

11201

2
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

NEUROPATIA AXONAL GIGANTE.
INFORME DEL PRIMER CASO DESCRITO EN MEXICO.

TESIS DE POSGRADO

Para obtener el titulo de especialista en

ANATOMIA PATOLOGICA

presenta

DR. VICTOR JAVIER BLANK GARCIA.

MEXICO, D.F.

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

ANTECEDENTES	pág. 2
OBJETIVOS	pág. 4
MATERIAL Y METODOS	pág. 4
HALLAZGOS NEUROPATOLOGICOS	pág. 7
DISCUSION	pág. 11
DISCUSION GENETICA	pág. 16
RELACION DE FIGURAS	pág. 18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	pág. 28

NEUROPATIA AXONAL GIGANTE.
INFORME DEL PRIMER CASO DESCRITO EN MEXICO.

ANTECEDENTES.

En 1972 los doctores Berg, Rosenberg y Asbury describieron una peculiar polineuropatía progresiva sensorial y motora en una paciente de 6 años de edad con debilidad muscular progresiva, arreflexia e incapacidad para percibir sensaciones. La denominaron neuropatía axonal gigante debido a la distensión axonal producida por el acúmulo de neurofilamentos en el nervio crural. Otras características de ésta paciente fueron el ensortijamiento del cabello y la abducción de las piernas (1,2).

Posteriormente han aparecido en la literatura, aproximadamente 20 informes de éste mismo padecimiento (3,4,5), cuya característica morfológica es la distensión axonal por el acúmulo de neurofilamentos. Sin embargo, existen variaciones en cuanto a la presentación clínica de las otras alteraciones mencionadas en la descripción original. (3,4,5,6,7).

Se ha postulado que ésta enfermedad se transmite con patrón hereditario autosómico recesivo (5,8), no obstante, las

publicaciones al respecto son escasas; están limitadas a la descripción de un caso familiar, documentado por el estudio histopatológico de dos hermanas (9), el informe de una niña japonesa afectada, proveniente de una familia con antecedentes de consanguinidad y varios miembros de la familia con el peculiar aspecto ensortijado del cabello, sin otra manifestación de la enfermedad (7) y otra publicación que describe la afección en dos hermanos.

Algunos artículos mencionan la evidencia clínica (7) o electroencefalográfica (10) de afección del sistema nervioso central, empero, los informes referentes a la descripción posmortem de dichas alteraciones son escasos: dos de éstos son resúmenes (5,9), otro es un caso congénito (11) y el último describe los hallazgos neuropatológicos en un paciente de 18 años de edad (3).

Debido a la escasez de informes en la literatura mundial concernientes al aspecto genético y los hallazgos posmortem de las alteraciones en el sistema nervioso central, es importante mencionar dichas anomalías en el único caso familiar documentado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez y mostrar los resultados obtenidos con el estudio realizado en el nervio periférico de un hermano del caso índice.

OBJETIVOS.

Dar a conocer los resultados del estudio clínico e histopatológico en un paciente que cursó con afección del sistema nervioso central y periférico, similar a un caso informado en la literatura mundial y señalar el aspecto genético de la enfermedad.

MATERIAL Y METODOS.

El paciente (propósitus), escolar de 5 años 9 meses (figura 1), originario de Tototlán Jalisco, fue ingresado al Hospital Infantil de México Federico Gómez, por dificultad para la marcha. Tenía antecedentes de consanguinidad de los padres, un hermano mayor con un padecimiento similar y dos tios maternos con alteraciones en la marcha e invalidez (véase pedigree en la figura 2). Los antecedentes referentes a la gestación, parto y desarrollo psicomotor fueron normales. Caminó sin ayuda a los 13 meses de edad.

A los dos años y seis meses de edad inició con alteraciones en la deambulación caracterizados por marcha atáxica, tendencia a caminar con la punta del pie derecho con deslizamiento alterno,

de compás amplio, razón por la que se le colocó zapato ortopédico. Esta alteración fue progresiva y ocasionaba caídas frecuentes, asimismo presentaba fatiga fácil y disminución en la fuerza de las extremidades inferiores. Un año después cursó con vómitos repetitivos que requirieron internamiento hospitalario en varias ocasiones. En el examen físico estaba conciente y orientado, con un coeficiente intelectual de 95 (normal), peso 15.8 K y talla de 102 cm., tenía el cabello ensortijado, reflejo nauseoso intenso, hipotrofia de las cuatro extremidades, más acentuado en las inferiores, con asimetría de las cinturas pélvica y escapular, y asimetría de los pliegues glúteo y poplíteo, así como acortamiento del miembro pélvico derecho y disminución de un centímetro en su circunferencia con relación al miembro del lado izquierdo. También mostraba hipotrofia de las eminencias tenar e hipotenar, marcha torpe, tono y fuerza muscular disminuidos de predominio distal con acentuamiento en las extremidades inferiores, atrofia peroneal bilateral, dismetría, adiadococinesia, ataxia, disminución de los reflejos osteotendinosos y en la sensibilidad para percibir posición. La sensibilidad a la vibración era normal. Los siguientes exámenes de laboratorio fueron interpretados como normales: biometría hemática con diferencial, química

sanguínea, electrolitos séricos y urinarios, exámen general de orina, electrolitos en sudor, tiempo de protrombina, transaminasa glutámico oxalacética y pirúvica, aldolasa, creatininfosfocinasa, fosfatasa alcalina, proteínas séricas, ceruloplasmina, determinación de cobre, líquido cefalorraquídeo, inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo, transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica en líquido cefalorraquídeo, anticuerpos contra sarampión, cariotipo, electrocardiograma, screening metabólico en orina y biopsia del cabello.

La electroencefalografía era anormal: mostraba focos de punta y ondas lentas de alto voltaje en la región temporal derecha. La electromiografía y el estudio de conducción nerviosa mostraron datos de lesión de neurona motora inferior con predominio en las extremidades inferiores; no tenía evidencia de enfermedad muscular primaria y se sospechó en una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso. El estudio de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral fue interpretado como sugestivo de desmielinización en ambas vías auditivas. La audición bilateral era normal. La electroforesis de proteínas en el líquido cefalorraquídeo mostró discreto aumento de la fracción beta globulina (20% / 14.5%). La biopsia muscular

reveló atrofia neurogénica.

Fue dado de alta e ingresó 42 días después con vómitos incoercibles, irritabilidad, agitación psicomotriz, deterioro progresivo de la conciencia, oliguria y deshidratación. Tenía además hipertensión arterial (160/130 mmHg), periodos de apnea y presentó paro respiratorio reversible, permaneció en coma profundo durante 60 horas antes del fallecimiento. Se practicó el estudio posmortem.

HALLAZGOS NEUROPATOLÓGICOS.

Durante el primer ingreso del paciente índice, uno de sus hermanos mayores (figura 1) estuvo internado en el hospital para estudio de dificultad en la deambulaci6n; debido a la similitud de su padecimiento y a sus condiciones físicas más favorables le realizaron biopsias de nervios crural y safeno externo; ambas muestras fueron procesadas para microscopías de luz y electrónica.

Los cortes de nervio periférico incluidos en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina mostraron dilataciones axonales segmentarias, hialinas y discretamente granulares que midieron hasta 25 micras de diámetro, se tiñeron de azul pálido con la

tinción de luxol fast blue y fueron negativas para las tinciones de PAS, con y sin digestión con diastasa, rojo oleoso y cresil violeta (figura 3). En el microscopio electrónico se observaron dilataciones axonales ocupadas por neurofilamentos y rodeadas por vainas de mielina adelgazadas focalmente (figura 4). De ésta manera fue documentado el diagnóstico de neuropatía axonal gigante.

El estudio posmortem completo realizado en el caso índice mostró peso encefálico de 1400 gr. contra un esperado de 1150 gr. El aspecto exterior del encéfalo era anormal; tenía paquigirias a nivel de la porción basal del lóbulo temporal izquierdo, el quiasma óptico hipoplásico se insertaba en el tallo cerebral a nivel del mesencéfalo superior y no se identificaron los tractos ópticos hacia su sinapsis. El cuerpo geniculado lateral era hipoplásico. El III par craneal emergía a nivel del puente superior, las pirámides y olivas bulbares eran hipoplásicas. Los cortes coronales de los hemisferios cerebrales mostraron múltiples displasias corticales con variaciones en la forma y tamaño de las circunvoluciones y profundidad de los surcos; había ectopias grises en los lóbulos prefrontales. El cuerpo calloso y la comisura blanca anterior estaban presentes. La cápsula interna derecha tenía aspecto

compacto, sin estriaciones. El núcleo amigdalino izquierdo era hipoplásico y el derecho displásico. Había áreas de encefalomalacia en la sustancia blanca y núcleos grises basales; las radiaciones ópticas derechas eran hipoplásicas y la corteza visual mostraba lisencefalia. Había hipoplasia de la línea de Genari con zonas de encefalomalacia. Los cuernos occipitales se prolongaban hacia la porción posterior o caudal y había nodulaciones subependimarias. Los cuernos frontales y temporales eran normales así como el hipocampo y las columnas del fórnix. Los cuerpos mamilares y la placa cuadrigémina eran hipoplásicos, los primeros situados a nivel de la fosita interpeduncular, no se identificaron los núcleos rojos. El acueducto de Silvio, en forma de ranura, estaba situado en posición más ventral de lo habitual. Los pedúnculos cerebrales eran hipoplásicos con acentuamiento de lado derecho. El mesencefalo y el puente mostraban encefalomalacia más acentuada a nivel del piso del cuarto ventrículo; no se identificaron los núcleos pontinos y sus fibras corrían en direcciones aberrantes. Los pedúnculos cerebelosos mostraron elongación en sentido anteroposterior y el cuarto ventrículo tenía forma de ranura. Las pirámides y las olivas eran hipoplásicas, el vermix y el núcleo dentado eran hipoplásicos y displásicos con zonas

de encefalomalacia. El tamaño de las folias cerebelosas era irregular, con paquigirias. La médula espinal era hipoplásica y tenía indentaciones de la vía córticoespinal.

Los cortes histológicos del sistema nervioso incluidos en parafina y teñidos con hematoxilina y eosina mostraron escasas dilataciones axonales segmentarias en la corteza cerebral y núcleos grises basales. Había abundantes dilataciones axonales en la capa granular interna del cerebelo (figura 5) y cordones anteriores, laterales y posteriores de la médula espinal (figura 6). Asimismo se observó hiperplasia de los astrocitos con numerosas fibras de Rosenthal en la superficie subcortical, región subependimaria y sustancia blanca de encéfalo, cerebelo y médula espinal con disposición predominantemente perivascular (figuras 7,8). En la corteza cerebral y núcleos grises basales también se observaron fibras de Rosenthal en menor cantidad. Estas fibras, aunque destacaban con la tinción de hematoxilina y eosina, mostraron mayor afinidad tintorial para las tinciones con hematoxilina ácida fosfotúngstica, Sevier y tricrómico de Masson. También se identificaron zonas de desmielinización en correspondencia con las áreas en donde había mayor cantidad de fibras de Rosenthal, y evidenciado con la tinción de luxol fast blue. Las neuronas mostraban diversos grados degenerativos

hipóxicos caracterizados por la retracción y acidofilia citoplásmica con picnosis nuclear y neuronofagia por microglia, siendo éstos cambios más aparentes a nivel de la corteza cerebral, núcleos grises basales y células de Purkinje del cerebelo. En las fibras nerviosas viscerales y plexos nerviosos intestinales se observaron distensiones de los cuerpos y axones en las células nerviosas (figuras 9,10).

DISCUSION.

Los hallazgos neuropatológicos en nuestro paciente son muy similares a los descritos por Thomas y cols. en 1947 (3), quienes describieron un paciente caucásico de 18 años de edad con cabello ensortijado que inició a la edad de 4 años con alteraciones en la marcha. El estudio histopatológico realizado al encéfalo y médula espinal mostró numerosas fibras de Rosenthal con afección grave de los tractos corticoespinales, pedúnculos cerebelosos medios, columnas posteriores y degeneración oligocerebelosa asociada con la distensión axonal por acúmulo de neurofilamentos en los nervios periféricos. Sin embargo, los autores citados sugieren la afección de los nervios autonómicos periféricos, ante la evidencia clínica de

disfunción en la motilidad visceral en virtud de que no realizaron el estudio histopatológico de las vísceras torácicas y abdominales.

La proliferación de astrocitos asociada a las numerosas fibras de Rosenthal son hallazgos similares a los descritos por Jones (9) y Pfeiffer (5), aunque estuvieron ausentes en el caso congénito descrito por Kinney (11).

La abundancia de las fibras de Rosenthal recuerdan a la enfermedad de Alexander (leucodistrofia fibrinoide), pero ésta no se asocia con el acúmulo de neurofilamentos y su presentación clínica es diferente (13).

Las fibras de Rosenthal están formadas por filamentos intermedios con peso de 19 kilodaltons (12), no reaccionan a los anticuerpos específicos contra albúmina, globulina, fibrinógeno, queratina, proteína S-100 y proteína Ácida glial fibrilar (12,13), y su acúmulo está frecuentemente asociado a la enfermedad de Alexander, siringomielia, tumores cerebrales (espongioblastoma, craneofaringioma, hemangioblastoma, ependimoma y astrocitoma quístico cerebeloso), gliosis y condiciones degenerativas (12).

Se ha demostrado que los astrocitos colaboran en la migración neuronal desde la matriz germinativa periventricular a las

cortezas cerebral y cerebelosa (13). Las uniones entre los astrocitos y los cuerpos o prolongaciones celulares de los oligodendrocitos (Massa y Mugnaini, 1982 ; ver referencia 13), proveen un medio de cooperación que facilita la transferencia de iones y moléculas (Goodenough, 1980 ; ver referencia 13). Funcionalmente, ésta interacción puede ser un requisito indispensable para la adquisición y mantenimiento de la capa de mielina. Los estudios experimentales en animales muestran que la destrucción de los astrocitos ocasiona la incapacidad de los oligodendrocitos para mielinizar axones (Blakemore, 1981; ver referencia 13). Estos estudios podrían explicar las zonas de desmielinización más notorias en las áreas en donde el acúmulo de fibras de Rosenthal era más evidente, asimismo, las ectopias grises podrían explicarse por la falla en la migración neuronal producidas por el mismo mecanismo. Estos mismos hallazgos se han demostrado en la enfermedad de Alexander (13). Los neurofilamentos acumulados en la neuropatía axonal gigante están compuestos por proteínas de 12.5 ± 1.2 nm de diámetro, separación entre ellos de 12 a 30 nm (14) y peso molecular de 68 000, 160 000 y 210 000 daltons (8,14), y su composición química es similar a la de sujetos normales. son birrefringentes bajo la luz polarizada, reaccionan con

vimentina, y su acumulación no tiene relación con la distribución de microtúbulos, actina o tubulina (15).

Algunos artículos señalan que los acúmulos de filamentos intermedios no solamente ocurren en las neuronas de los pacientes afectados de neuropatía axonal gigante, sino que también se presentan en las células de Schwann, células endoteliales y fibroblastos (4,5,15,16), sin embargo, éstos hallazgos no fueron observados en nuestro paciente. Probablemente la neuropatía axonal gigante no resulta de un defecto genético único que altere solamente la estructura de los neurofilamentos; es posible que éste defecto genético afecte la manera en la que los filamentos intermedios interactúan para producir una matriz organizada del citoesqueleto, cualquiera que sea el tipo celular. En el estudio hecho por Donaghy y cols. (14) en un paciente afectado por ésta enfermedad, se observó que el diámetro de los neurofilamentos era de 12.5 ± 1.2 nm de y la separación entre ellos de 12 a 30 nm, medidas diferentes que las obtenidas en sus controles: 10.1 ± 1.2 nm de diámetro y 24 a 60 nm de separación. Los autores citados postulan que una anomalía en los mecanismos de fosforilación de los neurofilamentos, o más específicamente, en la subunidad polipeptídica de 210 000 Kd,

puede ser la responsable de ésta disminución en la separación de los neurofilamentos. La proteincinasa encargada de la fosforilación de ésta subunidad también fosforila la vimentina y la proteína ácida glial fibrilar (14). Un defecto de ésta proteincinasa podría explicar los acúmulos anormales de filamentos intermedios tanto en las células nerviosas como en las otras células de origen mesenquimatoso.

También se han postulado otras hipótesis para explicar la causa del acúmulo axonal de neurofilamentos; Manetti y cols. (17) sugieren que puede resultar de una asociación defectuosa entre el citoesqueleto y la membrana plasmática. Pena y cols. (15) postulan un defecto del control proteico en la organización estructural. Ionasescu y cols. (8) mencionan el incremento en la producción o la disminución en la eliminación de neurofilamentos debido probablemente a una proteasa defectuosa. Spencer y cols. (ver referencia 8) señalan el transporte axonal lento como causa del acúmulo de neurofilamentos.

Existen numerosas alteraciones, casi todas ellas tóxicas, que producen distensión axonal por el acúmulo de neurofilamentos; en la literatura existen un gran número de informes que señalan la agregación de filamentos intermedios en los axones inducidos por diversos compuestos químicos que incluyen

iminodipropionitrilo (1,18), inhibidores del huso mitótico (1), aluminio (1,13), acrilamida (1,3), 2,5 hexanediona (3,5), n-hexano y metil n-butilcetona (5,21), vinblastina y podofilotoxina (13), vincristina (19) y taxol (20).

Asimismo existen otras enfermedades no tóxicas que manifiestan estas características como la distrofia neuroaxonal infantil (1,5), esclerosis lateral amiotrófica (18) y atrofia muscular peroneal (21).

Al heterogéneo grupo de enfermedades que se caracterizan por el acúmulo de neurofilamentos en los cuerpos y axones neuronales se le ha denominado genéricamente como "enfermedades neurofibrilares" (18) y debido a sus características, enriquece la lista (cada día más numerosa) de enfermedades del citoesqueleto (18,22).

DISCUSION GENETICA.

Se ha mencionado que la neuropatía axonal gigante tiene un patrón hereditario autosómico recesivo (5,8). En nuestro paciente (véase pedigree en la figura 2) existe el antecedente de consanguinidad en los padres, dos tíos maternos con problemas en la deambulación y un hermano mayor con

alteraciones en la marcha, en menor grado. La afección horizontal entre hermanos y la ausencia de sintomatología en los padres y abuelos, hace suponer que la alteración se transmite con patrón autosómico recesivo; asimismo, la sintomatología más leve que presentaba el hermano permite asegurar que el gen responsable de ésta alteración tiene expresividad variable (23).

El cariotipo realizado en el paciente índice y su hermano mayor, también afectado, fueron normales.

RELACION DE FIGURAS.



FIGURA 1: Muestra a los dos hermanos afectados. A la izquierda está el propósitos y a su derecha el hermano de 8 años de edad en quien se realizó el diagnóstico por medio de la biopsia de nervio periférico.

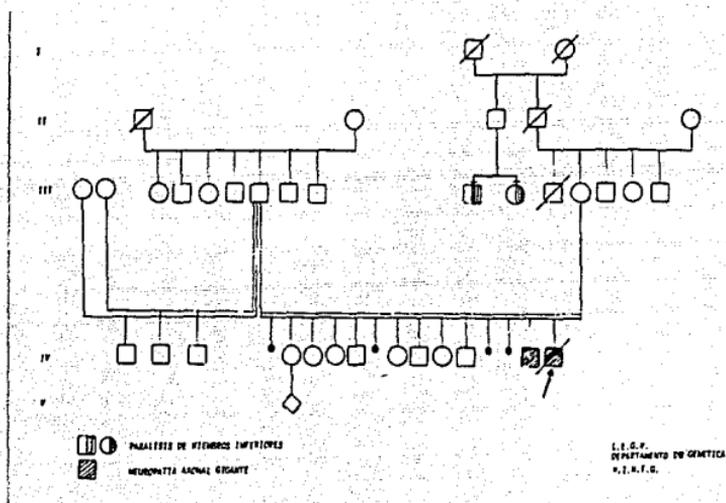


FIGURA 2: Pedigree de la familia afectada. Nótese al propósito, el hermano de éste, y los tíos maternos (de ambos sexos) con parálisis de las extremidades inferiores.

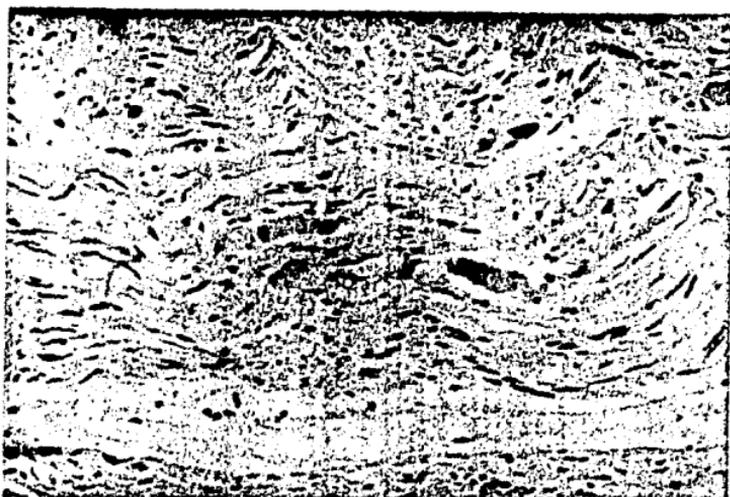


FIGURA 3: Corte histológico de la biopsia del nervio periférico en el hermano del caso índice, también afectado. Se observan las distensiones axonales segmentarias, hialinas y discretamente granulares que miden hasta 25 micras de diámetro. Hematoxilina y eosina x400.



FIGURA 4: Fotomicrografía electrónica de la biopsia del nervio periférico del hermano del propositus. Esta muestra dos axones, uno de ellos distendido por el acúmulo de neurofilamentos intracitoplásmico que rechaza los organitos a la periferia y está rodeado por una capa de mielina adelgazada. Compárese con el axón adyacente de aspecto normal. Amplificación $\times 15\ 000$.

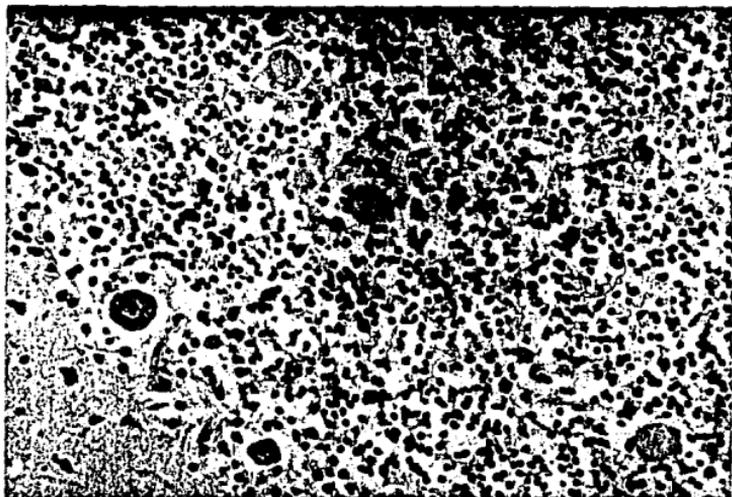


FIGURA 5: Corte histológico del cerebelo que ilustra la afeción de la capa granular interna con algunos axones distendidos entre neuronas de apariencia normal. Hematoxilina y eosina x400.

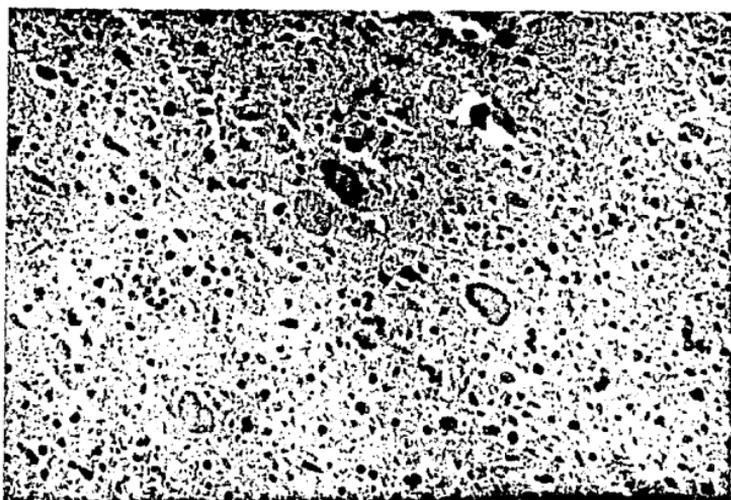


FIGURA 6: Corte histológico de la médula espinal que muestra la afección característica en los axones de los cordones posteriores. Hematoxilina y eosina x400.

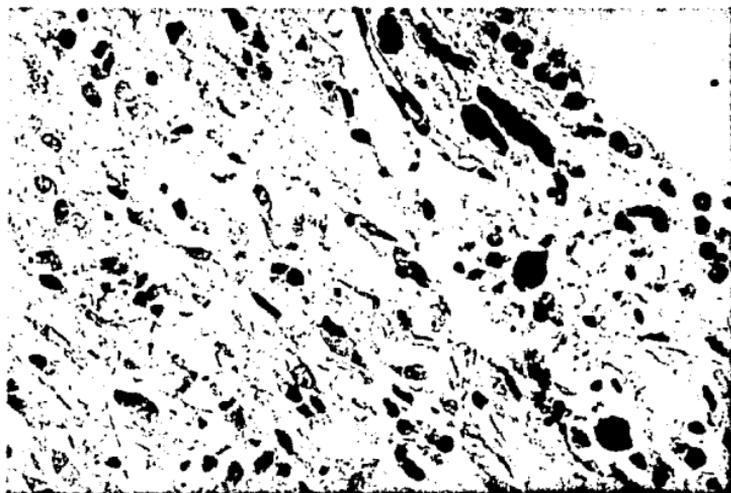


FIGURA 7: Corte histológico de la región subependimaria del
encefalo; subyacente al revestimiento ependimario se
identifican los astrocitos hiperplásicos con abundantes fibras
de Rosenthal de apariencia densamente granular. Hematoxilina y
eosina x400.

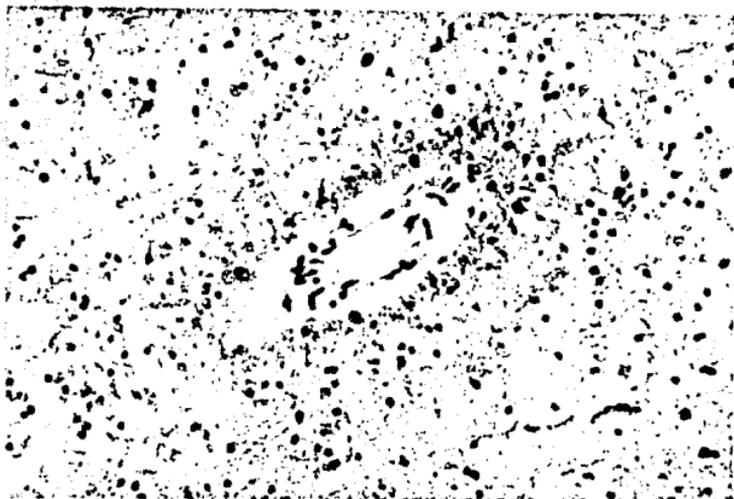


FIGURA 8: Corte histológico del encéfalo que ilustra la disposición predominantemente perivascular de las fibras de Rosenthal. Hematoxilina y eosina x400.

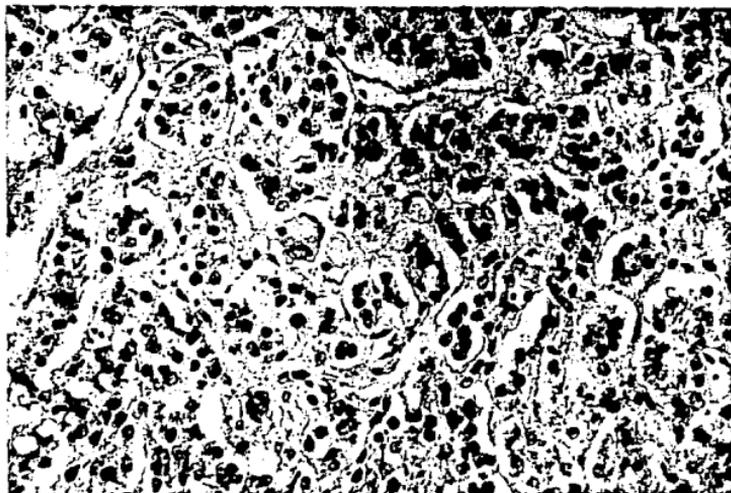


FIGURA 9: Corte histológico de la médula suprarrenal con la afección característica en los cuerpos de las células nerviosas. Hematoxilina y eosina $\times 400$.

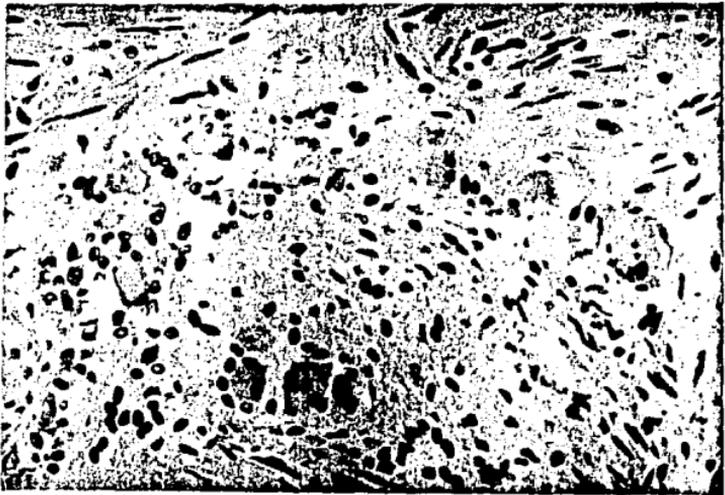


FIGURA 10: Corte histológico del plexo nervioso de Auerbach en el colon con las distensiones características en los cuerpos de las células ganglionares. Hematoxilina y eosina $\times 400$.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- Berg BO, Rosenberg SH, Asbury AK.
Giant axonal neuropathy.
Pediatrics 1972; 49: 894-899.
- 2- Asbury AK, Gale MK, Cox SC y col.
Giant axonal neuropathy - a unique case with segmental neurofilamentous masses.
Acta Neuropathol (Berl) 1972; 20: 237-247.
- 3- Thomas C, Love S, Powell HC, Schult: P, Lampert PW.
Giant axonal neuropathy: correlation of clinical findings with postmortem neuropathology.
Ann Neurol 1987; 22: 79-84.
- 4- Fois A, Balestri P, Farnetani MA y col.
Giant axonal neuropathy. Endocrinological and histological studies.
Eur J Pediatr 1985; 144: 274-280.
- 5- Tandan R, Little BW, Emery ES, Good PS, Pendlebury WW, Bradley WG.
Childhood giant axonal neuropathy. Case report and review of the literature.
J Neurol Sci 1987; 82: 205-228.
- 6- Carpenter S, Karpati G, Andermann F, Gold R.
Giant axonal neuropathy. A clinically and morphologically distinct neurological disease.
Arch Neurol 1974; 31: 312-316.
- 7- Igisu H, Ohta M, Tabira T, Hosokawa S, Goto I, Kuroiwa Y.
Giant axonal neuropathy. A clinical entity affecting the central as well as the peripheral nervous system.
Neurology 1975; 25: 717-721.

- 8- Ionasescu V, Searby Ch, Rubenstein P, Sandra A, Cancilla P, Robillard J.
Giant axonal neuropathy: normal protein composition of neurofilaments.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 551-554.
- 9- Jones MZ, Nigro MA, Barre PS.
Familial "giant axonal neuropathy".
J Neuropathol Exp Neurol 1979; 38: 324.
- 10-Majnemer A, Rosenblatt B, Watters G, Andermann F.
Giant axonal neuropathy: central abnormalities demonstrated by evoked potentials.
Ann Neurol 1986; 19: 394-396.
- 11-Kinney RB, Gottfried MR, Hodson AK.
Congenital giant axonal neuropathy.
Arch Pathol Lab Med 1985; 109: 639-641.
- 12-Goldman JE, Corbin E.
Isolation of a major protein component of Rosenthal fibers.
Am J Pathol 1988; 130: 569-578.
- 13-Borrett D, Becker LE.
Alexander's disease. A disease of astrocytes.
Brain 1985; 108: 367-385.
- 14-Donaghy M, King RHM, Thomas PK, Workman JM.
Abnormalities of the axonal cytoskeleton in giant axonal neuropathy.
J Neurocytol 1988; 17: 197-208.
- 15-Pena SDJ, Opas M, Turksen K, Kalnins VI, Carpenter S.
Immunocytochemical studies of intermediate filament aggregates and their relationship to microtubules in cultured skin fibroblasts from patients with giant axonal neuropathy.
Eur J Cell Biol 1983; 31: 227-234.

- 16-Klymkowsky MW, Plummer DJ.
Giant axonal neuropathy: a conditional mutation affecting cytoskeletal organization.
J Cell Biol 1985; 100: 245-250.
- 17-Manetti R, Ceccarini C, Guazzi G y col.
Characterization of the intermediate filament apparatus in skin fibroblasts from patients with giant axonal neuropathy: effect of trypsin.
Cell Motil Cytoskeleton 1987; 8: 55-60.
- 18-Rungger-Brändle E, Gabbiani G.
The role of cytoskeletal and cytocontractile elements in pathologic processes.
Am J Pathol 1983; 110: 361-392.
- 19-Cho ES, Lowndes HE, Goldstein BD.
Neurotoxicology of vincristine in the cat. Morphological study.
Arch Toxicol 1983; 52: 83-90.
- 20-Röyttä M, Raine CS.
Taxol-induced neuropathy: chronic effects of local injection.
J Neurocytol 1986; 15: 483-496.
- 21-Vogel P, Gabriel M, Goebel HH, Dyck PJ.
Hereditary motor sensory neuropathy type II with neurofilament accumulation: new finding or new disorder?
Ann Neurol 1985; 17: 455-461.
- 22-Aguirre-García J.
La patología del citoesqueleto.
Patología (Mex) 1985; 283-294.
- 23-Ortiz de Luna RI.
Comunicación personal. 1990.