
AFASIA PROGRESIVA PRIMARIA: ASPECTOS CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICOS

Jordi Serra-Mestres

Consultant in Old Age Psychiatry.
Central & North West London NHS Foundation Trust.
London, UK.
jordi.serra-mestres@nhs.net

Resumen

La Degeneración Lobar Frontotemporal (DLFT) es una entidad neurodegenerativa heterogénea que abarca varios síndromes clínicos diferenciados según su fenotipo, el cual viene determinado por la distribución neuropatológica inicial (frontal o bien temporal), y en los que una alteración progresiva del lenguaje es un hallazgo fundamental. Esto es así especialmente en la variante temporal de la DLFT que también se conoce como Afasia Progresiva Primaria (APP), y que tiende a presentar neuropatología de complejo Pick/Demencia Frontotemporal, o bien de enfermedad de Alzheimer. La APP se caracteriza por debutar con una alteración progresiva del lenguaje que causa un trastorno de la funcionalidad, y con una conser-

vación inicial de otras funciones cognitivas. Aunque los pacientes con APP suelen ser derivados a neurólogos, es importante que los psicogeriatras, y especialmente aquéllos que trabajan con pacientes con demencia, estén familiarizados con este síndrome y que sepan valorar de forma adecuada el lenguaje como función cognitiva. Los pacientes con APP suelen también presentar trastornos de naturaleza neuroconductual y psiquiátrica, y por esta razón, el rol del psicogeriatra será fundamental en su valoración y su tratamiento.

Palabras clave: Afasia progresiva primaria, demencia frontotemporal, enfermedad de Alzheimer, afasia progresiva no-fluente, demencia semántica, afasia progresiva logopénica.

Abstract

Complaints about poor memory and cognitive function found not to be due to dementia are common in the general population, and they are a reason for consultation in primary care and of referrals to specialist services. This could increase the risk of overdiagnosing dementia in a proportion of patients. Various clinical entities that present with mild to moderate memory dysfunction and their possible pathophysiological mechanisms are reviewed in this paper, with the aim to assist the clinician in the differential diagnosis, the consideration of their risk of conversion to dementia, and in deciding on their best possible management.

Key Words: Primary progressive aphasia, frontotemporal dementia, Alzheimer's disease, non-fluent progressive aphasia, semantic dementia, logopenic progressive aphasia.

Introducción

El concepto de Degeneración Lobar Frontotemporal (DLFT) abarca una variedad de síndromes neurodegenerativos que se diferencian por su fenotipo clínico, que a su vez, viene determinado por la distribución inicial de los cambios neuropatológicos (de predominio frontal o bien temporal).

La Demencia Frontotemporal (DFT) representa la proporción más elevada de casos de DLFT; siendo su variante conductual (frontal) la más prevalente, seguida por la variante temporal, caracterizada por un trastorno del lenguaje. Esta última variante se conoce como Afasia Progresiva Primaria (APP) y presenta un trastorno progresivo del lenguaje como su hallazgo central en las fases iniciales de la enfermedad y du-

rante un periodo significativo de tiempo a continuación, y que altera la capacidad funcional del paciente en relación a su vida diaria. La patología molecular subyacente a la APP es generalmente en el espectro de la DFT aunque una proporción menor de casos puede atribuirse a la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Aunque la mayor parte de pacientes con APP son inicialmente derivados a neurólogos, los psicogeriatras, y especialmente aquellos que trabajan con pacientes con demencia o clínicas de memoria, deben tener un conocimiento suficiente sobre esta entidad para evitar errores en el diagnóstico precoz que lleven a una investigación insuficiente de los síntomas, a la no derivación a servicios especializados, y a la no provisión del apoyo adecuado al paciente y a sus familiares o cuidadores. En la mayor parte de casos de APP aparecerán síntomas neuroconductuales y psiquiátricos que serán valorados y tratados de forma más efectiva por psicogeriatras.

Breve recordatorio de la anatomía funcional del lenguaje

El lenguaje es la habilidad cognitiva que permite el uso de símbolos para comunicar información de forma efectiva. Se trata de una función altamente lateralizada al hemisferio dominante en la gran mayoría de personas. La mayor parte de individuos zurdos tienen una representación bilateral del lenguaje y sólo una minoría presentan lateralización al hemisferio derecho. Los centros cerebrales clásicos del lenguaje son el área de Broca en el lóbulo frontal posteroinferior, responsable de los aspectos motores y expresivos del lenguaje, y el área de Wernicke en

el lóbulo temporal posterosuperior, responsable de los aspectos receptivos del lenguaje. Ambas áreas están comunicadas a través del fascículo arcuado. A partir de esta distribución ya podemos observar que lesiones en diferentes niveles causarán distintos perfiles de trastorno del lenguaje.

Sin embargo, ahora sabemos que esta visión del lenguaje es simplista, y que éste, como función cognitiva, depende de redes neuronales que abarcan otras estructuras tales como partes de las cortezas auditiva, motora y premotora, las circunvoluciones angular y supramarginal, y el polo temporal anterior (para memoria semántica), por nombrar sólo algunas (ver [1] para revisión).

Valoración clínica del lenguaje

Los trastornos del lenguaje hablado se denominan disfasias o afasias, mientras que los trastornos del lenguaje escrito se conocen como disgrafias/agrafias (escritura) y dislexias/alexias (lectura). Los trastornos del lenguaje deben distinguirse de otras situaciones clínicas como el mutismo (cuando no es causado por afasia severa y global), *disprosodia*, *disartria*, y el *trastorno de la forma del pensamiento* (que se observa en enfermedades psiquiátricas graves) entre otras.

En la valoración del lenguaje a la cabecera del paciente se deben considerar varios aspectos. Primero, el **habla espontánea**, que se refiere a cómo fluye el lenguaje y a cómo se comunica la información. Existen dos grandes tipos de patrón de producción del habla; el no-fluente y el fluente. El primero requiere esfuerzo articulatorio y causa frecuentes pausas y errores fonológicos (la sustitución de un fonema en una palabra por otro incorrecto), pero consigue even-

tualmente comunicar información. El patrón fluente, en cambio, consiste en un flujo de habla sin esfuerzo alguno, frecuentes circunlocuciones, pero con poca comunicación efectiva de información. En los casos más severos el habla aparece factualmente vacía.

En segundo lugar, nos interesaremos por la **capacidad de denominar** (nombrar) objetos en el ambiente o en dibujos. Seguidamente, valoraremos la **capacidad de comprensión** de palabras sueltas y de frases (simples y complejas), y finalmente, si la persona puede **repetir** palabras y frases. El poder dar respuesta a estos cuatro aspectos del lenguaje hablado nos permitirá clasificar la disfasia. Por ejemplo, un habla no-fluente con comprensión intacta y repetición y denominación alteradas sugiere una afasia de Broca [2].

Además del lenguaje hablado, se valorarán también con tests simples, la lectura, la capacidad de deletreo, y la escritura. Finalmente, se deben explorar la praxis oro-bucal, la memoria semántica, la función visuo-perceptiva, y la función motora general para completar la valoración.

Desde el punto de vista clínico podemos encontrar varias situaciones en las que el paciente presenta problemas de denominación, de nombrar objetos. En estas circunstancias será importante evaluar si el conocimiento semántico del objeto se halla preservado o no, ya que esto permitirá la diferenciación de un problema de memoria semántica, en el que el conocimiento del objeto se ha perdido, de un problema de recuperación léxica (de palabras) que sugerirá una anomia. La tercera situación posible ocurre como consecuencia de una agnosia visual, en la que existe una alteración de la habilidad de correlacionar un receptor visual con su información semántica que permite que su reconocimiento tenga lugar.

Nombre de este objeto:



Autonomía
No puede nombrar.
Puede describir su uso.
Puede demostrar su uso.

Déficit memoria semántica
No puede nombrar.
No puede describir su uso.
No puede demostrar uso.

Agnosia Visual
No puede nombrar.
No puede describir su uso.
No puede demostrar uso.
Puede nombrar a través de otra modalidad sensorial.

Si no puede identificar a través de otra modalidad sensorial

Antes de entrar en el tema de la APP debemos aclarar un par de conceptos que aparecerán más tarde. El primero es el de la **apraxia del habla**, que indica una deficiencia del procesamiento fonológico del habla y de su planificación, resultando en una alteración en la transformación de representaciones fonológicas en patrones articulatorios específicos. Esto resulta en una articulación distorsionada y en disprosodia [3].

El segundo concepto es el de apraxia orobucal que denota una dificultad en llevar a cabo una actividad motora con la boca y las estructuras orales a petición del examinador, como por ejemplo silbar, bostezar, masti-

car, etc. Generalmente ocurre con lesiones frontales inferiores e insulares. Los mismos movimientos pueden realizarse de forma espontánea.

Afasia Progresiva Primaria (APP)

La APP representa un grupo de trastornos neurodegenerativos que son clínica y patológicamente heterogéneos, y que debutan con una alteración progresiva del lenguaje como el único o como el hallazgo más prominente. Este síntoma permanecerá como el más

importante durante un periodo extenso de la evolución de la enfermedad. La APP tiende a debutar entre los 50 y 70 años, y presenta tres formas clínicas reconocidas según la localización anatómica de los cambios patológicos: la **Afasia Progresiva No-Fluente (APNF)**, la **Demencia Semántica (DS)**, y la **Afasia Progresiva Logopéfica (APL)** (ver [4,5] para revisión).

La APP forma parte del espectro DLFT, y en este sentido, el diagnóstico más frecuente será el de DFT en su variante temporal. Esta representa el 30-50% de todos los casos de DFT (el resto son de su variante conductual o frontal). La mayor parte de casos de APNF y de DS se engloban dentro de esta variante de la DFT. Algunos casos de APNF y la casi totalidad de casos de APL presentan cambios neuropatológicos típicos de la EA, y por lo tanto, representan formas de inicio atípico de esta enfermedad.

En una serie de casos de APP en Cambridge, Reino Unido, [5] la frecuencia de APP por subtipos fue de 28% para DS, 26% para APNF, y de 4% para APL. Sin embargo, los autores observaron que un 41% del total de casos eran inclasificables.

La supervivencia en la APP desde el inicio de los síntomas se sitúa entre los 6 y 11 años. Esta supervivencia se reduce especialmente en casos de APP asociados a enfermedad de neurona motora [6].

La APP, tal y como la conceptualizamos hoy en día, tiene su origen en las descripciones realizadas por Arnold Pick en 1892 de varios casos de trastornos progresivos del lenguaje de causa degenerativa, asociados a atrofia focal frontotemporal. Sin embargo, Pick no le dio nombre alguno. El interés por la APP no se renueva hasta 1982, cuando Mesulam publica su primera serie de seis pacientes afectados por lo que él denominó APP [7]. A esto le siguieron las descripcio-

nes de casos de DS por Snowden y Hodges [8,9], y de APNF por Grossman [10]. En el 2004, la APL fue descrita por primera vez [11], y en el 2011 aparecieron los criterios diagnósticos de consenso de APP y de sus tres subtipos [4].

Los criterios diagnósticos de APP como síndrome se basaron en los producidos por Mesulam [4,12]:

Criterios de inclusión (todos deben ser positivos)

- La característica más prominente es la dificultad con el lenguaje
- Estos déficits son la principal causa de alteración de las actividades de la vida diaria
- La afasia debe ser el déficit más prominente en el debut y durante las fases iniciales de la enfermedad

Criterios de exclusión (todos deben ser negativos)

- El patrón de déficits no se explica por la presencia de otro trastorno no-degenerativo del sistema nervioso o médico general
- El trastorno cognitivo no se explica por la presencia de un diagnóstico psiquiátrico
- Alteraciones prominentes iniciales en memoria episódica, memoria visual, o función visuo-perceptiva
- Alteración de conducta inicial y prominente

Afasia Progresiva No-Fluente (APNF)

Esta variante se conoce también como variante agramática ya que cursa con **agramatismo** como uno de sus características clínicas junto con **apraxia del habla**.

El agramatismo consiste en frases cortas y simples con omisión de morfemas grama-

tales: sólo los componentes esenciales para dar significado o sentido se mantienen. Esto resulta en un habla que suena telegráfica y que lleva gradualmente a un mutismo.

El habla en la APNF presenta un patrón no-fluente; es lento y requiere esfuerzo articulatorio, con alteración de la repetición y con problemas de recuperación léxica (anomia). Se observan a menudo errores fonémicos y apraxia oro-bucal. La comprensión de palabras sueltas está conservada inicialmente pero alterada en relación a frases. Se pueden también observar disprosodia y dislexia fonológica. (Ver [4,13] para revisión).

Una proporción de pacientes con APNF puede desarrollar problemas motores generalizados que son compatibles con diagnósticos como la Degeneración Corticobasal (DCB), la Parálisis Supranuclear Progresiva (PSP), o la Enfermedad de Neurona Motora (ENM), los cuales se tratarán más adelante.

Problemas neuroconductuales y psiquiátricos pueden emerger a medida que la enfermedad avanza. Estos tienden a ser parecidos a los que se observan en la variante conductual de la DFT (vcDFT): apatía, irritabilidad/agresividad, pérdida de insight, conducta desorganizada, falta de atención, y conductas hiperorales. En un estudio, después de varios años de evolución, las puntuaciones en el Frontal Behavioural Inventory eran similares a las de pacientes con vcDFT [14,15,16].

La APNF se correlaciona con atrofia frontal posterior e insular izquierdas, la cual puede visualizarse en la neuroimagen estructural.

La patología molecular de la APNF es generalmente del tipo FTLT-Tau, especialmente en los casos que acaban desarrollando DCB o PSP. En una proporción menor de casos se observa patología de EA, y en una todavía menor, FTLT-TDP43, especialmente en casos asociados a ENM. Ver [4] para revisión.

Demencia Semántica (DS)

Las características principales de la DS son una **profunda alteración de la capacidad de denominar objetos** que se presentan, y de la **comprensión de palabras sueltas**. La producción del habla es fluente, sin esfuerzo, pero con tendencia a ser factualmente vacía, con una abundancia de circunlocuciones. En las DS existe un déficit en el reconocimiento de objetos y de caras en cualquier modalidad sensorial, cosa que sugiere un problema con la memoria semántica. De hecho, el problema central y principal en la DS es un trastorno progresivo y severo de la memoria semántica.

En personas con DS que hablan idiomas en los que existen palabras de pronunciación irregular, como ocurre en el inglés, se observa también una dislexia de superficie, en la cual se “regularizan” las palabras de pronunciación irregular. Por ejemplo la “i” en la palabra “pint” (como en una pinta de cerveza) se pronuncia como la de la palabra “mint” (menta).

Los aspectos motores del habla se hallan conservados así como la memoria episódica y la función visuo-perceptiva (ver [4, 17,18]).

En la DS, un trastorno de la conducta tiende a emerger pronto en el curso de la enfermedad, y es parecido al que se observa en la vcDFT, con una pérdida rápida de insight, desinhibición e irritabilidad, pérdida de empatía, conductas hiperorales, conducta de utilización, y compulsiones como mirar el reloj o hacer puzzles [19]. Se considera que este trastorno de conducta ocurre por la progresión de la patología hacia la corteza orbitofrontal [6].

La patología en la DS tiende a ser bilateral, generalmente con un predominio izquierdo el cual es tres veces más frecuente que el derecho. El primero tiende a asociarse

a compulsiones a hacer puzzles, colección de monedas u objetos brillantes, y la derecha, a escritura compulsiva de notas o cartas, juegos de palabras, o a jugar al solitario [6].

La DS presenta con atrofia del polo temporal anterior, el hipocampo, la amígdala, y la circunvolución fusiforme, izquierda más que derecha, que se puede observar en la resonancia magnética cerebral. Hipometabolismo en las mismas áreas se puede observar también en un PET metabólico [4].

La patología molecular de la DS tiende a ser del tipo FTLN-TDP (especialmente del tipo C). Algunos casos pueden presentar FTLN-Tau, con una asociación con la DCB, y muy raramente puede ser una EA [4,20].

Afasia Progresiva Logopénica (APL)

La APL se caracteriza por un **déficit severo de recuperación léxica** (de palabras) tanto en el habla espontánea como en tareas de denominación, así como una **alteración en la comprensión de frases**. Los pacientes con APL presentan un enlentecimiento del habla con pausas frecuentes para buscar la palabra adecuada, pero con una relativa conservación de la comprensión de palabras sueltas. Se observa también un problema con la repetición de frases, especialmente cuando son largas y complejas, y parafasias fonológicas, aunque la articulación y la prosodia tienden a estar preservadas. No se observan ni apraxia del habla ni apraxia orobucal. Ver [4,11].

Se considera que el problema principal en la APL es un déficit progresivo en la memoria de trabajo verbal (fonológica), que a su vez se manifiesta por un problema importante de recuperación de palabras y en la expansión de dígitos hacia adelante [4].

La memoria de trabajo (MT) o working memory en inglés, es un sistema de memoria "on line" limitado en el tiempo (hasta 30 segundos) y en volumen (hasta una media de 7 dígitos), que permite la manipulación de información para realizar una tarea determinada. La información procede de la memoria sensorial o de la memoria a largo plazo, y no se mantiene para su posterior almacenamiento para su recuerdo en el futuro. Está constituida por un ejecutivo central que regula el sistema, y por tres subsistemas llamados el cuaderno visuoespacial, que manipula información visuoespacial, el buffer episódico, que mantiene y manipula información multimodal, y el asa fonológica que manipula información verbal. Es este último sub-sistema que se considera alterado en la APL.

Los pacientes con APL pueden presentar algunos síntomas neuropsiquiátricos tales como apatía, irritabilidad, depresión, y ansiedad [16,19].

La correlación anatómica de la APL es una atrofia selectiva en la unión tèmoro-parietal izquierda, la cual es visible en la resonancia magnética, y su patología molecular tiende a ser típica de EA [4,5].

Criterios diagnósticos

Desde el 2011 existen criterios diagnósticos de consenso para APP y para sus tres variantes clínicas. Ver [4] para una revisión y criterios específicos.

Biomarcadores

La identificación de atrofia focal y selectiva en la resonancia magnética cerebral es el marcador más comúnmente empleado para

el diagnóstico de APNF, DS y APL. Para la APNF y la APL, que pueden asociarse a EA, los biomarcadores que se emplean en esta enfermedad pueden ser útiles para separar los casos no debidos a EA. Esto es especialmente importante en los casos de APNF ya que la EA es una causa más infrecuente. PET de amiloide, ratio Tau/Abeta en líquido cefalorraquídeo, y PET de Tau pueden ser útiles en este caso. En el caso de la APL se ha observado una mayor frecuencia de portadores del alelo ApoE $\epsilon 4$. (Ver [4, 21, 22, 23,24] para una revisión).

Genética

Los casos de APP con una causa genética clara son menos frecuentes que en los casos de vcDFT. En la APNF se han comunicado casos asociados a una mutación en el gen de la progranulina (PGRN) situado en el cromosoma 17, y con la expansión de repeticiones del hexanucleótido C9orf72.

En la DS los casos de causa genética están mayoritariamente asociados a mutaciones PGRN y en una proporción mucho menor, al gen MAPT (cromosoma 17) que codifica la proteína Tau.

En la APL, la asociación con los genes clásicos involucrados en la EA familiar es muy rara, pero tal y como se ha mencionado previamente, existe una alta proporción de portadores del genotipo ApoE $\epsilon 4$.

Ver [4,25] para una revisión.

Diagnóstico

El diagnóstico de APP se basa en la presentación clínica y se apoya en las exploraciones complementarias apropiadas. La evaluación del lenguaje, de la memoria se-

mántica, y de la función visuo-perceptiva, es esencial en el contexto de la exploración cognitiva general. De esta manera se pueden discernir los patrones de alteración del lenguaje típicos de cada subtipo de APP. El uso de criterios diagnósticos [4] aumentará la confianza y la fiabilidad diagnóstica, aunque debemos no olvidar que una proporción importante de pacientes no pueden clasificarse nítidamente en uno de los tres subtipos reconocidos de APP.

Asociaciones clínicas de la APP

Una cantidad significativa de pacientes con APP, especialmente en su variante no-fluente o APNF, desarrollan problemas motores progresivos, que generalmente adoptan la forma de trastornos neurológicos específicos de naturaleza degenerativa tales como la DCB, PSP, o ENM.

CBD

La DCB es una tauopatía con una prevalencia de 5/100.000. Son generalmente pacientes con APNF los que desarrollan esta enfermedad, pero se han comunicado casos de DS (donde la patología sería mixta Tau + TDP-43), y algunos pocos casos de EA.

La DCB se presenta con una atrofia asimétrica que afecta a las cortezas frontal y parietal, así como al estriado y la sustancia negra. Esto causa un parkinsonismo atípico, una dispraxia prominente de la extremidad afectada, la cual a menudo adopta una postura distónica cuando no está en movimiento, y el síndrome de la extremidad (mano) ajena, en el cual la extremidad afectada se mueve aparentemente fuera del control volitivo del paciente, quien refiere que la mano tiene "mente propia", y que

suele cruzar la línea media y causar conflicto intermanual. Los clínicos deben tener cuidado en no confundir esta situación con una forma de pasividad tal y como se puede experimentar en algunos trastornos psicóticos como la esquizofrenia. En la DCB se observa un síndrome frontal y un trastorno cognitivo en el rango de demencia, además de afasia no-fluente.

PSP

La PSP es otra tauopatía con una prevalencia de 5-6/100.000. Se presenta como un síndrome parkinsoniano atípico caracterizado por rigidez axial que afecta a cuello y espalda más que a las extremidades, parálisis supranuclear de la mirada (especialmente hacia abajo), blefarospasmo, disartria, disfagia, frecuentes caídas hacia atrás, afecto pseudobulbar (labilidad emocional), conducta frontalizada, demencia fronto-subcortical en el 60% de los casos [26], y disfasia no-fluente.

La resonancia magnética puede demostrar el signo del ruiseñor o del pingüino en secuencias sagitales a nivel del tronco cerebral, o el signo de Mickey Mouse en secuencias axiales a nivel del mesencéfalo. Ambos signos se consideran típicos de PSP.

ENM

Esta es la asociación menos frecuente y puede involucrar tanto a la neurona motora superior (hipertonía, hiperreflexia, Babinski, espasticidad, etc), como a la inferior (amiotrofia, debilidad muscular, fasciculaciones, hiporreflexia, etc). La patología molecular suele ser TDP-43.

Conclusiones

La APP representa un 30-50% de todos los casos de DFT por lo que es un problema clínico de una magnitud importante que el psicogeriatra debe conocer. Durante su curso, aparecen problemas de naturaleza neuropsiquiátrica, especialmente en la DS. La patología asociada a la APP es generalmente sugestiva de DFT pero una proporción significativa de casos de las variantes no-fluente y logopélica se asocian a EA.

Los distintos patrones de trastorno del lenguaje pueden ser identificados clínicamente por lo que se pueden diferenciar los tres subtipos de APP en más de la mitad de los casos.

Los psicogeriatras deben ser conocedores de estos trastornos y ser competentes en la valoración del lenguaje.

Bibliografía

1. Hickok G. The functional neuroanatomy of language. *Phys Life Rev* 2009; 6: 121-143.
2. Serra-Mestres J. Valoración Neuropsiquiátrica en las Demencias y otros Trastornos Cognitivos. Barcelona, Editorial Glosa, 2007.
3. Croot K, Ballard K, Leyton CE, Hodges JR. Apraxia of speech and phonological errors in the diagnosis of nonfluent/agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia. *J Speech lang Hearing Res* 2012; 55: S1562-S1572.
4. Gorno-Tempini ML, Hilkis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011; 76: 1006-1014.
5. Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ. Primary progressive aphasia: a tale of two syndromes and the rest. *Neurology* 2012; 78: 1670-1677.
6. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *Lancet* 2015; 386: 1672-1682.
7. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11: 592-598.
8. Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989; 2: 167-182.
9. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia: progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115: 1783-1806.
10. Grossman M, Mickannin J, Onishi K, et al. Progressive non-fluent aphasia: language, cognitive and PET measures contrasted with probable Alzheimer's disease. *J Cogn Neurosci* 1996; 8: 135-154.
11. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55: 335-346.
12. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49: 425-432.
13. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 88-97.
14. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioural inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 29-36.
15. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The frontal behavioural inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 460-468.
16. Rohrer JD, Warren JD. Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia. *J Neurol Sci* 2010; 293: 35-38.
17. Kertesz A, Jesso S, Harciarek M, Blair M, McMonagle P. What is semantic dementia?: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries. *Arch Neurol* 2010; 67: 483-489.

18. Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 484-490.
19. Harciarek M, Kertesz A. Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychol Rev* 2011; 21: 271-287.
20. Luzzi S, Fabi K, Cafazzo V, et al. Semantic corticobasal dementia: challenging nosology in frontotemporal lobe degeneration. *Alzh Dis Assoc Disord* 2015; 29: 360-363.
21. Grossman M. Biomarkers in frontotemporal lobar degeneration. *Curr Op Neurol* 2010; 23: 643-648.
22. Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Logopenic, mixed, or Alzheimer-related aphasia? *Neurology* 2014; 82: 1-5.
23. Leyton CE, Cassidy B, Villemagne VL, et al. Divergent network patterns of amyloid- β deposition in logopenic and amnesic Alzheimer's disease presentations. *Biol Psych: Cog Neurosci Neuroimag* 2016; 1: 24-31.
24. Martersteck A, Murphy C, Rademaker A, et al. Is in vivo amyloid distribution asymmetric in primary progressive aphasia? *Ann Neurol* 2016; 79: 496-501.
25. Pickering-Brown SM, Rollinson S, Du Plessis D, et al. Frequency and clinical characteristics of progranulin mutation carriers in the Manchester frontotemporal lobe degeneration cohort: comparison with patients with MAPT and no known mutations. *Brain* 2008; 131: 721-731.
26. Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, et al. Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. *J Neurol* 2015; 262: 916-922.