

SOBRE LAS ALTERACIONES FIBRILARES SENILES DE LAS CELULAS EPENDIMARIAS NEUROGLICAS

(COMENTARIOS A DOS TRABAJOS DE BIONDI)

por

P. DEL RIO HORTEGA .

Profesor Extraordinario de Embriología e Histología Normal

Las circunstancias anómalas en que hemos vivido en los últimos años, muchos científicos españoles son responsables de que hasta ahora no hayamos tenido noticia de publicaciones hechas durante ellos, que afectan especialmente a nuestras investigaciones neurohistológicas. En la imposibilidad de tener a mano una biblioteca bien surtida de revistas, hemos debido limitarnos a documentar lo mejor posible los temas que nos interesaron en cada momento. La rebusca literaria relativa a uno de ellos ha puesto en nuestras manos un artículo que no queremos dejar sin comentario. Se trata de argumentar derechos de prioridad en descubrimientos que un distinguido investigador se atribuye.

En el volumen CIV (1936) de "*Archiv für Psychiatrie un Nervenkrankheiten*", hállase contenido un interesante trabajo de G. Biondi cuyo título es: "*Über eine Alterserscheinung an dem Gliazellen des menschlichen Gehirn*" (páginas 425-430), en el que se trata de un asunto ya previamente desarrollado por nosotros en tres publicaciones. Veamos los hechos registrados en cada una de ellas y, a continuación, los que constan en la citada de Biondi y en otra de este mismo autor que es su inmediato precedente.

La alteración senil de las células neuróglícas en el cerebro humano

1. En nuestro artículo "*Noticia de un nuevo y fácil método para la coloración de la neuroglía y del tejido conjuntivo*" (Trab. del labor. de invest. biol. de la Univ. de Madrid, vol. XV, págs. 367-378, 1918), al exponer los resultados de la aplicación de nuestro método histológico a base de carbonato argéntico, decíamos lo siguiente:

"Además de las alteraciones de la neuroglía descritas ya por los autores, la solución amoníacala de carbonato argéntico revela la existencia en la senilidad, demencia senil y diversos tipos de ependimitis (granularis, reticular, varioliforme) de algunas interesantes formaciones gliofibrilares atípicas, completamente ignoradas por los sabios a causa de su incolorabilidad por los métodos usuales, incluso el de Achúcarro."

"Estas formaciones, cuya homología con la alteración neurofibrilar de Alzheimer parece evidente, serán objeto de una detallada descripción por separado. Limitámonos por el momento a dar noticia de su existencia, señalando a grandes rasgos sus caracteres. Tíñese de color parado o negro que destaca vigorosamente sobre las gliofibrillas en estado normal, que son mucho más pálidas, y sobre las restantes estructuras, consistiendo:"

"1º En ciertas fibras gruesas de variable longitud y forma lanceolar o fusoidal más o menos prolongada, existentes en las células ependimarias vertical u oblicuamente dirigidas a lo largo de sus expansiones profundas y con tendencia a envolver al núcleo, ora en un cono fibrilar, ora en un bucle ensortijado de notable polimorfismo. Con frecuencia, después de describir alrededor del núcleo uno o varios círculos, a veces muy abiertos, se prolongan más o menos espacio por el tejido subependimario, simulando raquetas. Entre estas fibras disciérnense abundantes anillos de puro contorno y gran espesor."

"2º En formaciones semejantes incluídas en el proto-

plasma en regresión de las células amiboides, donde las fibrillas más largas y finas corren flexuosamente, formando con frecuencia pelotones y cestillos, a menudo periféricos y no rara vez continuados con fibrillas extracelulares más pálidas.”

“3º En colonias fibrilares existentes en células neuróglícas bastante bien conservadas, tanto de tipo fibroso como semiprotoplásmico, donde la formación gliofibrilar presenta dos tipos principales: intrasomático uno, caracterizado por sus fibrillas ensortijadas repartidas por todo el cuerpo celular, o acumuladas en un polo, y extrasomático otro, en el que las fibras emanadas del protoplasma crecen y se amontonan en su vecindad engendrando glomérulos y nidos pericelulares, ricos en anillos libres, que son tanto más abundantes cuanto mayor es la amputación de las dendritas neuróglícas.”

Esta descripción, que tiene todo el alcance de una nota previa, no se halla acompañada de figuras pero su minuciosidad permite adquirir una idea precisa respecto a la alteración gliofibrilar existente en la senilidad, homóloga de la alteración neurofibrilar de Alzheimer y visible en las células endimarias, así como en las células neuróglícas en estado involutivo y con caracteres amiboides y preamiboides.

2. En nuestro trabajo “*Sobre la verdadera significación de las células neuróglícas llamadas amiboides*” (Boletín de la Soc. Españ. de Biol., vol. VIII, págs. 229-243, 1918-1919), al analizar las cualidades estructurales y el carácter involutivo de los gliocitos “amiboides”, hicimos la anunciada descripción extensa de las formaciones filamentosas visibles en ellos, en los gliocitos “preamiboides” y en las células del epéndimo, ilustrando la exposición de hechos con 8 figuras (Láminas XLI y XLV) en las que copiamos los principales aspectos de la alteración gliofibrilar.

Respecto a las “preamiboides” decíamos: “En el protoplasma de todas ellas se percibe idéntica inclusión de fibrillas cortas y flexuosas y de anillos más o menos per-

fectos...". "Unas veces existe un solo glomérulo de variable tamaño y complicación, donde, por lo general, es imposible seguir, en sus múltiples incurvaciones, el curso de los filamentos que le originan ni saber si en su constitución entra más de una fibrilla; otras veces son dos o tres los ovillos o madejas intracelulares, generalmente situados en los polos; muchos gliocitos encierran escasas fibrillas cortas y flexuosas." (Figs. 1 y 2.)

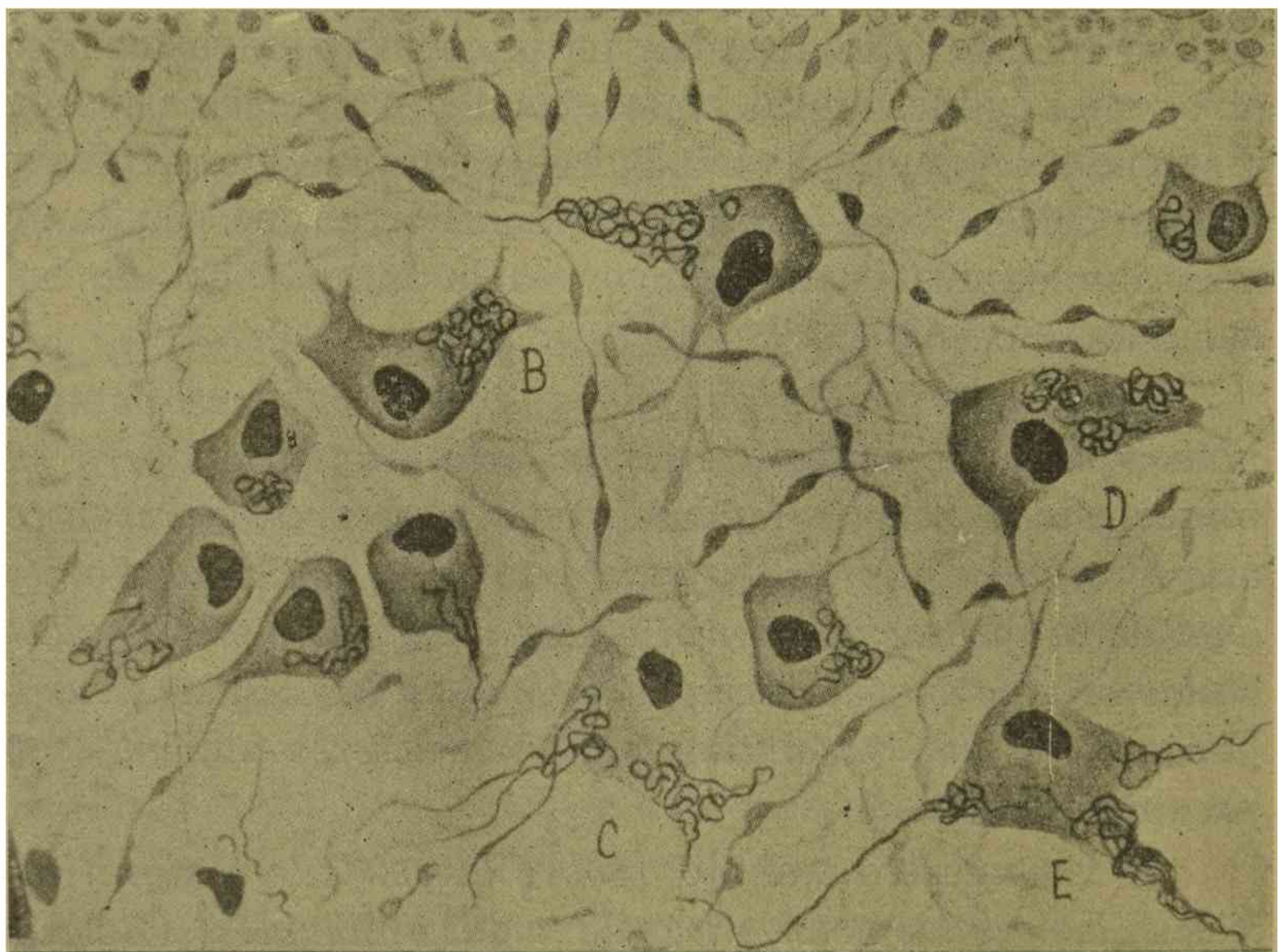


Fig. 1

"Dentro de la identidad del tipo general, obsérvase la mayor riqueza de aspectos celulares, no siendo raro encontrar junto a corpúsculos provistos de un hilillo solitario, pobre en inflexiones, o de una agrupación de filamentos y anillos entrelazados, otros donde la formación filar alcanza proporciones enormes." Con referencia al asta de Ammon de una mujer centenaria añadíamos: "Los glomérulos intracelulares están aquí constituidos por abundantes fila-

mentos tortuosos y enortijados y por anillos verdaderos de desiguales dimensiones y ocupan la mayor parte del soma.” (Fig. 3 y 4.)

Respecto a los gliocitos *amiboides* describíamos células con un solo filamento en forma de ovillo más o menos laxo, células con múltiples fibrillas tortuosas de variable grosor surcando el protoplasma degenerado y terminando por cabos puntiagudos y células con filamentos cortos enlazados con anillos abundantes.



Fig. 2

Al ocuparnos en el referido estudio de las *formaciones análogas* a las descritas decíamos así: “Existen formaciones esencialmente idénticas en células neuróglícas no tumefactas y hasta en ocasiones bien conservadas. Las colonias gliofibrilares que en ellas se encuentran exhiben dos aspectos principales: intrasomático uno, caracterizado por sus hilos enortijados repartidos por todo el cuerpo celular

o acumulados en un polo; extrasomático otro, donde las fibras se amontonan en la vecindad del cuerpo celular engendrando curiosos glamérulos y nidos pericelulares, ricos en anillos libres, que son tanto más abundantes cuanto mayor es la amputación dendrítica que los engendra.”

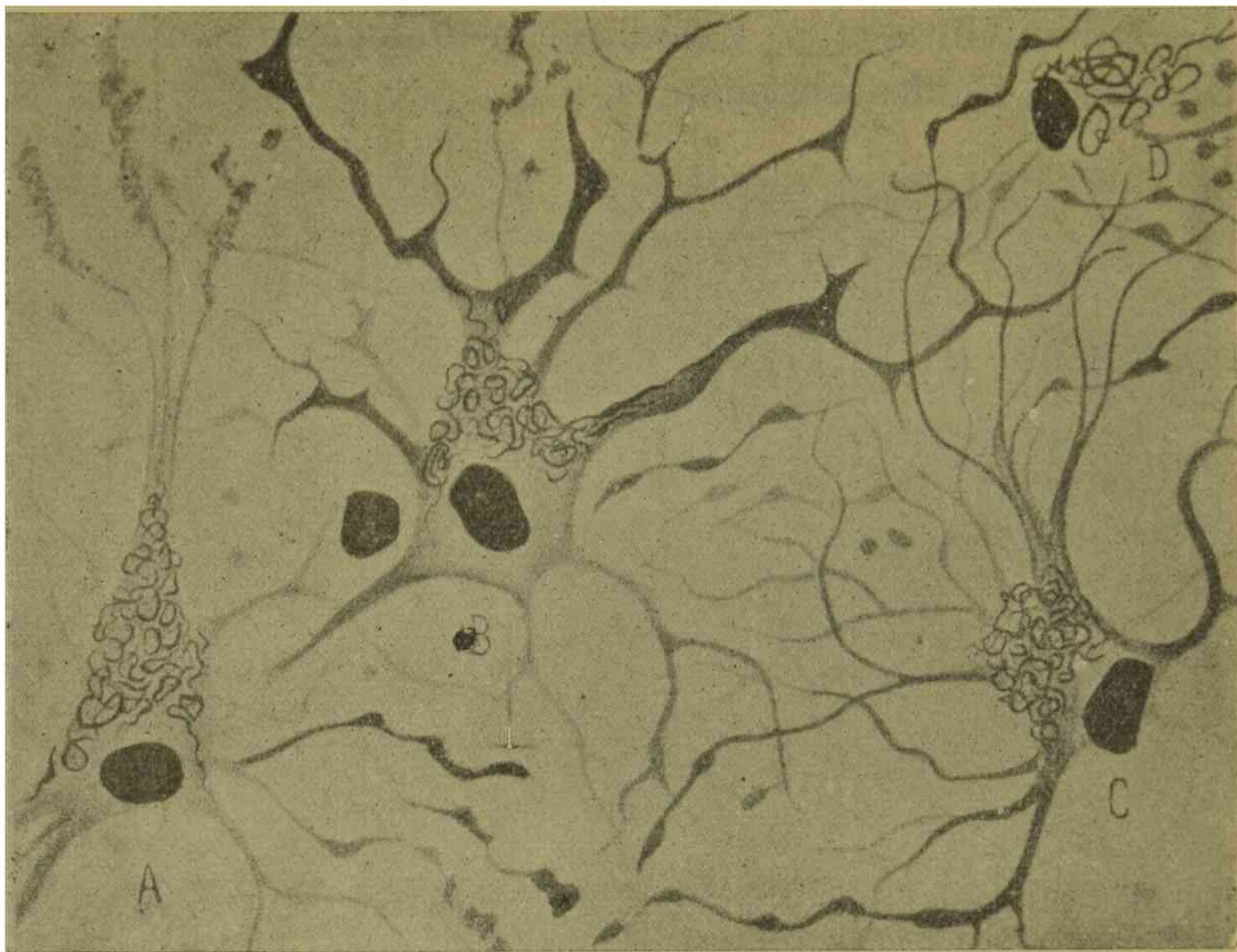


Fig. 3

“En las células que revisten la cavidad ventricular existen (en mayor o menor abundancia, según los casos) fibras gruesas de variable longitud y forma lanceolar o fusoidal más o menos prolongadas, vertical o oblicuamente dirigidas a lo largo de las raíces celulares y con marcada tendencia a envolver al núcleo en un cono fibrilar o en un bucle ensortijado de la más variada forma. Con frecuencia, después de describir tales fibras alrededor del núcleo uno o varios círculos, se prolongan por la trama nerviosa subyacente.” (Figs. 5 y 6.) Aludiendo a una de las figuras exaltábamos la belleza de las formaciones fibrilares exis-

tententes en el epéndimo de los seniles y añadíamos: “Los fenómenos involutivos de las fibrillas intracelulares son morfológicamente y genéticamente semejantes a los de la neuroglía verdadera y a los que constituyen la alteración neurofibrilar de Alzheimer.”

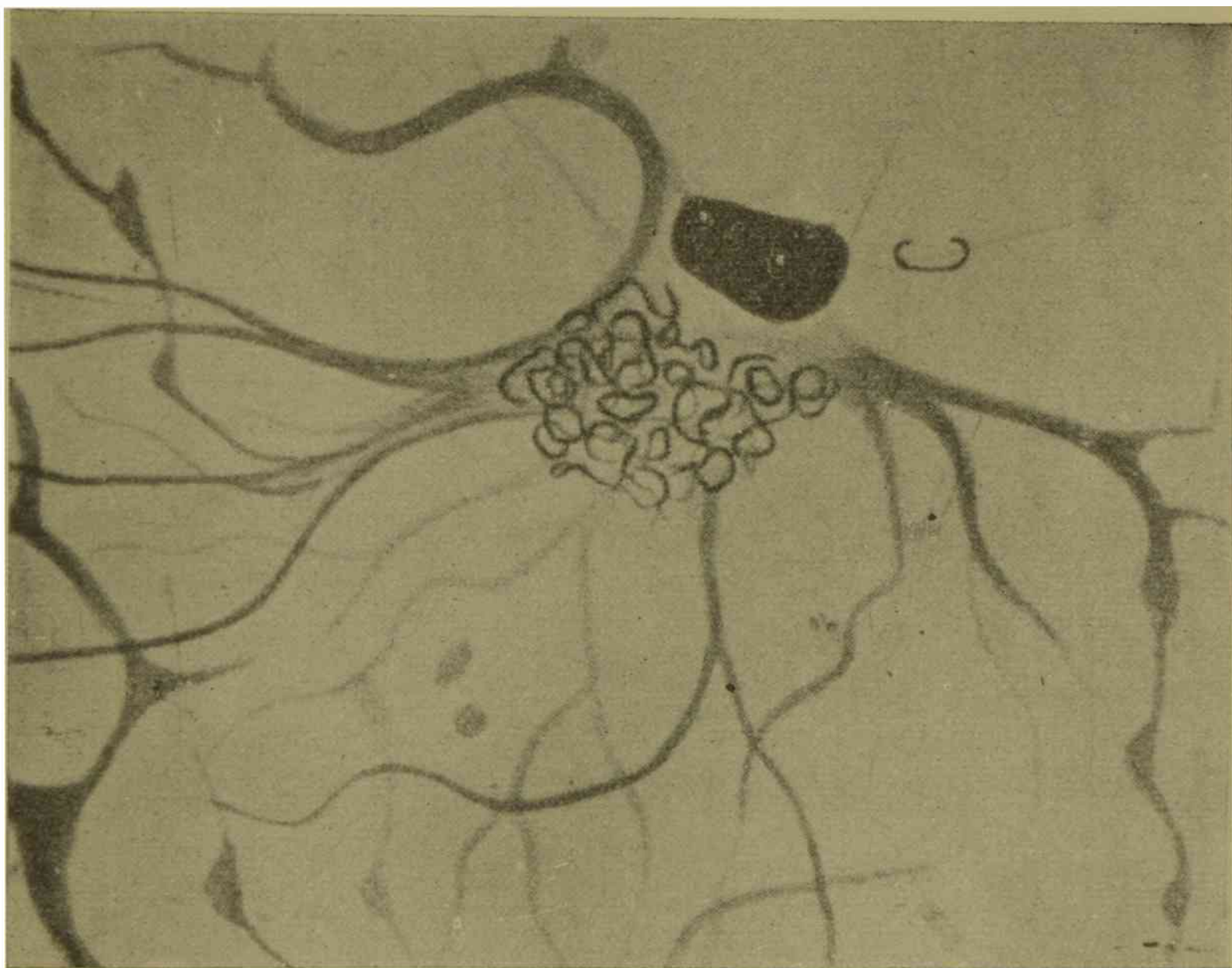


Fig. 4

Al llegar a las conclusiones decíamos en la 8: “En las amiboides antiguas está muy restringida la vitalidad del protoplasma tumefacto pero las gliofibrillas que encierra presentan reacciones agónicas y adquieren, por hipertrofia y crecimiento autónomo, interesantes aspectos.” Y en la conclusión 9º “La hipertrofia gliofibrilar que se observa constantemente en la senilidad, que afecta a las amiboides, a la neuroglía en estado atrófico y a los corpúsculos gliopiteliales del ependimo, y que conduce a la formación de glomérulos, bucles y sortijas, posee idéntico

carácter involutivo que la formación neurofibrilar de Alzheimer.”

En el trabajo resumido constan, según los párrafos transcriptos, todos los detalles que conciernen a la perturbación gliofibrilar de los seniles a sus formas, a los elementos en que aparece, incluso los endimarios, a su significación como fenómeno regresivo y a su homología absoluta con la alteración neurofibrilar de Alzheimer. Se amplía, pues, la descripción de nuestro primer trabajo y se la documenta con grabados muy demostrativos.

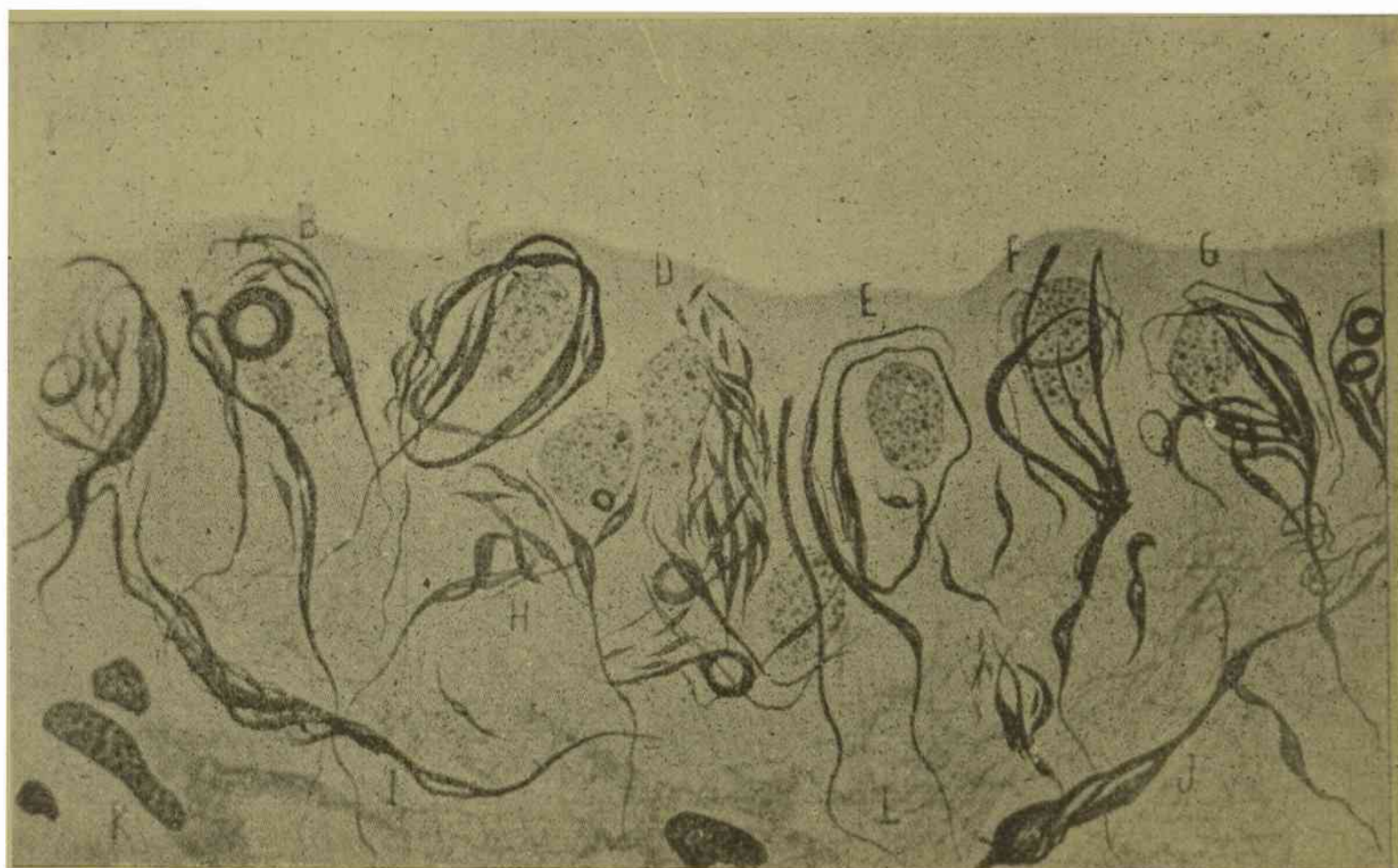


Fig. 5

Alteración senil de las células endimarias y coroideas

3. En nuestro tercer artículo, titulado “*Sobre las formaciones fibrilares del epitedio endimario* (Memorias de la Soc. españ. de Hist. Nat., vol. XV, págs. 515-526, 1939), hemos ampliado considerablemente la descripción de los cambios fibrilares en el epéndimo a base no solamente de nuevas investigaciones sino también de una serie de 10 microfotografías en las que aparecen nítida-

mente las estructuras. A este trabajo corresponden los siguientes párrafos en los que se insiste sobre los hechos y doctrinas que constan en los precedentes:

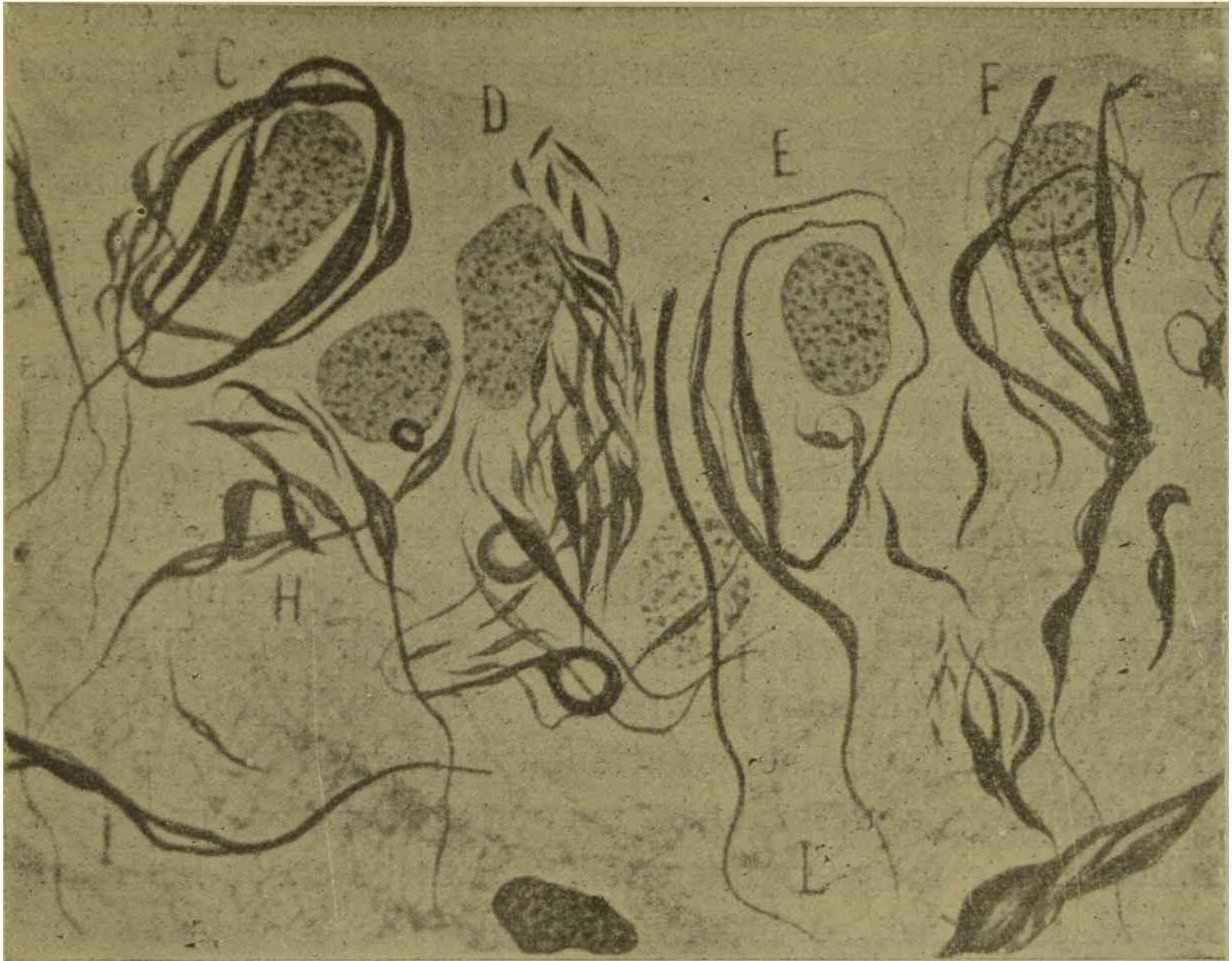


Fig. 6

“Hemos calificado de senil a la formación fibrilar y, en efecto, se presenta casi constantemente en los viejos, hallándose más o menos acentuada en la extrema senectud; sin embargo, aunque más raramente se la encuentra también en algunos adultos, coincidiendo con diversos estados patológicos que afectan más o menos a epédimo y a los plexos coroideos y se acompañan de hidrocefalia. Cualquiera porción de la pared de los ventrículos medio y laterales, seccionada perpendicular u oblicuamente, muestra fibrillas intracelulares en variable abundancia, pero más larga y con más bellos aspectos en los territorios donde los corpúsculos gliopiteliales son más prismáticos y de mayor longitud.” (Fig...)

Después de describir detalladamente las formaciones fibrilares visibles en las microfotografías, añadíamos: “En todas nuestras observaciones hemos podido comprobar la existencia de tres formas de fibrillas intracelulares, cuyo número relativo varía en los diferentes casos y aún dentro de cada uno de éstos, en las diversas células: filamentos flexuosos, bucles o pequeños glomérulos y anillos.” Sería excesivo insistir respecto a la descripción que en el trabajo de referencia ocupa varias páginas, pero no juzgamos superfluo añadir algo respecto al desarrollo del proceso.

“En los comienzos del fenómeno las fibrillas son cortas y escasas, no existiendo en todas las células; pero en el transcurso del tiempo aumentan de número y longitud de tal modo que, finalmente, parecen ocupar todo el protoplasma. A la vez que esto acontece se acusan ya las modalidades de aspecto, viéndose que en unos casos las fibrillas, situadas a los costados del núcleo y envolviéndole a veces en una empalizada, se mantienen ligeramente flexuosas, agrupadas en paquetes, entre los que aparecen de ordinario anillos más o menos numerosos. En otros casos las fibrillas, al estirarse, se incurvan dando una o más vueltas alrededor del núcleo, el cual queda así circundado por uno o varios filamentos que descienden cierto trecho por debajo, siguiendo la raíz glial.”

“Los astrocitos subependimarios suelen ofrecer también en uno o más lados del soma, y hasta en algunas gruesas expansiones, fibrillas flexuosas, bucles y anillos idénticos a los descritos en el gliopitelio ependimario y sumamente parecidos a los que encierran los astrocitos en regresión con aspecto amiboide.”

“Aparte las hipertrofias de fibrillas protoplásmicas de los elementos citados, es de notar la que existe en el revestimiento epitelial de los plexos coroideos, hace tiempo vista por nosotros, cuyo completo estudio estamos actualmente efectuando en unión de Costero. Nuestras observaciones respecto a las formaciones filares con tendencia a la formación de amplios anillos, existentes en los plexos coroideos

son ya bastante completas y serán objeto de minuciosa descripción. De momento puede anticiparse que entre ellas y las del epéndimo existen analogías y también diferencias.”

Como se ve, en los párrafos transcriptos de nuestro tercer estudio, no solamente insistimos respecto al contenido fibrilar de las células endimarias y neuróglícas sino que, además, en el último párrafo se halla una breve descripción de otra estructura cuya prioridad en el conocimiento se refiere a Biondi: nos referimos a los filamentos anulares existentes en el epitelio de los plexos coroides. Esta estructura especial, cuyo estudio ha completado Zimman en nuestro laboratorio, fué vista por nosotros, de igual modo que la formación filamentososa endimaria y astrocítica, a partir del empleo de la técnica del carbonato argéntico; es decir, 18 años antes de que la describiera Biondi.

Observaciones de Biondi (1933-1935)

4. Débense a G. Biondi dos publicaciones respecto a las estructuras a que venimos refiriéndonos. Titúlase la primera “Ein histologischer Befund am Epithel der Plexus choroideus” (Zeitschr. f. d. g. Neurol. u. Psychiatr., volumen CXLIV, págs. 161-165, 1933). En este trabajo refiere el autor el hallazgo hstológico indicado en el título que consiste en formaciones argentófilas intracelulares existentes en las células epiteliales de los plexos coroides, que unas veces aparecen en forma de anillos y otras adoptando figuras arqueadas o flexuosas. Según palabras del autor “...enthält fast jede Epithelzelle des Plexus in ihren Zelleib dicke fädenformige Bildungen, die sehr oft die Form eines Siegolringes aufweisen”. Biondi encuentra estas formaciones argentófilas constantemente a partir de los 60 años y señala su semejanza con la alteración neurofibrilar de Alzheimer. A juicio del autor no existiría dato alguno en la literatura referente a ellas: “Die hier mit-

geteilten Befunde haben nirgends in der Literatur der Plexus chorioidei eine Erwähnung gefunden”.

La originalidad de este estudio se hallaría en el hallazgo en los plexos coroideos de anillos argentófilos, revelados mediante nuestra técnica del carbonato argéntico. Ahora bien, la existencia de estos anillos argentófilos y su interpretación como posibles hipertrofias de fibrillas protoplasmáticas fué señalada por nosotros en nuestro estudio de 1929, cuatro años antes que por Biondi.

2. El segundo trabajo de Biondi: *“Über eine Alterserscheinung an den Gliazellen des menschlichen Gehirns* (Arch. f. d. g. Neurol. u. Psychiatr., vol. CIV, págs. 425-430, 1936), además de insistir respecto a las formaciones argentófilas de los plexos coroideos, discutiendo a Zalka y Hess, se describe una estructura similar (ya mencionada en su primer trabajo citado), existente en el epéndimo. A este trabajo pertenecen los siguientes párrafos:

“Es sei vorausgeschicht, dass ich die Silbergebilde zuerst am Ependym geschen habe und dass dieser Befund des Ausgangspunkt meiner Untersuchungen im Plexus gewesen ist. Sie sind im Ependym viel Zarter und ihre Darstellung gelingt mitunter nicht so leicht wie im Plexus. Es handelt sich um Ringelchen, die offenbar, wenigstens zum Teil, durch das Silber geschwärtze Wände von Vakuolen sind, in denen oft ein sudanfärbarer lipoider inhalt darstellbar ist. Sie sind also der Lipoivakuolen des Plexus gleichzustellen, aber nicht den “Ringem” der Plexuszellen. Ferner Kommen zahlreiche fadenförmige Gebilde vor und man kann feststellen, das ein Teil von diesen mit Ringelchen in kontinuierlichen Zusammenhang steht, derart, dass dem Faden ein mehr oder minder grosses Ringelchen eingeschlossen ist. Diese sind den “rauten förmigen Gebilden” der den “unvollständigen Ringem” des Plexus gleichzusetzen. Mitunter sind diese Fäden sehr lang, bilden Schlingen und verflechten sich eineinander. Man kann dabei zunächst den Eindruck haben, als handle es sich um Gliafasern, aber es sind keine solchen, Hierüber später. Wie ich in meiner

Arbeit dargelegt habe, liegt die Auffassung sehr nahe, dass wir es hier mit Gebilden zu tun haben die mit denjenigen Plexus wesensgleich sind."

Según este párrafo, las formaciones argentófilas han sido vistas primeramente en el epéndimo y este hallazgo ha sido el punto de partida de las investigaciones en los plexos. Ellas son en el epéndimo mucho más delicadas y su demostración no es tan fácil como en los plexos. Se trata de anillitos que manifiestamente, al menos en parte, son paredes de vacuolas ennegrecidas por la plata en las que, es demostrable un contenido lipóide sudanófilo. Son, por consiguiente, comparables a las vacuolas lipóidicas de los plexos pero no a los anillos de las células de estos plexos. Más tarde se originan numerosas formaciones filamentosas y puede sostenerse que una parte de ellas se halla en relación de continuidad con los anillitos, de manera que en el hilo está incluido un anillo más o menos grande. Estas imágenes son comparables a las formaciones losángicas (rauten förbigen Gebilden) o a los anillitos incompletos. Estos hilos son muy largos, forman inflexiones y se entrecruzan. Puede tenerse así la impresión de que se trata de fibras neuróglícas pero no son tales.

En sus nuevas investigaciones, estudia Biondi 60 casos observando que *"In allem Fällen von 60 Altersjahr aufwärts war der Befund von Silbergebilden im Ependym stets positiv und in der Regel stark ausgesprochen"*. En un caso de 91 años, *"siehr man neben Ringelchen eine Unmenge von sehr langen Fäden, die sich miteinander verflechten. In anderer Fällen sind die Gebilde nicht so Zahlreich und Fäden nicht so lang. Somit glaube ich nachgewisen zu haben, dass Silbergebilde im Ependym eine konstante Alterserscheinung sind."*

Resulta de lo dicho que, según Biondi, en todos los casos a partir de los 60 años de edad, es positivo el hallazgo de formaciones argentófilas en el epéndimo y que, como regla, son muy manifiestas. En un caso de 91 años señala junto a anillitos una multitud de largos hilos entrecruza-

dos. En otros casos las imágenes no son tan numerosas ni los hilos tan largos. Esto parece probar que las formaciones argentófilas endimarias son un signo constante de senilidad.

Discusión y comentarios

En las páginas que preceden quedan expuestos los antecedentes de los estudios de Biondi, que este autor parece desconocer o conocer imperfectamente, y los de Biondi mismo referentes a la existencia de una perturbación especial, de carácter senil, que afecta a las células neuróglícas, a las endimarias y hasta al epitelio de los plexos coroideos. Salta a la vista, y las imágenes que aquí reproducimos, con la indicación de su procedencia lo evidencian, que *todos los hechos que Biondi cree haber descubierto y descrito por vez primera (1933, 1936), fueron descubiertos y descritos por nosotros con gran anticipación (Río Ortega, 1918, 1919, 1929).*

¿Cómo puede explicarse que Biondi haya omitido en sus escritos la revisión de antecedentes respecto a los hechos que los motivaron?

Veamos: Nuestras publicaciones son tres y se hallan en tres revistas diferentes de las que dos, al menos, son bien conocidas por los investigadores neurohistológicos. Nos referimos a "Trabajos del laboratorio de investigaciones biológicas", publicación del Instituto Cajal, y al "Boletín de la Sociedad Española de Biología". Parecería necesario consultar estas revistas cuando se trata de asuntos neuróglícos, puesto que es evidente que en ellas han visto la luz trabajos de alta importancia de Cajal, Achúcarro y sus discípulos y en sus páginas se hallan incluidos temas sobre macro y microglía que, desde ellas, pasaron a universalizarse. Si Biondi las hubiera consultado, habría visto que no se trata de un asunto poco estudiado, sino poco conocido por los científicos que desdeñan las fuentes españolas y que sus hallazgos lo fueron antes nuestros,

Es preciso reconocer, sin embargo, que no es frecuente que los investigadores busquen las fuentes españolas y conozcan directamente nuestras publicaciones. Las referencias incompletas y utilitarias de muchos autores, italianos y norteamericanos en primera línea, en las que a base de discutir lo menos importante suele prescindirse de lo más valioso, bastan para que muchos se consideren suficientemente informados. Se trata de un vicio muy extendido en el que la ética científica suele salir malparada. Es verosímil que Biondi haya conocido de segunda mano uno de nuestros trabajos, ya que hace de él referencias discrepantes.

Pensamos así a base de su segundo trabajo en el que, al referirse a las células neuróglícas subependimarias dice que sus Silbergebilde no pueden diferenciarse de las del epéndimo y añade estas palabras: "*Diese Gebilde sind wenig bekannt und hierüber bestehen in der Literatur nur spärliche Angaben. Hierzu gehörige Bilder haben Achúcarro und später Hortega beim Senium gesehen. Letzterer führt ihre Entstehung auf Veränderungen der im Gliaplasma vorkommenden Fasserstrukturen (Gliafibrillen) zurück.*"

Biondi asegura en este párrafo que existen escasos datos en la literatura respecto a las formaciones por él descritas y que tales datos se deben primeramente a Achúcarro y después a nosotros. Aquí se evidencia bien el desconocimiento de los trabajos de Achúcarro y de los nuestros. Es evidente que la literatura escasea pero los datos recogidos en ella por nosotros, no por Achúcarro, no son escasos, sino mucho más abundantes que los que Biondi ha llegado a confirmar.

Podemos admitir la ignorancia de nuestros trabajos (más de la mitad de ellos son totalmente ignorados), pero no podemos disculpar que Biondi, en posesión de una referencia bibliográfica respecto a uno de ellos, no haya tratado de consultarle. Pero en este caso, hubiera hallado que estaba ya dicho la mayor parte de lo que él aspiraba a

decir. Creemos que no consultó nuestro trabajo porque la cita bibliográfica es incorrecta. Hortega: Bull. Soc. exper. Biol. 8 (lo correcto es: Hortega: Bol. Soc. españ. Biol. 8). Es de advertir que en este trabajo se halla todo lo referente a las formaciones filamentosas intracelulares del epéndimo y de los elementos neuróglícos, pero no lo que atañe al epitelio de los plexos coroideos.

Los filamentos anulares de este epitelio fueron señalados por nosotros al describir extensamente la alteración fibrilar del gliopitelio ependimario (1929) pero sin ilustraciones, y en forma que podía muy bien pasar el dato inadvertido por Biondi en el caso de que éste hubiera conocido nuestro artículo de "Memorias de la Sociedad Española de Historia Natural". En este punto no osaríamos insinuar reproche alguno como no fuera en el sentido de considerar importante, a veces, la consulta de aquella publicación en la que, a más de otros trabajos de alto interés neurológico, están publicadas nuestras extensas Memorias sobre "Histogénesis y evolución normal, éxodo y distribución regional de la microglía" y "Tercera aportación al conocimiento morfológico e interpretación funcional de la oligodendroglía". Ignoran en absoluto nuestras más valiosas contribuciones al estudio de la micro y oligodendroglía quienes, a ejemplo de Biondi, omiten la consulta de las "Memorias" citadas.

Pensamos, hipotéticamente, que Biondi conoció uno de nuestros estudios por pura referencia y así nos explicamos que, en vez de analizarlo, le dedique media línea y quitándole toda importancia después de señalar sus hallazgos respecto a los elementos neuróglícos. Es de notar que al referirse a las formaciones de los plexos coroideos señala su semejanza con las vistas por nosotros anteriormente.

Lo evidente es, en suma, que Biondi ha publicado dos artículos que por hallarse en una revista alemana, adquieren difusión jamás lograda por las españolas, es decir, con ventaja para su conocimiento. En ellos se presentan como nuevos, hechos evidenciados por nosotros muchos años an-

tes. De toda clase de formaciones fibrilares argentófilas tingibles con carbonato de plata hicimos la primera descripción en 1918. De las alteraciones propias de los astrocitos y, en resumen, de los elementos ependimarios hicimos la descripción completa en 1919. De las alteraciones similares propias del epéndimo hicimos el estudio detallado en 1929. La existencia de amplios anillos fibrilares en las células de los plexos coroideos fué indicada por nosotros en 1929. Los mismos hechos citológicos (aparición de fibrillas intracelulares y de anillos con caracteres especiales) fueron descritos por Biondi en 1933 y 1936. Los estudios de Biondi tienen, pues, el valor de una mera confirmación.