

Daño axonal difuso. Importancia de su diagnóstico en neuropatología forense.

Diffuse axonal injury. Diagnostic importance in forensic neuropathology.

JV. Lafuente Sánchez¹

RESUMEN

El término "daño axonal difuso" (DAD) alude al cuadro clínico que presentan los comas traumáticos prolongados y al correspondiente sustrato patológico; pero también puede deberse a etiologías no traumáticas. Algunas alteraciones que pueden aportar información sobre la naturaleza de las lesiones son difíciles o imposibles de apreciar en un examen macroscópico. Independientemente de la causa lo importante es que el tiempo de sobrevivencia sea de más de 3 horas. La gravedad del cuadro clínico y el pronóstico dependen del número total y localización de axones dañados. DAD es un diagnóstico histopatológico; pero la evidencia histológica no es suficiente para hablar de la existencia de DAD. La primera alteración axonal apreciable es la presencia de "esferoides" o bolas de retracción axonal que se corresponden ultraestructuralmente con axones localmente dilatados con acúmulo de organelas y desestructuración del citoesqueleto. La intensidad de la afectación depende de la magnitud, del tiempo y del eje de aceleración en el caso de los traumatismos craneoencefálicos (TCE). El transporte axónico se efectúa a través de los microtúbulos, de forma que o bien el trauma rompe la red de neurofilamentos y microtúbulos que configura el citoesqueleto, o provoca una alteración neuroquímica intraaxonal con las mismas consecuencias, o bien se altera el axolema conduciendo a una desregulación local iónica que cause igualmente el deterioro del transporte axonal. Según la intensidad de la agresión, las proteínas del citoesqueleto axónico pueden agregarse o compactarse acabando siempre en la desestructuración pero con una cadencia temporal diferente.

Palabras clave: daño axonal difuso, daño vascular difuso, axotomía, traumatismo craneo-encefálico.

Cuad Med Forense 2005; 11(41)173-182

ABSTRACT

The term diffuse axonal injury (DAI) refers to the clinical syndrome presented in the traumatic prolonged comas and the subsequent pathological substrate which can be also due to other non-traumatic aetiologies. Some alterations which can give information about the nature of injuries are difficult or even impossible to appreciate in the macroscopical examination. Independent of the cause, the important data is that the surviving period must be superior to 3 hours. The seriousness of the clinical syndrome and the prognostic depends on the total number and localization of injured axons. DAI is an histological diagnosis, however the histological evidence is not enough to talk about the existence of DAI. The first appreciable axonal alteration is the presence of spheroids or "axonal balls" which corresponds ultra structurally with locally dilated axons with accumulate of organelles and disarray of cytoskeleton. The intensity of the affectation depends on the magnitude, the time and the axis of acceleration in the case of cranial traumatismos. The axonal transportation it's made through microtubules in the sense that trauma breaks the web of neurofilaments and microtubules which configures the cytoskeleton, or it determines a neurochemical intra axonal alteration with the same consequences, or alter the axolema driving to a local ionic deregulation which also may deteriorate the axonal transportation. Based upon the intensity of the injury, proteins of the axonal cytoskeleton could aggregate or compact always ending in the disarray but with a different temporary cadence.

Key words: diffuse axonal injury, diffuse vascular injury, axotomy, traumatic brain injury.

La elaboración de este manuscrito ha sido parcialmente financiada por la ayuda a grupos de la UPV-EHU 15887

Correspondencia: JV. Lafuente. Dpto. Neurociencias. U.P.V. Apdo. 699. 48080-Bilbao. Fax: 94 601 50 55. E-mail: onplav@lg.ehu.es.

¹ Departamento de Neurociencias, Universidad del País Vasco, Leioa.

INTRODUCCIÓN:

Los traumatismos cráneo-encefálicos graves cursan a menudo con una pérdida prolongada de conciencia. La lesión responsable de estas manifestaciones ha sido identificada con diversos nombres que confluyen actualmente en el concepto de daño axonal difuso (DAD) o "diffuse axonal injury" (DAI) en terminología inglesa (Graham et al, 1993). Mientras que unos especialistas la consideran una lesión primaria que se produce en el momento del trauma otros la interpretan como una lesión secundaria a la hipoxia, edema o daño cerebral secundario (Adams, 1990). La presencia de esferoides o bolas de retracción axonal no tiene por que ser debido exclusivamente a la participación de fuerzas de deslizamiento. Estas fuerzas de tracción inducen otras alteraciones como el daño vascular difuso (DVD), "diffuse vascular injury" (DVI), que conlleva edema, hipoxia-isquemia y cambios metabólicos asociados, lo que puede desempeñar un papel relevante también en el desarrollo del DAD (Kaur et al, 1999).

El daño axonal difuso severo junto con el daño vascular difuso forman parte de lo que se denominaba "daño cerebral difuso traumático por deslizamiento" que se encuentra principalmente en las lesiones de los accidentes de tráfico pero no exclusivamente en ellos (Black & Graham, 2002). Se dan estrechos vínculos entre el DAD de origen traumático y el daño vascular difuso (Pittella & Gusmao, 2003), ambas lesiones pueden ser consecuencia de la acción de las mismas fuerzas, frecuentemente coexisten en tiempo y localización y además el DVD puede contribuir de forma significativa a la progresión del DAD al alterar de forma sustancial el microambiente tisular de las secciones axonales afectadas (Fig. 1). El término DVD se corresponde con la presencia de pequeñas hemorragias o petequias en la sustancia blanca del lóbulo frontal y temporal principalmente, tálamo y tronco cerebral. Su origen suele deberse al estiramiento de los vasos del tejido durante el TCE, los vasos se desplazan de forma diferencial tanto entre la sustancia gris y la sustancia blanca como entre diferentes partes del encéfalo (Ellison et al, 2004).

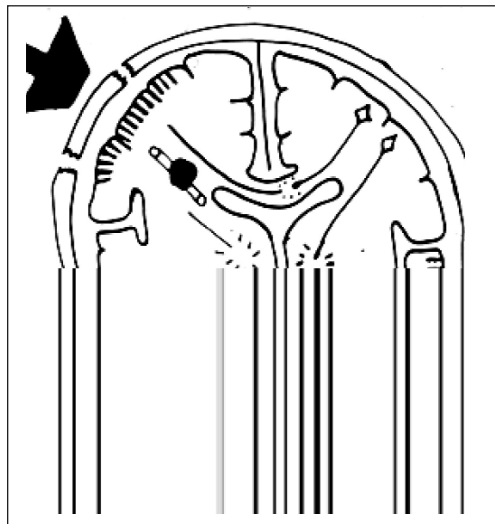


Figura 1: El daño axonal y el daño vascular difuso pueden ser consecuencia de la acción de las mismas fuerzas. Su origen suele deberse al estiramiento de las membranas plasmáticas durante el TCE. Frecuentemente ambos coexisten en tiempo y localización y además el DVD puede contribuir de forma significativa a la progresión del DAD.

El DAD se entendía como un síndrome clínico-patológico en el que se asociaba una clínica estuporosa o comatosa, propia de los que sobreviven en estado vegetativo a un TCE, con una importante afectación de los axones por todo el cerebro incluido el tronco cerebral, al demostrarse que puede deberse a etiologías no traumáticas cuando se usa el término como diagnóstico neuropatológico debe indicarse la etiología (Geddes et al, 2000). En un estudio retrospectivo Adams et al (2001) encuentran DAD también en al menos una tercera parte de los pacientes que sobrevivieron con una incapacidad severa.

El daño axonal directamente debido al traumatismo (DAT) puede ir desde la afectación de unos pocos axones dispersos a pequeños focos o incluso focos amplios siendo entonces cuando pasa a denominarse daño axonal difuso de origen traumático.

En los traumatismos craneo-encefálicos las lesiones secundarias son responsables de la mayor parte de las secuelas que se producen. Una parte importante de ellas se deben a la alteración de la membrana citoplásmica.

En las autopsias que requieren un informe en un breve espacio de tiempo, la atención tiende a centrarse en las lesiones obvias: contusiones, laceraciones y hemorragias. Pero algunas de las alteraciones que pueden aportar información sobre la naturaleza de las lesiones son difíciles o imposibles de reconocer en este examen. Incluso retrasando la disección durante las dos o tres semanas que exige una fijación adecuada y después de una disección correcta, el análisis de los hallazgos representa una tarea compleja.

El diagnóstico de DAD puede ser importante en medicina forense, en muchos casos no basta con el muestreo de las regiones más vulnerables para hacer un diagnóstico de certeza requiriéndose un muestreo amplio y sistemático con gran número de bloques (Geddes et al, 1997).

El comportamiento del cráneo y del cerebro durante y después de un golpe viene determinado por las propiedades físicas de ambos y por las leyes del movimiento. El cerebro desde un punto de vista biofísico es una masa de tejido viscoso-elástico que no puede ser comprimida y que carece de rigidez, se encuentra alojado en el cráneo, que es rígido y tiene forma y contornos internos irregulares. Son precisamente éstos, conjuntamente con las dependencias de la duramadre, los que determinan la distribución de las fuerzas que actúan sobre la superficie del cerebro y la distribución de las contusiones. Un movimiento en línea recta (aceleración lineal) induce un escaso desplazamiento relativo entre las diferentes partes del cerebro, de modo que es poco probable que produzca lesiones difusas; mientras que un movimiento de giro (aceleración angular) puede ocasionar un efecto de cizalla. La intensidad y el tipo de lesión cerebral está en relación a la magnitud de la fuerza, el eje de aceleración y la masa del cerebro.

Es más difícil producir una contusión golpeando la cabeza cuando ésta se mantiene fija que cuando se deja libre y puede experimentar un giro. Las lesiones por rotación afectan al cerebro en una secuencia centrípeta, es decir la corteza sufre en los casos leves, a continuación el diencefalo y finalmente el mesencefalo. Las lesiones tienden a ser más intensas en la interfase de tejidos que tienen diferentes propiedades físicas, tales como la complianza y la elastancia (p. ej., sustancia blanca y sustancia gris, vasos sanguíneos y cerebro etc.).

La limitación fundamental para la detección del daño axonal radica en el intervalo entre la lesión y la muerte. Independientemente de la causa lo importante es que el tiempo de sobrevivencia sea de más de 3 horas, no encontrando diferencias significativas entre un grupo de TCE y otro de muerte cerebral (Oehmichen et al, 1999). Los cerebros de los niños reaccionan a veces de forma peculiar en los TCE, su vasorregulación, su permeabilidad vascular reacciona en ocasiones de forma muy diferente a la de un adulto y lo mismo ocurre en lo que atañe al DAD. Geddes et al (2001) en un amplio estudio

sobre los patrones de lesiones neuropatológicas que se encuentran en los niños que han sufrido malos tratos encuentran diferencias no solo entre niños y adultos sino también entre etapas de la infancia, lo cual no es de extrañar si consideramos el intenso proceso de maduración postnatal que experimenta el cerebro (mielinización, desarrollo de la conectividad, remodelación vascular etc.).

DESARROLLO:

Una gran parte del conocimiento sobre las lesiones cerebrales procede de los experimentos diseñados para estudiar por separado los diversos cambios morfo-funcionales provocados por un traumatismo. Algunos modelos experimentales reproducen fielmente las lesiones que se presentan en la patología humana, aunque las diferencias entre especies limitan su utilidad. Algunas de estas diferencias son físicas, relacionadas con el volumen del cerebro o con la anatomía interna del cráneo. Las fuerzas que se generan tras un impacto dependen en parte de la masa del cerebro y el peso de este en animales de experimentación como el gato, el mono rhesus y el perro es respectivamente del 7, 8 y 12 % del peso del cerebro humano; incluso el del chimpancé es inferior al 30% del cerebro humano. Esta es una de las limitaciones que conlleva la producción de lesiones experimentales. Otras diferencias anatómicas entre especies como el ángulo que forma el tronco-encéfalo con los hemisferios cerebrales rostralmente y con la médula cervical caudalmente, así como la forma y estructura del tentorio, las alas del esfenoides y la hoz del cerebro condicionaba de forma importante la distribución de las fuerzas en el interior de la cavidad craneal y, por tanto, constituye un factor determinante en las lesiones provocadas por dichas fuerzas. Otra variable es el espesor del cráneo y su efecto sobre el grado de deformación que puede producirse localmente, en contraposición a la transmisión de energía al cerebro en su totalidad (Lafuente y Zarranz , 1998).

La contusión cerebral puede ser considerada en cierto sentido como un infarto cerebral, un fenómeno secundario al desgarro traumático de tejido neurovascular (Lafuente, 2004). Estos fenómenos secundarios en la contusión cerebral tienen un efecto importante sobre la extensión de complicaciones neurológicas incapacitantes e irreversibles.

Un número variable de las neuronas situadas en la zona de la lesión primaria mueren inmediatamente tras el trauma. Muchas más se necrosan en las primeras 24 horas, y quizá un número aún mayor de las localizadas en las zonas que no son afectadas directamente por la lesión lo harán en los siguientes 2 a 7 días. Esta ola de muerte neuronal secundaria se produce por una combinación de fenómenos asociados a la lesión que incluyen la axotomía.

DAÑO AXONAL DIFUSO (D.A.D.):

El daño axonal es el foco principal de interés en el estudio de los TCE. La gravedad del cuadro clínico y el pronóstico del DAD depende del número total y localización de axones dañados y de la proporción entre afectados y sanos.

DAD es un diagnóstico histopatológico pero hay indicios macroscópicos que sugieren su presencia como son:

- Lesiones focales (petequias) en el cuerpo caloso o en el cuadrante dorso-lateral del tronco cerebral,
- Hemorragias en la sustancia blanca parasagital,
- Lesiones por deslizamiento entre regiones de diferente composición tisular.
- Los que sobreviven mucho tiempo muestran cerebros con atrofia, ventrículos dilatados, adelgazamiento del cuerpo caloso y borramiento del límite entre cortex y sustancia blanca.

Microscópicamente las principales regiones afectadas:

- Sustancia blanca parasagital superior (próxima al cíngulo)
- Cuerpo calloso
- Tractos subcorticales mayores (fornix, capsula interna y externa...)
- Pedúnculos cerebelares superiores
- Tronco cerebral (tracto corticoespinal, lemnisco medial, haz longitudinal medial, tracto tegmental central).

En los últimos años los estudios de Graham, Maxwell y Povlishock han comprobado la secuencia de cambios progresivos que conducen a la degeneración del axón, llegando en último término a la desconexión (axotomía). Esta lesión solo es detectable a nivel microscópico, pero la evidencia histológica aislada de algunos de estos cambios no es suficiente para hablar de la existencia de DAD.

El daño axonal difuso es uno de los rasgos mayores de los traumatismos craneo-encefálicos y está íntimamente asociado con las alteraciones de la membrana citoplásmica del axón (Povlishock & Christman, 1995).

Inmediatamente después del TCE se da una excitación neuronal seguida de una inhibición, con pérdida de consciencia y liberación masiva de iones al medio extracelular. La pérdida de la conducción nerviosa (Kobrine, 1975; Cracco et al, 1985) y los cambios morfológicos en los axones comienzan inmediatamente después de un traumatismo grave. La primera alteración axonal apreciable con medios convencionales es la presencia de "esferoides" o bolas de retracción axonal, masas ovoides eosinófilas y argirófilas (Fig. 2a) que se corresponden ultraestructuralmente con axones localmente dilatados con acúmulo de organelas y desestructuración del citoesqueleto (Fig. 3a).

Estas formaciones son el resultado de la interrupción del transporte axonal y la asociación a todo ello de la hinchazón del axón (Wilkinson et al, 1999). Esta hinchazón podría estar mediada, al igual que en otras células, por aquaporinas, proteínas de membrana especializadas en el transporte de agua, la isoforma P4 está presente en los astrocitos, jugando un papel relevante en la formación y reabsorción del edema (Verkman, 2005), pero en las neuronas y sus prolongaciones son las isoformas 1, 9, 11 y 12 las que parece estar más representadas según localizaciones topográficas, hay que profundizar más en el conocimiento de su distribución y significado funcional. Los patrones de degeneración se suceden en un continuum después de la lesión del axón. La degeneración walleriana, que se inicia inmediatamente, se aprecia mejor a distancia de la lesión y tras semanas de producirse ésta.

El estudio de la progresión de las alteraciones axonales y mielínicas precoces en patología humana no es fácil debido al escaso número de casos que se pueden estudiar en fase aguda y subaguda. Tradicionalmente se describe que estos cambios se pueden observar entre 24 y 48 horas tras el traumatismo, si bien algunos autores los han encontrado a las 7 horas de la lesión (Cervós-Navarro & Lafuente, 1991). Con métodos más sensibles, como la inmunohistoquímica frente al péptido beta precursor de amiloide (β -APP), se pueden localizar a las 3 horas (Oehmichen et al, 1999). La intensidad de la afectación depende tal y como se ha comprobado experimentalmente de la magnitud, del tiempo y del eje de aceleración, con el aumento de fuerza mecánica, la aceleración que experimenta el cerebro causa un mayor deslizamiento. Al principio la tensión no es suficiente para ocasionar daño, después aparece una lesión leve, probablemente debida a cambios reversibles en la membrana y posteriormente al aumentar la tracción se desarrollan formas más severas con lesiones estructurales, llegando a la axotomía.

Esquemáticamente la cronología de los cambios histológicos sería más o menos:

- A partir de las 3 horas tras el TCE podemos detectar acúmulo focal de APP-beta
- A partir de las 7 h., dilataciones axonales con histología convencional (HE)
- A partir de las 24 h., los esferoides axonales también se ponen de manifiesto con impregnaciones argénticas y con inmunohistoquímica para APP-beta, neurofilamentos y ubiquitina (Fig. 2b y 2c).
- A partir de los 5 días, grupos de microglia en las regiones afectadas (Oehmichen et al, 1999)
- A partir de los 2 meses tras la lesión, degeneración Walleriana con pérdida de vainas de mielina y de fibras mielinizadas.

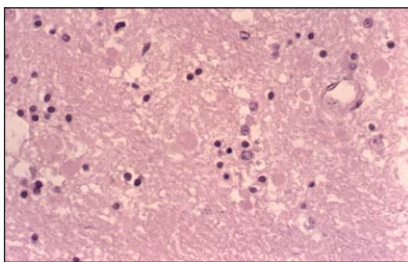


Figura 2a

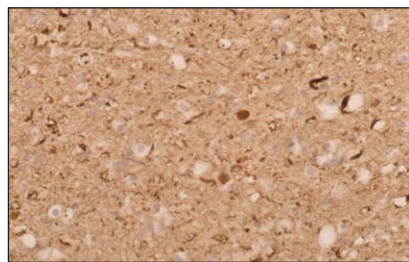


Figura 2b

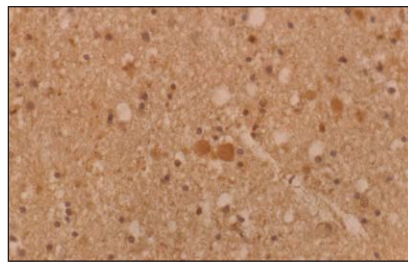


Figura 2c

Figura 2: Esferoides o bolas de retracción axonal en la sustancia blanca. Obsérvese que solo se aprecian en los axones que cursan en una dirección dada, lo que sugiere un origen traumático de la lesión. a) HE 75x (aumento original), b) detección por inmunohistoquímica mediante anticuerpo frente a Neurofilamento (68 KD) y c) mediante anticuerpos frente a ubiquitina 150x (aumento original).

Axotomía primaria:

Aunque la forma principal de reacción axonal lleve a la axotomía secundaria no se puede excluir la participación, sobre todo en los casos mas graves, de axotomías primarias.

En traumatismos severos puede haber axones que presenten una disrupción de su membrana citoplásmica a los pocos minutos del traumatismo lo que sugiere que fue rasgada primariamente en el momento de producirse el traumatismo. Estas alteraciones solo se aprecian en fibras finas o poco mielinizadas, fibras que quizá son más vulnerables al desgarro (Povlishock & Christman, 1995).

Axotomía secundaria:

La alteración del transporte axónico se produce por la desestructuración de los elementos que componen el citoesqueleto, bien primariamente o bien como consecuencia a los cambios en la permeabilidad de la membrana del axón (axolema).

La primera alteración del citoesqueleto la manifiesta la subunidad de 68 Kd de los neurofilamentos que a los 15 min del trauma pierde su alineamiento con el eje del axón (Povlishock et al,

1994). El transporte axónico se efectúa a través de los microtúbulos, entonces se barajan varias posibilidades: a) Que el trauma rompa la red de neurofilamentos que configura el citoesqueleto, b) Que las fuerzas de deslizamiento provoquen una alteración neuroquímica intraaxonal con las mismas consecuencias, o bien c) Que se altere el axolema conduciendo a una disregulación local iónica que cause igualmente el deterioro del transporte axonal. La hiperfosforilación de una de las proteínas asociadas a los microtubulos (tau) conduce, en procesos degenerativos, a la desestructuración de las vías de transporte axónico (formación de filamentos dobles helicoidales) interrumpiendo o dificultando así el flujo axónico. En los traumatismos la entrada masiva de Ca^{++} al interior del axón activa las proteasas que cuartejan los complejos formados produciendo una disolución del citoesqueleto que confiere el aspecto característico que se aprecia en la microscopía electrónica de acúmulo de organelas y material filamentoso.

Pettus et al (1994) comprueban que en las lesiones leves y moderadas se alteran los neurofilamentos sin constatare la afectación del axolema, mientras que en traumatismos más graves se obtienen evidencias de la alteración de este. En lesiones severas no se produce un desalineamiento de los neurofilamentos, sino que se compactan permaneciendo estables por unas horas antes de desalinearse. La patobiología de la axotomía secundaria presenta diferentes patrones patogénicos según la gravedad de la agresión. Los traumatismos leves actúan directamente sobre el citoesqueleto mientras que los más graves actúan sobre el axolema, que interactua con el citoesqueleto de forma que modifica la progresión de los cambios axonales.

La alteración del axolema conduce a la destrucción del citoesqueleto, pero en los casos severos no se encuentra la disolución del citoesqueleto sino su compactación, que retrasa los procesos de degradación. Esta compactación se debe a la pérdida de ramificaciones de los neurofilamentos que podría estar también mediada por la activación de proteasas calcio-dependientes. Povlishock & Christman (1995) han obtenido evidencias de la alteración en primera instancia de una proteína de 150 Kd específica de las ramificaciones de los neurofilamentos.

Graham y Gennarelli (1997) formulan este mecanismo como la formación de poros en la membrana celular producidos por el estiramiento del propio traumatismo. La bicapa lipídica de la membrana se separa transitoriamente de estructuras proteicas que la atraviesan y que son mucho más rígidas que ella, como son los receptores y canales.

Estos poros permiten el paso de moléculas de diverso tamaño entre ellas y el intercambio de iones. Los defectos de la membrana celular se reparan en pocos minutos bien por recuperación de la bicapa lipídica o por un proceso activo de generación de fosfolípidos de membrana (Fig. 3b).

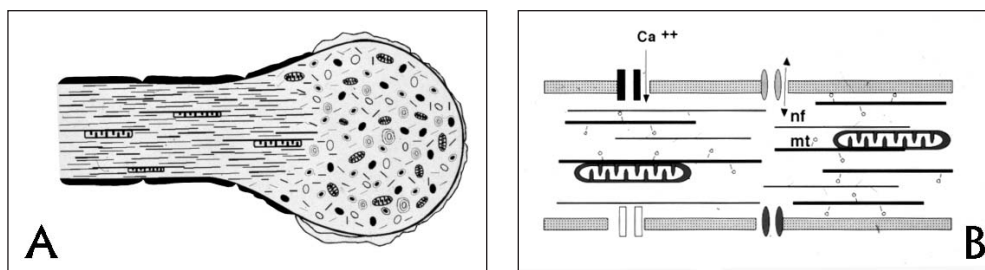


Figura 3: Gráfico que ilustra la hipótesis del daño axonal interno y la axotomía secundaria. a) Esferoide o bolas de retracción axonal, la completa alteración del citoesqueleto conduce a una interrupción del flujo axónico y a la axotomía secundaria. b) En ciertos traumatismos el estiramiento de los axones produce la formación temporal de poros en la membrana citoplásmica. mt.- microtúbulos con sus ramificaciones las proteínas asociadas a microtúbulos (MAP). nf.- neurofilamentos con sus ramificaciones las subunidades de 150 Kd. En las zonas próximas a los poros comienzan los cambios referidos en el texto en los componentes del citoesqueleto. (reproducida con permiso de Rev Neurol (Barc) 1998; 28 (150): 224-232).

Consecuencias de las lesiones axonales:

La lesión de los axones puede ser debida a la tracción sobre las fibras, a una lesión destructiva en el córtex cerebral o bien a fenómenos secundarios del propio trauma (isquemia, edema, etc.). Toda lesión destructiva conlleva una pérdida de eferencias axonales que secundariamente inducirá una pérdida de vainas de mielina (desmielinización) lo cual se pone de manifiesto histológicamente como palidez de la sustancia blanca. Dicha palidez disminuye a medida que nos alejamos de la lesión. El grado de desmielinización puede llegar a ser tan evidente que recuerde el cuadro que presentan las leucodistrofias.

Tras la axotomía física o funcional el segmento distal queda desconectado de su soma sufriendo una degeneración walleriana, con pérdida del segmento axonal distal y de su campo sináptico. Estos terminales degenerados se distinguen bien al microscopio electrónico a las 24 horas por su densidad aumentada y en 72 h desaparecen fagocitados por glía reactiva. Esta desafereciación contribuye a la morbilidad de los traumatismos, pero es difícil establecer un paralelismo, ya que no se corresponde la cantidad de tejido dañado, muy poco, con la sintomatología presentada. Quizá solo se detecta una pequeña parte de los axones afectados. Tomei et al (1993) refieren alteraciones electrofisiológicas en una gran cantidad de axones de los cuales solo una pequeña parte mostraban alteraciones morfológicas. Esto se comprobó con el modelo experimental de estiramiento del nervio óptico (Genarelli et al 1989 y 1993).

Analizando las implicaciones forense de las lesiones "talk and die", Kibayashi et al (2000) hacen algunas consideraciones sobre la importancia de la distribución topográfica del DAD para manifestar un cuadro determinado, su aspecto evolutivo para explicar el deterioro progresivo y como algunas discrepancias podrían ser debidas simplemente a la facilidad de identificar histológicamente estos cambios en una región anatómica determinada en base a la dirección que siguen las fibras nerviosas en ella.

Tradicionalmente la mejor técnica para observar la degeneración axonal era la impregnación argéntica sobre secciones en parafina. Pero las técnicas inmunohistoquímicas mediante anticuerpos frente a neurofilamentos, ubiquitina o β APP han simplificado y hecho más reproducibles los hallazgos. Uno de los antígenos que caracteriza los axones lesionados con gran precisión es la proteína precursora de la β -amiloide (β -APP). Solo es positiva en los axones lesionados de forma que nos indica de forma precoz el lugar de la agresión y del deterioro del transporte axonal (Gentleman et al, 1993; Sherriff et al, 1994a). En estudios paralelos entre NF-68 y β -APP se ve que la segunda es más específica de axones lesionados que NF-68 y además identifica el lugar del esferoide axonal (Sherriff et al, 1994b; Povlishock & Christman, 1995). Gultekin et al (1994) propugnan la tinción con hematoxilina-eosina como el método más sencillo, económico y fiable para poner de manifiesto estas degeneraciones. Morfológicamente se pueden ver dos tipos de lesiones, una con solución de continuidad del axón (axotomía) y otra sin solución de continuidad (daño axonal interno), ambos tipos se intentan reparar siendo más probable que se consiga en la que no tiene solución de continuidad. La naturaleza del daño axonal sin solución de continuidad es mal conocida, por ello son necesarias nuevas investigaciones sobre la microarquitectura y la dinámica del transporte axonal que nos permitan llegar a comprenderla.

CONCLUSIÓN:

La membrana citoplásmica es físicamente la envoltura que individualiza a cada célula y funcionalmente su interfase de comunicación con su microambiente. Por ello gran parte de los procesos vitales de la célula dependen de su integridad física y funcional. Tras un traumatismo craneal esta

estructura experimenta una serie de cambios, primarios y secundarios que inciden de forma muy importante en la gravedad del traumatismo y en su evolución. Las soluciones de continuidad a nivel del axolema están en la base estructural del daño axonal difuso. □

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.- Adams JH, Graham DI, Jennet B. The structural basis of moderate disability after traumatic brain damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 521-524.
- 2.- Adams JH. Brain damage in fatal non-missile head injury in man. En: *Handbook of Clinical Neurology: Head Injury*. Vinken PJ, Bruyn GW y Klawans HL (eds) y Braakman R (coed.) Elsevier New York 1990; vol 13 (57): 43-63.
- 3.- Black M, Graham DI. Sudden unexplained death in adults caused by intracranial pathology. *J Clin Pathol* 2002; 55: 44-50.
- 4.- Cervós-Navarro J, Lafuente JV. Traumatic brain injury: morphological changes *J Neurol Sci* 1991; 103: 3-14.
- 5.- Cracco RQ, Cracco JB, Maccabee PJ, Schiff JA. Spinal cord electrical transmission after injury. En: *Central Nervous System Trauma Status Report*. DP Becker and JT Povlishock (eds), Bethesda, Maryland 1985; vol 31: 331-339.
- 6.- Ellison D, Love S. Head and spinal injury. En: *Neuropathology, a referent text of CNS pathology*. Mosby Edinburgh 2004; pp 241-267.
- 7.- Geddes JF, Hackshaw AK, Vowles GH et al. Neuropathology of inflicted head injury in children. I. Pattern of brain damage. *Brain* 2001; 124: 1220-1298.
- 8.- Geddes JF, Vowles GH, Beer TW, Ellison DW. The diagnosis of diffuse axonal injury: implications for forensic practice. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1997; 23(4):339-47.
- 9.- Geddes JF, Whitwell HL, Graham DI. Traumatic axonal injury: practical issues for diagnosis in medico-legal cases. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000; 26: 105-116.
- 10.- Gennarelli TA, Thibault LE, Tipperman R et al. Axonal injury in the optic nerve: a model simulating diffuse axonal injury in the brain. *J Neurosurg* 1989; 71: 244-253.
- 11.- Gennarelli TA, Tipperman R, Maxwell WL et al. Traumatic damage to the nodal axolemma: an early, secondary injury. *Acta Neurochirurg* 1993; 57: 49-52.
- 12.- Gennarelli TA. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma* 1994; 11: 357-68.
- 13.- Gentleman SM, Nash MJ, Sweeting CJ et al. β amyloid precursor protein (BAPP) as a marker for axonal injury after head injury. *Neurosci Lett* 1993; 160: 139-144.
- 14.- Graham DI, Adams JH, Doyle D et al. Quantification of primary and secondary lesions in severe head injury. *Acta Neurochirurg* 1993; 57: 41-48.
- 15.- Graham DI, Gennarelli TA. Trauma. En: *Greenfield's Neuropathology* Graham DI, Lantos P (eds) Arnolds London 1997; pp197-262.
- 16.- Gultekin SH, Smith TW. Diffuse axonal injury in craniocerebral trauma: a comparative histologic and immunohistochemical study. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118: 168-171.
- 17.- Jennet B, Teasdale G. *Diagnóstico y tratamiento de los traumatismos craneo-encefálicos*. Barcelona Salvat 1986.
- 18.- Joyce JN, Murray A. Distribution of D1 and D2 like dopamine receptors in human brain. En *Dopamine receptors and transporters*. HB Niznick (ed) Marcel Decker New York 1994.
- 19.- Kaur B, Ratty GN, Timperley WR. The possible role of hypoxia in the formation of axonal bulbs. *J Clin Pathol* 1999; 52: 203-209.
- 20.- Kibayashi K, Ngwalali PM, Hamada K et al. Discrepancy of clinical symptoms and prognosis of a patient - forensic significance of "talk and die" head injury. *Legal Med* 2000; 2: 175-180.
- 21.- Kобрine AL. The neuronal theory of experimental traumatic spinal cord dysfunction. *Surg Neurol* 1975; 3: 261-264.
- 22.- Lafuente JV, Zarranz JJ. Biopatología de los traumatismos craneoencefálicos. Modelos experimentales. *Rev Neurol (Barc)* 1998; 28 (150): 224-232.
- 23.- Lafuente JV. Involvement and consequences of BBB permeability after minimal injury in rat brain cerebral cortex. In *Blood Spinal Cord and Brain Barriers in Health and Diseases*. HS Sharma and J Westman (ed.), Elsevier Amsterdam 2004; pp 533-545.
- 24.- Oehmichen M, Meissner C, Schmidt V et al. Axonal injury- a diagnostic tool in forensic neuropathology? A review. *Forensic Sci Int* 1998; 95: 67-83.
- 25.- Oehmichen M, Theuerkauf I, Meissner C. Is traumatic axonal injury (AI) associated with an early microglial activation? Application of a double-labeling technique for simultaneous detection of microglia and AI. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1999; 97(5):491-4.
- 26.- Pettus EH, Christman CW, Giebel ML, et al. Traumatically induced altered membrane permeability: its relationship to traumatically induced reactive axonal change. *J Neurotrauma*. 1994; 11: 507-522.
- 27.- Pittella JE, Gusmao SN. Diffuse vascular injury in fatal road traffic accident victims: its relationship to diffuse axonal injury. *J Forensic Sci* 2003; 48 (3): 626-630.
- 28.- Povlishock JT, Christman CW. The pathobiology of traumatically induced axonal injury in animals and humans: a review of current thoughts. *J Neurotrauma* 1995; 12: 555-564.
- 29.- Povlishock JT, Hayes RL, Michel ME et al. Workshop on animal models of traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 1994; 11: 723-732.
- 30.- Sherriff FE, Bridges LR, Gentleman SM et al. Markers of axonal injury in post mortem human brain. *Acta Neuropathol* 1994; 88: 433-439.

- 31.- Sherriff FE, Bridges LR, Sivaloganathan S. Early detection of axonal injury after human head trauma using immunocytochemistry for β -amiloid precursor protein. *Acta Neuropathol* 1994; 87: 55-62.
- 32.- Tomei G, Spagnoli D, Villani R, et al. An experimental study of the evolution of focal axonal injury. En: *Recent advances in neurotraumatology* N. Nakamura, T. Hashimoto, M. Yasue (eds) Tokyo Springer-Verlag 1993; pp 232-235.
- 33.- Verkman AS. More than just water channel: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 2005; 116: 3225-3232.
- 34.- Wilkinson AE, Bridges LR, Sivaloganathan S et al. Correlation of survival time with size of axonal swelling in diffuse axonal injury. *Acta Neuropathol* 1999; 98(2): 197-202.