

Doenças degenerativas e desmielinizantes

As alterações neuropatológicas se misturam, elas se misturam. Por isso são difíceis de serem agrupadas e guardadas.

Doenças desmielinizantes

A principal doença crônica desmielinizante é esclerose múltipla (antes chamada esclerose em placas).

EM

Doença auto-imune; predomínio no sexo feminino e na idade jovem e adulta, sendo muito rara nos extremos (tanto na infância quanto no idoso).

É tida como uma doença de países temperados, mas isso não é verdade.

Doença que evolui em surtos que tendem a remissão inicialmente. Alguns indivíduos apresentam um único episódio de disfunção motora, ou sensitiva ou autonômica. Outros apresentam recorrências e essas recorrências mesmo com remissões tendem a deixar déficits que evoluem para quadros incapacitantes graves.

Atribui-se a lesão à resposta imune celular, embora esses pacientes apresentem uma gamopatia oligoclonal quando se faz eletroforese do LCR (instrumento DX).

Patogênese lembra muito a da doença inflamatória intestinal (especialmente CU): possui nitidamente uma base genética (alguns grupos de HLA tem tendência maior), há uma ação da resposta imune e muito provavelmente há estímulo externo (para DII é a flora intestinal e para a EM deve ser uma infecção viral).

Poupa algumas áreas e acomete outras e não se sabe porque.

As áreas acometidas são típicas da substância branca, mas também podem ocorrer na cinzenta. As áreas podem apresentar sintomatologia ou não. A clínica pode não corresponder ao local da lesão.

A região periventricular é típica das placas de esclerose múltipla. Também em região de nervo óptico, quiasma.

Lesão parda ou acastanhada, discretamente deprimida e com consistência ligeiramente maior do que a do encéfalo ao redor.

A sintomatologia depende da área comprometida.

A placas quando pequenas podem sofrer remielinização. As placas maiores vê-se uma tendência de remielinização nas bordas: isso faz as placas perderem a nitidez.

É óbvio que essa remielinização não é adequada. A medida que os surtos de agressão à bainha vão acontecendo, vai se acumulando o déficit: a reconstituição daquela área fica cada vez mais difícil.

Trata-se de uma doença episódica.

Ângulo do ventrículo lateral é localização típica de placas.

Micro: processo inflamatório perivenular → vaso venoso com manguito de células inflamatórias fagocitadoras (linfócitos e macrófagos) que vão fagocitar a mielina e restos celulares. São as células granulo-gordurosas. A medida que o processo inflamatório vai diminuindo a população de células inflamatórias linfocíticas e acumula células fagocitadoras e por fim acontece gliose. Inicialmente os axônios estão preservados. A seguir, com múltiplas agressões, deve haver diminuição axonal.

Isso justifica um único quadro de amaurose por lesão do nervo óptico já que os indivíduos que apresentam surtos recorrentes devem ter agressão múltipla com perda axonal.

Esclerose: primeiro pelo exsudato e a seguir pela gliose.

Existem variantes da EM, com nomes próprios. São formas mais agressivas, as vezes com único episódio e que são bastante incomuns (pouco importantes). O padrão clássico é de doença recorrente crônica.

Outras doenças desmielinizantes agudas

A mais comum é a **Encéfalomielite aguda disseminada (ADEM)**. É UMA TÍPICA reação cruzada: há uma infecção de TRS algumas semanas antes. A seguir, paciente apresenta cefaléia, distúrbios focais, edema cerebral de graus variáveis, podendo ter convulsão. É um quadro de desmielinização aguda. Também há exsudato perivenoso, mas é um quadro difuso (não tem o aspecto de placas). Apresenta curso/PX variável: alguns pacientes vão a óbito e outros recuperam com restituição da integridade. Acredita-se em reação cruzada de algum agente que induz uma resposta inflamatória contra a bainha de mielina.

Lembra muito uma leucoencefalopatia multifocal progressiva, macroscopicamente.

Alguns pacientes apresentam focos de hemorragia e necrose. Alguns autores chamam isso de leucoencefalite hemorrágica.

Mielinólise pontina central

Área de desmielinização na porção média da base da ponte. É variável em tamanho: as lesões pequenas são assintomáticas e as grandes podem alcançar a superfície sendo sintomáticas. Produzem um quadro de tetraparesia: como se desconectasse as estruturas superiores das inferiores. Mais comuns em alcoolistas crônicos. Gênese não compreendida, mas acredita-se em alteração importante da osmolaridade: hiponatremia importante.

Doenças degenerativas

Tem se tornado problema de saúde pública dado o grande número de indivíduos com mais de 80 anos.

Doença de Alzheimer

Caracterizada clinicamente como uma causa de demência (déficit cognitivo).

Usualmente, o paciente idoso com déficit de memória, déficit na execução de pequenas tarefas, com distúrbios emocionais que vão se somando e progredindo para deficiência motora (execução de tarefas muito simples). Por fim, esses pacientes ficam restritos ao leito, afásicos e absolutamente dependentes. Paciente chega a não conseguir deglutir, sendo necessária gastrotomia.

Doença progressiva, sem cura, cujo tratamento tenta retardar a evolução.

Os pacientes costumam ir a óbito em 10 anos por causas diversas: broncopneumonia, escarro, aspiração.

Epidemiologicamente, a DA pode ser agrupada em 3 grandes grupos:

A) DA Esporádica: é o maior grupo e acontece em indivíduos tardiamente (85 anos). Normalmente esses pacientes apresentam alteração da apolipoproteína E e alteração relacionada ao gene que codifica essa proteína no cromossoma 19. Embora não seja uma herança, há uma agregação: as pessoas que possuem alguém na família com DA possui até 10 x mais chances de desenvolver DA esporádica.

B) DA familiar de início precoce: pacientes em torno de 60 anos. As alterações ou estão relacionadas com alterações no cromossomo 21 (relacionado com a síntese da proteína amiloide), ou no cromossomo 14 (proteína pré-selinina-1) ou no gene da pré-selinina-2 (cromossomo 1). Esse grupo divide-se então em B1, B2 e B3.

C) Pacientes com síndrome de Down: aqueles que alcançam 40-45 anos quase sempre apresentam DA.

Macroscopicamente existem dois grupos de características:

- Perda neuronal: apresenta alterações macroscópicas (diminuição do volume/peso do encéfalo – oposto do edema do cerebral – com sulcos alargados, giros estreitados e dilatação do sistema ventricular. A população neuronal dos córtex dos lobos TFP está diminuída. Hipotrofia/atrofia cerebral.

- Morfológicas (microscópicas): relacionadas com dendritos/neuritos de axônios e proteínas do citoesqueleto celular.

+ Emaranhados neurofibrilares: não são exclusivos/patognomônicos. Relacionados à hiperfosforilação da tau. Estão no corpo do neurônio, normalmente ao lado do núcleo e a medida que acumula, desloca o núcleo lateralmente.

+ Placas neuríticas (senis): caracterizadas por um núcleo amiloide e um conjunto de ramificações (prolongamentos) neurais ao redor.

DX da DA uma vez que placas e emaranhados não são exclusivos: usa-se uma tabela. Quando esses pacientes são submetidos à biópsia (isso não é comum), os dados são jogados numa tabela que levam em conta: idade, número de placas e emaranhados por área, perda neuronal, alterações menos importantes.

Do ponto de vista de agregação patogênica a DA é uma mistura de taupatia (emaranhado) com amiloidopatia (placa neurítica).

+ Angiopatia amiloide: típica, mas não exclusiva. Talvez seja a terceira em importância. Alteração da parede dos vasos sanguíneos que é responsável por hemorragias nesses pacientes.

+ Degeneração granulovacuolar: apresenta pouca importância para DX e evolução da doença.

+ Corpúsculo de Hirano: inclusões acidófilas citoplasmáticas.

Doença de Pick

Taupatia importante. Tempos atrás era considerada uma variante de DA que acometia pacientes mais jovens.

Produz um quadro de atrofia mais intensa e normalmente não são achadas em intensidade as placas senis e os emaranhados.

A doença de Pick é bem mais rara do que DA.

Também se caracteriza por demência (doença cortical).

Pacientes costumam ter distúrbios emocionais.

Demência Frontotemporal com Parkinsonismo associada ao cromossomo 17

Taupatia importante.

As taupatias de um modo geral são tipicamente doenças demenciais.

Demência que apresenta características de parkinsonismo.

A maioria dos casos relacionada a herança autossômica dominante com alteração no cromossomo 17 (da proteína tau).

Paralisia supranuclear progressiva

Taupatia importante que cursa com perda do movimento vertical dos olhos.

Pacientes podem ter nistagma, mas freqüentemente há plegia ocular com perda dos movimentos oculares.

Alfa-sinucleinopatias

Doença típica é o Parkinsonismo idiopático ou DP idiopática.

DP idiopática

Rigidez e bradicinesia são as principais alterações. O parkinsonismo lentifica os movimentos. Há também tremor de repouso, fâscies inexpressivas, marcha festinante (passos curtos e acelerados) e alterações de reflexo postural (os pacientes fazem flexão do tronco e do joelho para frente possuindo marcha simiesca).

Há perda dos neurônios da substância negra e locus ceruleus. O pigmento desses neurônios fica fagocitado em alguns macrófagos.

Corpúsculo de Lewy: típico da DP idiopática. São neurônios (remanescentes) que apresentam inclusões citoplasmáticas.

Podem ser encontrados corpúsculos de Lewy fora da substância negra e do locus, mas é muito mais raro.

Quando esses corpúsculos estão em grande quantidade no córtex e o paciente apresenta demência estamos diante de um quadro de Doença dos Corpúsculos de Lewy disseminados. Essa doença quase se sobrepõe à DA, mas alteração molecular básica é uma alfa-sinucleína e por isso a Doença de Lewy é uma alfa-sinucleinopatia.

Atrofia de múltiplos sistemas

Alfa-sinucleinopatia.

Algumas são doenças do movimento (bradicinesia e tremor) como a Degeneração Estriatonigra que lembram DP típica.

Outras apresentam ataxia (distúrbio da marcha) com atrofia olivopontocerebelar.

Outras apresentam distúrbios autonômicos como a Doença de Shy-Drager: paciente com hipotensão ortostática.

Acúmulo de seqüências CAG (poliglutaminas)

A doença típica é a Doença de Huntington.

Herança autossômica dominante, caracterizada pela transmissão de um gene com repetição da seqüência CAG.

Os pacientes desenvolvem movimentos involuntários com os membros e com o tronco.

Trata-se de uma doença progressiva que evolui com demência e óbito.

Apresenta tipicamente perda da população neuronal, especialmente do núcleo caudado.

Outras doenças degenerativas: as ataxias e as doenças dos neurônios motores (superior e inferior) cuja doença clássica é a ELA.

Dependendo de qual população de neurônios morre primeiro os pacientes podem apresentar quadro de flacidez ou espasticidades, mas com comprometimento típico das populações de neurônios.

Doença metabólica mais importante**Síndrome de Wernick**

Caracterizada por deficiência de Tiamina (vitamina B1). Assim é própria de alcoolistas crônica ou de pacientes com distúrbios nutricionais agudos ou crônicos (gravidez, nutrição parenteral).

Caracteriza-se por pequenos focos de hemorragia (petéquias) e corpos mamilares com aspecto granuloso.

A tiamina age como co-enzima em corpos mamilares e em neurônios talâmicos próximos ao terceiro ventrículo e esses pacientes fazem essa síndrome caracteriza por distúrbios visuais (usualmente nistagma) e freqüentemente ataxia. Quase sempre distúrbios psiquiátricos acompanham a síndrome que caracteriza a Síndrome de Wernick-Korsakoff. Pacientes com déficit cognitivo e delírios confabulatórios.

Encefalopatia ou síndrome de Wernick são episódios agudos de déficit/carência de vitamina. Nos alcoolistas, esses episódios vão se repetindo, e os corpos mamilares ficam pequenos, com gliose reativa e uma pequena perda neuronal.

A síndrome de Wernick pode ser aguda ou crônica, segundo alguns autores.

Delírio de Korsakoff: é confabulatório.