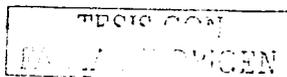


11201
19

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARIA DE SALUD
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.



**TITULO: ENFERMEDAD DE PICK. INFORME DE DOS
CASOS DE AUTOPSIA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO**

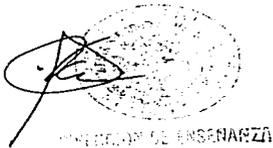
**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD
EN
ANATOMIA PATOLÓGICA**

PRESENTA

DRA MARIA DEL ROCIO ESTRADA HERNÁNDEZ

PROF. TITULAR: DR AVISSAI ALCANTARA VAZQUEZ

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



MÉXICO D.F. ENERO 2003



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

BIBLIOTECA CENTRAL



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

PAGINACION

DISCONTINUA

ÍNDICE

EDITORIAL

Algunas ideas sobre los cursos de patología en México 121

ARTÍCULOS ORIGINALES

Entermedial de Fick. Informe de dos casos de autopsia del Hospital General de México
Georgina Velázquez González, Jorge Martínez García, Rocío Estrada Hernández, Vilma Solís Solís, Laura G. Chávez Macías, Juan E. Olivera Rabiela 123

Leiomiosarcoma primario de pulmón. Informe de un caso
Horacio M. Planzola, Anabel Ottino, E. González Rojas 129

Lesiones originadas en las glándulas submucosas peribronquiales de pulmón. Análisis clínico morfológico de dos casos
Fernando A. Candanedo González, Bricia del Rosario Tamayo, Candelaria Córdova Uzeanga, Armando Gamboa Rodríguez 133

Dermatofibrosarcoma protuberans de la vulva. Informe de un caso y revisión de la literatura
Mary Carmen Gutiérrez Gil, Ma. Evelyn Cortés Gutiérrez, Rafael Peñavera Hernández, Juan Carlos Valerio Rojas, Nicoténcatl Jiménez Villanueva, Francisco García Rodríguez, Francisco Bear González 139

Sarcoma fibromixóide de bajo grado. Presentación de tres casos, uno con rosetas gigantes
Mabel Pomar y Ricardo Drutt 145

Carcinoma epitelial-miocelular en cavidade nasal. Relato de caso em topografía incomum e revisão da literatura
Leonora Z. Blind Pope, Lucas Dan Yuasa, Calixto Antonio Hakim, João Jairney Maniglia, Flávia M. Torres, Lucia de Noronha, Luis Fernando Bleggi-Torres 151

ARTÍCULOS ESPECIALES

Lesiones mamarias no palpables. La patología de la nueva época
Isabel Alvarado-Cabrero, Ricardo Granados Vega 157

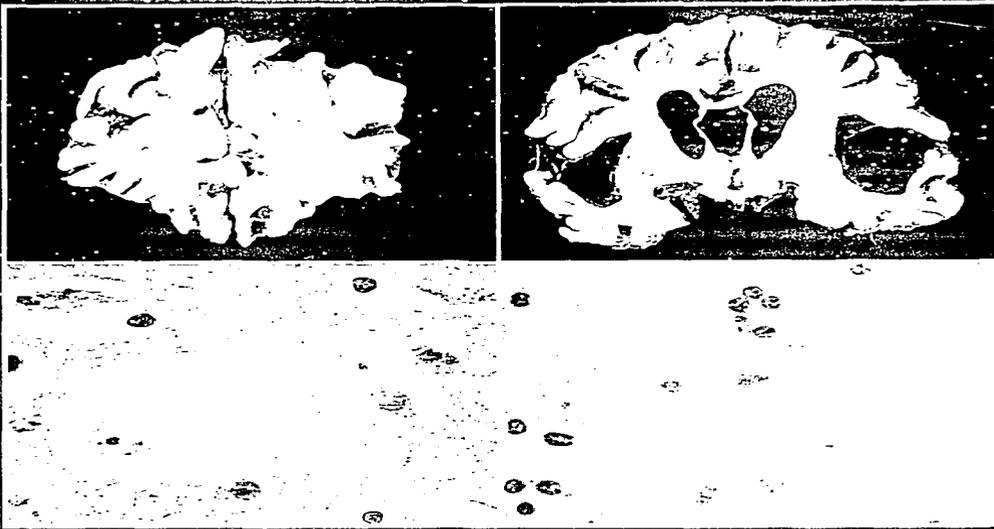
Robert G. Grocott, 1913-2001 (Trunción de Grocott)
Carlos Ortiz Hidalgo, Juan Ramón Arosemena 163

Museum of Mexican Medicine
Venita Jay 165

TESIS DE ORIGEN
MANCHADAS

MANCHADA

Revista latinoamericana



TESIS DE ORIGEN
MANCHADAS

Volumen 10, Número 3
Julio - Septiembre 2012

FALLA DE ORIGEN



Enfermedad de Pick

dos casos de autopsia

Georgina Velázquez González, Jorge Martínez García, Rocío Estrada Hernández, Vilma Solís y Solís
Laura G. Chávez Macías, Juan E. Olvera Rabiela

PICK'S DISEASE. REPORT OF TWO CASES STUDIED AT THE HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO ABSTRACT

Pick's disease is an infrequent form of dementia in the Mexican population. Only two cases have been studied postmortem in the Hospital General de México in a 33 year period. This disease manifests by progressive behavioural changes that end in dementia, speech disorders, loss of memory, visual disturbances and apraxia. The frontal and temporal lobes are mostly affected. In this paper the cases of two men with dementia, aged 59 and 68 years are reported. One was clinically diagnosed as Pick's disease and the second as Alzheimer's disease. Both showed marked atrophy of frontal and temporal lobes, to a degree that the term sawtooth atrophy was found appropriate. The first had as prominent microscopic finding a number of Pick neurons, and the second had a severe neuronal loss, especially in the limbic system. Immunopositivity for ubiquitin and tau was demonstrated in both.

Pick's disease is seldom seen in autopsy material, because of its low frequency and because most patients die at home. The clinical diagnosis is not easy inasmuch as other entities have to be considered in the differential diagnosis; therefore, pathologists should know how to arrive at the right diagnosis.

KEY WORDS: *Pick's disease, Pick's neurons and bodies, dementia, degenerative, corticobasal.*

Unidad de Patología, Hospital General de México OD y Facultad de Medicina UNAM.



RESUMEN

La enfermedad de Pick es muy poco frecuente en la población mexicana. Únicamente se han efectuado dos autopsias de la misma en 33 años en el Hospital General de México. Es un tipo de demencia que se caracteriza por cambios de conducta de forma progresiva hasta llegar a la demencia, trastornos del lenguaje y visuales, pérdida de la memoria y apraxia que afecta fundamentalmente los lóbulos frontales y temporales.

Se describen los casos de dos hombres con demencia, de 59 y 68 años en quienes se diagnosticó clínicamente enfermedad de Pick tres años antes y de Alzheimer 13 años antes respectivamente. En ambos hubo atrofia frontotemporal acentuada, con el aspecto macroscópico característico que se describe en dientes de sierra. El primero tenía neuronas de Pick en las áreas afectadas y había devastación neuronal en el segundo; estos cambios fueron más acentuados en el sistema límbico. Ambos mostraron neuronas con ubiquitina y tau positivas. Esta enfermedad ha sido poco estudiada en autopsias por su baja frecuencia y porque muchos enfermos con demencia fallecen en su casa. El diagnóstico clínico diferencial es difícil y el patólogo debe conocer su morfología para poder diagnosticarla.

PALABRAS CLAVE: *Pick, cuerpos y neuronas de Pick, demencia, degeneración, corticobasal.*

Correspondencia

Dr. Juan E. Olvera Rabiela
Unidad de Patología, Hospital General de México
Dr. Bolamis 148
México, D.F.

TESIS DE ORIGEN
MANCHADAS

RECIBIDA EN LA DIRECCION GENERAL DE BIBLIOTECAS
UNAM a difundir en formato electrónico e imp
contenido de mi trabajo de tesis
NUMERO DE CONTROL: ESTRADA HERNANDEZ
MARIA DEL ROCIO
FECHA: 03/05/03
FIRMA: [Signature]

La enfermedad de Pick fue descrita en 1892 en una mujer que presentó demencia presenil con disfasia, seguida por el informe de una serie de seis pacientes con impedimento del lenguaje y atrofia del lóbulo temporal como hallazgo de autopsia que se presentó en todos los casos; esto hizo considerar a Pick que la degeneración cortical podía ser focal y circunscrita y refutó que la atrofia cerebral senil era invariablemente difusa, subrayó la ausencia de placas seniles y marañas y junto con Alman describió las características clave de las inclusiones argirofílicas que después se llamarían cuerpos de Pick, y las células acromiáticas hinchadas que después serían llamadas neuronas de Pick.^{1,2} Onari y Spatz introdujeron el epónimo de enfermedad de Pick.³



Informe de los casos

El primer caso fue un hombre de 59 años con adenocarcinoma de esófago y diagnóstico clínico de enfermedad de Pick tres años antes de su muerte; su sintomatología neurológica consistió en pérdida de la memoria, fallas del juicio, apatía, cambios bruscos de ánimo e ideas megalománicas. Progresó con perseverancia de la marcha con carreras, acompañada de agitación con gritos. Murió con datos de desequilibrio hidroelectrolítico y caquexia.

El segundo caso fue un hombre de 68 años que se diagnosticó clínicamente 13 años antes como enfermedad de Alzheimer. Su sintomatología neurológica incluyó pérdida de la memoria, alteraciones visuales y del lenguaje. Murió de neumonía adquirida en el hospital y caquexia.

En ambos se notó atrofia acentuada característica de los lobulillos frontales con gran amplitud de los surcos y cisuras laterales (figuras 1 y 2). En el caso 1 se encontraron neuronas de Pick (figuras 3 y 4) y presentó inmunoreactividad positiva para ubiquitina y tau (figuras 5 y 6) por lo que pertenece al tipo B de la clasificación y en el caso 2 no hubo neuronas ni cuerpos de Pick, pero sí hubo el resto de los hallazgos como gran despoblación neuronal en la corteza frontal y temporal, por lo que pertenece al tipo C (figura 7).

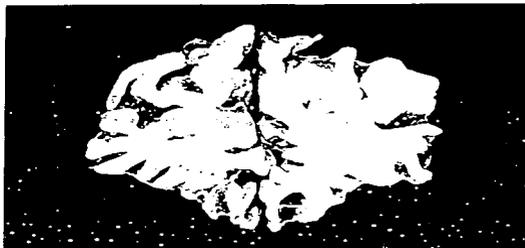


Figura 1. Caso 1. Hay atrofia acentuada de los lobulillos frontales con gran amplitud de los surcos.

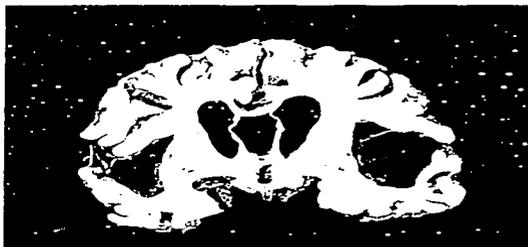


Figura 2. Caso 2. Atrofia extrema de los lobulillos frontales y temporales. Nótese la exagerada amplitud de la cisura de Silvio.



Figura 3. Caso 1. Neuronas de Pick con aspecto baloniforme.

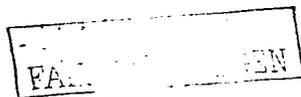




Figura 4. Caso 1. Neuronas de Pick con aspecto baloimide.

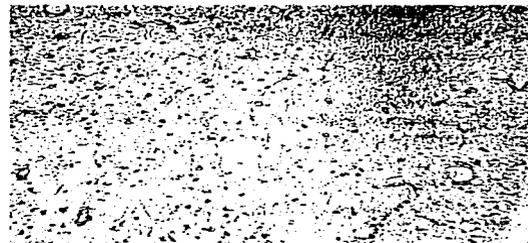


Figura 7. Caso 2. Gran despoblación neuronal en la corteza temporal.

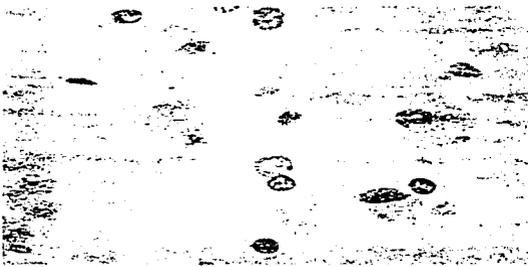


Figura 5. Inmunorreactividad positiva para ubiquitina en neuronas de Pick.



Figura 6. Inmunorreactividad positiva para tau en neuronas de Pick.



Discusión

La enfermedad de Pick es un trastorno neurodegenerativo raro que se estima es diez veces menos frecuente que la enfermedad de Alzheimer, incluso en regiones con alta prevalencia. La enfermedad de Pick tiene límites de edad de aparición amplios de los 40 a los 80 años, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer que aparece más frecuentemente antes de los 65 años (presentación presenil) y se presenta más en el sexto decenio. La duración de la enfermedad varía de dos a 17 años y la incidencia de sexo es casi igual, aunque algunos estudios han mostrado un ligero predominio en el sexo femenino.¹

Se caracteriza por cambios en la conducta de forma progresiva hasta llegar a la demencia, desórdenes variables en el lenguaje, pérdida de la memoria, alteraciones visuales y apraxia, que reflejan pérdida de neuronas de la corteza y que se superponen clínicamente con la enfermedad de Alzheimer esporádica y familiar, la demencia multiinfarto, CADASIL (siglas de *cerebral autosomal dominant arteriopathy subcortical & leukoencephalopathy*) y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ). Aunque los signos y síntomas reflejan la distribución del proceso patológico,^{1,2} virtualmente todos los casos cursan con demencia progresiva. Los diferentes síndromes descritos dependen de la localización de la atrofia cortical. Los pacientes

con afección marcada de la porción medial del lóbulo temporal, principalmente de la amígdala, tienen un síndrome de Klüver-Bucy. Los pacientes con afección importante del lóbulo frontal comúnmente tienen un síndrome frontal, que es heterogéneo: sólo un pequeño grupo tiene la enfermedad de Pick clásica; en estos casos el deterioro acentuado de la personalidad y la conducta antisocial pueden ser confundidos con trastornos psiquiátricos.¹²

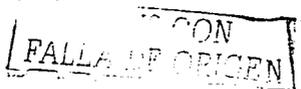
Los estudios de neuroimagen, como la tomografía computada y la resonancia magnética, demuestran atrofia cerebral mucho más acentuada en los lóbulos frontales y temporales, a diferencia de la enfermedad de Alzheimer en que es más generalizada. Puede haber ensanchamiento prominente de los surcos bilateral o con predominio en un lado, comúnmente el izquierdo. Los ventrículos laterales pueden mostrar ensanchamiento de los cuernos frontales, temporales o ambos con volumen relativamente normal de los cuernos occipitales; en algunos casos los núcleos caudales pueden sufrir atrofia moderada; sin embargo, éste no es un hallazgo principal de la enfermedad de Pick y es característico de la enfermedad de Huntington. Los estudios de imagen funcionales como la tomografía por emisión de positrones o la tomografía por emisión de un solo foton pueden mostrar déficit bifrontal; este patrón contrasta con el déficit biparietal característicos de la enfermedad de Alzheimer y los déficits asimétricos frontales superiores o paracentrales de la degeneración corticobasal (DCB).¹³

Se presenta de forma esporádica pero se han descrito algunos casos familiares de herencia autosómica dominante, en que se ha documentado mutación del cromosoma 17q21 para proteína tau (FTD-17); también puede presentarse con esclerosis lateral amiotrófica o enfermedades de neurona motora. Parece no estar asociada con un incremento de frecuencia con el alelo de la apolipoproteína-E como ocurre en la enfermedad de Alzheimer.¹⁴ Los marcadores moleculares específicos y loci genéticos en los casos familiares aún son desconocidos.

Macroscópicamente hay disminución del peso del cerebro hasta llegar a pesar entre 750 y 900 g. La característica principal es la atrofia cerebral lobar o circunscrita que afecta la parte rostral de los lóbulos frontales y temporales, la porción orbitaria del lóbulo

frontal y la porción medial de los lóbulos temporales. La corteza afectada es sólida, granular y café amarilla, la atrofia acentuada de las circunvoluciones se describe como aspecto de dientes de sierra. Las áreas no afectadas incluyen la porción caudal de la circunvolución temporal superior y las circunvoluciones pre y post central; la atrofia de los lóbulos temporales es moderada, puede ser asimétrica con el hemisferio dominante (izquierdo) más afectado. Al corte la unión de la sustancia blanca y gris es indistinta.¹⁵ Microscópicamente hay pérdida y degeneración neuronal, que es más evidente en el sistema límbico; el hipocampo, la corteza entorrinal, el cíngulo y la amígdala. Los cuerpos de Pick se encuentran más frecuentemente en el cíngulo, la ínsula, las circunvoluciones parietal inferior, temporal inferior, fusiforme y língula, son menos numerosas en el lóbulo frontal rostral y en circunvoluciones occipitales. Se pueden reconocer neuronas de Pick, que son neuronas con degeneración balonoide que contienen neurofilamentos y cuerpos de Pick, que son inclusiones citoplásmicas neuronales redondeadas compuestas de proteínas tipo tau alteradas, formadas de filamentos rectos de 18 nanómetros y helicoidales pareados.^{16,17} Las neuronas con degeneración balonoide tienen argirofilia leve con la tinción de Bodian pero es más frecuente que se encuentren con la tinción modificada de Bielschowsky. La inmunorreactividad focal a tau se detecta en los márgenes celulares de las neuronas. La ubiquitina está inconsistentemente presente en las neuronas balonizadas. También se ha demostrado la proteína de estrés alfa B cristalina.^{18,19}

La opinión de que la enfermedad de Pick debería comprender todos los casos de atrofia lobar frontotemporal sin importar la histopatología emergió gradualmente y de hecho se ha argumentado que ésta es la más correcta históricamente. Esta opinión fue fortalecida por la importante publicación de Constantinidis de casos de enfermedad de Pick que agrupó en tres categorías dependiendo de las características neuropatológicas asociadas.²⁰ El esquema de clasificación propuesto por Constantinidis ha sido debatido dado los recientes estudios inmunopatológicos y bioquímicos que diferencian la enfermedad de Pick clásica de la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos.



La
carac
con e
tiene
valor
most
sim
del
Algu
raic
crist
crist
desd
de l
ca
sist
serif
cluy
l
tipo
DCI
cor
aer
lób
del
bal
atr
oci
dei
no
De
ser
de
ad
la
ce
Pi

er
ne
se
n
e
e
e

La enfermedad de Pick tipo A es la clásica y se caracteriza por degeneración frontotemporal y límbica con cuerpos de Pick y neuronas balonoides. La tipo B tiene atrofia frontal superior y parietal, con neuronas balonoides pero sin cuerpos de Pick; muchos enfermos tipo B tienen signos extrapiramidales, déficit motor asimétrico y degeneración de la sustancia negra y otros núcleos profundos, además de la degeneración cortical. Algunos autores consideran estos casos como degeneración cortico basal (DCB) demencia frontotemporal (DET) o parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (TDP-17). La enfermedad de Pick tipo C es heterogénea desde perspectivas clínicas y patológicas, sin cuerpos de Pick ni neuronas balonoides y atrofia cortical ya sea circunscrita o difusa con afección variable de la sustancia gris profunda; la mayoría de estos casos serían clasificados como DET, que posiblemente incluye varias entidades todavía no bien definidas.

Es importante señalar que la enfermedad de Pick tipo B comparte algunas características con DCB. La DCB es el trastorno más común asociado con neuronas corticales balonoides, que se encuentran en toda la neocórtex, pero son comúnmente abundantes en los lóbulos parietal y frontal superior, una localización definitivamente poco común para las neuronas balonoides en la enfermedad de Pick; puede haber atrofia cortical asimétrica en la DCB pero también ocurre en la enfermedad de Pick, algunos casos pueden tener un síndrome disléxico prominente con signos extrapiramidales clínicamente poco manifiestos. Debido a la ausencia de cuerpos de Pick y a la conservación relativa de las estructuras del hipocampo y de la porción medial del lóbulo temporal en la DCB, además de las diferentes formas de la proteína tau en la DCB comparadas con la enfermedad de Pick, se consideran actualmente la DCB y la enfermedad de Pick como entidades distintas.^{2,3,4}

Algunos casos de DET muestran neuronas pequeñas en la neocórtex y la fascia dentada con inclusiones neuronales inmunorreactivas a ubiquitina que pueden ser confundidas con cuerpos de Pick. Estas inclusiones parecen ser más frecuentemente detectadas en DET con enfermedad de neurona motora pero pueden encontrarse en casos de DET con otras presentaciones clínicas. A diferencia de los cuerpos de Pick, estas

inclusiones no son inmunorreactivas para tau y contienen filamentos intermedios, no así filamentos rectos y helicoidales como los cuerpos de Pick. Los casos de demencia disléxica con neuronas balonoides son a veces clasificados como DET pero más frecuentemente la presencia de neuronas balonoides se parece en distribución a aquellas encontradas en DCB, por lo que todavía existe un grupo de demencia frontotemporal sin histología distintiva que necesita ser mejor estudiada para poder agruparla en la enfermedad de Pick o definirla como entidades distintas.^{2,3}



Conclusiones

La enfermedad de Pick es poco frecuente en México. Es de difícil diagnóstico clínico ya que los signos y síntomas se superponen con otras enfermedades, principalmente con la enfermedad de Alzheimer, que se diagnostica muy frecuentemente, pero que en los casos estudiados con autopsia no siempre se corrobora, por lo que se hace un llamado a efectuar mayor cantidad de estudios posmórtem de enfermos con demencia. En la enfermedad de Pick el estudio microscópico, así como las técnicas especiales son de gran utilidad y el aspecto macroscópico es característico. La clasificación de la misma ha causado controversia y está en debate, principalmente en los tipos B y C, en que se necesitan más estudios con técnicas de biología molecular para la clasificación y entendimiento mejores de la enfermedad de Pick.



Referencias

1. Esiri MM, Hyman BT. Ageing and the dementias. In: Greenfield's Neuropathology vol II, 6th edition. Edward Arnold Publisher, 1997:192-7
2. Dennis WD. Pick disease: a modern approach. *Brain Pathol* 1998;8:339-47.

TESIS DE ORIGEN
MANCHADA S

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

3. Martín N, Rossor MD. Pick disease: a clinical overview. *Neurology* 2001;56:112-5.
4. Dickson D W. Neuropathology of Pick disease. *Neurology* 2001; 56:118-22.
5. Graf-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, Hart MN, Tranel D, Damasio H, Van Hoesen GW, Rezal K. Progressive aphasia in a patient with Pick disease: A neuropsychological, radiologic and anatomic study. *Neurology* 1990;40:620-6.
6. Stuart Pickering-Brown, Matt Baker, Shu-Hui Yen, et al. Pick's disease is associated with mutation in the tau gene. *Ann Neurol* 2000;48:859-67.
7. Williams HW. The peculiar cells of Pick's disease: their pathogenesis and distribution in disease. *Arch Neurol Psychiatry* 1935;34:508-19.
8. Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, et al. and Conference Participants. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997;41:706-15.
9. Neary D, Snowden J. Fronto-temporal dementia: nosology, neuropsychology, and neuropathology. *Brain Cogn* 1996;31:176-87.
10. Gibb WRG, Luthert PJ, Marsden CD. Corticobasal degeneration. *Brain* 1989;112:1171-92.
11. Murayama S, Mori H, et al. Immunocytochemical and structural studies of Pick's disease. *Ann Neurol* 1990;27: 394-405.
12. Reucastle NB, Ball MJ. Electron microscopic structure of the "inclusion bodies" in Pick's disease. *Neurology* 1968;18:1205-13.

FALLA DE ORIGEN

TESIS DE ORIGEN
MANCHADAS