



## Lesiones precoces en la enfermedad de Alzheimer

Juan C. Troncoso,\* Claudia H. Kawas,\*\* Carlos A. Pardo,\*\*\* Francisco Aguilar Rebolledo\*\*\*\*

- \* Alzheimer's Research Center, Laboratorio de Neuropatología, Departamento de Patología.
- \*\* Departamento de Neurología y Neurociencias. Hopkins University, School of Medicine, Baltimore MD, USA.
- \*\*\* Departamento de Neurociencias Johns Hopkins University, School of Medicine, Baltimore MD, USA.
- \*\*\*\* Neurólogo Investigador Clínico, Centro Integral de Medicina Avanzada CIMA, Xalapa, Veracruz, México.

Solicitud de sobretiros:  
Clínica Cima A.C.  
Domingo Alvarado Núm. 18  
Colonia Unidad Veracruzana  
C.P. 91030  
Teléfono 01 (228) 8177668  
Web:  
www.plasticidadcerebral.com  
E-mail:  
fran\_aguilar\_invest@yahoo.com.mx  
Xalapa, Veracruz, México

*Plast & Rest Neurol*  
2006;5 (2): 129-135

### RESUMEN

Este artículo reporta los estudios neuropatológicos de una mujer de 74 años con enfermedad de Alzheimer (EA) y su hija de 47 años sin demencia. El cerebro de la madre mostró desarrollo de los cambios neuropatológicos completos para EA. Por lo contrario, el cerebro de la hija reveló solamente depósitos de amiloide perineuronales difusos en la corteza cerebral y anormalidades importantes en el sistema lisosomal-endosomal, sin cambios neurofibrilares, microgliales o gliales.

Estas observaciones sugieren que los depósitos de amiloide y los cambios lisosomales-endosomales son eventos tempranos en la EA de inicio tardío y que ellos pueden preceder el inicio clínico de la demencia por varias décadas. Estos nuevos hallazgos aportan información valiosa en el diagnóstico en términos del mejor conocimiento de la fisiopatología.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de Alzheimer, cambios neuropatológicos, hallazgos preclínicos, eventos tempranos.

### ABSTRACT

*This paper report on the neuropathological examinations studies of a 74 year-old woman with illness of Alzheimer's (AD) and of her 47 year-old non-demented daughter. The mother's brain showed fully developed pathological changes of AD. By contrast, the brain of daughter's revealed only perineural depositions of diffuse amyloid in cerebral cortex and striking abnormalities of the endosomal-lisosomal system, without neurofibrillary, glial, or microglial changes.*

*These observations suggest that the amyloid depositions and the endosomal-lisosomal changes are early events in the late onset AD and that they may precede the onset of dementia by several decades.*

*These findings give a newly information about diagnostic value in terms of physiopathology.*

**KEYWORDS:** Alzheimer's disease, neuropathological changes, preclinical findings, early events.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) ha sido un fértil campo de investigación durante las últimas décadas y los resultados de estas investigaciones son promisorios. Estudios genéticos han identificado mutaciones en tres genes (APP,<sup>(1-6)</sup> PS1,<sup>(7-10)</sup> y t PS2<sup>(11-13)</sup>) que causan la mayoría de las formas familiares de la enfermedad, y varios polimorfismos (apolipoproteína-E (APOE-4),<sup>(6,14)</sup> alfa-2 macroglobulina,<sup>(15)</sup> y el LRPI<sup>(16)</sup> que constituyen factores de riesgo para la forma esporádica de EA. Investigaciones de los mecanismos celulares y moleculares de la enfermedad han revelado nuevos conceptos sobre el origen del amiloide cerebral (A $\beta$ ), la

proteína que forma el germen/núcleo/quid de las placas seniles (SP), y el metabolismo de su precursor (APP), así como de la incorporación de la proteína tau en los filamentos patológicos (PHF) que conforman los ovillos neurofibrilares (NFT) característicos de la enfermedad. Además, el concepto de que mecanismos de inflamación o reacción tisular son importantes en la fisiopatología de la enfermedad está ganando aceptación y los resultados de las primeras pruebas terapéuticas con antiinflamatorios han sido auspiciosos. A pesar de estos avances, la neuropatología de EA sigue siendo definida en forma estática y en términos de placas seniles y ovillos neurofibrilares, los mismos elementos diagnósticos identificados por Alois Alzheimer (Figura 1)



Figura 1. En 1907 Alois Alzheimer, describió por primera vez los hallazgos neuropatológicos de la enfermedad, que en la actualidad lleva su nombre.

en 1907,<sup>(17)</sup> aunque la visión contemporánea también incluye el daño y degeneración de sinapsis y neuronas.

Recientes observaciones en nuestro laboratorio en Johns Hopkins y otros, sugieren que las lesiones patológicas en AD son de naturaleza dinámica y pueden preceder las manifestaciones clínicas por varias décadas. Estas observaciones son importantes pues nos hacen vislumbrar la posibilidad de tratar la enfermedad en forma muy precoz, y a la vez nos desafían a descubrir métodos para diagnosticar AD en una etapa preclínica. En este capítulo presentamos una revisión sobre la neuropatología de AD con énfasis en las lesiones precoces de la enfermedad y sus implicaciones fisiopatológicas.

### DESCRIPCIÓN ORIGINAL DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La paciente original de Alzheimer, Auguste D., era una mujer de 51 años que comenzó su cuadro clínico con celos de su esposo seguido de un rápido deterioro cognitivo y de la conducta que hizo necesario internarla.<sup>(18)</sup> Los principales hallazgos neuropatológicos (Figura 2), descritos por Alois Alzheimer y Perusini fueron atrofia del cerebro y la corteza cerebral, placas seniles (argirofílicas), arañas neurofibrilares, y pérdida de neuronas de la corteza cerebral.

### DEGENERACIÓN NEUROFIBRILAR INMUNOHISTOQUÍMICA

La degeneración neurofibrilar se caracteriza por una acumulación de fibrillas en el citoplasma de las neuronas, que se extiende en forma de haces por la dendrita apical en las

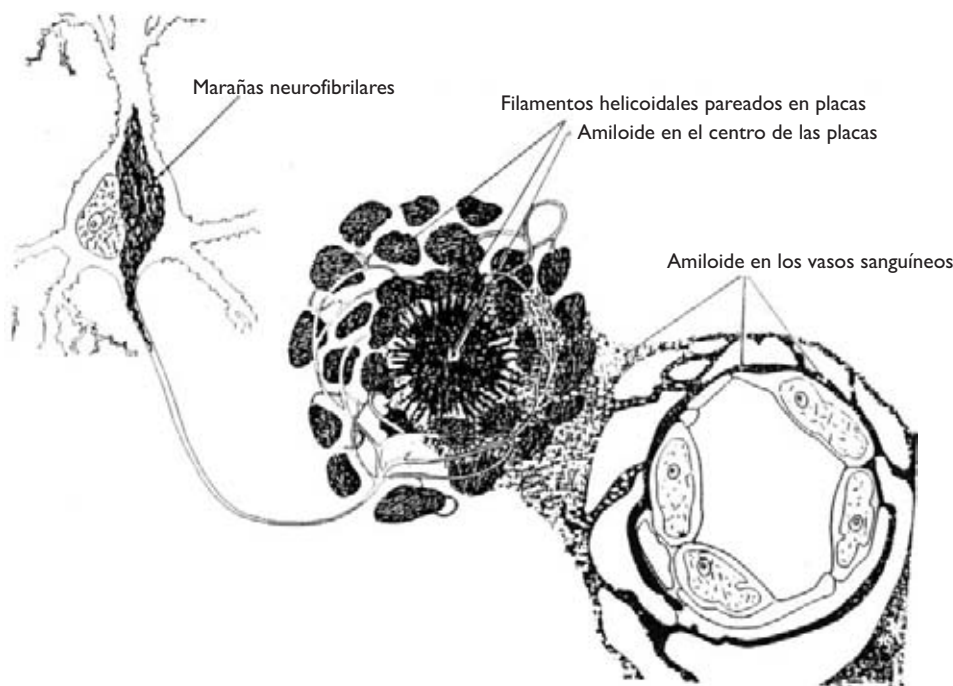


Figura 2. Diagrama esquemático de la relación hipotética entre marañas neurofibrilares, placas neuríticas y amiloide. Además de acúmulo de la amiloide dentro de los vasos sanguíneos con daño a la pared vascular y formación de filamentos helicoidales pareados.

neuronas piramidales y en forma de ovillo en las neuronas multipolares, lo que da lugar a la formación de las llamadas madejas u ovillos neurofibrilares (neurofibrillary tangles) (véase el esquema de la Figura 2). Ésta puede ser visible en tinciones de hematoxilina y eosina en grandes neuronas piramidales del hipocampo, corteza entorrinal y parahipocampal o en los núcleos del tallo cerebral, y se tiñe perfectamente con técnicas específicas de plata (de ahí el término de fibrillas argirófilas) y también con anticuerpos específicos de distintas proteínas normales y anormales del citoesqueleto.<sup>(18,19)</sup> En el examen con microscopía electrónica se observan dos tipos de fibrillas anormales: a) unas fibrillas están formadas por pares de filamentos de 8 a 10 nm de diámetro plegados helicoidalmente con un periodo entre las zonas estrechas de 75 a 80 nm, que producen regiones gruesas de 18 a 22 nm y regiones delgadas de 8 a 12 nm; b) otras fibrillas están constituidas por filamentos rectos de 10 a 20 nm de diámetro. Ambos tipos pueden encontrarse en una misma neurona.

La composición de la degeneración neurofibrilar es compleja (Figuras 3 A, B, C, D). Se han encontrado proteínas *tau* altamente fosforiladas, proteína Alz-50, neurofilamentos fosforilados de peso molecular alto y medio, proteínas asociadas a microtúbulos, péptido A4 (componente amiloide), proteínas exclusivas de la degeneración neurofibrilar, vimentina, actina y ubiquitina.<sup>(19-21)</sup>

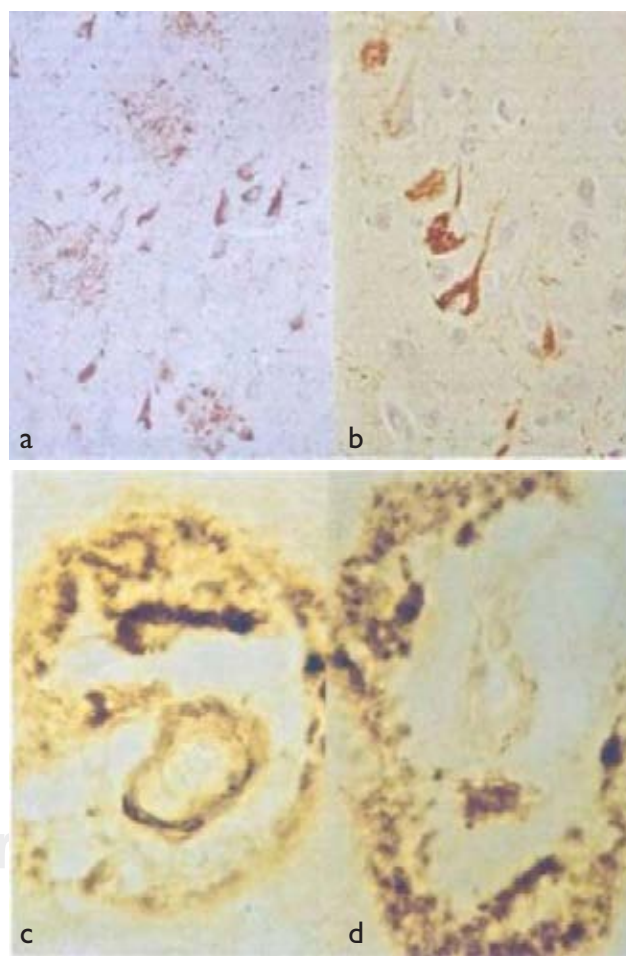
Las proteínas *tau* son proteínas de 50 a 70 kDa de peso molecular, asociadas a microtúbulos y que forman a modo de puentes que cruzan los microtúbulos y estabilizan la tubulina. En la EA, las proteínas *tau* están altamente fosforiladas, son insolubles y difícilmente degradables. Por este motivo, los complejos formados por proteínas *tau* anormales y otras proteínas del citoesqueleto no se degradan por proteólisis y se acumulan en forma de degeneración neurofibrilar. Acumulaciones de proteínas *tau* existen en otras enfermedades neurodegenerativas humanas, como la enfermedad de Pick, la parálisis supranuclear progresiva, la degeneración corticobasal o los síndromes ligados al cromosoma 17. La localización y distribución, así como la asociación con otras proteínas del citoesqueleto difiere, sin embargo, de la EA.

Algunos anticuerpos frente a proteínas *tau* establecen reacciones cruzadas con neurofilamentos fosforilados. Sin embargo, el hecho de que depósitos inmunorreactivos para *tau* no presenten inmunorreactividad para epítopos de neurofilamentos fosforilados confirma el depósito de ambos tipos de proteínas anormales y no un mero reconocimiento cruzado de un solo elemento anómalo. Existen también anticuerpos que reconocen lugares diferentes de fosforilación de *tau*, lo que permite conocer diferentes lesiones bioquímicas de la fosforilación de *tau* en la EA. En la EA, se ha descrito expresión de proteína Alz-50. Esta proteína se expresa también en algunas subpoblaciones neuronales durante el desarrollo. El significado de la proteína Alz-50 es todavía oscuro, pero parece reconocer una forma fosforilada de proteína *tau* -I30-.

Las neuronas con degeneración neurofibrilar se tiñen con anticuerpos frente a ubiquitina. La ubiquitina es un péptido que se une normalmente a las proteínas para iniciar su degradación proteolítica. La dificultad de degradación de las proteínas anormales en la degeneración neurofibrilar explica la incorporación excesiva de ubiquitina y la anormal inmunorreactividad para este péptido, cuya acumulación es, probablemente, un hecho secundario en la EA. La presencia de  $\beta A4$ , por el contrario, es un hecho primario asociado a la degeneración neurofibrilar en la EA.

La permanencia de acumulaciones de fibrillas anómalas en el neurópilo, una vez muertas las neuronas, da lugar a la formación de las llamadas madejas fantasma (ghost tangles) (Figuras 3 A, B, C, D).

Estos cambios patológicos son característicos de las etapas avanzadas de la enfermedad y hasta hoy día constituyen los pilares del diagnóstico patológico de AD.<sup>(19-21)</sup> Las imágenes de cámara lucida de Perusini<sup>(18)</sup> nos demuestran la complejidad celular de las placas seniles, la presencia de



Figuras 3 A, B, C, D. Examen microscópico de la enfermedad de Alzheimer. **A** placas seniles en neuronas con degeneración neurofibrilar. **B** acumulación de proteína *tau* fosforilada. **C** angiopatía amiloide en las paredes de un vaso sanguíneo. **D** inmunohistoquímica para amiloide  $\beta A4$ .



astrocitos y microglia, el núcleo de amiloide y la degeneración de neuritas. Investigaciones ulteriores han refinado nuestro entendimiento de la patología de AD, incluyendo la descripción de daño sináptico,<sup>(22,23)</sup> lesiones oxidativas,<sup>(24)</sup> y procesos inflamatorios.<sup>(25-28)</sup> En suma, tenemos un cuadro bastante detallado de los cambios patológicos presentes en etapas avanzadas o terminales de AD. Sin embargo, aparte de su utilidad diagnóstica, ¿cuál es el valor de esta información en términos de la fisiopatología de la enfermedad?

### VALOR DIAGNÓSTICO ENTÉRMINOS DE SU FISIOPATOLOGÍA

Su valor es bastante limitado pues lo que tenemos es una imagen estática temporal de los eventos patológicos que no nos permite establecer una secuencia causal o temporal. Por este motivo nuestro laboratorio se embarcó hace quince años en un proyecto de investigación clínico-patológico en pacientes en etapas precoces de demencia y también en ancianos con pleno uso de sus facultades mentales. No tardamos mucho en darnos cuenta, al igual que otros investigadores,<sup>(29)</sup> que individuos con deterioro cognitivo moderado, e.g. puntaje en Minimental 25-20 (de un máximo de 30 puntos), ya tienen un cuadro patológico avanzado, vale decir con placas seniles de tipo neurítico y ovillos neurofibrilares.

Al mismo tiempo, descubrimos un grupo de cerebros con abundantes placas seniles neuríticas en la neocorte-

za, pero sin ovillos neurofibrilares. Algunos de estos cerebros eran de individuos con exámenes cognitivo y neurológico normales durante el último año de vida, pero otros correspondían a pacientes en etapas iniciales de demencia.<sup>(30)</sup> Estas observaciones establecieron que no es necesario tener ovillos neurofibrilares en la neocorteza para desarrollar demencia y que, a nuestro juicio, ovillos neurofibrilares son alteraciones muy tardías en la cascada patológica de AD.

Sin embargo, estos mismos hallazgos nos confrontaron con la pregunta de por qué, teniendo el mismo tipo y magnitud de cambios patológicos, algunos individuos desarrollaban demencia y otros no. Nuestros estudios indicaron que en ambos grupos las placas seniles tenían amiloide, degeneración de neuritas, y astrocitos reactivos en la periferia de la placa. La única diferencia importante entre estos dos grupos es la activación microglial, detectada con inmunorreactividad con el anticuerpo HLA-DR en los individuos dementes. Esta observación implica que la reacción astrocítica en placas seniles precede la activación de la microglia y que esta activación tiene un rol importante en el desarrollo de demencia en AD. Este concepto tiene una buena fundamentación biológica ya que la microglia activada produce citoquinas y radicales libres que son neurotóxicos<sup>(31)</sup> y además explicaría por qué el uso crónico de antiinflamatorios puede reducir el riesgo y la progresión de AD.<sup>(32-34)</sup>

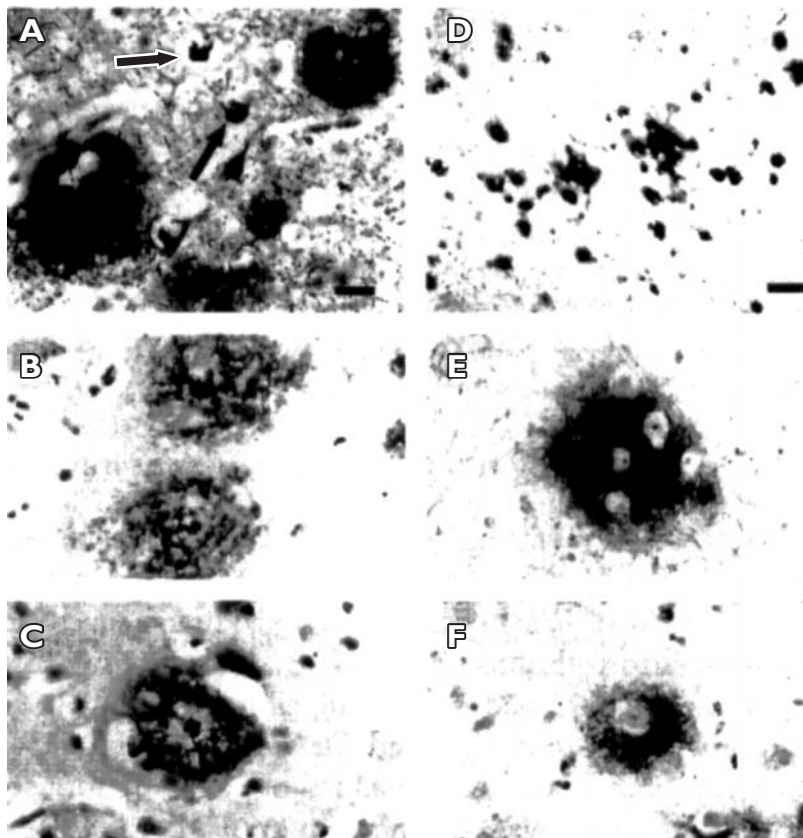


Figura 3. Depósitos de  $A\beta$ , placas seniles y ovillos neurofibrilares en las etapas precoces y tardías de la enfermedad de Alzheimer. Cortes histológicas corresponden a la circunvolución temporal media del sujeto 1 (madre, A-C) y sujeto 2 (hija, D-F). La tinción argéntica de Hirano identifica placas seniles y ovillos neurofibrilares (flechas). Placa senil (A) revela inmunorreactividad con anticuerpo para  $A\beta_{42}$  (B) y  $A\beta_{40}$  (C). Tinción argéntica que demuestra múltiples depósitos difusos de  $A\beta$  en la neuropila (D) y alrededor de cuerpos neuronales (E). Neurona cortical rodeada por inmunorreactividad al anticuerpo para  $A\beta_{42}$  (F). Escala A (igual para B, C, E, y F) = 85  $\mu\text{m}$ ; escala D = 170  $\mu\text{m}$ .

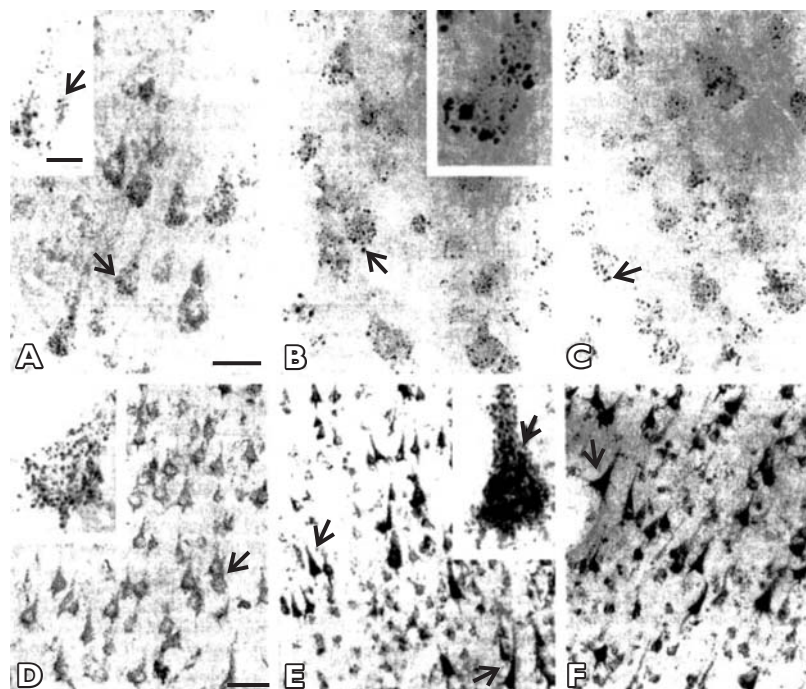


Figura 4. Alteraciones de los compartimentos de endosomas y lisosomas en neuronas corticales ocurren en las etapas precoces de la enfermedad de Alzheimer. En la corteza frontal de un individuo normal (A y recuadro), el anticuerpo anti-rab 5 identifica un grupo de organelos esféricos y pequeños (flecha), adosados a la membrana celular. En un claro contraste, los compartimentos endosómicos en neuronas piramidales corticales del sujeto 1 (madre) (B y recuadro) y del sujeto 2 (hija) (C) aparecen hipertroficados. El anticuerpo para catepsina (D) demostró un aumento en la densidad y número de lisosomas (flechas) en neuronas corticales de ambos sujetos, madre (E y recuadro) e hija (F), comparados con el control (D y recuadro). Escala para paneles A-C = 5  $\mu$ m; para recuadros A, B, D, y E = 2  $\mu$ m; para los paneles D-F = 10  $\mu$ m.

## PACIENTES Y EXAMEN CLÍNICO

La oportunidad de examinar los cerebros de una de nuestras pacientes con AD y de su hija, las cuales murieron simultáneamente, nos ha brindado una visión única de las etapas preclínicas de AD. La madre tenía 74 años de edad, una historia de cinco años de demencia progresiva, con un puntaje de 12 en el Minimental (de un máximo de 30 puntos), y era ApoE 4/4. La hija, de 47 años, era normal, trabajaba como enfermera y también cuidaba a su madre.

## NEUROPATOLOGÍA

El cuadro neuropatológico de la madre era el típico de AD con placas neuríticas y arañas neurofibrilares en la corteza cerebral. En tinciones de plata, el cerebro de la hija mostró gran número de depósitos de amiloide difuso, en especial alrededor de neuronas que aparecían morfológicamente normales. El amiloide reaccionó con anticuerpos para AB, pero era negativo con tioflavina y Congo Red, indicando que no había formación de fibrillas de amiloide. Aún más, los depósitos de amiloide no estaban asociados a reacciones astrocíticas o de microglia (Figura 3).

Investigaciones ulteriores revelaron que tanto las neuronas de la madre como de la hija tenían una gran expansión de lisosomas y endosomas, afirmando la hipótesis de que estos compartimentos celulares son importantes en el metabolismo del APP y que la generación de A $\beta$  es, al menos en parte, un proceso intracelular<sup>(35)</sup> (Figura 4).

## DISCUSIÓN

Pacientes con el síndrome de Down presentan lesiones de AD precozmente en la tercera y cuarta décadas.<sup>(36,37)</sup> Nuestras observaciones preliminares de la neuropatología en casos de síndrome de Down menores de 35 años indican qué depósitos extracelulares de amiloide aparecen incluso antes de los 20 años, que las placas neuríticas aparecen después de los 20 años, y que los NFT son las lesiones más tardías en aparecer. Sin embargo, el hallazgo más sorprendente en este estudio fue la presencia de amiloide en el citoplasma neuronal en el cerebro de infantes. Investigaciones para esclarecer la localización del amiloide intracelular en estos casos están en progreso.

En conjunto, nuestras observaciones sugieren que la demencia de AD y la patología clásica que la acompaña es la culminación de un proceso crónico que cursa por muchas décadas.

## REFERENCIAS

1. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the  $\beta$ -amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991;353:844-846.
2. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor

- protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature* 1991;349:704-6.
3. Naruse S, Igarashi S, Kobayashi H, et al. Mis-sense mutation Val->Ile in exon 17 of amyloid precursor protein gene in Japanese familial Alzheimer's disease. *Lancet* 1991;337:978-9.
  4. Hendricks L, van Duijn CM, Cras P, et al. Presenile dementia and cerebral hemorrhage linked to a mutation at codon 692 of the  $\beta$ -amyloid precursor protein gene. *Nature Genetics* 1992;1:218-21.
  5. Mullan M, Crawford F, Axelman K, Houlden, Lillius L, Winblad B, Lannfelt L. A pathogenic mutation for probable Alzheimer's disease in the APP gene at the N-terminus of  $\beta$ -amyloid. *Nature Genetics* 1992;1:345-7.
  6. Corder EH, Saunders, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein-E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 1993;261:921-3.
  7. St George-Hyslop PH, Haines P, Rogaev E, et al. Genetic evidence for a novel familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Nature Genetics* 1992;2:330-4.
  8. Alzheimer's Disease Collaborative Group. The structure of the presenilin 1 (S182) gene and identification of six novel mutations in early onset AD families. *Nature Genetics* 1995;11:219-22.
  9. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature* 1995;375:754-60.
  10. Wasco W, Pettingell WP, Jondro PD, et al. Familial Alzheimer's chromosome 14 mutations. *Nature Med* 1995;1:848.
  11. Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 1995;269:973-7.
  12. Levy-Lahad E, Wijsman EM, Nemens E, et al. A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 1995;269:970-3.
  13. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature* 1995;376:775-8.
  14. Roses AD. Apolipoprotein E affects the rate of Alzheimer disease expression:  $\beta$ -amyloid burden is a secondary consequence dependent on APOE genotype and duration of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994;53:429-37.
  15. Blacker D, Wilcox MA, Laird NM, et al. Alpha-2-macroglobulin is associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics* vol. 1998. (In Press)
  16. Kang DE, Saitoh T, Chen X, et al. Genetic association of the low-density lipoprotein receptor-related protein gene (LRP), an apolipoprotein E receptor, with late-onset Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;49:56-61.
  17. Von Koch CS, Roskams AJ, Ronnett GV, et al. Analysis of mice with targeted APLP2 and APLP2/APP alleles. *Soc Neurosci Abstr* 1995;21:259. (Abstract).
  18. Alzheimer A, Perusini G. Alzheimer's first case rediscovered. Padova: Liviana Press, 1989.
  19. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991;41:479-86.
  20. a.R.I.W.G.o.D.C.f.t.N.A.o.A.d. The National Institute on Aging, Consensus recommendations for the post mortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997;18:S1-S2.
  21. Markesbery WR. The diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Pathol Lab Med* 1993;117:129-31.
  22. DeKosky ST, Scheff SW. Synapse loss in frontal cortex biopsies in Alzheimer's disease: correlation with cognitive severity. *Ann Neurol* 1990;27:457-63.
  23. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-80.
  24. McIntosh LJ, Trush MA, Troncoso JC. Increased susceptibility of Alzheimer's disease temporal cortex to oxygen free radical-mediated processes. *Free Radic Biol Med* 1997;23:183-90.
  25. McGeer PL, Akiyama H, Itagaki S, McGeer EG. Activation of the classical complement pathway in brain tissue of Alzheimer patients. *Neurosci Lett* 1989;107:341-6.
  26. Eikelenboom P, Stam FC. Immunoglobulins and complement factors in senile plaques. An immunoperoxidase study. *Acta Neuropathol (Berl)* 1982;57:239-42.
  27. Rogers J, Cooper NR, Webster S, et al. Complement activation by  $\beta$ -amyloid in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:10016-20.
  28. Pasinetti GM. Inflammatory mechanisms in neurodegeneration and Alzheimer's disease: The role of the complement system. *Neurobiol Aging* 1996;17:707-16.
  29. Morris JC, McKeel DW Jr., Storandt M, et al. Very mild Alzheimer's disease: informant-based clinical, psychometric, and pathologic distinction from normal aging. *Neurology* 1991;41:469-78.
  30. Troncoso JC, Martin LJ, Dal Forno G, Kawas CH. Neuropathology in controls and demented subjects from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging* 1996;17:365-71.
  31. Kreutzberg GW. Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci* 1996;19:312-8.
  32. Breitner JC, Gau BA, Welsh KA, Plassman BL, McDonald WM, Helms MJ, Anthony JC. Inverse association of anti-inflammatory treatments and Alzheimer's disease: initial results of a co-twin control study. *Neurology* 1994;44:227-32.
  33. Stewart WF, Kawas C, Corrada M, Metter EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997;48:626-32.
  34. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al. Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology* 1993;43:1609-11.

35. Troncoso JC, Cataldo AM, Nixon RA, et al. *Neuropathology of preclinical and clinical late-onset familial Alzheimer's disease*. *Ann Neurol* 1998;43:673-6.
36. Burger PC, Vogel FS. *The development of the pathologic changes of Alzheimer's disease and senile dementia in patients with Down's syndrome*. *Am J Pathol* 1973;73:457-76.
37. Cork LC. *Neuropathology of Down syndrome and Alzheimer disease*. *Am J Med Genet* 1990;7Suppl:282-6.