

## NEUROPATOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS\*

Por EDMUNDO BETETA\*\*

### RESUMEN

*Presentamos la revisión de los estudios de neuropatología en las demencias: Vascular, de Alzheimer, Asociadas con cuerpos de Lewy, Frontotemporal (Pick) y en enfermedad de Huntington. Los estudios incluyen los aspectos macroscópicos, microscópicos e histoquímicos que permiten la correlación clínico-patológica a la luz de los últimos estudios bioquímicos genéticos.*

## NEUROPATHOLOGY OF THE DEMENTIAS'

### ABSTRACT

*A neuropathology and biochemistry review of the most important dementias is presented. We study the macroscopic, microscopic and histochemistry pathology of Alzheimer, Parkinson with Lewy's bodies, frontotemporal (Pick's disease) and Huntington's disease. The present revision will help the clinician to understand the clinicopathological correlation based in Uptodate knowledge of biochemistry genetic.*

**PALABRAS-CLAVE :** Neuropatología, histopatología, bioquímica, demencia, atrofia cerebral.

**KEY WORDS :** Neuropathology, biochemistry, histopathology, dementia, brain atrophy.

Los modernos estudios de neuropatología incluyen las variantes de la biología molecular, por lo cual, se pueden relacionar los cambios anatómo-patológicos con la presencia de un substrato bioquímico anormal originado en un defecto genético. De

acuerdo a la descripción y los hallazgos de neuropatología es muy difícil establecer una demencia de localización cortical y otra subcortical, de tal manera que esta diferenciación es fundamentalmente clínica apoyada por los estudios de MRI.<sup>33</sup>

---

\* Ponencia en el Tercer Curso Internacional de Psicogeriatría "Actualización en Demencias", Asociación Peruana de Psicogeriatría, Lima, julio de 2003.

\*\* Profesor de Neurología, Clínica médica, sede Hospital Daniel Alcides Carrión, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, UNMSM. Jefe del Laboratorio de Psicofisiología, Facultad de Psicología, UNMSM.

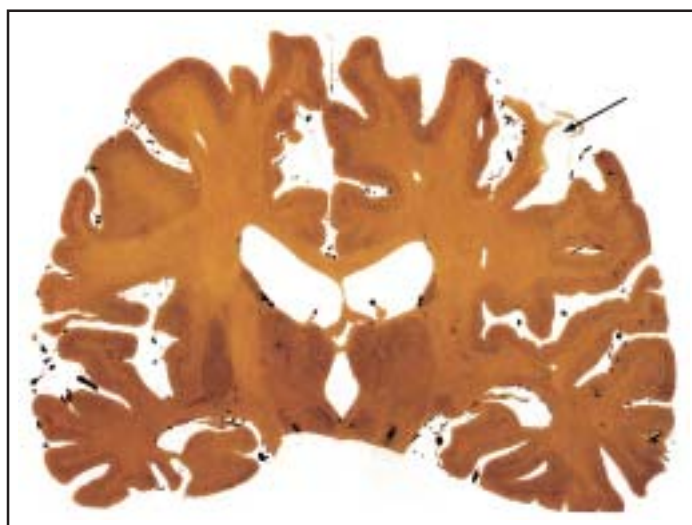
En esta presentación, revisaremos la patología de las demencias genéticamente determinadas (para diferenciarlas de la demencia vascular), las cuales, constituyen el sustrato anormal cerebral de la mayoría de las demencias.

No revisaremos otras demencias descritas en el texto de nomenclatura DSM IV, aunque alguna de ellas, comparte algunas características de las genéticas (Ej. presencia de cuerpos de Lewy en la demencia traumática), tales como demencias de causas médicas (nutricionales, metabólicas, anóxicas, inflamatorias crónicas), infecciosas (sífilis, HIV, complejo demencial, encefalitis por virus o priones), traumáticas (demencia pugilística), tóxicas (alcohol, drogas psicoactivas) y las entidades que producen hidrocefalia (meningoencefalitis, hemorragia subaracnoidea, tumores del SNC, cisticercosis cerebral, hematomas subdurales).

### DEMENCIA VASCULAR (Fig.1)

Clásicamente, la demencia vascular estuvo asociada a la hipertensión arterial, factor de riesgo que producía isquemia persistente, determinando desmielinización progresiva. En este proceso, la arterioesclerosis, en las partes más distales del árbol vascular cerebral, afecta esencialmente la sustancia blanca hemisférica, tomando la denominación de demencia multifarcto. En esta patología se incluía: 1) La encefalopatía subcortical crónica progresiva descrita por Binswanger en 1894; 2) El estado lacunar o "état lacunaire" o lesión cribiforme del cerebro, estudiado por Pierre Marie en 1901; 3) La atrofia granular cortical o "état granular" descrita por Pentschew en 1933. En esta patología, la corteza cerebral aparecía "arrugada" por numerosos micro infartos simétricos, bilaterales localizados en las zonas limítrofes de las arterias de mayor calibre.<sup>3</sup>

FIGURA 1



Atrofia cerebral vascular. Corte vértico-frontal asimétrico retroquiasmático, mostrando atrofia cortical, dilatación ventricular y un área de infarto en el lóbulo parietal derecho (flecha).

Aunque los conceptos clásicos sirven de base al patólogo, las últimas revisiones destacan algunos hallazgos significativos. *En primer lugar*, la demencia vascular no solo afecta la sustancia blanca, observándose infartos en el tálamo y núcleo caudado, de otro lado, existen procesos que causan desmielinización multifocal o difusa del cerebro, sin afectarse las arterias de pequeño calibre, tales como la esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis por virus HIV, deficiencia de vitamina B12, efectos a distancia de la radioquimioterapia, encefalopatía postraumática, enfermedades de Alzheimer y Creutzfeldt Jakob, estas últimas, genéticamente determinadas que presentaremos más adelante. *En segundo lugar*, la patología vascular arteriolar no, corresponde necesariamente a la hipertensión arterial o la Diabetes Mellitus (degeneración hialina concéntrica arteriolar), también se presenta en la angiopatía familiar amiloide, la arteriopatía cerebral autosoma dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL),<sup>21, 25</sup> La desmielinización progresiva crónica que origina demencia no es producida siempre por isquemia, observándose degeneración hialina concéntrica en pacientes jóvenes no diabéticos, ni hipertensos.<sup>14</sup>

En la patología bioquímica, debe destacarse el diagnóstico entre la demencia de Alzheimer y la demencia vascular. En la primera -como se describirá más adelante- existen hallazgos de inflamación (Cytoquinas y proteína ácida fibrilar glial), anomalías del stress oxidativo (Isoprostanos, 3-Nitrotirosina) y del metabolismo lípido (Apolipoproteína E, colesterol 24S-OH), destacando el hallazgo de una reducción de sulfátido, 90% en la sustancia gris, 50% en la blanca y 40% en el líquido cefalorraquídeo. El sulfátido es un galactocerebrósido de los oligodendrocitos y constituye el 5% de los lípidos de la mielina, por lo cual, es un marcador de la

desmielinización activa. En la demencia vascular y otros desórdenes con disrupción de la mielina (leucodistrofia meta cromática, esclerosis múltiple, infección por HIV-1 y meningioma) se altera la degradación del sulfátido por lo que aparece aumentado en el líquido cefalorraquídeo.<sup>15</sup> Otro marcador bioquímico diferencial, entre la demencia de Alzheimer y la demencia vascular, es el hallazgo de la elevación de nivel de cobre sérico solo en primera, revelando la homeostasis perturbada del cobre (también zinc y hierro) que se deposita en las placas seniles, los ovillos neurofibrilares y el líquido cefalorraquídeo.<sup>35</sup>

#### DEMENCIAS DE TIPO GENÉTICO

##### *Demencia de Alzheimer* ( Fig. 2,3,4)

La confirmación neuropatológica del diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, se logró por un grupo de neuropatólogos, que estudiaron, desde 1987, la correlación anatómico-clínica en 106 pacientes, procedentes de 18 centros médicos y los 24 neuropatólogos del CERAD (Consorcio para establecer un registro de enfermedad de Alzheimer) estandarizaron un protocolo semicuantitativo para evaluar la frecuencia de placas seniles, ovillos neurofibrilares y otros cambios sinápticos en relación con la evolución clínica de la demencia.<sup>26</sup> Los cambios histopatológicos incluyen: 1) Placas (seniles) neuríticas; 2) Ovillos neurofibrilares; 3) Pérdida de sinapsis y neuronas; 4) Degeneración gránulo vacuolar ; 5) Angiopatía amiloide y 6) Placas AMY no amiloides asociadas a presencia de mediadores inflamatorios.<sup>8, 32</sup>

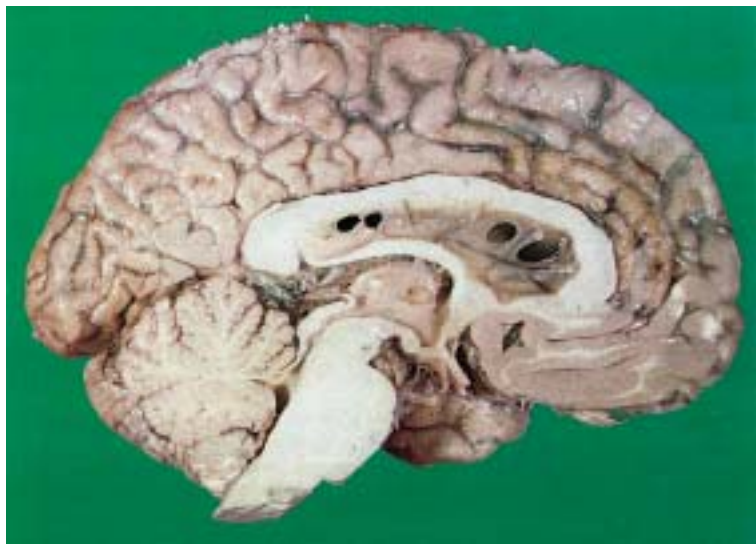
Últimamente, sin embargo, lesiones isquémicas subcorticales pueden causar denervación colinérgica cortical, observándose en CADASIL (Arteriopatía cerebral autosoma dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía), el predominio de lesiones bioquímicas en la corteza parietal posterior,

FIGURA 2



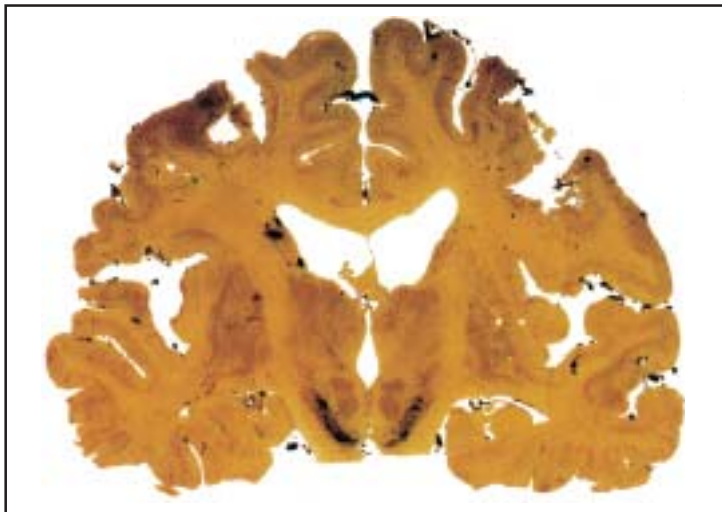
Atrofia cerebral de Alzheimer. La cara superior-externa del cerebro presenta atrofia de las circunvoluciones, agrandamiento de los surcos y espesamiento de la leptomeninge, predominante en la región fronto-parietal izquierda.

FIGURA 3



Atrofia cerebral de Alzheimer. La cara interna del cerebro presenta atrofia de las circunvoluciones predominante en la región fronto-parietal. La región está disminuida mostrando fenestraciones.

FIGURA 4



Atrofia cerebral de Alzheimer. El corte vértico-frontal mesencefálico demuestra atrofia generalizada, prevalente en el lóbulo parietal. Los vasos subcorticales están congestionados y la sustancia nigra está conservada.

frontal dorsal y occipital. Este modelo lesional es exactamente opuesto a de la demencia de Alzheimer, en la cual, la mayor denervación colinérgica se observa en el lóbulo temporal.<sup>25</sup>

Estos hallazgos que serán discutidos, constituyen disturbios genéticos del metabolismo degradativo de las proteínas en el sistema ubiquitin-proteosoma, originando péptidos oligómeros neurotóxicos y depósitos de proteína intracelular. La correlación clínico-patológica diferencial, está basada en anormalidades del péptido beta amiloide, de la proteína alfa sinucleína y de la proteína tau hiperfosforilada. Las 3 proteinopatías determinan (de acuerdo al gen de diferentes cromosomas), variantes clínico-patológicas de la enfermedad de Alzheimer, sin embargo, la disfunción de la alfa sinucleína está comprometida en la demencia de cuerpos de Lewy de los pacientes con Alzheimer que desarrollaran Parkinson, mientras que el

disturbio de la proteína tau (taupatías) se correlaciona con la enfermedad de Pick o demencia frontotemporal (3R), y la demencia corticobasal, y la parálisis progresiva supranuclear (4R) y con la pre proteína (PrP) del prion responsable de la demencia de Creutzfeldt-Jacob y el síndrome de Gertsman Straussler-Scheinker que presentan espongiosis y placas amiloides (Tabla I). Por último, debe considerarse la repetición de trinucleótidos CAG en el cromosoma 4 que determina la Huntingtín, proteína anormal que produce degeneración de las interneuronas que secretan Gaba y Acetilcolina con incremento de la dopamina en el núcleo caudado, putamen y núcleo basal constituyendo la enfermedad de Huntington arquetipo de la demencia subcortical (Tabla II).

En la tabla I puede observarse que el mecanismo patogénico de estos desórdenes está basado en la agregación de polipéptidos que no son metabolizados adecuadamente

por el sistema Ubiquitin proteosoma, resultando en monómeros solubles que evidencian neurotoxicidad, alterando la función celular, apareciendo como inclusiones características. Es interesante observar, que estas proteinopatías afectan químicamente diferentes poblaciones neuronales y circuitos bioquímicos, los cuales exhiben diferencia regional de vulnerabilidad -volviendo a la clásica vulnerabilidad selectiva de los VOGT- resultando en diferentes manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas. De este modo, las tres proteinopatías básicas se asocian en la demencia de Alzheimer y los factores genéticos modificando la vulnerabilidad regional cerebral determinan fenotipos diagnósticos de alguna variante específica de enfermedad.<sup>5, 6, 9</sup>

El análisis histopatológico de la demencia de Alzheimer revela tres tipos de placas neuríticas que tienen relación con el progreso de la enfermedad. Las placas difusas sin amiloide conteniendo proteína amiloide (A-Beta) inmunoreactiva, se observan en el cerebelo y en áreas asintomáticas de los hemisferios cerebrales en los primeros estadios de la enfermedad. Las placas neuríticas

de 50-200 um de diámetro con amiloide, pares de filamentos helicoidales y organelas anormales asociados con astrocitos y microglia reactiva dentro y, fuera de la placa, en fin, en los estadios avanzados aparece el tercer tipo de placa conteniendo amiloide denso aislado con marcada actividad inflamatoria ( Fig. 5).

Los ovillos neurofibrilares (“Tangles”) consisten de filamentos espiralados en pares que ocupan el soma y las dentritas -nunca el axon- que contienen proteínas tau fosforilada anormal que representan el residuo insoluble de las neuronas sometidas a la apoptosis. Aparecen primero, en las neuronas piramidales de la corteza entorinal, difunden en las áreas límbicas y se extienden al neocortex. Hallazgos patológicos que se correlacionan clínicamente, primero con severas alteraciones de la memoria reciente, defectos afectivo-instintivos y posteriormente con graves perturbaciones del lenguaje, praxia y gnosia (Fig. 6). Estos hallazgos -placas y ovillos- corresponden al mecanismo de la degeneración neurofibrilar; anormal hiperfosforilación de la proteína tau que daña los microtúbulos y compromete el flujo axo-

TABLA I

## DEMENCIAS CON PATOLOGÍA DE FILAMENTOS TAU

1. Enfermedad de Alzheimer
2. Demencia fronto temporal
3. Degeneración córtico basal
4. Parálisis supranuclear progresiva
5. Enfermedad de Pick
6. Enfermedad de Jakob – Creutzfeldt
7. Enfermedad de Gerstmann – Sträussler – Scheinker
8. Otras no descritas en este trabajo:
<input type="checkbox"/> Complejo demencial Parkinson – Esclerosis lateral amiotrófica
<input type="checkbox"/> Pan encefalitis subaguda esclerosante
<input type="checkbox"/> Demencia pugilística
<input type="checkbox"/> Síndrome de Down ( después de 30 años)

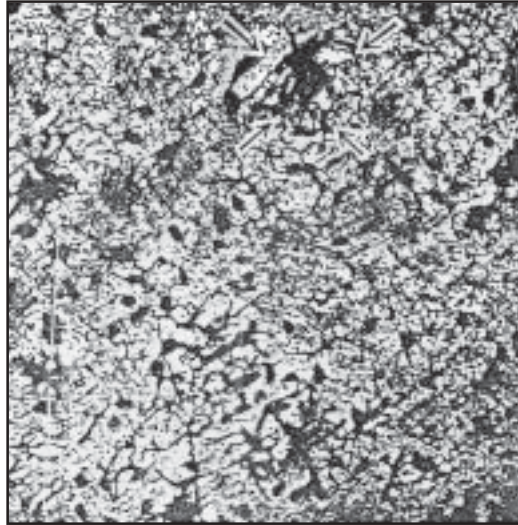
TABLA II

## PATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LAS DEMENCIAS

ENFERMEDAD	GEN	CROMOSOMA	BIOQ. MOLEC.	LOCALIZACIÓN	INCLUSIONES
Alzheimer	APP APOE Presen.1 Presen.2	21 19 14 1	Tau – Ubiquitin Beta Amiloide	Cortex Piramidal N. Glut. Som. Colinerg Hipocampo N. Basal L. Temporal.	Ovillos Neurofibrilares Placas neuríticas
Alzheimer Demencia con cuerpos de Lewy (Enfermedad de Parkinson) Parálisis Prog. Supranuclear	Alfa sinucleína APP CYPZD6 Tau	5 19 22 17	NACP APP.TAU SYNUCL UBIQUITIN TAU	Temp. Cing-Insul NbM. SN.LC N. Dopamin N. Colinerg N. Dent. N. Oliv	Ovillos neurofibrilares Placas neuríticas Cuerpos de Lewy Ovillos globosos.
Alzheimer Demencia de Pick (Fronto – Temporal)	TAU	17	Tau – Hiperfosforilada Ubiquitin	Cortex Frontal Temporal Hipocampo Gyrus Dentaus	Cuerpos de Lewy Corpuscul de Pick
Enf. Creutzfeldt - Jakob (-) Sind. Gertsman – Straussler – Scheinker (Kuru, Insomnio familiar fatal)	Prion Codon 200 Codon 102	20 20	Pr. Protein, Tau Pr. Proteína, Tau	Neocortex Piramidal Subcortex Cerebelo Neocortex	Espingosis Ovillos Neurof C. de Lewy Algunas veces Espingosis Placas amiloides
Enfermedad de Huntington	CAG Repet	4	Huntington	N. Caudado Putamen N. Basal Meynert Inter. Neuronas Gaba ACH DA	Ninguna

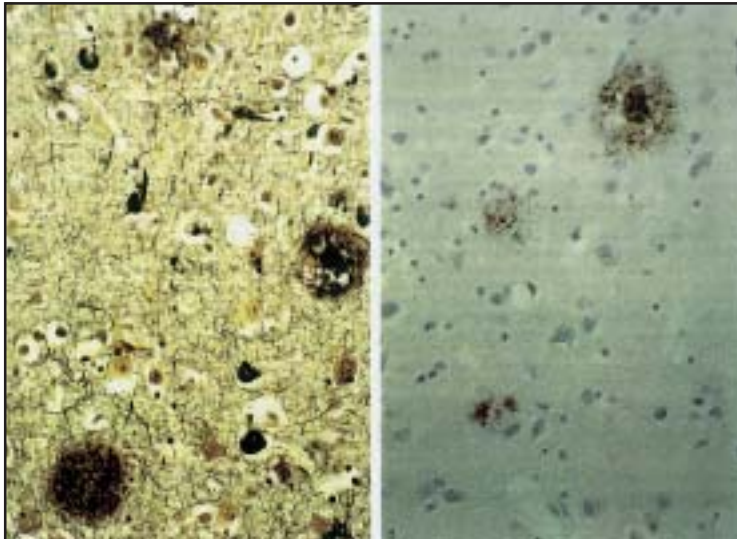


FIGURA 5



Placas seniles (neuríticas) asociadas a microglia reactiva (flechas). Impregnación con plata x 150. Cortesía del Prof. W. Blackwood (Atlas of Neuropathology, Livingstone Ltd., Edinburgh).<sup>44</sup>

FIGURA 6



**A:** Ovillos neurofibrilares y placas neuríticas en la corteza temporal. **B:** Sección de la misma corteza mostrando placas inmunoreactivas al A Beta 42. A: Tinción de Bielschowsky. **B:** Inmunotinción con anticuerpo al A Beta 42 (X105). Cortesía del Prof. V. Vinters. División de Neuropatología, Universidad de California, Escuela de Medicina, Los Ángeles, USA.

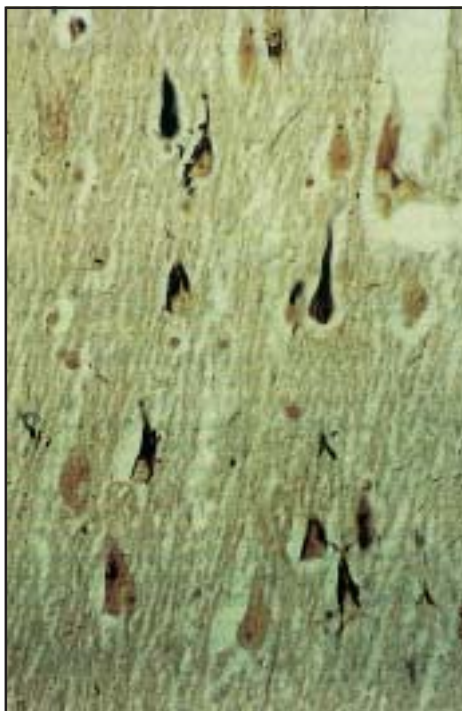


plásmico, determinando fracaso de la conducción sináptica y muerte neuronal cuya degradación “Ubiquitinada” caracteriza los ovillos neurofibrilares.<sup>18</sup>

La degeneración gránulo vacuolar ocurre fundamentalmente en las neuronas piramidales del hipocampo. Las vacuolas en el citoplasma de las neuronas piramidales contienen densos gránulos que reaccionan frente a los anticuerpos antineurofilamentos y antiproteína tau, posteriormente, los pares de filamentos helicoidales de los ovillos de las dendritas reaccionan a los anticuerpos anti-Ubiquitin. El material amiloide difunde en los vasos sanguíneos corticales, leptome-

ninges y no se concentra en los sitios de las placas neuríticas (Fig. 7). Las placas de anticuerpos monoclonales (AMY) no depositan amiloide pero contienen una proteína que es coexistente pero distinta de la proteína tau hiperfosforilada y coinciden con las placas amiloides en las regiones cerebrales con patología Beta Amiloide. Por último, la presencia de materiales insolubles depositados crónicamente, asociados a la muerte neuronal origina una inflamación adyacente o en el interior de la placa neurítica. La presencia de alfa1 antiqumotripsina y alfa 2 macro globulina, así como la microglia activada inmunopositiva a interleuquina -1 e interleuquina- 6, y el sistema com-

FIGURA 7



**B:** Degeneración granulovacuolar asociada a ovillos neurofibrilares en sección del Hipocampo. Tinción de Bielsehowsky (X 104). Cortesía del Prof. V. Vinters, División de Neuropatología, Universidad de California. Escuela de Medicina, Los Ángeles, U.S.A.

plemento activado en la placa neurítica, constituyen una actividad inflamatoria que actúa en cascada sobre el metabolismo amiloide precipitando la muerte neuronal (Fig.8).

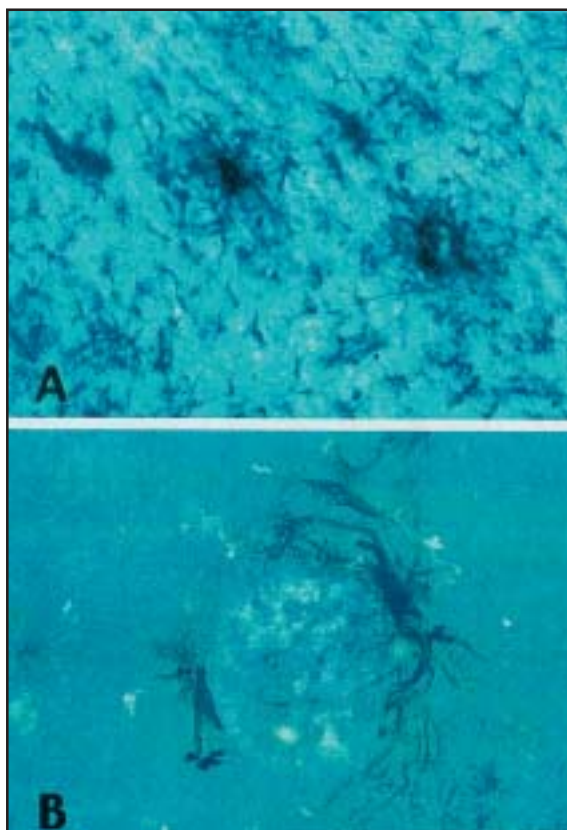
En la patología bioquímica, la muerte neuronal destruye la colina-acetil transferasa, (CAT) especialmente en el núcleo basal de Meynert -región sublenticular- produciendo una reducción de acetil colinaesterasa, enzima responsable de la degradación del neurotransmisor, todo lo cual correlaciona la lesión bioquímica con la progresión del síndrome

demencial. Paralelamente, disminuyen los 5 tipos de receptores muscarínicos, especialmente, los receptores M2 del tronco encefálico y núcleo basal y los receptores nicotínicos. Igualmente, se encuentra disminución de serotonina, Gaba, norepinefrina, somatostatina, glutamato y sus respectivos receptores.

#### *DEMENCIA ASOCIADA CON CUERPOS DE LEWY ( Fig.9)*

La terminología<sup>20</sup> incluye los siguientes nombres descritos en la literatura (Tabla III).

FIGURA 8



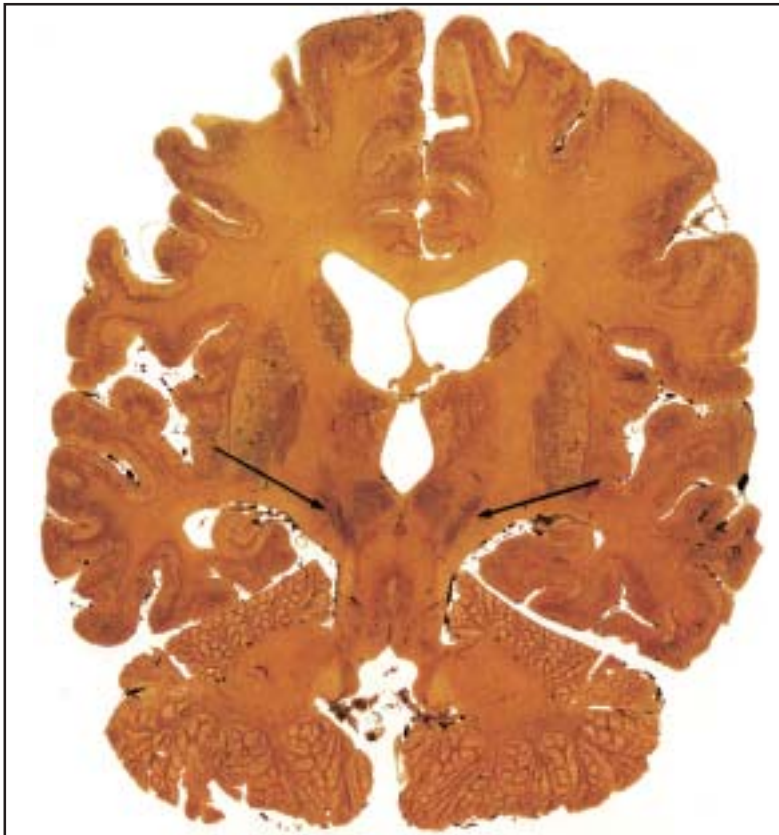
**A:** Microglia activada con anticuerpo MHCII. **B:** Reacción astrocitaria con anticuerpo GFAP. Se observan placas amiloide en la corteza temporal con microglia en el interior y astrocitos circundantes. Cortesía del Profesor Joseph Rogers y col.<sup>32</sup>

Desde el punto de vista clínico, se trata de un paciente parkinsoniano con progresivo deterioro cognitivo especialmente en los test de atención visuoespacial, alucinaciones visuales, sin evidencia de signos focales en el examen clínico y de imágenes, que presenta en 100% de casos buena respuesta a L-Dopa. Es la segunda causa más frecuente de demencia.<sup>23</sup>

Desde el punto de vista genético (Tabla II) existe reticencia para superponer la demencia de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, sin embargo, las mutaciones de apolipoproteína (APP) determinan la forma-

ción de cuerpos de Lewy, que también se encuentran en los pacientes con trisomía 21 de edad avanzada, igualmente, los pacientes con Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy en parkinsonianos, comparten una mayor prevalencia de la APP -alelo 4 en el cromosoma 19, también el alelo citocromo P459 (CY P2 D6) en el cromosoma 22 está comprometido en la enfermedad de Parkinson comparado con Alzheimer y controles, sin embargo, no se ha encontrado en la demencia de cuerpos de Lewy, en fin, las mutaciones del gen de presenilina 1 no están asociadas con demencia de cuerpos de Lewy

FIGURA 9



Corte vértico-frontal del encéfalo de un paciente con enfermedad de Parkinson demostrando la palidez de la sustancia nigra (flechas). Atrofia subcortical con dilatación ventricular.

TABLA III

## TERMINOLOGÍA DE LA DEMENCIA ASOCIADA CON CUERPOS DE LEWY

1. Enfermedad cortical de cuerpos de Lewy
2. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
3. Demencia de cuerpos de Lewy
4. Demencia senil con cuerpos de Lewy
5. Demencia de la enfermedad de Parkinson
6. Enfermedad de Parkinson con enfermedad de Alzheimer
7. Enfermedad de Alzheimer con enfermedad de Parkinson
8. Enfermedad de Alzheimer con cuerpos de Lewy
9. Enfermedad de cuerpos de Lewy variante de enfermedad de Alzheimer.

y, las mutaciones del gen de la alfa sinucleína en el cromosoma 4, rara vez producen enfermedad de Parkinson autosomo dominante y no se acompañan de demencia.<sup>23</sup> Últimamente, se ha discutido el efecto neurotóxico de los cuerpos de Lewy al identificarse el gen DJ-1 comprometido en la degradación de la proteína en el núcleo. De este modo, el rol de los cuerpos de Lewy sería neuroprotector, probablemente después de fracasar el sistema proteosoma Ubiquitin.<sup>12</sup>

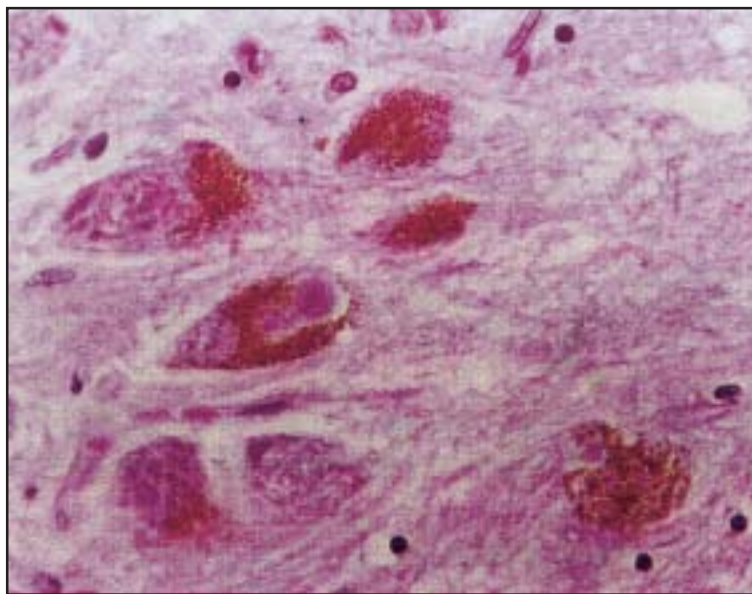
En la actualidad 4 genes se han ligado a la enfermedad de Parkinson; la Alfa sinucleína, el Parkin y últimamente, el DJ-1 y el UCH-L1. El Parkin causa con mayor frecuencia la forma autosoma recesiva de comienzo juvenil, mientras el DJ-1 con similares características clínicas sólo ha sido detectado en dos familias europeas consanguíneas.<sup>1,7</sup>

La característica fundamental en patología, es la presencia de los cuerpos de Lewy, inclusiones neuronales descritos por Frederich H. Lewy en 1912 en la substancia innominada y en el núcleo motor dorsal del vago en pacientes portadores de Parkinson, también se observan en la corteza límbica, amígdala, núcleo basal, substancia nigra, núcleo pedúnculo pontino, locus caeruleus, núcleo del

rafe, tálamo e hipotálamo. Se trata de inclusiones protoplasmáticas esféricas, de 10 a 30 um de diámetro, con una parte central hialina eosinofílica y un halo periférico pálido, ocasionalmente, tienen forma multicolor y pueden ser más de uno en las neuronas (Fig.10 a, b, c). Ultraestructuralmente, exhiben filamentos dispuestos radialmente asociados con material denso granular que contiene Ubiquitin y Alfa sinucleína. Es interesante destacar que predominan en las capas corticales profundas, especialmente en la ínsula, cíngulo, corteza temporal y entorrinal, sin embargo, disminuyen en el cortex frontoparietal y no se observan en el hipocampo.

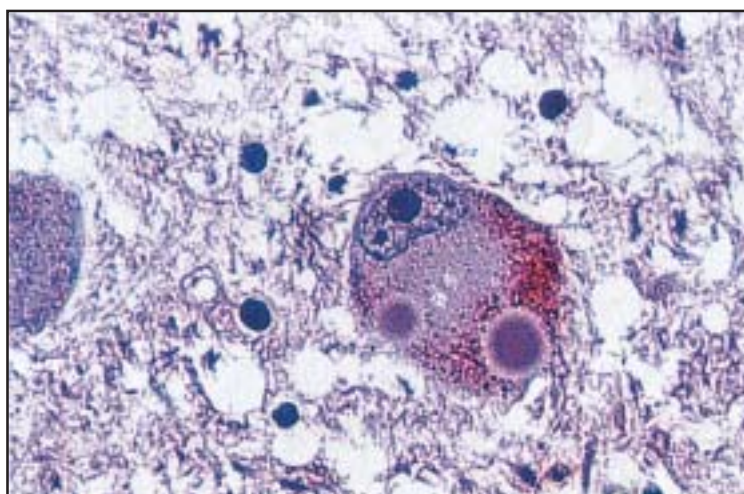
De modo similar al cuadro patológico de Alzheimer, se observan las placas neuríticas en la región CA2 del hipocampo, la corteza límbica y núcleos subcorticales, coincidiendo con el depósito de Beta Amiloide que también aparece en el neocortex, sin embargo, no tienen inmunoreactividad al tau en pares de filamentos helicoidales. Los ovillos neurofibrilares, de acuerdo al criterio de CERAD<sup>26</sup> aparecen en escasa cantidad en el neocortex, hallazgo, que marca la diferencia con la patología de Alzheimer además de la falta de inmunoreactividad a la proteína tau en las placas seniles.<sup>30</sup>

FIGURA 10-A



Neurona pigmentada conteniendo 2 cuerpos de Lewy en el Locus Coeruleus de un paciente parkinsoniano (hematoxilina-eosina). Cortesía del Prof. Ian R.A. Mackenzie, Vancouver General Hospital, Vancouver.<sup>41</sup>

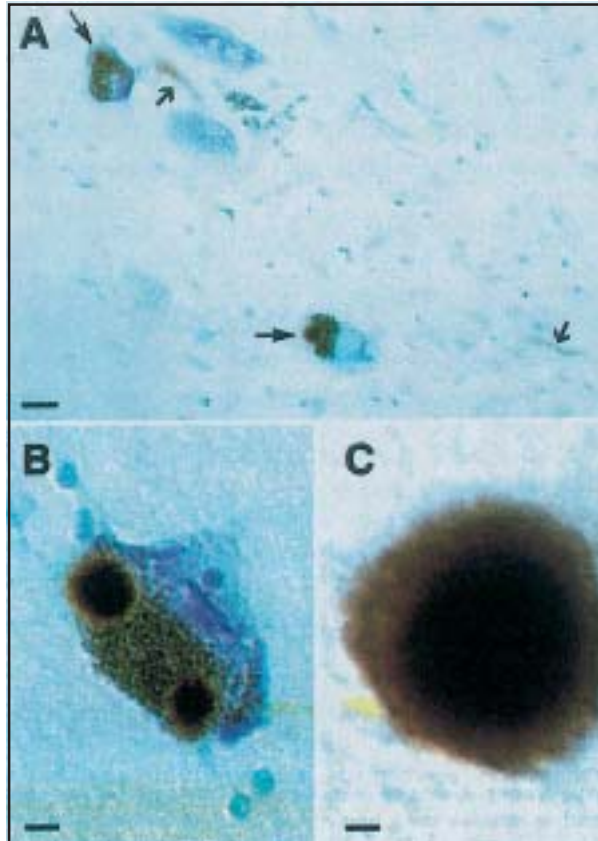
FIGURA 10-B



Neuronas de la substancia nigra demostrando cuerpos de Lewy (hematoxilina-eosina). Cortesía del Profesor Robert Perry, neuropatólogo del Newcastle General Hospital.<sup>30</sup>



FIGURA 10-C



Immunotinción para ALFA Sinucleína (anticuerpo PER 2) en la sustancia nigra de un paciente parkinsoniano. **A:** 2 neuronas pigmentadas conteniendo cuerpos de Lewy positivos a ALFA Sinucleína. **B:** Neuronas pigmentadas con dos cuerpos de Lewy positivos a ALFA Sinucleína. **C:** ALFA Sinucleína positiva extracelular al cuerpo de Lewy. Cortesía del Prof. Michel Goedert del Medical Research Council LAB de Biología Molecular, Cambridge, UK.<sup>42</sup>

Se observa pérdida neuronal -especialmente subcortical- y de sinapsis corticales, siguiendo el tipo de patología de Alzheimer, sin embargo, el déficit de neuronas colinérgicas en el hipocampo y el núcleo basal de Meynert así como, la mayor actividad de la CAT en esas regiones, caracteriza químicamente esta demencia, a diferencia de la mayor actividad de la CAT en la región media frontal que destaca en la demencia de

Alzheimer.<sup>36</sup> En relación con la mayor afectación de la actividad colinérgica en la demencia con cuerpos de Lewy, últimamente, se ha reportado la significativa correlación de altos niveles de la enzima butyryl Colinoesterasa (BuCHE) en la corteza medial temporal -mayor déficit colinérgico- con una rápida declinación progresiva de la función cognitiva en esta demencia, teniendo en cuenta, que esta enzima, a diferencia de



la AChE, actúa en sinapsis de la amígdala y el hipocampo, con actividad específica en la células gliales.<sup>31</sup> Por último, los estudios histoquímicos en la demencia con cuerpos de Lewy, han demostrado pérdida de las neuronas y sinapsis de dopamina en la sustancia nigra y de Norepinefrina en el Locus Caeruleus. Además, el déficit de neurotransmisores en esta sinucleopatía, se ha sospechado que podría comprometer la función retiniana tratando de explicar las alucinaciones visuales en la demencia de cuerpos de Lewy. A propósito de esta hipótesis, se ha reportado un caso con alucinaciones visuales que presentó inclusiones pálidas en la capa plexiforme externa, asociadas a una desorganización estructural de los conos y modificación del modelo inmuno histoquímico de distribución de las sinucleínas en la retina, sin embargo, no se pudo demostrar en esas inclusiones los componentes inmunoquímicos, de los cuerpos de Lewy.<sup>22</sup>

#### *DEMENCIA FRONTOTEMPORAL (ENFERMEDAD DE PICK) (Fig.11)*

La primera descripción de Arnold Pick, distinguido neuropsiquiatra alemán en 1892, reunió 6 pacientes con afasia amnésica asociada a una atrofia del lóbulo temporal. Después de la descripción clínico patológico de Alois Alzheimer en 1911, Pick con Altman, describieron en los cerebros de sus pacientes las inclusiones argirofilas (cuerpos de Pick) y las células acromáticas "hinchadas" (células de Pick), además, mencionaron la ausencia de placas seniles y ovillos neurofibrilares, destacando una patología focal con preservación del hipocampo.

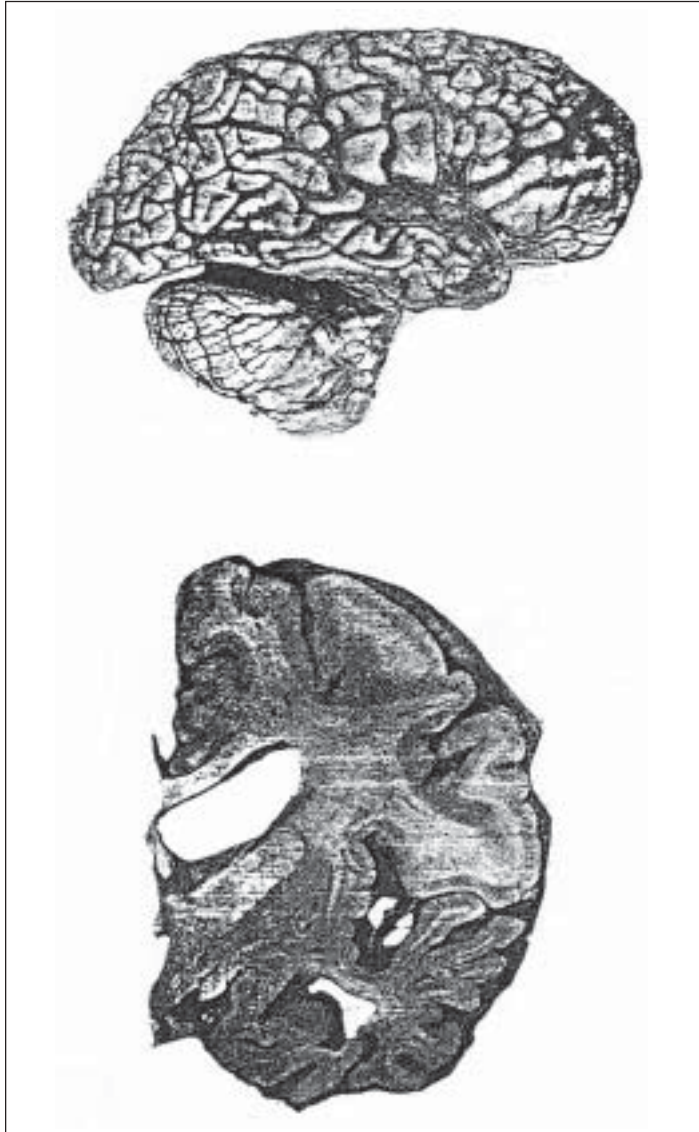
La terminología de la demencia frontotemporal y las variantes patológicas y bioquímicas, han sido motivo de una encuesta discutida en un seminario que reunió 30 especialistas expertos en el tema. Los resultados seleccionaron las denominaciones:

Demencia frontotemporal para describir el síndrome y degeneración frontotemporal para el cuadro patológico. Estos términos clínicos patológicos son específicos en la taupatía ligada al cromosoma 17 distinguiéndose como se mencionó previamente formas diferentes en la demencia frontotemporal (6 iso formas de proteína tau derivadas de un gen aislado): 3 iso formas contienen tres repeticiones (3R-T) de secuencia que compromete los microtúbulos, corresponden a la enfermedad de Pick; 3 iso formas que presentan una cuarta repetición codificada por el exon 10 (4R-T), en relación a la degeneración corticobasal y la parálisis supranuclear progresiva, por último, las 6 iso formas de tau que se reúnen para configurar la demencia de Alzheimer (Tabla IV)

La patología macroscópica destaca una atrofia cerebral severa (750 gr. de peso) circunscrita en la parte anterior de los lóbulos frontal y temporal, predominante en el hemisferio cerebral izquierdo. Los ventrículos están dilatados y se puede observar la degeneración del cuerpo estriado, globus pallidus y la sustancia nigra. Microscópicamente, aparece una gran pérdida de las neuronas piramidales grandes, asociadas a gliosis y espongirosis de la corteza cerebral. Las "células de Pick" (Fig12) neuronas balonadas, débilmente argirofilicas, aparecen difusas y ultraestructuralmente exhiben material granulofilamentoso, demostrando por inmunocitoquímica anticuerpos a los neurofilamentos, fosforilados y proteína TAU, en menor grado positividad al Ubiquitin. También, exhiben con anticuerpos, reactividad a los filamentos helicoidales en pares, estructura anormal responsable de la formación de ovillos neurofibrilares. Los cuerpos de Pick son negativos a la Alfa sinucleína, diferenciando estas formaciones de los cuerpos de Lewy.

Las áreas límbicas, el hipocampo y la amígdala son las más vulnerables mostrando

FIGURA 11



SUPERIOR: Cara lateral del encéfalo en un caso de enfermedad de Pick, mostrando atrofia cerebral especialmente del lóbulo temporal. INFERIOR: Corte vértico-frontal hemisférico en un caso de enfermedad de Pick, mostrando atrofia marcada de la sustancia gris y blanca del lóbulo temporal con agrandamiento ventricular. Cortesía del Prof. W. Blackwood (Atlas of Neuropathology.

Livingstone LTD, Edinburgh).<sup>44</sup>

TABLA IV

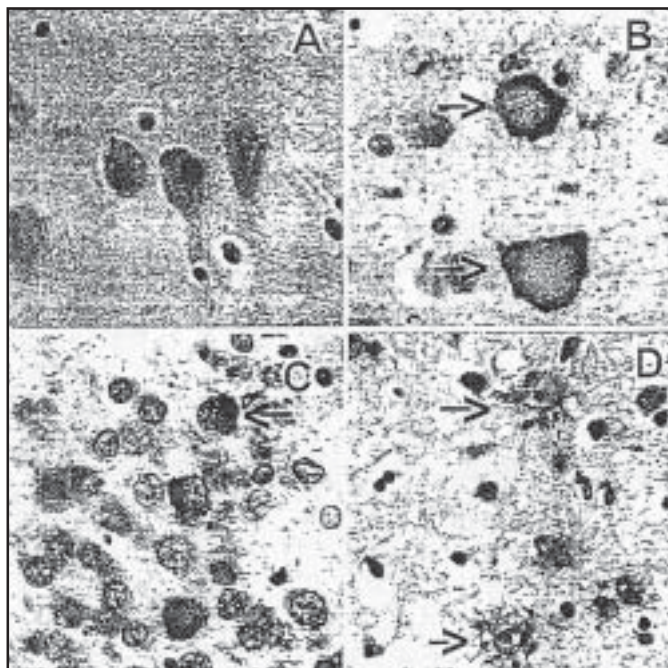
## PATOLOGÍA BIOQUÍMICA DE LAS DEMENCIAS

ENFERMEDAD	PATOLOGÍA
Alzheimer	Placas euríticas (AB) ovillos neurofibrilares. (TAU) Cuerpos de Lewy (alfa-sinucleína)
Demencia con cuerpos de Lewy. Parkinson	Cuerpos de Lewy
Demencia frontotemporal	Ovillos neurofibrilares. Célula de Pick (3RT)
Degeneración córtico basal. Parálisis supranuclear progresiva	Ovillos neurofibrilares (4RT)
Jakob - Creutzfeldt (PRIONES)	Placas PrP Ovillos neurofibrilares Cuerpos de Lewy

severa atrofia, con numerosos cuerpos de Pick en las neuronas piramidales y granulosas, siguiendo la distribución de los ovillos neurofibrilares en Alzheimer, sin embargo, el núcleo basal de Meynert está relativamente preservado en la demencia de Pick y por ende no se alteran los marcadores colinérgicos, más bien los serotoninérgicos. Los cuerpos de Pick aparecen en el cuerpo estriado, el globus pallidus, substancia nigra y en menor grado en el Locus Caeruleus (en comparación con la mayor densidad de cuerpos de Lewy), núcleos del rafe dorsal, formación reticular bulbo protuberancial. Acompañando la pérdida neuronal, se observa gliosis y degeneración axonal con marcada afectación de la substancia blanca, por último, la microglia está incrementada, lo que se puede demostrar, por anticuerpos que reaccionan a los antígenos (HLA-DR) del complejo de histocompatibilidad mayor-clase II, marcadores de la activación microglial.

Los estudios cooperativos realizados por la Universidad de Western Ontario, London, Ontario, Canadá, y el Departamento de patología genética de John Hospital University,<sup>24,27</sup> han presentado estudios estructurales y bioquímicos de la degeneración frontotemporal, destacando la siguiente frecuencia de anomalías: Microvacuolización en un 60%; Status esponjoso en 12%; neuronas edematosas en 32%; granos argirofílicos (taupatía 4R) en 16%; esclerosis hipocámpica en 48%; inclusiones positivas a Ubiquitin en 72%, distribuidas en neuronas del gyrus dentato en 64% y en neuronas corticales en el 60% de todos los casos. Por último, en la literatura revisada de las variantes clínico-patológicas-genéticas de la degeneración frontotemporal (Degeneración Córtico Basal), debe mencionarse la asociación de la demencia frontotemporal con la esclerosis lateral Amiotrófica. En el 72% de los casos con demencia fronto-temporal se observan inclusiones citoplasmáticas Ubiquitinadas

FIGURA 12



**A:** Cuerpos de Pick demostrados en 2 neuronas adyacentes. **B:** 2 neuronas balonadas (flechas), **C:** Cuerpos de Pick presentes en las células granulosas de la F. Dentata (flecha). **D:** Agregados irregulares de proteína TAU y células gliales reactivas a TAU (flechas). Aumento 60x. Cortesía del Prof. N. Tresser, Departamento de Patología, Universidad de Pennsylvania. Escuela de Medicina, Philadelphia, USA.<sup>43</sup>

-tau negativas- en las motoneuronas espinales.<sup>16</sup> Se trata de familias afectadas con síndrome de motoneurona espinal asociadas con demencia progresiva de tipo fronto-temporal<sup>28</sup> que precede o desarrolla paulatinamente al final del síndrome neuromuscular (Tabla V).

Los estudios clínicos bioquímicos y de resonancia magnética, señalan diferencias fundamentales entre la Demencia de Alzheimer y la Demencia fronto-temporal. La primera, es más frecuente (90% de casos), afecta el sistema colinérgico de la formación Hipocampo Temporo-insular, secundario a

la degeneración neuronal y la astrocitosis reactiva que incrementa los productos de la peroxidación lipídica en el tejido cerebral,<sup>39</sup> tiene evolución lenta e insidiosa, predominando la alteración de las funciones mnésicas cognitivas. La segunda, es menos frecuente (10% de casos), afecta al sistema serotoninérgico del lóbulo temporal a la corteza frontal, demostrando también degeneración neuronal y astrocitosis reactiva sin aumentar los productos de la peroxidación lipídica; presenta una evolución maligna progresiva,<sup>17</sup> predominando alteraciones de la personalidad, interacción social, apatía, alternando

TABLA V

Variantes clínico-patológicas genéticas de la degeneración fronto-temporal	
Patología Genética	Clínica
6 Isoformas Proteína Tau	→ E. Alzheimer
3 Isoformas (3R-T)	→ E. Pick
3 Isoformas (4R-T)	→ Degeneración córtico basal
	→ Parálisis supranuclear
	→ Progresiva
Ubiquitin positivo	Demencia fronto-temporal
Inclusiones TAU negativas	Esclerosis lateral amiotrófica
Cuerpos de Lewy	

con desinhibición, conductas estereotipadas y desarrollo de afasia fluente (mayor compromiso temporal) o no fluente (frontal).

#### DEMENCIA EN LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (Fig.13)

Los estudios de neuropatología en esta enfermedad autosoma dominante, repetición de nucleótidos CAG en el Cromosoma 4 (tabla II) siguen los trabajos de Vonsattel y Col.<sup>37, 29</sup> En la primera evaluación clínico-patológica de 163 casos de enfermedad de Huntington,<sup>37</sup> se confirmó el mayor compromiso lesional del Striatum (N. Caudado + Putamen), proponiéndose una escala progresiva de 5 grados en los hallazgos neuropatológicos. *El grado 0* refería ausencia de anomalías, *el grado 1* no exhibía anomalías macroscópicas pero presentaba moderada pérdida neuronal y gliosis astrocitaria en la región paraventricular del núcleo caudado y la región dorsal del putamen. *El grado 2* presentaba evidencia macroscópica de atrofia de la cabeza del núcleo caudado, manteniendo su convexidad en el piso del ventrículo lateral. Microscópicamente se observó moderada pérdida de neuronas con gliosis reactiva astrocitaria, específicamente

en la porción del núcleo caudado y regiones dorsales del putamen. *El grado 3* demostró macroscópicamente el bosquejo de la cabeza del núcleo caudado como una “línea recta” en el ventrículo lateral. La pérdida neuronal y la gliosis fue más difusa en el núcleo caudado sin comprometerse la región paracapsulares y ventral. *El grado 4* demostró el núcleo caudado medialmente cóncavo con apariencia de “arrugado” y atrofia del putamen y la cápsula interna. La pérdida neuronal y la astrocitosis fibrilar fue muy severa y difusa en todo el núcleo caudado y el putamen. En otros trabajos,<sup>29</sup> los hallazgos patológicos se correlacionaron con la edad, grado de compromiso funcional y la duración de la enfermedad, determinándose que los mayores compromisos neuropatológicos (grados 3 y 4) correspondieron a la edad de comienzo entre 4 y 19 años (Forma Juvenil o adolescente) y la mayor alteración clínica referida a los problemas motores, posturales, verbales y deglutorios.

En la última revisión neuropatológica se presentan hallazgos importantes.<sup>38</sup> El peso promedio del cerebro post-mortem es de 1.067 gm. (normal 1.350 gm.) demostrándose atrofia de los lóbulos frontales en el 80% de los casos de Huntington. Las seccio-

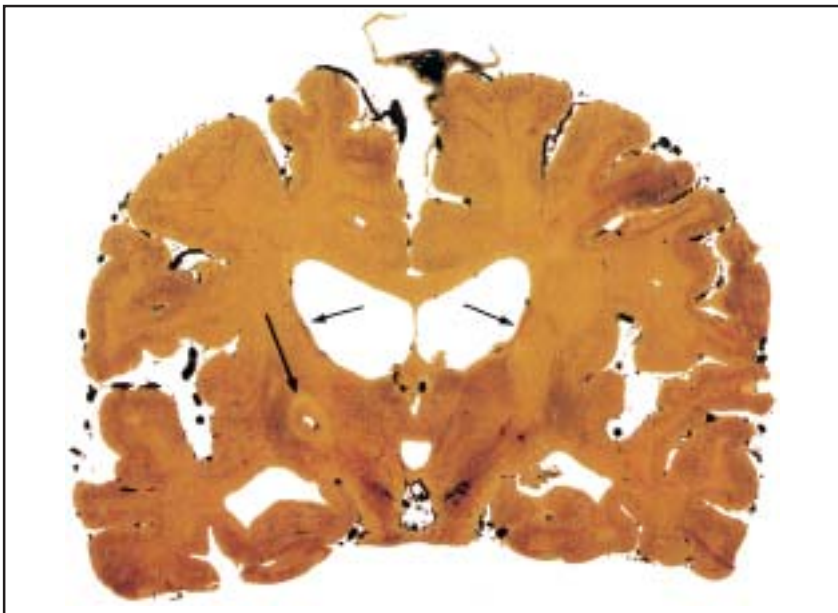
nes coronales revelaron atrofia simétrica bilateral del striatum en el 95% de casos, destacando en el análisis morfológico una pérdida de masa cerebral, 21 a 29% en la corteza cerebral; 28% en el tálamo; 57% en el núcleo caudado; 64% en el putamen; 29 a 34% en la sustancia blanca; 57% en el globus Pallidus y 24% en el núcleo subtalámico. La pérdida neuronal en el striatum se asocia a una astrocitosis fibrilar reactiva con incremento en la densidad de los oligodendrocitos en el neoestriatum anterior. La gradiente degenerativa estriatal compromete más a la cola y el cuerpo y menos la cabeza del núcleo caudado, igualmente, las regiones dorsales más tomadas que las ventrales (Figs. 14, 15)

En los estudios histológicos e histoquímicos es interesante destacar que las neuronas

neoestriatales aparecen más pequeñas conteniendo más lipofucsina y teñidas con una combinación de Luxol-Hemotoxilina eosina referidas como neuronas “oscuras” neoestriatales. Aproximadamente 20% de ellas etiquetadas con métodos de dtvp-biotina sugieren que pueden seguir el proceso de Apoptosis. La inmunoreactividad con Huntington aparece difusamente elevada en el núcleo, citoplasma y las organelas multivesiculadas de las neuronas afectadas, (Figs. 16, 17).

El compromiso patológico extraestriatal aporta mayores luces en la fisiopatología de las manifestaciones clínicas de la Corea, en los grados 3 y 4 de Vonsattel, el paleoestriado (globus pallidus), tálamo, núcleo subtalámico, sustancia nigra y cerebelo se aprecian de menor volumen. El globus pallidus demuestra

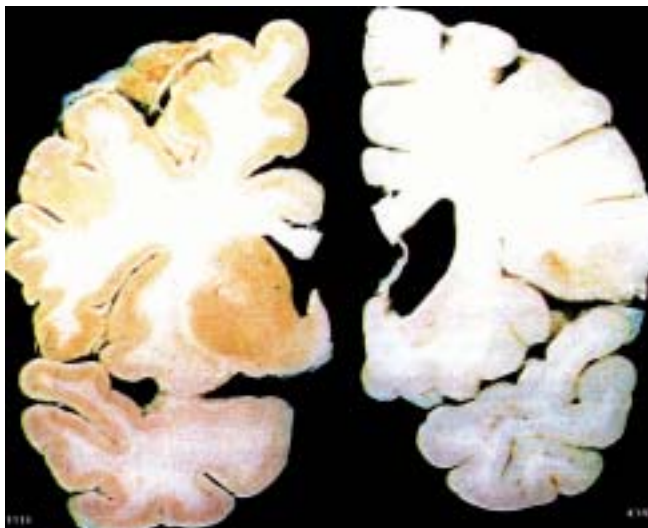
FIGURA 13



Corte vérticofrontal (mesencefálico) del cerebro de Corea de Huntington mostrando atrofia cortical y subcortical, especialmente del núcleo caudado (flechas). La lesión circular del globus pallidus izquierdo es de tratamiento postquirúrgico.

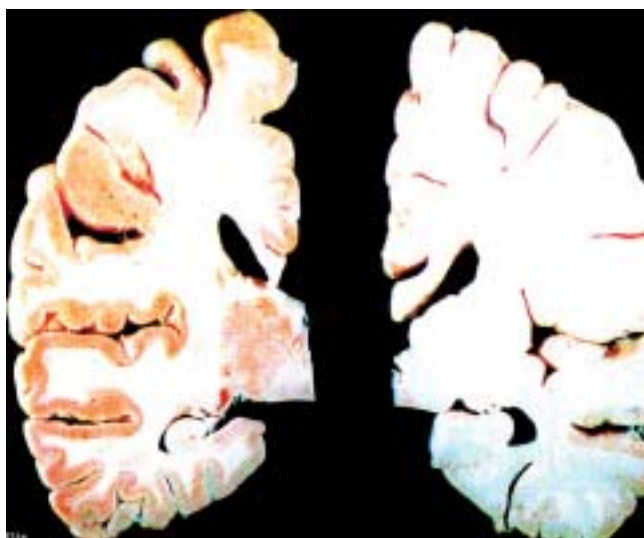


FIGURA 14



Corte verticofrontal del cerebro (prequiasmático) de dos pacientes con Huntington. En el lado izquierdo es una paciente de 94 años (grado 1) y en el lado derecho es un paciente de 12 años (Grado 4). Se observa la diferencia volumétrica en la región semioval frontal entre el Grado 1 y el Grado 4 de Vonsattel. Cortesía del Prof. J. P. Vonsattel del Departamento de Neuropatología, Massachussets General Hospital, Harvard Medical School, USA.<sup>38</sup>

FIGURA 15



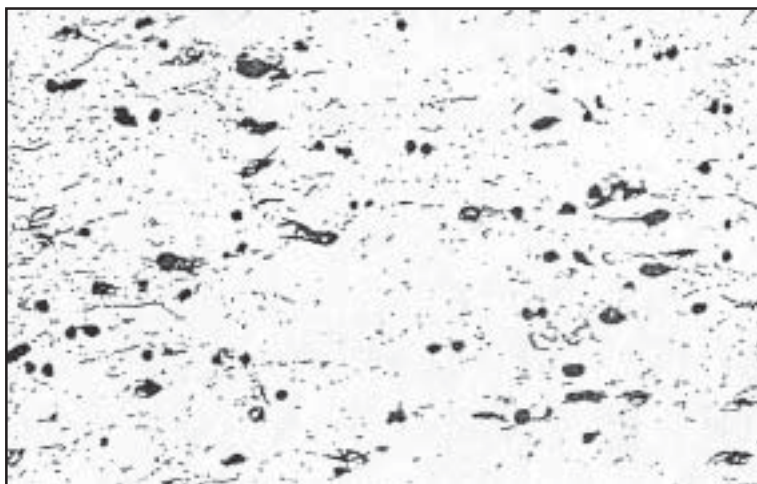
Los cortes verticofrontales del cerebro (retroquiasmáticos) corresponden a los descritos en la Fig. 14 para destacar la marcada atrofia del N. caudado y del tálamo en el Grado 4 (paciente de 12 años). Cortesía del Prof. J. P. Vonsattel.<sup>38</sup>

atrofia en el grado 4, específicamente en el segmento externo con una disminución del 40% de neuronas aparentemente por las pérdidas de las conexiones estriatales. En cuanto a la pérdida neuronal de la corteza, existe discrepancia en los estudios patológicos<sup>10, 11, 13, 34, 40</sup> indicando que el mayor compromiso lesional apareció en las neuronas piramidales grandes en las capas III, V y VI, sobre todo en el lóbulo occipital. En el tálamo, sustancia nigra y el núcleo subtalámico, también se ha observado pérdida neuronal variando la astrocitosis reactiva, específicamente en el grado 4. Por último, no hay consenso en los hallazgos del cerebelo, así

Dunlap<sup>16</sup> en sus 29 pacientes sólo encontró un caso con atrofia cerebelosa, pero Vonsattel<sup>29, 37, 38</sup> en sus estudios de grado 3 y 4 describió el cerebelo más pequeño sin atrofia neuronal en la corteza cerebelosa, excepto en los casos agónicos o isquémicos-hipóxicos, similares a los encontrados en las neuronas piramidales del sector de Sommer del hipocampo (asta de Ammon) en el cerebro de epilépticos crónicos.<sup>2, 4</sup>

Al final de esta revisión, no se ocultan muchas interrogantes, especialmente en la correlación de la clínica con la patología, aunque los avances de la metodología clínica

FIGURA 16



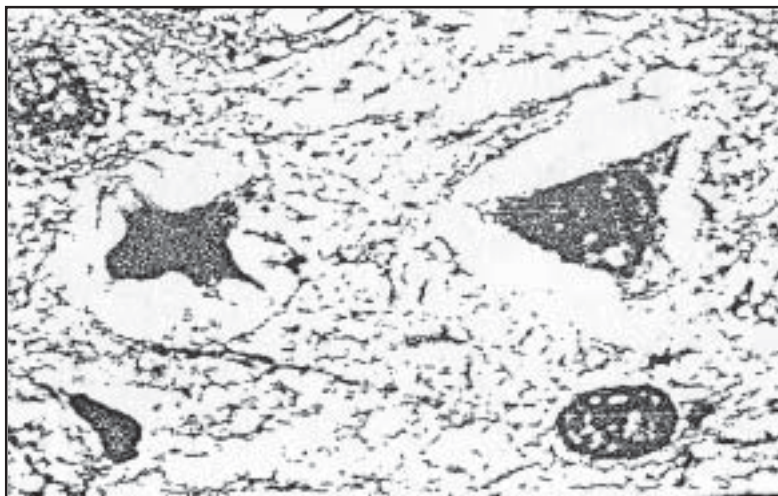
Microfotografía de la pérdida neuronal y reacción astrocitaria en la cabeza del N. caudado (Grado 3). Colaboración Azul de Luxol) con Hematoxilina-eosina (312x). Cortesía del Prof. J.P. Vonsattel.<sup>38</sup>

(tests de funciones mnésicas y funciones ejecutivas) permiten un diagnóstico más certero. De otro lado, la patología estudiada en el microscopio óptico -aunque de gran valor- ha sido mejorada por los estudios de la infraestructura y los progresos de la genética asociada a las investigaciones bioquímicas. De cualquier modo, el trabajo presentado invita al clínico psiquiatra y neurólogo a continuar es-

tudiando las interrogantes en el diagnóstico de las demencias.

A propósito de esta contribución, debo rendir homenaje a mis maestros, profesores Enrique Encinas y J. O. Trelles, con quienes aprendí incipientes bases de neuropatología que me sirvieron como base fundamental en el desarrollo de la neuropsiquiatría.

FIGURA 17



Microfotografía del neocórtex demostrando las neuronas oscuras ("dark"), atroficas con alteraciones de la membrana, citoplasma granular oscuro y el núcleo con la cromatina condensada (Grado 3). Coloración de azul de Luxol con hematoxilina-eosina (500x). Cortesía del Prof. J.P. Vonsattel.<sup>38</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abou-Sleiman P.M., Healy, D.G y Col. (2003): The role of Pathogenic DJ-1 Mutations in Parkinson's Disease. *Ann. Neurol.* 54:283-286.
2. Beteta E. (1961): El problema del asta del Ammon en la Epilepsia. *Rev. Neurol. B. Aires*, 19:1-23.
3. Beteta E. (1970): Demencias en vaculopatías. III Congreso Peruano de Neuropsiquiatría, (22-27 nov.) Vol. 1:291-310). Lima.
4. Beteta E. (1974): ¿Tiene anatomía patológica la Epilepsia? *Rev. Neur. Psiq.* 37:177-195.
5. Beteta E. (1999): Neurobiología y Neurogenética. *Rev. Per. Neurol.* 5:75-79.
6. Beteta E. (2003): Neurogenética de las funciones cognitivas. *Rev. Neur. Psiq.*, 66:335-343.
7. Bonifativ. Rizzu P. Van Baren, M.J. y Col (2003): Mutations in the DJ1 Gene associated With Autosomal recessive early-on set Parkinsonism. *Science*, 299: 256-259.
8. Cummings, J.L, Vinters H.V., Cole, G.M., Khachaturin Z.C. (1998): Alzheimer's Disease. Etiologies, Pathophysiology, Cognitive reserve, and Treatment opportunities, en "Current perspective in Alzheimer's Disease", *Neurology* 51 (suppl. 1), pags. 2-17.
9. Commines JL. (2003): Toward a molecular neuropsychiatry of Neurodegenerative Diseases. *Ann. Neurol.* 54:147-154.
10. De la Monte SM. Vonsattel JP, Richarson E.P. (1998): Monophonic demonstration of Atrophic changes in the cerebral cortex, white matter and neostriatum in Huntington's disease. *G. Neuropathol. Exp Neurol.* 47:516-525.
11. Dunlap CB. (1927): Pathologic Changes in Huntingtons's Chorea with special reference to the Hábeas Striatum. *Arch, Neurolog. Psychiat.* 18:867-943.
12. Fahn, S. (2003): Clinical Trials Promote treatment and Neuroprotection in Parkinson Disease. *Neurology Today AAN.* 3, 8:31-33.
13. Fornols LS., Jose C. (1073): Huntington's Chorea: A Pathological study en: Barbeau A., Chase TN, Paulson GW. Eds. *Huntington's Chorea-Advances in Neurology* Vol. 1:453-470, Raven Press, New York.
14. Gijn Janvan (1998): Leukoaraisosis and vascular dementia en "Current Advance in the management of Stroke", *Neurology* 51, Suppl. 3:35-85
15. Han, XM., Fagan. AM., Cheng H. y Col. (2003): Cerebro espinal fluid sulfatide is decreased in subjects with incipient Dementia. *Ann. Neurol.* 53:115-119.
16. Hirano A. (1996): *Neuropathology* 47. suppl. 2:563-566.
17. Hodges JR. Davies R., Xuereb, J. Krill, J. Halliday g. (2003): Survival in Frontotemporal dementia. *Neurology* 61:349-354.
18. Iqbal, K. Grubde-Iqbal I (2000): Metabolic hipotesis, mechanism and therapeutic targets of Alzheimer neurofibrillary Degeneration. *Neuroscience News.* 34:14-20.

19. Kertesz, A. Muñoz DG., Hillis A. (2003): Frontotemporal Dementia and Pick's Disease; Preferred Terminology. *Ann. Neurol.* 54. Suppl. 5:53-56.
20. Mackenzie, IRA (2000): Dementia with Lewy Bodies *Neuroscience News.* 3, 4:28-32.
21. Markus, HS. Martin RJ. y Col (2002): Diagnostic Strategies in Cadasil, *Neurology*, 59:1134-1138.
22. Maurage, Claude-Alain y Col (2003): Retinal involvement in Dementia with Lewy Bodies: A clue to Hallucinations? *Ann. Neurol.* 54:542-547.
23. McKeith, IG. y Col. (1996): Consensus Guidelines for the clinical and Pathologic diagnosis of Dementia with Lewy Bodies (DLB): Reports of the Consortium on DLB International workshop. *Neurology* 47:1113-1124.
24. Mckhann GM., Albert M., Grossman M. y Col. (2001): Clinical and Pathological diagnosis of frontotemporal Dementia: report of the work group on frontotemporal Dementia and Pick disease. *Arch. Neurol.* 58: 1803-1809.
25. Mesulam M., Siddique J., Chen B., (2003): Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state. Observation on Cadasil. *Neurology*, 60:1183-1185.
26. Mirra, Suzannes, Gearing Maria Nash Florence (1997): Neuropathologic assessment of Alzheimer Disease in "Consortium to establish a registry for Alzheimer Disease: the Cerad experience", *Neurology* 49, Suppl. 3:s14-s16.
27. Muñoz DG, Dickson DW y Col. (2003): The neuropathology and biochemistry of frontotemporal dementia, in "Frontotemporal Dementia and Pick Disease", ed. A. Kertesz, *Ann. Neurol.* 54; suppl 5:s24-s 28.
28. Murphy J., Henry R. (2003): Longitudinal analysis of the anatomic. Neuropsychological and Behavioral features of ALS Dementia. *Ann Neurol.* 54: suppl 7. s52.
29. Myers RH., Vonsattel, JP, Stevens BA. y Col. (1988): Clinical and neuropathologic assesment of severity in Huntington's disease, *Neurology*, 38: 341- 347.
30. Perry R., McKeit I. & Perry E. (1998): Dementia with lewy bodies: The second most common cause of Dementia. *Neurosciencie News*, 1, 3:28-35.
31. Perry R., McKeit I., Ballard C. (2003): Butyryl cholinesterase and progresión of cognitive deficits in Dementia with Lewy Bodies. *Neurology* 60:1852-1853.
32. Rogers J., Banyang Li, Fen Lue UN. y Col. (2002): Inflammatory mediators in the Alzheimer's disease *Brain.* *Neuroscience News*, 3, 4:38-45.
33. Silbert L. C., Quinn, J. F. y Col. (2003): Changes in premorbid brain volume predict Alzheimer's disease pathology. *Neurology* 61: 487-492.
34. Sotrel A, Myers RH (1990): Morphometric análisis os prefrontal cortex in Huntington's disease (abstract), *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 49:346.
35. Squitt, R, Pasqualett, P, Casseta E. y Col. (2003): Elevation of serum Copper levels discriminates Alzheimer disease from vascular dementia. *Neurology*, 60: 2013-2014.
36. Tirabosch, P. y Col. (2000): Cholinergic dysfunction in disease with Lewy Bodies. *Neurology* 54:407-411.

- 
37. Vonsattel JP, Myers RH, Stevens TJ y Col (1985): Neuropathology of Huntington's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 44:559-577.
38. Vonsattel JP. (2000): Neuropathology or Huntington's disease. *Neuroscience News.* 3, 2-3:45-53.
39. Yaoy, Zhukareya, Sung, S. y Col. (2003): Enhanced brain levels of 8, 12-150-iPF2Alfa- VI differentiate AD from frontotemporal dementia. *Neurology* 61:475-478.
40. Zalneraitis EL, Landis, DMD, Richardson EP, Selkoe DJ. (1981): A comparison of Astrocytic structure in cerebral cortex and striatum huntington's Disease (abstract) *Neurolog* 31, suppl. 1:151.
41. Mackenzie, I. (2000): Dementia with Lewy Bodies. *Neuroscience News*, 3,4:28-32.
42. Goedert, M. Takes, R. Spillantini, M.G. (1998): Alpha-Synuclein and the Lewy Body, *Neuroscience news*, 1,3:47-52.
43. Shafiq M. NEE, L. Tresser, N. Lee y V.M. Trokanowski, J.Q. Lippa, C.F. (2001): Fronto temporal dementia: Report of a familiar case. *Neurology*, 56, 11, Suppl. 4:31-34.
44. Blackwood, Dodds and Sommerville (1964): *Atlas of Neuropathology* E.S. Livingstone Ltd. Edinburgh.