



Sobre el uso de esta presentación

Esta presentación está sujeta a una Licencia *Creative Commons* del tipo:

- **Reconocimiento**, es decir, se debe hacer mención del autor y referencia a las *IV Jornadas de Lingüística Clínica celebradas en la U. Valencia del 12 al 14 de noviembre de 2008*.



Reconocimiento. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciador (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).

- **No comercial**



No comercial. No puede utilizar esta obra para fines comerciales.

- **Sin obra derivada**



Sin obras derivadas. No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.

Más información en:

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es_CO



Criterios de clasificación de enfermedades que provocan trastornos cognitivos



PLANETA CIENCIA CLINICA

Clinica: signos y síntomas
Neuropsicología

PLANETA CIENCIA BASICA

Histología
Genética
Proteínas

ENTIDAD NOSOLÓGICA

Clínica + histología: define causa, curso, pronóstico, tratamiento, todas las características



Clasificación de enfermedades que provocan trastornos cognitivos



- Entidades nosológicas: existen en número limitado
 - Apariencias clínicas
 - Conceptos de utilidad clínica
 - Elementos de neurociencia básica
 - Elementos de exámenes complementarios

 - Uso de criterios clínicos en posible correlación con hallazgos de neurociencia básica y de laboratorio: clasificación etiopatogénica
- 

DEMENCIA



concepto relativamente reciente:

DSM (I:1952 / III:1980 / III-R:1987 / IV)
ICD (9:1987 / 9-CM, NA, 10)

a partir de él se definen enfermedades
enfermedad de Alzheimer
enfermedad por cuerpos de Lewy
degeneración frontotemporal
demencia vascular

existen entidades relacionadas, algunas de ellas 'enfermedades',
otras son 'condiciones patológicas'



DEMENCIA



DETERIORO DE FUNCIONES COGNITIVAS

1 alteración de memoria

2 alteración de otras funciones cognitivas:
lenguaje, praxis, reconocimiento, funciones
ejecutivas

3 afectación de la función

✓ si la afectación funcional no existe, el
diagnóstico es de deterioro cognitivo
leve.



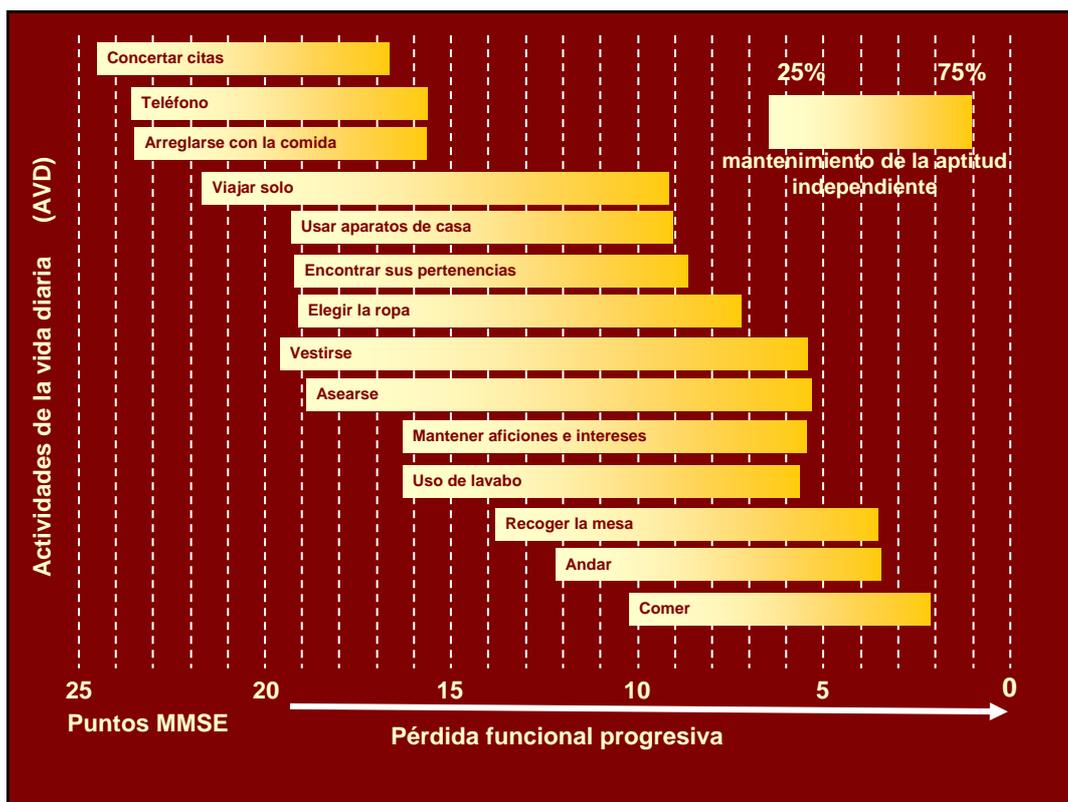


TABLA 1. Clasificación etiológica de las demencias por Consenso del GENCD de la SEN

Demencias degenerativas primarias

Demencia tipo Alzheimer

Otras demencias degenerativas primarias

Demencias secundarias

Demencias vasculares

Otras demencias secundarias

Demencias combinadas (o de etiología múltiple)

Enfermedad de Alzheimer con enfermedad cerebrovascular asociada

Otras demencias combinadas

Ejemplo: alteración del metabolismo (con o sin depósito) de sustancias como mecanismo de producción de las enfermedades neurodegenerativas

Depósito	Enfermedad	Forma histológica
Beta-amiloide	Alzheimer	Placas seniles
Tau	Alzheimer, degeneración frontotemporal, degeneración corticobasal, otras	Ovillos neurofibrilares, cuerpos de Pick, otros
Alfa-sinucleína	Parkinson, demencia por cuerpos de Lewy	Cuerpos de Lewy
Ubiquitina	Degeneración frontotemporal	Inclusiones neuronales
Proteína priónica	Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, 'vacas locas'	Espongiosis
Lipofuscina	Quizá sólo envejecimiento? Lipofuscinosis	

TABLA 2. Clasificación de demencias degenerativas según sus bases moleculares y genéticas (gen señalado en los casos conocidos)

Enfermedad	Molécula/Proteína
1.- Enfermedades degenerativas en las que la demencia es una de las manifestaciones principales	
Enfermedad de Alzheimer	Presenilinas 1 y 2, APP
Degeneración frontotemporal(*)	Tau, Progranulina, TDP-43
Demencia con cuerpos de Lewy	Alfa y beta sinucleína
Demencia por priones (#)	Prión
Encefalopatía familiar con cuerpos de neuroserpina	Neuroserpina
2.- Enfermedades degenerativas en las que la demencia puede formar parte del cuadro clínico	
Corea de Huntington	Huntingtina
Pseudoenfermedad de Huntington tipo 2	Junctofilina 3
Degeneración corticobasal	Proteína tau
Parálisis Supranuclear Progresiva	Proteína tau
Enfermedad de Parkinson	Alfa-sinucleína, Parkina
Enfermedad de la motoneurona	TDP-43, ubiquitina
Atrofias multisistémicas	α-sinucleína
Hereditarias	Múltiples

(*) Sinonimia: Degeneración lobar frontotemporal, incluye demencia frontal, afasia progresiva primaria, demencia semántica y entidades comprendidas dentro del complejo Pick

(#) Incluye enfermedad de Jakob-Creutzfeldt y variantes, enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, insomnio familiar fatal y la pseudoenfermedad de Huntington tipo 1, cuya causa es una mutación que provoca adición de 8 repeticiones extra en el octapéptido de proteína priónica.

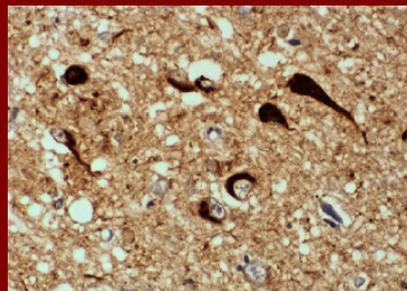
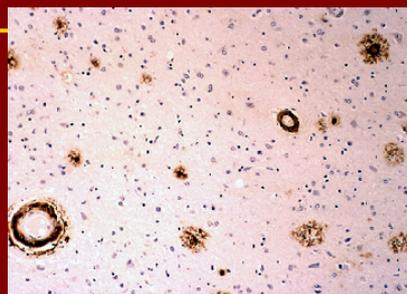
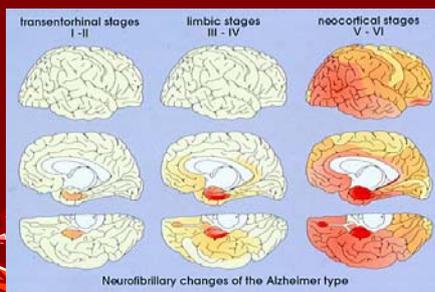
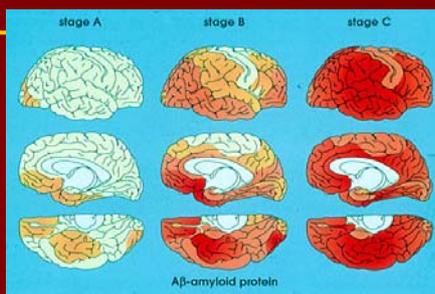
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Entidad nosológica
- Paradigma de enfermedades que causan demencia, en especial de las degenerativas primarias
- Prototipo de enfermedades neurodegenerativas

- **Arteriosclerosis senil**
- **Demencia senil**
- **Demencia tipo Alzheimer**



Afectación histopatológica de la enfermedad de Alzheimer



Enfermedad de Alzheimer como entidad nosológica



- Clínica: demencia, inicio fundamentalmente como trastorno de memoria, curso lentamente progresivo
 - Histología: placas seniles y ovillos neurofibrilares; atrofia cortical regional
 - Biología: beta-amiloide, tau...
 - Genética:
 - APP (c. 21), PSEN1 (c. 14), PSEN2 (c. 1)
 - APOE (c. 19), SORL1 (c. 11) ...
- 

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER: PROTOTIPO DE DEMENCIA



CRITERIOS DSM

CRITERIOS NINCDS-ARDRA

CRITERIOS GENCYD SEN

La enfermedad de Alzheimer sólo se puede diagnosticar con certeza si existe demencia

NUEVA PROPUESTA PARA INVESTIGACIÓN (2007)

Deterioro de memoria a corto plazo que no recupera con pistas

Criterio paraclínico:

Neuroimagen estructural

Neuroimagen funcional

Mutación genética

Alteración de proteínas en líquido cefalorraquídeo



Criterios del texto revisado de la cuarta edición del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR)

A) Déficit cognitivo

Deterioro de la memoria (deterioro de la capacidad para aprender información nueva o para recordar información aprendida previamente).

Al menos una de las siguientes alteraciones cognitivas:

afasia (trastorno del lenguaje).

apraxia (deterioro de la capacidad para llevar a cabo actividades motoras pese a estar intacta la función motora).

agnosia (fallo en el reconocimiento o identificación de objetos pese a estar intacta la función sensorial).

alteración en la función ejecutiva (por ejemplo: planificación, organización, secuenciación o abstracción).

B) El deterioro cognitivo del apartado A causa un deterioro significativo laboral y/o social y supone una merma con respecto al nivel funcional previo del paciente.

C) El comienzo es gradual y el curso continuado.

D) El trastorno no es debido a

-Otra enfermedad del Sistema Nervioso Central (SNC) que pueda causar déficit progresivo de la memoria, como por ejemplo enfermedad vascular cerebral, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia a presión normal o tumor cerebral.

-Enfermedades sistémicas que se sabe que producen demencia, como por ejemplo hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o de ácido fólico, déficit de niacina, hipercalcemia, neurosífilis o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

-Estados inducidos por sustancias.

E) No es un delirium (aunque éste puede superponerse a la demencia).

F) No se debe a un trastorno Axial I como depresión mayor o esquizofrenia.

Criterios del National Institute of Neurologic Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)

Criterios de EA posible

1. Demencia con variaciones en su inicio, en la presentación o en el curso clínico no usuales en la EA pero para la que no hay una explicación alternativa.
2. En presencia de un trastorno secundario sistémico o cerebral capaz de producir demencia pero que no es considerado causa de la demencia del enfermo.
3. Cuando existe un déficit gradual progresivo de las funciones cognitivas.

Criterios de EA definitiva

Criterios de EA probable acompañados de confirmación histopatológica

Criterios de EA probable

1. Déficit cognitivo demostrado por examen clínico y avalado con tests y escalas validados.
2. Déficit en dos o más áreas cognitivas como memoria, juicio o cálculo.
3. Empeoramiento progresivo de la memoria y otras funciones cognitivas.
4. Ausencia de trastornos de la consciencia como el delirium.
5. Inicio entre los 40 y 90 años.
6. Sin evidencia de otras enfermedades cerebrales o sistémicas que pudiesen justificar el cuadro.

Apoyan el diagnóstico de EA probable

1. Presencia de afasia, apraxia, agnosia.
2. Alteración de patrones de conducta e incapacidad para realizar tareas cotidianas.
3. Historia familiar de EA.
4. Exámenes complementarios: examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) normal, enlentecimiento inespecífico o normalidad en el electroencefalograma (EEG), y signos de atrofia cerebral progresiva en neuroimagen

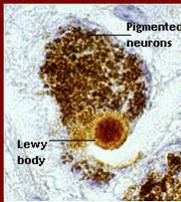
DSM	NINCDS-ARDRA	GENCYD SEN
Alt memoria	Alt dos funciones	Demencia: alt. cognición y función
Alt otra función	Verificación: test	
Deterioro funcional	Deterioro funcional	Edad adulta
Gradual progresivo	Progresivo	Insidiosa, progresiva
No causa alternativa	40-90 años	Exclusión clínica
No causa sistémica (delirio)	Ni cerebral ni sistémico	Exclusión paraclínica
No causa psiquiátrica	Criterios apoyo: clínica, laboratorio, alt de la conducta	Criterios de apoyo y atípicos

Enfermedad por cuerpos de Lewy difusos como entidad nosológica

- Clínica: demencia, inicio fundamentalmente como trastorno de memoria, curso lentamente progresivo, ciertas peculiaridades
- Histología: cuerpos de Lewy difusos
- Biología: alfa y beta sinucleínas...
- Genética: SNCA, SNCB (cr. 4 y 5), LRRK-8



Cuerpos de Lewy en substantia nigra y en corteza cerebral



ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY DIFUSOS: VARIANTE DE ALZHEIMER

DIAGNÓSTICO

- CRITERIOS ALZHEIMER: presencia de demencia
- CRITERIOS MAYORES:
 - alucinaciones visuales
 - fluctuaciones
 - parkinsonismo
- CRITERIOS APOYO: caídas-síncope, hipersensibilidad a neurolepticos, delirio; otras alucinaciones, trastorno del sueño REM,

Contrario: enfermedad cerebrovascular, secundarismos

Degeneración (lobar) frontotemporal como entidad nosológica



- Clínica: demencia, inicio fundamentalmente como trastorno de conducta (y también anomia, agnosia y afasia), curso lentamente progresivo:
 - Demencia frontotemporal
 - Demencia semántica
 - Afasia progresiva *no fluente*
 - Histología: heterogénea, compartida con entidades manifestadas por otros síntomas (DCB, PSP, ELA)
 - Biología: heterogénea
 - Genética: heterogénea
- 

Josephs KA, deciphering the enigma: *Ann Neurol* 2008

Degeneración frontotemporal: presentaciones tipo 'demencia'



- Demencia frontotemporal, variante conductual: fundamentalmente cambio de conducta
 - Clínica no homogénea: prominente disfunción ejecutiva vs alucinaciones vs parkinsonismo vs curso lento
 - Demencia semántica: Anomia / Agnosia, trastorno de comprensión
 - Afasia progresiva no fluente
 - *Otras: afasia progresiva primaria (subt agramática o disfluyente, logopénica, semántica), apraxia del habla, afasia logopénica, demencia afásica...*
- 

Degeneración frontotemporal: otras presentaciones



- Extrapiramidal:
 - Tipo Parálisis Supranuclear Progresiva: parkinsonismo rígido, parálisis ocular supranuclear, inestabilidad-caídas
 - Síndrome corticobasal: parkinsonismo rígido no necesariamente simétrico, apraxia de miembros, mioclonías, fenómeno 'alien hand'
 - Enfermedad de motoneurona, asociada sobre todo a presentaciones de tipo alteración de conducta; forma rápidamente evolutiva
- 

Correlato neuroimagen / clínica en distintas presentaciones de DFT



Demencia frontotemporal
'conductual'

Atrofia bifrontal medial y
bitemporal polar

Demencia semántica

Atrofia bitemporal medial e
inferior, asimétrica

Afasia progresiva no
fluyente

Atrofia perisilviana hemisferio
dominante

Parálisis supranuclear
progresiva

Atrofia mesencefálica

Síndrome cortico-basal

Atrofia frontoparietal

Atrofia en neuroimagen estructural; en neuroimagen funcional, hipometabolismo o hipofunción



Histopatología / patología molecular

Degeneración lobar frontotemporal

TAUOPATÍAS

Enfermedad de Pick (3R)
PSP (4R)
Deg corticobasal (4R)
ELA-P de Guam (&)
Tangle dom dementia (&)
Tangle dementia with calcifications (&)
Enf. de granos argirófilos (4R)
Tauopatía multisistémica esporádica (4R)

PROTEINOPATÍA TDP-43

Degeneración frontotemporal (tipos histológicos con inclusiones ubiquitinadas)
TDP-43 es Tar
DNABinding Protein 43

OTRAS

Demencia sin histología específica
Enfermedad de cuerpos de inclusión basófilos
Enfermedad de cuerpos de inclusión neurofilamentos

Clasificación histopatológica no consolidada

Genética molecular de la DFT: alteraciones corrientes

- **Mutaciones MAPT cr.17q21.1:**
 - 0-50%
 - correlación con depósitos de tau
 - no correlación clínica marcada: incluso tipo Alzheimer
 - Variación intrafamiliar
- **Mutaciones PRGN cr.17q21.32:**
 - 5-10 > 25 %
 - Correlación con inclusiones ubiquitinadas, TDP-43 positivas
 - No correlación clínica marcada; quizá afectación del lenguaje

Genética molecular de la DFT: alteraciones poco comunes



- Mutaciones CHMP2B (cr. 3):
 - Pocos casos
 - Clínica: DFT conductual
 - Depósitos ubiquitinados TDP-43 negativos
 - Mutaciones VCP (cr 9):
 - DFT asociada a enf de Paget y miopatía con cuerpos de inclusión
 - Histología: inclusiones ubiquitinadas TDP-43 positivas
- 

DEGENERACIÓN FRONTOTEMPORAL



- No hay criterios diagnósticos operativos
Esencial: insidioso-gradual
alt. conducta social
alt. conducta personal
indiferencia afectiva
anosognosia
 - Lista de síntomas sugerentes de dicho trastorno (ver)
 - Distinción de enfermedad de Alzheimer preclínica
- 

DEGENERACIÓN FRONTOTEMPORAL



Inicio presenil	Deterioro aseo	Alteración habla	Signos desinhibición	Alteración marcada en test de función 'frontal'
Agrupación familiar	Rigidez mental	Lenguaje estereotipado	Incontinencia esfinteres	
	Impersistencia	Ecolalia	Parkinsonismo	
Cambio alimentación	Hiperoralidad	Perseveración	Labilidad tensional	EEG normal
Conducta de uso	Estereotipias	Mutismo	Enfermedad motoneurona	Neuroimagen atrofia focal



Más correlaciones en la DFT

- 
- Parkinsonismo (PSP, DCB) > tauopatía (97%)
 - Apraxia del habla (afasia no fluente) > tauopatía
 - Demencia semántica > TDP-43
 - DFT conductual y ELA > TDP-43 (100%)
 - DFT conductual sin motoneurona > ?



Implicación terapéutica futura

DEMENCIA VASCULAR



LA DEMENCIA MÁS DISTINGUIBLE DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

pegas

entidad heterogénea
lesiones grandes
lesiones pequeñas
lesiones clave
enfermedad de Binswanger
!!!



TABLA 4. Clasificación de las demencias vasculares

Isquémicas

Demencia multinfarto
Demencia por infarto estratégico
Estado lagunar
Leucoencefalopatía subcortical arteriosclerótica (Enfermedad de Binswanger)
Angiopatías hereditarias: CADASIL (gen NOTCH3, cr. 19), CARASIL (Sínd. de Maeda)
Angiopatía hipertensiva y arteriosclerótica
Vasculitis

Isquémico-hipóxicas

Encefalopatía difusa anóxicoisquémica o restringida debido a vulnerabilidad selectiva
Infartos incompletos de sustancia blanca
Infartos de zona frontera

Hemorrágicas

Hematoma subdural crónico
Hemorragia subaracnoidea
Hematoma cerebral
Angiopatía Amiloidea (mutaciones APP-cr 21, Cistatina C-cr 20, y otras)

Combinadas

MARCADOR BIOLÓGICO



analítica

sangre
líquido cefalorraquídeo
genética

neuroimagen

estructural: diagnóstico positivo no mera exclusión
funcional: *searching for an utility*

otras

neurofisiología
·
neuropsicología



SIEMPRE HAY ALGO MÁS



DEGENERACIÓN CORTICOBASAL
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON
ATROFIA MULTISISTÉMICA
PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA
DEMENCIA CON GRÁNULOS AZURÓFILOS

.....



Y SIEMPRE QUEDA ALGO MÁS (?)



AFASIA PRIMARIA PROGRESIVA
DEMENCIA SEMÁNTICA
AFASIA NO FLUENTE
DEMENCIA CORTICAL POSTERIOR
PROSOPOAGNOSIA PROGRESIVA

Demencia semántica



- Forma inicial de enfermedad neurodegenerativa
- Dificultad en encontrar palabras (y nominar, y comprender)
- No 'enfermedad': ictus, trauma, tumor
- Neuropsicología 'intacta'
- Afectación semántica más que fonológica
- Alexia superficial

Degeneración frontotemporal vs Alzheimer

Tabla II. Características clínicas de las tres variantes de la afasia progresiva primaria.

	Demencia semántica	Afasia no fluente	Variante logopéica
Fluidez	Normal	Disminuida	Disminuida
Gramática	Conservada	Alterada	Conservada
Comprensión de palabra aislada	Alterada	Conservada	Conservada
Comprensión sintáctica compleja	Conservada	Alterada	Muy alterada
Parafasias y circunloquios	Presentes (semánticas)	Presentes (fonémicas)	Poco frecuentes
Repetición	Normal o levemente alterada	Alterada	Muy alterada
Disartria	Ausente	Frecuente	Poco frecuente
Localización	Temporal anterior bilateral mayor a izquierda	Frontal izquierdo, caudado-putamen, corteza premotora	Temporal posterior y parietal izquierdo

Demencia semántica, una enfermedad de muchas palabras

S. O'Neill, M. Andreotti, V. de Simone

[REV NEUROL 2006; 43: 685-9]

Trastorno típico del lenguaje en la enfermedad de Alzheimer

- ?! No existe: la enfermedad de Alzheimer afecta a la memoria, no al lenguaje.
- Alladi et al, Brain 2007:
 - Afasia progresiva no fluente: 44 % (12/26) son enf Alzheimer
 - Demencia semántica: 10 % (2/20) son enf Alzheimer
 - Afasia mixta: 71% (5/7) son enf Alzheimer
 - Déficit memoria: 95% (19/20) son enf Alzheimer



Lenguaje en la EA



- Caso de Iris Murdoch descrito por Garrard P et al. Brain 2005; 128:250-260: 'Jackson dilemma' (1995) vs 'The sea, the sea' (1978) vs 'Under the net' (1954)
- Sintaxis intacta
- Léxico y semántica afectados



PATRÓN TÍPICO

Alteración del lenguaje aparece después de afectación de la memoria

1. Alteración de fluidez semántica 'locuacidad vacía'
2. Defecto nominal, anomia (semántica)
3. Afasia transcortical (repite)
4. Afasia más bien sensitiva (no repite)
5. Afasia global, mutismo.

Lenguaje en la EA

- Afasia, alexia, agrafia
- Deterioro progresivo:
 - frases más cortas y simples
 - vocabulario más pobre, como si utilizara un reducido diccionario de bolsillo y tuviera dificultad para encontrar una palabra concreta (anomia)
 - problemas en la construcción gramatical
 - problemas en la comprensión del lenguaje, tanto oral como escrito
 - Deja de leer, escribir, hablar espontáneamente.
- Dificultad para seguir la TV
- Dificultad en conversación con varios interlocutores
- Dificultades en la lectura.
- Tiene problemas en encontrar la palabra adecuada para definir algo.
- Confunde una palabra con otra.
- Articula frases cortas y mezcla ideas fuera de contexto.
- Si explicamos un relato largo o complejo, puede no comprenderlo bien y cambiar su contenido o finalidad.



Demencia semántica: Anomia /
Agnosia, trastorno de
comprensión
Afasia progresiva no fluente

*Otras: afasia progresiva primaria
(subt agramática o disfluyente,
logopénica, semántica), apraxia del
habla, afasia logopénica, demencia
afásica...*

