

# TEMA 1



## NEUROPATHOLOGÍA COMO PILAR BÁSICO DE LA NEUROCIENCIA

**DRA. AURORA ASTUDILLO GLEZ. MD PHD**

*DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS*

*FACULTAD DE MEDICINA*

*UNIVERSIDAD DE OVIEDO*

# NEUROPATOLOGÍA: CONCEPTO

Es una aproximación científica al estudio de las enfermedades del Sistema Nervioso Central (SNC), Sistema Nervioso Periférico (SNP) y músculo, mediante técnicas morfológicas que identifican cambios patológicos a nivel macroscópico, microscópico y molecular, para:

interpretar la naturaleza de la enfermedad,  
hacer correlaciones clínico-patológicas  
establecer un diagnóstico  
plantear un pronóstico y  
ayudar a la toma de decisiones terapéuticas.



COMIENZOS DE LA  
NEUROPATHOLOGÍA



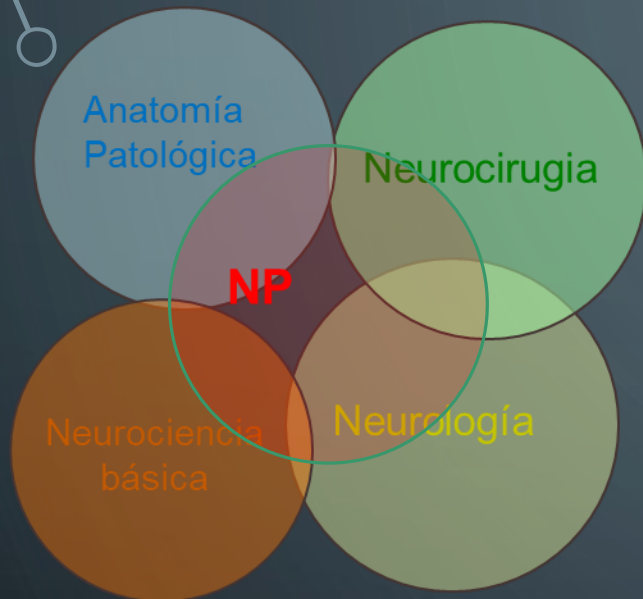
LA NEUROPATHOLOGÍA EN  
EUROPA Y AMÉRICA



HERRAMIENTAS BÁSICAS  
DE LA NEUROPATHOLOGÍA

# COMIENZOS DE LA NEUROPATHOLOGÍA

Al estudio neuropatológico se llega por convergencia desde diferentes disciplinas:



A) el clínico, psiquiatra orgánico, neurólogo o neurocirujano busca desentrañar, a través de la morfología del órgano, las bases de la enfermedad de la que conoce los síntomas y trata de encontrar remedio.

B) el morfólogo, histopatólogo, fascinado por las especiales características del tejido nervioso, encuentra en él lesiones y busca su correlación con alteraciones clínicas.

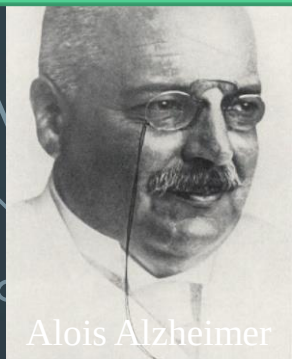
- El interés por conocer las bases científicas de la enfermedad estaba en el ambiente a finales del siglo 19. En esta época varias instituciones europeas iniciaron estudios postmortem en sus pacientes, para comprender las bases de las enfermedades mentales.
  - Walter Spielmeier (1879-1935) sucedió a Aloys Alzheimer en la dirección del Instituto de Neurociencias de Munich, lugar base de estos estudios.
  - Los métodos de tinción de neuronas iniciados por Franz Nissl en esa institución permitieron observarlas al microscopio.
- Ya desde el inicio, la neuropatología fue una aproximación multidisciplinar a la enfermedad.

Por este origen , es una de las ramas de la patología más interdisciplinar, de modo que en la historia de la misma hay hitos transcendentales con autorías diversas: neurólogos, neurofisiólogos, neurocirujanos, psiquiatras, histólogos.

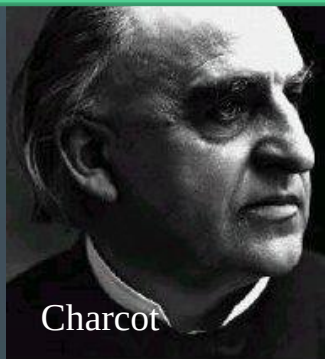
En España es una superespecialidad de la Patología, pero en otros países europeos se puede llegar a ella desde otras disciplinas, como la neurología.



# NEUROPATOLOGÍA: COMIENZOS



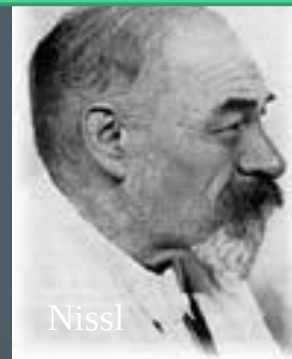
Alois Alzheimer



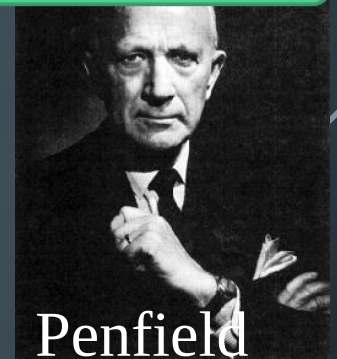
Charcot



Ramon y Cajal



Nissl

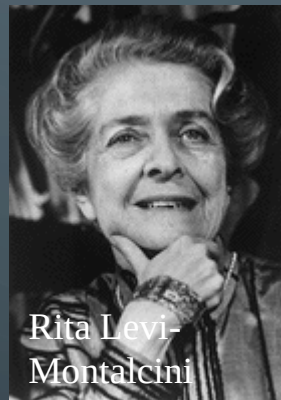


Penfield

*Neurocientíficos  
internacionales*



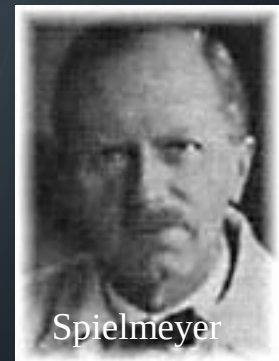
Martin Raff



Rita Levi-  
Montalcini



Roy O Weller



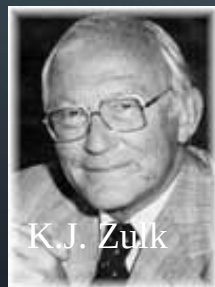
Spielmeyer



Hannu Kalimo



Hachinski



K.J. Zülk



Claude Bernard



Egas Monicz



Camillo Golgi 1883



# LA NEUROPATOLOGÍA EN EUROPA Y AMÉRICA

- **La escuela de Charcot** fué pionera en el estudio neuropatológico a nivel mundial, llevando el conocimiento desde la clínica a la morfología, siguiendo las directrices racionalistas de la búsqueda científica.
- Su legado continuó posteriormente en la escuela alemana.

# NEUROPATHOLOGÍA EN EUROPA: ALEMANIA

- En 1917 nace el German Research Institute for Psychiatry (**Spielmeyer School**) donde trabajaron Alois Alzheimer y Franz Nissl
- Hoy es el Max Planck Institute y sus numerosas sedes.
- Julius Hallervorden (1882-1965), fué Director de la Division de Neuropatología en el Max Planck Institute, con 50 delegaciones, entre ellas la Neuropathology Division del Max Planck Institute for Brain Research. Con Spatz, sus trabajos se basaron en parte del material obtenido por programas de eutanasia nazis.
- Otros neuropatólogos alemanes: Walter Spielmeier, Hans Gerhard Creutzfeldt (1885-1964) etc
- **Un español, Jordi Cervós-Navarro** trabajó en la primera cátedra de Neuropatología en Bonn, atrajo a numerosos españoles e iberoamericanos como Moisés Polack, que se formaron con él en Neuropatología. Años después se hizo cargo de la Cátedra de la Universidad de Berlín.

## NEUROPATÓLOGOS INGLESES

- **Joseph Godwin Greenfield** (1884-1958) Fué el primer patólogo profesional en el National Hospital, Queen Square, Londres. Se le conoce por sus contribuciones sobre la esclerosis múltiple, Parkinson y leucodistrofia metacromática. Escribió un libro pionero en Neuropatología junto con E. Farquhar Buzzard que se publicó en 1921. La primera edición de la “Biblia” europea en Neuropatología (Greenfield's Neuropathology) data de 1958.
- Sir Charles Putnam Symonds (1890-1978). Neurólogo, publicó sobre la neuropatología de la esclerosis múltiple. Trabajó en Guy's Hospital, Londres desde 1955. Escribió “Studies in Neurology”, publicado por Oxford University Press en 1970.
- Sir Gordon Holmes (1876-1967) Entrenado con Edinger, von Monakow y Wallenberg antes de trabajar en el National Hospital, Queen Square, Londres, como patólogo y Director de Investigación desde 1904, hasta 1941. Se le conoce por sus trabajos sobre la representación cortical de la visión y las alteraciones sensitivas de las lesiones

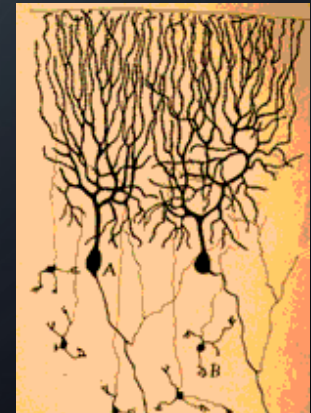
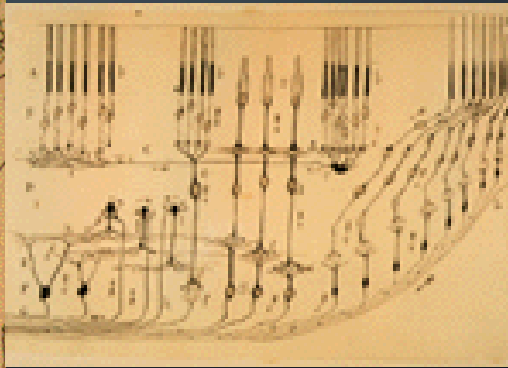
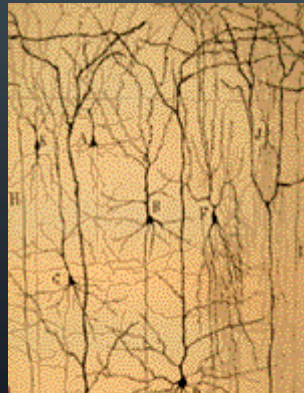
- Comienzo: Club de Neuropatología en 1924
- Actual: Asociación Americana de Neuropatólogos (400 miembros)
- Centros de Investigación en Neuropatología:  
Laboratorio Cajal en Los Angeles, California  
National Institute of Neurological Sciences and Blindness en Bethesda, Maryland.

- Los conocimientos e innovaciones científicas de finales del XIX y comienzos del XX llegan con retardo: el método anatomoclínico parisino comienza a dar sus frutos en la escuela gaditana.
- El introductor en España de los trabajos de Charles Robin y Rudolf Virchow fue un profesor de cirugía, Antonio Mendoza Rueda. El granadino Aureliano Maestre de San Juan introduce en España el análisis histopatológico
- La técnica decisiva para la neuropatología fueron las tinciones argénticas



# EL MÉTODO DE IMPREGNACIÓN ARGÉNTICA

- Método propuesto por Fajestajn en 1901 para la demostración de los cilindroejes por medio del nitrato ó del óxido de plata amoniacal sobre cortes de congelación.
- En esta misma época, Bielchowski propuso un método a base de óxido de plata amoniacal, y Ranvier el nitrato de plata para las estrangulaciones que llevan su nombre.
- Luis Simarro, psiquiatra, (1851-1951) fue el que, trabajando en París se familiariza con estos métodos y los trae a España



# LA NEUROPATOLOGÍA EN ESPAÑA: NICOLÁS DE ACHÚCARRO

- **La gran herencia de Simarro** fueron las técnicas desarrolladas por **Achúcarro**, que es la primera gran personalidad en la neuropatología española. Estudia en Madrid, en la Institución Libre de Enseñanza, y lee su tesis sobre la Anatomía Patológica de la rabia.
- Trabaja como psiquiatra y neurohistólogo, con visitas al Instituto neuropatológico de Munich.
- Dirigió el laboratorio de Neuropatología del Instituto de Psiquiatría de Washington, hasta ser sustituido por Rodríguez Lafora en 1910.
- Su aportación al método de Bielchowski fueron los pretratamientos con tanino



# RAMÓN Y CAJAL. LA GRAN FIGURA

- Luis Simarro enseñó a Cajal las técnicas de impregnación argéntica aprendidas en Francia.
- Don Santiago desarrolló sus propias técnicas de impregnación argéntica, con las que describió la estructura microscópica del Sistema Nervioso, defendió la teoría celular de la neurona y recibió el Premio Nobel en 1906 junto con Camilo Golgi.
- Fue más morfológico que neuropatólogo, trabajó en neuropatología especialmente en degeneración y regeneración de las fibras nerviosas



# NEUROPATOLOGÍA EN ESPAÑA: LORENTE DE NO

Aragonés formado en Alemania, que ejerce en EEUU por recomendación de Alzheimer, fué catedrático en Yale. Describió los campos de las células piramidales del hipocampo (CA1, 2 y 3,) hizo estudios sobre el retardo sináptico y otros de fisiología nerviosa.



(1882-1945)

- Trabajó en laboratorios de Londres, París y Berlín
- Con la técnica del carbonato de plata amoniacal, describió el “tercer elemento” de la glía: LA MICROGLÍA.
- Dejó España a raíz de la Guerra Civil





## DR D PÍO DEL RÍO-HORTEGA

- Víctima de su vinculación política republicana, en noviembre de 1936, **Pío del Río Hortega** abandona España, y, tras una corta estancia en París, permanece en Inglaterra desde 1937 a 1939. Allí es nombrado Profesor «Honoris Causa» de la Universidad de Oxford donde había sido reclamado por el neurocirujano Cairns para llevar el laboratorio de Neuropatología en el Radcliffe Infirmary.
- Definitivamente recaló en Buenos Aires, donde fue nombrado Profesor Extraordinario de la Universidad de la Plata. Allí fundó la revista Archivos de Histología Normal y Patológica, que se continuó en los Anales de la Fundación Roux-Ocefa. Del Río Hortega falleció el 1 de julio de 1945.



## ESCUELA AMERICANA. MOISES POLACK

- **Moises Polak** marca el inicio de la Neuropatología argentina. Su formación científica se inició al poco tiempo de llegar del Río-Hortega a Buenos Aires, siendo desde entonces su más cercano colaborador, y más tarde el continuador de su obra. Sus primeras aportaciones se remontan a 1943, para más tarde, dedicado y de lleno a los **tumores del sistema nervioso**, desarrollar al máximo las posibilidades de la técnica del **carbonato de plata**

## ISAAC COSTERO

- **Isaac Costero** nació en Burgos en 1903 y estudió Medicina en Zaragoza, trasladándose más tarde a Madrid donde trabajó al lado de del Río Hortega entre 1922 y 1931.
- Durante esta época trabajó en el Laboratorio de Histología Normal y Patológica de la Junta de Ampliación de Estudios y visitó Alemania en dos ocasiones, en 1920 y 1931, tomando contacto con la técnica del cultivo de tejidos en un laboratorio de Frankfurt, junto al profesor Kolle, lo que le permitió más tarde publicar sus trabajos sobre el cultivo in vitro de la microglía.
- Por fin, en 1931 obtiene la Cátedra de Histología y Anatomía Patológica de **Valladolid**, donde permaneció hasta 1936, año en el que, junto con del Río Hortega, se exilió en París para recalar más tarde en Méjico.
- Es el padre de la **patología mejicana**

# NEUROPATOLOGÍA EN ESPAÑA

## CIENTÍFICOS CONTEMPORÁNEOS DE ORIGEN ESPAÑOL CON DEDICACIÓN A LA NEUROPATOLOGÍA



Isidro Ferrer Abizanda,. miembro del Comité Científico y Neuropatólogo consultor del Banco de Tejidos Neurológicos de la universidad de Barcelona/Hospital Clínico. Responsable de la entrada del Banco de Tejidos Neurológicos en la European Brain Bank Network (Barcelona Brain Bank)



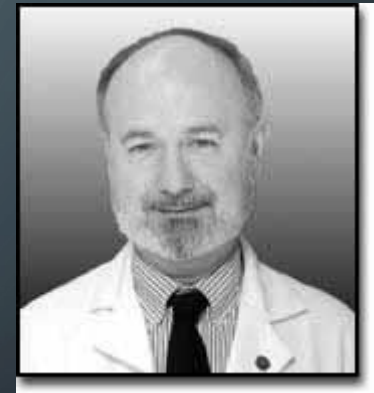
Arturo Alvarez Buylla en Department of Neurological Surgery and Program in Developmental and Stem Cell Research, San Francisco, California 94143, USA.



# PATOLOGÍA MUSCULAR



Grupo europeo para el estudio de la Patología Muscular: Carmen Navarro Valbuena, neuropatóloga española, forma parte del selecto grupo.



Di Mauro, (Nueva York)

- **Club español de Neuropatología:** miembro de la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP)
- Participa en las reuniones anuales de la SEAP y en las de la Sociedad española de Neurología (SEN).
- Para ser miembro de hecho se necesita dedicación exclusiva a la neuropatología.



# NEUROPATOLOGÍA EN EUROPA



*Federation of European Neuroscience Societies*



*Confederación europea de sociedades de neuropatología*



Sociedades Científicas nacionales: BNS en Inglaterra, AINP en Italia, etc



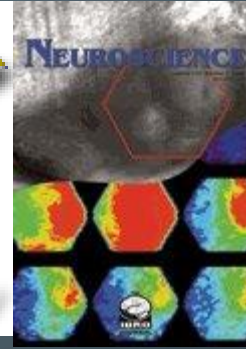
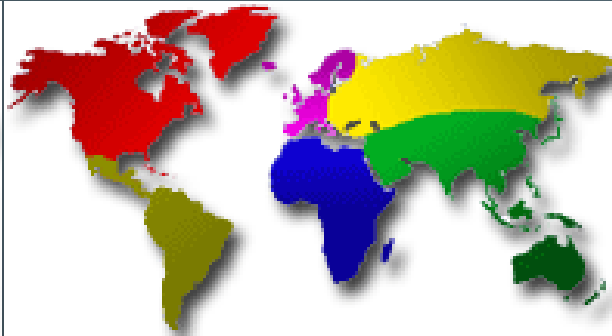
# EJERCICIO DE LA NEUROPATOLOGÍA EN EUROPA

- La European Confederation of Neuropathological Societies, fundada en 1993, asesora al Board Europeo para la Formación de especialistas.
- **En 5 países europeos, es una especialidad independiente, en otros es una subespecialidad de la Anatomía Patológica**
- Para obtener el título de neuropatólogo, debe hacerse 1 año de Anatomía patológica, 1 año de Neurología Clínica y tres de Neuropatología en un centro acreditado, capaz de ofrecer en ese tiempo la capacidad de realizar 300 autopsias, 100 cortes de cerebro y más de mil biopsias neuropatológicas con histoquímica, inmunohistoquímica, molecular y microscopía electrónica.

## REQUERIMIENTOS EUROPEOS PARA EJERCER COMO NEUROPATÓLOGO

- Algunos países tienen sus exigencias:  
Inglaterra: **Board en Neuropatología**, se puede acceder desde la neurología o desde la anatomía patológica, con años de ejercicio y examen.
- Está terminándose la elaboración de un **Board europeo en Neuropatología**, para el que se requiere formación en Patología al menos tres años, y luego formación específica en Neuropatología, pasando al final un examen

# SITUACIÓN DE LA NEUROPATOLOGÍA EN EL MUNDO



Sociedades internacionales, engloban neurociencias, incluyendo Neurología con Neuropatología y disciplinas afines. Tienen importante proyección a la investigación

# HERRAMIENTAS BÁSICAS DE LA NEUROPATOLOGÍA

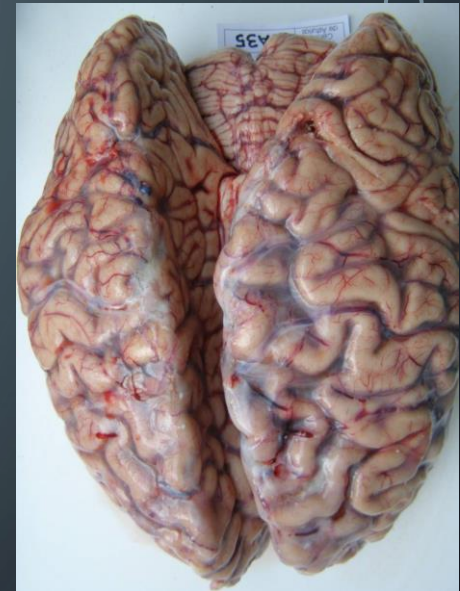
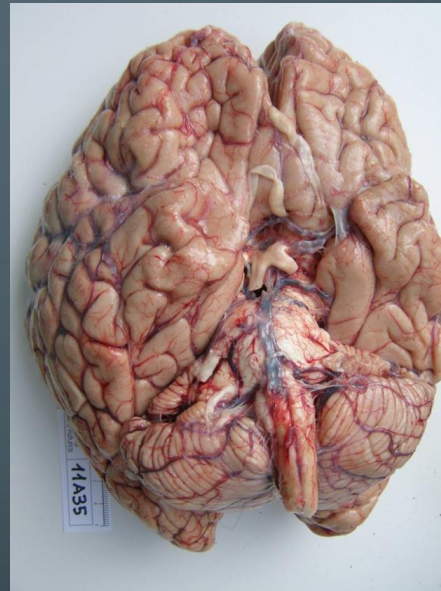
## MÉTODOS DE ESTUDIO DE LA NEUROPATHOLOGÍA

- Requiere acceso al material de estudio por :  
biopsias: de SNC y SNP, biopsias cerebrales, de nervio y músculo  
necropsias: idelamente se debe tener información clínica y radiológica, y material preservado en las condiciones idóneas: **Banco de Cerebros**



## BANCOS DE CEREBRO. DEFINICIÓN

- Multipropósito
- Prospectivo
- Investigación
- Gratuito
- Problema: casos control



## BANCO DE CEREBROS. SE RECOGE:

- Cerebro y/o médula
- LCR
- Suero
- Datos clínicos
- Datos de condiciones de extracción y almacenamiento



## PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS

- Siguiendo protocolos establecidos de las redes internacionales (Network of European Brain and tissue Banks for Clinical and Basic Neuroscience)
- Tres tipos de muestras:
  - a) Secciones completas congeladas a  $-80^{\circ}$
  - b) Muestras pequeñas congeladas
  - c) Muestras fijadas en formol al 10%
  - d) Muestras crioprotegidas conservadas congeladas

## BANCO DE CEREBROS. OBJETIVOS

- Epidemiológico
- Consejo genético
- Investigación
- Nuevos test diagnósticos





## MUESTRAS BÁSICAS

- Corteza frontal, área 8, motora, somatosensorial y cingular anterior
- Corteza parietal
- Corteza temporal superior, nivel anterior
- Insula anterior. Hipocampo anterior y corteza entorrinal, amígdala, núcleo basal de Meynert, caudado anterior y putamen, pálido y mamilares, tálamo medial, subtálamo y tálamo posterior
- Corteza occipital (visual primaria y asociativa)
- Vermis cerebeloso, núcleo dentado del cerebelo, dos niveles de mesencéfalo incluyendo sustancia negra, dos niveles de protuberancia, dos niveles de bulbo,
- médula espinal cervical, dorsal, lumbar y sacra
- Cauda equina y ganglios raquídeos



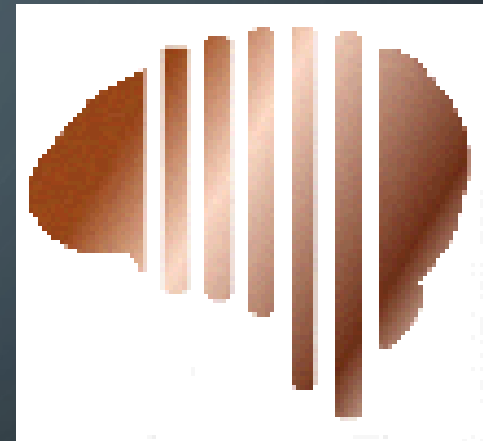
## TINCIONES BÁSICAS

- H-Eosina
- Luxol-fast-blue/Klüver Barrera
- PAM, Gross-Bielchowski o Gallyas
- Inmunohistoquímica para:
  - GFAP
  - amiloide  $\beta$ A4
  - tau y tau fosfo-específica
  - ubiquitina
  - $\alpha$ sinucleína
  - lectinas o CD68 para microglía
  - $\alpha\beta$ cristalina
  - PrP



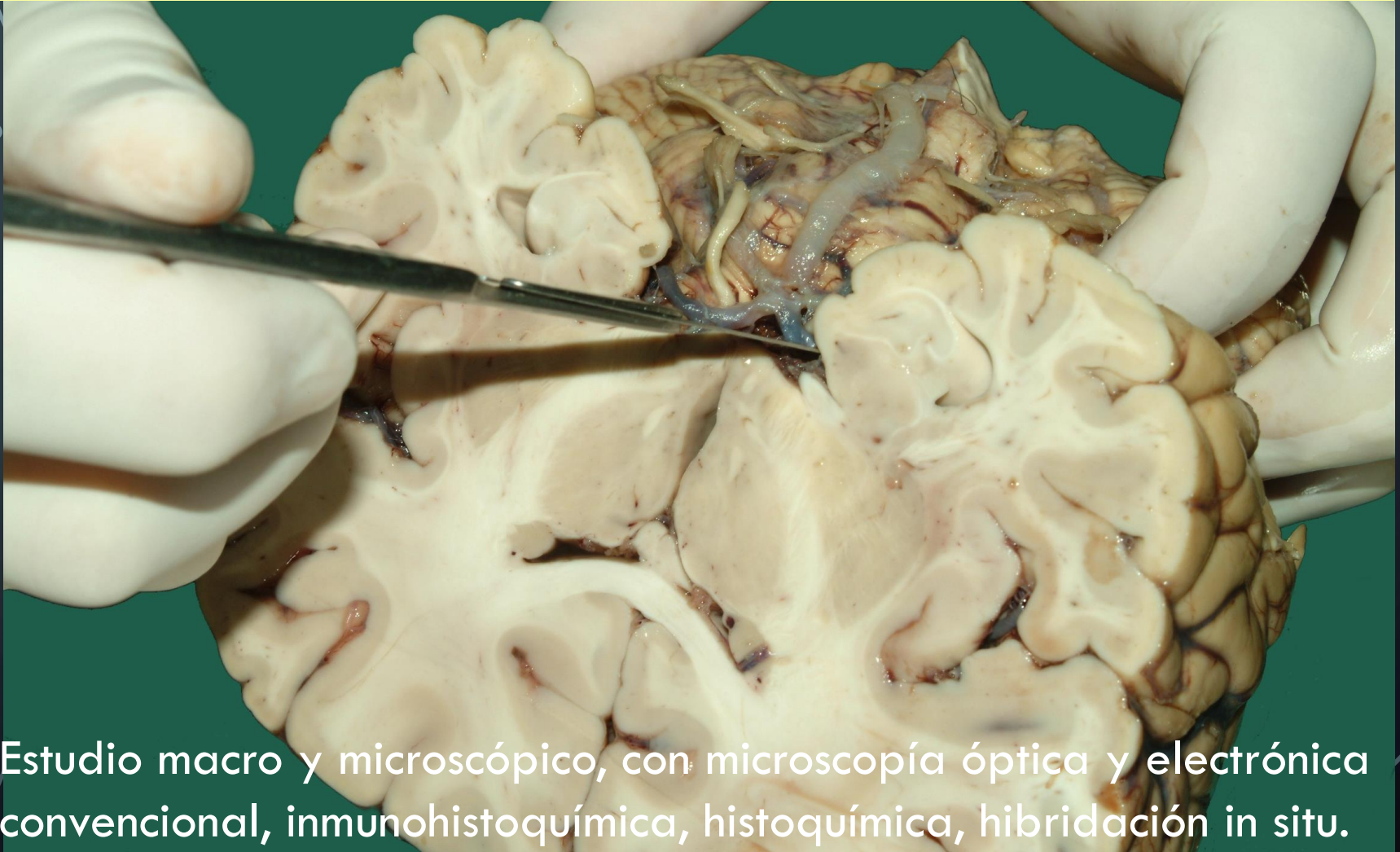
## BANCO DE CEREBROS. NIVELES DE ORGANIZACIÓN

- Programa de donantes
- Centros concertados públicos y privados
- Protocolos estandarizados
- Estructura logística
- Almacén de Historia y Tejido
- Verificación histológica
- Redes: EBBN
- Colaboraciones: Eurage



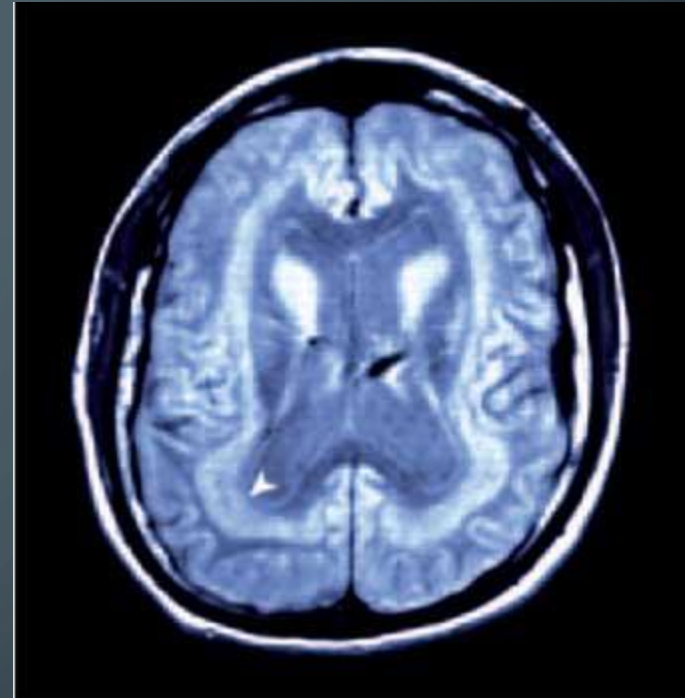
# HERRAMIENTAS BÁSICAS DE LA NEUROPATOLOGIA

Herramientas técnicas: las propias de la Anatomía Patológica



Estudio macro y microscópico, con microscopía óptica y electrónica convencional, inmunohistoquímica, histoquímica, hibridación in situ.

## DISCIPLINAS AFINES. NEURORADIOLOGÍA



HERRAMIENTA IMPRESCINDIBLE EN LAS PATOLOGÍAS DE  
CEREBRO Y MÉDULA

TAC, RNM, PET Y SPECT SON DE USO AMPLIAMENTE  
EXTENDIDO EN NUESTROS HOSPITALES



## DISCIPLINAS AFINES: NEUROFISIOLOGÍA

PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LAS  
MEMBRANAS  
BIOLÓGICAS

ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LOS  
CANALES IONICOS

POTENCIALES DE ACCIÓN

ESENCIAL PARA OBJETIVAR EL DAÑO  
FUNCIONAL Y SU EVOLUCIÓN

IMPRESCINDIBLE PARA UNA ADECUADA  
CORRELACIÓN CLÍNICOPATOLÓGICA

## Cellular Neurophysiology

RICE: NEUR 504/BCM: 350- 464, 465

FALL SEMESTER; 9/5/00 TO 12/08/00

4:00 – 5:30 PM: M, T, W, TH

ONE BAYLOR PLAZA, S640

BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE

OTHER INFORMATION:

<http://www.nuf.rice.edu/~neurosci>

Lori: 713-798-7270, [loric@cns.bcm.tmc.edu](mailto:loric@cns.bcm.tmc.edu)

**Instructors:**

**Samuel M. Wu & Daniel Johnston**

DIVISION OF NEUROSCIENCE

BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE

- Physical laws dictating neural signaling in the brain

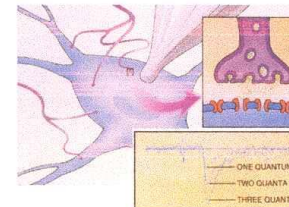
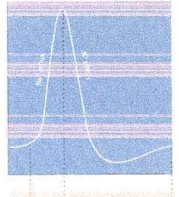
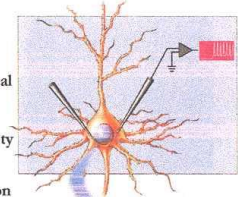
- Electrical properties of biological membrane

- Structure and functional diversity of ion channels

- Voltage- and time-dependent ion conductance

- Passive signal conduction and action potentials

- Voltage clamp and patch clamp techniques



- Stochastic analysis of ion channel behavior

- Principles of synaptic transmission

- Calcium, quantal analysis and transmitter release

- Extracellular field potentials

- Synaptic plasticity, learning and memory

Textbook: Johnston and Wu, *Foundations of Cellular Neurophysiology*, The MIT Press, 1995

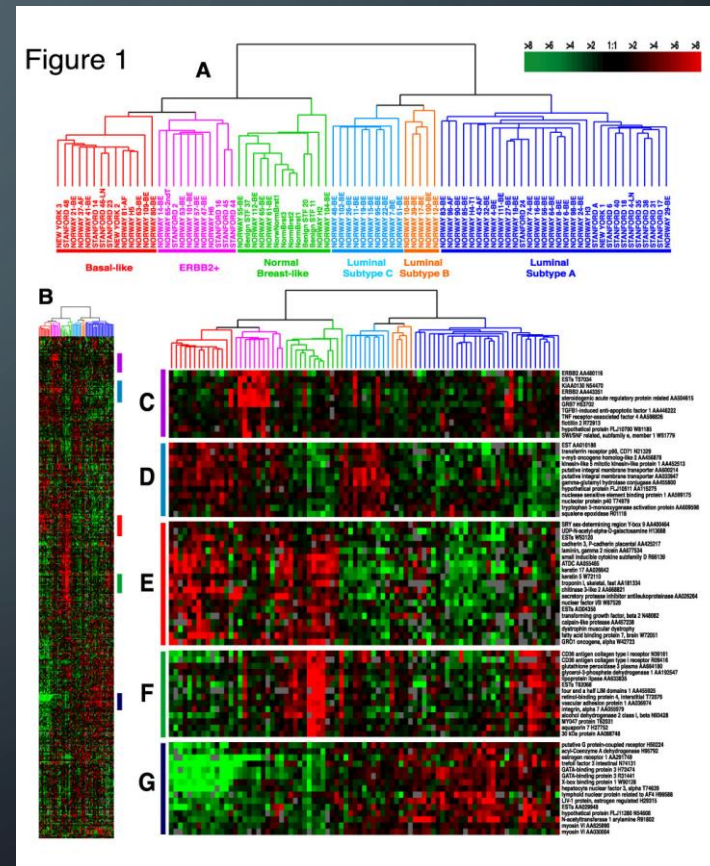


# HERRAMIENTAS BÁSICAS DE LA NEUROPATOLOGÍA

## Delimitaciones de la neuropatología: la neuropatología molecular

Lo mismo que en su día lo fueron las técnicas de impregnación argéntica y la inmunohistoquímica, el estudio molecular está permitiendo en las últimas décadas un avance espectacular en el conocimiento de las bases de la neuropatología.

El primer diagnóstico precoz de una enfermedad genética hereditaria se hizo con la mutación por expansión de tripletes de la corea de Huntington



## REVISTAS DE NEUROLOGÍA

- Acta Neuropathologica:  
<http://link.springer.de/link/service/journals/00401/index.htm>
  - Annals of Neurology:  
<http://www.interscience.wiley.com/jpages/0364-5134/>
  - Annual Reviews of Neuroscience:  
<http://neuro.annualreviews.org/>
  - Brain:  
<http://brain.oupjournals.org/>
  - Brain Pathology:  
<http://brainpath.medsch.ucla.edu/>
  - European Journal of Neuroscience:  
<http://www.blackwell-science.com/~cgilib/jnlpage.bin?Journal=ejn&File=ejn&Page=aims>
- Experimental Neurology:  
<http://www.apnet.com/www/journal/en.htm>

## REVISTAS DE NEUROLOGÍA

- Journal of Alzheimer's Disease:  
<http://www.j-alz.com/>
- Journal of Neuropathology and Experimental Neurology:  
<http://www.aanp-jnen.com/jnenframes.html>
- **Journal of Neuroscience:**  
<http://www.jneurosci.org/>
- **Nature Neuroscience:**  
<http://www.nature.com/neuro/>
- Neurobiology of Disease:  
<http://www.apnet.com/www/journal/nb.htm>
- Neuron:  
<http://www.neuron.org/>
- Neuroreport:  
<http://www.neuroreport.com/>
- Trends in Neuroscience:  
<http://journals.bmn.com/>

