonas del cerebro, descubriendo las asimetrías de $A\beta$. Sin embargo, algunos de estos pacientes, presentan mayores niveles patológicos en la proteína Tau en las regiones hemisféricas sinistras, dejando al descubierto la posibilidad de observar a partir de esta proteína (tau) las patologías tratadas de forma más clara clínica y anatómicamente.

V. DISCUSIÓN

La consideración de la APP como un subtipo de demencia ha estado presente desde hace años. Pero ha sido a partir de las técnicas de neuroimagen las que han ido ofreciendo resultados claves para la resolución de este problema. En los artículos citados en este apartado se muestra una clara correlación entre la enfermedad de Alzheimer y la afasia progresiva primaria, y más concretamente entre el

Alzheimer y la afasia logopéica y la afasia agramática siendo los niveles de A β elevado en las dos. Sin embargo, es en la afasia logopéica en la que hay una correlación más fuerte con los niveles de A β siendo estos relativamente iguales a los pacientes con EA. Al contrario, esta correlación se presenta prácticamente inexistente en la afasia semántica. Hay que resaltar el hecho de que varios autores coinciden en los resultados obtenidos para la afasia logopéica y la semántica, y que sin embargo hay resultados más contradictorios en el caso de la afasia agramática.

Respecto a la lateralización de los depósitos de A β en los pacientes de afasias. Como se ha podido observar en los artículos citados existe un amplio consenso en el sentido de una mayor presencia del péptido amiloide en la región izquierda del cerebro. Varios de los artículos coinciden en que la lateralización se produce especialmente en la región parietal del cerebro en sujetos con APP, siendo casi inexistente en los pacientes con demencia. Estos resultados indican que la APP está relacionada con la EA pero que no es lo mismo ya que hay diferencias en los componentes moleculares de ambas enfermedades. Lo cual nos lleva a proponer que ambas enfermedades tienen algún mecanismo de toxicidad común pero probablemente un origen diferente.

VI. CONCLUSIONES

- La escasa bibliografía existente que estudie la presencia de marcadores moleculares en enfermedades neurodegenerativas, y más específicamente, en Afasia progresiva primaria.
- El subgrupo de Afasia logopéica se relaciona directamente con la enfermedad de Alzheimer. En segundo lugar, el subgrupo de Afasia no-fluente/agramática, se relaciona más levemente con la enfermedad de Alzheimer. Por último, el subgrupo de Afasia semántica, no se relaciona con la enfermedad de Alzheimer.
- La existencia de una lateralización izquierda en los depósitos de péptido amiloide en la Afasia progresiva primaria, siendo ésta mucho más leve en el Alzheimer.

Estos resultados permiten aclarar las dudas existentes entre estas dos patologías. Gracias a esto, el diagnóstico y las propuestas de tratamiento en pacientes se realizarán con más facilidad y, sobre todo, con más exactitud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS Y OTRAS FUENTES CONSULTADAS

1. Maurer, K., Maurer, U. (2006) *Alzheimer: La vida de un médico, la historia de una enfermedad*. (2ª ED.)
2. Riley, M. (2014) *The art of Alois Alzheimer and Gaetano Perusini*. Washington, Estados Unidos.
3. Blass, J. P. (2008) *A New Approach to Treating Alzheimer's Disease*. *Annals of the New York academy of sciences*.
4. García, J. M. (2015) *Día del Alzheimer*. *La Vanguardia*. Barcelona.
5. Braak H, Braak E. (1996) *Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease*. *Acta neurologica Scandinava*. Supplementum.
6. Toledano, A., Álvarez M. I., y Toledano-Díaz, A. (2014) *Envejecimiento cerebral normal y patológico: continuum fisiopatológico o dualidad de procesos involutivos*. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Farmacia, Madrid.
7. Piera, M. (2014) *Fases clínicas de la enfermedad de Alzheimer*.
Recuperado de: <https://medicina21.com/Articulos/V34/Fases-clinicas-de-la-enfermedad-de-Alzheimer.html>
8. Cabada Giadás, T., Caballero Martínez, M. Cristina, Echávarri Zalba C., Solchaga Álvarez S., Bacaicoa Saralegui, M. C. (2008) *Actualización radiopatológica en demencias*. *Resonancia magnética postmortem*. *Revista Radiológica*.
9. Maeck, L., Meller, J. Otto, M., Stiens, G., Wiltfang, J., Stiens, G. (2002) *A β peptide 1-42, Tau protein and S-100B protein level in cerebrospinal fluid of three patients with primary progressive aphasia*. *Neuroscience letters*. Vol. 333.

10. Klunk, H., Engler, A., Nordberg, Y., Wang, G., Blomqvist, DP., Holt, M., Bergström, I. Savitcheva, Huang GF., Estrada, S., Ausén B., Debnath, ML., Barletta J., Price, JC., Sandell, J., Lopresti, BJ., Wall, A., Koivisto, P., Antoni, G., Mathis, C. A., Långström, B. (2004) *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B*. Annals of Neurology.
11. Fontán, L. (2012) *La enfermedad del Alzheimer: elementos para el diagnóstico y manejo clínico en el consultorio*. Biomedicina.
12. Burns, A., Iliffe, S. (2009) *Alzheimer's disease*.
13. *Alzheimer's disease*. Sanz, S. Tesis doctoral. Instituto Biológico y genética molecular. Valladolid. (2009)
14. Jagust, W. J., Mormino, E. C. (2011) *Lifespan brain activity, A β -amyloid, and Alzheimer's disease*. Trends in cognitive science.
15. (2017) *Alzheimer's Disease Researchers Solve Mystery of Beguiling Protein*. School of Medicine, Case Western Reserve.
16. Manes, F. (2012) *Neuropsiquiatría y Neurociencias*. Vol.12, Nº1, pp. 163-188.

17. Hardy, J., Allsop D. (1991) *Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease*. Trends in Pharmacological sciences.
18. R.F. Clark, M. Hutton, C. Talbot, M. Wragg, C. Lendon, F. Busfield, S.W. Han, J. Perez-Tur, M. Adams, R. Fuldner, G. Roberts, E. Karran, J. Hardy, and A. Goate. (1991) *The Role of Presenilin 1 in the Genetics of Alzheimer's Disease*. Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine.
19. Kathryn A. Bayles, Cheryl K. Tomoeda (2007) *Cognitive-communication Disorders of Dementia*. University of Arizona and the University of Central Arkansas.
20. R. Espert, J. F. Navarro, J. Deus, M. Gadea y J. Chirivella. (1996) *Afasia progresiva primaria (Síndrome de Mesulam: (1982-1996)*. Universitat de València. *Psicología Conductual*, Vol. 4, Nº 3.
21. Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., Kertesz, A., Mendez, M., Cappa, S. F. (2011) *Classification of primary progressive aphasia and its variants*. *Neurology Journal*.
22. J.A. Matías-Guiu y R. García-Ramos. (2012) *Afasia progresiva primaria: del síndrome a la enfermedad*. Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.
23. Grossman, AB. (2015). *The diagnosis and management of central hypoadrenalism*. *The journal of clinical endocrinology metabolism*.
24. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia.
Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VM, Trojanowski JQ, Grossman M. (*Neurology*, August, 2010).

25. "Afasia. De la teoría a la práctica" (L. González, O. González, 2012)
26. K. A. Josephs, J. L. Whitwell, J. R. Duffy, W. A. Vanvoorst, E. A. Strand, W. T. Hu, B. F. Boeve, N. R. Graff-Radford, J. E. Parisi, D. S. Knopman, D. W. Dickson, C. R. Jack Jr, and R. C. Petersen. (2008) Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLN pathology. *Neurology* January.
27. AL. Guillozet, S. Weintraub, DC. Mash, MM. Mesulam (2003) *Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment*. *Arch. Neurology*.
28. H. Engler, A. Forsberg, O. Almkvist (2006) "Two years follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain, a Journal of Neurology*.
29. Cristian E. Leyton, Victor L. Villemagne, Sharon Savage, Kerry E. Pike, Kirrie J. Ballard, Olivier Piguet, James R. Burrell, Christopher C. Rowe, John R. Hodges. (2011) *Subtypes of progressive aphasia: application of the international consensus criteria and validation using β -amyloid imaging*. *A Journal of Neurology*.
30. A. Mardersteck; C. Murphy; A. Rademaker; C. Wieneke; S. Weintraub; K. Chen; M. Mesulam; E. Rogalski and the Alzheimer's disease neuroimaging initiative. (2016) *Is in vivo Amyloid distribution asymmetric in Primary Progressive Aphasia?* *Ann. Neurology*.
31. G. D. Rabinovici, W. J. Jagust, A. J. Furst, J. M. Ogar, C. A. Racine, E. C. Mormino, J. P. O'neil, R. A. Lal, N. F. Dronkers, B. L. Miller, M. L. Tempini. (2008) *A β -amiloide & Glucose metabolism in three variants of primary progressive Aphasia*. *NIH Ann Neurologia*.
32. L. Frings, S. Hellwig, T. S. Spehl, T. Bormann, R. Buchert, Werner Vach, L. Minkova, B. Heimbach, S.

Klöppel and P. T. Meyer. (2015) *Asymmetries of amyloid- β burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer's disease*. *Brain, a Journal of Neurology*.

33. A. Villarejo, S. Llamas, A. Gómez, A. Gómez, V. Puertas, I. Contador, P. Sarandeses, M. González, R. Trincado, P. Pilkington, S. Ruiz, D. A. Pérez, A. Herrero. (2016) *Amyloid pet in primary progressive aphasia: case series and systematic review of the literature*.