



Afasia primaria progresiva: aproximación clínica a un complejo síndrome neurobiológico

*Primary progressive aphasia:
a clinical approach to a complex
neurobiological syndrome*

Silvia Gil-Navarro

Unidad de Trastornos Cognitivos y Psicogeriatría, Centro Asistencial Emili Mira,
Hospital del Mar, Barcelona, España

Resumen

La afasia primaria progresiva (APP) es un amplio síndrome clínico-radiológico de origen neurodegenerativo que se define por la afectación inicial de redes lingüísticas. Su sustrato neuropatológico se asocia mayoritariamente a la degeneración lobar frontotemporal y a la enfermedad de Alzheimer. Conforme la enfermedad evoluciona, se aprecia diseminación de la patología (a nivel intrahemisférico y contralateral) y aparición de síntomas extralingüísticos (cognitivos, conductuales o motores). Actualmente existen criterios de consenso que reconocen tres principales variantes de APP: la variante no fluente/agramatical, la variante semántica y la variante logopénica. Sin embargo hasta un 30% de los pacientes presentan fenotipos diversos que son inclasificables en estas tres variantes. La incorporación de biomarcadores *in vivo* en el estudio de la APP ha acercado su caracterización neurobiológica y mejorado el diagnóstico etiológico. En este artículo se abordan cuestiones clínicas que permiten mejorar el conocimiento y el diagnóstico diferencial de las variantes de APP.

Palabras clave: Afasia primaria progresiva. Variante no fluente/agrammatical. Variante semántica. Variante logopénica.

Abstract

*Primary progressive aphasia (PPA) is characterized by initial involvement of linguistic networks. This is a wide neurodegenerative syndrome with specific clinical-radiological features and neuropathological substrates, mainly within the spectrum of fronto-temporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. As the disease progresses, the pathology disseminates along the brain (both intrahemispheric and contralaterally) and different extralinguistic symptoms appear (cognitive, behavioural or motor). Current consensus criteria recognize three main PPA variants: the non-fluent/agrammatical, the semantic and the logopenic variant. However, up to 30% of patients present different PPA phenotypes which are unclassifiable according to these variants. The incorporation of *in vivo* biomarkers in the study of PPA has improve its neurobiological characterization and etiological diagnosis. This article addresses clinical issues related to PPA with the aim of improving the knowledge and differential diagnosis of the main PPA variants.*

Keywords: Primary progressive aphasia. Non-fluent/agrammatical variant. Semantic variant. Logopenic variant.

Correspondencia:

Silvia Gil-Navarro
E-mail: silviagilnavarro@yahoo.es

Fecha de recepción: 28-11-2024

Fecha de aceptación: 05-12-2024

DOI: 10.24875/KRANION.M24000087

Disponible en internet: 06-02-2025

Kranion. 2024;19:126-31

www.kranion.es

INTRODUCCIÓN

Evaluar el habla y el lenguaje e identificar las trayectorias clínicas y los patrones de neuroimagen del complejo síndrome de la afasia primaria progresiva (APP) es un reto semiológico. Con su descripción en 1982, Mesulam¹ definió una entidad neurodegenerativa, inicialmente focal, manifestada como una afasia aislada, al menos durante los dos primeros años². Evolutivamente, al reducirse paulatinamente el grosor cortical más allá de las regiones lingüísticas, se afectan otros dominios cognitivos y se desarrolla una demencia.

En 2011, la Dra. Gorno-Tempini lideró el consenso internacional para diagnosticar tres principales variantes de APP con base en: la presencia o ausencia de 10 características del habla y el lenguaje, el patrón en neuroimagen y la confirmación biológica³. Sin embargo todavía existen aspectos sin consensuar en el espectro APP por su gran heterogeneidad clínico-radiológica y patofisiológica⁴. Esta conlleva diferencias en los estudios epidemiológicos y dificultad para calcular su prevalencia, estimada en 3/100.000 hab⁵. La mayoría de las APP son casos esporádicos con inicio entre los 50-70 años⁶. El estudio genético se recomienda en formas preseniles con antecedentes familiares de primer grado⁷.

Las tres variantes de APP son las dos formas afásicas de la demencia frontotemporal (DFT), variante agramatical/no fluente (APPnf) y variante semántica (APPs); y la forma de presentación afásica de la enfermedad de Alzheimer (EA), variante logopénica (APP_L). Sus criterios diagnósticos se detallan en la tabla 1. Casi 1/3 de los pacientes^{3,7} presentan síntomas mixtos o incompletos de alguna variante y se denominan «APP inclasificables» (APPi). Otras formas de afasia primaria previamente descritas (como la afasia dinámica o la anomia pura)⁸ quedaron excluidas de la clasificación.

Cada variante tiene áreas específicas de atrofia y/o hipometabolismo/hipoperfusión cortical (Fig. 1), pero la naturaleza neurodegenerativa del síndrome conlleva un solapamiento evolutivo regional, correlacionado con déficits comunes⁴. Estos dependen de las regiones visiblemente afectadas y también de áreas sin atrofia (inicialmente indetectable) donde hay una reorganización funcional de las redes neuronales que las conectan con las regiones atróficas mediante tractos de sustancia blanca. A pesar del solapamiento, en todas las variantes se mantiene la asimetría izquierda, y por tanto, la afectación intrahemisférica¹⁰.

Los estudios neuropatológicos (NP) muestran vulnerabilidad selectiva a diferentes proteinopatías, aunque no hay una relación lineal variante APP/sustrato molecular único. La variabilidad puede atribuirse a los diferentes tamaños muestrales, criterios diagnósticos (previos a los actuales) o la presencia de casos familiares⁸. Los biomarcadores *in vivo* de EA en neuroimagen y líquido cefalorraquídeo (LCR) han caracterizado mejor la neurobiología APP¹¹. Además, biomarcadores plasmáticos, como los

niveles de la cadena ligera de neurofilamentos,correlacionan con el declinar funcional y la progresión de la atrofia en las variantes afásicas de DFT, y pueden tener utilidad pronóstica¹².

La logoterapia, mediante intervenciones del habla y el lenguaje, mejora la comunicación funcional de los pacientes. Con la implicación familiar se diseñan actividades no verbales específicas con utilidad práctica en el ámbito sociofamiliar¹³. Además, el uso creciente de herramientas telemáticas ha permitido una mayor accesibilidad y continuidad terapéutica.

VARIANTE AGRAMATICAL/NO FLUENTE

Se caracteriza por agramatismo (oral y escrito) evidenciado por construcciones sintácticas simplificadas (frases cortas sin morfemas gramaticales como pronombres, preposiciones, conjunciones...), fallos en la conjugación verbal u orden de las palabras. Otro rasgo que puede coexistir es la dificultad en la planificación y programación motora del habla o apraxia del habla (AdH). Esta ocasiona un habla enlentecida y entrecortada¹⁴, con distorsiones de los sonidos (trasposiciones, adiciones u omisiones de fonemas), errores fonéticos e intentos de autocorrección¹⁵. Se puede asociar a disprosodia y/o disartria. Diferenciar AdH de disartria es complicado. Los errores disártricos son más consistentes, mientras que los de la AdH son más llamativos con la creciente longitud o complejidad de las palabras y/o frases. Además, la disartria no limita los movimientos orolingüales, algo habitual en la AdH, y suele asociar otros síntomas como ataxia, disfagia o hiperreflexia¹⁶.

Para algunos autores, la AdH inicialmente aislada, con atrofia selectiva en regiones corticales implicadas en el habla, es una entidad propia denominada «apraxia primaria del habla» (APH)^{14,16}. En ella, el agramatismo puede coexistir evolutivamente y, según su fenotipo clínico, se subdivide en una variante fonética, disprosódica o mixta¹⁶. Por el contrario, se habla de «afasia primaria agramatical» cuando el agramatismo predomina sobre la AdH⁷. Existen opiniones discrepantes sobre diferenciar tres subtipos de APPnf (dependiendo de si agramatismo o APH se asocian o se dan aisladamente) o conceptualizar la APPnf como un espectro sindrómico con déficits cambiantes y solapamiento evolutivo.

En esta variante también se afecta la comprensión de frases sintácticamente complejas, pero la comprensión de palabras y el reconocimiento de objetos están respetados³. Sin embargo, conforme la enfermedad evoluciona, la comprensión de palabras (especialmente verbos) se compromete¹⁷. Semiológicamente, los pacientes hierran al elegir alternativas binarias (p. ej., sí/no)¹⁸ y no comprenden bien sonidos ambientales o acentos no familiares, especialmente en ambientes ruidosos o por teléfono⁸.

En la exploración (de inicio o evolutiva) aparece parkinsonismo en mayor proporción que las otras variantes. Bradicinesia, rigidez y alteraciones de la marcha son más

TABLA 1. Variantes de APP

	Variante agramatical/no-fluente	Variante semántica	Variante logopénica/fonológica
Criterios clínicos	Cardinales		
	Uno de los dos siguientes: Agramatismo Apraxia del habla	Los dos siguientes: Denominación por confrontación visual alterada Comprensión de palabras aisladas respetada	Los dos siguientes: Dificultad para evocar palabras aisladas en la conversación espontánea y denominación Alteración de la repetición de frases largas
	De apoyo		
	Dos de los tres siguientes: Alteración de la comprensión de frases sintácticamente complejas Comprensión de palabras aisladas respetada Reconocimiento de objetos respetado	Tres de los cuatro siguientes: Reconocimiento de objetos respetado Dislexia o disgrafía de superficie Repetición de frases normal Ausencia de agramatismo y apraxia del habla	Tres de los cuatro siguientes: Errores fonológicos en la conversación espontánea y denominación Comprensión de palabras aisladas y reconocimiento de objetos respetado Ausencia de apraxia del habla Ausencia de franco agramatismo
Criterios de apoyo de imagen cerebral	Los dos deben estar presentes: Diagnóstico clínico de APPnf La neuroimagen debe mostrar ≥ 1 de los siguientes: – Atrofia predominante fronto-insular posterior izquierda en RM cerebral – Hipometabolismo/ hipoperfusión predominante fronto-insular posterior izquierda en PET/SPECT cerebral	Los dos deben estar presentes: Diagnóstico clínico de APPs La neuroimagen debe mostrar ≥ 1 de los siguientes: – Atrofia predominante temporal anterior en RM cerebral – Hipometabolismo/ hipoperfusión predominante temporal anterior en PET/SPECT cerebral	Los dos deben estar presentes: Diagnóstico clínico de APPl La neuroimagen debe mostrar ≥ 1 de los siguientes: – Atrofia predominante perisilviana posterior o parietal izquierda en RM cerebral – Hipometabolismo/ hipoperfusión predominante perisilviano posterior o parietal izquierdo en PET/SPECT cerebral
Criterios de confirmación patológica	Diagnóstico clínico de APPnf y 1 o 2 de los siguientes: – Evidencia histopatológica de una enfermedad neurodegenerativa concreta (DLFT-tau, DLFT-TDP, EA...) – Presencia de una mutación patogénica conocida	Diagnóstico clínico de APPs y 1 o 2 de los siguientes: – Evidencia histopatológica de una enfermedad neurodegenerativa concreta (DLFT-TDP, DLFT-tau, EA...) – Presencia de una mutación patogénica conocida	Diagnóstico clínico de APPl y 1 o 2 de los siguientes: – Evidencia histopatológica de una enfermedad neurodegenerativa concreta (EA, DLFT-TDP, DLFT-tau...) – Presencia de una mutación patogénica conocida

APP: afasia primaria progresiva; APPl: variante logopénica de afasia primaria progresiva; APPnf: variante agramatical/no-fluente de afasia primaria progresiva; APPs: variante semántica de afasia primaria progresiva; DLFT: degeneración lobular frontotemporal; EA: enfermedad de Alzheimer.

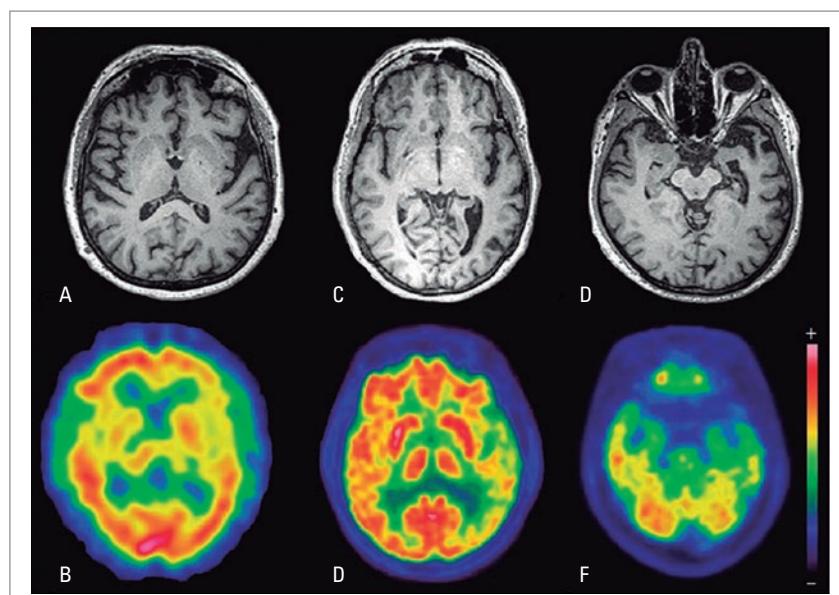


FIGURA 1. Cortes axiales de resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones cerebral de un paciente con la variante agramatical/no fluente de afasia primaria progresiva (**A,B**), la variante logopénica (**C,D**) y la variante semántica (**E,F**). Se muestran las regiones típicamente afectadas según los criterios de neuroimagen vigentes de apoyo al diagnóstico clínico (consultese la Tabla 1) (tomada de Gil-Navarro et al., 2013⁹).

habituales que temblor. En ocasiones surge una apraxia ideomotora asimétrica compatible con un síndrome corticobasal¹⁶. Menos frecuente es la parálisis supranuclear vertical.

Los criterios de neuroimagen son atrofia e hipometabolismo/hipoperfusión fronto-insular posterior izquierda. Dentro de las subvariantes de la APPnf, la APH asocia una afectación más selectiva en córtex premotor superior y área motora suplementaria, y los casos agramaticales una afectación más extensa en *pars orbitalis, triangularis, opercularis* y giro temporal superior¹⁹. Con la evolución, la patología avanza a regiones posteriores y afecta al córtex temporal posterior y parietal inferior²⁰.

El sustrato NP mayoritario (50-70%) es una taupatía 4R: parálisis supranuclear progresiva o degeneración corticobasal²¹. La degeneración lobular frontotemporal TDP43 (DLFT-TDP) tipo A aparece en un 20%²². En general, la APH suele predecir taupatía 4R, y las formas agramaticales sin afectación motora una proteinopatía TDP²³. En porcentajes menores hay taupatías 3R como la enfermedad de Pick²⁴, mientras que la EA subyace en un 10-25%. En un estudio retrospectivo que incluía biomarcadores *in vivo* y confirmación NP, un 10% de APPnf tenía una tomografía por emisión de positrones (PET) de amiloide positivo (PET_{a+})²⁵, pero su diagnóstico NP primario fue de DLFT (tau o TDP), interpretándose la EA como copatología.

Las mutaciones más frecuentes asociadas a APPnf se localizan en *MAPT*²¹. A su vez, la expansión *C9orf72* asociada a APP suele manifestarse fenotípicamente como APPnf (56% de los casos)²⁶, y esta variante es la segunda forma de presentación afásica de mutaciones en *GRN* (28%)²⁷. Hay casos minoritarios de mutaciones en *TBK1*²⁸.

VARIANTE FONOLÓGICA/LOGOPÉNICA

Es una variante atípica de EA que también suscita controversias entre expertos. No pertenece al espectro DFT por su sustrato NP mayoritario de EA, y su diagnóstico clínico se basa en la ausencia de criterios *core* de las otras dos variantes (exceptuando la afectación de la repetición de frases). Mesulam ha sugerido que en algunos pacientes podría ser un estadio prodrómico de APPnf o APPs²⁹.

Su etimología griega (logo-penia o deficiencia de palabras) traduce un lenguaje inicialmente anómico, con pausas de búsqueda por dificultad para encontrar las palabras (fenómeno de «punta de la lengua») por una limitación de acceso al léxico. Las frases son sintácticamente correctas, pero aparecen parafasias fonológicas (de ahí su otra denominación: variante fonológica)³⁰, consistentes en sustituciones, trasposiciones, adiciones u omisiones de fonemas. El lenguaje resultante, entrecortado y con errores fonológicos, puede simular un falso agramatismo. Para el diagnóstico diferencial es fundamental evaluar la repetición verbal de diferente complejidad multisilábica (palabras aisladas, múltiples palabras o

dígitos, frases de mayor o menor longitud). La APPL muestra cambios silábicos sin errores articulatorios, y la APPnf dificultades en la iniciación de las silabas y distorsiones de los sonidos.

El rasgo distintivo de la APPL es la dificultad para repetir frases largas³⁰ por afectación de los componentes episódico y fonológico del modelo de la memoria de trabajo de Baddeley³¹. Según este autor, la memoria verbal a corto plazo depende de un circuito fonológico compuesto por un almacén fonológico (guarda los elementos fonológicos) y un componente subvocálico (mantiene la secuencia acústico-fonética «activa» y ordenada mediante la repetición). El componente episódico retiene e integra temporalmente la información desde la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo, cohesionando las palabras y dando sentido a las secuencias de sonidos. Cuando los pacientes logopélicos repiten frases largas, realizan intentos sucesivos y sustituyen unas palabras por otras similares. Los pacientes con APPnf también presentan dificultad en la repetición de frases por afectación del componente subvocálico, pues tienen limitadas las subvocalizaciones necesarias para mantener «activos» en la memoria a corto plazo todos los fragmentos lingüísticos que requiere la tarea. La alteración de la memoria de trabajo verbal también ocasiona dificultades para comprender frases sintácticamente complejas^{30,32}. La comprensión de palabras está preservada, pues el almacén semántico, al contrario que en la APPs, está indemne (al menos inicialmente).

También hay anomia³², síntoma común a las tres variantes⁴ y asociado al envejecimiento y comorbilidades psiquiátricas como la ansiedad. Igualmente, en la APPL coexiste ansiedad por la afasia³³. En estos pacientes, la anomia se puede justificar erróneamente por la ansiedad, retrasando su diagnóstico. Para evitarlo, la ansiedad *de novo* o la exacerbación de un trastorno de ansiedad previo en pacientes mayores con queja del lenguaje o memoria debería alertar sobre una posible enfermedad neurodegenerativa³⁴.

Longitudinalmente, el declinar cognitivo de la APPL es más generalizado³⁵ y asocia, con más frecuencia y gravedad que las otras variantes en el mismo momento evolutivo, afectación extralingüística en memoria, praxias o visuoespacialidad. La evaluación de la memoria en la APP es complicada y no está estandarizada. La afasia enmascara el resultado de los test, tanto de memoria verbal (requieren instrucciones y una respuesta verbal)³⁶ como no verbal (p. ej., en la Figura compleja de Rey se requiere comprender una orden y estrategias verbales de codificación para recordar los elementos de la figura)³⁴.

En la exploración pueden observarse mioclonías, bradicinesia o apraxia ideomotora, siendo la APPL el prólogo de un síndrome corticobasal³⁷.

Neuroanatómicamente, hay atrofia en la unión temporo-parietal izquierda, en la región perisilviana posterior. Concretamente, anomia y alteración de la repetición de

frases correlacionan con reducción del grosor cortical en el giro supramarginal y temporal superior, respectivamente³². Más tarde, la atrofia se propaga anteriormente (mayoritariamente a hipocampo, pero también a córtex frontal inferior, ínsula y *precuneus*) y contralateralmente (unión temporoparietal, cíngulo posterior y *precuneus*)^{2,10}. Esta atrofia más generalizada podría justificar los déficit extralingüísticos detectados en los pacientes logopénicos, y suscita el diagnóstico diferencial de una EA con afectación inicial predominante hemisférica izquierda o del lenguaje²⁰.

A nivel NP, la EA es el sustrato mayoritario (55-80%)²¹ y, congruentemente, los pacientes logopénicos muestran (60-100%) biomarcadores de EA *in vivo* en LCR⁹ o PETa+^{11,25}. La segunda causa es una DLFT-TDP (20-35%)³⁸, frecuentemente asociada a mutaciones en *GRN*, especialmente en los casos sin evidencia *in vivo* de EA²⁷. En un 5-10% se ha detectado DLFT-tau²¹ y copatología de cuerpos de Lewy³⁸.

VARIANTE SEMÁNTICA

Sus criterios clínico-radiológicos son buenos predictores del sustrato NP. La queja inicial es la pérdida del significado de las palabras y no la dificultad para encontrarlas². La afectación del almacén semántico conlleva fallos en comprensión de palabras y reconocimiento de objetos³⁹, y también repercute en dominios no verbales, dificultando el reconocimiento de personas (prosopagnosia).

La anomia es más evidente inicialmente en palabras de baja frecuencia o poco familiares⁴⁰ y, como los pacientes comprenden las conversaciones por el contexto, pasa desapercibida. Las frases carecen de agramatismo y no hay AdH o pausas de búsqueda como en las otras variantes³. Conforme la APPs avanza, aparece anomia en palabras frecuentes, circunloquios, parafasias semánticas, menos sustantivos específicos y más términos genéricos (p. ej., «cosa» en lugar de «destornillador»)⁸. Evolutivamente, el lenguaje se vuelve estereotipado y puede aparecer ecolalia.

En la exploración, para evitar la denominación, se puede interrogar por el uso de objetos mostrados (¿Para qué sirve la grapadora?) o por asociaciones concretas señalando objetos dibujados (¿Qué herramienta se usa en el taller?)². En la lectoescritura aparece dislexia o disgrafía de superficie, de manera que los pacientes regularizan las palabras irregulares según las normas universales de conversión grafema-fonema³.

Los síntomas conductuales son habituales y traducen un fenotipo solapado con la variante conductual de DFT (DFTvc)⁸. Destacan pérdida del *insight* y la empatía, dificultad para seguir las normas sociales y rigidez cognitiva⁴⁰. También se han descrito desinhibición y obsesiones, como el interés desmesurado en sudokus, acertijos o puzzles⁴¹. En la exploración no suele detectarse focalidad inicial, pero en estudios avanzados pueden aparecer signos de motoneurona⁴².

La atrofia e hipometabolismo/hipoperfusión del lóbulo temporal anterior izquierdo es característica³. El grado de atrofia correlaciona con la afectación en memoria semántica y tiene un gradiente anteroposterior³⁹, afectando inicialmente la región polar-perirrinal y mesial (cortex entorrinal e hipocampo). Característicamente, al contrario que en la EA, la memoria episódica está indemne, pues la lesión hipocampal es más anterior y tampoco se afecta el cíngulo posterior³⁶. Evolutivamente, hay extensión lesional a córtex temporal posterior, orbitofrontal y polo temporal contralateral⁴³.

Un 30% muestra atrofia inicial asimétrica hemisférica derecha²¹. Esta «variante derecha de demencia semántica» se asocia a cambios conductuales, alteración del reconocimiento emocional y prosopagnosia. En neuroimagen, el córtex orbitofrontal derecho (vinculado al procesamiento de información socioemocional) está afectado, al igual que en la DFTvc²⁴. Posteriormente, la patología se extiende al lóbulo temporal anterior contralateral, y surge afasia y un solapamiento fenotípico variante derecha/variante izquierda.

La neuropatología de la APPs es altamente predictiva de una DLFT-TDP tipo C (83-100%)²². Un 15% tiene PETa+ *in vivo*, porcentaje similar a la evidencia de EA en estudios NP²⁶. Hay casos minoritarios con signos extrapiramidales y neuropatología tau por enfermedad de Pick⁴⁴. Genéticamente, se han descrito pacientes portadores de mutaciones en *TBK1*²⁸ (estos desarrollaron una enfermedad de motoneurona evolutivamente) y *C9orf72*²⁷.

FORMAS INCLASIFICABLES DE APP

Representan a los pacientes no incluidos en las tres variantes previas³. Es un grupo clínico-radiológico heterogéneo que abarca casos con síntomas aislados, síntomas evolucionados y/o extralingüísticos y solapamiento fenotípico entre variantes. El término APPi (si bien referido en la actual clasificación) es variable en la literatura; por ejemplo, Mesulam habla específicamente de APP mixta en pacientes con agramatismo y afectación de la comprensión de palabras²¹.

En estudios con biomarcadores, 2/3⁴⁵ y 3/4²⁵ de APPi tenían una PETa+ y 3/5 el perfil típico de EA en LCR⁹. Que un alto porcentaje se asocie *in vivo* a EA podría justificar el solapamiento fenotípico inicial y los síntomas extralingüísticos evidenciados en algunos de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido ninguna subvención oficial, beca o apoyo de un programa de investigación destinados a la redacción de su contenido.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora no comunica conflicto de intereses en relación con el contenido del trabajo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales

La autora declara que para este trabajo no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

La autora declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

La autora declara que en este trabajo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial generativa

La autora declara que no ha utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni en la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982;11:592-98.
2. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain*. 2012;135:1537-53.
3. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011;76(11):1006-14.
4. Mesulam MM, Coventry CA, Bigio EH, Sridhar J, Gill N, Fought AJ, et al. Neuropathological fingerprints of survival, atrophy and language in primary progressive aphasia. *Brain*. 2022;145(6):2133-48.
5. Coyle-Gilchrist ITS. Prevalence, characteristics and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 2016;86:1736-43.
6. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2001;49(4):425-32.
7. Belder CRS, Marshall CR, Jiang J, Mazzeo S, Chokseyuwanasakul A, Rohrer JD, et al. Primary progressive aphasia: six questions in search of an answer. *J Neurol*. 2024;271(2):1028-46.
8. 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.
9. Gil-Navarro S, Lladó A, Ramí L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, et al. Neuroimaging and biochemical markers in the three variants of primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35(1-2):106-17.
10. Rohrer JD, Caso F, Mahoney C, Henry M, Henry M, Rosen HJ, Rabinovici G, et al. Patterns of longitudinal brain atrophy in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 2013;127(2):121-6.
11. Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2008;64(4):388-401.
12. Steinacker P, Semler E, Anderl-Straub S, Diehl-Schmid J, Schroeter ML, Uttner I, et al. Neurofilament as a blood marker for diagnosis and monitoring of primary progressive aphasias. *Neurology*. 2017;88(10):961-9.
13. Watanabe M, Cartwright J, Pierce JE. Positive effects of speech and language therapy group interventions in primary progressive aphasia: A systematic review. *Int J Lang Commun Disord*. 2024;59(5):1832-49.
14. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2012;135:1522-36.
15. 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 Hear Res*. 2012;55(5):1562-72.
16. Utianski RL, Josephs KA. An update on apraxia of speech. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2023;23(7):353-59.
17. Thompson CK, Lukic S, King MC, Mesulam MM, Weintraub S. Verb and noun deficits in stroke-induced and primary progressive aphasia: The Northwestern Naming Battery. *Aphasiology*. 2012;26(5):632-55.
18. Warren JD, Hardy CJ, Fletcher PD, Marshall CR, Clark CN, Rohrer JD, et al. Binary reversals in primary progressive aphasia. *Cortex*. 2016;82:287-9.
19. Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Xia R, Mandrekar J, Machulda MM, et al. Distinct regional anatomic and functional correlates of neurodegenerative apraxia of speech and aphasia: an MRI and FDG-PET study. *Brain Lang*. 2013;125:245-52.
20. Leyton CE, Britton AK, Hodges JR, Halliday GM, Krill JJ. Distinctive pathological mechanisms involved in primary progressive aphasias. *Neurobiol Aging*. 2016;38:82-92.
21. Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*. 2014;137:1176-92.
22. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013;81:1832-9.
23. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Lowe VJ, et al. Syndromes dominated by apraxia of speech show distinct characteristics from agrammatic PPA. *Neurology*. 2013;81(4):337-45.
24. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol*. 2011;122:137-53.
25. Santos-Santos MA, Rabinovici GD, Iaccarino L, Ayaka N, Tammewar G, Lobach I, et al. Rates of amyloid imaging positivity in patients with primary progressive aphasia. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):342-52.
26. Saracino D, Géraudie A, Remes AM, Ferrieux S, Noguès-Lassialle M, Bottani S, et al. Primary progressive aphasias associated with C9orf72 expansions: Another side of the story. *Cortex*. 2021;145:145-59.
27. Saracino D, Ferrieux S, Noguès-Lassialle M, Houot M, Funkiewicz A, Sellami L, et al. Primary progressive aphasia associated with GRN mutations: new insights into the nonamyloid logopenic variant. *Neurology*. 2021;97(1):88-102.
28. Caroppo P, Camuzat A, De Septeuville A, Couratier P, Lacomblez L, Auriacombe S, et al. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(4):481-6.
29. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014;10:554-69.
30. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dror NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2008;71:1227-34.
31. Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:1-29.
32. Leyton CE, Piguet O, Savage S, Burrell J, Hodges JR. The neural basis of logopenic progressive aphasia. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(4):1051-9.
33. Rohrer JD, Warren JD. Phenomenology and anatomy of abnormal behaviours in primary progressive aphasia. *J Neurol Sci*. 2010;293(1-2):35-8.
34. Magnin E, Chopard G, Ferreira S, Sylvestre G, Dariel E, Ryff I, et al. Initial neuropsychological profile of a series of 20 patients with logopenic variant of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(4):799-808.
35. Foxe D, Irish M, Hu A, Carrick J, Hodges JR, Ahmed RM, et al. Longitudinal cognitive and functional changes in primary progressive aphasia. *J Neurol*. 2021;268:1951-61.
36. Eikelboom WS, Janssen N, Jiskoot LC, van den Berg E, Roelofs A, Kessels RPC. Episodic and working memory function in primary progressive aphasia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;92:243-54.
37. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain*. 2005;128:1996-2005.
38. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:88-97.
39. Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):1004-14.
40. Hoffman P, Jones RW, Lambon-Ralph MA. The degraded concept representation system in semantic dementia: damage to pan-modal hub, then visual spoke. *Brain*. 2012;135:3770-80.
41. Midorikawa A, Kumfor F, Leyton CE, Foxe D, Landin-Romero R, Hodges JR, et al. Characterisation of "positive" behaviours in primary progressive aphasias. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(3-4):119-28.
42. Josephs KA, Whitwell JL, Murray ME, Parisi JE, Graff-Radford NR, Knopman DS, et al. Corticospinal tract degeneration associated with TDP-43 type C pathology and semantic dementia. *Brain*. 2013;136(2):455-70.
43. Kumfor F, Landin-Romero R, Devenney E, Hutchings R, Grasso R, Hodges JR, et al. On the right side? A longitudinal study of left- versus right-lateralized semantic dementia. *Brain*. 2016;139:986-98.
44. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol*. 2017;81(3):430-43.
45. Beaufils E, Vercouillie J, Vierron E, Cottier JP, Camus V, Mondon K, et al. Amyloid PET Positivity in Different Primary Progressive Aphasia Phenotypes. *Clin Nucl Med*. 2018;43(4):103-08.