

2ej  
214



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE CIENCIAS

Departamento de Biología

Morfología de la Corteza Cerebral y Sustancia  
Blanca Subcortical en las demencias.

Estudio de dos casos humanos.

T E S I S  
Que para obtener el Título de  
B I O L O G O  
P r e s e n t a

HORACIO VILLAFAN MONROY

Ciudad Universitaria. México, D. F.

1986



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 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.

## Í N D I C E

RESUMEN.....	8
INTRODUCCIÓN.....	10
OBJETIVOS.....	11
ANTECEDENTES: CAPÍTULO I Y II.	
<u>CAPÍTULO I. MORFOLOGÍA DE LA CORTEZA CEREBRAL HUMANA Y DE LA</u>	
<u>SUSTANCIA BLANCA SUBCORTICAL.</u>	
ESTRUCTURA GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO.....	14
Sistema Nervioso Central.....	15
CORTEZA CEREBRAL.....	20
ÁREAS CORTICALES.....	24
ESTRUCTURA DE LAS NEURONAS Y DE LAS CÉLULAS DE LA NEUROGLIA..	26
Sustancia de Nissl.....	30
Retículo Endoplásmico Liso (REL).....	32
Aparato de Golgi.....	32
Lisosomas.....	33
Gránulos de lipofucsina.....	34
Mitocondrias.....	35
Microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios...	35
Núcleo.....	38

Membrana plasmática.....	41
PROCESOS NEURONALES.	
Dendritas.....	42
Axón.....	45
CÉLULAS DE LA NEUROGLIA.....	48
Astrocitos fibrosos.....	51
Astrocitos protoplásmicos.....	52
Oligodendrocitos.....	53
Microglia.....	56
CAPÍTULO II. <u>ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIAS.</u>	
LESIONES CEREBRALES DEL ENVEJECIMIENTO Y LAS DEMENCIAS.....	59
Degeneración cerebral de tipo vascular.....	61
Degeneración parenquimatosa senil.....	63
Placas seniles o argirófilas.....	66
Degeneración neurofibrilar de Alzheimer.....	68
DEMENCIAS PRESENILES MÁS FRECUENTES.....	70
Enfermedad de Alzheimer.....	71
Demencia senil.....	74
Enfermedad de Pick.....	75
Corea de Huntington.....	76
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.....	77

CAPÍTULO III. HISTORIAS CLÍNICAS Y MÉTODOS.

HISTORIAS CLÍNICAS.

Caso 1.....	80
Caso 2.....	82

MÉTODOS.

Obtención del tejido y fijación.....	84
Post-fijación.....	85
Deshidratación.....	86
Preinclusión.....	86
Inclusión.....	87
Tallado de Pirámide.....	87
Corte.....	87
Contraste.....	89
Observación al microscopio electrónico.....	90
Procesamiento de negativos.....	90

CAPÍTULO IV. RESULTADOS.

CASO 1.

Microscopía óptica.....	92
Microscopía electrónica.....	93

CASO 2.

Microscopia óptica.....	94
Microscopia electrónica.....	95
CAPÍTULO V. <u>DISCUSIÓN, CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS</u>	
CASO 1.....	96
CASO 2.....	106
BIBLIOGRAFÍA.....	111
GLOSARIO.....	127

DEDICO ESTE TRABAJO:

A mis padres Lic. Vicente Villafán Hereida y Sra. Margarita Monroy de Villafán por su cariño, ayuda y comprensión.

A mis hermanas Margarita y Angelina por el cariño que siempre nos hemos tenido.

A mis sobrinos Fernando y Margarita por ser simplemente maravillosos.

En memoria de mis hermanos Vicente y Vicente.

Al 608. (ENP 2. GEN. 78-80)

A quienes hicieron más agradable y divertida mi estancia en la facultad.

A Dios, sin cuya ayuda esto jamás se hubiera realizado.

## RESUMEN

El primer capítulo de este trabajo trata acerca de la morfología de la corteza cerebral humana y de la sustancia blanca subcortical, haciendo énfasis en la morfología de las neuronas y de las células de la neuroglia para poder compararlas posteriormente con las alteraciones que se encuentren en los casos estudiados.

Las micrografías que ilustran este capítulo se encuentran después del glosario y corresponden a las figuras 1-13.

En el capítulo II se tratan las características cerebrales que se presentan durante el envejecimiento y que aparecen más acentuadas en personas con demencia. En la segunda parte de este capítulo se habla acerca de algunas de las enfermedades que se manifiestan clínicamente con demencia.

Las historias clínicas y la técnica seguida en el procesamiento del tejido se muestran en el capítulo III.

Los capítulos IV y V se refieren a los resultados obtenidos y a la discusión y conclusiones de cada caso respectivamente.

Al final, se adjunta un glosario de términos clínicos y

morfológicos de las palabras marcadas con un asterisco en el texto.

Se invita al lector para que compare las micrografías de tejido nervioso normal (Fig. 1-13) con las alteraciones encontradas en ambos casos (Fig. 14-21).

## INTRODUCCIÓN

El estudio de la morfología cerebral en las demencias en nuestro país a nivel ultraestructural es un campo poco desarrollado, debido a que los pacientes son frecuentemente mal encauzados desde que presentan las primeras anomalías neurológicas. En general, se les diagnostica un proceso psiquiátrico, siendo el paciente tratado con drogas paliativas y rara vez se llevan a cabo estudios de necropsia o biopsias cerebrales. Por esto, resultó importante el tener la oportunidad de estudiar los casos de dos pacientes con demencia, cuyos familiares otorgaron el permiso para realizar una biopsia cerebral.

## OBJETIVOS

1. Describir a nivel ultraestructural y de microscopia óptica las alteraciones celulares que se presenten en la corteza cerebral y sustancia blanca subcortical de dos biopsias de pacientes con demencia.

2. De acuerdo a los datos clínicos y a las alteraciones encontradas emitir el diagnóstico correspondiente acerca de la entidad nosológica.

Se agradece a las siguientes personas su colaboración en este trabajo:

Dra. Fernanda Teixeira de Aranda, por su ayuda invaluable, horas de trabajo, dedicación y conocimientos brindados.

Bióloga Idalia Flores Argüello, por su inapreciable ayuda y consejos.

Dr. Adolfo Martínez-Palomo, Jefe de la Sección de Patología Experimental del CINVESTAV, por su revisión al trabajo.

Dr. Victor Tsutsumi, por las facilidades para trabajar en su laboratorio.

Odontóloga Alicia Rosales, M en C Lourdes Canales, QBP Blanca Valenzuela por su ayuda en el trabajo de laboratorio.

Dr. Alberto Cabañas, Dra. Angelica Rivas y Dr. Bruno Estañol, por haber facilitado las historias clínicas y las muestras de tejido con las que trabajé.

Sra. Sara Lara Trejo por su excelente trabajo de mecanografía.

M en C Bibiana Chavez y Biólogo Arturo Gonzalez Robles por haber

facilitado las instalaciones de su laboratorio.

## CAPÍTULO I

MORFOLOGÍA DE LA CORTEZA CEREBRAL HUMANA Y DE LA  
SUSTANCIA BLANCA SUBCORTICAL

ESTRUCTURA GENERAL DEL SISTEMA NERVIOSO (Barr, 1979).

El sistema nervioso es el centro coordinador encargado de regular las actividades de un organismo. Para su estudio, se le divide en sistema nervioso periférico y sistema nervioso central.

El sistema nervioso periférico (SNP) está constituido por los nervios craneales y espinales y por los ganglios espinales y autónomos. Las fibras nerviosas en el SNP están formadas por un axón con o sin mielina y células de Schwann que las cubren. En el sistema nervioso central las prolongaciones de los oligodendrocitos son las que envuelven a los axones de las fibras nerviosas miélicas.

## Sistema Nervioso Central

Los órganos que forman al sistema nervioso central (SNC) tienen consistencia blanda, por lo que necesitan protección contra posibles daños externos. Ésta está dada por los huesos en cuyas cavidades se alojan las partes que lo forman; el encéfalo se encuentra protegido por el cráneo, y la médula espinal por las vértebras que, en su conjunto, forman la columna vertebral (Fig 1).

El SNC y los huesos que le dan protección están separados por tres membranas de tejido conjuntivo llamadas meninges, las cuales son: duramadre, aracnoides y piamadre. Estas dos últimas reciben en conjunto el nombre de piaracnoides o leptomeninge (Fig 2).

El cerebro y la médula espinal se originan del tubo neural en la tercera semana de gestación por una invaginación de la línea media del ectodermo dorsal; por lo tanto las neuronas, las células de la neuroglia y la mayor parte del sistema nervioso central y periférico son derivados ectodérmicos.

Posteriormente se diferencian tres vesículas primarias en la parte rostral del tubo neural, las cuales son: prosencéfalo, mesencéfalo y rombencéfalo. Durante la quinta semana de gestación, la primera y tercera vesículas primarias se dividen

cada una en dos, dando origen a cinco vesículas secundarias que de la parte rostral a la caudal del tubo son: telencéfalo, diencéfalo, mesencéfalo, metencéfalo y mielencéfalo. El resto del tubo originará la médula espinal (Fig 1 y 3).

El mielencéfalo dará lugar a la médula oblonga y el metencéfalo al puente y cerebelo.

Las regiones que se desarrollan a partir del diencéfalo son el tálamo, epitálamo, hipotálamo y subtálamo.

En el hombre el telencéfalo tiene un desarrollo mayor que las otras vesículas secundarias, y de él crecerán los hemisferios cerebrales.

La médula espinal es la parte del SNC rodeada y protegida por la columna vertebral. Es de naturaleza segmentada, lo cual se refleja en las series de nervios espinales pareados que emergen de la médula por una raíz sensorial dorsal y una raíz motora ventral.

El centro de la médula está ocupado por los cuerpos celulares de las neuronas que forman la sustancia gris, la cual, al ser observada en cortes transversales, adopta una forma, de letra H mayúscula. La sustancia blanca, formada por las fibras nerviosas,

se localiza en la periferia de la médula. La médula espinal incluye conexiones neuronales que son la base estructural de importantes reflejos espinales; también hay vías que llevan datos sensitivos al cerebro y otras que conducen impulsos del cerebro a las neuronas motoras de la médula espinal.

La médula oblonga o bulbo raquídeo incluye la continuación de tractos de la médula espinal. Contiene grupos de células llamadas núcleos; el más conspicuo de éstos es el núcleo olivarior inferior que manda fibras hacia el cerebelo a través de los pedúnculos cerebelares inferiores. También incluye núcleos de los nervios craneanos VIII al XII.

El puente consta de dos partes distintas: una zona dorsal y otra ventral. La región dorsal tiene características que comparte con el resto del tallo cerebral e incluye tractos sensitivos y motores, además los núcleos de los nervios facial, abducente y trigemino y el núcleo vestibular superior del VIII par. La porción ventral contiene tractos y núcleos que conectan la corteza de un hemisferio cerebral con la corteza del hemisferio cerebelar contralateral, además de paquetes de fibras de tractos corticoespinales. Estas conexiones son importantes para la máxima eficiencia de las actividades motoras. El cerebelo se une al puente mediante tres pares de pedúnculos cerebelares.

Al igual que otras partes del tallo cerebral, el mesencéfalo contiene vías sensitivas y motoras, además de núcleos de los nervios craneales troclear y oculomotor. Su región dorsal llamada techo o tectum, está involucrada principalmente con los sistemas auditivo y visual. El mesencéfalo también incluye dos núcleos motores importantes, que son el núcleo rojo y la sustancia negra. En su parte anterior presenta dos gruesos paquetes de fibras, tres quintas partes de los cuales están constituidos por los tractos piramidales.

El cerebelo presenta una región cortical constituida de sustancia gris y una medular formada por sustancia blanca. El cerebelo tiene como función mantener el tono muscular en relación al equilibrio, locomoción, posición y movimientos no estereotipados basados en la experiencia individual.

El diencefalo forma la parte central del cerebro y su componente más grande es el tálamo, al cual recibe datos de todos los sistemas sensoriales excepto del sistema olfatorio, y los proyecta a las áreas sensitivas de la corteza cerebral. Parte del tálamo está involucrada en circuitos con áreas corticales relacionadas con complejos procesos mentales. Otras regiones del tálamo, participan en circuitos neuronales relacionados con las emociones y otros núcleos talámicos están incorporados en vías desde el cerebelo y cuerpo estriado a áreas

motoras en la corteza cerebral. Los otros componentes del diencefalo son el epitálamo, el hipotálamo y el subtálamo. El epitálamo incluye un núcleo y sus conexiones junto con la glándula pineal. El hipotálamo es el principal centro autónomo del cerebro y como tal tiene influencia importante en el control sobre los sistemas simpático y parasimpático. Además, las células neurosecretoras en el hipotálamo sintetizan hormonas que llegan a la sangre por medio de la neurohipófisis, o que influyen en la producción hormonal de la adenohipófisis a través de un sistema porta de vasos sanguíneos. El subtálamo incluye tractos sensitivos provenientes del tálamo, fibras nerviosas originadas en el cerebelo y cuerpo estriado y el núcleo subtalámico (un núcleo motor).

Como se ha mencionado anteriormente, el telencefalo se diferencia en los hemisferios cerebrales. En la base de cada hemisferio se localiza el cuerpo estriado, el cual es una masa grande de sustancia gris con funciones motoras. El cuerpo estriado está formado a su vez por el núcleo caudado y el núcleo lenticular; éste último se subdivide en putámen y globo pálido.

La región periférica de los hemisferios está formada por los cuerpos celulares de las neuronas y por células de la neuroglia. A esta capa se le llama corteza cerebral.

La parte central de los hemisferios consiste en fibras que conectan áreas corticales en el mismo hemisferio, fibras que cruzan la línea media en una larga comisura llamada cuerpo calloso, para conectar áreas corticales de los dos hemisferios y por fibras que pasan en ambas direcciones entre la corteza y las áreas subcorticales. Las fibras de esta última categoría convergen para formar una cápsula interna compacta en la región del tálamo y el cuerpo estriado.

#### CORTEZA CEREBRAL.

La corteza cerebral que cubre la superficie del cerebro se halla plegada. A cada pliegue se le da el nombre de giro o circunvolución, y a las hendiduras que hay entre las circunvoluciones se les denomina surcos o cisuras.

La corteza cerebral en humanos tiene una área aproximada de 24 decímetros cuadrados. Su grosor varía de 4.5 mm en el giro precentral a 1.5 mm en las profundidades del surco calcarino. Generalmente, la corteza es más gruesa en la cresta de una circunvolución y más delgada en la profundidad de un surco. Se calcula que la corteza cerebral tiene alrededor de 14 billones de neuronas y 50 mil millones de células de la neuroglia. (Noback y Demarest, 1975; Barr, 1979).

Pequeñas áreas de la corteza cerebral tienen un origen evolutivo antiguo, por lo cual reciben el nombre de paleocortex y arquicortex. El paleocortex tiene función olfatoria y forma parte del rinencéfalo, el cual es prominente en vertebrados inferiores. El arquicortex está involucrado en las emociones y la influencia de éstas en las funciones viscerales a través del sistema nervioso autónomo.

El desarrollo completo del neocortex (corteza cerebral) es un evento filogenéticamente reciente. Los primeros indicios de éste se dan en reptiles. La extensión y volumen del neocortex se incrementa durante la evolución de los mamíferos hasta llegar a representar el noventa por ciento de la corteza cerebral en el humano (Barr, 1979).

A nivel de microscopia óptica, se pueden reconocer seis estratos en la corteza cerebral que difieren en la densidad del número de células, forma y tamaño de las neuronas (Fig 4). Estos estratos, yendo de la superficie hacia la sustancia blanca son los siguientes:

1. Molecular. Formado por las fibras nerviosas que le dan un aspecto punteado o "molecular". Estas fibras provienen de las células piramidales y de Martinotti de estratos subsecuentes;

también se encuentran en este estrato células horizontales de Cajal y células estrelladas.

II. Granular externo. Contiene gran cantidad de células pequeñas, tanto piramidales como estrelladas. Las dendritas de estas células llegan hasta el estrato molecular y la mayoría de los axones terminan en estratos más profundos.

III. Piramidal externo. Formado por células piramidales, las cuales incrementan su tamaño al avanzar al borde profundo del estrato. Las dendritas de estas células llegan al estrato molecular, y sus axones entran en la sustancia blanca y prosiguen como fibras de proyección, asociación o comisurales.

IV Granular interno. Formado por células estrelladas muy juntas que reciben estímulos del tálamo. Los axones cortos de las células estrelladas terminan en las dendritas que vienen de estratos más inferiores, en otras células estrelladas y en células de Martinotti. En este estrato hay gran cantidad de neuronas Golgi tipo II.

V. Piramidal interno. Contiene células piramidales, escasas células estrelladas y células de Martinotti. Las células piramidales gigantes (células de Betz, del área motora de la corteza se localizan en este estrato.

VI. Multiforme. Contiene células en forma de huso, cuyo mayor eje es perpendicular a la superficie cortical. Este estrato es penetrado por paquetes de fibras que entran y salen de la sustancia blanca.

Además de la estratificación horizontal, la corteza también tiene un arreglo vertical radial de células que da la apariencia de columnas de células pasando a través del grosor de la corteza. Esta laminación es muy distinta en los lóbulos parietal, occipital y temporal, y está prácticamente ausente en el lóbulo frontal. El arreglo en columnas de células verticales es producido por las fibras radiales de la corteza.

Las fibras en la corteza se disponen tanto radial como tangencialmente. Las primeras están formando paquetes radiales e incluyen axones de neuronas piramidales, fusiformes y estrelladas, los cuales salen de la corteza como fibras de proyección o asociación. Las fibras tangenciales corren horizontalmente paralelas a la superficie cortical; se componen de ramas terminales de fibras de asociación y de proyección aferentes, axones de células granulares y horizontales y ramificaciones colaterales de células fusiformes y piramidales. Las fibras tangenciales no están distribuidas por toda la corteza de manera uniforme, sino que se concentran a varias profundidades

formando bandas horizontales; dos de las más prominentes son las bandas de Baillarger que se pueden observar a simple vista en cortes frescos de cerebro (Fig 4).

### Áreas corticales

La corteza cerebral ha sido dividida en un número de áreas que difieren entre si en el grosor y densidad de sus estratos individuales y en el arreglo y número de las células y fibras. Existen áreas que tienen los seis estratos básicos, las cuales son llamadas homotípicas, al contrario de las heterotípicas que presentan variación en el patrón básico. Diversos autores dividen a la corteza cerebral en 20, 47, 109, 200 o más áreas. El criterio más utilizado es el de Brodmann, que divide a la corteza en 47 áreas. Estas divisiones son útiles para fines didácticos, pero el papel funcional preciso de cada área no está aclarado.

Las áreas de la corteza cerebral que tienen conexiones aferentes más directas con los receptores periféricos reciben el nombre de áreas sensoriales primarias y secundarias. Las que tienen que ver especialmente con la experiencia sensorial y con las cualidades discriminativas de la sensación son las áreas sensoriales primarias (Fig 5).

Se han establecido tres áreas sensitivas primarias en la

corteza cerebral: área somestética, área visual o estriada y área auditiva.

El área somestética se localiza en la circunvolución parietal ascendente, detrás de la cisura de Rolando (zonas 1, 2 y 3). Recibe impulsos aferentes que se originan en piel, músculo, articulaciones y receptores tendinosos y que se transmiten mediante los tractos de fibras del tálamo hacia la corteza.

Varias regiones del cuerpo están representadas en porciones específicas del giro postcentral; el patrón corresponde al área motora. De la parte ventral hacia la superior se tendrían las regiones de la cara, mano, tronco, pierna y el pie. Las regiones que representan a la cara son desproporcionalmente largas. Penfield, en un intento para que ésto se visualizara en un esquema, relacionó las diferentes partes del cuerpo a sus áreas apropiadas, dibujando un "homúnculo sensitivo"

El área visual primaria se localiza en las paredes del surco calcarino, ocasionalmente se extiende alrededor del polo occipital en la superficie lateral del hemisferio. En esta área la corteza es muy delgada y es un ejemplo de corteza granular heterotípica.

El área auditiva primaria en el hombre se localiza en los dos

giros transversos, los cuales están en la superficie dorsomedial de la circunvolución temporal superior y están enterradas en el piso del surco lateral. La mitad del giro transverso anterior y una porción del giro posterior constituyen las principales áreas receptoras auditivas.

El área motora primaria (área 4) se localiza en la pared anterior del surco central y en las porciones adyacentes al giro precentral. Esta área es amplia en el margen superior del hemisferio, pero a nivel del giro frontal inferior está prácticamente limitada a la pared anterior del surco central. La corteza del área motora es agranular en estructura y su estrato piramidal interno contiene células piramidales gigantes de Betz. Estímulos eléctricos de esta área provocan movimientos aislados en el lado opuesto del cuerpo. Generalmente las contracciones incluyen grupos de músculos relacionados con movimientos específicos.

#### ESTRUCTURA DE LAS NEURONAS Y DE LAS CÉLULAS DE LA NEUROGLIA.

Antes de iniciar esta parte es conveniente definir algunos términos que a veces se usan como sinónimos con la finalidad de evitar confusiones.

Se le llama cuerpo celular o soma a la parte poliedrica de una neurona que abarca el núcleo y el citoplasma perinuclear.

Pericarion se refiere sólo al citoplasma perinuclear, sin incluir los procesos celulares.

Neurona o célula nerviosa es un término que se usa para designar a toda la célula incluyendo el cuerpo celular, sus procesos y ramificaciones.

La neurona es la unidad anatómica y funcional del sistema nervioso.

A pesar de poseer una gran diversidad estructural, todas las neuronas presentan un cuerpo celular o soma dentro del cual está el núcleo. Partiendo del soma salen una o más prolongaciones delgadas llamadas dendritas, que a medida que se alejan del cuerpo celular, se ramifican y adelgazan. Las dendritas, así como el soma, reciben los impulsos nerviosos enviados por otras neuronas.

Saliendo del soma, generalmente en el polo opuesto al lugar de donde emergen las dendritas, se encuentra un proceso llamado axón, que es más delgado que éstas. El sitio de surgimiento del axón se llama cono de implantación, al cual le sigue el segmento

inicial, que se continúa con el axón propiamente dicho. El axón y sus ramas son los canales a través de los cuales las neuronas ejercen su acción sobre otras neuronas, músculos o glándulas.

De lo descrito anteriormente se puede generalizar diciendo que las neuronas poseen una superficie receptora (dendritas y soma), un mecanismo de integración (la membrana del soma y de las dendritas), un mecanismo impulsor inicial (el segmento inicial del axón) y un proceso de conducción del impulso (el propio axón).

A pesar de que la mayoría de las neuronas tenga este patrón básico, se puede, basándose en su morfología, distinguir varios tipos celulares. En las neuronas unipolares o pseudounipolares, un sólo proceso sale del cuerpo celular y luego se ramifica; algunas ramificaciones funcionan como dendritas mientras que otras actúan como si fueran un axón. Las neuronas bipolares son simétricas y tienen dos procesos saliendo de polos opuestos del soma celular. Todas las demás clases de neuronas en el sistema nervioso adulto se conocen como neuronas multipolares; en éstas, el soma da lugar a más de un proceso dendrítico y por lo general a un sólo axón. Dentro de este tipo se encuentran a las células motoras, a las neuronas estrelladas, a las fusiformes, a las células de Purkinje de la corteza cerebelar, a las células piramidales de la corteza cerebral, neuronas en forma de cono

invertido y a las células mitrales del bulbo olfatorio (Fig 6). Existen neuronas que carecen de axón y que son llamadas células amácrinas (en la retina) o células granulares (bulbo olfatorio). La función del axón en estas células la cumplen especializaciones de sus procesos que presentan características de un axón. También se pueden encontrar células en forma de canasta que envuelven al soma de las células de Purkinje y que presentan axones cortos.

Otra clasificación más general de las neuronas es la propuesta por Camillo Golgi, el cual las ordena en dos tipos: neuronas tipo I o neuronas grandes, y tipo II o neuronas pequeñas. Las neuronas Golgi tipo I tienen axones largos que salen de la región donde se localiza el soma y terminan a cierta distancia en otra parte del tejido nervioso o en otro tejido, como músculo esquelético. Como ejemplos de esta clase de neuronas se tienen a las células piramidales de la corteza cerebral, las células de Purkinje y a las motoneuronas de la médula espinal.

Las células Golgi tipo II son denominadas neuronas intercalares, internunciales o simplemente interneuronas, ya que establecen circuitos básicos para la mayoría de las funciones neurales. Estas pequeñas células son muy numerosas en la corteza cerebral.

En la corteza cerebral y en otros sitios, muchas neuronas

Golgi tipo II tienen forma estrellada, sus procesos dendríticos y el axón son muy cortos y sólo llegan a establecer contacto con una o más células nerviosas que se encuentran cerca de ellas. Otros ejemplos de este tipo de neuronas se tienen en las células de Martinotti, las células horizontales de Cajal y las células granulares. Las dos primeras se localizan en la corteza cerebral y la última en la corteza cerebelar (Fig 7).

A continuación se delinearán las características estructurales básicas del cuerpo celular de una neurona (Fig.8). (Peters, Palay y Webster, 1976).

#### Sustancia de Nissl.

En preparaciones para microscopia óptica teñidas con colorantes básicos, el citoplasma de las neuronas presenta un componente basófilo conocido como sustancia de Nissl.

La sustancia de Nissl puede adoptar diversas formas en diferentes tipos neuronales; las formas más comunes son de bloques romboidales separados unos de otros por canales de citoplasma, o de cuerpos de diferente tamaño y forma, o también como partículas finas dispersas por el citoplasma.

Cada tipo de neurona tiene un patrón característico de la

sustancia de Nissl, que no sólo contribuye a su identificación sino que quizá también refleje su estado metabólico. Cuando este se altera, la sustancia de Nissl sufre cambios conocidos como cromatolisis, que consisten en su desaparición en preparaciones observadas al microscopio óptico.

La sustancia de Nissl se encuentra en el pericarion y en las dendritas pero no está presente en el axón.

Tanto al microscopio óptico como al electrónico se observa que la sustancia de Nissl no tiene límites definidos, sino que presenta brazos y proyecciones que la conectan a otros cuerpos cercanos.

A nivel de microscopía electrónica la sustancia de Nissl corresponde al retículo endoplásmico rugoso (RER), que tiene un arreglo de cisternas amplias ordenadas paralelamente y anastomosadas, las cuales constituyen una estructura reticular tridimensional distribuida por todo el pericarion.

Las superficies externas de las membranas limitantes de las cisternas están tapizadas con ribosomas arreglados en filas, asas, espirales o racimos. Estos ribosomas no se encuentran uniformemente distribuidos en las membranas sino que hay fragmentos libres de ellos y por lo tanto es relativamente fácil

demostrar la continuidad entre el retículo endoplásmico rugoso y el liso.

Este organelo es el principal productor de proteínas para el mantenimiento de la estructura y función neuronal.

#### Retículo endoplásmico liso (REL).

Consiste en cisternas y túbulos dispersos y ramificados irregularmente. Algunas veces las cisternas presentan fenestras con microtúbulos pasando a través de sus aberturas. Elementos del REL se extienden hacia las dendritas y el axón, donde se ramifican, por lo que se encuentran en toda la célula.

La función del REL es el almacenamiento y el transporte rápido de sustancias del pericarion a las terminales nerviosas.

#### Aparato de Golgi.

El aparato de Golgi se localiza generalmente alrededor del núcleo de la neurona en uno de sus polos.

Al microscopio electrónico, se observa como un grupo de cisternas amplias aplanadas junto con un grupo de vesículas de diferentes tamaños. Las cisternas del aparato de Golgi se

disponen en arreglos curvos de varios micrómetros de longitud. A cada uno de estos arreglos se le conoce como complejo de Golgi. En cada complejo de Golgi las cisternas están apiladas paralelamente formando conjuntos de 5 o 6 cisternas con poco espacio entre ellas. La disposición de las cisternas y la ausencia de ribosomas libres o adheridos a sus membranas distinguen al aparato de Golgi del RER y del REL.

La función de este organelo es hacer modificaciones a los metabolitos que recibe del RER y empaquetarlos en vesículas rodeadas por membrana para exportarlas a diferentes lugares del cuerpo celular neuronal.

### Lisosomas

La mayoría son partículas esféricas u ovals cubiertas por membrana, cuya forma y tamaño pueden variar ampliamente en las neuronas.

Los lisosomas poseen aspectos muy diversos. Algunos tienen un contenido denso y homogéneo, miden de 0.3 a 0.5 micrómetros de diámetro, y parecen aún no haber participado en procesos digestivos (lisosomas primarios). Otros son más grandes y contienen paquetes de membranas, gránulos de diversos tamaños y densidades, y vacuolas transparentes (lisosomas secundarios).

En un animal joven, el contenido lisosómico puede ser muy homogéneo; pero en animales más viejos o cuyo sistema nervioso ha sido dañado, los lisosomas adquieren características de lisosomas secundarios, de aspecto heterogéneo y muchos parecen transformarse en gránulos de lipofucsina. (Sekhon y Maxwell, 1974).

Estos organelos contienen enzimas hidrolíticas involucradas en los mecanismos de digestión intracelular.

#### Gránulos de lipofucsina.

Estos gránulos rodeados por membrana miden de 0.1 a 0.5  $\mu\text{m}$ , y se localizan cerca del aparato de Golgi. Son considerados como cuerpos residuales derivados de la digestión lisosómica de partes senescentes de citoplasma.

Característicamente, estos cuerpos contienen una mezcla heterogénea de partículas densas donde se localizan vacuolas claras, generalmente en su periferia.

El depósito de lipofucsina en el cerebro humano no es uniforme; en neuronas del núcleo olivario inferior y del asta

anterior de la médula espinal, este pigmento se acumula constantemente a través de la vida, en tanto que los núcleos hipotalámicos, particularmente los núcleos supraóptico y para ventricular no lo presentan.

### Mitocondrias.

Son organelos limitados por una unidad de membrana lisa que encierra a una segunda membrana altamente plegada. La membrana interna circunscribe al espacio mitocondrial interno que está lleno con una matriz electrodensa, mientras que el espacio entre las dos membranas, el compartimiento mitocondrial externo, generalmente presenta un contenido electronlúcido. Las dos membranas presentan diferencias importantes en cuanto a estructura, composición química y función.

Las mitocondrias proporcionan energía en forma de ATP para el mantenimiento de las actividades celulares.

### Microtúbulos, microfilamentos y filamentos intermedios

Estudios ultraestructurales han revelado que las células nerviosas y sus procesos presentan tres tipos de componentes fibrilares: túbulos de 24 nm de diámetro (neurotúbulos),

neurofilamentos de 10 nm de diámetro, y microfilamentos de 5 a 7 nm de diámetro.

La distribución de estos componentes fibrilares dentro de la neurona varía, pues mientras los neurotúbulos se localizan principalmente en las dendritas y el pericarion, los neurofilamentos son más abundantes en los axones. Los microfilamentos son menos numerosos y se localizan por lo general, junto a la membrana celular.

Tanto estructural como químicamente los neurotúbulos parecen ser idénticos a los microtúbulos de otras células eucarióticas (Olmsted y Borisy, 1973) y se cree que juegan un papel en el mantenimiento de la estructura celular y en el transporte de partículas subcelulares (Kreutzberg, 1969; Porter, 1981). Al microscopio electrónico, los neurotúbulos aparecen como tubos de longitud indefinida que no se ramifican. Al igual que los microtúbulos, parecen estar formados por el ensamblaje de 13 subunidades que adoptan una forma tubular. Estudios bioquímicos han mostrado que la tubulina es el constituyente protéico más abundante en los neurotúbulos (80 al 85 %). La tubulina está formada por dos subunidades peptídicas distintas, denominadas  $\alpha$  y  $\beta$  cuyo respectivo peso molecular es de 56 000 y 53 000 en el cerebro humano (Wisniewski y cols., 1981).

Otros constituyentes de los neurotúbulos incluyen dos clases de proteínas aparte de la tubulina: un grupo denominado proteínas de alto peso molecular, el cual es de aproximadamente 300 000 también llamado proteínas asociadas a los microtúbulos (Murphy y col.1977) y un grupo no bien definido cuyos pesos moleculares varían entre 55 000 y 63 000 (Weingarten y col.1975). No se conoce con exactitud la función e importancia de estas proteínas, aunque se supone que pueden estar involucradas en el ensamblaje de los neurotúbulos.

Los neurofilamentos presentan brazos cortos y recuerdan mucho a los filamentos intermedios del citoesqueleto descritos en otras células. Sin embargo parece que están formados por un triplete de polipéptidos (Hoffman y Lasek,1975) que son característicos de las células nerviosas (Czosnek y col.1980)

Los microfilamentos cerebrales tienen un diámetro de 5 a 7 nm y están formados por actina. Se cree que los microfilamentos se unen al citoesqueleto neuronal, posiblemente a las proteínas asociadas a los neurotúbulos, y así proporcionan la fuerza contráctil necesaria para el transporte axonal y para el proceso de exocitosis (Berl y col.1973).

### Núcleo.

El núcleo de las neuronas tiene una forma variada. Puede ser ovalado, redondo o exhibir pliegues y dobleces. Se localiza generalmente en el centro de la célula.

Cuando es observado al microscopio óptico el núcleo de las neuronas se caracteriza por tener una apariencia vesicular, aunque algunas neuronas presentan en su núcleo cuerpos densos e irregulares teñidos fuertemente.

La envoltura nuclear está compuesta por una doble membrana con una gran cantidad de poros. Cada membrana tiene un grosor promedio de 7 nm y ambas están separadas por un espacio. Algunos autores hablan de la continuidad de la envoltura nuclear y el RER (Watson, 1955; Palay, 1960) y por consiguiente consideran a la membrana nuclear como una especialización de éste. Una evidencia a favor de esta hipótesis es la presencia de ribosomas adheridos a la superficie externa de la envoltura nuclear.

En la cara interna de la envoltura nuclear se encuentra una lámina fibrosa de grosor variable que está formada por finos filamentos en forma de red que corren paralelos a la superficie

(Fawcett, 1966). Por lo general esta lámina es poco visible con la mayoría de los contrastes usados para microscopia electrónica, aunque se puede notar un espacio de 5 a 8 nm entre la membrana interna de la envoltura nuclear y la heterocromatina adyacente. Esta lámina está formada por tres polipéptidos de peso molecular entre 60 000 y 70 000 y se cree que juega un papel importante en la organización de la envoltura nuclear y de la cromatina que se encuentra debajo de ésta (Alberts y col. 1983)

El núcleo de las neuronas consta principalmente de tres componentes: la cromatina, la matriz nuclear y el nucleolo.

La mayor parte de la cromatina de las neuronas se encuentra en forma extendida (eucromatina) aunque en las neuronas pequeñas se forman agregados de heterocromatina. La cromatina está formada por hilos o hebras finas de 20 nm de diámetro que consisten en uno o más filamentos helicoidalmente enrollados. Cada hebra o filamento está constituido por cadenas de nucleosomas altamente plegadas. Un nucleosoma está formado por un octámero de proteínas histónicas (H2A, H2B, H3 y H4) alrededor del cual hay dos vueltas de ADN de 140 pares de bases. Entre cada nucleosoma hay una secuencia de unión a la cual se adhiere la histona H1; esta secuencia de unión tiene aproximadamente 60 pares de bases. Es debido a este arreglo que al microscopio electrónico la cromatina se observa como si fueran las cuentas de un collar (Kornber y

Klug, 1981).

La matriz nuclear es un elemento estructural insoluble que representa el armazón del núcleo (Barrack y Coffey, 1982). Tiene propiedades dinámicas que proporcionan la organización funcional del ADN. Puede estar involucrada directamente en muchos procesos nucleares fundamentales como la replicación del ADN, la síntesis de ARN, su procesamiento y transporte, así como en la interacción con virus y en procesos hormonales.

El nucléolo es un cuerpo esférico de gran densidad que se puede distinguir claramente del resto del nucleoplasma. Presenta dos componentes: gránulos extremadamente densos de 15 a 20 nm de diámetro y filamentos finos de baja densidad y gran compactamiento. Se conoce como parte granulosa al conjunto de gránulos y filamentos y parte fibrosa a la compuesta por filamentos condensados y pocos gránulos. En las neuronas ambas partes están entremezcladas.

El nucléolo representa una fábrica de ribosomas ya que empaqueta al ARN ribosomal recién sintetizado junto con proteínas ribosomales para construir las subunidades de los organelos que sintetizan proteínas.

### Membrana plasmática.

La membrana plasmática rodea completamente a la neurona y es el sitio de contacto con el medio extracelular.

Al microscopio electrónico se observa como tres estratos, dos oscuros, externo e interno, y uno claro intermedio; a esto se le denomina unidad de membrana (Robertson 1959). Este modelo no toma en cuenta que muchas proteínas atraviesan la membrana. En los últimos años se ha revisado el concepto de la unidad de membrana sobre la base de métodos que evitan la extracción de proteínas y se ha visto un aspecto granuloso en la membrana que está más de acuerdo con el hecho de que una alta proporción de las proteínas la atraviesan. De acuerdo con estos estudios, la imagen de la unidad de membrana resultaría en gran parte un artificio de técnica (De Robertis y De Robertis, 1981).

El modelo más aceptado hoy en día acerca de la estructura de la membrana propone que es una bicapa fosfolipídica fluida con moléculas de proteínas globulares penetrando por cada lado de la membrana o extendiéndose enteramente por ella (Singer y Nicolson, 1972).

La membrana plasmática juega un papel importante en el inicio

y transmisión del impulso nervioso. El grosor total de la membrana plasmática varía entre 7 y 9 nm según el método de preparación y contraste que se use.

## PROCESOS NEURONALES

### Dendritas.

Son especializaciones de las neuronas que reciben información mandada por otra célula nerviosa a través de su axón (Fig 9). Su inicio es difícil de precisar ya que presentan los mismos organelos que el citoplasma del pericarion, aunque conforme se van alejando de este y se ramifican, adquieren ciertas características por las cuales se diferencian del otro proceso que emerge de una neurona y que es el axón.

En general las dendritas disminuyen su diámetro al alejarse del pericarion y sus contornos presentan protuberancias irregulares, tales como espinas, cuernos, pelos, espigas, apéndices parecidos a hojas o a procesos fúngicos. Las dendritas se ramifican en ángulos agudos y originan ramas colaterales de menor calibre que el tronco del cual provienen.

La única señal para delimitar el inicio de una dendrita, además del adelgazamiento de su diámetro, es una ordenación de

los organelos en paralelo con el eje longitudinal de este proceso. Los organelos que más sobresalen son las mitocondrias, neurofilamentos, microtúbulos y túbulos del REL, además de los cuerpos de Nissl y el aparato de Golgi.

De todos los organelos, el aparato de Golgi es el primero en desaparecer conforme la dendrita se aleja del pericarion y se va ramificando. Es raro que se localice más allá de la primera bifurcación.

En contraste, la sustancia de Nissl penetra hasta las ramificaciones más lejanas, aunque no lo hace en los apéndices estrechos como las espinas. Al principio, la sustancia de Nissl tiene la misma apariencia que en el pericarion, de grupos de cisternas anastomosadas, y se localizan en el centro o en la periferia de la dendrita, cerca de la membrana y en las bifurcaciones. Al irse ramificando una dendrita la morfología del RER va cambiando a cisternas aisladas o, túbulos curvados; es típico ver túbulos retorcidos en medio de un conjunto de ribosomas en las partes más alejadas de una dendrita.

El REL que es inconspicuo en el inicio de la dendrita, se hace más evidente al tiempo que desaparece la sustancia de Nissl. El REL se extiende desde el pericarion hasta el árbol dendrítico y aún en las espinas.

Los microtúbulos son los elementos más conspicuos en el citoplasma de las dendritas y muestran un arreglo paralelo al eje longitudinal de éstas. En cortes transversales presentan un ordenamiento casi cristalino, sólo interrumpido por la intrusión de otros organelos, principalmente mitocondrias. Éstas por lo general, se orientan longitudinalmente y pueden ser muy largas.

Los neurofilamentos son escasos en la mayoría de las dendritas. Por lo general, son fibras longitudinales que corren entre los microtúbulos o pueden disponerse en pequeños paquetes. Son menos rígidos que los microtubulos y cambian de posición durante su recorrido. Al igual que los microtúbulos, también están rodeados por una fina red de fibras que parecen unirlos a otros organelos adyacentes.

Las espinas dendríticas son apéndices cuya morfología y dimensión son variables según el lugar del cerebro que se estudie. La mayoría está formada por un cuello delgado o tallo y un bulbo ovoide. Ultraestructuralmente, las espinas de la corteza cerebral están llenas de un material que parece consistir en filamentos finos e indistintos y sólo rara vez se llegan a presentar dentro del bulbo mitocondrias o ribosomas. Presentan una estructura denominada aparato espinoso, el cual consiste en

dos o tres sacos membranosos que se alternan con una lámina delgada de material denso. Su función se desconoce y no es el único lugar donde se encuentran, ya que también se localizan estructuras similares en el segmento inicial de los axones.

### Axón

En contraste con las dendritas, los axones presentan contornos lisos y sin apéndices. Mantienen constante su diámetro y sólo presentan distensiones o varicosidades en sus partes terminales. Sus ramificaciones son en ángulo obtuso o en ángulo recto, y presentan el mismo diámetro que el tronco del que se originaron. Como regla general las dendritas se ramifican en un campo limitado, muy cerca del cuerpo celular y los axones producen sus ramificaciones lejos de la célula. Sin embargo, axones de muchos tipos de neuronas emiten ramas colaterales cerca de donde se originaron, las cuales regresan en dirección al cuerpo celular. Los axones carecen de sustancia de Nissl, aunque presentan algunos ribosomas en el segmento inicial. Por último los axones pueden o no estar mielinizados y por lo general las dendritas carecen de mielina.

En las neuronas multipolares, el axón se origina de una región del pericarion deficiente en RER, conocida como cono de implantación (Fig 10). Los organelos que predominan en el citoplasma de esta región son ribosomas libres, mitocondrias,

microtubulos y neurofilamentos, que se prolongan hasta el axón. La otra diferencia entre el citoplasma del cono de implantación y el del pericarion neuronal es que en la base del cono de implantación muchos de los microtubulos se agrupan para formar haces, lo que permite que, en cortes donde se observa el cono, éste se diferencie de las dendritas grandes por la distribución homogénea de los microtubulos. Estos haces pasan al segmento inicial, del cual forman parte como una característica diagnóstica. Otro rasgo distintivo del segmento inicial, además de la orientación y empaquetamiento de los microtubulos, es un estrato de material denso debajo de la membrana plasmática. Este estrato no está en contacto con la superficie interna de la membrana, sino que está, separado de ella por un espacio de 6 a 10 nm. Esta subcapa está formada por tres componentes: una cubierta granular de 7.5 nm de espesor que se encuentra debajo de la membrana plasmática y que está separada de la siguiente capa por un espacio de 7.5 nm en cortes longitudinales. Debajo de la cubierta granular hay una lámina densa de 7.5 nm de grosor y abajo de ésta una capa filamentosa.

Tanto el cono de implantación como el segmento inicial pueden presentar contactos sinápticos, los cuales son de tipo simétrico. Cuando hay sinápsis a lo largo del segmento inicial del axón, el estrato de material denso se interrumpe debajo de la unión sináptica y es reemplazado por las típicas densidades

postsinápticas. En la corteza cerebral, las sinapsis pueden presentarse en espinas que salen del segmento inicial. Al igual que las espinas dendríticas, las espinas axonales pueden ser pedunculadas o sésiles y el estrato de material denso del axolema se interrumpe en la base de la espina. En algunas de estas espinas se presenta una estructura similar al aparato espinoso de las espinas dendríticas.

Al igual que en otras partes de la neurona, el axón, más allá del segmento inicial, contiene mitocondrias, microtúbulos, microfilamentos, REL y cuerpos multivesiculares. Sin embargo, se caracteriza por carecer, de RER y ribosomas libres.

Al contrario de las dendritas grandes, los axones de gran tamaño contienen pocos microtúbulos y muchos neurofilamentos, que están orientados de forma paralela a su eje longitudinal.

En electromicrografías, la membrana plasmática del axón (axolema) se asemeja a la membrana plasmática que delimita a otras partes de la neurona. Tiene un grosor de 7 a 8 nm y está formada por dos líneas densas separadas por una zona clara.

Las principales modificaciones de la estructura del axolema se presentan en los siguientes sitios:

1. En los nódulos de Ranvier (del SNC y SNP), donde un estrato denso se encuentra debajo del axolema en la zona entre dos segmentos adyacentes de mielina. Este estrato es similar al que recubre internamente el axolema en el segmento inicial del axón.

2. En la región paranodal donde las asas terminales de mielina cubren el axolema y forman con el complejos de unión.

3. En las uniones sinápticas, donde el axón juega el papel de componente pre o postsináptico. En las sinapsis químicas, donde el axolema y la membrana plasmática de otro componente neuronal, como la de una dendrita, toman parte en la formación de un complejo sináptico, puede haber acumulación de material denso en el citoplasma adyacente al axolema. En las sinapsis eléctricas, el axolema está en aposición con la membrana plasmática del elemento postsináptico para formar una unión comunicante.

#### CÉLULAS DE LA NEUROLOGIA

Existen dos categorías de células de la neuroglia en el sistema nervioso central: la macroglia y la microglia (Fig 11). La macroglia comprende a los astrocitos y oligodendrocitos. Estas células son de origen ectodérmico y difieren de las neuronas en que sólo tienen un tipo de proceso, no forman sinapsis y

retienen la habilidad para dividirse, sobre todo cuando el sistema nervioso es dañado.

La microglia está compuesta por células más pequeñas que los astrocitos y oligodendrocitos. También son capaces de dividirse cuando el sistema nervioso ha sido lesionado.

A nivel de microscopia óptica las células de la neuroglia se clasifican de la siguiente manera:

## I. Macroglia.

### 1. Astrocitos.

a) Protoplásmicos.

b) Fibrosos.

### 2. Oligodendrocitos.

a) Interfasciculares.

b) Satélites o perineuronales.

## II. Microglia.

Esta clasificación está hecha con descripciones de las características de las células neurogliales basándose en el examen de tejidos impregnados con sales metálicas.

## Astroцитos

En preparaciones para microscopia óptica, los astroцитos se reconocen por ser células en forma de estrella cuyos procesos se extienden hacia el neuropilo circundante. Algunos de los procesos de cada célula aumentan de grosor en sus porciones terminales formando dilataciones que envuelven a los capilares sanguíneos. Estas dilataciones se llaman pies vasculares o pies chupadores. Otros procesos se extienden hacia la superficie del SNC para formar dilataciones semejantes, que constituyen la membrana glial limitante, la cual separa a los componentes del sistema nervioso de los elementos piales.

En la sustancia blanca, los astroцитos tienen numerosas fibrillas en su citoplasma y se conocen como astroцитos fibrosos. En la sustancia gris, los astroцитos normalmente contienen pocas fibrillas y son llamados astroцитos protoplásmicos. Sin embargo en estados patológicos, pueden formarse masas de ellos en su citoplasma.

Estos dos criterios, la presencia de fibrillas en el citoplasma y la formación de pies vasculares en la superficie de los capilares sanguíneos y en la periferia del cerebro, son las principales características usadas para identificar astroцитos en

preparaciones para microscopia electrónica.

### Astroцитos fibrosos

Al microscopio electrónico los astroцитos fibrosos se caracterizan por ser células claras en comparación con otras presentes en la sustancia blanca. Su núcleo es generalmente reniforme y la envoltura nuclear puede presentar pliegues profundos. El nucleoplasma tiene una densidad homogénea aunque pueden presentarse agrupaciones de cromatina sobre todo adyacentes a la envoltura nuclear.

Los elementos más conspicuos de los astroцитos fibrosos son las numerosas fibrillas o filamentos que se encuentran en su pericarion y que se arreglan de forma paralela dentro de sus procesos. Estos filamentos tienen un diámetro de 8 a 9 nm y en cortes transversales aparecen como tubos de paredes densas, de 2 a 2.5 nm de espesor, que circundan un centro claro. Presentan apéndices cortos que parecen unir un filamento con otro, por lo cual se asemejan a los neurofilamentos, aunque a diferencia de estos, los filamentos astrocíticos se agrupan en paquetés compactos.

Estas células tienen todos los organelos característicos de

una célula eucarionte: RER, ribosomas libres, aparato de Golgi, mitocondrias, lisosomas, gránulos de glucógeno y microtúbulos. Con excepción de las mitocondrias, los organelos se concentran alrededor del núcleo.

El citoplasma de los procesos que salen del pericarion de los astrocitos fibrosos contiene fibrillas, mitocondrias, gránulos de glucógeno y pocas vesículas.

Astrocitos protoplásmicos.

Los astrocitos protoplásmicos, que se encuentran en la sustancia gris, se caracterizan por presentar pocas fibrillas en su citoplasma, las cuales se agrupan para formar paquetes.

En estas células, al igual que en los astrocitos fibrosos, el retículo endoplásmico no es muy extenso; consiste de pocas cisternas de tamaño pequeño y dado que no hay muchos ribosomas libres, el citoplasma celular presenta una apariencia clara. Además, se encuentran mitocondrias, gránulos de glucógeno y microtúbulos. Todos estos componentes citoplásmicos se presentan en los procesos grandes de los astrocitos protoplásmicos, pero en los pequeños procesos sólo se encuentran ribosomas, gránulos de glucógeno y paquetes de fibrillas.

Los cuerpos celulares de los astrocitos protoplásmicos y sus procesos tienen generalmente una forma irregular y, al igual que los astrocitos fibrosos, forman pies vasculares en la superficie de los capilares cerebrales y participan en la formación de la glia limitante en la superficie del cerebro. Su núcleo tiende a ser redondo u oval y homogéneo y menos lobulado que el de los astrocitos fibrosos.

No se conoce completamente la función de los astrocitos, pero las hipótesis más manejadas acerca del papel que desempeñan son las siguientes: 1) funcionan como elementos de soporte en el SNC, ya que llenan los espacios que no son ocupados por las neuronas y sus procesos; 2) cuando se lesiona el SNC, las células neurogliales, especialmente los astrocitos, "cicatrizan" el daño, proliferando y llenando los espacios que eran ocupados por las neuronas dañadas y sus procesos.

### Oligodendrocitos

Al microscopio óptico, los oligodendrocitos se observan como células que tienen un menor tamaño y menor número de procesos que los astrocitos.

El cuerpo celular de los oligodendrocitos es poligonal o esférico y presenta un núcleo más cromófilo que el de los

astrocitos.

Los oligodendrocitos se localizan en los siguientes sitios:

a) En la sustancia blanca, donde se alinean en filas entre las fibras nerviosas. A estos se les llama oligodendrocitos interfasciculares.

b) En la sustancia gris, junto a grupos de fibras nerviosas mielinizadas.

c) En la sustancia gris, asociados con las neuronas, por lo que reciben el nombre de células satélites. Los astrocitos y las células de la microglia también pueden estar en esta posición, pero no son tan frecuentes como los oligodendrocitos.

Cuando son observados al microscopio electrónico (Fig 12), los oligodendrocitos aparecen como células electrondensas que contrastan con los astrocitos que son más claros. Su núcleo puede ser redondo, oval o irregular, con cromatina compacta, sobretodo en los oligodendrocitos interfasciculares, en tanto que los que se encuentran en la sustancia gris presentan una cromatina más laxa.

Los componentes más evidentes del citoplasma de los

oligodendrocitos son elementos del RER, ribosomas libres y microtúbulos. Estos tienen un diámetro de 25 nm y son muy abundantes en los procesos oligodendrocíticos, donde presentan un arreglo de forma paralela uno con respecto al otro. Debido a la gran cantidad de microtúbulos, a veces pueden confundirse estos procesos con dendritas. Es posible diferenciarlos debido a que los procesos de los oligodendrocitos no presentan contactos sinápticos en su superficie.

Los oligodendrocitos pueden exhibir un espectro de variaciones en la densidad de su citoplasma y en su cromatina nuclear, por lo que se pueden reconocer tres clases: los claros, los intermedios y los oscuros (Mori y Leblond, 1970).

A pesar de las variaciones en su morfología, los oligodendrocitos presentan ciertas características que los distinguen de los astrocitos. Estos rasgos distintivos son: la gran densidad de su citoplasma y del núcleo, la ausencia de fibrillas y de gránulos de glucógeno en su citoplasma y la gran cantidad de microtúbulos en sus procesos.

Las células satélites generalmente están asociadas con las neuronas grandes del SNC y parecen estar muy cerca de la superficie de la neurona. A veces, sólo hay un espacio de aproximadamente 20 nm entre la membrana del oligodendrocito y la

de la neurona. Estas regiones, sin embargo, no muestran ninguna especialización morfológica.

Se les atribuyen generalmente dos funciones a los oligodendrocitos: (1) elementos formadores de mielina en el SNC; (2) participan en la nutrición de las neuronas.

### Microglia

En tejido nervioso normal de rata las células identificadas como microglia representan del 4 al 5 % del total de células neurogliales en la sustancia blanca y cerca del 18% en la corteza cerebral (Vanghon y Peters, 1974). Estas células se localizan frecuentemente debajo de la glia limitante y en las cercanías de los vasos sanguíneos, próximas a los pies vasculares que rodean a los capilares. Por otra parte, la microglia puede situarse en posición perineuronal, por ejemplo en la corteza cerebral, donde está separada de la superficie neuronal por un delgado proceso astroglial. Sin embargo, ésta no es una característica diagnóstica, ya que los oligodendrocitos satélites también pueden tener un proceso astrocítico interpuesto entre ellos y la neurona adyacente.

La célula microglial es generalmente más pequeña que un astrocito o un oligodendrocito; su núcleo es comunmente ovalado o

elongado, con agrupaciones de cromatina debajo de su envoltura nuclear y en el nucleoplasma. En algunos aspectos, el núcleo guarda cierto parecido al de un oligodendrocito, pero las agrupaciones de cromatina de las células microgliales son más conspicuas y ocupan un mayor volumen en el núcleo. Por consiguiente, estas células tienen un núcleo más denso que el de un oligodendrocito.

La densidad de su citoplasma es similar a la de un oligodendrocito, pero contiene menor número de microtúbulos y carece de los gránulos de glucógeno y paquetes de filamentos que caracterizan a un astrocito. Quizá la característica más distintiva de una célula microglial sea la forma de su retículo endoplásmico rugoso, ya que sus cisternas son largas y estrechas, casi filamentosas y adoptan frecuentemente una forma tortuosa en el citoplasma (Fig 13).

La función clásica que se atribuye a las células de la microglia es la de fagocitar restos celulares cuando el sistema nervioso central ha sufrido algún daño. Pero Konigsmark y Sidman (1963) demostraron, usando técnicas autorradiográficas después de marcar a los monocitos circulantes, que la mayor parte de los fagocitos presentes cuando se daña el sistema nervioso no derivan de la microglia sino de monocitos circulantes. Estudios adicionales de Fujita y Kitamura (1976) y Schelper y Adrian

(1986) apoyan esta idea. Dehmichen y col (1979), usando técnicas inmunológicas para la demostración de receptores de superficie, demostraron que las células fagocíticas del cerebro, al igual que los monocitos de otras partes del cuerpo poseen receptores en su membrana celular para Ig G y complemento. Antisero antilinfocito y antimonocito aplicado a cortes de cerebro humano no dañado no reaccionan con la microglia. Esto indica que la microglia no comparte antígenos de superficie con los monocitos. De acuerdo con estos resultados, la microglia no tiene propiedades fagocíticas. Sin embargo, los investigadores no están seguros acerca del origen de las células fagocíticas presentes en los espacios perivasculares.

## CAPÍTULO II

ENVEJECIMIENTO Y DEMENCIAS

## LESIONES CEREBRALES DEL ENVEJECIMIENTO Y LAS DEMENCIAS

(Corsellis, 1976)

"El hombre demente está privado de las facultades que una vez tuvo; es un hombre rico que se hace pobre" (Esquirol 1838). Al avanzar al deterioro de la personalidad, ésta se vuelve tosca y el intelecto y la memoria empiezan a debilitarse. El proceso puede llegar a una desintegración extrema, en la que la persona deja de tener comunicación con el ambiente que la rodea.

Si bien hay excepciones, la demencia\* es el resultado de una gran destrucción o desorganización de la corteza cerebral por algún proceso patológico. Las características clínicas resultantes suelen estar influenciadas por la naturaleza de estos procesos, por la velocidad a la que se desarrollan y dependen de si el daño es focal o difuso.

Microscópicamente, las demencias no presentan características patognomónicas\*. Lo que se encuentra en muchos casos es un incremento de la degeneración que de forma normal ocurre en el envejecimiento cerebral. Esta degeneración se manifiesta en dos

formas: la forma vascular y la degeneración parenquimatosa senil. En el primer proceso, los vasos sanguíneos se degeneran y el aporte de sangre al cerebro se reduce. En la degeneración parenquimatosa senil, proceso no relacionado con las enfermedades cerebrovasculares, el tejido cerebral en general y en particular la sustancia gris se lesionan ampliamente.

La edad a la cual la degeneración senil y/o vascular empiezan a aparecer varía de persona a persona. Como regla general, la frecuencia se incrementa rápidamente después de los sesenta años. Ambas formas de degeneración pueden encontrarse en el mismo cerebro, pero una es la que por lo general predomina. La forma senil aparece en presencia de una degeneración vascular insignificante, en tanto que en personas de menor edad la enfermedad puede ser completamente de tipo vascular.

Por lo general, entre más extenso haya sido el daño cerebral que resulta de estos procesos degenerativos, más claros serán los signos clínicos de la demencia. Sin embargo, el cuadro clínico puede variar de acuerdo al tipo de degeneración, ya sea vascular o senil, que predomine, por lo que ambas formas se describirán a continuación.

Degeneración cerebral de tipo vascular.

El abastecimiento de sangre al cerebro pasa del corazón y el arco aórtico hacia la carótida y los vasos vertebrales que se encuentran en el cuello y cráneo; de ahí, a las ramas arteriales del cerebro y a las ramificaciones intracerebrales más finas. Los vasos cerebrales más grandes, que forman el círculo de Willis\*, son los que más se examinan en las necropsias y la amplitud de la degeneración cerebrovascular tiende a basarse más en el examen de estos vasos que en otras partes del árbol vascular. Unas pocas placas de ateroma\* se encuentran comunmente a lo largo de las principales arterias de individuos fallecidos después de haber cumplido los sesenta años. A veces, el proceso está más adelantado y las arterias se vuelven tubos rígidos, tortuosos y amarillentos, con placas confluentes de ateroma. La luz de las arterias puede disminuir de tamaño o dilatarse. Algunas placas ateromatosas pueden localizarse a lo largo de las ramas de la arteria cerebral media y en la convexidad del cerebro.

Entre más intensas sean las alteraciones vasculares mayor será la degeneración del tejido cerebral. Esto varía desde pequeños infartos\* y reblandecimientos quísticos\* hasta necrosis\* masivas y cicatrización de todo un hemisferio. La arteria cerebral media y sus ramas son las que resultan más comunmente afectadas, mientras que las arterias cerebrales anteriores, si

bien pueden estar ateromatosas y estenosadas, no sufren generalmente oclusión, ni originan grandes infartos. En contraste, son comunes las estenosis\* de las arterias cerebrales posteriores con pérdida de tejido en la sustancia gris temporal medial y a lo largo de las paredes adyacentes a la fisura calcarina. Se han reportado casos con lesión bilateral de este tipo que resultan en alteraciones de la memoria (Victor y cols., 1961).

La demencia no puede considerarse exclusivamente como efecto de la degeneración de las arterias cerebrales mayores, pues ancianos mentalmente normales, al morir pueden presentar los vasos sanguíneos muy degenerados y estenosados, en tanto que el grado de arteriosclerosis\* cerebral puede ser ligero en individuos dementes. Por otro lado, también deben tomarse en cuenta a los vasos sanguíneos intracerebrales pequeños cuando se hace una necropsia, pues su obstrucción puede originar múltiples microinfartos, con pérdida extensa de tejido cerebral que se puede manifestar clínicamente con síntomas\* de degeneración mental (Marchand, 1949).

Las paredes de los vasos sanguíneos tienden a engrosarse con la edad porque el tejido fibroso en los estratos externos se hace más abundante. Posiblemente debido al aumento en la presión sanguínea, las paredes de estos vasos se tornan hialinas, y tanto

ellos como el tejido nervioso que los rodea se pueden volver necróticos. En el cuerpo estriado y el tálamo, este proceso resulta en una apariencia porosa del tejido. En la corteza cerebral puede haber focos de pérdida neuronal con gliosis\* que resulta en un aspecto rayado de las circunvoluciones.

En resumen, la mayoría de los pacientes con "demencia arterosclerótica" presentan evidencia de una enfermedad arterial difusa que afecta tanto a vasos cerebrales pequeños como grandes. La participación del sistema nervioso es por lo general sólo una parte del proceso degenerativo sistémico; la hipertensión\* arterial, enfermedades cardíacas y muchas otras formas de padecimientos comunes en la vejez pueden sumarse al cuadro, interfiriendo de una forma intermitente con el abastecimiento de sangre al cerebro. Es posible, que en estos casos la degeneración cerebral de tipo senil también esté presente.

#### Degeneración parenquimatosa senil.

Al avanzar la edad, el cerebro, como los otros órganos del cuerpo, tienden a hacerse más pequeños; las leptomeninges, principalmente sobre la convexidad cerebral, se tornan grises y opacas y la duramadre se adhiere fuertemente al cráneo. Las circunvoluciones cerebrales, sobre todo las de los lóbulos temporales y frontales disminuyen de tamaño y los surcos,

incluyendo la fisura lateral, se ensanchan. Al hacer un corte coronal de un cerebro atrofiado\*, la dilatación de los ventrículos, la abertura de las fisuras laterales y el ensanchamiento de los surcos se hacen evidentes, al igual que la pérdida de sustancia blanca, que se refleja en el mayor tamaño de los ventrículos; de igual manera, la corteza cerebral puede disminuir de espesor.

El peso y volumen de un cerebro normal llegan a su punto máximo en la vida adulta y disminuyen progresivamente a partir de los 30 o 40 años de edad. Las medidas de estas características al momento de llevar a cabo una necropsia no se hacen con exactitud y por lo tanto deben usarse sólo como puntos de apoyo para diagnosticar posibles anomalías, a menos que la variación sea extrema. Tanto el peso como el volumen del cerebro pueden cambiar considerablemente durante la fijación; un incremento del 10% en peso y volumen es común cuando se fija el cerebro con formol.

El peso del cerebro en los seres humanos varía de individuo a individuo. La media para un varón de 25 años es de 1400 g; a los 40 años es de 1375 y después disminuye a 1300 o inclusive 1200 g. En la mujer, el cerebro pesa alrededor de 100 g menos que en el hombre.

En contraste, el cerebro de una persona con demencia senil es

más pequeño, se retrae del cráneo y la pérdida de tejido se hace evidente. Junto con la pérdida de sustancia blanca y gris, los sistemas ventriculares tienden a agrandarse. Estos cambios, al igual que los ligados a la vejez, se observan con una gran variabilidad.

Estas alteraciones macroscópicas del cerebro se reflejan a nivel histológico como una disminución en el tamaño de las células nerviosas, con decremento de la sustancia de Nissl y acúmulo de grandes cantidades de lipofucsina, sobre todo en las neuronas del giro precentral (Brody, 1960). Además, también puede haber pérdida de neuronas, lo que es muchas veces difícil de evaluar, a menos que se trate de un caso extremo, ya que hay grandes problemas técnicos involucrados en comparar el número de neuronas en cerebros de diferentes tamaños. Los astrocitos proliferan en la superficie subpial de la corteza, en las regiones subependimales y alrededor de los vasos sanguíneos de la sustancia gris.

La gran pérdida de neuronas y la desorganización resultante es el posible origen de la desintegración intelectual del individuo demente.

En los cerebros de ancianos con el intelecto preservado y en mayor grado en personas dementes, se puede encontrar, además de

las alteraciones antes descritas, otras lesiones importantes que son las placas seniles y la degeneración neurofibrilar de Alzheimer.

### Placas seniles o argirófilas.

Las placas seniles o argirófilas son las características más sobresalientes de un cerebro envejecido. Estos pequeños focos de tejido en desintegración se encuentran comunmente en la corteza cerebral, pero también pueden localizarse en los núcleos profundos como el amigdalóide, el cuerpo estriado, el tálamo y ocasionalmente el tallo cerebral. No se han encontrado en la sustancia blanca.

Se han descrito muchas variantes de estas placas. Las típicas consisten en un núcleo central argirófilo rodeado por un halo claro y más externamente, un anillo de material granular y filamentosos que también es argirófilo. Su diámetro, ya que tienden a ser esféricas, varía de 5 a 100  $\mu\text{m}$ . Algunas se presentan como esferas de límites nítidos que desplazan hacia un lado a la fibras nerviosas adyacentes, pero la mayoría aparecen como áreas granulares de límites irregulares y poco definidos. Los núcleos de los astrocitos tienden a acumularse alrededor de las placas, en tanto que sus procesos las penetran. Las células de la microglia se encuentran dentro de la placa. El grado de

reacción glial es variable.

Kidd (1964) y Terry y cols., (1964) demostraron que la ultraestructura de las placas varía, pero que esencialmente consisten en procesos neuronales y gliales, células de la microglia y un centro con fibrillas amiloides.

Terry y Wisniewski (1970) y Wisniewski y Terry (1973) describieron la secuencia de formación de las placas seniles al microscopio electrónico de transmisión (MET) en tres fases: en el estado inicial, la placa está constituida por terminales presinápticas distendidas y por numerosos cuerpos redondos, densos o vesiculares que posiblemente se originan en mitocondrias. En este estadio sólo hay, cuando mucho, escasas fibrillas amiloides entre los procesos celulares. Pocos procesos astrocíticos o células de la microglia pueden estar presentes. Este tipo de placa quizá pase desapercibido cuando se le observa al microscopio óptico. El segundo tipo, llamado placa madura, tiene un centro de fibrillas amiloides\*, circundado por procesos neuronales distendidos, procesos astrocíticos, células de la microglia y ocasionalmente cuerpos celulares de astrocitos. El tercer tipo consiste en un gran acúmulo de amiloide con pocos procesos celulares alrededor.

Se cree que las placas seniles se originan de un escape de

complejos antígeno-anticuerpo de los vasos cerebrales, el cual daña a los procesos neuronales y conlleva al depósito de fibrillas amiloides (Wisniewski y Terry, 1976).

#### Degeneración neurofibrilar de Alzheimer.

Esta alteración, descrita por Alzheimer en un 25 % de las células nerviosas de una mujer de 51 años de edad, consiste en el engrosamiento y tortuosidad de fibrillas dentro del citoplasma neuronal. En las primeras fases, una banda gruesa y oscura recorre la célula en toda su extensión; progresivamente, más bandas se desarrollan a lo largo de la primera y otras pueden formar asas separadas. Posteriormente, el núcleo y el citoplasma ya no se tiñen y la célula aparece como un triángulo o como una red de fibras contorneadas. Estas células pueden adoptar diferentes formas, tales como triángulos, asas, ovillos, forma de antorcha, etc. Esta alteración puede pasar desapercibida con la tinción de rutina con hematoxilina y eosina, en la cual solamente se puede detectar una refringencia anormal en las células más dañadas. La parte afectada del citoplasma carece de sustancia de Nissl y puede dar la apariencia de cromatolisis. El cambio, se identifica fácilmente en tejidos teñidos con plata y con la tinción de rojo Congo, ya que con este método las fibrillas adoptan un color rosa más intenso que el resto del citoplasma y presentan birrefringencia verde bajo luz polarizada.

La degeneración neurofibrilar se presenta principalmente en neuronas del hipocampo y/o corteza cerebral (Tomlinson y cols. 1968). Este cambio casi siempre se acompaña de placas seniles; ambas estructuras tienden a ser muy numerosas y a dispersarse ampliamente en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia senil. Las regiones de la corteza cerebral más afectadas por estos cambios son las áreas frontal y temporal; las menos involucradas son los giros pre y postcentral. Las capas corticales externas se dañan más que las profundas. El proceso es especialmente intenso en las neuronas de la corteza uncal, la parte cortical del núcleo amigdaloides, el hipocampo y el giro parahipocampal adyacente (Morel y Wildi, 1952)

Las neuronas de los núcleos grises profundos resultan menos afectadas, excepto las células de la sustancia negra y del locus ceruleus, que son especialmente vulnerables.

En el cerebro de personas adultas con el síndrome de Down es posible identificar tramas neurofibrilares y placas seniles, que no están asociadas al desarrollo de demencia (Malamud, 1972)

Se han encontrado tramas neurofibrilares aisladas o asociadas a placas seniles en traumas cerebrales, fracturas craneales por accidentes automovilísticos y en boxeadores que reciben golpes

constantemente en la cabeza (Corsellis y cols., 1973).

Al MET, la trama neurofibrilar está formada por una masa de filamentos helicoidales dobles, cada uno con un diámetro de 10 nm, que se entrecruzan a intervalos de 80 nm (Kidd 1963; Wisniewski, Narang y Terry, 1976). Iqbal y cols., (1974) encontraron mediante un estudio de electroforesis, que la trama neurofibrilar está constituida principalmente por un polipéptido de peso molecular 50 000. Se cree que el o los polipéptidos que forman a los filamentos presentan la conformación  $\beta$  en lámina plegada (Wisniewski y cols., 1981) Una propiedad de esta conformación protéica es su resistencia a la digestión proteolítica (Glener, 1980), lo que explicaría el acumulo progresivo de estos filamentos una vez formados en las células nerviosas afectadas, las cuales son incapaces de degradarlos (Wisniewski y cols., 1981)

#### DEMENCIAS PRESENILES MÁS FRECUENTES.

Las demencias pueden presentarse en ancianos o en individuos más jóvenes. En el primer caso se denominan demencias seniles y en el segundo demencias preseniles. Las formas más comunes de demencia presenil son las siguientes:

### Enfermedad de Alzheimer.

En 1907 Alzheimer reportó el caso de una mujer de 51 años de edad cuya memoria empezó a deteriorarse rápidamente; se encontraba muy excitada y no sabía nombrar a los objetos comunes que se le presentaban. Cuando se le admitió al hospital, la paciente estaba desorientada y paranoica; después se quedó muda, disfásica e incontinente, y murió profundamente demente cuatro años después. El cerebro presentaba atrofia, pero sin daños locales. Alzheimer identificó muchas placas argirofílicas en la corteza cerebral y una forma de degeneración neuronal no registrada hasta esa fecha, que se conoce con el nombre de cambio neurofibrilar de Alzheimer, o como trama neurofibrilar.

Esta enfermedad es la forma más común de demencia presenil y generalmente aparece entre los 50 y 60 años de edad. Las mujeres son más afectadas que los hombres en una proporción de 2:1. Se han encontrado historias familiares de la enfermedad en una minoría de pacientes. Es un padecimiento fatal, cuya duración en promedio es de 5 años pero puede variar desde unos cuantos meses hasta 21 años (Newton, 1948; Abely y cols., 1958).

Clínicamente, la enfermedad muestra un lento y progresivo deterioro mental que termina en una profunda demencia. Se inicia con un estado de inquietud y excitación, a veces con alucinaciones o un estado de apatía general e inercia; son

comunes los síntomas como afasia\*, agnosia\*, apraxia\* y convulsiones. El paciente por lo general muere de bronconeumonía. En la necropsia, las vísceras presentan un tamaño pequeño y el corazón llega a pesar 200 g. El cerebro es usualmente pequeño y puede pesar 1000 g o menos. La característica más sobresaliente es una atrofia cortical simétrica que, aunque esté generalizada, tiende a afectar más a los lóbulos frontales, si bien las áreas temporal y parietoccipital también pueden estar involucradas. La ausencia de atrofia a simple vista no excluye el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer, ya que una degeneración microscópica difusa puede presentarse sin la retracción evidente del tejido. Por otro lado, la atrofia puede ser tan severa y circunscrita que quizá imite la enfermedad de Pick, aunque la llamada atrofia en hoja de cuchillo sea raramente observada.

Cuando se hace un corte coronal del cerebro, los ventrículos se encuentran comúnmente agrandados y la corteza cerebral disminuída de espesor; los núcleos grises profundos, incluyendo el cuerpo estriado y el tálamo, se encuentran reducidos de tamaño.

Las características histológicas de la enfermedad son varias, pero dos son las que sobresalen: la primera es una gran cantidad de placas argirófilas dispersas por la corteza cerebral y en

menor grado en la sustancia blanca subcortical. El cambio neurofibrilar de las células nerviosas es la segunda característica. Cuando el proceso está muy avanzado, la desintegración del tejido puede ser tan intensa que sólo pocas células nerviosas se pueden reconocer. La impregnación con plata es el mejor método que muestra los cambios celulares de esta enfermedad. En cortes teñidos con el método de Nissl, el número de células puede aparecer relativamente intacto y la estratificación reconocerse, aunque muchas neuronas pueden faltar principalmente en los estratos 3 y 5. A veces, se observan áreas claras, cuyo centro puede teñirse débilmente por ser metacromático. En preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina y con el método de Nissl es difícil reconocer los cambios neurofibrilares.

Se ha detectado una gran cantidad de hierro y aluminio en la corteza cerebral de estos pacientes (Hallgren y Sourander, 1960; Cropper y cols., 1973). En el hipocampo y corteza cerebral se encontró, además, un déficit de hasta 90% en la enzima colinoacetiltransferasa, que cataliza la síntesis de acetilcolina a partir de sus precursores, colina y acetil coenzima A (Wurtman, 1985).

En algunos de los casos, los vasos pequeños y grandes están en los límites normales para la edad, pero ocasionalmente se

hallan casos complicados con arteriosclerosis cerebral. En muchos pacientes se observa que las pequeñas arterias, arteriolas y aún capilares presentan degeneración amiloide.

Eventualmente se observan varios casos de la enfermedad en la misma familia. Estudios genéticos muestran que la forma de transmisión es compatible con bases poligénicas, pero en algunas familias la transmisión ha sido mediante alelos dominantes (Slater y Cowie 1971).

#### Demencia senil.

Existen discrepancias entre los investigadores para definir si la demencia senil y la enfermedad de Alzheimer son la misma afección. Unos creen, como Alzheimer lo hizo, que la demencia senil y la enfermedad que lleva su nombre son lo mismo. Las lesiones microscópicas de ambos procesos son indistinguibles, aparte de ocurrir en mayor número en la enfermedad de Alzheimer. Los cambios más leves en la demencia senil se deben probablemente al hecho de que empiezan más tardíamente. Todo lo anterior ha llevado a sugerir que la patogenia\* de ambas enfermedades es la misma.

Enfermedad de Pick.

Es una afección menos común que las anteriores; puede presentarse desde los 21 hasta los 90 años con un promedio de aparición a los 60 años. Su duración varía de 1 a 10 años y se han reportado historias familiares.

La historia clínica en la mayoría de los casos presenta un deterioro intelectual insidioso con dificultad para concentrarse y quizá con algunas perturbaciones en la memoria (Wells 1971). El paciente puede empezar a deprimirse, a estar inquieto, desorientado y apático, a descuidar su persona y a presentar cambios de conducta.

En esta enfermedad se observa atrofia cerebral circunscrita a las áreas frontal y temporal, que deja indemne al tercio posterior del giro transversal superior, lo que explica lo raro de los signos clínicos de afasia. La corteza parietal se encuentra intensamente comprometida y la occipital está siempre preservada.

Histológicamente, en las áreas dañadas se encuentra una degeneración neuronal extensa, proliferación astrocítica, desmielinización de la sustancia blanca y la presencia de inclusiones argirófilas en neuronas del hipocampo. El putámen, tálamo y el globo pálido pueden estar atroficados.

La etiología\* de la enfermedad se desconoce.

### Corea de Huntington.

En la forma típica de la corea de Huntington ocurren movimientos involuntarios aunados a paranoia y apatía, que pueden evolucionar hacia una depresión profunda con riesgo de suicidio.

La enfermedad es transmitida por un gen dominante de penetrancia\* cercana al 100%. Generalmente los primeros síntomas aparecen entre los 25 y 45 años. El padecimiento avanza implacablemente, a veces con intervalos de cambios pequeños hasta que sobreviene la muerte, por lo general debida a una infección intercurrente\*. Los cambios patológicos principales en la corea de Huntington ocurren en el sistema nervioso

Esta afección compromete al cuerpo estriado y a la corteza cerebral. En el caudado y putámen involucra principalmente a las neuronas chicas y se acompaña de una densa gliosis\* astrocítica. En la corteza cerebral, sobre todo en las regiones frontal y parietal, hay pérdida de neuronas, principalmente en los estratos 3 y 4; también se acompaña de gliosis.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

Recibe este nombre una demencia progresiva, generalmente del período presenil, acompañada por una gran variedad de anormalidades neurológicas que incluyen signos piramidales\*, extrapiramidales\* y a veces amiotrofia\*.

Son tres las características neuropatológicas sobresalientes que afectan predominantemente a la sustancia gris, extendiéndose desde la corteza cerebral hasta la médula espinal: degeneración y pérdida neuronal, proliferación astrocítica y el desarrollo de un estado esponjiforme.

El cuadro típico es el siguiente: la enfermedad se presenta por lo general a la mitad de la vida, aunque hay casos reportados desde los 20 y otros hasta los 60 años; afecta tanto a hombres como a mujeres y su duración es variable. El desorden se presenta con un período inicial de fatiga, problemas en la memoria, cambios de comportamiento y apatía; las alucinaciones, el delirio y los síncope\* son comunes. No hay signos de algún proceso inflamatorio\* ni de fiebre. El conteo de células en el líquido cefaloraquídeo es normal, aunque se ha reportado un incremento en el nivel de IgA en este (Galvez y cols., 1979). La demencia se desarrolla pronto acompañándose de movimientos involuntarios y espasticidad\*; la deglución y el equilibrio pueden verse

afectados. Un deterioro gradual e inexorable tiene lugar, con convulsiones mioclónicas\* y rigidez; la muerte sobreviene después de un período de coma\* profundo y caquexia\*. Al realizar un examen microscópico los daños parecen estar confinados al sistema nervioso.

Los trastornos neuropatológicos son variados. Macroscópicamente el cerebro puede, aunque no necesariamente, estar atrofiado y su peso varía desde el normal hasta 1100 u 850 g. Los grandes vasos aparecen normales y los ventrículos pueden estar ligeramente agrandados. Los núcleos grises profundos, incluyendo el cuerpo estriado y el tálamo, pueden encontrarse atrofiados.

Microscópicamente se observa degeneración y pérdida neuronal, acompañadas de proliferación astrocítica y de la aparición de un estado esponjiforme. Debido a su amplia distribución, se ha denominado a esta afección "degeneración cortico-estriato-espinal". La sustancia blanca generalmente no se afecta. El grado de cambio y pérdida de células nerviosas es variable; cuando es extremo, puede desaparecer la estratificación de la corteza, principalmente en las capas medias y profundas. Muchas células nerviosas disminuyen de tamaño; otras están hinchadas, con el citoplasma vacuolado, con gránulos de lipofucsina o con gotas de grasa que se acumulan en el citoplasma

neuronal. Los astrocitos se hipertrofian\* y proliferan en las áreas degeneradas y aún en regiones donde no hay neuronas alteradas o pérdida de éstas. La reacción de la microglia es menos pronunciada que la de los astrocitos y pueden observarse grupos de células microgliales junto a vasos pequeños.

Una característica de gran importancia es el desarrollo en la sustancia gris de un estado esponjiforme que tiene extensión e intensidad variable en los diferentes casos. Está constituido por numerosas vacuolas que se localizan principalmente en los estratos medios y profundos de la sustancia gris en ambos hemisferios cerebrales, además de encontrarse también en el tálamo, ganglio basal y mesencéfalo. No se conoce su origen, aunque el MET ha revelado que las vacuolas se desarrollan en procesos astrocíticos y en menor cantidad en procesos neuronales (Gonatas y cols., 1965; Lampert y cols., 1969). Bignami (1973) propuso que estas vacuolas son el resultado de un defecto en la permeabilidad de las membranas celulares que conduce a la acumulación intracitoplásmica de líquido.

La patogenia de esta enfermedad será discutida en el capítulo V.

## CAPÍTULO III

HISTORIAS CLÍNICAS Y MÉTODOS

## CASO 1: RCR

Paciente del sexo femenino, de 56 años de edad, que ingresó al servicio de urgencias del Hospital General del Centro Médico Nacional en septiembre de 1984. Era originaria y residente de la Ciudad de México y trabajaba como empleada de mostrador en una rosticería. Sus padres y abuelos estaban finados. Su padre murió a los 69 años y padecía la enfermedad de Parkinson\*; su abuela falleció de la misma afección. Era viuda y vivió con sus hijos y una nuera. Su casa contaba con todos los servicios intradomiciliarios y en regulares condiciones de higiene. Negaba contacto directo con animales, así como antecedentes hipertensivos, cardiopatas, neoplásicos\*, nefrológicos\*, quirúrgicos, transfusionales, traumáticos y alérgicos, al igual que problemas de tabaquismo, alcoholismo y toxicomanías. No recibió inmunizaciones.

El cuadro neurológico se inició en julio de 1984, con disminución de fuerza y movilidad en la mano derecha, que se fue

incrementando hasta dificultarle el uso de dicho miembro. Posteriormente, presentó disminución de la fuerza muscular en el miembro pélvico derecho y afasia de expresión\*, por lo que el familiar presente proporcionó todos los datos. Presentaba fatiga, ansiedad, mareos, abandono de su persona, mutismo, soliloquios\* y disartria\* hasta llegar a anartria\*. Un mes antes de su hospitalización se presentaron movimientos mioclónicos\* y disquinéticos\* bucolinguofaciales.

Se le practicaron estudios de laboratorio, los cuales resultaron normales. Las radiografías del cráneo fueron normales; las primeras radiografías del tórax también lo eran, pero durante su evolución, se observó una zona de condensación pulmonar basal derecha e imagen de atelectasia\* izquierda. La tomografía axial computarizada mostró atrofia\* cortical difusa. Electroencefalogramas seriados revelaron la presencia de actividad periódica asimétrica a expensas del hemisferio derecho, compatible con encefalopatía\* degenerativa.

Durante su estancia hospitalaria, la paciente cursó con retención y mal manejo de secreciones traqueopulmonares, por lo que se le practicó una traqueostomía\*. Además se le realizó una biopsia cerebral de la región frontal izquierda, previa autorización de sus familiares.

La paciente fue dada de alta a su casa, donde falleció. No se le practicó necropsia.

#### CASO 2: CCLM.

Paciente del sexo femenino, de 41 años de edad, que ingresó al servicio de urgencias del Hospital General del Centro Médico Nacional en diciembre de 1983. Era originaria del estado de Veracruz, pero radicaba en la Ciudad de México desde los 16 años. Era casada, con siete hijos; su esposo era sano, al igual que sus vástagos, a excepción de la mayor, de 23 años de edad, que padecía epilepsia. Sus padres y abuelos eran ya finados e ignoraba las enfermedades que hubieran tenido. Su casa contaba con todos los servicios intradomiciliarios. Negaba toxicomanías y enfermedades, como diabetes o hipertensión arterial. Ignoraba si había recibido inmunizaciones.

Sus problemas se iniciaron 20 días antes de su hospitalización, con labilidad emocional, caída del maxilar inferior, cefalea, dificultad para deglutir, sialorrea y desviación de la comisura labial.

Al examen físico, estaba consciente, orientada y trataba de referir su propia historia, aunque con dificultad para hablar; su voz era gangosa y no se le entendía bien lo que trataba de decir.

Obedecía órdenes y cooperaba a la exploración. Sus pupilas estaban centrales, simétricas e isocóricas\*, normorrefléxicas\*, sin papiledema\*. Movilizaba los ojos normalmente y no presentaba nistagmo\*. Había parálisis facial izquierda periférica\* y discreta disminución de la sensibilidad en dicho lado de la cara, al igual que en el hemicuerpo derecho. Presentaba dificultad para elevar el paladar. La úvula era central. Había dismetría\* izquierda. La marcha era aparentemente normal y el signo de Romberg\* era negativo. Presentaba reflejos nauseosos. Fue internada en el Servicio de Neurología, donde se le realizaron estudios de laboratorio que incluyeron tomografía axial computarizada, biometría hemática, examen de las proteínas séricas y fracciones del líquido cefalorraquídeo, los cuales resultaron normales. Durante su estancia en el hospital, su estado se deterioró, presentándose atrofia muscular en el brazo izquierdo e imposibilidad para ingerir alimentos, por lo que se le practicó una gastrostomía\* en enero de 1984.

La paciente fue dada de alta, pero vuelve a ingresar a finales de julio de 1984 debido a crisis convulsivas, las cuales son controladas. Un día después, volvió a su casa.

Finalmente, sus parientes la volvieron a ingresar al Servicio de Neurología en octubre de 1984, por deterioro progresivo de su estado: sólo podía mover el hemicuerpo derecho y estaba muda.

Al examen físico, presentaba signos vitales\* y cardiopulmonares normales. No entendía ni obedecía órdenes sencillas; adoptaba posición de gatillo, con hipertonia\* generalizada y rigidez de los miembros torácico y pélvico izquierdos. Presentaba signo de Babinski\* positivo a la izquierda, movimientos oculares desordenados y paresia\* facial izquierda central. No se observaron fasciculaciones ni mioclonías.

Durante su estancia hospitalaria, la paciente presentó caquexia\*, mutismo, movimientos de flexión de masa e hiperreflexia\* miotáctica\* generalizada. Los exámenes de laboratorio no presentaron ninguna desviación fuera de lo normal. El electroencefalograma reportó trazo anormal, con datos de posible daño cortical bifrontal más acentuado en el hemisferio derecho. Se le practicó una biopsia cerebral en la región frontal derecha, previa autorización de sus familiares. La paciente fue dada de alta y regresó a su casa. Se desconoce su evolución.

#### MÉTODOS.

##### Obtención del tejido y fijación

Las biopsias de tejido cerebral se recibieron fijadas en

glutaraldehído al 2 % en amortiguador de fosfatos 0.1 M pH 7.4. Los fragmentos de la biopsia del caso 1 medían aproximadamente 0.5 X 2 cm e incluían corteza y sustancia blanca subcortical. Se procedió a cortarlos en fragmentos de aproximadamente 1 mm<sup>3</sup> con una navaja de afeitar limpia, sobre una base de cera, adicionando al tejido glutaraldehído amortiguado. Se tomó solamente la parte más externa de cada fragmento porque fue la que primero tuvo contacto con el fijador y no presentó alteraciones debidas a mala fijación por exceso de tamaño en la muestra. El tiempo de fijación fue de cuatro horas. Los fragmentos de tejido de la biopsia del caso 2 medían alrededor de 1 mm<sup>3</sup> de volumen.

#### Post-fijación

Después de la fijación, se lavó el tejido en tres cambios de amortiguador de fosfatos 0.1 M pH 7.4, para evitar que el fijador interaccionase con los reactivos que se utilizan en los siguientes pasos de la técnica.

Posteriormente, se postfijó el tejido en tetraóxido de osmio (OsO<sub>4</sub>) al 1% durante una hora. Este paso, que se realizó bajo una campana de extracción, por la toxicidad del OsO<sub>4</sub>, tiene como objetivo combinar las ventajas de ambos fijadores (glutaraldehído y OsO<sub>4</sub>); el primero estabiliza los componentes protéicos y el segundo los lípidos en general y particularmente los

fosfolípidos, además de proporcionar el primer contraste al tejido. Pasado ese tiempo, se decanto el  $\text{OsO}_4$  y se lavaron las muestras con amortiguador de fosfatos.

### Deshidratación

Debido a que el medio de inclusión utilizado es una resina epóxica, la cual no es miscible en agua, hay que retirar a ésta del tejido, con la finalidad de que éste pueda ser impregnado libremente con la resina. La deshidratación se realizó gradualmente en alcohol etílico de concentración ascendente, durante un tiempo de 20 minutos para cada una de las siguientes soluciones: 70 a 90% y tres veces en alcohol al 100%.

### Preinclusión

Después de haber retirado el agua del tejido, hay que proceder a incluirlo; pero como el medio de inclusión y el alcohol tampoco se mezclan, se deben colocar las muestras en un líquido soluble en ambos medios, el cual actúa como intermediario para la inclusión. Al terminar el último cambio de alcohol, el tejido se puso en dos cambios de óxido de propileno de 20 minutos cada uno, para posteriormente dejarlos durante 12 horas en una solución de óxido de propileno-resina (1:1)

### Inclusión

Terminado ese tiempo, el tejido se incluyó en resina al 100% (Poly Bed 812). Se colocó esta resina en un molde plano de hule, procurando que no hubiera burbujas y que el tejido estuviera centrado y cerca del extremo superior de los bloques. Cada bloque se etiquetó con el número que le correspondía. El propósito de la inclusión es embeber el tejido en un material firme y sólido para poder cortarlo sin que sufra alteraciones al pasar por el filo de la cuchilla. El endurecimiento por polimerización de la resina se realizó introduciendo el portamoldes en una estufa a 60 °C durante 24 horas.

### Tallado de la pirámide

El bloque se instaló en el portamuestras del ultramicrotomo y con una navaja de afeitar se le dió la forma de una pirámide en el extremo donde se encontraba incluido el tejido, quitando el excedente de resina.

### Corte

El corte se llevó a cabo en un ultramicrotomo Sorvall MT-1 con cuchillas de vidrio hechas en una cortadora de cuchillas MT 7800. Del lado donde quedó el filo de la cuchilla se le puso un

pedazo de cinta adhesiva y se sellaron los bordes con barniz de uñas para formar un cezo o cubeta, al cual se le adicionó agua hasta que tocó el filo de la cuchilla y que sobre la superficie del agua se observó un color plateado (como espejo). Se efectuaron dos tipos de cortes:

**Cortes semifinos.** Estos cortes, que tienen un grosor entre 90 y 250 nm (color de interferencia de la luz al reflejarse sobre ellos verde, azul o morado) se tomaron con un asa, depositandose sobre un portaobjetos limpio. El corte se dejó secar en una plancha caliente durante aproximadamente 10 minutos y se cubrió con azul de toluidina. Se colocó el portaobjetos de nuevo sobre la plancha hasta que los bordes de las gotas del colorante adquirieron un tono verde brillante. Las secciones se enjuagaron con agua destilada y después con alcohol absoluto; se dejaron secar y se montaron con bálsamo o resina. Los cortes se observaron al microscopio óptico para seleccionar el área de interés; una vez elegida ésta, se volvió a tallar una pirámide, en este caso más pequeña que la anterior, para obtener los cortes finos.

Los cortes finos tienen un grosor entre 60 y 90 nm (color de interferencia gris-plata). Se montaron en rejillas de cobre tomando éstas cuidadosamente por la orilla con una pinza de relojero y poniéndolas en contacto con los cortes; después se

levanta la rejilla del agua y se le deja secar sobre papel filtro.

### Contraste

Las células y los tejidos tienen un bajo poder intrínseco de dispersión de electrones; por lo tanto, un corte no contrastado brinda poco detalle de su ultraestructura cuando es examinado al microscopio electrónico de transmisión. Para aumentar el contraste, se adicionan átomos de elevado peso molecular al corte fino. El contraste se realizó de la siguiente manera: en la base de una caja de Petri se colocó papel Parafilm y al lado de éste unas lentejas de hidróxido de sodio, que tienen como función absorber el dióxido de carbono durante el contraste con plomo, para que no se combine con éste y produzca precipitados. Sobre el Parafilm se depositaron gotas de una solución acuosa de acetato de uranilo al 4 % previamente filtrada y centrifugada; sobre cada gota se colocó una rejilla por un lapso de 20 minutos. Pasado ese tiempo, los cortes se lavaron con agua bidestilada y se secaron sobre papel filtro. A continuación, se depositaron gotas de una solución acuosa de citrato de plomo al 0.4 % sobre el Parafilm y encima de cada una su respectiva rejilla, durante un minuto. Posteriormente las rejillas se lavaron con agua bidestilada muchas veces y se dejaron secar sobre papel filtro.

### Observación al microscopio electrónico.

La observación de las rejillas se efectuó en un microscopio electrónico Zeiss EM 10 a un voltaje de aceleración de 60 Kv. Se tomaron electromicrografías de las alteraciones encontradas.

### Procesamiento de negativos

Las placas se protegieron de la luz guardandolas en una caja. En el cuarto oscuro se montaron en bastidores y se sumergieron durante 2.5 minutos en el líquido revelador Kodak D-11 con agitación constante. Terminado el tiempo de revelado, se sacaron las placas, se enjuagaron con agua y se fijaron por espacio de 5 minutos. En seguida las placas se lavaron con agua corriente durante 10 a 15 minutos. Finalmente se les agregaron unas gotas de Photo-flo para que el agua escurra rápidamente, de los negativos y después se dejaron secar al aire.

Para imprimir en papel el negativo, se le colocó en el portanegativos de una ampliadora, que es un aparato que proyecta la imagen negativa de la electromicrografía y donde se puede aumentar varias veces su imagen. Cuando se encontró el foco del negativo, se imprimió a positivo exponiendo la zona deseada del negativo a papel fotográfico del grado adecuado. Se usó papel

fotográfico Ilfobrom brillante de diversos grados de contraste, desde F1 hasta F5. Después de expuesto el negativo, el papel se reveló en una solución de Dektol en agua 2:1; el tiempo en esta solución es variable y depende de las estructuras examinadas y el contraste obtenido. Se enjuagó con agua y se fijó. Posteriormente se le adicionaron unas gotas de Photo-flo y se metieron a la secadora.

Las fotografías de los cortes semifinos se tomaron en un microscopio óptico Zeiss con película Kodak Plus X Pan, la cual se reveló con microdol, se enjuagó con agua corriente y se fijó por 5 minutos. Posteriormente se imprimieron en papel fotográfico.

## CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Las alteraciones morfológicas en los dos casos fueron semicuantificadas en comparación con cerebros normales de personas de 40 a 60 años de edad, obtenidos en necropsias realizadas en el Centro Medico Nacional.

## CASO 1

Microscopia óptica

El análisis de las laminillas de la biopsia cerebral del caso 1 reveló, en la sustancia gris, prominente degeneración esponjiforme, caracterizada por la presencia de vacuolas de diferente tamaño en el neurópilo. Algunas vacuolas tienen aspecto vacío, en tanto que otras presentan estructuras filamentosas en su interior. Muchas de las vacuolas parecen fusionarse para formar racimos más grandes. Algunas vacuolas comprimen o aparentan estar dentro del cuerpo de las neuronas. (Fig. 14).

Se encontró disminución del número de neuronas; de las

remanentes, algunas tienen aspecto normal, en tanto que otras presentan cambios degenerativos, que consisten en la retracción y cambio de la forma de su pericarion, el cual adquiere un perfil irregular. En algunas neuronas, no se distingue la presencia del núcleo. Todas presentan gránulos densos en la periferia de su citoplasma (Fig. 15).

Hay proliferación astrocitaria con astrocitos de Alzheimer tipo II, caracterizados por un núcleo muy grande, con aspecto vesiculoso y límites citoplásmicos poco evidentes (Fig. 16).

En la sustancia blanca se encontró una reacción astrocitaria intensa con astrocitos Alzheimer tipo II.

#### Microscopia electrónica

Se observan vacuolas de forma redonda u oval dispersas en el neuropilo. Estas vacuolas están rodeadas por membrana; algunas contienen restos de membranas y otras tienen su interior electron-lúcido (Fig. 17).

En algunas de las membranas que rodeaban a las vacuolas examinadas se observaron uniones sinápticas. Algunas vacuolas se encontraron adyacentes a los cuerpos celulares de las neuronas y astrocitos (Fig. 18).

Muchas neuronas presentan aspecto degenerado, con retracción del pericarion. Los organelos celulares no se distinguen claramente. Las cisternas del retículo endoplásmico están dilatadas y se acumulan cerca de la membrana plasmática. El núcleo tiene apariencia desorganizada y contiene muchas partículas densas de pequeño tamaño (Fig. 18). En el citoplasma de las neuronas también se observan cuerpos electrondensos y gran cantidad de gránulos de lipofuscina (Fig. 19). La sustancia blanca presenta ocasionales axones degenerados (Fig. 20).

En ambas sustancias, gris y blanca, pero fundamentalmente en la primera, hay una reacción astrocitaria abundante. Los oligodendrocitos presentan aspecto normal, al igual que los capilares intracerebrales.

## CASO 2.

### Microscopia Óptica

En la sustancia gris, se encuentra una disminución del número de neuronas, pero menos evidente que en el caso anterior. Algunas de las neuronas remanentes presentan granulaciones basófilas en la periferia de su citoplasma. La reacción astrocitaria es leve.

Los capilares intracerebrales tienen apariencia normal.

### Microscopia Electrónica

Las neuronas muestran cambios degenerativos caracterizados por la dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico y acumulación de gránulos de lipofucsina., Los astrocitos no presentan alteraciones. Los vasos sanguíneos tienen aspecto normal.

En la sustancia blanca se encuentran ocasionales axones necróticos y macrófagos, los cuales contienen granulaciones electrodenensas y algunos restos celulares (Fig. 21).

## CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Debido a que los resultados obtenidos en los dos casos estudiados son diferentes, se discutirá cada uno por separado.

## CASO 1

Los resultados obtenidos al analizar los fragmentos de tejido de la biopsia cerebral al microscopio óptico y electrónico mostraron principalmente tres características anormales:

- a) Degeneración espongiiforme intensa y difusa.
- b) Degeneración y pérdida neuronal.
- c) Reacción astrocitaria intensa con astrocitos Alzheimer tipo

## II.

Estos datos, aunados a los antecedentes clínicos de la paciente (afasia, fatiga, disartria y movimientos mioclónicos), son compatibles con el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

La ECJ es una encefalopatía espongiiforme transmisible que se presenta en personas de media edad y es acompañada de gran

variedad de anormalidades neurológicas. Afecta por igual a hombres y mujeres: su duración a partir de que se presentan los primeros síntomas varía desde meses hasta años, y su incidencia es de aproximadamente 1 a 2 personas por millón por año. (Gajdusek, 1977). El agente etiológico de la enfermedad no se ha identificado aún.

La degeneración espongiiforme es característica de esta enfermedad, ya que se le ha observado en la mayoría de los casos humanos y en todos los animales en que se ha transmitido ECJ experimentalmente (Masters y Richardson 1978). En cultivos de células cerebrales de Erythrocebus patas infectadas con un homogenado cerebral de un mono que padecía ECJ inducida experimentalmente, se observó que muchas de las células cultivadas presentaban vacuolización espongiiforme citoplásmica (España y cols., 1975/1976).

La degeneración espongiiforme está caracterizada por la presencia de pequeñas vacuolas en el neuropilo, neuronas y astrocitos. Estas vacuolas son generalmente redondas u ovals y confluyen para formar vacuolas más grandes (Masters y Richardson, 1978; Manuelidis 1985). A nivel de microscopia electrónica, las vacuolas, por definición, deben estar rodeadas por membrana (Chou y cols., 1980). Según varios autores, estas vacuolas tienen su origen en procesos astrocíticos y neuronales (Gonatas y cols.,

1965; Bignami y Forno 1970; Lampert y cols., Sato y cols., 1980). El estudio experimental hecho por Kim y Manuelidis (1983) con microscopia óptica y electrónica en cuyos infectados con un homogenado cerebral de un paciente con ECJ apoya la idea de que las neuronas y astrocitos participan en el desarrollo de los cambios espongiiformes, ya que observan cambios vacuolares, dilataciones y aclaramientos en el pericarion neuronal y astrocítico, así como en sus procesos. El haber encontrado uniones sinápticas en algunas de las membranas que rodeaban a las vacuolas en el tejido del Caso 1 aporta evidencias adicionales para confirmar que los cambios espongiiformes se desarrollan en procesos neuronales.

La relación entre el posible agente etiológico y la vacuolización espongiiforme en el cerebro permanece incierta (Masters y Richardson, 1978; Landis y cols., 1981).

Según Manuelidis (1985), la hipertrofia astrocitaria es secundaria a la degeneración neuronal. Sin embargo Foley y Brown (1957) y Silberman y cols., (1961), al estudiar biopsias cerebrales de pacientes afectados con ECJ con la técnica de impregnación con plata, observaron que, en sus casos, la intensidad de los cambios astrocíticos, caracterizada por hiperplasia e hipertrofia, era más grande que la de los cambios neuronales. Estos mismos autores postulan que esta alteración de

los astrocitos posiblemente es efecto directo de los factores nocivos involucrados en la enfermedad y no sólo un fenómeno secundario.

En los fragmentos del tejido de la biopsia del caso 1 se encontró gran cantidad de astrocitos con un núcleo grande, vesiculoso y de límites citoplásmicos poco evientes, que se conocen con el nombre de astrocitos Alzheimer tipo II. Los cambios en los astrocitos Alzheimer tipo II involucran principalmente al núcleo, el cual se hace más grande de lo normal, llega a medir de 15 a 20  $\mu\text{m}$  de diámetro y puede presentar lobulaciones. El núcleo se tiñe débilmente debido a la desaparición de los gránulos de cromatina cerca de la membrana nuclear. El cuerpo celular es poco visible. Estas alteraciones en los astrocitos fueron originalmente descritas en la enfermedad de Wilson o degeneración hepatolenticular, en la cual hay deficiencia de cobre asociado con coma hepático (Escourolle y Poirier 1978).

La degeneración y pérdida de las neuronas y la reacción astrocitaria no son características exclusivas de esta enfermedad, pero cuando están acompañadas, como en este caso, por una degeneración esponjiforme, forman las tres peculiaridades histopatológicas que distinguen a este padecimiento.

Landis y cols., (1981) observan cambios en las neuronas piramidales de la corteza cerebral de pacientes con ECJ, las cuales presentan alteraciones dendríticas caracterizadas por reducción en su calibre, irregularidades de sus contornos, decremento en el número de espinas, y dilataciones focales esféricas u ovoides.

Se desconoce cual sea el origen de los trastornos neuronales en esta enfermedad, pero podrían ser consecuencia de la destrucción de las células de la neuroglia (astrocitos y sus procesos), y al no tener células "ayudadoras", las neuronas se irían perdiendo poco a poco (Silberman y cols., 1961)

Uno de los aspectos más discutidos en la investigación de ECJ es su patogenia. El agente causal de este padecimiento no se conoce. En un principio, esta enfermedad fue considerada de naturaleza degenerativa, pero este concepto cambió radicalmente cuando Gibbs y cols., la transmitieron mediante la inyección intracerebral de un homogenado de tejido cerebral de un paciente que padecía esta enfermedad a chimpancés (Gibbs y cols., 1968). Este hallazgo inició una nueva era en la investigación de las enfermedades neurológicas crónicas\*. Posteriormente ha sido posible reproducir esta entidad en monos, gatos domésticos, ratas, ratones, hamsters y cueros, sin que existan diferencias

morfologicas esenciales a nivel ultraestructural o de microscopia optica.

Dos enfermedades relacionadas a ECJ, el Scrapie y el Kuru, han servido como modelos para entender el origen y desarrollo de las degeneraciones nerviosas causadas por agentes patológicos no convencionales, con el objetivo de encontrar medidas curativas. El scrapie es una enfermedad transmisible que afecta a ovejas y cabras. Su nombre se deriva de la tendencia de los animales a rascar su cuerpo contra objetos fijos. Hay fatiga, pérdida de peso, trastornos de la marcha, temblores, nerviosismo y anormalidades del comportamiento; después sobrevienen ataxia y ceguera, la sangre y el líquido cefalorraquídeo no muestran anomalías. El modo natural de transmisión de la enfermedad no se conoce, pero si se colocan ovejas sanas con ancestros normales en granjas o pasturas en las cuales han estado ovejas enfermas, el padecimiento se desarrolla (Lampert, 1972).

El scrapie se ha transmitido experimentalmente a ratones, ratas, hamsters y monos. Después de la inyección, el agente del scrapie puede detectarse en el bazo y nódulos linfáticos a las pocas semanas, pero aparece en el cerebro sólo después de tres meses (Eklund y cols., 1967).

Las características histopatológicas de esta enfermedad,

tanto natural como experimental, se localizan en la sustancia gris del cerebro. Se reconocen cambios espongiiformes asociados a intensa gliosis y degeneración neuronal, pero sin infiltrados linfocitarios (Lampert, 1972).

El kuru es una enfermedad endémica de la tribu Fore y sus alrededores en Nueva Guinea. Hasta hace poco tiempo, el kuru era la causa de muerte más frecuente en esta zona y atacaba principalmente a los niños y mujeres adultas.

La enfermedad fue transmitida a chimpancés mediante la inoculación de un homogenado cerebral de pacientes que morían de kuru (Gajdusek y cols., 1966).

El período de incubación en el hombre va desde algunos meses hasta varios años. Los síntomas y hallazgos de laboratorio son similares a los del scrapie. Los signos de la enfermedad comprenden ataxia progresiva con temblores de cabeza, tronco y extremidades. No hay fiebre, no se altera el líquido cefalorraquídeo, las pruebas generales de laboratorio no se modifican y no hay inflamación. En las últimas fases de la enfermedad se presentan movimientos oculares anormales y alteraciones mentales (Gajdusek, 1977).

La primera hipótesis acerca de la etiología del kuru

presentaba dicho trastorno como una enfermedad ligada al sexo, en la cual un gene mutante se había difundido ampliamente en esta tribu a consecuencia de varios siglos de reproducción consanguínea. Pero el interrogatorio cuidadoso de los miembros de la tribu permitió establecer que las mujeres de esa región practicaban el canibalismo a partir de 1910 aproximadamente. Los parientes muertos eran comidos por la mujeres, y ocasionalmente por los niños, después de una ceremonia religiosa. Los hombres no intervenían en estas festividades y rara vez ingerían sustancia cerebral especialmente apreciada por la mujeres. Con estos datos se supuso que la transmisión de la enfermedad se llevaba a cabo cuando cerebros de pacientes que morían de kuru eran comidos. Cuando se les explicó a los jefes de la tribu la posible causa de la enfermedad, estos prohibieron los actos de canibalismo, y en consecuencia la incidencia del kuru ha bajado mucho (Gajdusek 1977).

Los cambios morfológicos del kuru se localizan en el sistema nervioso central. Se encuentra amplia degeneración neuronal, gliosis, degeneración espongiforme y la presencia de células microgliales en forma de varilla. Se ha descrito la presencia de placas en la corteza cerebral, pero más frecuentemente en el cerebelo. Estas placas se tiñen con el colorante rojo Congo y son birrefringentes bajo el microscopio de luz polarizada. Hay leve degeneración de la sustancia blanca subcortical.

El o los agentes causales de estas tres enfermedades histológicamente similares tienen ciertas características que aparentemente los separan de sistemas biológicos, tales como virus y viroides, que son: resistencia a la radiación ultravioleta a 250 nm, a la radiación ionizante, al calor, a nucleasas, a la modificación química por hidróxido de amonio, al alcohol, formol, iones cinc, prosalenos e hidroxilamina (Gajdusek 1977; Prusiner 1982). Por otro lado, estos agentes son inactivados cuando son tratados con proteasas (proteínasa K), dodecilsulfato de sodio (SDS), sales caotrópicas (tiocianato de guanidina), fenol, urea y dietilpirocarbonato, aunque si después de agregarles esta última sustancia se les adiciona hidroxilamina, se les restaura su infectividad (Prusiner 1982). Las sustancias que inactivan a estos agentes afectan a las proteínas y no a los ácidos nucleicos, por lo que se supone que estos son, o están constituidos, en su mayor parte por una proteína.

A la fecha se ha aislado una proteína denominada PrP 27-30 del tejido cerebral de animales infectados con el agente del scrapie (Mc Kinley y cols. 1983). Se sabe que es una glucoproteína que tiene un peso molecular entre 27 y 30 kilodaltones y que es necesaria para que se presente la infección (Mc Kinley y cols., 1983; Bolton y cols., 1985). Anticuerpos contra la proteína PrP

27-30 de cerebros de hamsters infectados con el agente del scrapie presentan reacción cruzada con la PrP 27-30 aislada de cerebros de ratones que padecían ECJ, por lo que se deduce que ambas proteínas comparten determinantes antigénicos (Bendheim y cols., 1985). Las moléculas de PrP 27-30 se agrupan para formar filamentos parecidos a la sustancia amiloide, pues se tiñen con el colorante rojo Congo y presentan birrefringencia verde bajo el microscopio de luz polarizada (Prusiner y col 1983; De Armond y col 1985; Bockman y cols., 1985).

Se han reportado casos de infección accidental mediante el trasplante de córnea, donde el donante y el receptor murieron de esta enfermedad (Duffy y cols., 1974). Bernoulli y cols., (1977) reportaron el caso en que, a pesar de haberse desinfectado los electrodos usados para tomar el electroencefalograma de un paciente con ECJ, el siguiente individuo al que se les colocaron murió meses después con una enfermedad con características de ECJ.

Recientemente, se dieron a conocer cuatro casos donde ECJ apareció como resultado de una terapia con hormona humana de crecimiento extraída de cadáveres y que constituye un posible riesgo de epidemia, al menos en Estados Unidos (Brown y cols., 1985) y quizá en individuos de otros países que hayan recibido dosis de esta hormona producida y/o distribuida por el National

Hormone and Pituitary Program, posiblemente a partir de 1966 o incluso antes.

## CASO 2

En este caso, las características anormales encontradas son degeneración neuronal y moderada disminución del número de neuronas, las cuales son de naturaleza no específica .

En ciertos casos, la biopsia cerebral apoya un diagnóstico hecho con base en datos clínicos; sin embargo, en algunas biopsias, los hallazgos patológicos no son específicos o la cantidad de tejido cerebral es insuficiente para establecer un diagnóstico definitivo. Un cuadro clínico demencial puede ser producido por gran cantidad de factores, y los signos y síntomas varían de acuerdo al temperamento del paciente, edad a la que se inicia, localización de las lesiones en el sistema nervioso central, velocidad a la que evoluciona, naturaleza, etc. (Walton, 1977).

Los padecimientos más importantes que pueden manifestarse clínicamente con demencia en los adultos son los siguientes:

a) Arteriosclerosis cerebral.

- b) Demencias preseniles.
- c) Tumores intracraneanos.
- d) Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central.
- e) Intoxicaciones.
- f) Estados de deficiencia.
- g) Traumas.
- h) Hipoglucemia y anoxia.
- i) Enfermedades degenerativas hereditarias.

La degeneración y pérdida neuronal son hallazgos no específicos y se pueden encontrar en grado variable, tanto en individuos dementes como en personas de edad avanzada mentalmente normales. Además, pueden presentarse alteraciones neuronales debidas a la manipulación del tejido nervioso en el momento de realizar la biopsia o por problemas de fijación.

Posiblemente el área biopsiada no fue la adecuada para mostrar las características patológicas de alguna entidad nosológica, ya que en algunas enfermedades (por ejemplo ECU o la enfermedad de Alzheimer) la distribución topográfica de los daños no es similar en todo el cerebro, sino que se concentra en ciertas áreas. Es importante tener en cuenta que la morfología de un pequeño fragmento de tejido cerebral puede no reflejar todo el conjunto de alteraciones en el sistema nervioso central.

Se ha observado que en pacientes con ECJ, cuya evolución se extiende más allá de tres o cuatro meses, la degeneración espongiiforme tiende a desaparecer (Masters y Richardson, 1978). Sin embargo, la carencia de especificidad de los hallazgos neuronales y la ausencia de gliosis, asociados a la falta de degeneración espongiiforme en el caso 2 permiten descartar el diagnóstico de ECJ. El dictámen de certeza sólo puede ser hecho con la inyección de un homogenado cerebral de la paciente en animales experimentales adecuados (cuyos, cobayos, ratones o chimpances) y si estos presentan características clínicas de ECJ, realizar un análisis histológico de su cerebro.

La ausencia, en el material examinado, de infiltrado perivascular, proliferación microglial e inclusiones intranucleares o intracitoplásmicas vuelven poco probable el diagnóstico de encefalitis crónica.

El caso 2 es un ejemplo de las limitaciones de la histopatología cuando los hallazgos no son patognomónicos. El diagnóstico de la enfermedad de esta paciente probablemente pueda ser aclarado con la ayuda de datos clínicos adicionales, de laboratorio y radiológicos.

### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Las conclusiones que pueden obtenerse del trabajo son las siguientes:

El caso 1 debido a las características histopatológicas y clínicas fue diagnosticado como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

El trabajo aporta evidencias morfológicas adicionales para confirmar que en ECJ las vacuolas espongiiformes se pueden originar en procesos neuronales y que los astrocitos proliferan y aumentan de tamaño en las áreas dañadas.

El caso 2 no presentó particularidades patognomónicas, por lo que para emitir un diagnóstico definitivo hay que realizar otros estudios clínicos y de laboratorio.

La importancia de este tipo de trabajos no sólo radica en el aspecto médico, en el cual se puede observar el valor diagnóstico y/o epidemiológico, sino también en el biológico, donde, gracias a los trabajos del grupo de Stanley B Prusiner, principalmente, se han abierto las puertas de un nuevo campo dentro de la investigación biológica, esto es, el estudio de agentes

infecciosos no convencionales, o priones, cuya estructura, composición, modo de acción y origen no se conocen.

Algunas de las preguntas que se tienen acerca de estos sistemas biológicos son: Cual es su constitución bioquímica y fisicoquímica ? Cual es su estructura ? Tienen relación con virus y viroides ? Como penetran al organismo ? Estan constituidos solamente por una proteína ? Esta proteína es en realidad el agente etiológico o es sólo un producto de su interacción con el hospedero ? Es esta proteína autorreplicable o contiene ácido nucleico ? Es el genoma del hospedero quien lo sintetiza ? Por que no hay respuesta inmune en este grupo de enfermedades ? Se relaciona acaso con una molécula propia del organismo o si es un agente extraño al cuerpo mediante qué mecanismos evade al sistema inmunológico ? Como interacciona con el hospedero ? Existe relación entre este agente y la degeneración espongiiforme ? Por que hay destrucción de neuronas y alteración de astrocitos ? Son específicos para mamíferos o pueden inducir enfermedades similares en otro tipo de vertebrados ? Seguramente, conforme avance la investigación en este campo, iran surgiendo nuevas interrogantes.

## BIBLIOGRAFIA.

- Abely, X., Guirand, P. and Dechosal, J. 1958. Alzheimer of acute onset. *Annals medico-psychologiques* 116:294-299. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In *Greenfield's Neuropathology*, Blackwood, W and Corsellis, J.A.N., eds. Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Watson, J.D. 1983. *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, Inc. New York, Ch. 8 pp 386-476.
- Barr, M.L. 1979. *The human nervous system. An anatomical viewpoint*. 3rd ed. Harper and Row, Hargerstwon, Ch 14 pp. 179-185.
- Barrack, E.R., and Coffey, D.S. 1982. Biological properties of the nuclear matrix: Steroid hormone binding. *Recent Progress in Hormone Research Vol. II: 133-147.*
- Bendheim, P.E., Bockman, J.M., Mc Kinley, M.P., Kingsbury, D.T., and Prusiner, S.B. 1985. Scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins share physical properties and antigenic determinants. *Proceedings of the National Academy*

of Sciences USA 82: 997-1001.

- Berl, S., Puszkin, S., and Nicklas, H.J. 1973. Actomyosin-like protein in brain. *Science* 197: 441-443.
- Bernoulli, C., Siegfried, J., Baumgartner, G., Regli, F., Rabinowitz, T., Gajdusek, D.C., and Gibbs, C.J. Jr. 1977. Danger of person to person transmission of Creutzfeld-Jakob disease by surgery. *Lancet* i 478.
- Bignami, A. 1973. The ultrastructure of status spongiosus and neuronal vacuolation in Jakob-Creutzfeldt disease and other transmissible spongiforme encephalopathy. *International Congress Series No. 319. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's Neuropathology, Blackwood, W and Corsellis, J.A.N., eds. Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.*
- Bignami, A., and Forno, L.S. 1970. Status spongiosus in Jakob-Creutzfeldt disease. Electron microscopic study of a cortical biopsy. *Brain* 93: 89-94.
- Bockman, J.M., Kingsbury, D.T., Mc Kinley, M.P., Bendheim, P.E., and Prusiner, S.B. 1985. Creutzfeldt-Jakob disease prion

proteins in human brains. *New England Journal of Medicine* 312: 73-78.

Bolton, D.C., Meyer, R.K., and Frusiner, S.B. 1985.

Scrapie PrP 27-30 is a sialoglycoprotein. *Journal of Virology* 53: 596-606.

Brody, M. 1960. The deposition of aging pigment in the human cortex. *Journal of Gerontology* 15: 258-261.

Brown, P., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr., and Asher, D.M. 1985.

Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *New England Journal of Medicine* 313: 728-731.

Chou, S.M., Fayne, W.N., Gibbs, C.J. Jr., and Gajdusek, D.C.

1980. Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 103: 885-904.

Corseillis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's

*Neuropathology*, Blackwood, W. and Corseillis, J.A.N. eds. Edward Arnold, London Ch. 18 pp 796-848.

Corseillis, J.A.N., Brutton, C.J., and Freeman-Browne, D. 1973.

The aftermath of boxing. *Psychological Medicine* 3: 270-303.

Crapper, D.R., Krishnan, S.S., and Dalton, A.J. 1973. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 180: 511-513.

Czosnek, H., Soifer, D., and Wisniewski, H. 1980. Studies on the biosynthesis of neurofilament proteins. *Journal of Cell Biology* 85: 726-734.

De Armond, S.J., Mc Kinley, M.P., Barry, R.A., Braundfeld, M.B., Mc Coloch, J.R., and Prusiner, S.B. 1985. Identification of prion amyloid filaments in scrapie-infected brains. *Cell* 41: 221-235.

De Robertis, E.D.P., y De Robertis, E.M.F. 1981. *Biologia Celular y Molecular*. 10a. Edición. El Ateneo. Buenos Aires. Capítulo 7, pp. 129-166.

Duffy, P., Wolf, J. Collins, G., De Voe, A.G., and Streeter, B. 1974. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New England Journal of Medicine* 290: 692.

Eklund, C.M., Kennedy, R.C., and Hadlow, W.J. 1967. Pathogenesis

of scrapie virus in the mouse. Journal of Infectious disease  
117: 15-22.

- Escourrolle, R., and Porier, J. 1978. Manual of basic  
neuropathology. 2nd ed. W.B. Saunders Co. USA. 242 pp.
- Espana, C., Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J.Jr., and Look, K. 1975/  
1976. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to the patas  
monkey (Erythrocebus patas) with cytopathological changes in  
in vitro cultivated brain cells. Intervirology 6: 150-155.
- Esquirol, E. 1838. Des maladies mentales. Part I, Ch VIII,  
pp. 201-218. Brussels. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976.  
Ageing and the dementias. In Greenfield's Neuropathology.  
Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. eds. Edward Arnold ed.  
London, Ch. 18 pp 796-848.
- Fawcett, D.W. 1966. On the occurrence of a fibrous lamina on the  
inner aspect of the nuclear envelope in certain cells of  
vertebrates. American Journal of Anatomy 119: 129-146.
- Foley, J.M., and Brown, D.D. 1957. Subacute progressive  
encephalopathy with bulbar myoclonus. Journal of  
Neuropathology and Experimental Neurology 16: 133-136.
- Fujita, S., and Kitamura, T. 1976. Origin of brain macrophages

and nature of microglia. In progress in Neuropathology  
Zimmerman Vol III. Grune and Stratton. New York pp 1-50.

Gajdusek, D.C. 1977. Unconventional viruses and the origin and  
disappearance of kuru. Science 197: 943-960.

Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr., and Alpers, M. 1966.  
Experimental transmission of kuru-like syndrome to  
chimpanzees. Nature 209: 794-796.

Galvez, S., Farcas, A., Monari, M. 1979. Cerebrospinal fluid and  
serum immunoglobulins and C3 in Creutzfeldt-Jakob disease.  
Neurology 29: 1610-1612.

Gibbs, C.J. Jr., Gajdusek, D.C. Asher, D.M., Alpers, M.P.  
Beck, E., Daniel, P.M. and Matthews, W.B. 1968. Creutzfeld-  
Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to  
the chimpanzee. Science 161: 388-389.

Glener, G.G. 1980. Amyloid deposits and amyloidosis. New England  
Journal of Medicine 302: 1333-1343.

Gonatas. N.K., Terry, R.D., and Weiss, M. 1965. Electron  
microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt disease.  
Journal of Neuropathology and experimental Neurology 24:

575-598.

- Hallgren, B., and Sourander, P. 1960. The non-haemin iron in the cerebral cortex in Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry* 5: 307-310.
- Hoffman, P.N., and Lasek, R.J. 1975. The slow component of axonal transport: identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *Journal of Cell Biology* 66: 351-366.
- Iqbal, K., Wisniewski, H.M. Shelanski, M.L. Brostoff, S., Liwnios, H.B., and Terry, R.D. 1974. Protein changes in senile dementia. *Brain Research* 77: 337-343.
- Kidd, M. 1963. Paired helical filaments in electron microscopy in Alzheimer's disease. *Nature* 197: 192-193.
- Kidd, M. 1964. Alzheimer's disease. An electron microscopical study. *Brain* 87: 307-320.
- Kim, J.H., and Manuelidis, E.E. 1983. Ultrastructural findings in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in guinea pigs. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 42: 29-43.

- Koningsmark, B., and Sidman, R.L. 1963. Origin of brain macrophages in the mouse. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 22: 643-676.
- Kornberg, R.D., and Klug, A. 1981. The nucleosome. *Scientific American* 224: 52-78.
- Kreutzberg, G. 1969. Neuronal dynamics and axonal flow. IV.- Blockage of intra-axonal enzyme transport by colchicine. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 62: 722-728.
- Lampert, P.W., Earle, K.M., Gibbs, C.J. Jr., and Gajdusek, D.C. 1969. Experimental encephalopathy in chimpanzees and spider monkeys. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 28: 353-370.
- Lampert, P.W., Gajdusek, D.C., and Gibbs, C.J. Jr. 1971. Experimental encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease) in chimpanzees. Electron microscopic studies. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 30: 20-32.
- Lampert, P.W., Gajdusek, D.C., and Gibbs, C.J. Jr. 1972. Subacute spongiform virus encephalopathies. Scrapie, kuru and

Creutzfeldt-Jakob disease: A review. American Journal of Pathology 68: 626-652.

Landis, D.M., Williams, R.S., and Masters, C.L. 1981. Golgi and electronmicroscopic studies of spongiform encephalopathy. Neurology 31: 538-549.

Malamud, N. 1972. In Aging and the brain. Ed. Gaitz, F.M. Plenum Press. New York. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's Neuropathology, Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. eds. Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.

Manuelidis, E.E. 1985. Creutzfeldt-Jakob disease. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 44: 1-17.

Marchand, L. 1949. L'artériosclérose cérébrale: ses aspects mentaux. Annales Médico-psychologiques 107 (1):433-458. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing an the dementias. In Greenfield's Neuropathology, Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. eds. Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.

Masters, C.L., and Richardson, E.P. 1978. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease. The nature and progression of spongiform change. Brain 101: 333-344.

Mc Kinley, M.P. Bolton, D.C., and Prusiner, S.B. 1983. A protease resistant protein is a structural component of the scrapie prion. *Cell* 35: 57-62.

Morel, F., and Wildi, E. 1952. General and cellular pathochemistry of senile and presenile alterations of the brain. In *Proceedings of the first International Congress of Neuropathology* 2: 347-374.

Mori, S., and Leblong, C.P. 1970. Electron microscopic identification of three classes of oligodendrocytes and preliminary study of their proliferative activity in the corpus callosum of young rats. *Journal of Comparative Neurology* 139: 1-30.

Murphy, D.B., Vallee, M.S. and Borisy, G.G. 1977. Identity and polymerization-stimulatory activity of the nontubulin proteins associated with microtubules. *Biochemistry* 16: 2598-2605

Netter, F.H. 1958. *The Ciba collection of medical illustrations. Vol. 1. Nervous system.* Ciba Pharmaceutical Products Inc. eds. New York 168 pp.

Newton, R.D. 1948. Identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relation to senility. *Journal of Mental Science* 94:225-249. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's *Neuropathology*, Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. eds. Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.

Noback, C.R. and Demarest, R.J. 1975. *The human nervous system. Basic principles of neurobiology*. 2nd ed. Mc Graw Hill, Ch 16 pp 443-480.

Dehmichen, M., Gruninger, H., Wietholter, H., and Gencic, M. 1979. Lymphatic efflux of intracerebrally injected cells. *Acta Neuropathologica* 45: 61-65.

Olmsted, J.B., and Borisy, G.G. 1973. Microtubules. *Annual Review of Biochemistry* 42: 507-540.

Palay, S.L. 1960. On the appearance of absorbed fat droplets in the nuclear envelope. *Journal of Biophysics, Biochemistry and Cytology* 7: 391-392.

Peters, A., Palay, S.L., and Webster, H. de F. 1976. *The fine structure of the nervous system. The neurons and their supporting cells*. 2nd ed. W.B. Saunders Co. Philadelphia,

Ch II pp 11-61.

Porter, K.R., and Tucker, J.B. 1981. The ground substance of the living cell. *Scientific American* 226: 54-69.

Prusiner, S.B. 1982. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 216: 136-144.

Prusiner, S.B., Mc Kinley, M.P., Bowman, K.A., Bolton, D.C., Bendheim, P.E., Groth, D.F., and Glenner, G.G. 1983. Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods. *Cell* 35: 349-358.

Robertson, J.D. 1959. The ultrastructure of cell membranes and their derivatives. In: *Biochemical Society Symposia, Vol 16, The Structure and Function of Subcellular Components*, E.M. Crook, Ed. Cambridge, England Cambridge University Press, pp. 3-43. Cited in Peters, S., Palay, S., and Webster, H. 1976. *The fine structure of the nervous system: The neurons and supporting cells*. 2nd ed W.B. Saunders Co Philadelphia.  
Ch II pp 11-61.

Sato, Y., Otha, M., and Tateishi, J. 1980. Experimental transmission of human subacute spongiform encephalopathy to small rodents II. Ultrastructural study of spongy state in

gray and white matter. Acta Neuropathologica (Berl) 51: 135-140.

Sekhon, S.S., and Maxwell, D.S. 1974. Ultrastructural changes in neurons of the spinal anterior horn of aging mice with particular reference to the accumulation of lipofuscin pigment. Journal of Neurocytology 3: 59-72.

Schelper, L., and Adrian, E.K. Jr. 1986. Monocytes become macrophages; they do not become microglia: A light and electron microscopic autoradiographic study using 125-Iododeoxyuridine. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 45: 1-19.

Silberman, J. Cravioto, H., and Feigin, I. 1961. Cortico-striatal degeneration of Creutzfeldt-Jakob type. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 20: 105-118.

Singer, S.J., and Nicolson, G. 1972. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. Science 175: 720-731.

Slater, E., and Cowie, V. 1971. The genetics of mental disorders. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's Neuropathology. Blackwood, W., and Corsellis, J.A.N. eds Edward Arnold ed. London, Ch 18

pp 796-848.

Terry, R.D., Gonatas, N.R., and Weiss, M. 1964. Ultrastructural studies in Alzheimer's presenile dementia. American Journal of Pathology 44: 269-297.

Terry, R.D., and Wisniewski, H.M. 1970. The ultrastructure of neurofibrillary tangles and the senile plaque. In Alzheimer's disease and related conditions. Walstenholme, G.E.W. and O'Connor, M. ed pp 145-168. A Ciba Foundation Symposium London.

Tomlinson, B.E., Blessed, G., and Roth, M. 1968. Observations on the brains of non-demented old people. Journal of Neurological Sciences 7: 331-356.

Vaughon, D.W. and Peters, A. 1974. Neuroglial cells in the cerebral cortex of rats from young adulthood to old age: an electron microscopic study. Journal of Neurocytology 3: 405-429.

Victor, M., Angevine, J.B., Mancall, F.L., and Fisher, C.M. 1961. Memory loss with lesions of hippocampal formation. Archives of Neurology 5: 244-263.

- Walton, J.N. 1977. Brain's diseases of the nervous system. 2nd ed. Oxford medical publications. Oxford Ch 23 pp 1143-1202.
- Watson, M.L. 1955. The nuclear envelope: its structure and relation to cytoplasmic membranes. Journal of Biophysics, Biochemistry and Cytology 1: 257-270.
- Weingarten, M.D., Lockwood, A.H., Hwo, S.Y., and Kirschner, M. 1975. A protein factor essential for microtubule assembly. Proceedings of the National Academy of Sciences USA 72: 1858-1862.
- Wells, C.E. 1971. Dementia Contemporary Neurology Series, No. 9. Blackwell Scientific, Oxford. Citado en Corsellis, J.A.N. 1976. Ageing and the dementias. In Greenfield's Neuropathology, Blackwood, W. and Corsellis, J.A.N. eds Edward Arnold ed. London, Ch 18 pp 796-848.
- Wisniewski, H.M., Narang, H.R. and Terry, R.D. 1976. Neurofibrillary tangles of paired helical filaments. Journal of Neurological Sciences 27: 173-181.
- Wisniewski, H.M., Sinatra, R.S., Iqbal, K., and Grundke-Iqbal, I 1981. Neurofibrillary and synaptic pathology in aged brain. In Aging and cell structure Vol I John Johnson ed New York,

pp 105-142.

Wisniewski, H.M., and Terry, R.D. 1973. Re-examination of the pathogenesis of senile plaque. In Zimmerman, Progress in Neuropathology Vol II Grune and Stratton, New York, pp 1-26.

Wisniewski, H.M. and Terry, R.D. 1976. Neuropathology of aging brain. In Neurobiology of aging. Terry, R.D., and Gershon, S eds Vol 3, pp 265-280.

Wurtman, R.J. 1985. Alzheimer's disease. Scientific American 252: 48-56.

## GLOSARIO

Afasia: pérdida del poder de expresarse por medio del lenguaje oral, escrito o por gestos, o de entender el lenguaje oral o escrito, debido a lesiones cerebrales.

Agnosia: pérdida de transformar las sensaciones simples en percepciones, por lo cual no se reconocen las personas u objetos.

Agudo: con un curso breve.

Amiotrofia: atrofia muscular, principalmente de los músculos esqueléticos.

Amiloide: sustancia glucoproteica insoluble que se tiñe de manera similar al almidón.

Anartria: disartria intensa, que resulta en mutismo.

Apraxia: pérdida completa de la facultad de realizar movimientos coordinados para un determinado fin, sin que exista parálisis ni ataxia.

Arteriosclerosis: grupo de enfermedades caracterizadas por engrosamiento y pérdida de elasticidad de las paredes arteriales. Comprende tres formas distintas: aterosclerosis, arteriolosclerosis y arteriosclerosis de Monckeberg.

Atelectasia: falta de expansión o dilatación. Expansión imperfecta o colapso parcial del pulmón.

Ataxia: falta o irregularidad de la coordinación, especialmente de los movimientos musculares sin debilidad o espasmo de éstos.

Ateroma: placa de degeneración y espesamiento de la túnica íntima arterial, que ocurre en la aterosclerosis.

Atrofia: disminución del volumen y peso de un órgano.

Caquexia: debilidad y adelgazamiento extremos producidos por pérdida del apetito, anemia y desnutrición.

Círculo de Willis: anastomosis arterial en la base del cerebro formada por la carótida interna, arterias cerebrales anterior y posterior y arterias comunicantes posteriores y anteriores.

Coma: estado de sopor profundo con abolición del conocimiento, sensibilidad y movilidad en el curso de ciertas enfermedades o después de un traumatismo grave.

Corea: manifestación neurológica que consiste en movimientos complejos, aparentemente bien coordinados, pero que son realizados involuntariamente.

Crónico: de curso prolongado.

Demencia: estado caracterizado por un déficit en la memoria y pérdida de las funciones intelectuales, debido a un proceso degenerativo y crónico del cerebro.

Determinante antigénico (o epítipo): componente estructural de un antígeno que reacciona específicamente con moléculas de anticuerpo inducidas por él o por antígenos relacionados.

Disartria: articulación imperfecta de las palabras debido a alteraciones del control muscular, secundarias a lesiones al sistema nervioso.

Disfasia: trastorno del lenguaje que consiste en la falta de coordinación de la palabras, secundaria a alteraciones

cerebrales.

Dismetría: apreciación incorrecta de la distancia en los movimientos musculares o de extensión de los mismos.

Discinesia: término general para los movimientos anormales involuntarios en las enfermedades nerviosas como el temblor, la corea, atetosis, mioclonías, tics, etc.

Encefalopatía: enfermedad o trastorno del encefalo.

Enfermedad de Parkinson: afección crónica del sistema extrapiramidal caracterizada por rigidez muscular, temblor y pobreza de movimientos.

Epilepsia: enfermedad nerviosa esencialmente crónica que se presenta por accesos caracterizados por pérdida súbita del conocimiento, convulsiones y coma, o por sensaciones vertiginosas y otras equivalentes.

Espasticidad: cualidad de espástico o espasmódico. Espasmo: contracción involuntaria persistente de un músculo.

Estenosis: estrechez patológica, congénita o accidental de un orificio o conducto.

Etiología: rama de la medicina que tiene por objeto el estudio de las causas de las enfermedades.

Fasciculaciones: contracciones musculares localizadas.

Gastrostomía: creación de una abertura permanente que comunica al estómago con la pared abdominal.

Gliosis: proliferación de las células de la neuroglia.

Hiperreflexia miotáctica: exageración de los reflejos a la extensión muscular.

Hipertensión arterial: elevación de la presión sanguínea por encima de los niveles normales (120-80 mm Hg).

Hipertrofia: aumento de tamaño de las células.

Hiperplasia: aumento del número de células de un tejido.

Incontinencia: emisión involuntaria de material cuya excreción se halla sometida normalmente a la voluntad.

Inercia: inactividad; incapacidad de moverse espontáneamente.

Infarto: alteración tisular resultante de la privación súbita de circulación sanguínea por obstrucción de vasos arteriales o venosos.

Inflamación: conjunto de fenómenos reaccionales que se producen en el punto de entrada de un agente patógeno; se caracteriza clínicamente por 4 síntomas cardinales: tumor o aumento de volumen, rubor, calor y dolor.

Intercurrente: que aparece en el curso de una enfermedad.

Isocoria: igualdad en el tamaño de ambas pupilas.

Mioclonía: estado caracterizado por espasmos musculares clónicos. Clónico: término general para los movimientos musculares sin efecto locomotor.

Necrosis: muerte de células aisladas, de tejidos, de partes de órganos o de órganos enteros.

Nefrología: estudio del riñón y sus enfermedades.

Neoplasia: formación de tejido nuevo, principalmente tumoral.

Nistagmo: espasmo de los músculos motores del globo ocular que produce movimientos involuntarios de este en varios sentidos: horizontal, vertical, oscilatorio, rotatorio o mixto.

Normorrefléxico: que reacciona normalmente ante un estímulo.

Papiledema: edema de la papila óptica (punto de la retina que corresponde al lugar de entrada del nervio óptico. Edema: acumulacion anormal de liquido en los espacios tisulares y cavidades.

Parálisis: pérdida o disminución del movimiento voluntario en un músculo por lesión o enfermedad del nervio correspondiente.

Parálisis facial: parálisis del VII par por lesión de éste o su núcleo o de estructuras más centrales al mismo (periferica o central respectivamente).

Paresia: parálisis ligera o incompleta.

Patogenia: origen y desarrollo de las enfermedades; especialmente modo como obra una causa morbosa sobre el organismo.

Patognomónico: dicese de la característica específica de una enfermedad que basta para establecer su diagnóstico.

Penetrancia: frecuencia con que se manifiesta un determinado defecto genético de la población.

Reacción cruzada: reacción de un anticuerpo con un antígeno diferente al que indujo su formación.

Reblandecimiento quístico: alteración del parenquima nervioso en el curso de un infarto isquémico, caracterizada por la liquefacción y formación de cavidades. Isquemia: disminución o interrupción del suministro de sangre a un organo.

Sialorrea: flujo exagerado de saliva; salivación excesiva.

Signo: carácter objetivo de una enfermedad o estado que el medico reconoce o provoca.

Signo de Babinski: extensión anormal, en vez de flexión normal de los dedos del pie cuando se excita la planta de este.

Signo de Romberg: oscilación del cuerpo estando el paciente de pie, con los pies juntos y los ojos cerrados.

Signo extrapiramidal: alteración del sistema motor no relacionado a las vías piramidales. Se manifiesta principalmente por la

dificultad de coordinar los movimientos posturales y locomotores.

Signo piramidal: alteración del sistema motor principal.

Signos vitales: pulso, frecuencia respiratoria, presión arterial, temperatura.

Síncope: desfallecimiento, desmayo, lipotimia (mareo).

Síntoma: manifestación de una alteración orgánica o funcional apreciable por el médico o por el enfermo.

Sistémico: que involucra al organismo totalmente.

Soliloquio: monólogo.

Traqueostomía: creación de una abertura traqueal por medios quirúrgicos para colocar un tubo con la finalidad de mantener abierta la vía respiratoria por períodos prolongados.

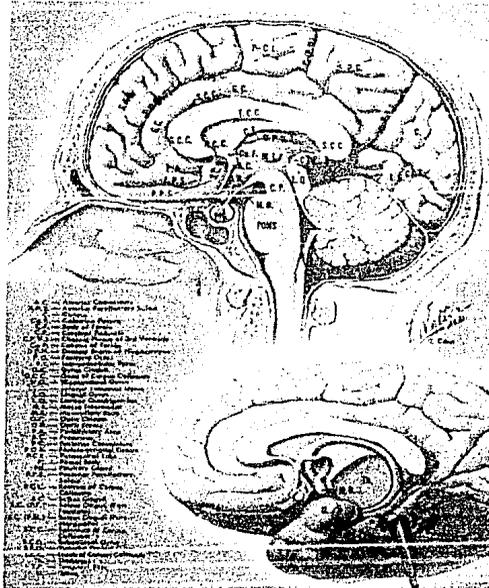


Fig. 1. Cavidad ósea que alberga al cerebro, cerebelo y médula espinal. Sé identifican algunos de los elementos cerebrales. Reproducido de The CIBA Collection of Medical Illustrations, Vol. 1, por cortesía de CIBA-GEIGY Ltd., Basilea (Suiza). Todos los derechos reservados.

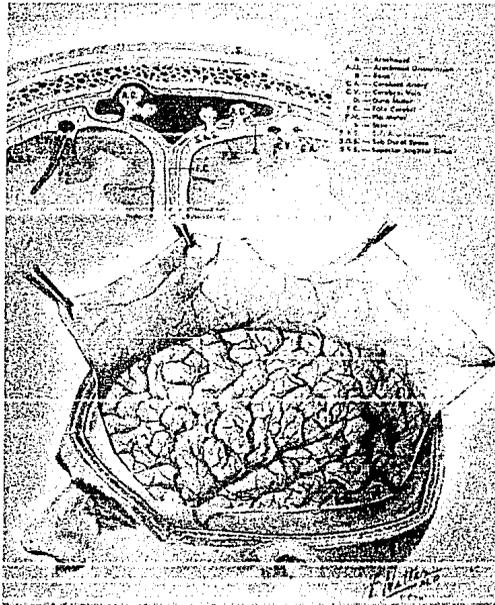
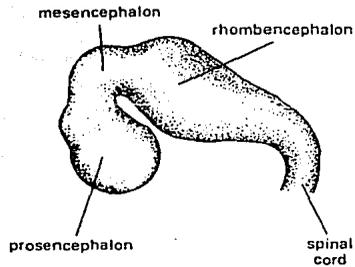
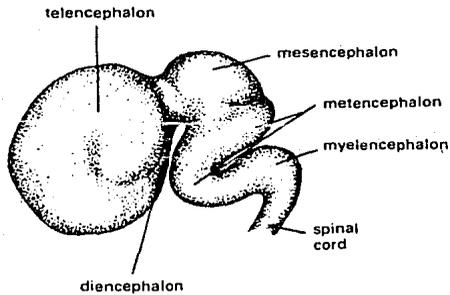


Fig. 2. En el recuadro superior izquierdo se observan las membranas que recubren al cerebro. En la figura inferior, la duramadre esta levantada, evidenciando la vascularización cerebral. Reproducido de The CIBA Collection of Medical Illustrations, Vol. 1. Por cortesía de CIBA-GEIGY Ltd., Basilea (Suiza). Todos los derechos reservados.



A

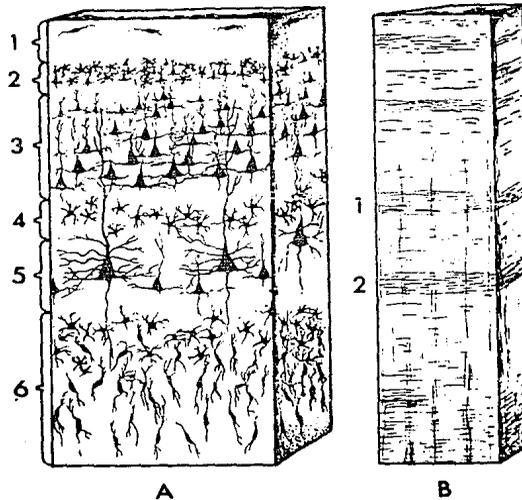


B

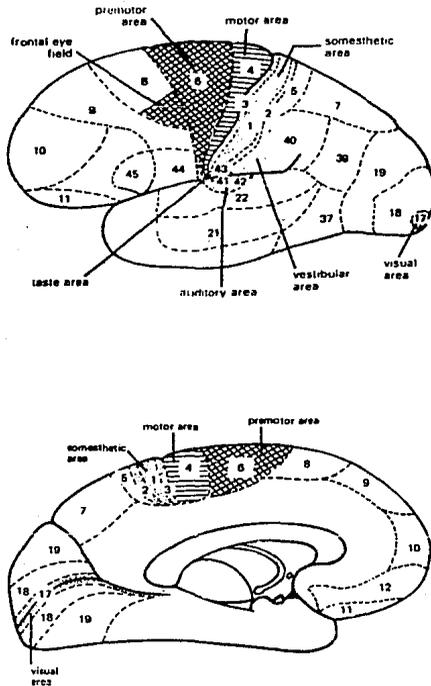
**Fig. 3. A. Vesículas cerebrales primarias.**

**B. Vesículas cerebrales secundarias.**

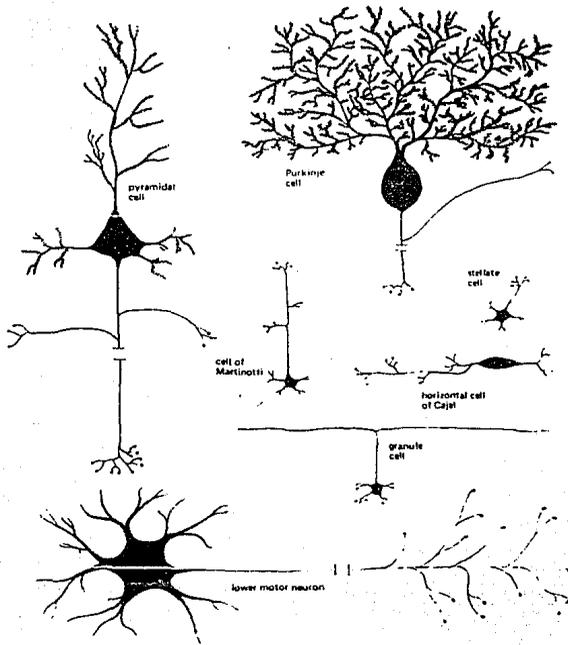
**Reproducido con permiso de los editores. Barr, 1979.**



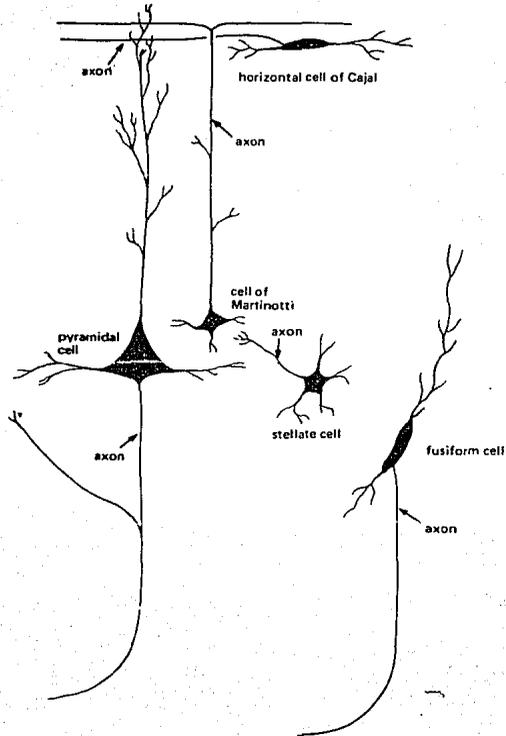
**Fig. 4.** Esquema que muestra los diferentes estratos de la corteza cerebral. A. 1. Molecular; 2. Granular externo; 3. Piramidal externo; 4. Granular interno; 5. Piramidal interno; 6. Multi-forme (método de Golgi). B. 1. Línea interna de Baillarger; 2. Línea externa de Baillarger (método de Weigert).  
Reproducido con permiso de los editores. Barr, 1979.



**Fig. 5. Áreas de localización funcional de la corteza cerebral. Los números muestran algunas de las áreas propuestas por Brodmann. Reproducido con permiso de los editores. Barr, 1979.**



**Fig. 6. Ejemplos de neuronas que ilustran las variaciones en su forma, tamaño y ramificación de sus procesos. Reproducido con permiso de los editores. Barr, 1979.**



**Fig. 7. Principales tipos de neuronas que se encuentran en la corteza cerebral. Reproducido con permiso de los editores. Barr, 1979.**

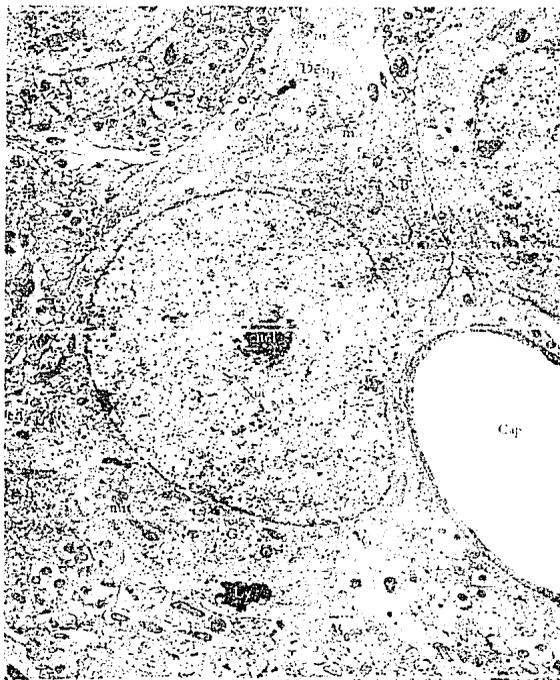


Fig. 8. Cuerpo celular de una neurona piramidal pequeña, donde se observa una dendrita apical (Den 1), una basal (Den 2) y un axón (Ax). La mayor parte del pericarion está ocupada por el núcleo (Nuc) en cuyo interior está el nucléolo (ncl). El citoplasma que rodea al núcleo contiene cuerpos de Nissl (NB) aparato de Golgi (G), mitocondrias (mit), ribosomas libres (r), lisosomas (Ly) y microtúbulos (m). Corteza cerebral de una rata adulta. Reproducido con permiso de los editores. Peters, Palay y Webster, 1976.

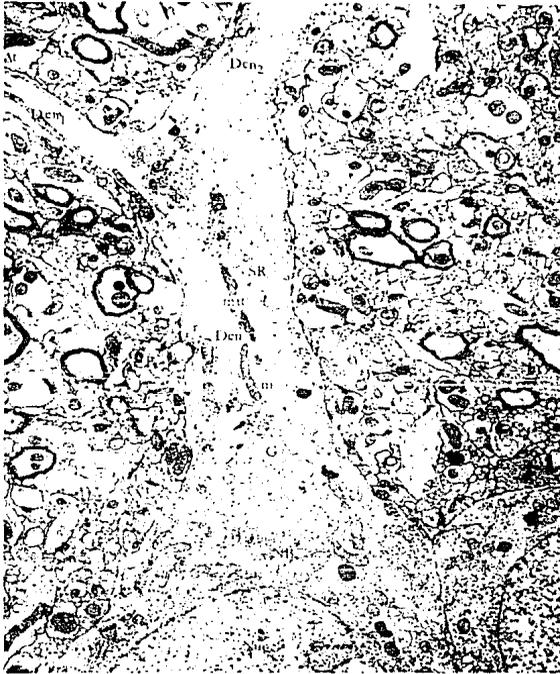


Fig. 9. Dendrita apical de una neurona piramidal (Den) en cuya base hay parte del aparato de Golgi (G) y la sustancia de Nissl (NB) del pericarion. Los microtúbulos (m) presentan arreglo longitudinal y paralelo al eje de la dendrita. Entre los microtúbulos se encuentran perfiles de REL (SR) y mitocondrias (mit). La mayoría de los ribosomas (r) se localizan debajo de la membrana plasmática de la dendrita o en el ángulo que forma la bifurcación de la dendrita. En este sitio los microtúbulos entran a una y otra de las dendritas (Den 1 y Den 2). At (terminales axónicas) t (esp: dendrítica); Nuc (núcleo). Reproducido con permiso de los editores. Peters, Palay y Webster, 1976.

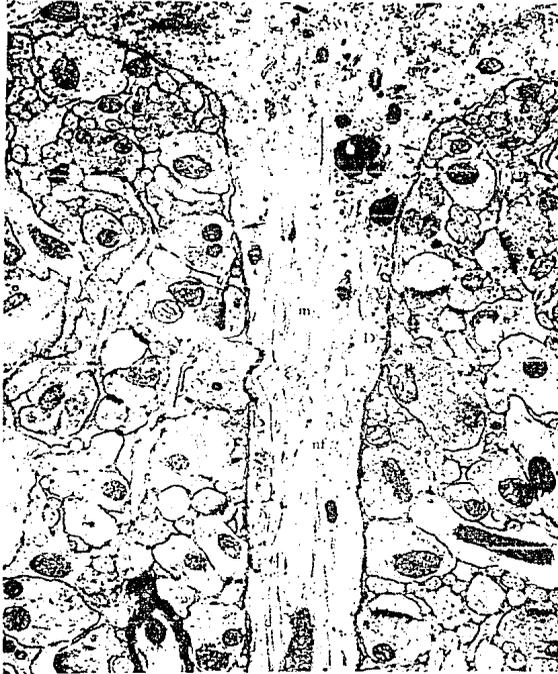


Fig. 10. Cono de implantación y segmento inicial de un axón. Las flechas indican donde empieza el segmento inicial del axón, el cual se caracteriza por presentar paquetes de microtúbulos (m). Si bien hay grupos de ribosomas (r) en el cono de implantación, estos disminuyen (r 1) en el segmento inicial. Los otros componentes citoplásmicos que pasan desde el cono de implantación hacia el segmento inicial sin sufrir algún cambio en su apariencia o distribución son los neurofilamentos (nf), mitocondrias y vesículas (v). D (estrato denso debajo del axolema). Reproducido con permiso de los editores. Peters, Palay y Webster, 1976.

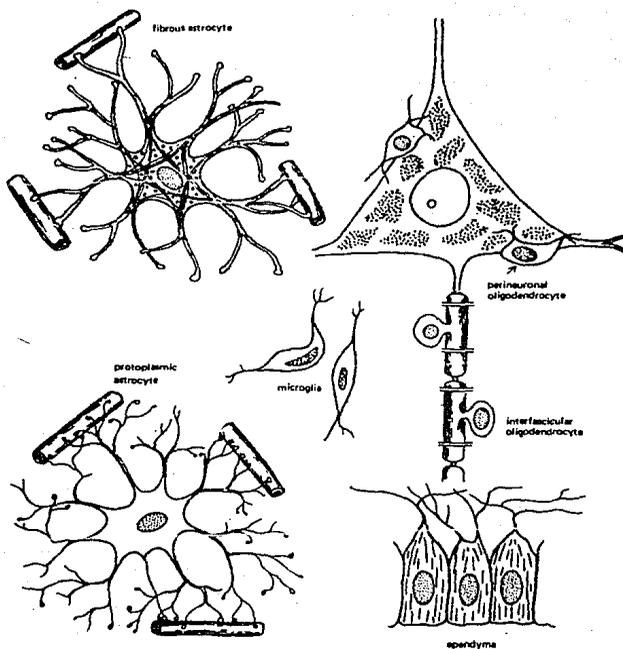


Fig. 11. Esquema de las células de la neuroglia del sistema nervioso central. Reproducido con permiso de los editores, Barr, 1979.

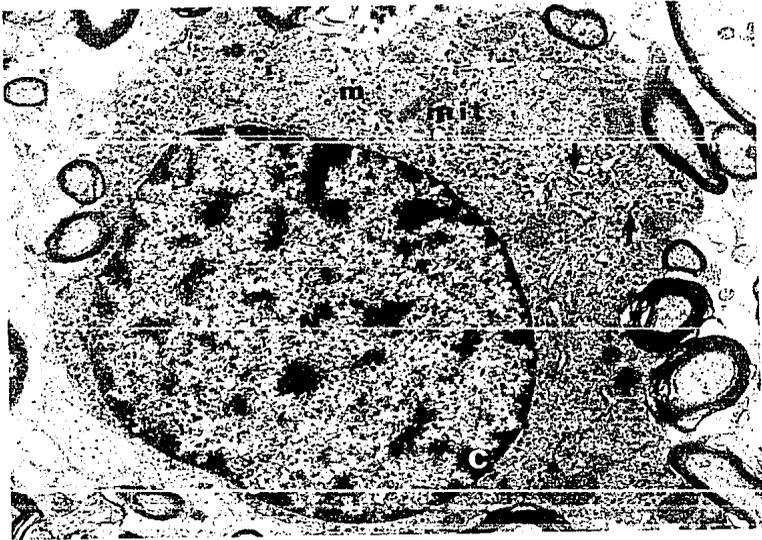


Fig. 12. Electromicrografía de un oligodendrocito de la sustancia blanca (Caso 2). El núcleo (N) es redondo con cromatina compacta (C) adherida a la membrana nuclear. El citoplasma es denso y contiene microtúbulos (m), ribosomas libres (r), RER (puntas de flecha) y mitocondrias (mit). X 12150.



Fig. 13. Célula de la microglia separada de una neurona por un delgado proceso astrocítico (Asp). El núcleo (Nuc) es ovalado con cromatina compacta debajo de la membrana nuclear. El citoplasma contiene mitocondrias (mit), cisternas de RER (ER) y gránulos de lipofucsina (Lf). Reproducido con permiso de los editores. Peters, Palay y Webster, 1976.



Fig. 14. Sustancia gris, caso 1. Se observa prominente degeneración espongiiforme, caracterizada por la presencia de vacuolas (V) de diferente tamaño en el neuropilo, las cuales pueden tener aspecto vacío (VV) o presentar estructuras filamentosas en su interior (puntas de flecha) Sección de un micrómetro, azul de toluidina. X 4700.



Fig. 15. Fotomicrografía de la sustancia gris del caso 1, donde se muestra reducción en el número de neuronas. Las remanentes presentan cambios que consisten en la retracción y cambio de forma del pericarion (PM) y abundantes gránulos en su periferia. (puntas de flecha). Sección de un micrómetro, azul de toluidina. X 3400.

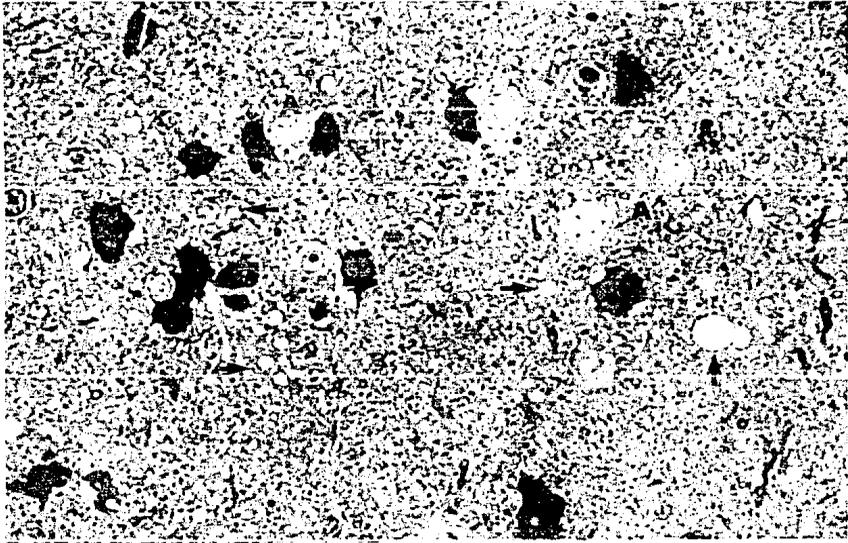


Fig. 16. Sustancia gris del caso 1, con proliferación glial de astrocitos Alzheimer tipo II (A), cuyo núcleo es grande y vesiculoso y de límites citoplásmicos poco videntes. También hay abundante degeneración esponjiforme (puntas de flecha). Sección de un micrómetro, azul de toluidina. X 4800.

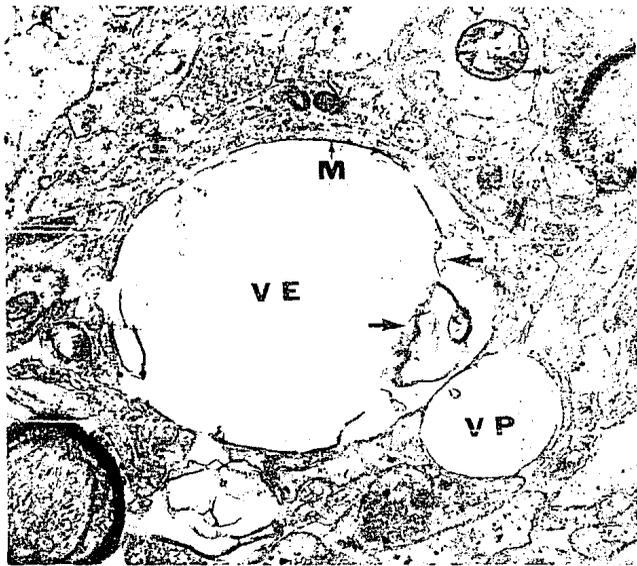


Fig. 17. Electromicrografía de la sustancia gris del caso 1. En el neurópilo se observa una vacuola espongiiforme (VE) rodeada por membrana (M), que confluye con otra vacuola más pequeña (VP). En la vacuola grande pueden apreciarse restos de membrana (puntas de flecha). X 18560.



Fig. 18. Electromicrografía de una neurona del caso 1, que presenta signos de degeneración. Es difícil distinguir los organelos celulares. Las cisternas del retículo endoplásmico (puntas de flecha) están dilatadas y se acumulan cerca de la membrana plasmática. El núcleo (N) contiene numerosos cuerpos densos de pequeño tamaño. X 5250.

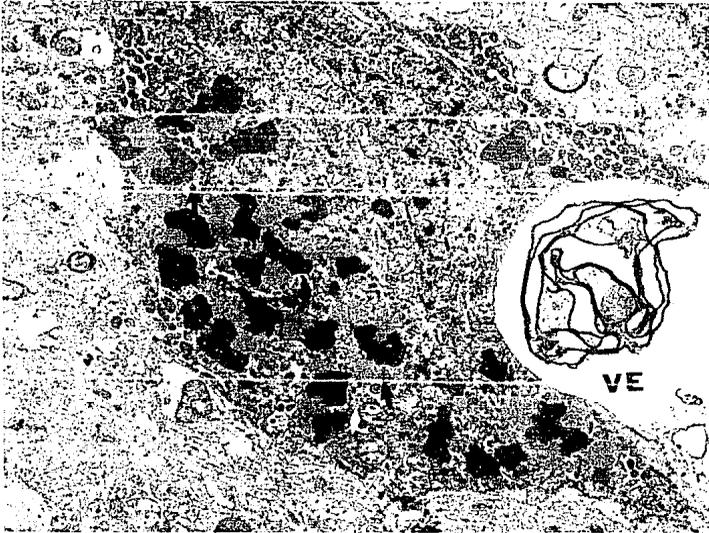


Fig.19. Neurona del caso 1. En el cuerpo celular se observa gran cantidad de gránulos de lipofuscina (puntas de flecha), al igual que la dilatación del retículo endoplásmico. Una vacuola esponjiforme (VE), con restos de membrana en su interior comprime el cuerpo neuronal. X 7500.



Fig. 20. Axón degenerado (A) en la sustancia blanca del caso 1. El contenido axonal está reemplazado por material granuloso denso y vacuolas. La vaina de mielina (puntas de flecha), está aún preservada. X 30536

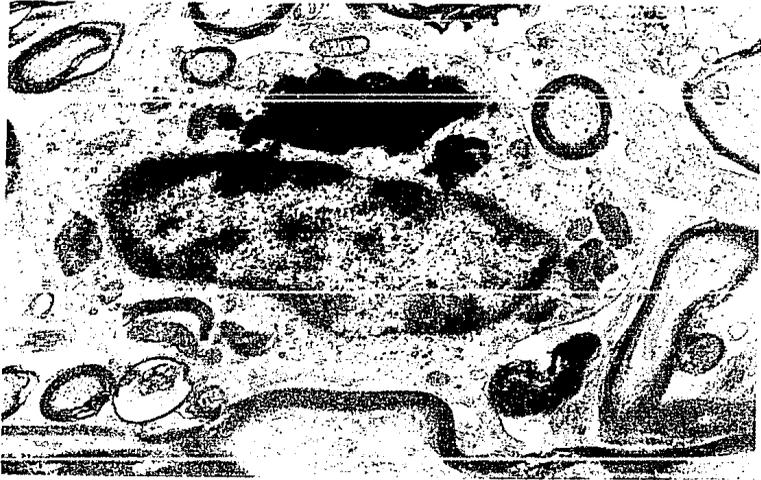


Fig. 21. Electromicrografía de un macrófago en la sustancia blanca del caso 2. Se observan gránulos electrondensos de gran tamaño y figuras de mielina (FM) en el citoplasma. X 15000.