

# Neuropsicologia de les demències

Mercè Jodar Vicente

PID\_00185281



*Els textos i imatges publicats en aquesta obra estan subjectes –llevat que s'indiqui el contrari– a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada (BY-NC-ND) v.3.0 Espanya de Creative Commons. Podeu copiar-los, distribuir-los i transmetre'ls públicament sempre que en citeu l'autor i la font (FUOC. Fundació per a la Universitat Oberta de Catalunya), no en feu un ús comercial i no en feu obra derivada. La llicència completa es pot consultar a <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/legalcode.ca>*

# Índex

<b>Objectius</b> .....	5
<b>1. Introducció</b> .....	7
<b>2. Deterioració cognitiva lleu i demència</b> .....	8
<b>3. Concepte i classificació de les demències</b> .....	11
<b>4. Principals tipus de demències</b> .....	16
4.1. La malaltia d'Alzheimer .....	16
4.1.1. Neuropatologia, etiologia i aspectes genètics .....	16
4.1.2. Característiques clíniques .....	19
4.2. La demència amb cossos de Lewy .....	23
4.2.1. Característiques clíniques .....	24
4.3. Les demències frontotemporals .....	26
4.3.1. La variant frontal .....	27
4.3.2. L'afàsia progressiva primària .....	29
4.4. La demència vascular .....	36
4.4.1. Característiques clíniques .....	38
4.5. La demència subcortical .....	39
4.6. Demències priòniques .....	41
<b>Bibliografia</b> .....	43



## **Objectius**

- 1.** Conèixer les diferències entre la deterioració cognitiva lleu i les demències.
- 2.** Aprendre quins són els principals criteris diagnòstics de les demències.
- 3.** Conèixer les diferents formes de classificació de les demències.
- 4.** Conèixer les característiques neuropsicològiques dels principals tipus de demències.
- 5.** Aprendre a diferenciar els signes d'alarma indicatius del començament d'una malaltia degenerativa.
- 6.** Conèixer les principals diferències entre les demències amb afectació cortical i amb afectació subcortical.
- 7.** Conèixer el paper que té l'exploració neuropsicològica en el diagnòstic d'alguns tipus de demència.



## 1. Introducció

L'augment de l'esperança de vida en les últimes dècades ha comportat un augment de les malalties que s'associen amb l'envelliment. Les demències s'han convertit en un problema de salut important als països desenvolupats, ja que la seva prevalença no ha parat de créixer durant els últims anys. A Europa, el 10% de la població de més de 65 anys presenta algun tipus de signe de demència, i aquesta proporció es duplica a partir de la vuitena dècada de la vida. Només a Espanya, la xifra ascendeix a un milió de persones afectades l'any 2011. La malaltia d'Alzheimer, que és la demència més prevalent, s'ha convertit en el tercer problema més greu de tipus sanitari als països europeus.

Encara que l'Alzheimer és el tipus de demència més coneguda, hi ha múltiples possibilitats de patir una demència, i les causes i els factors de risc varien en funció de si ens trobem davant un tipus de malaltia o un altre. Així, podem patir una demència com a conseqüència d'una patologia vascular cerebral, per un traumatisme cranioencefàlic (TCE) o per alteracions metabòliques, per esmentar només algunes possibilitats.

Alguns tipus de demències són més freqüents en el sexe femení, com el cas de l'Alzheimer, però, en canvi, d'altres s'observen més en els homes, com ocorre en la demència frontotemporal.

El neuropsicòleg exerceix un paper molt important en el diagnòstic de la demència, ja que els seus símptomes són conductuals i cognitius i no es poden observar i objectivar en la tomografia computada (TC), la ressonància magnètica (MRI) o altres proves de laboratori. L'exploració neuropsicològica determina la presència d'alteracions cognitives i estableix el tipus de perfil de deterioració que caracteritza una demència o una altra. És determinant en el diagnòstic precoç de la malaltia, quan les alteracions cognitives són identificables a partir de les proves neuropsicològiques, però encara no es tradueixen en una alteració greu i evident en el rendiment quotidià.

## 2. Deterioració cognitiva lleu i demència

Durant molts anys s'ha intentat trobar una nomenclatura uniforme per a les alteracions de memòria que presenten les persones grans que, si ens atenim als barems de les proves de memòria, mostren una pèrdua significativa, però que no tenen demència. Es tracta de persones d'edat avançada, amb queixes subjectives de pèrdua de memòria, confirmades en l'exploració neuropsicològica, però que es mostren autònomes i funcionals en les seves activitats diàries. Entre les denominacions més extensament utilitzades al llarg dels anys, destaquen el terme *alteracions de memòria associades a l'edat* (AMAE), el *mild cognitive impairment* (MCI) i, en l'actualitat, la *deterioració cognitiva lleu* (DCL). Els criteris de la deterioració cognitiva lleu van ser establerts el 1999 per Petersen i col·laboradors i es refereixen a l'alteració subjectiva i objectivable de la memòria en la qual no hi ha demència generalitzada i el rendiment quotidià no es veu alterat.

Els criteris diagnòstics de DCL, segons Petersen i col·laboradors (1999), són els següents:

- Queixes subjectives de memòria.
- Trastorn de la memòria objectivat amb tests neuropsicològics (1,5 desviacions per sota de la normalitat).
- Funció cognitiva general normal.
- Rendiment normal en les activitats de la vida diària.
- Absència de demència.

Després d'observar que no totes les persones d'edat avançada presenten dèficit en la memòria, sinó que les alteracions en aquesta població poden afectar diferents dominis cognitius, s'han diferenciat tres tipus de DCL:

- DCL de tipus amnèsic.
- DCL de domini únic diferent de la memòria.
- DCL multidomini (que afecta més d'una funció cognitiva).

Diversos estudis han relacionat aquests tres subtipus de DCL amb l'evolució posterior dels pacients que les pateixen i han mostrat que la DCL amnèsica evoluciona habitualment cap a una malaltia d'Alzheimer, mentre que la DCL d'un sol domini no amnèsic sol evolucionar cap a un altre tipus de demència diferent. La DCL multidomini pot evolucionar més cap a una demència vascular.



La DCL representa l'estat intermedi entre els canvis cognitius propis de l'envelliment i les alteracions que s'observen en les demències. Afecta entre un 10% i un 20% de la població més gran de 65 anys, i és la forma amnèsica més freqüent, amb un 11% del total.

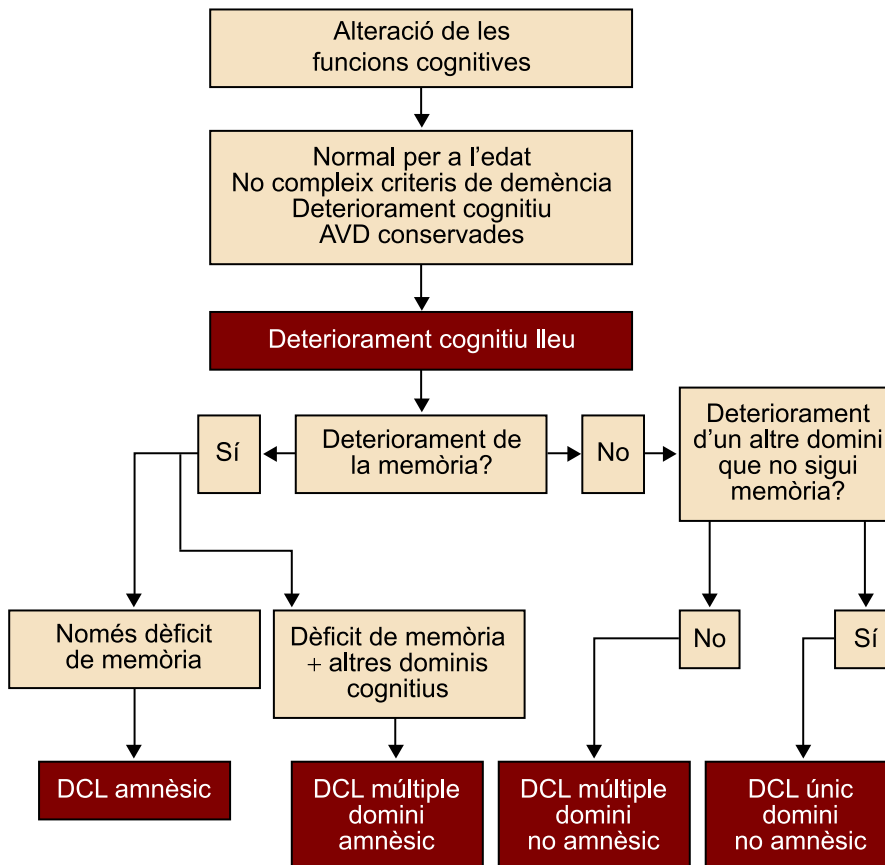


Diagrama del diagnòstic diferencial dels diferents subtipus de DCL segons Petersen (2004)

En l'actualitat, encara no és clara la progressió des de la DCL fins a l'aparició de demència, entre altres coses perquè no tots els pacients acaben desenvolupant una demència. Per tant, la DCL podria ser un factor de risc elevat per a desenvolupar-la, però no un predictor irrevocable. En el cas de DCL amnèsica, alguns estudis han relacionat la gravetat del dèficit de memòria que presenten amb una progressió més ràpida cap a demència. Les persones amb DCL que són portadores de l'al·lel 4 de l'apolipoproteïna E (APOE-e4) també han mostrat una progressió més ràpida cap a la instauració dels símptomes de malaltia d'Alzheimer que les que no en són portadores.

Amb ressonància magnètica, s'ha relacionat la pèrdua de volum de l'hipocamp amb la progressió ràpida cap a demència, i alguns estudis fins i tot han trobat correlacions amb la grandària ventricular. Amb tècniques de neuroimatge funcional com la tomografia per emissió de positrons (PET), que permet inferir la integritat sinàptica, s'ha observat que els pacients amb DCL que presenten una reducció de l'activitat metabòlica a la regió temporoparietal tenen un risc fins a onze vegades més gran de desenvolupar Alzheimer en els propers dos anys

que els que no presenten aquest patró. La Universitat de Pittsburg va desenvolupar un marcador per a la PET que es fixa específicament en l'amiloide i permet captar en imatges la quantitat acumulada en el teixit cerebral. Utilitzant aquesta tècnica, també s'ha observat una relació entre la quantitat d'amiloide cerebral i una progressió més ràpida a Alzheimer. No obstant això, en cervells de persones que no presentaven cap alteració cognitiva també es poden observar acumulacions d'amiloide cerebral, amb la quals cosa es posa en dubte el valor predictiu d'aquesta tècnica.

Encara que totes aquestes dades resulten especialment interessants per a ajudar a predir l'evolució de la DCL, encara es troben allunyades de la clínica, en part perquè fins avui contribueixen a informar sobre un augment del risc, però no garanteixen la progressió irrefutable cap a la demència. L'esforç econòmic en la utilització d'aquestes tècniques és en l'actualitat massa elevat si el comparem amb el benefici clínic.

Recentment, també s'ha descrit una deterioració cognitiva lleu vascular en pacients amb factors de risc (hipertensió arterial –HTA–, diabetis, dislipèmia...). Consisteix fonamentalment en dèficits de les funcions executives que s'acompanya de lesions vasculars menors visibles en l'MRI i capaces de produir disfuncions lleus que afecten la connectivitat de l'escorça frontal.

### 3. Concepte i classificació de les demències

La demència consisteix en una alteració de les funcions cognitives, en un individu amb un funcionament cognitiu previ normal, que afecta el rendiment en la capacitat per a dur a terme d'una manera correcta les activitats de la vida quotidiana i per a cuidar-se d'un mateix amb eficàcia. El declivi del pacient serà determinat per la història de deterioració de l'individu, per les alteracions en l'examen clínic i pels resultats de la valoració neuropsicològica. Solament es pot fer un diagnòstic de demència en absència de síndrome confusional aguda, ja que aquesta altera qualsevol funcionament cognitiu i també els resultats dels tests neuropsicològics.

Encara que els criteris del DSM-IV inclouen el trastorn de memòria com la característica central en la demència, pot afectar diferents funcions cognitives i la conducta sense que la memòria es vegi afectada per això, almenys en fases inicials.

Els criteris de demència segons el DSM-IV són:

1) Desenvolupament de dèficits cognitius que es manifesten pel següent:

- Alteració de la memòria (alteració en la capacitat d'aprendre informació nova o recordar informació prèviament apresada).
- Una de les alteracions cognitives següents:
  - Afàsia.
  - Apràxia.
  - Agnòsia.
  - Alteració de la funció executiva (capacitat per al pensament abstracte i per a planificar, iniciar, seqüenciar, monitorar i tenir un comportament complex).

2) Les alteracions cognitives d'A1 i A2 han de ser prou greus per a provocar una deterioració significativa de l'activitat laboral o social.

3) El curs es caracteritza per un inici gradual i un curs progressiu.

4) El dèficit cognitiu en A1 i A2 no es deu al següent:

- Una altra patologia del sistema nerviós central.
- Un quadre sistèmic que causi demència.

- Abús de substàncies.

5) Els dèficits no s'expliquen per l'existència d'una síndrome confusional.

6) L'alteració no s'explica millor per un altre trastorn de l'eix I (per exemple, trastorn depressiu major o esquizofrènia).

A més dels del DSM-IV, s'han desenvolupat altres criteris com els que va elaborar la Societat Espanyola de Neurologia, en els quals, a més de la memòria, s'inclouen altres possibilitats com a forma d'inici central. Aquests criteris es corresponen més eficaçment amb la clínica, ja que hi ha formes de demència que comencen amb trastorns de conducta o trastorns de llenguatge, per exemple, mantenint la memòria recent preservada.

Les demències s'han classificat de diverses maneres: en funció de l'edat d'inici, de l'etiologia, dels signes neurològics que les acompanyen, de la localització cerebral dels símptomes o de la possibilitat potencial de tractament.

En funció de l'edat d'inici, podem distingir entre els tipus següents:

- **Demències presenils**, en els casos en què el procés degeneratiu comença abans dels 65 anys.
- **Demències senils**, quan es presenten en edats més avançades.

Encara que habitualment les demències s'associen amb edats avançades, algunes formes presenils poden començar abans. Així, per exemple, és possible diagnosticar una demència frontotemporal o una malaltia d'Alzheimer en persones que no arriben als 50 anys. Algunes formes de demència presenten els primers signes fins i tot durant la tercera dècada, com el cas de la malaltia de Huntington o de malalties com el CADASIL.

Si considerem la **topografia del dany cerebral**, podem parlar dels tipus següents:

- **Demències corticals**, en les quals queden afectades principalment les àrees d'associació corticals.
- **Demències subcorticals**, en les quals queden afectades principalment la substància blanca subcortical i els ganglis de la base.

La malaltia d'Alzheimer o la demència frontotemporal són exemples de demències corticals, mentre que la malaltia de Parkinson o la malaltia de Huntington són tipus de demència subcortical. En alguns casos, s'utilitza el ter-

me *demència corticosubcortical* per a referir-se a les demències que cursen amb ambdues alteracions, com, per exemple, la demència amb cossos de Lewy o la degeneració corticobasal.

Segons l'**etiopatogènia**, podem parlar dels tipus següents:

- **Demències primàries**, en les quals el procés neurodegeneratiu no depèn d'altres causes, com en el cas de l'Alzheimer.
- **Demències secundàries**, que són les que apareixen durant el curs d'altres malalties, com la demència associada a la malaltia de Parkinson o la demència secundària a un tumor o a un procés infecciós.

Una altra manera de classificar les demències és tenint en compte el **curs i la forma de progressió dels símptomes**. Mendez i Cummings en van proposar la classificació següent:

	<b>Inici agut (menys de 24 h)</b>	<b>Inici subagut (menys d'un mes)</b>	<b>Inici gradual</b>
<b>Curs lent</b>	Secundària a epilèpsia.	Neoplàsies.	Malaltia d'Alzheimer. Demència frontotemporal. Atròfies corticals asimètriques. Demència amb cossos de Lewy. Altres demències neurodegeneratives. Hidrocefàlia normotensiva. Trastorns bioquímics heretats. Secundària a esquizofrènia.
<b>Curs ràpid</b>	Meningitis aguda.	Malaltia de Creutzfeldt-Jakob. Infeccions del sistema nerviós central (SNC).	
<b>Estàtic</b>	Encefalopatia anòxica. D. posttraumàtica. Encefalopaties tòxiques.	Depressió.	
<b>Curs esglaonat i fluctuant</b>	Demència vascular. Trastorns metabòlics. Desmielinització.	Demència vascular. Trastorns metabòlics. Desmielinització.	Demència vascular. Trastorns metabòlics. Desmielinització.

#### Referència bibliogràfica

M. Mendez i J. L. Cummings (2003). *Dementia: A Clinical Approach*. Butterworth Heinemann Publisher.

Algunes demències es consideren tractables perquè potencialment poden ser sotmeses a un tractament que, en alguns casos, pot revertir el quadre. Fins a l'actualitat, únicament algunes de les demències secundàries són tractables, com, per exemple, les demències secundàries a alteracions metabòliques, a hidrocefàlia crònica de l'adult o a lesions ocupacionals com tumors. En aquests casos, els símptomes són susceptibles de millora després de tractament farmacològic o després de cirurgia cerebral.

Independentment del tipus de classificació, les demències no es redueixen únicament a la malaltia d'Alzheimer o la demència frontotemporal. Encara que són algunes de les més conegudes, hi ha múltiples tipus de demències, cadascuna amb unes característiques neurològiques i cognitives diferents, i amb evolucions i possibilitats de tractament també molt diferents.

A continuació, es resumeixen alguns dels possibles tipus de demències:

- **Degeneratives primàries:**
  - Malaltia d'Alzheimer.
  - Malaltia de cossos de Lewy.
  - Atròfies lobars (demència frontotemporal, afàsia progressiva primària, degeneració cortical posterior).
  - Tautopaties hereditàries.
- **Malalties priòniques:**
  - Malaltia de Creutzfeldt-Jacob.
  - Insomni fatal.
- **Lesions que ocupen espai:**
  - Neoplàsia.
  - Hidrocefàlia normotensiva.
  - Hematoma subdural.
  - Abscessos i quists.
- **Malalties infeccioses:**
  - VIH.
  - Sífilis.
  - Encefalitis herpètica.
  - Malaltia de Lyme.
  - Malaltia de Whipple.
- **Malalties tòxiques:**
  - Síndrome de Wernicke-Korsakoff.
  - Alcoholisme crònic.
  - Demència per dèficit de B12.
  - Pel·lagra.
  - Exposició a dissolvents organofosforats.
  - Intoxicació per metalls pesants.
  - Encefalopatia hepàtica.
- **Malalties inflamatòries immunològiques:**
  - Encefalitis límbica paraneoplàstica.
  - Lupus eritematós sistèmic.
- **Malalties vasculars:**
  - Infarts múltiples.

- Malaltia de Binswanger.
  - CADASIL (sigla de l'anglès *autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*, arteriopatía cerebral autosòmica dominant amb infarts subcorticals i leucoencefalopatia).
- 
- **Malalties que cursen amb trastorns motors i sensorials:**
    - Malaltia de Parkinson.
    - Paràlisi supranuclear progressiva.
    - Malaltia de Huntington.
    - Malaltia de Wilson.
    - Degeneració corticobasal.
    - Atròfia multisistèmica.
    - Esclerosi lateral amiotròfica.
    - Esclerosi múltiple.
    - Malaltia de Gerstman-Straussler.

## 4. Principals tipus de demències

### 4.1. La malaltia d'Alzheimer

La malaltia d'Alzheimer (MA) és la més freqüent de tots els tipus de demències, ja que comporta més de la meitat de tots els diagnòstics de demència. Encara que la majoria de les vegades es presenta en persones més grans de 65 anys, també es pot presentar en edat presenil; aproximadament, entre l'1% i el 3% de tots els casos es presenten en edat presenil. La malaltia és més freqüent en el sexe femení amb una ràtio de tres dones per un home.

El paper de l'exploració neuropsicològica en el diagnòstic clínic del pacient amb Alzheimer continua essent especialment rellevant. Encara que el diagnòstic de la malaltia és clínic i fet per un neuròleg, l'exploració neuropsicològica és una prova complementària que permet establir la presència de dèficit cognitiu, determinar quines són les àrees cognitives afectades i, per tant, determinar un perfil i establir un diagnòstic de compatibilitat que resultarà especialment valuós en els casos inicials, en els quals la resta de proves de neuroimatge i de laboratori són normals, i solament s'observen dèficits cognitius específics. També resultarà especialment útil per a diferenciar-la de la deterioració cognitiva lleu.

#### 4.1.1. Neuropatologia, etiologia i aspectes genètics

La malaltia d'Alzheimer és una malaltia multifactorial associada a diversos canvis neuropatològics. Els més importants són els que es relacionen amb la proteïna b-amiloide i amb la proteïna tau. A la base de la malaltia hi ha un desequilibri entre la producció i l'eliminació del pèptid b-amiloide, que s'acumula en el teixit cerebral en forma de plaques d'amiloide, i una fosforilació anormal de la proteïna tau que produeix disfunció a l'interior de les neurones.

Una escissió anòmala de la proteïna precursora de l'amiloide (APP) provoca que la secreció del pèptid resultant, en lloc de ser un b-amiloide soluble que és eliminat amb facilitat, resulti ser insoluble. En ser excretat per la neurona, s'acumula a l'espai exterior i no pot ser fagocitat pels astròcits i les cèl·lules glials, amb el consegüent procés inflamatori afegit. La proteïna tau normal és necessària per a mantenir units els microtúbuls que formen el citosquelet de la neurona, però en la malaltia d'Alzheimer aquesta proteïna sofreix un procés anòmal d'hiperfosforilació a causa de l'acció tòxica del b-amiloide, i el citosquelet es desmembrana, cosa que provoca la degeneració



neurofibril·lar i forma l'acumulació de fibril·les i microtúbuls que formen els cabdells neurofibril·lars. El resultat de tot aquest procés és la mort neuronal progressiva.

Les dues característiques microscòpiques fonamentals de l'MA són la presència de **plaques d'amiloide**, compostes per proteïna b-amiloide, i de **cabdells neurofibril·lars**, compostos per proteïna tau fosforilada. El diagnòstic definitiu de l'MA solament es pot fer mitjançant un estudi d'anatomia patològica en el qual s'estableixen unes ràtios de presència de cabdells neurofibril·lars i plaques d'amiloide. La diferència entre un cervell amb MA i un cervell envellit és tan sols una qüestió quantitativa. Les alteracions microscòpiques en la malaltia d'Alzheimer s'acompanyen d'un procés de neuroinflamació del teixit i d'estrès oxidatiu que, al seu torn, contribueixen a accelerar el procés degeneratiu.

L'etiopatogènia de l'MA és múltiple, i és hereditària amb una transmissió autosòmica dominant en un nombre reduït de casos (entre l'1% i el 5%, segons els estudis). Aquesta transmissió autosòmica dominant s'ha descrit en els cromosomes 1 (gen de la presenilina 2), 14 (gen de la presenilina 1) i 21 (proteïna precursora de l'amiloide). Es tracta de casos de començament presenil.

Altres alteracions genètiques hi poden influir augmentant la susceptibilitat de patir l'MA, però fins a l'actualitat solament s'ha confirmat com a marcador de susceptibilitat la presència de l'al·lel  $\epsilon 4$  del gen de l'apolipoproteïna E (APOE) en el cromosoma 19. No obstant això, encara que no estan universalment confirmats, s'han descrit relacions amb l'MA en un total de fins a 60 gens.

Els gens que s'han relacionat amb la malaltia d'Alzheimer són els següents:

- **Formes presenils (1-5%):**
  - Gen de la proteïna precursora d'amiloide (APP). Cromosoma 21.
  - Gen de la presenilina 1 (PSEN1). Cromosoma 14.
  - Gen de la presenilina 2 (PSEN2). Cromosoma 1.
- **Formes senils:**
  - Al·lel  $\epsilon 4$  del gen de l'apolipoproteïna E (APOE). Cromosoma 19.

Altres gens estudiats:

- Gen de la  $\alpha$ -2 macroglobulina.
- Gens de les interleucines 1A i 1B.
- Gen de la  $\alpha$ -1 antiqumiotripsina.

- Gen d'ubiquitina.
- Gen de la proteïna tau.
- Gen del receptor de lipoproteïnes de molt baixa densitat (VLDL).
- Gen de butirilcolinesterasa K.
- Gens mitocondrials (citocromooxidases I i II).

En la majoria dels casos, l'aparició de la malaltia requereix múltiples factors que convergeixin alhora, entre els quals destaquen la predisposició genètica que es pot evidenciar amb els antecedents familiars de l'MA, l'edat i altres factors de risc com la depressió, els antecedents de traumatismes cranioencefàlics previs... Diversos estudis epidemiològics relacionen també el desenvolupament de la malaltia amb diversos factors de risc vascular i amb l'exposició a agents tòxics ambientals, com la intoxicació crònica per metalls com el coure; es tracta d'hipòtesis que, tot i que plausibles, encara no estan comprovades.

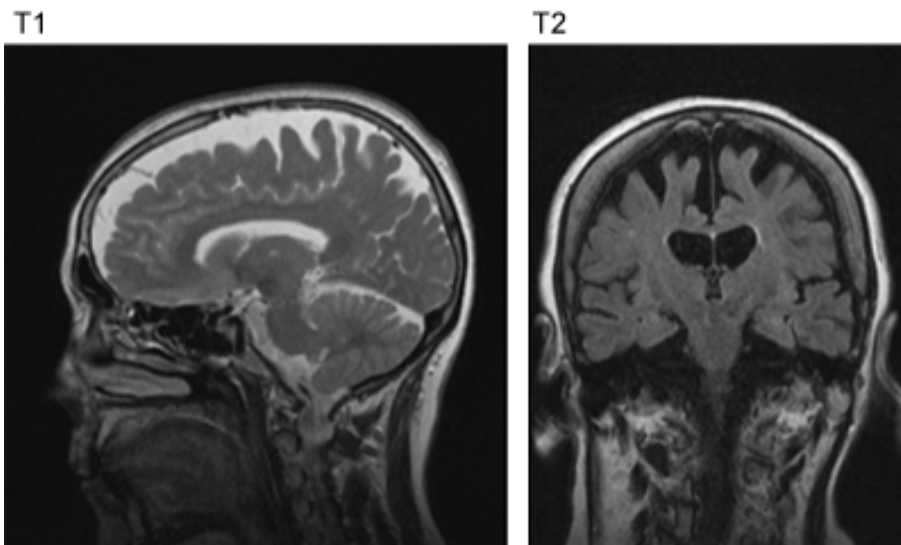
Els canvis microscòpics que es produeixen en l'MA produeixen una pèrdua neuronal que s'acabarà estenent per l'escorça cerebral, però que inicialment comença afectant els lòbuls temporals i les àrees d'associació parietooccipitals. L'escorça entorínica i l'hipocamp són les estructures que es veuen afectades en primer lloc per aquests canvis, la qual cosa dona lloc a l'alteració de la memòria recent que presenten aquests pacients com a símptoma inicial. Ràpidament aquestes alteracions s'estendran a les àrees d'associació posteriors. Aquesta pèrdua neuronal es pot observar amb tècniques de neuroimatge estructural, sobretot amb l'MRI.

Els canvis inicials es poden manifestar en forma d'atròfia de l'hipocamp, encara que la seva valoració requereix estudis volumètrics que van més enllà de la simple interpretació clínica de les imatges radiològiques. A mesura que la malaltia avança, la pèrdua cel·lular es pot observar en forma d'atròfia cortical i d'un augment de la grandària ventricular. L'atròfia cortical, no obstant això, no és un indicatiu d'Alzheimer en les fases inicials, ja que és normal en un cervell que ha perdut volum simplement com a conseqüència de l'envelliment.

### **Diagnòstic de l'MA**

És important saber que les tècniques de neuroimatge per si soles no formen el diagnòstic de demència en l'actualitat. És molt comú sentir que els familiars diuen frases del tipus "li van fer una TC i li van dir que tenia Alzheimer". La TC o l'MRI solament poden indicar si hi ha atròfia o no a l'escorça cerebral. Però moltes persones d'edat avançada tenen atròfia i no tenen demència. Fins i tot succeeix, de vegades, a l'inrevés: un radiòleg pot informar que la TC o l'MRI és normal per a l'edat del pacient, però aquest pot manifestar signes clínics de demència inicial. El diagnòstic de l'MA sempre és el resultat de la història clínica, l'exploració neurològica, l'exploració neuropsicològica i la resta de les proves complementàries.

L'atròfia cortical i l'augment de la mida dels ventricles, especialment dels ventricles laterals, es van fent més visibles a mesura que avança la malaltia, fins a assolir graus molt severos d'atròfia.



Imatges en MRI de dos pacients amb malaltia d'Alzheimer, en què es pot observar un augment significatiu dels solcs corticals (atròfia) i un augment de la mida ventricular. Tant en T2 (tall longitudinal) com en T1 (tall coronal), es pot observar la greu atròfia d'aquests dos pacients que presentaven una deterioració cognitiva greu.

#### 4.1.2. Característiques clíniques

L'MA comença d'una manera insidiosa i té un curs progressiu. Des del diagnòstic de la malaltia fins a la fase final s'estableix una mitjana d'uns set anys aproximadament, però el rang de variació és ampli, i mentre que algunes persones moren als tres o quatre anys, d'altres han seguit cursos clínics durant períodes superiors als dotze anys, amb progressions extremes de fins a vint anys d'evolució. En general, les formes presenils evolucionen més ràpidament.

Les característiques clíniques de l'MA afecten tant les funcions cognitives com el comportament i les emocions, i en alguns casos es poden acompanyar d'alteracions psicopatològiques com l'aparició de deliris o al·lucinacions. Les alteracions neurològiques, sobretot de tipus parkinsonià, es presenten en estadis més avançats de la malaltia.

Els criteris més àmpliament utilitzats en el diagnòstic de la malaltia d'Alzheimer són els del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke / Alzheimer's disease and related Disorders Association (NINCDS/ADRDA), que diferencia entre Alzheimer possible i probable. Aquests criteris són els següents:

**1) Criteris per al diagnòstic clínic de malaltia d'Alzheimer probable:**

- Demència, diagnosticada mitjançant examen clínic i documentada amb el minixamen mental de Folstein, l'escala de demència de Blessed o altres de similars, i confirmada amb tests neuropsicològics.
- Deficiències en dues o més àrees cognitives.
- Empitjorament progressiu de la memòria i d'altres funcions cognitives.
- No-alteració del nivell de consciència.
- Començament entre els 40 i els 90 anys, amb més freqüència després dels 65.
- Absència d'alteracions sistèmiques o altres malalties cerebrals que poguessin produir la deterioració progressiva observada de la memòria i de les altres funcions cognitives.

**Referència bibliogràfica**

G. McKhann *et al.* (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.

**2) Confirmen el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable:**

- Deterioració progressiva d'alguna funció cognitiva específica com llenguatge (afàsia), habilitats motores (apràxia) i trastorns de la percepció (agnòsia).
- Alteracions conductuals i en la realització de les activitats diàries habituals.
- Antecedents familiars de trastorn similar, especialment si va obtenir confirmació anatomopatològica.
- Proves complementàries:
  - Líquid cefaloraquidi normal, en les determinacions estàndard.
  - Electroencefalograma (EEG) normal, o amb alteracions inespecífiques com increment de l'activitat d'ones lentes.
- Atròfia cerebral en TC, i se n'objectiva una progressió en observació seriada.

**3) Aspectes clínics compatibles amb el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable, després d'excloure altres causes de demència:**

- Fases estacionàries en la progressió de la malaltia.

- Síntomes associats de depressió, insomni, incontinència, idees delirants, il·lusions, al·lucinacions, accessos emocionals, físics o verbals, alteracions de la conducta sexual, pèrdua de pes.
- Altres alteracions neurològiques en alguns pacients, especialment en els que es troben en fase avançada, com hipertonia, mioclònies o alteració de la marxa.
- Convulsions, en fase avançada de la malaltia.
- TC cerebral normal per a l'edat del pacient.

#### **4) Aspectes que converteixen el diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable en incert o improbable:**

- Instauració brusca o molt ràpida.
- Manifestacions neurològiques focals com ara hemiparèsia, alteració de la sensibilitat o dels camps visuals, o incoordinació en fases primerenques de l'evolució.
- Convulsions o alteracions de la marxa a l'inici o en fases molt inicials de la malaltia.

#### **5) Diagnòstic clínic de malaltia d'Alzheimer possible:**

- Demència, amb absència d'altres alteracions sistèmiques, psiquiàtriques i neurològiques que puguin causar aquesta demència, però amb una instauració, manifestacions o un patró evolutiu que difereixen de l'exposat per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer probable.
- Presència d'una segona alteració, cerebral o sistèmica, que podria produir demència però que no és considerada pel clínic com la causa d'aquesta demència.
- En recerca, quan es produeix una deterioració gradual i intensa d'una única funció cognitiva, en absència d'una altra causa identificable.

#### **6) Criteris per al diagnòstic de malaltia d'Alzheimer definitiva:**

- Criteris clínics de malaltia d'Alzheimer probable.
- Comprovació histopatològica, obtinguda per biòpsia o autòpsia.

Des del començament dels canvis neuropatològics, fins a les primeres manifestacions clíniques, poden passar diversos anys. Durant la fase preclínica o quan la clínica afecta solament la memòria, no es pot fer el diagnòstic de l'MA, sinó el de deterioració cognitiva lleu, ja que el dèficit de memòria per si sol no

és criteri suficient. La pèrdua neuronal inicial a l'hipocamp es tradueix en una alteració de la capacitat d'aprenentatge i en una alteració de la retenció a llarg termini, que seran gairebé sempre els primers símptomes de la malaltia. La memòria declarativa, sobretot l'episòdica –que és la més afectada–, no millora encara que es proporcionin al pacient pistes per al reconeixement.

Juntament amb el dèficit de memòria, els pacients presenten ràpidament signes d'afectació cortical lleus, sobretot de les àrees temporoparietals, i destaquen la presència de dèficit en la comprensió d'ordres complexos, dificultats en la denominació i alteració en la capacitat d'integració visuomotora i visuoperceptiva complexa. Els dèficits es manifesten en activitats i en converses amb un mínim de complexitat. Els pacients tenen dificultats per a expressar idees complexes i per a comprendre-les, i tendeixen a poc a poc a participar menys en les converses familiars, per exemple. Encara que en la vida quotidiana cometen errors com a conseqüència dels dèficits anteriors, en l'exploració neuropsicològica se solen observar els primers signes d'apràxia constructiva, apràxia ideomotora o dificultats perceptives en tasques complexes. L'afectació parietal dreta justifica l'aparició, en alguns casos molt primerenca, de dificultats en l'orientació espacial.

A mesura que la malaltia va avançant, els dèficits anteriors es van aguditzant i es van estenent les alteracions a altres àrees més anteriors i posteriors de l'escorça cerebral. El trastorn de memòria recent és molt greu i a més comencen a manifestar alteracions en la memòria consolidada, fins i tot en els elements autobiogràfics. El dèficit en la denominació es pot convertir en un problema sever, i el dèficit en la comprensió fa que, de vegades, els pacients es mostrin amb una afàsia semblant a l'afàsia de Wernicke, amb un llenguatge tant oral com escrit ple d'errors en forma de parafàsies fonètiques o semàntiques. El dèficit en la comprensió es fa cada vegada més evident. Els signes lleus d'apràxia i els errors agnòsics es van convertint en una apràxia que altera el funcionament en aspectes concrets de la vida quotidiana, com cordar-se la roba, fer un llaç o, fins i tot, vestir-se. La desorientació espacial probablement impedeix que puguin sortir sols i els errors perceptius s'han traduït en una agnòsia visual observable pels mateixos familiars, a qui arriben a confondre amb altres persones. El raonament i la lògica estan alterats, de la mateixa manera que ho està la capacitat per al càlcul o per a valorar el significat dels diners.

Finalment, una tercera fase condueix aquests pacients a una alteració global i greu de les funcions cognitives. La memòria es perd a tots els nivells i afecta ja greument els records biogràfics llunyans. El dèficit del llenguatge va progressant cap a una afàsia global, amb la qual cosa ni l'expressió, ni la comprensió són possibles. L'agnòsia és greu i perden la capacitat de reconèixer fins i tot els familiars més propers, o fins i tot la seva pròpia imatge reflectida en un mirall. Els signes apràxics, que posteriorment evolucionaran cap a una apràxia

cada vegada més severa, ara impedeixen la realització de qualsevol tasca que requereixi programació o seqüenciació motores. Fins i tot caminar deixa de ser possible per apràxia de la marxa.

L'MA cursa amb canvis emocionals, que se solen manifestar en les fases primerenques. Els més freqüents són la presència d'ansietat o depressió, que s'observen en un 20% dels casos. El més freqüent és que predomini l'ansietat. Un altre canvi emocional molt freqüent i també observable en fases inicials de la malaltia és l'aparició d'irritabilitat. Molt sovint els familiars adverteixen de la dificultat de portar-los la contrària o de fer-los notar que han comès un error, perquè s'irriten de vegades d'una manera molt desproporcionada.

Els canvis de personalitat també són freqüents en aquests pacients. Unes vegades, perquè s'exageren els trets premòrbids, d'altres, perquè simplement es modifiquen. Així, és possible trobar pacients que durant tota la seva vida han estat esquerps, distants i independents les parelles dels quals expliquen que s'han convertit en persones afectuoses, totalment dependents i que es comporten respecte a elles com si fossin nens petits.

Amb el curs de la malaltia, és possible que es vagin afegint altres complicacions, com parkinsonisme i alteracions neurològiques, o la presència d'al·lucinacions o estats d'agitació o agressivitat que compliquen l'evolució dels símptomes i que probablement requeriran un tractament farmacològic específic. Els deliris o les al·lucinacions, particularment visuals, també poden ser una característica en alguns pacients amb MA. Amb més freqüència s'observen idees de robatori, sovint directament relacionades amb el dèficit de memòria i també amb la falta de consciència dels dèficits. Els familiars solen explicar anècdotes com la del pacient que guarda el moneder en un calaix i no recorda on l'ha deixat, no és capaç de trobar-lo i atribueix la seva absència al fet que li han robat. Finalment, en el 90% dels pacients amb MA s'observa apatia. Des de l'inici, se sol observar una reducció de les activitats i una tendència cada vegada més marcada al desinterès i a abandonar les aficions.

Encara que la majoria de pacients amb MA segueixen aquestes característiques, es poden presentar formes d'inici diferents. Totes tenen en comú una evolució en la qual s'alteraran totes les funcions cognitives del pacient, que mostrarà una alteració greu de la memòria, afàsia, apràxia i agnòsia, com a símptomes característics. Alguns pacients, per exemple, poden començar acompanyats de molta afectació frontal, en aquest cas parlem de *malaltia d'Alzheimer d'inici frontal*. D'altres, en canvi, poden començar en forma de degeneració posterior, amb signes d'agnòsia i alteracions visuoespacials destacables.

#### **4.2. La demència amb cossos de Lewy**

La demència amb cossos de Lewy es caracteritza per la presència de cossos de Lewy corticals. Encara que els cossos de Lewy van ser descrits en la malaltia de Parkinson a principis de segle XX, la presència d'aquestes incursions en el

neocòrtex es va descriure fa relativament poc temps i no va ser fins a la dècada de 1960 quan es van observar per primera vegada. Es va considerar una entitat rara fins a la dècada de 1980, quan els nous mètodes de tinció histoquímics van permetre detectar-los amb facilitat a l'escorça cerebral de molts pacients que havien estat diagnosticats de malaltia d'Alzheimer. En l'actualitat, representa la segona o tercera causa de demència, i en persones de més de 65 anys representa entre un 10% i un 20% del total de les demències.

Els cossos de Lewy són inclusions esfèriques que es troben al citoplasma cel·lular i que estan compostos per neurofilaments i per diverses proteïnes, entre les quals destaca l'alfa-sinucleïna. Els cossos de Lewy es localitzen en estructures subcorticals i al mesencèfal, igual que en la malaltia de Parkinson, però, a més, es distribueixen difusament per l'escorça cerebral, amb gran afectació del neocòrtex frontal i àrees parietooccipitals.

La demència amb cossos de Lewy és una malaltia d'afectació cortical i subcortical que té un inici sovint subagut i segueix un curs fluctuant. Amb freqüència s'inicia després d'haver patit una síndrome confusional aguda o debuta amb alteracions perceptives greus com ara al·lucinacions visuals. La progressió és variable, encara que molts pacients evolucionen més ràpid que els pacients amb MA i, fins i tot en alguns casos, es pot observar una forma ràpidament progressiva. Afecta per igual homes i dones i és una de les demències en què la institucionalització és més alta a causa de la combinació de trastorns motors amb símptomes neuropsiquiàtrics.

#### **4.2.1. Característiques clíniques**

Es tracta d'una demència en la qual conflueixen trastorns cognitius, trastorns motors i alteracions psicopatològiques greus que acompanyen els dèficits.

El dèficit cognitiu comença amb alteració greu de l'atenció, amb fluctuacions freqüents durant el dia, fins al punt de tenir la sensació que, per moments, el pacient tendeix a estar "desconnectat". Aquests períodes de "desconnexió" són més freqüents a mesura que avança la malaltia. La memòria declarativa està alterada, però no tant com en la malaltia d'Alzheimer, i s'observa una influència més gran del dèficit executiu sobre l'alteració del llenguatge, i també una capacitat més gran per a beneficiar-se de les pistes en la majoria dels casos. Això coincideix amb les troballes neuropatològiques en què s'observa que l'hipocamp està més preservat en aquests pacients.

L'alteració de les funcions executives, en canvi, és més marcada que en la malaltia d'Alzheimer (en la majoria dels casos), i mostra més rigidesa, més alteració conductual en forma d'irritabilitat i, moltes vegades, agressivitat, fins i tot en fases primerenques. Destaquen també els dèficits visuoespacials, visuoconstructius i visuoperceptius, amb apràxia constructiva i alteració visuo-



espacial molt marcada des de l'inici. El llenguatge, en canvi, es troba millor preservat que en l'MA, ja que es manté una bona comprensió i no es mostren errors afàsics destacables, a causa de la preservació de l'escorça temporal.

Els dèficits cognitius se solen acompanyar d'alteracions en la sensopercepció i, més sovint, de la presència d'idees delirants i al·lucinacions visuals. Aquests trastorns són presents en les fases primerenques en gairebé un 80% dels pacients. Les al·lucinacions són molt freqüents en aquest tipus de demència i tenen la característica de ser molt vívides. Solen ser visions de persones, animals o objectes i no és infreqüent veure els pacients comportar-se o fer moviments per interaccionar-hi. Les al·lucinacions visuals són més freqüents durant la nit i en llevar-se. Els pacients reaccionen de manera diferent davant aquestes visions. Mentre que alguns mostren indiferència, d'altres poden experimentar por i agitació. Les idees delirants solen ser de tipus persecutori, i el deliri de robatori és el més freqüent. La síndrome de Capgras, en què el pacient creu que un impostor ha substituït la parella, també es pot observar en aquesta demència.

La presència de depressió primerenca i apatia són més freqüents en aquesta malaltia que en l'MA, i se solen mostrar molt resistents al tractament farmacològic.

Si bé les primeres manifestacions de la demència amb cossos de Lewy són l'aparició dels dèficits cognitius, posteriorment s'hi afegeixen els trastorns motors associats a la presència de cossos de Lewy subcorticals, igual que ocorre en la malaltia de Parkinson, una malaltia en què aquestes incursions se situen en l'àmbit subcortical. Els signes parkinsonians en forma de rigidesa, tremolor o marxa a petits passos, contribueixen a dificultar el maneig d'aquests pacients, el risc de caigudes dels quals augmenta i la mobilitat, es redueix.

Els criteris diagnòstics per a la demència amb cossos de Lewy establerts pel Consorci sobre la demència amb cossos de Lewy són els següents:

- **Essencial:**
  - Demència progressiva.
  - L'alteració de la memòria pot no ser evident en les fases inicials.
  - En general, destaquen les alteracions de l'atenció i de les funcions frontosubcorticals i visuoespacials.
- Dos o tres dels aspectes següents serveixen per a diagnosticar **demència amb cossos de Lewy probable**. Un aspecte permet diagnosticar **demència amb cossos de Lewy possible**.
  - Fluctuacions de les funcions cognitives, amb variacions notables en el nivell de consciència i el grau d'atenció.
  - Al·lucinacions visuals recurrents, ben estructurades, que es perceben amb gran detall.
  - Signes motors espontanis de parkinsonisme.

#### Referència bibliogràfica

I. G. McKeith *et al.* (1996). For the Consortium on Dementia with Lewy bodies: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47, 1113-1124.

- **Confirmen el diagnòstic:**
  - Caigudes repetides.
  - Síncopes.
  - Pèrdua de consciència transitòria.
  - Hipersensibilitat als neuroleptics.
  - Deliris sistematitzats.
  - Al·lucinacions no visuals.
- **Fan menys probable el diagnòstic:**
  - Malaltia vascular cerebral evident a partir de signes neurològics focals o lesions vasculars en proves de neuroimatge cerebral.
  - Evidència en l'exploració física o en les proves complementàries d'una altra malaltia neurològica o sistèmica que pugui ser causa del quadre clínic.

Altres característiques clíniques que es poden presentar en aquests pacients són les alteracions del son REM. És molt freqüent que els familiars expliquin episodis de crits nocturns que acompanyen somnis, o l'escenificació mentre estan dormint. Això és a causa de la disfunció en el sistema reticular que també es relaciona amb les fluctuacions en la capacitat atencional. Aproximadament un 50% dels pacients mostren una hipersensibilitat al tractament amb neuroleptics, de vegades amb reaccions paradoxals que augmenten els trastorns en lloc de disminuir-los. També s'hi poden observar la presència de símptomes mèdics disautònoms com síncopes, incontinència urinària o hipotensió ortostàtica.

L'atròfia observada en l'MRI és més petita que en els pacients amb Alzheimer i el predomini és bifrontal. El volum de l'hipocamp no disminueix de manera significativa. En tècniques de neuroimatge funcional, com la tomografia computada per emissió de fotó simple (SPECT, de l'anglès *single-photon emission computed tomography*), s'observa una reducció de l'activitat a les regions parietals posteriors d'ambdós hemisferis.

La demència amb cossos de Lewy és una patologia d'afectació cortical amb deterioració progressiva de les funcions cognitives, en la qual la memòria recent i el llenguatge estan més preservats, s'observa més disfunció frontal i més alteracions visuoespacials, visuoperceptives i visuoconstructives, i també més alteracions neuropsiquiàtriques, entre les quals són molt freqüents les al·lucinacions visuals.

### 4.3. Les demències frontotemporals

Des de fa uns anys s'ha consensuat el terme *demència frontotemporal* (DFT) per a referir-se al conjunt de patologies que cursen amb una disfunció progressiva que afecta el lòbul frontal i temporal, i preserva les àrees corticals posteriors.

Tenen una evolució progressiva i una durada variable que pot oscil·lar entre els tres i els vuit anys, aproximadament. Les demències frontotemporals inclouen la variant frontal o malaltia de Pick, l'afàsia progressiva primària no fluent i la demència semàntica. Els avenços recents en genètica i histologia de les demències han permès establir una nova classificació que inclou altres entitats que comparteixen un fenotip similar, com la degeneració corticobasal o la paràlisi supranuclear progressiva.

Classificació histològica de les demències frontotemporals:

#### **Tautopaties:**

- Malaltia de Pick.
- Degeneració corticobasal.
- Paràlisi supranuclear progressiva.
- Demència amb grans argilòfils.
- Taupatia multisistèmica.
- Taupatia inclassificable.
- Demència amb predomini de cabdells.
- Demència lligada al cromosoma 17 amb parkinsonisme, per mutació del gen MAPT.

#### **Ubuquinopaties:**

- TDP 43 proteïnopaties:
  - DFT per mutació del gen de la progranulina.
  - DFT associada al cromosoma 9 (mutació del gen VCP i malaltia motoneurona).
  - DFT i esclerosi lateral amiotròfica.
- TDP 43 negatives:
  - DFT lligada al cromosoma 3.
  - Malaltia amb cossos d'inclusió basòfics.
- **Demències sense canvis histopatològics específics.**
- **Demència per inclusió neuronal de filaments intermedis.**

#### **4.3.1. La variant frontal**

La variant frontal o malaltia de Pick és una demència que comença per una degeneració localitzada als lòbuls frontals i que es caracteritza per un inici en forma d'alteracions del comportament i de la personalitat, i una alteració

de les funcions executives. Després de l'MA, és la demència més freqüent en persones de menys de 65 anys i representa aproximadament un 10% de totes les demències.

El quadre típic cursa amb desinhibició, falta de control d'impulsos, alteració en el raonament i en les funcions executives. Els pacients es mostren descarats, sense capacitat de contenir-se a dir el que pensen, o a inhibir conductes, de vegades amb agressivitat verbal, o fins i tot física. És freqüent que descuidin la higiene personal, i també que tinguin poca contenció verbal i tendència a la coprolàlia. De vegades, mostren conductes compulsives i tendeixen a l'acumulació d'objectes, a gastar compulsivament i, en alguns casos, a perseverar compulsivament en algun hàbit alimentari. L'augment de la libido i la desinhibició sexual també hi poden ser presents.

Encara que aquest és el perfil més característic, altres pacients poden presentar un quadre en el qual predomini l'apatia, l'adinàmia i la falta d'iniciativa. El quadre clínic de disfunció frontal dependrà de si el predomini d'afectació inicial és més orbital o cingular. L'afectació de l'escorça dorsolateral determinarà l'alteració de les diferents funcions executives.

Malgrat les alteracions conductuals i dels dèficits executius, els pacients mantenen intactes les funcions més posteriors, com la capacitat d'orientació espacial, la percepció, la visuoconstrucció i visuoopercepció, o aspectes del llenguatge més posteriors, com la comprensió verbal. La memòria immediata i la capacitat atencional estan molt alterades; en canvi, la capacitat d'aprenentatge i la retenció a llarg termini se solen afectar secundàriament al trastorn atencional, a la incapacitat d'organitzar la informació que cal retenir i també a la falta d'inhibició, que els fa cometre múltiples falsos positius en les proves de reconeixement. En les proves de memòria episòdica es mostren molt sensibles a l'efecte d'interferència i solen barrejar el contingut de les llistes que han de retenir amb el d'altres informacions proporcionades immediatament després.

Encara que el llenguatge està estructuralment intacte i els pacients no cometen errors de tipus afàsic, com succeeix en l'MA, aquest es torna concret i simple, amb dificultat per a expressar idees complexes i dificultats per a entendre correctament el contingut de frases que depenen del context. Tendeixen a la comprensió literal i fallen en la comprensió de frases que tenen un doble sentit, la qual cosa de vegades els porta a errors d'interpretació que criden l'atenció.

Des del punt de vista clínic neuropsicològic, algunes de les variants histològiques de demència frontotemporal no es poden diferenciar, i s'observen alteracions neuropsicològiques similars tant en la malaltia de Pick, en la DFT associada al gen de la progranulina o en la DFT associada al cromosoma 17, per exemple. La presència de determinats signes neurològics parkinsonians o d'alguns dèficits cognitius molt característics contribueixen al diagnòstic clínic, que de vegades resulta complex en estadis inicials.

La degeneració frontal en la variant frontal de la DFT s'observa en l'MRI en forma d'atròfia cortical anterior, i s'observa la resta d'escorça posterior més preservada. De la mateixa manera, l'SPECT cerebral mostra un patró característic d'hipofunció en ambdós lòbuls frontals.



TC d'un pacient afectat de la variant frontal de la DFT. S'observa atròfia a l'escorça frontal anterior i una dilatació de les banyes anteriors dels ventricles laterals.

La variant frontal comença per alteracions conductuals i de la personalitat i un dèficit en les funcions executives, i es mantenen preservades les habilitats cognitives que depenen de circuits i estructures posteriors.

#### 4.3.2. L'afàsia progressiva primària

L'afàsia progressiva primària (APP) descriu una síndrome poc freqüent que consisteix en una alteració insidiosa i progressiva del llenguatge, en absència d'altres alteracions cognitives. Mesulam va introduir aquest terme en la dècada de 1980 i en va establir els criteris diagnòstics. En l'actualitat, es considera una síndrome clínica que es pot relacionar amb diferents trastorns neuropatològics.

La majoria dels pacients amb APP mostren una degeneració frontotemporal amb tau positiva o ubiquitina positiva, característiques de les demències frontotemporals. Recentment, s'ha descrit una forma genètica de l'APP, amb herència autosòmica dominant, associada al gen de la progranulina. El diagnòstic d'APP implica la presència d'una alteració progressiva i insidiosa del llenguatge, d'aproximadament dos anys, després dels quals es poden començar a mostrar altres alteracions cognitives, però mantenint l'afàsia com a dèficit principal del quadre.

Els criteris d'inclusió per a l'APP són, segons Mesulam, els següents:

- Alteració del llenguatge com a dèficit més prominent.

- El dèficit del llenguatge és la causa principal de dificultats en les activitats de la vida diària.
- L'afàsia és el trastorn principal al començament dels símptomes i durant les fases inicials de la malaltia.

Els criteris que **exclouen l'APP** són els següents:

- Els dèficits s'expliquen millor per altres causes mèdiques o una altra malaltia neurodegenerativa.
- El trastorn cognitiu s'explica millor per un diagnòstic psiquiàtric.
- Alteració inicial de la memòria episòdica, o alteracions visuoperceptives.
- Alteració de conducta significativa inicial.

En l'actualitat es distingeixen tres tipus d'APP:

- Una variant no fluent, l'**afàsia progressiva primària no fluent**.
- Una variant semàntica, també denominada **demència semàntica**.
- Una variant en què predomina l'anòmia, denominada **variant logopènica**.

També s'han atribuït diferents patrons d'afectació estructural en estudis d'MRI. D'aquesta manera, s'ha descrit:

- Una atròfia perisilviana en la variant no fluent.
- Una atròfia temporal anterior en la demència semàntica.
- Una atròfia temporoparietal en la variant logopènica.

L'any 2011 s'han publicat els primers criteris consensuats per al diagnòstic de cadascuna de les variants de l'APP, producte del treball conjunt d'un grup d'investigadors entre els quals es troba el mateix Mesulam.

L'afàsia progressiva primària és una malaltia degenerativa que es caracteritza per una alteració progressiva del llenguatge, que pot afectar l'expressió, la denominació o el reconeixement de les paraules, en absència d'altres alteracions cognitives, almenys durant els dos primers anys d'evolució.

### **Afàsia progressiva primària no fluent**

L'afàsia progressiva primària no fluent (APPnf) es caracteritza per una degeneració progressiva que afecta específicament l'escorça frontal esquerra, inclosa l'àrea de Broca. Els primers símptomes consisteixen en una pèrdua progressiva de la capacitat expressiva del llenguatge i un dèficit lleu en algunes funcions executives, sense que s'alterin la resta d'estructures i funcions cognitives. Durant uns anys, els pacients evolucionen perdent progressivament la capacitat de comunicació amb el llenguatge parlat, i mostren una afàsia progressiva de

tipus no fluid. La memòria, la comprensió del llenguatge i les habilitats visuo-espacials i visuoperceptives estan preservades, amb la qual cosa el pacient es mostra capaç de dur a terme les activitats de la vida diària sense dificultat.

És molt freqüent la presència d'apràxia de la parla, és a dir, un dèficit en la planificació motora de la parla, de vegades present des de les fases inicials del dèficit lingüístic. Els pacients es mostren agramàtics, amb molt esforç en la producció i amb falta de prosòdia. Destaca la presència de parafàsies fonèmiques i dificultats en la denominació. El llenguatge espontani es redueix significativament. Presenten dèficits en la comprensió de les frases sintàcticament més complexes, com, per exemple, les frases passives, però mantenen la comprensió de frases simples.

El quadre evoluciona cap a un dèficit frontal més generalitzat i, a poc a poc, cap a una deterioració global de les funcions cognitives, que pot ocórrer al cap de molts anys de presentar exclusivament la degeneració focal.

L'MRI mostra una atròfia característica a l'hemisferi esquerre, que comprèn l'ínsula, el gir frontal inferior i les àrees premotora i motora suplementària.

Els criteris diagnòstics per a l'APPnf segons Gorno-Tempini i col·laboradors són els següents:

#### **Característiques diagnòstiques:**

- Agramatisme en la producció del llenguatge.
- Esforç, parla vacil·lant, amb inconsistències gramaticals.
- Almenys presents dues de les tres característiques següents:
  - Alteració en la comprensió de frases sintàcticament complexes.
  - Comprensió de paraules preservada.
  - Reconeixement d'objectes preservat.

#### **Diagnòstic confirmat per neuroimatge:**

- Diagnòstic clínic de variant no fluent.
- La imatge ha de mostrar una característica o més de les següents:
  - Atròfia frontoinsular posterior esquerra en MRI.
  - Hipoperfusió o hipometabolisme frontoinsular posterior esquerra en SPECT o PET.

#### **Diagnòstic amb neuropatologia definida:**

- Diagnòstic clínic de variant no fluent.

#### **Referència bibliogràfica**

M. L. Gorno-Tempini, A. E. Hillis, i S. Weintraub (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1-1.

- Una de les característiques neuropatològiques següents:
  - Evidència histopatològica d'una patologia degenerativa específica (DFT-tau, MA, etc.).
  - Presència d'una mutació patogènica coneguda.

### **Demència semàntica**

En la variant semàntica, el símptoma principal és la pèrdua del coneixement semàntic, és a dir, del significat de les paraules i, concretament, dels substantius. Per aquest motiu, destaca una greu alteració en la denominació (anòmia), amb relació a una fluïdesa verbal que està conservada. La comprensió de paraules està alterada, sobretot quan es tracta de paraules d'ús poc freqüent, i és la manifestació més evident de la pèrdua del coneixement semàntic. Els pacients no poden comprendre una paraula perquè semblen no conèixer-la i es comporten com si no l'haguessin sentit mai.

Tractant d'explicar el que succeïa al seu home, una dona posava l'exemple següent: "Quan li vaig demanar que m'ajudés a treure tovallons de la taula; llavors se'm va quedar mirant i va dir: 'Tovallons? Què són els tovallons?'". El dèficit de comprensió, juntament amb l'anòmia, poden ser les úniques alteracions que s'observen en les fases inicials.

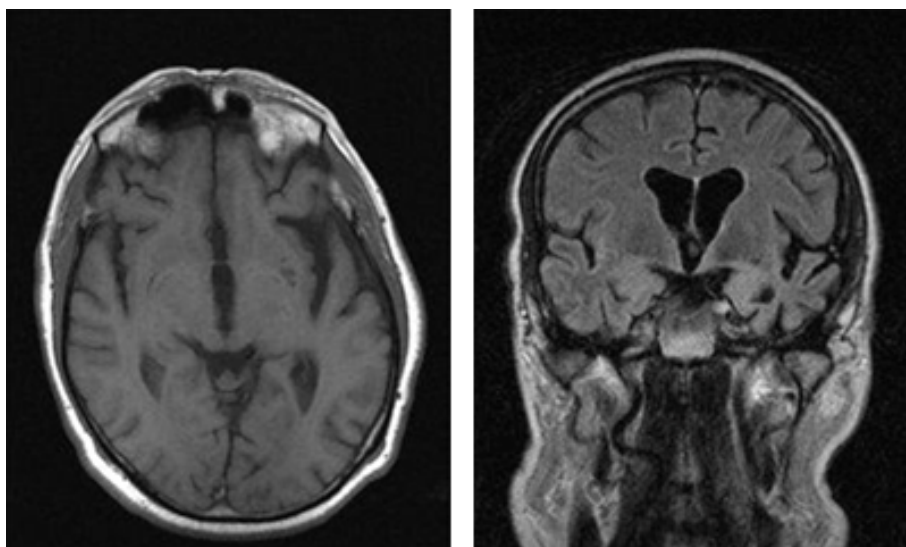
Els dèficits semàntics són presents en diverses categories (eines, persones, animals, flors...), encara que alguns casos rars han presentat solament dèficits en una o dues categories.

La lectura i l'escriptura estan preservades, però s'observa la presència d'errors menors en forma d'omissions o errors fonològics menors. El llenguatge és gramaticalment correcte, encara que no és infreqüent observar-hi alguns errors paragramàtics. La fluïdesa verbal es manté intacta i també la capacitat per a repetir paraules o frases, la memòria recent sol estar preservada o lleument alterada i les habilitats visuoespacials es troben intactes.

És freqüent que des de l'inici els pacients mostrin canvis de conducta i d'humor, entre els quals destaquen la irritabilitat i la inadequació en situacions socials.

La demència semàntica s'ha associat amb atròfia en les porcions ventral i lateral del lòbul temporal anterior, que es pot observar de manera bilateral, però sempre més prominent a l'hemisferi esquerre.





Imatges en MRI d'un pacient amb demència semàntica en les quals es pot apreciar l'atròfia al lòbul temporal anterior de l'hemisferi esquerre en un tall axial i en un altre de coronal.

Les mateixes regions mostren un hipofuncionalisme quan s'hi apliquen tècniques de neuroimatge funcional com l'SPECT.

Els criteris diagnòstics per a la variant semàntica de l'APP segons Gorno-Tempini i col·laboradors són els següents:

#### Diagnòstic clínic:

- Alteració de la denominació per confrontació visual.
- Alteració de la comprensió de paraules.
- Almenys tres de les característiques següents:
  - Alteració en el reconeixement d'objectes, particularment dels que són menys familiars.
  - Alèxia o agrafia molt lleus.
  - Repetició preservada.
  - Fluïdesa verbal preservada.

#### Diagnòstic confirmat per neuroimatge:

- Diagnòstic clínic de variant semàntica d'APP.
- La imatge ha de mostrar un dels resultats següents:
  - Atròfia temporal anterior predominant.
  - Hipoperfusió temporal anterior o hipometabolisme en SPECT o PET.

#### Diagnòstic amb patologia definitiva:

- Diagnòstic clínic de variant semàntica.
- Evidència histopatològica de patologia degenerativa específica (DFT-tau, DFT-TDP, MA, entre d'altres).

#### Referència bibliogràfica

M. L. Gorno-Tempini, A. E. Hillis, i S. Weintraub (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1-1.

- Presència d'una mutació genètica coneguda.

### **Variant logopènic**

La variant logopènic de l'afàsia progressiva primària s'ha descrit més recentment i es caracteritza fonamentalment per l'alteració en la capacitat d'evocar paraules, tant en el llenguatge espontani com en les tasques de denominació d'imatges. L'anòmia s'acompanya d'una alteració significativa en la capacitat de repetició de frases.

Com a conseqüència de la dificultat per a trobar les paraules, el llenguatge espontani es mostra lent, amb múltiples pauses a la recerca de la paraula que es vol dir, però sense que s'hi observi agramatisme i amb una articulació de les paraules intacta. Tampoc no es mostren aprosòdics. De vegades aquests pacients mostren parafàsies fonètiques en el llenguatge espontani i també en els intents de denominació. El dèficit en la denominació no és tan greu com en la variant semàntica, i els errors que cometem solen ser de tipus fonològic. La hipòtesi que es tracta d'una alteració de la memòria fonològica a curt termini explicaria el fet que la repetició de frases està alterada, mentre que la reproducció de paraules o frases curtes no presenta dificultats. Pel mateix motiu, mostren una alteració en la comprensió de frases llargues, més en relació amb la seva longitud que amb la seva complexitat gramatical.

De la mateixa manera que succeïa en les altres dues formes d'APP, els pacients mantenen aquestes alteracions almenys durant dos anys, abans que comencin a aparèixer altres alteracions cognitives, com el dèficit de memòria o alteracions de tipus visuoespacial, que, tot i així, es mostraran en menor grau que l'alteració en la denominació, que impedirà la comunicació verbal. Les dificultats per a trobar la paraula solen causar molta ansietat als pacients, que de vegades tendeixen a deprimir-se en les fases inicials, per la incapacitat per a la comunicació, encara que després s'acabin mostrant anosognòstics.

Les imatges típiques en l'MRI són la presència d'atròfia més marcada en la unió temporoparietal: l'escorça temporal posterior, el gir supramarginal i el gir angular.

Estudis histopatològics han mostrat que aquests pacients tendeixen a desenvolupar una malaltia d'Alzheimer, amb la qual cosa es podria entendre que l'APP en la seva variant logopènic n'és una forma d'inici atípica.

Els criteris diagnòstics per a la variant logopènic de l'APP segons Gorno-Tempini i col·laboradors són els següents:

#### **Diagnòstic clínic:**

- Alteració de l'evocació de paraules en el llenguatge espontani i en tasques de denominació.

- Repetició de frases alterada.
- Almenys tres de les característiques següents:
  - Errors fonològics en el llenguatge espontani.
  - Reconeixement d'objectes i comprensió de paraules preservada.
  - Fluïdesa verbal preservada, sense dificultat en la producció de la parla.
  - Absència d'agramatisme.

#### Diagnòstic confirmat per neuroimatge:

- Diagnòstic clínic de la variant logopènica d'APP.
- La imatge ha de mostrar almenys una de les característiques següents:
  - Atròfia perisilviana posterior esquerra o atròfia parietal en MRI.
  - Hipoperfusió o hipometabolisme predominant perisilvià posterior o parietal en l'SPECT o el PET.

#### Diagnòstic amb patologia definitiva:

- Diagnòstic clínic de variant logopènica d'APP.
- Un dels dos resultats següents:
  - Evidència histopatològica d'una patologia neurodegenerativa específica (EA, FTLT-tau, entre d'altres).
  - Presència d'una mutació genètica coneguda.

#### Referència bibliogràfica

M. L. Gorno-Tempini, A. E. Hillis, i S. Weintraub (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1-1.

Les tres formes d'APP comparteixen l'alteració del llenguatge com a forma d'inici i com a símptoma principal. L'exploració neuropsicològica resultarà especialment útil per a aïllar el dèficit específic del llenguatge i valorar l'estat de la resta de funcions cognitives. Especialment permetrà diferenciar el patró de dèficits i contribuir a classificar-lo en un dels tres subgrups d'APP. Els canvis en la neuroimatge estructural, si bé es poden observar primerencament amb tècniques específiques que permeten quantificar el volum del teixit cerebral en zones específiques, en la pràctica clínica habitual poden no ser evidents en la simple valoració del clínic, almenys en les fases inicials. En la taula següent es resumeixen les principals alteracions que s'observen en les tres formes d'APP, segons Gorno-Tempini.

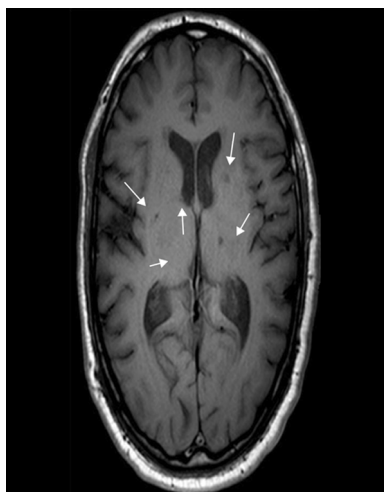
	APP no fluent	Demència semàntica	APP logopènica
Gramaticalitat	Alterada	Preservada	Preservada
Articulació	Alterada	Preservada	Preservada
Denominació	Preservada	Alteració greu amb errors semàntics	Alteració moderada amb errors fonètics
Repetició	Preservada	Preservada	Alterada amb errors fonètics

	<b>APP no fluent</b>	<b>Demència semàntica</b>	<b>APP logopènica</b>
<b>Comprensió de textos i frases</b>	Alterada amb relació a la complexitat gramatical	Preservada	Alterada amb relació a la longitud de la frase
<b>Comprensió de paraules</b>	Preservada	Alterada	Preservada
<b>Reconeixement d'objectes</b>	Preservat	Alterat	Preservat
<b>Lectura/ll-treig</b>	Preservats	Alterats amb substitucions ocasionals	Alterats amb errors fonètics

#### 4.4. La demència vascular

La demència vascular representa la tercera causa de demència després de la malaltia d'Alzheimer i de la demència amb cossos de Lewy, encara que alguns estudis la continuen situant en segon lloc. Representa entre un 10% i un 20% de tots els casos de demència.

Consisteix en l'alteració cognitiva que es produeix com a conseqüència de la presència de lesions vasculars cerebrals prou important per a produir incapacitat de sortir-se'n de manera autònoma en la vida diària i per a impossibilitar la persona per a la presa de decisions. Per a poder diagnosticar una demència vascular, el pacient ha de complir criteris de demència i a més presentar patologia vascular cerebral constatada amb tècniques de neuroimatge. La patologia vascular susceptible de provocar demència és variada i inclou multiinfarts subcorticals o corticals, hemorràgies o infarts amplis però estratègicament situats, entre d'altres.



MRI d'un pacient amb petits infarts isquèmics cerebrals subcorticals. L'acumulació de petits infarts pot comportar una deterioració cognitiva que impedeixi l'autonomia personal i s'arribi a considerar una demència.

Els factors de risc vascular (dislipèmia, hipertensió arterial, diabetis, etc.) poden conduir a l'aparició de patologia vascular cerebral i, com a conseqüència d'això, a patir una demència, encara que s'ha de diferenciar entre la deterioració cognitiva vascular i la demència vascular. La diferència entre ambdues rau en la manera com els dèficits afecten el rendiment en la vida diària.

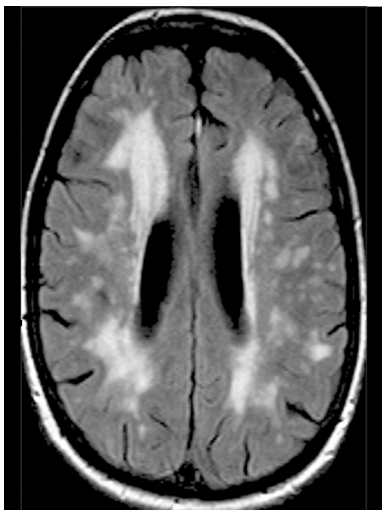
Els criteris diagnòstics NINDS-AIREN per a la demència vascular, àmpliament utilitzats en clínica i en recerca, especifiquen:

- Alteració de la memòria i en dos dominis més, suficient per a alterar la capacitat funcional de l'individu; aquesta alteració és atribuïble a dèficits cognitius i no a dèficits físics.
- Evidència de dany cerebrovascular reflectit per signes focals (per exemple, sensoriomotors) i lesions vasculares observades en tècniques de neuroimatge.

Encara que la majoria de les vegades la clínica permet diferenciar els moments que es corresponen amb els ictus, el dany cognitiu en la demència vascular pot cursar amb lesions cerebrals silents. Aquesta seria una forma més insidiosa, producte de la lesió en els petits vasos que s'observa en MRI, sobretot en persones de més de 65 anys. Un estudi longitudinal dut a terme a Rotterdam va demostrar que les persones amb petits infarts silents presentaven més deterioració cognitiva en els quatre anys següents, doblaven el risc de demència vascular i multiplicaven per cinc la possibilitat de patir un infart cerebral més important.

La demència vascular està associada directament amb l'edat, ja que com més gran és una persona, els factors de risc de patir alguna patologia vascular cerebral augmenten, però en alguns casos es pot observar en persones més joves, com en el CADASIL, una patologia genètica produïda per la mutació del gen Notch 3 en el cromosoma 19, que és una causa de demència vascular en adults més joves.

Es tracta d'una malaltia hereditària autosòmica dominant en la qual els pacients desenvolupen un procés d'afectació progressiva dels vasos petits, amb microinfarts. Entre els símptomes més importants destaquen la migranya, que sol començar en la tercera dècada, els infarts cerebrals petits, amb els dèficits cognitius corresponents fins a arribar a la demència, i la presència de símptomes psiquiàtrics, entre els quals destaca la depressió. Els símptomes motors i sensorials s'uneixen als cognitius, amb una evolució a brots. Amb cada infart cerebral, apareixen símptomes nous, i el pacient va perdent progressivament la capacitat de caminar. En l'MRI s'observa la presència de múltiples infarts lacunars, i també àrees d'hipòxia subcorticals. En alguns pacients (un 10% aproximadament), els dèficits es van produint sense arribar a identificar els infarts com a tals.



MRI d'una pacient de 47 anys afectada de CADASIL, amb una afectació cognitiva i motora greu. S'hi pot observar la lesió de la substància blanca que envolta el sistema ventricular.

#### 4.4.1. Característiques clíniques

Els dèficits i l'evolució dels pacients amb demència vascular poden ser variables, depenent de la causa de les lesions i sobretot de la seva localització. El dany resultant de les lesions vasculars pot destruir estructures corticosubcorticals o pot quedar confinat a la substància blanca i els ganglis basals, de manera que produeix dany en circuits específics i interromp connexions entre xarxes que permeten sustentar funcions cognitives i conductuals.

En general, es tracta d'una malaltia que comença de manera abrupta i segueix una evolució esglaonada, a diferència del que succeeix en altres demències corticals com l'MA. Els familiars refereixen períodes d'estabilització, seguits de pèrdues cognitives més marcades. S'hi observen alteracions neurològiques focals que afecten la sensibilitat o les habilitats motores, i l'exploració del neuròleg permet observar signes focals clars de disfunció cerebral. La memòria està alterada, i destaquen les alteracions en l'atenció i la memòria immediata, mentre que la memòria episòdica es manté més preservada que en l'MA.

Els dèficits en l'evocació espontània i les alteracions en les funcions executives afecten la memòria de manera determinant, de manera que els pacients solen millorar molt quan se'ls proporcionen pistes de reconeixement en les proves de memòria. Una altra característica d'aquest tipus de demència és l'alentiment en la velocitat de processament de la informació. El dèficit en la resta de funcions cognitives corticals és variable i depèn de la localització de les lesions, de manera que poden presentar apràxia, alteracions del llenguatge i també alteracions perceptives.

Són molt freqüents els símptomes depressius, en part com a conseqüència dels desequilibris en els neurotransmissors que es produeixen després de les lesions, en part perquè aquests pacients preserven la consciència de dèficit, almenys mentre no presenten una deterioració gaire greu. També se solen mostrar apà-

tics, sense iniciativa, i sovint els familiars solen confondre aquests símptomes amb tristesa o depressió. Altres vegades presenten labilitat emocional, amb tendència al plor fàcil davant escenes emotives, o, de vegades, fins i tot davant determinats estímuls que no tenen un caràcter emotiu particular.

La deterioració cognitiva en els pacients amb demència vascular s'acompanya d'una afectació motora progressiva. Presenten dificultats en la pronunciació, amb una disàrtria cada vegada més marcada i un dèficit motor progressiu que els acabarà incapacitant per a la deambulació.

En la demència vascular podem trobar tant símptomes corticals com subcorticals, depenent de la causa i la localització de les lesions que la produeixen. Els dèficits cognitius cursen amb alentiment en el processament de la informació i amb alteracions motores i sensorials, a més d'altres alteracions cognitives i psiquiàtriques, entre les quals destaquen la depressió i l'apatia.

La demència vascular, a diferència dels altres tipus de demència, és susceptible de tractament, encara que entenguem per *tractament* la intervenció sobre els factors de risc vascular que acaben produint la demència. En aquest sentit, resulta especialment interessant la detecció primerenca de la malaltia, per a tractar d'intervenir en la seva evolució.

#### **4.5. La demència subcortical**

El concepte *demència subcortical* es refereix al conjunt d'alteracions cognitives i conductuals que es produeixen com a conseqüència del dany en les estructures subcorticals que afecten tant la substància blanca com els nuclis de la base. Albert i col·laboradors el 1974 i Folstein el 1975 van introduir el terme per referir-se a les alteracions cognitives que presentaven els pacients amb paràlisi supranuclear progressiva i amb malaltia de Huntington, respectivament. Ambdues són malalties que cursen amb afectació d'estructures subcorticals i van servir com a model per a explicar el conjunt de dèficits que caracteritza aquests pacients. El denominat *patró subcortical*, present en la malaltia de Parkinson, en l'esclerosi múltiple o en la patologia vascular subcortical, per exemple, es diferencia de les demències amb el denominat *patró cortical* en les característiques generals dels dèficits cognitius que s'observen.

La demència subcortical es caracteritza per una alteració en el record espontani a llarg termini, però amb una codificació preservada, motiu pel qual milloren amb pistes i rendeixen bé en tasques de reconeixement. Les funcions executives estan alterades, de manera que reflecteixen la interrupció dels circuits frontosubcorticals i dels circuits subcorticals que connecten les regions posteriors amb l'escorça frontal. Destaquen l'alteració en la capacitat de planificació, la formulació d'hipòtesis i objectius, l'organització, la seqüenciació

d'activitats, l'abstracció i la conceptualització. L'atenció focalitzada i l'atenció sostinguda també estan alterades, i també la capacitat d'autodirigir la conducta cap a la consecució d'un objectiu, o la capacitat de canviar d'una tasca o d'un esquema mental a un altre.

L'afectació de la substància blanca i d'algunes estructures basals produirà alentiment psicomotor: bradicinèsia i bradipsíquia, en algunes patologies més marcat que en d'altres. Aquestes alteracions s'observen en absència d'alteracions pròpies de l'afectació cortical, com ara afàsia, agnòsia o apràxia.

L'exploració neurològica sol mostrar signes menors de focalitat neurològica, a causa de la disfunció dels nuclis basals o de l'afectació de vies subcorticals motores. Les característiques clíniques inclouen alteracions de la marxa, freqüència urinària o incontinència. Alguns pacients mostren disàrtria o disfàgia, o mostren signes extrapiramidals suggestius de parkinsonisme. Les lesions en el tracte piramidal de la càpsula interna pot provocar paràlisi pseudobulbar, signe característic de la paràlisi supranuclear progressiva.

La demència subcortical també cursa amb alteracions conductuals, entre les quals destaquen l'apatia i la falta d'iniciativa, però de vegades també la irritabilitat o altres signes de desinhibició frontal secundaris a l'afectació dels circuits orbitosubcorticals. Els dèficits poden ser variats en funció de les àrees o dels nuclis més afectats. En la malaltia de Huntington, la disfunció en el nucli caudat produeix irritabilitat i impulsivitat; en la malaltia de Parkinson predomina la depressió, i en la demència vascular subcortical solen predominar l'apatia i la simptomatologia depressiva.

Les principals demències subcorticals són:

- Malaltia de Parkinson.
- Paràlisi supranuclear progressiva.
- Malaltia vascular subcortical.
- Degeneració estrionígrica.
- Síndrome de Shy-Drager.
- Degeneració espinocerebel·losa.
- Calcificació idiopàtica dels ganglis basals.
- Malaltia de Huntington.
- Neuroacantocitosi.
- Malaltia de Hallevorden-Spatz.
- Gliosi progressiva subcortical.

Encara que la deterioració en l'afectació subcortical inclou les malalties que afecten estructures o circuits subcorticals, el terme *demència subcortical* ha estat àmpliament debatut i en l'actualitat es tendeix a utilitzar el terme *fronto-*



*subcortical* per tal de caracteritzar el patró de deterioració d'aquestes malalties, que, en definitiva, presenta la majoria dels dèficits com a conseqüència de la desconexió frontosubcortical.

#### 4.6. Demències priòniques

Les demències priòniques o encefalopaties espongiformes constitueixen un grup de malalties neurodegeneratives que es produeixen com a conseqüència d'anomalies en la proteïna priònica cel·lular. Totes són letals i d'evolució ràpida. Afortunadament, són malalties rares, que afecten aproximadament una persona per cada milió d'habitants, i algunes, ja han desaparegut.

Les demències priòniques són constituïdes per la malaltia de Creutzfeldt-Jakob, l'insomni fatal familiar, la síndrome de Gerstman-Sträussler-Scheinker i el *kuru*.

La malaltia de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) és la més freqüent i es pot presentar de manera esporàdica, de manera hereditària o per contagi directe a partir de material infectat utilitzat en intervencions quirúrgiques com trasplantaments de còrnia o altres intervencions cerebrals. El 1996, es va descriure a Anglaterra una variant nova de l'MCJ, coneguda com la *variant de les vaques boges*, que s'associa al consum de carn d'animals contaminats.

L'MCJ cursa amb una demència cortical ràpidament progressiva, amb un màxim de dos anys de vida després del diagnòstic. El procés de deterioració cognitiva és ràpid i s'acompanya d'alteracions neurològiques característiques com la presència de mioclònies, parkinsonisme, atàxia o piramidalisme. És freqüent la presència d'al·lucinacions i idees delirants. En el 80% dels casos el diagnòstic es basa en la presència de la proteïna 14-3-3 en el líquid cefaloraquídi, encara que el diagnòstic definitiu solament és histològic.

L'insomni familiar fatal és un trastorn que s'hereta d'una manera autosòmica dominant i que s'associa al codó 178 del gen PRNP (gen de la proteïna priònica), encara que se n'han descrit alguns casos esporàdics. Presenten una alteració que afecta sobretot el tàlem i el sistema reticular, a més de la capacitat per a adormir-se. Les fases habituals del somni es veuen reduïdes a tan sols dues etapes: no-REM i REM, amb la consegüent falta de descans i els efectes secundaris sobre el sistema autonòmic. Cursen amb nombrosos episodis confusionals i una deterioració cognitiva subcortical d'evolució ràpida.

La malaltia de Gerstman-Sträusser-Scheinker també és una malaltia hereditària que solament es dona en unes poques famílies. La seva herència és autosòmica dominant i es produeix per una mutació del codó 102 del gen PRNP. Es caracteritza per la presència d'atàxia cerebel·losa i de signes pseudobulbars. És una demència més tardana que les anteriors. La vida mitjana és més llarga, amb una supervivència de fins a tres anys.

El *kuru* és una malaltia que es va descriure el 1957 a Papua Nova Guinea i que es produïa com a conseqüència de les pràctiques de canibalisme que s'hi duïen a terme i que en l'actualitat estan abolides. És una malaltia altament contagiosa, més freqüent en les dones i en els nens, i el curs de la qual evoluciona cap a una demència ràpida i cap a una evolució aproximada d'un any de durada.

## Bibliografia

- Albert, M. (2008). Neuropsychology of Alzheimer's disease. *Handb. Clin. Neurol.*, 88, 511-525.
- Ames, D. i Burns, A. (2000). *Dementia*. Nova York: Arnold.
- Arnaiz, E. i Almkvist, O. (2003). Neuropsychological features of mild cognitive impairment and preclinical Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplementum*, 179, 34-41.
- Banks, S. J. i Weintraub, S. (2008). Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 21(2), 133-141.
- Bondi, M. W., Jak, A. J., Delano-Wood, L., Jacobson, M. W., Delis, D. C., i Salmon, D. P. (2008). Neuropsychological contributions to the early identification of Alzheimer's disease. *Neuropsychol. Rev.*, 18(1), 73-90.
- Bowler, J. V. (2005). Vascular cognitive impairment. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76, supl. 5, v35-44.
- Bozoki, A. C. i Farooq, M. U. (2009). Frontotemporal lobar degeneration insights from neuropsychology and neuroimaging. *Int. Rev. Neurobiol.*, 84, 185-213.
- Brown, K. i Mastrianni, J. A. (2010). The prion diseases. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 23(4), 277-298.
- Ferrer, I. (2010). Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J. Neurol. Sci.*, 15(1-2), 139-149.
- Gauthier, S., Scheltens, P., i Cummings, J. L. (2004). *Alzheimer's disease and Related Disorders*. Nova York: Taylor & Francis group.
- Gold, G. (2009). Dementia with Lewy bodies: Clinical diagnosis and therapeutic approach. A P. Giannakopoulos i P. R. Hof. *Dementia in Clinical Practice*. Basilea: Krager.
- Goldberg, T. H. i Griffith, J. P. (2001). Can Alzheimer's or vascular dementia be prevented with control of vascular risk factors? *W. V. Med. J.*, 107(3), 20-25.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., i Weintraub, S. (2011). Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*, 76, 1-1.
- Greenberg, D. L., Ogar, J. M., Viskontas, I. V., Gorno Tempini, M. L., Miller, B., i Knowlton, B. J. (2011). Multimodal cuing of autobiographical memory in semantic dementia. *Neuropsychology*, 25(1), 98-104.
- Harciarek, M. i Kertesz, A. (2011). Primary progressive aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychol. Rev.*, 21(3), 271-287.
- Hervé, D. i Chabriat, H. (2010). Cadasil. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 23(4), 269-276.
- Kipps, C. M., Knibb, J. A., Patterson, K., i Hodges, J. R. (2008). Neuropsychology of frontotemporal dementia. *Handb. Clin. Neurol.*, 88, 527-548.
- Knopman, D. S. (2007). Cerebrovascular disease and dementia. *Br. J. Radiol.*, 80(2), S121-127.
- Libon, D. J., Xie, S. X., Wang, X., Massimo, L., Moore, P., Vesely, L., Khan, A., Chatterjee, A., Coslett, H. B., Hurtig, H. I., Liang, T. W., i Grossman, M. (2009). Neuropsychological decline in frontotemporal lobar degeneration: a longitudinal study. *Neuropsychology*, 23(3), 337-346.
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., Perry, E. K., Dickson, D. W., Hansen, L. A., Salmon, D. P., Lowe, J., Mirra, S. S., Byrne, E. J., Lennox, G., Quinn, N. P., Edwardson, J. A., Ince, P. G., Bergeron, C., Burns, A., Miller, B. L., Lovestone, S., Collerton, D., Jansen, E. N., Ballard, C., Vos, R. A. de, Wilcock, G. K., Jellinger, K. A., i Perry, R. H. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*, 47(5), 1113-1124.
- Mesulam, M. (2001). Primary progressive aphasia. *Annals of Neurology*, 49(4), 425-432.
- Mesulam, M. (1982). Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann. Neurol.*, 11, 592-598.

- Pantoni, L. i Gorelick, P. (2011). Advances in vascular cognitive impairment. *Stroke*, 42(2), 291-293.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J. Intern. Med.*, 256, 183-194.
- Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *N. Engl. J. Med.*, 256, 183-194.
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., i Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch. Neurol.*, 56, 303-308.
- Rohrer, J. D., Lashley, T., Schott, J. M., Warren, J. E., Mead, S., Isaacs, A. M., Beck, J., Hardy, J., Silva, R. de, Warrington, E., Troakes, C., Al-Sarraj, S., King, A., Borroni, B., Clarkson, M. J., Ourselin, S., Holton, J. L., Fox, N. C., Revesz, T., Rossor, M. N., i Warren, J. D. (2011). Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*, 134(9), 2565-2581.
- Sharma, S., Mukherjee, M., Kedage, V., Muttigi, M. S., Rao, A., i Rao, S. (2009). Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease-a Review. *Int. J. Neurosci.*, 119(11), 1981-1994.
- Vermeer, S. E., Heijer, T. den, Koudstaal, P. J. et al. (2003). Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*, 34, 392-396.
- Wittenberg, D., Possin, K. L., Rascovsky, K., Rankin, K. P., Miller, B. L., i Kramer, J. H. (2008). The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychol. Rev.*, 18(1), 91-102.