

Patologia degenerativa SNC

Patologia degenerativa SNC

- Malalties neurodegeneratives
- Malalties per prions
- Malalties desmielinitzants

Malalties neurodegeneratives

- Malalties de la substància grisa amb pèrdua neuronal progressiva i selectiva.
- Amb canvis secundaris en la substància blanca.
- Presència d'agregats proteics variables (pseudoinclusions).
- Les manifestacions clíniques depenen de la distribució de les lesions.

Malalties neurodegeneratives

Tabla 28-3 Características de las principales enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad	Patrón clínico	Inclusiones	Causas genéticas
Enfermedad de Alzheimer (EA)	Demencia	A β (placas)	APP, PS1, PS2
Degeneración del lóbulo frontotemporal (DLFT)			Tau TDP-43, progranulina, C9orf72 FUS
Enfermedad de Parkinson (EP)			α -sinucleína LRRK2
Parálisis supranuclear progresiva (PSP)			Tau
Degeneración corticobasal (DCB)			
Atrofia multisistémica (AMS)			
Enfermedad de Huntington (EH)			HTT (proteína)
Ataxias espinocerebelosas (AEC 1, 2, 3, 6, 7, 8, 10, 15, 16, 17, y ADRPL)			Múltiples <i>loci</i> (proteínas)
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)			SOD1 TDP-43, C9orf72 FUS
Atrofia muscular espinal bulbar (AMEB)	Debilidad de neurona motora inferior, disminución de los andrógenos	Receptor de andrógenos (que contiene poliglutaminas)	Receptor de andrógenos

Protein	Diseases with Inclusions
A β	Alzheimer disease
Tau	Alzheimer disease Frontotemporal lobar degeneration Parkinson disease (with <i>LRRK2</i> mutations) Progressive supranuclear palsy Corticobasal degeneration
TDP-43	Frontotemporal lobar degeneration Amyotrophic lateral sclerosis
FUS	Frontotemporal lobar degeneration Amyotrophic lateral sclerosis
α -synuclein	Parkinson disease Multiple system atrophy
Polyglutamine aggregates (distinct proteins per disease)	Huntington disease Some forms of spinocerebellar ataxia Spinal bulbar muscular atrophy

Malaltia d'Alzheimer

Malaltia d'Alzheimer

- La causa més freqüent de demència en ancians.
- Generalment esporàdic (5%-10% familiar).
- Síntomes >50 anys (1% als 60-64 anys i 40% als 85-89 anys).

Malaltia d'Alzheimer

- Atròfia cortical + hidrocefàlia (*ex vacuam*).
- MICRO (↑hipocamp, amígdala):
 - **Plaques neurítiques.**
 - **Cabdells neurofibril·lars.**
 - Angiopatia amiloide.
 - Altres característiques:
 - Degeneració granulovacuolar.
 - Cossos d'Hirano (actina).

Malaltia d'Alzheimer



Malaltia d'Alzheimer



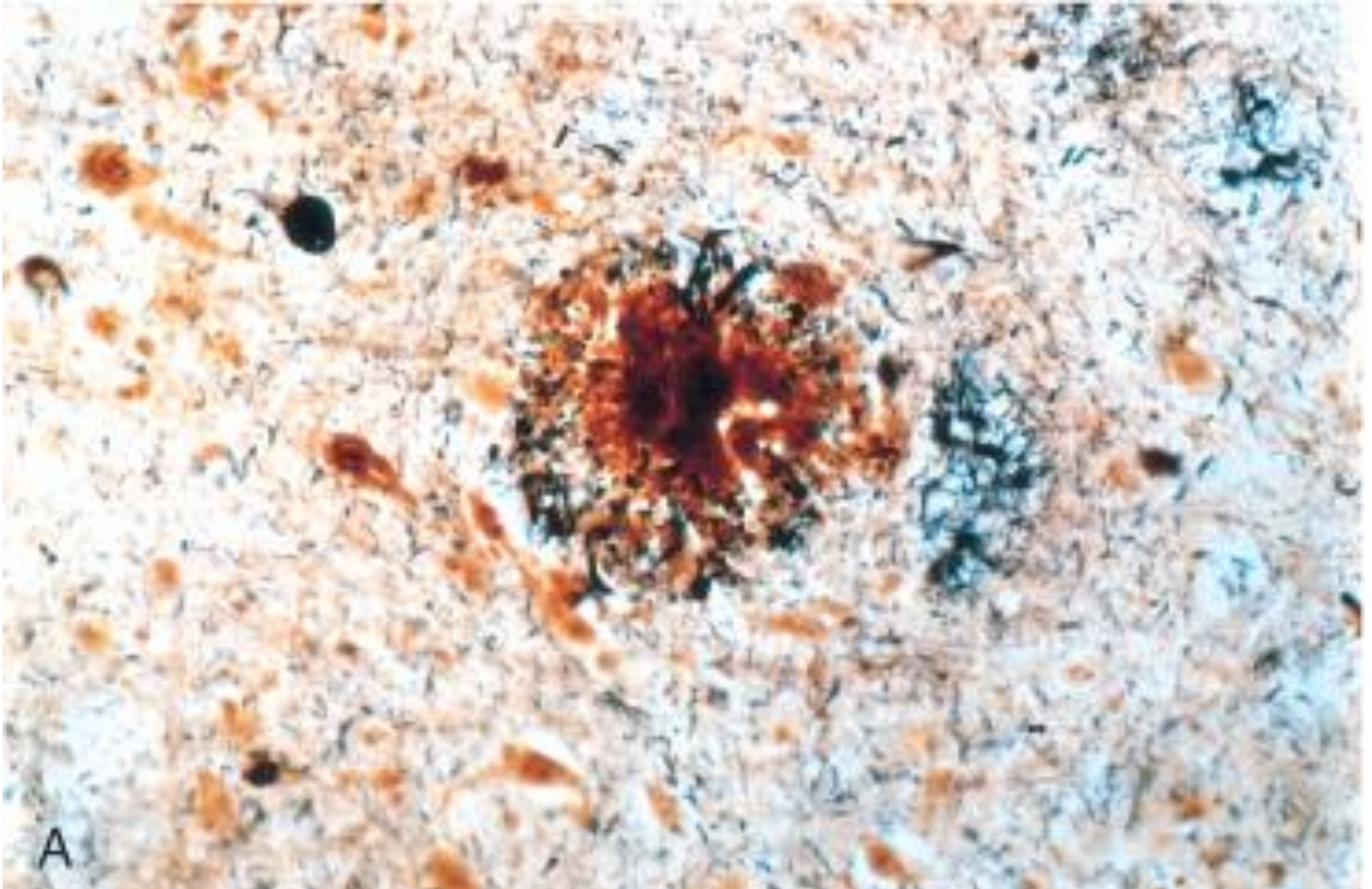
Malaltia d'Alzheimer

Plaques neurítiques

- Agregats de prolongacions neurítiques generalment envoltats d'amiloide.
- 20-200 micres.
- L'amiloide central està compost principalment per proteïna $A\beta$ ($A\beta_{40}$ i $A\beta_{42}$).
- Si l'amiloide $A\beta$ no té neurites: placa difusa ($A\beta_{42}$).

Malaltia d'Alzheimer

Placa neurítica amb amiloide



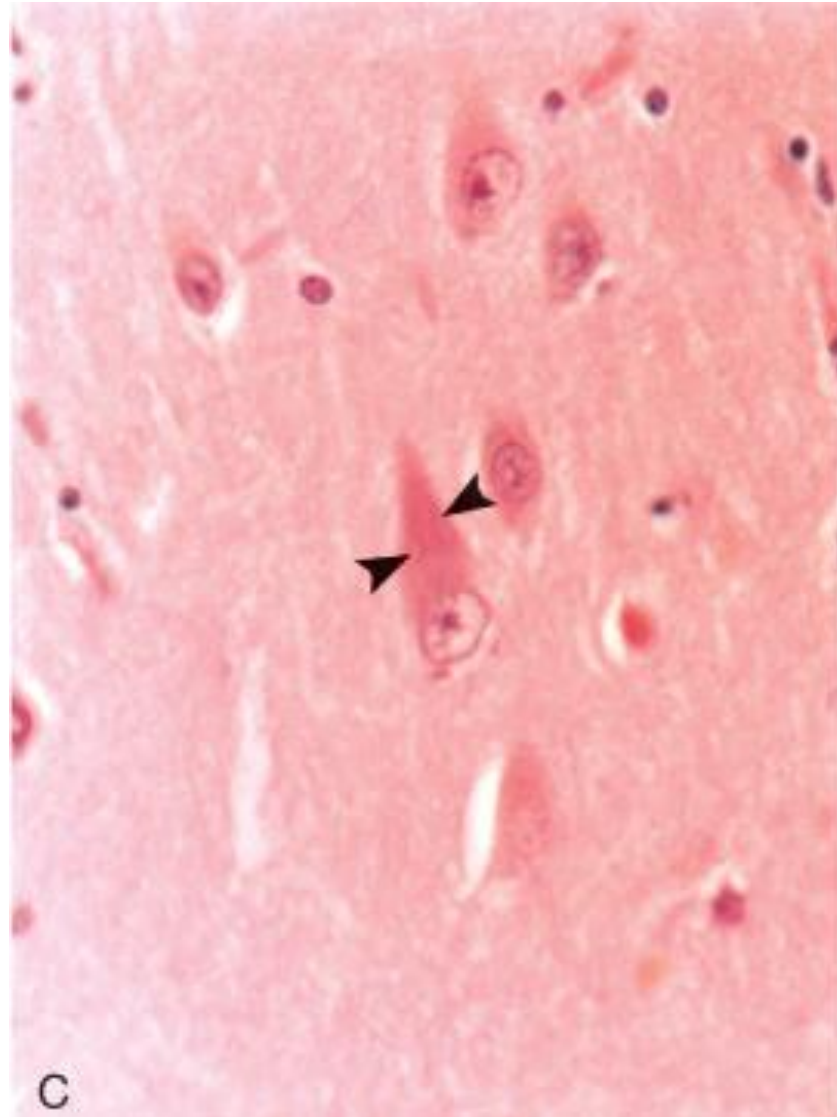
Malaltia d'Alzheimer

Cabdells neurofibril·lars

- Feixos de filaments citoplàsmics perinuclears en neurones corticals*.
- Basòfils (HE). Millor amb plata.
- Filaments helicoidals parells + alguns rectes. Tenen la proteïna tau hiperfosforilada.
- Es mantenen després de la mort neuronal i tenen correlació amb el grau de demència.

Malaltia d'Alzheimer

Cabdells neurofibril·lars



Malaltia d'Alzheimer

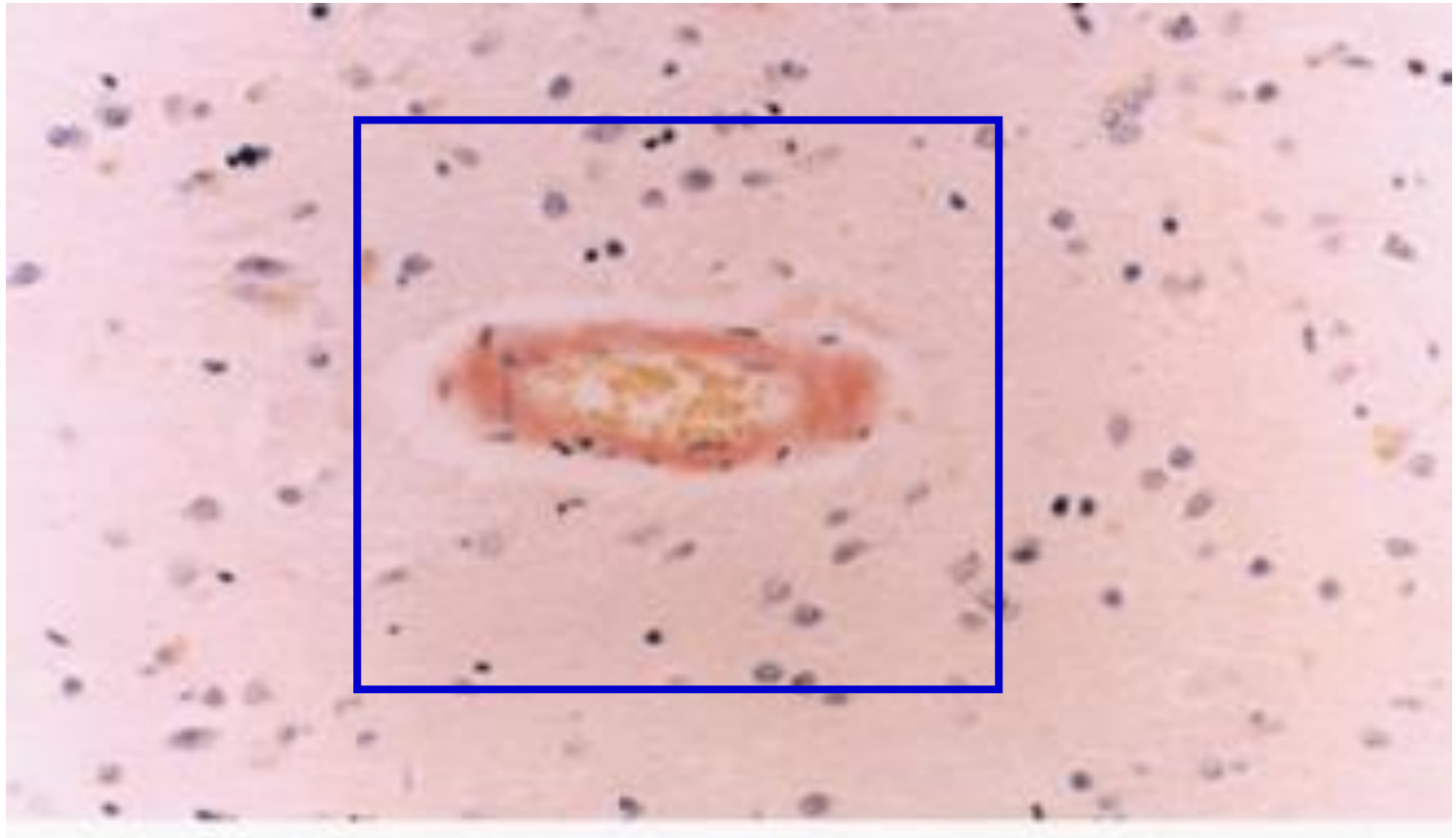
Cabdells neurofibril·lars



Malaltia d'Alzheimer

Angiopatia amiloide

$A\beta_{40}$



Mal. Alzheimer familiar

Cromosoma

Gen

21

Amyloid precursor protein (APP)

14

Presenilina-1 (PS1)

1

Presenilina-2 (PS2)

19

Apolipoproteïna E (ApoE, al·lel $\epsilon 4$)

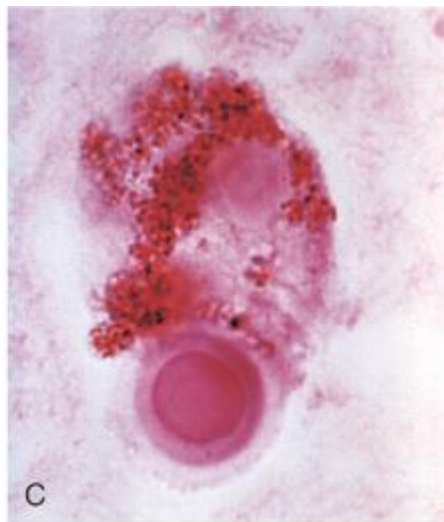
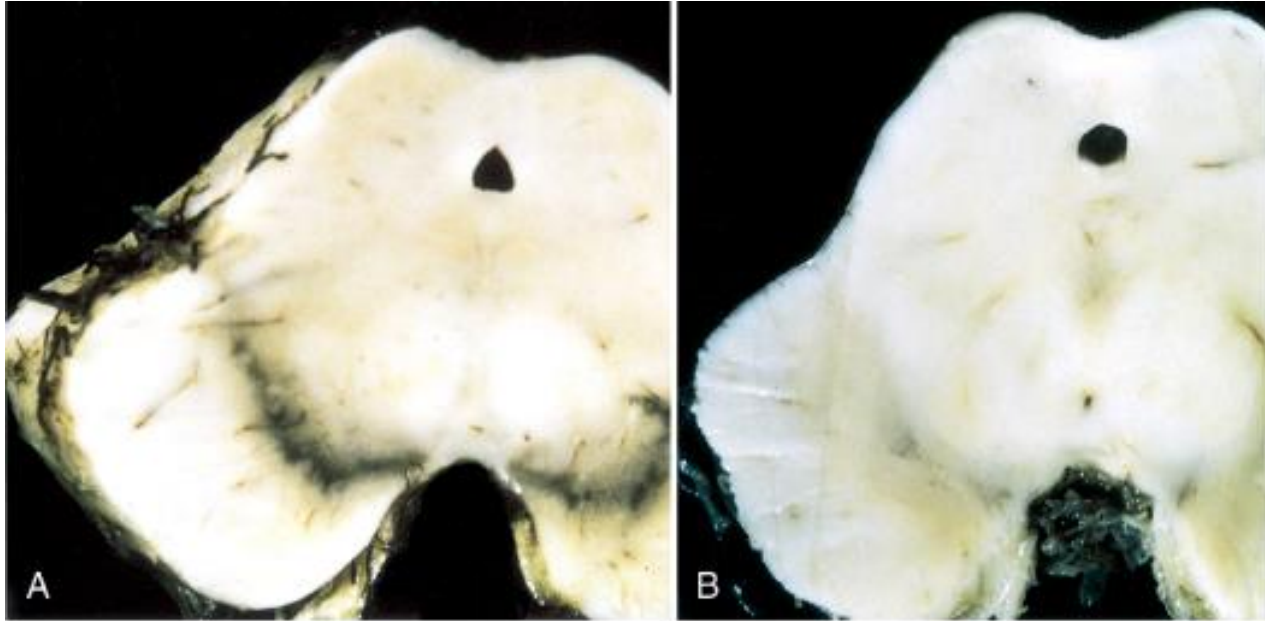
Degeneració del lòbul frontotemporal (DLFT)

- Grup heterogeni (DLFT-tau i DLFT-TDP). Hi ha formes hereditàries i esporàdiques
- Malaltia de Pick (atròfia lobar)
 - Atròfia asimètrica frontal i temporal amb conservació 2/3 posteriors circumvolució temporal superior.
 - Pèrdua neuronal en les tres capes externes de l'escorça.
 - **Cèl·lules de Pick**: neurones inflades (tumefactes).
 - **Cossos de Pick**: inclusions ovals filamentoses (**tau 3R**) que es tinen amb la plata i que, a diferència dels cabdells neurofibril·lars de l'Alzheimer, no sobreviuen a la mort neuronal.

Malaltia de Parkinson

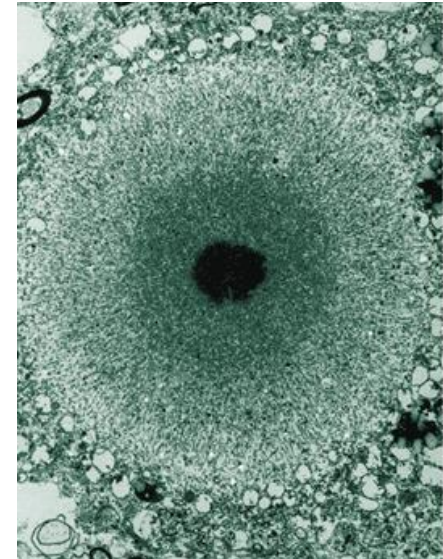
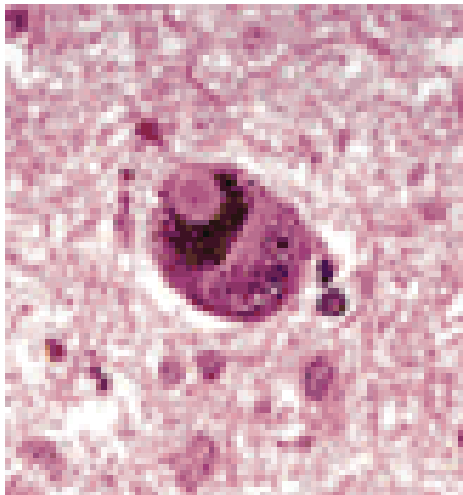
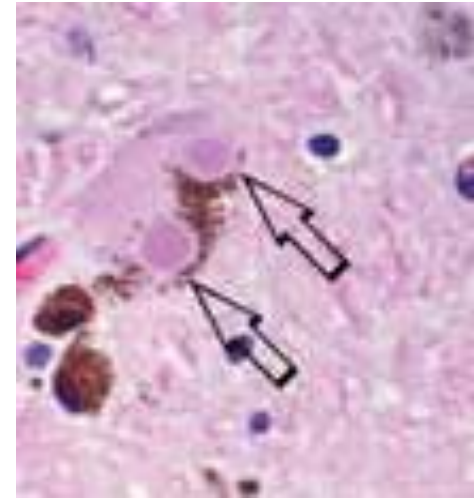
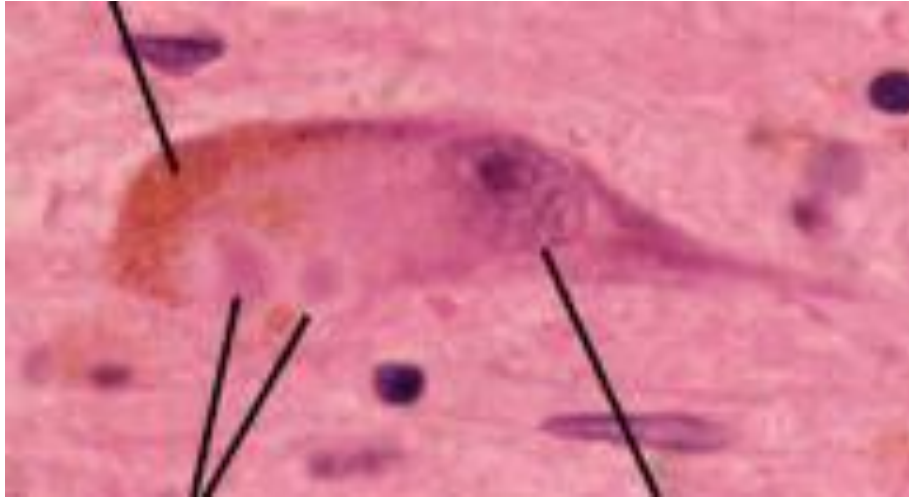
- Causa desconeguda. Rars casos familiars.
- MACRO: pal·lidesa de la substància negra i *locus ceruleus*.
- MICRO
 - Pèrdua de neurones dopaminèrgiques pigmentades
 - Cossos de Lewy neuronals
 - Eosinòfils, citoplàsmics (α -sinucleïna)
- N'hi ha una variant (10%) amb demència i c. de Lewy corticals: demència amb cossos de Lewy (també hi ha axons de Lewy: es detecten amb immunohistoquímica per a α -sinucleïna).

Malaltia de Parkinson



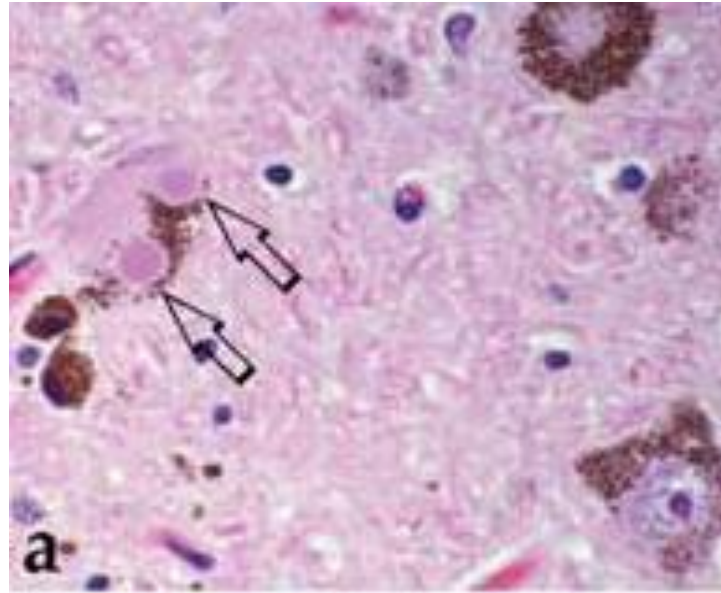
Cossos de Lewy

Cossos de Lewy. Parkinson

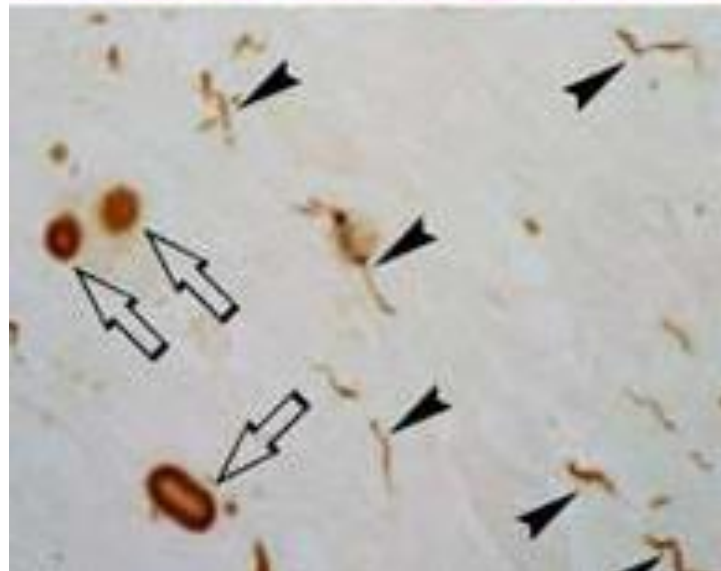


Cossos de Lewy

H-E



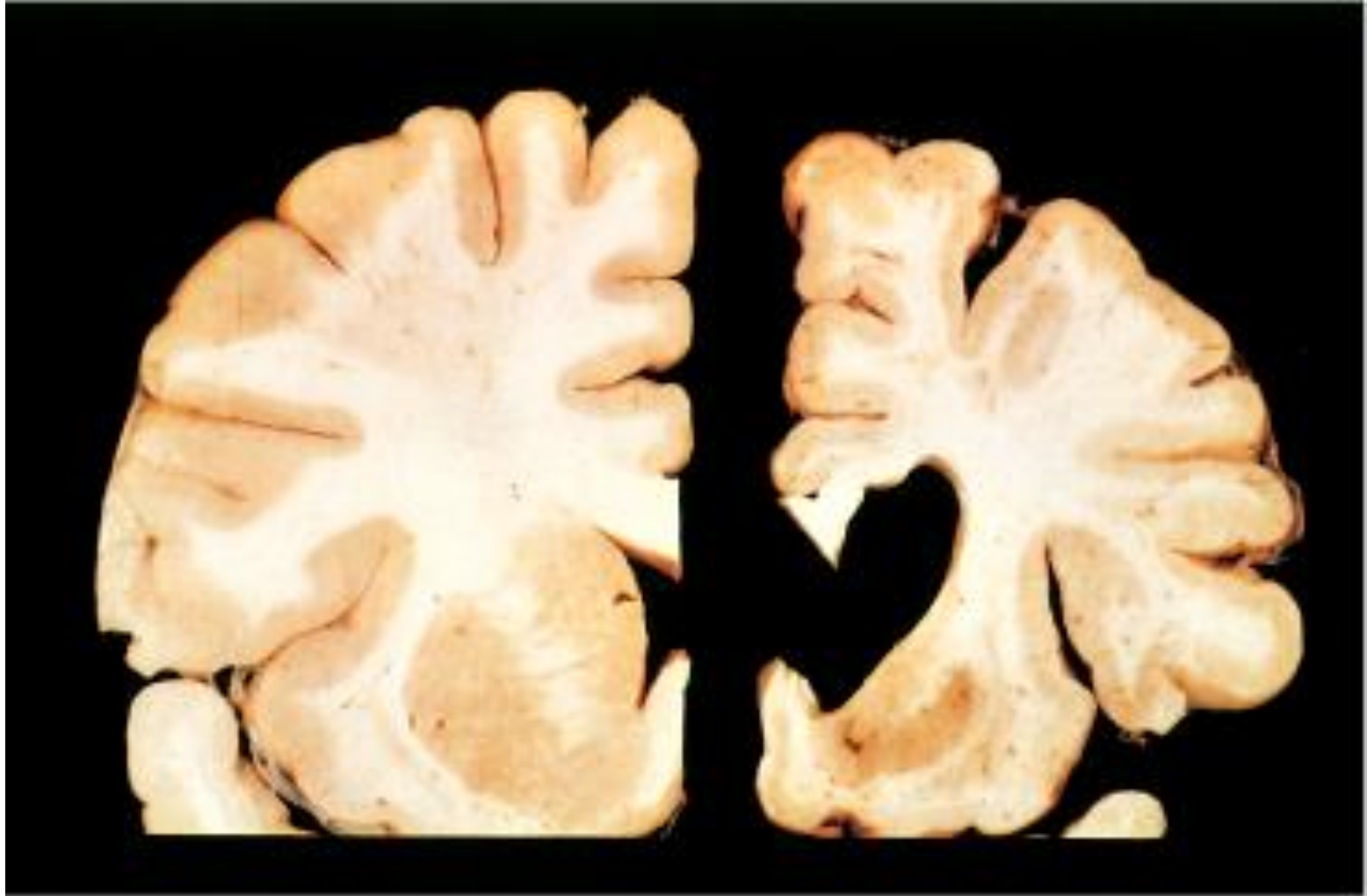
Alfa-sinucleïna



Malaltia de Huntington

- Hereditària (AD). Gen HTT (codifica huntingtina).
- Expansions de triplets de poliglutamines: repetició de trinucleòtids (CAG) en el primer exó (>35 repeticions).
- Corea i demència.
- Atròfia del nucli caudat > putamen (+dilatació ventricular +/- atròfia frontal o parietal).
- Pèrdua de neurones estriatals, especialment les que usen GABA (no les + diaforasa amb òxid nítric sintetasa ni les grans colinesterasa+). Gliosi fibril·lar. Agregats neuronals de huntingtina.

Malaltia de Huntington



Atàxies espinocerebel·loses

- Afecten el cerebel, el tronc, la medul·la i els nervis perifèrics.
- Pèrdua neuronal + degeneració secundària de subst. blanca.
- Tipus
 - Atàxia de Friedreich
 - Atàxia telangièctasi

Atàxia de Friedreich

- A. recessiva.
- Primera dècada.
- Gen 9q13: **frataxina** (localitzada en la membrana interna mitocondrial)
- Expansió per repetició GAA \implies ↓ **frataxina**
- Hi ha pèrdua d'axons + gliosi (columnes posteriors de la medul·la, vies corticoespinals i espinocerebel·loses).
- Degeneració neuronal (medul·la, tronc d'encèfal, cerebel, escorça motora).
- Dany miocàrdic amb inflamació i fibrosi.

Atàxia telangièctasi

- A. recessiva. Gen ATM (11q22-23).
- Predisposició a carcinogènesi per Rx.
- Primera dècada.

- Pèrdua de neurones al cerebel (Purkinje i granuloses).

- Gran augment de grandària de nuclis d'endoteli, cèl·lules Schwann... (amfícits).

- Telangièctasi en pell, conjuntiva i SNC.

- Hipoplàsia en g. limfàtics, tim, gònades.

M. deg. de neurones motores

Esclerosi lateral amiotròfica

- 5a dècada. 5%-10% familiars.
- Mutacions en superòxid-dismutasa (SOD1), TDP-43 i FUS.
- Pèrdua de neurones motores inferiors en les banyes anteriors medul·lars en i les superiors que van als tractes corticoespinals.
- Gliosi reactiva + pèrdua de mielina en les arrels anteriors (més primes).
- Les altres neurones: cossos de Bunina (vacúols autofàgics) PAS+.
- Atròfia muscular neurògena.

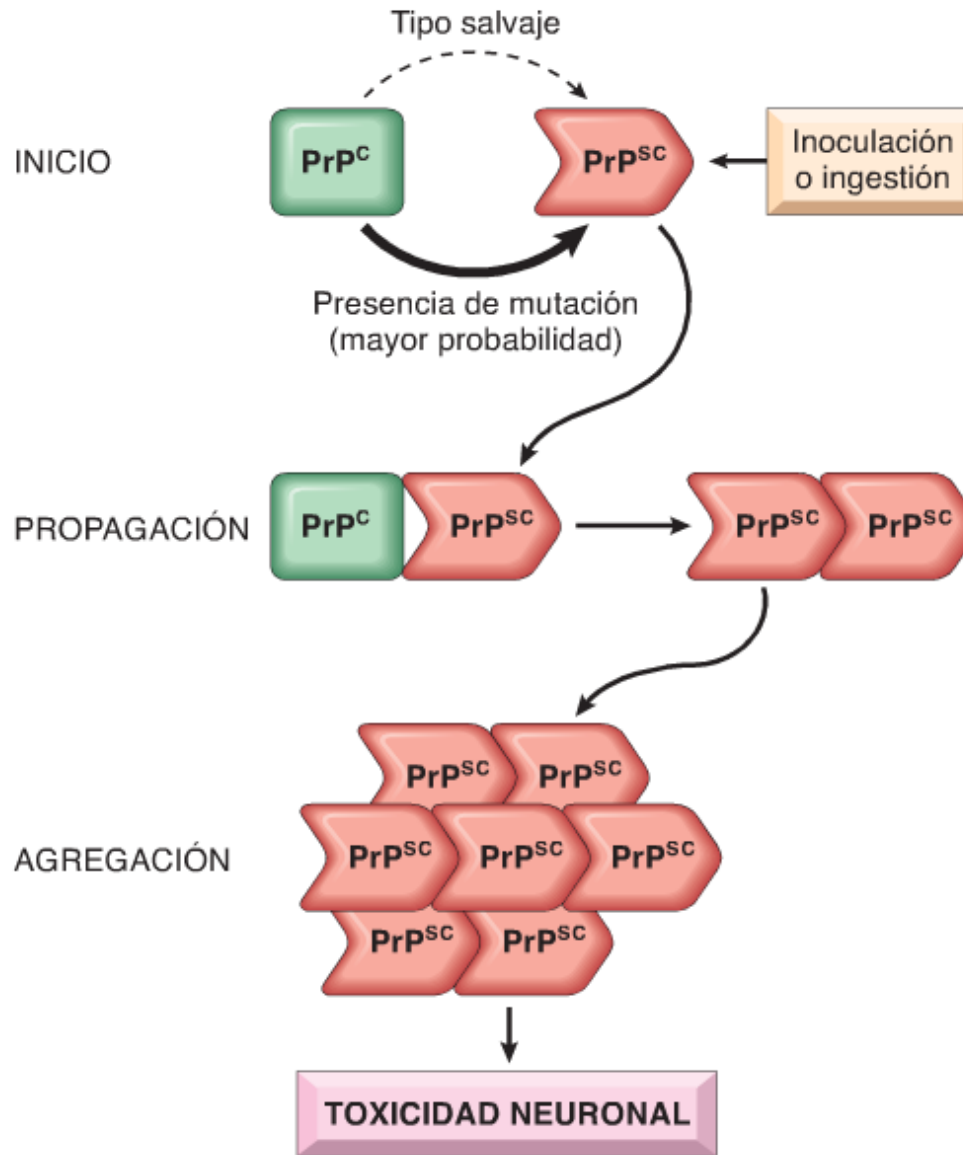
Malalties per prions

- Malaltia de Creutzfeldt-Jakob.
- Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker.
- Insomni familiar letal.
- Kuru.
- En animals: *scrapie* (ovelles i cabres)...

Malalties per prions

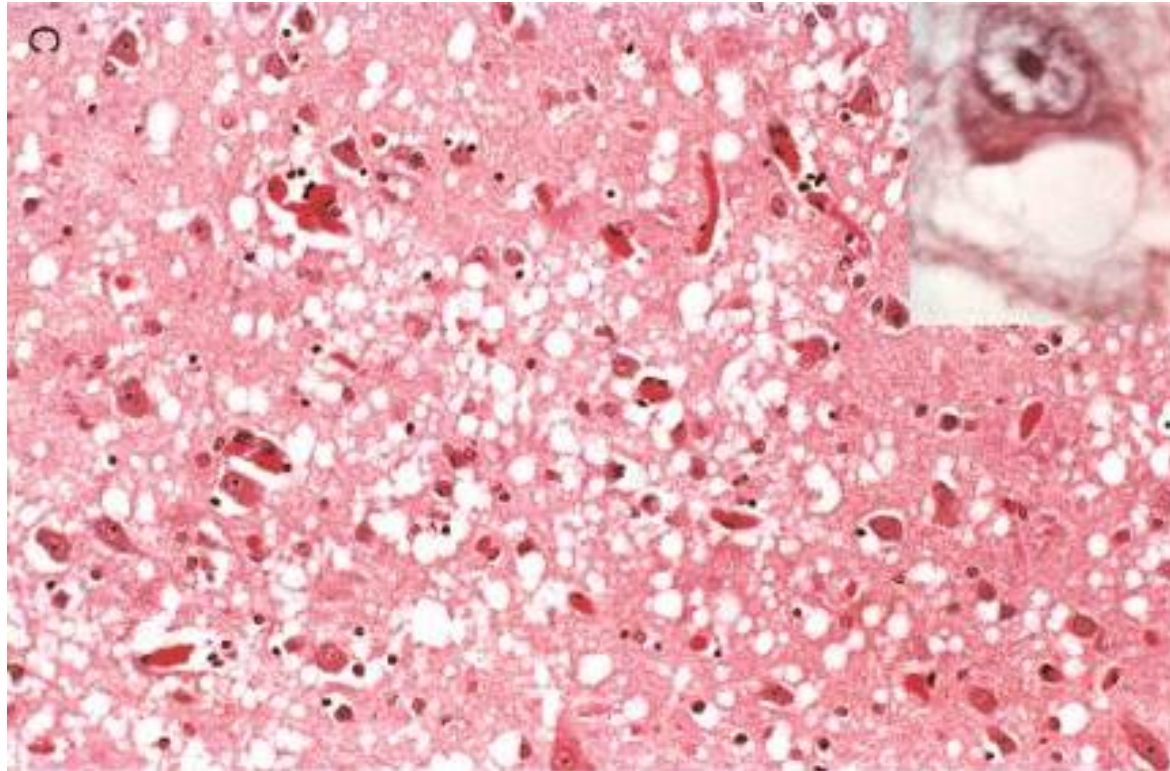
- Canvi conformacional de PrP^c a un d'anòmal (plegament β): PrP^{sc} *.
- Resistència a la digestió per proteases.
- Propagació: converteix altres PrP^c en PrP^{sc}.
- Acumulació de PrP^{sc} en teixit neural.
- Gen de PrP: PRNP (mutacions, polimorfismes codó 129 homozigots).
- Demència progressiva.

Proteïnes priòniques



Canvi espongiforme

(en totes excepte en l'insomni familiar letal)

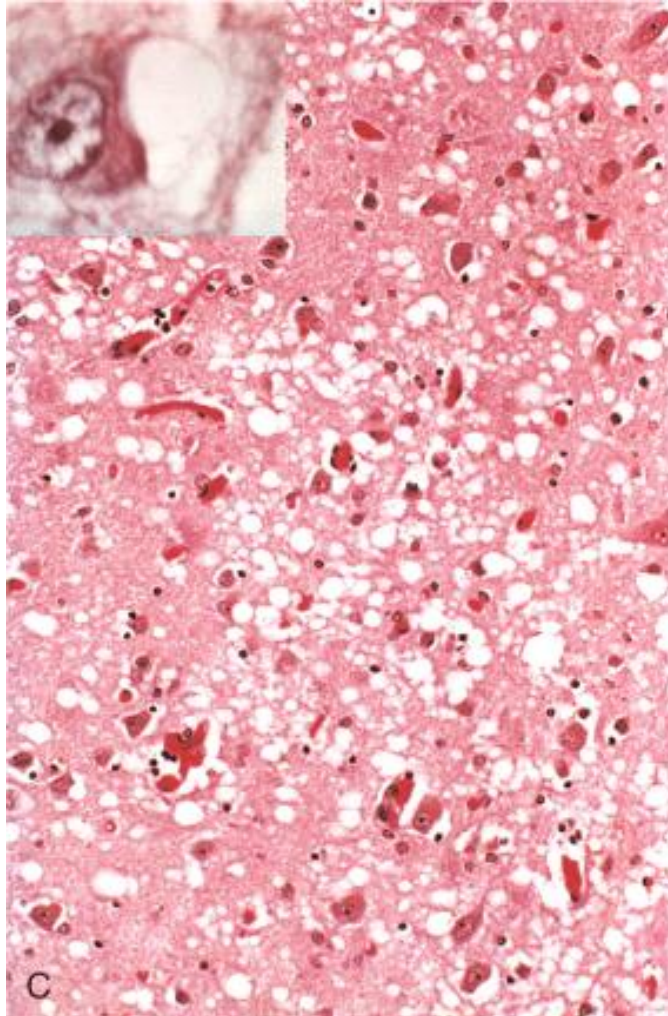


Mal. de Creutzfeldt-Jakob

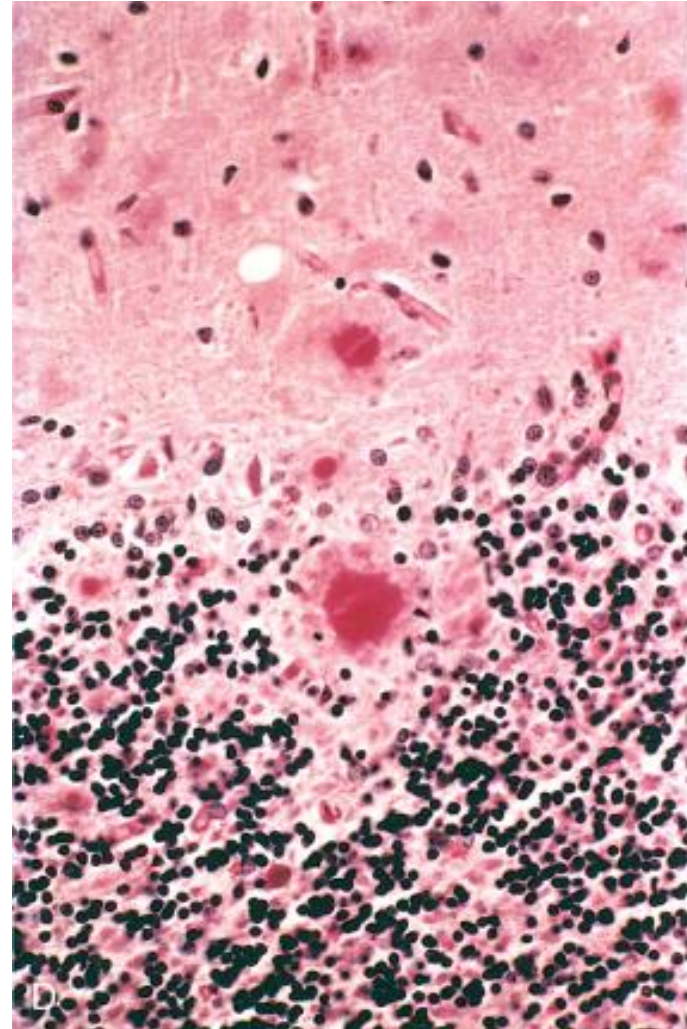
- Demència ràpidament progressiva. **Esporàdica** (90%) (1/10⁶ habitants). **Familiar**: rara*. **Variant: ECJv***(origen boví i en pacients amb polimorfisme 129 met/met).
- **Encefalopatia espongiforme** en escorça+ caudat+putamen (vacúols intracel·lulars en prolongacions > cossos neuronals), **transmissible**, associada amb **Prp^{sc} +/-gliosi reactiva i sense inflamació**.
- **Plaques de Kuru**: dipòsits proteics extracel·lulars roig Congo+ i PAS+ al cerebel.

Creutzfeldt-Jakob

Vacúols
(espongiforme)



Plaques de Kuru



Malalties desmielinitzants

Esclerosi múltiple

- La més freqüent (1/1.000).
- Inici en edat adulta (dones>homes).
- Episodis recidivants de deteriorament neurològic.
- Autoimmune enfront de beina de mielina:
 - Resposta Th17 i TH1.
 - limfòcits CD4>CD8 i macròfags.
 - Bandes oligoclonals d'Igs en LCR.

Malalties desmielinitzants

Esclerosi múltiple

- Plaques indurades (esclerosi) fosco-grisenques ben delimitades en substància blanca.
 - **Actives**: limfòcits i macròfags associats a degradació de mielina i reducció d'oligodendròcits.
 - **Inactives**: desaparició de mielina i gliosi reactiva (astròcits).
 - **En ombra**: mal delimitades (remielinització parcial).

NOTES PER A CASA

- Les MND es caracteritzen per una pèrdua neuronal progressiva que afecta circuits neuronals específics i regions cerebrals determinades. La majoria s'associen a acumulació d'agregats de proteïnes anòmales, que solen adoptar la forma d'inclusions cel·lulars.
- En el cas de les demències, la més freqüent és l'EA; altres quadres que produeixen principalment demència són les diverses variants de DLFT.
- Pel que fa als trastorns de moviment hipocinètics, el més freqüent és la malaltia de Parkinson.
- L'ELA és la malaltia més freqüent de la neurona motora i té diverses causes genètiques, encara que també n'hi ha variants esporàdiques.
- Les malalties per prions poden ser esporàdiques, familiars o transmissibles. La malaltia es produeix per la conversió d'una proteïna cel·lular normal (PrPc) a una conformació anòmala (PrPsc), fet que genera una sèrie de característiques definitòries.

BIBLIOGRAFIA

- Kumar, V., Abbas, A. K. i Aster, J. C. (2013). *Robbins. Patología humana (Student Consult)*, 9a ed. Ed. Elsevier.
- Rubin, E. (2006). *Patología estructural. Fundamentos clínico-patológicos en medicina*. 4a ed. Ed. McGraw-Hill Interamericana.
- Buja, L. i Krueger, G. (2006). *Netter. Anatomía patológica*. 1a ed. Ed. Masson.
- Pardo-Mindán, J. (1997). *Anatomía patológica*. 2a ed. Ed. Mosby-Doyma.

FI

