

Afasia primaria progresiva variante no fluente/agramática

Daniela Torres Urazán¹, Alejandra Guerrero Barragán², Karen del Carmen Pájaro Hernández³, Daniela Jiménez Gamboa³

Resumen

Introducción: entre las enfermedades neurodegenerativas se encuentra un grupo de patologías que se caracterizan por un compromiso prominente del lenguaje, denominadas usualmente afasias primarias progresivas, las cuales se subdividen en 3 tipos: variante logopénica, variante semántica y variante no fluente o agramática.

Presentación del caso: paciente con cuadro clínico que inicia a los 65 años, con disminución en la interacción social. Un par de meses después, la esposa nota que el lenguaje del paciente se torna poco fluido, habla con palabras o frases cortas, no logra decir oraciones completas, además de presentar cambios en la entonación de las palabras y alteraciones del lenguaje escrito. El paciente manifiesta que su principal limitación en el momento es el no poder expresar lo que quiere decir, y por este motivo consulta.

Discusión: en el caso de este paciente, se describe inicialmente un cambio en su personalidad que no compromete su funcionalidad, sin embargo, al poco tiempo se presenta compromiso del lenguaje como síntoma prominente y que genera mayor compromiso en su calidad de vida, con pruebas neuropsicológicas y hallazgos de neuroimagen que apoyan el diagnóstico de afasia primaria progresiva (APP) variante no fluente o agramatical, con síntomas comportamentales y motores asociados.

Conclusión: las APP son un grupo de trastornos neurocognitivos cuya característica primordial es el compromiso en el lenguaje, cada variante de APP tiene unas características clínicas y criterios diagnósticos específicos que se deben conocer para lograr sospechar el diagnóstico y hacer un abordaje apropiado en el paciente.

Palabras clave: afasia progresiva primaria no fluente, demencia, lenguaje, trastornos neurocognitivos.

Non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia

Abstract

Introduction: In the group of neurodegenerative diseases, there is a group of pathologies that are characterized by a prominent compromise of language, normally called primary progressive aphasias, these are subdivided into 3 types: logopenic variant, semantic variant and non-fluent or agrammatic variant.

Case presentation: Patient with a clinical picture that begins at age 65, with decreased social interaction, a couple of months later his wife notices that his language becomes not fluent, speaks in short words or phrases, cannot say complete sentences, in addition to changes in the intonation of words and alterations in written language, the patient states that his main limitation at the moment is not being able to express what he wants to say and for this reason they consult.

Discussion: In the case of this patient, a change in his personality is initially described that does not compromise his functionality, however soon after a language involvement is presented as the main symptom and the one that generates a compromise in his quality of life, with neuropsychological tests and findings on neuroimaging that supports the diagnosis of primary progressive aphasia (PPA) non-fluent or agrammatical variant, with associated behavioral and motor symptoms.

Conclusion: APPs are a group of neurocognitive disorders whose primary characteristic is language impairment. Each APP variant has specific clinical characteristics and diagnostic criteria that must be known in order to suspect the diagnosis and make an appropriate approach to the patient.

Keywords: Dementia; Language; Neurocognitive disorders; Primary progressive non-fluent aphasia.

- 1 Servicio de Neurología, Clínica Universidad de La Sabana, Universidad de La Sabana, Chía (Cundinamarca), Colombia
- 2 Global Brain Health Institute, Dublín, República de Irlanda
- 3 Instituto Roosevelt, Bogotá, Colombia

Correspondencia/Correspondence

Daniela Torres Urazán, Servicio de Neurología, Clínica Universidad de La Sabana, Km. 21, Autopista Norte, La Caro (Cundinamarca), Colombia.
Correo-e: daniela0131@gmail.com

Historia del artículo

Recepción: 15 de diciembre, 2022

Evaluación: 16 de junio, 2023

Aceptación: 22 de julio, 2023

Publicación: 22 de agosto, 2023

Citación: Torres Urazán D, Guerrero Barragán A, Pájaro Hernández KC, Jiménez Gamboa D. Afasia primaria progresiva variante no fluente/agramática. *Acta Neurol Colomb*. 2023;39(3):e853.

<https://doi.org/10.22379/anc.v39i3.853>



Introducción

Dentro de las enfermedades neurodegenerativas hay un subgrupo de patologías cuya característica prominente son las alteraciones del lenguaje, denominadas comúnmente afasias primarias progresivas. Estas a su vez se subdividen en 3 tipos: variante logopéica, variante semántica y variante no fluente o agramática. A continuación, describimos el caso clínico de un paciente con deterioro cognitivo progresivo multidominio, cuya característica predominante es el compromiso del lenguaje, lo cual configura el diagnóstico de APP variante no fluente o agramática.

Presentación del caso

Paciente de 67 años, con cuadro clínico de disminución en la interacción social, que inicia a los 65 años. Sus familiares lo describen como más tímido y callado. Un par de meses después, su esposa nota un lenguaje que se torna poco fluido, habla con palabras o frases cortas, no logra decir oraciones completas, además de presentar cambios en la entonación de las palabras. Así mismo, advierten cambios en la caligrafía, combina mayúsculas y minúsculas, y omite algunos conectores; niegan parafasias fonológicas o semánticas. El paciente manifiesta dificultad para nominar objetos, sin dificultad para conocer su función; logra seguir el contenido de una conversación, pero es difícil que participe en ella de manera fluida. La esposa niega parafasias fonológicas o semánticas, puede utilizar el celular sin dificultad y de igual manera su computador para su trabajo como contador. El paciente manifiesta que el síntoma que más lo limita es el compromiso del habla, ya que no logra expresarse como el desea.

En cuanto a los síntomas comportamentales, los familiares refieren ánimo triste, se ha aislado y ha disminuido la interacción con personas conocidas, además de que tiende a ser irritable con facilidad. Adicionalmente, en los últimos 6 meses ha presentado síntomas motores, dados por temblor en reposo a nivel de miembro superior derecho e inestabilidad postural; la esposa describe que ha disminuido la velocidad del movimiento, con marcha lenta, y no logra correr. Por este último síntoma se inició manejo con levodopa/carbidopa hace 4 meses, con lo que se ha presentado una mejoría progresiva. No hay cambios en la memoria y niegan alteraciones en la sensopercepción. Como antecedentes de relevancia, el paciente cursa con SAHOS, dislipidemia y predia-

betes, en manejo con metformina 850 mg, rosuvastatina, levodopa-carbidopa 250/25 mg cada 8 horas, sin otros antecedentes que mencionar.

En la valoración se hace MoCA test, con un puntaje de 18 puntos, con compromiso en atención, lenguaje y recuerdo diferido. En el examen neurológico los hallazgos relevantes son un lenguaje poco fluido, "telegráfico". Durante el discurso se presentan algunas parafasias fonológicas, con pausas en el discurso, disprosodia, disartria leve; hace lectura con parafasias fonológicas, escritura espontánea, y al dictado omite conectores; presenta signos de liberación frontal con reflejo glabellar, palmomentoniano y de chupeteo; el afecto es lábil, con llanto durante la entrevista, e ideas de frustración por su enfermedad. Los movimientos oculares se encuentran conservados en todos los planos, con sacadas en onda cuadrada en el plano vertical, temblor postural en miembro superior izquierdo, bradicinesia en miembros inferiores, sin rigidez. La marcha es de pasos cortos, con disminución del braceo y descomposición de giros, pull test negativo, sin otros hallazgos relevantes.

En la evaluación neuropsicológica se identificó perfil cognitivo con predominio de alteración de los procesos de funcionamiento ejecutivo y lenguaje, donde se evidencia un lenguaje hipofluente y laborioso, con agramatismos, parafasias fonológicas y semánticas, así como dificultades en el control de los impulsos, en la planeación y en la abstracción verbal compleja, que al tiempo cursa con cambios comportamentales. Estos síntomas han progresado en el tiempo y han venido afectando su independencia. En la tabla 1 se detallan los dominios evaluados y el desempeño del paciente. Además, se aporta resonancia cerebral simple, con atrofia corticosubcortical de predominio frontoinsular y parietal bilateral, más evidente del lado izquierdo, sin lesiones isquémicas o enfermedad de la sustancia blanca (figura 1).

Discusión

La afasia primaria progresiva (APP) es un síndrome clínico que reúne a un grupo de enfermedades neurodegenerativas que se caracterizan por un deterioro temprano y prominente del lenguaje que ocurre en ausencia relativa de deterioro cognitivo, alteración del comportamiento o síntomas motores (1,2); en la mayoría de los casos los síntomas inician antes de los 65 años (3).

Tabla 1. Exploración neuropsicológica

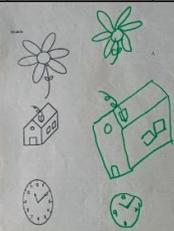
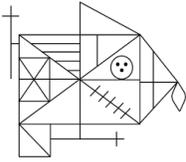
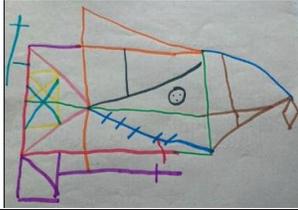
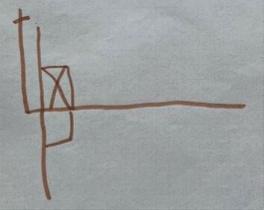
Exploración por dominios cognitivos			
Lenguaje			
Instrumento	Puntuación		Rendimiento
	Esperada	Paciente	
Denominación verbal	53/ 60	53 ES:4, EV:1, ED:1, EF:1	Conservado
Praxias / habilidades visuconstruccionales			
Instrumento	Puntuación		Rendimiento
	Esperada	Paciente	
Margarita	2	1	Disminuido
Casa	2	1	Disminuido
Reloj	3	1	Disminuido
			
Copia figura compleja de Rey-Osterrieth	32/ 36	17	Disminuido
 Modelo	Copia 		Evocación a 3' 
Series motoras (INECO)	3	0	Alterado
Memoria visual			
Instrumento	Puntuación		Rendimiento
	Esperada	Paciente	
Reproducción de memoria figura compleja de Rey	13/36	4	Alterado
Memoria explícita verbal (Grober y Buschke)			
Instrumento	Puntuación		Rendimiento
	Esperada	Paciente	
Palabras aprendidas (corto plazo)	27	24	Conservado
Palabras aprendidas (corto plazo con claves)	44	46	Conservado
Palabras evocadas de manera diferida	10	10	Conservado
Palabras evocadas de manera diferida con claves	15	15	Conservado
Span de memoria	7 (+/- 2)	7	Conservado
Reconocimiento	16	16	Conservado
Falsos positivos	0	0	Conservado
Total intrusiones	3	0	Conservado

Tabla 1. Exploración neuropsicológica

Atención				
Instrumento		Puntuación		Rendimiento
		Esperada	Paciente	
TMT – A		96" 24/24	96" 23/24	Conservado
Dígitos y símbolos (WAIS IV)		10 (+/- 3)	8	Conservado
Búsqueda de símbolos (WAIS IV)		10 (+/- 3)	6	Disminuido
Retención de dígitos (WAIS IV)		10 (+/- 3)	4	Disminuido
Función ejecutiva				
Instrumento		Puntuación		Rendimiento
		Esperada	Paciente	
Semejanzas		10 (+/- 3)	13	Conservado
Refranes		6	3	Disminuido
Fluidez verbal semántica	Frutas	15	7	Disminuido
	Animales	19	12	Disminuido
Fluidez verbal fonológica	P	15	8	Disminuido
	M	15	6	Disminuido
Control inhibitorio	Control inhibitorio motor (Ineco)	3	0	Alterado
	Control Inhibitorio verbal (Ineco)	6	3	Disminuido
Memoria de trabajo	Meses atrás (Ineco)	2	2	Conservado
Habilidades académicas				
Instrumento		Puntuación		Rendimiento
		Esperada	Paciente	
Habilidades académicas	Escritura frases (TBR)	13	9	Disminuido
	Lectura texto (TBR)	56	50	Disminuido

Fuente: elaboración propia.

El diagnóstico temprano y preciso de la APP es fundamental para que los pacientes y sus familias puedan planificar el futuro y acceder al apoyo y los servicios que necesitan (3,4).

Se describen tres variantes clínico-anatómicas de APP, determinadas por criterios de consenso internacional basados en la presentación clínica (manifestaciones del lenguaje), con el apoyo de patrones de atrofia o neuropatología subyacente; estos son: la variante logopélica, la variante semántica y la variante no fluente o agramatical (2,4,5).

La variante logopélica se caracteriza por anomia progresiva, con deterioro del procesamiento fonológico, en particular de la memoria de trabajo auditiva verbal, asociada con disfunción y atrofia que suele afectar en particular a las cortezas temporoparietales izquierdas. La variante se caracteriza por un com-

promiso de la memoria semántica, con deterioro del conocimiento de objetos, déficits de comprensión de palabras sueltas, y en última instancia de conceptos en todas las modalidades sensoriales, que se asocia con disfunción y atrofia de la red de evaluación semántica y tiene compromiso en las partes anteriores y mesiales del lóbulo temporal, las más de las veces de predominio izquierdo (2,4). La otra variante, conocida como APP no fluente o agramatical, se caracteriza por un deterioro insidioso de la producción del habla, que genera un habla no fluida, con esfuerzo y agramatismo, y posteriormente se asocia con disfunción y atrofia que afecta de manera predominante a las cortezas perisilvianas izquierdas, centradas en el giro frontal inferior y la ínsula anterior (3,5).

El esquema de clasificación actual más aceptado y los criterios de diagnósticos consisten en dos etapas:

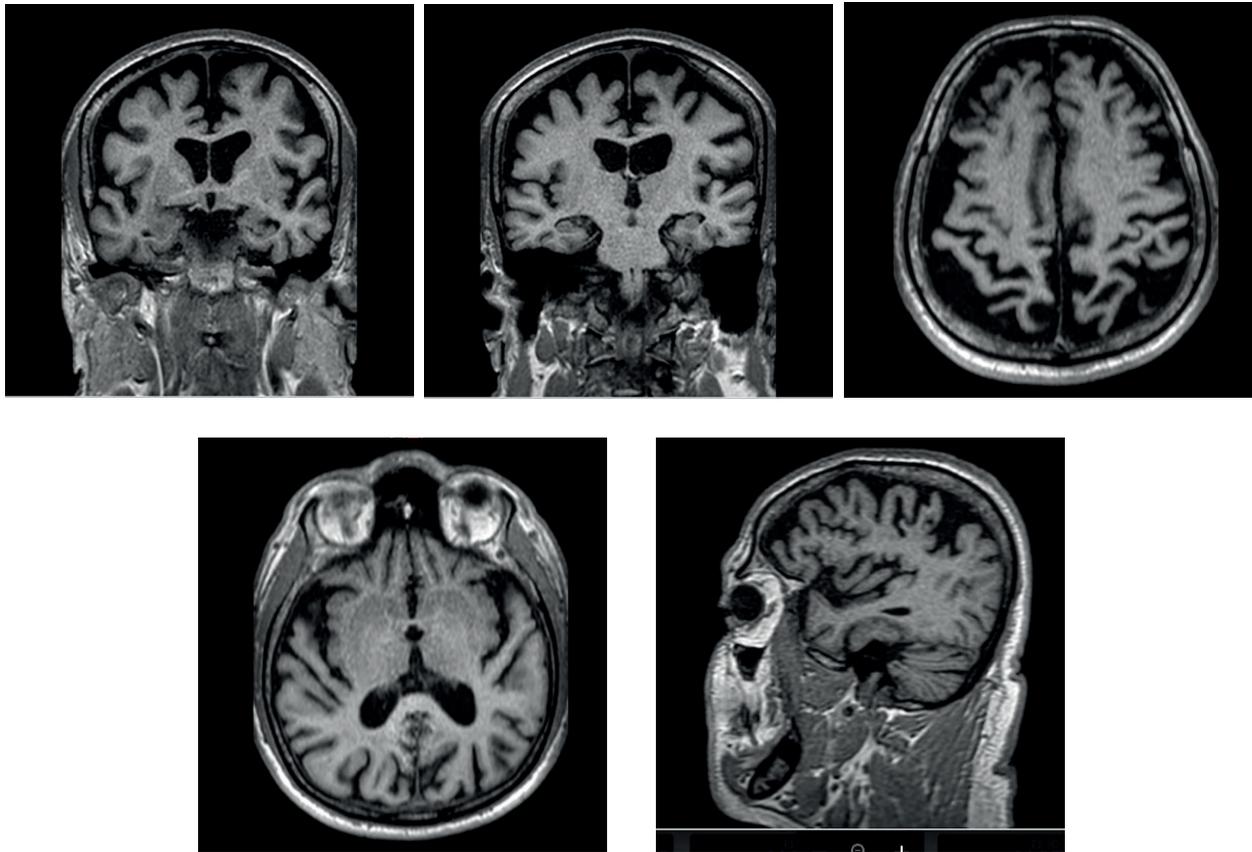


Figura 1. Resonancia magnética cerebral simple del paciente

Fuente: los autores.

la primera, en la cual se considera dado el compromiso prominente del lenguaje y se descartan otras posibilidades. Se hace diagnóstico inicial de afasia primaria progresiva (tabla 2) (2,6-8).

En la segunda etapa se consideran los criterios específicos para las tres variantes principales, cada una con un conjunto de características básicas obligatorias y características de apoyo, lo cual implica que solo aquellos pacientes que tienen afasia en ausencia de trastornos cognitivos, conductuales o motores prominentes se consideran para un diagnóstico de subtipo de APP (4,6).

En particular en el caso de la APP variante no fluente o agramatical, dentro de los criterios básicos obligatorios el paciente debe cumplir uno solo y por lo menos 2 de las características de apoyo, mientras que en las otras 2 variantes se deben cumplir los 2 criterios básicos obligatorios y por lo menos 3 de las características de apoyo (tabla 3).

El requerimiento de únicamente uno de los criterios básicos genera que el espectro clínico de esta variante sea de más heterogeneidad, ya que puede haber agramatismo o apraxia del habla, o una combinación de ambas, por lo que es importante subclassificar el hallazgo predominante y enfocar así las características clínicas asociadas (2,3,8,9).

La descripción típica de esta variante describe pacientes con un habla lenta, vacilante, con esfuerzo y distorsionada. Los errores de sonidos son generalmente prominentes, y a menudo hay un historial de "balbuceo" o pronunciaciones incorrectas. Las palabras tienden a perderse y la conversación a veces se describe como telegráfica; los errores de gramática (principalmente aquellos que afectan la sintaxis, con pérdida de artículos, conjunciones e inadecuado uso de verbos) son evidentes, y además hay incapacidad para comprender conversaciones o instrucciones complejas (1,3,9).

Tabla 2. Criterios base para diagnóstico de afasia primaria progresiva

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> La característica clínica más prominente es la dificultad en el lenguaje. Este compromiso es la principal causa de dificultad en las actividades de la vida diaria. La afasia debe ser el síntoma más prominente al inicio de los síntomas y en la fase inicial de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> El patrón del déficit se puede explicar por otra enfermedad no neurodegenerativa u otro trastorno médico. El compromiso cognitivo se puede explicar por una enfermedad psiquiátrica. Compromiso inicial prominente de memoria episódica, memoria visual, o de habilidades visoperceptivas. Compromiso inicial prominente del comportamiento.

Fuente: adaptado de (2) y (7).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de afasia primaria progresiva variante no fluente o agramatical

Criterios básicos obligatorio (al menos uno)	Criterios de apoyo (al menos dos)
<ul style="list-style-type: none"> Agramatismo en la producción del lenguaje. Habla vacilante y con esfuerzo, con errores inconsistentes en los sonidos (apraxia del habla). 	<ul style="list-style-type: none"> Deterioro de la comprensión de oraciones sintácticamente complejas. Comprensión de una sola palabra preservada. Conocimiento de objetos preservada

Fuente: adaptado de (2).

Inicialmente, el habla es el aspecto en el cual el compromiso es más notorio, por lo cual los pacientes tienden a recurrir cada vez más a medios de expresión no verbales en busca de mejorar su comunicación (2,9).

En cuanto a la apraxia del habla, se describe como un trastorno neurológico del habla que refleja un deterioro de la capacidad para planificar o programar los comandos sensoriomotores necesarios para dirigir movimientos que resultan en un habla normal (2).

En el examen suele haber una marcada dificultad para producir palabras polisilábicas y secuencias de sílabas, lo cual es aún más evidente cuando el paciente repite palabras largas o lee, al tiempo que es claro su esfuerzo por hablar. Los errores de sonido del habla se pueden clasificar en fonológicos (si las sílabas están mal seleccionadas) o "fonéticos" (si las sílabas están mal formadas durante la ejecución). Más tardíamente se observan errores ortográficos (disgrafía fonológica) (9).

Algunos hallazgos llamativos para tener en cuenta como pistas diagnósticas en este subtipo son el resurgimiento de un tartamudeo infantil y las "inversiones binarias" en la conversación, que ocurren temprano y pueden extenderse a la escritura y a los gestos no verbales: cuando se requiere seleccionar entre alternativas (e. g., sí/no, él/ella), el paciente elige la respuesta incorrecta, y con frecuencia la corrige espontáneamente. De manera más tardía, el habla puede ser reemplazada por frecuentes vocalizaciones similares a risas, y los déficits del procesamiento auditivo complejo pueden afectar la comprensión de sonidos ambientales, emocionales y otras señales vocales (especialmente acentos desconocidos), exacerbados en entornos ruidosos o por teléfono (9).

En la neuroimagen, la región inferior del lóbulo frontal dominante (incluyendo las áreas 44 y 45 de Brodmann) casi siempre se ve afectada, por lo que hay un compromiso de las porciones anteriores de la red

del lenguaje; así mismo, la ínsula anterior y el giro temporal superior también pueden verse comprometidos (2).

En la patología, la más comúnmente asociada es la patología tau asociada (3 o 4 repeticiones), sin embargo, también hay reportes de casos asociados a TDP-43, e incluso a enfermedad de Alzheimer (donde el agramatismo es menos prominente) (10).

Hasta un tercio de los pacientes con APP pueden informar antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa, y se han descrito casos asociados con los principales genes de degeneración lobar frontotemporal (MAPT, GRN y C9orf72), con síntomas conductuales, cognitivos o motores asociados al principio del curso de la enfermedad (1,2).

En cuanto al pronóstico, la heterogeneidad inherente a esta variante ha complicado el seguimiento y la evaluación de su historia natural, por lo que se describen múltiples posibles cursos dentro de su espectro. Algunos pacientes desarrollan más alteraciones de comportamiento de forma tardía y pueden cumplir con los criterios para DFT en variante comportamental; este grupo de pacientes tiene además mayor riesgo de cursar con enfermedad de motoneurona asociada y un peor pronóstico, en general, con una sobrevida en promedio de cerca de 2 años (11). Otro grupo de pacientes puede cumplir tardíamente características del síndrome corticobasal o PSP; estos últimos casos se asocian más comúnmente con aquellos con apraxia del habla (2,7). Cuando no hay ningún trastorno motor, la sobrevida se describe hasta 10 años luego del inicio del trastorno, con medias alrededor de los 6 años desde el inicio del trastorno y 5 años desde su diagnóstico (12).

En el caso de este paciente, su cuadro inicia a los 65 años con un cambio inicial en la personalidad que no compromete su funcionalidad y no se considera un síntoma prominente. Al poco tiempo se presenta compromiso del lenguaje, con disprosodia, parafasias fonológicas y errores en los sonidos emitidos, con alteración en la comprensión de frases complejas, pero con preservación de la comprensión de palabras

únicas; este es el síntoma prominente y que genera mayor compromiso en su calidad de vida. Teniendo en cuenta estas características, el agramatismo es la característica básica obligatoria que cumple, además de todos los criterios de apoyo para el diagnóstico de APP variante no fluente o agramatical, con síntomas comportamentales y motores (parkinsonismo) asociados.

Cabe mencionar que dentro del curso y seguimiento de la enfermedad se debe evaluar en el futuro si se cumplen tardíamente los criterios diagnósticos para una enfermedad dentro del espectro de la degeneración lobar frontotemporal, tal como demencia frontotemporal variante comportamental, o características de parálisis supranuclear progresiva, en cuyo caso se consideraría como posible neuropatología subyacente el grupo de las taupatías.

Contribuciones de los autores. Daniela Torres Urazán: análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Alejandra Guerrero: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición); Karen del Carmen Pájaro Hernández: análisis formal, investigación, escritura (borrador original); Daniela Jiménez Gamboa: análisis formal, investigación, escritura (borrador original).

Implicaciones éticas. Se cuenta con el consentimiento informado y por escrito del paciente para la realización de la presente publicación.

Financiación. Los autores no recibieron financiación para la escritura o la publicación de este artículo.

Conflicto de intereses. Los autores no tienen conflictos de interés en la elaboración o publicación de este artículo.

Referencias

1. Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: A model for neurodegenerative disease. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):255–65. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000673>
2. Botha H, Josephs K. Primary progressive aphasias and apraxia of speech. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019;25:101–27. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511808166.013>
3. Ruksenaite J, Volkmer A, Jiang J, Johnson JC, Marshall CR, Warren JD, et al. Primary progressive aphasia: toward a pathophysiological synthesis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(3). <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01097-z>
4. Grossman M, Irwin DJ. Primary progressive aphasia and stroke aphasia. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2018;24(3):745–67. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000618>
5. Tippett DC. Classification of primary progressive aphasia: Challenges and complexities. *F1000Research*. 2020;9:1–9. <https://doi.org/10.12688/f1000research.21184.1>
6. Maya L, Henry SMG. Assessment of individuals with primary progressive aphasia. *Semin Speech Lang*. 2018;39(3):231–41. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1660782>
7. De Matías-Guiu Antem J. Afasia progresiva primaria. En: *Guía oficial de práctica clínica en demencias*. Sociedad Española de Neurología; 2018.
8. Montoya S, Campuzano S, Gómez I, Suárez JC. Afasia primaria progresiva y sus variantes: diagnóstico, evolución, características imagenológicas y manejo. *Acta Neurol Colomb*. 2022;38(4):230–9. <https://doi.org/10.22379/24224022432>
9. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474–90. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8762-6>
10. Utianski RL, Whitwell JL, Schwarz CG, Duffy JR, Botha H, Clark HM, et al. Tau uptake in agrammatic primary progressive aphasia with and without apraxia of speech. *Eur J Neurol*. 2018;25(11):1352–7. <https://doi.org/10.1111/ene.13733>
11. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, anatomical, and pathological features in the three variants of primary progressive aphasia: a review. *Front Neurol*. 2018;9:692. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00692>
12. Tastevin M, Lavoie M, de la Sablonnière J, Carrier-Auclair J, Laforce R Jr. Survival in the three common variants of primary progressive aphasia: a retrospective study in a tertiary memory clinic. *Brain Sci*. 2021;11(9):1113. <https://doi.org/10.3390/brainsci11091113>