

Proibido reprodução deste material

Doenças Desmielinizantes

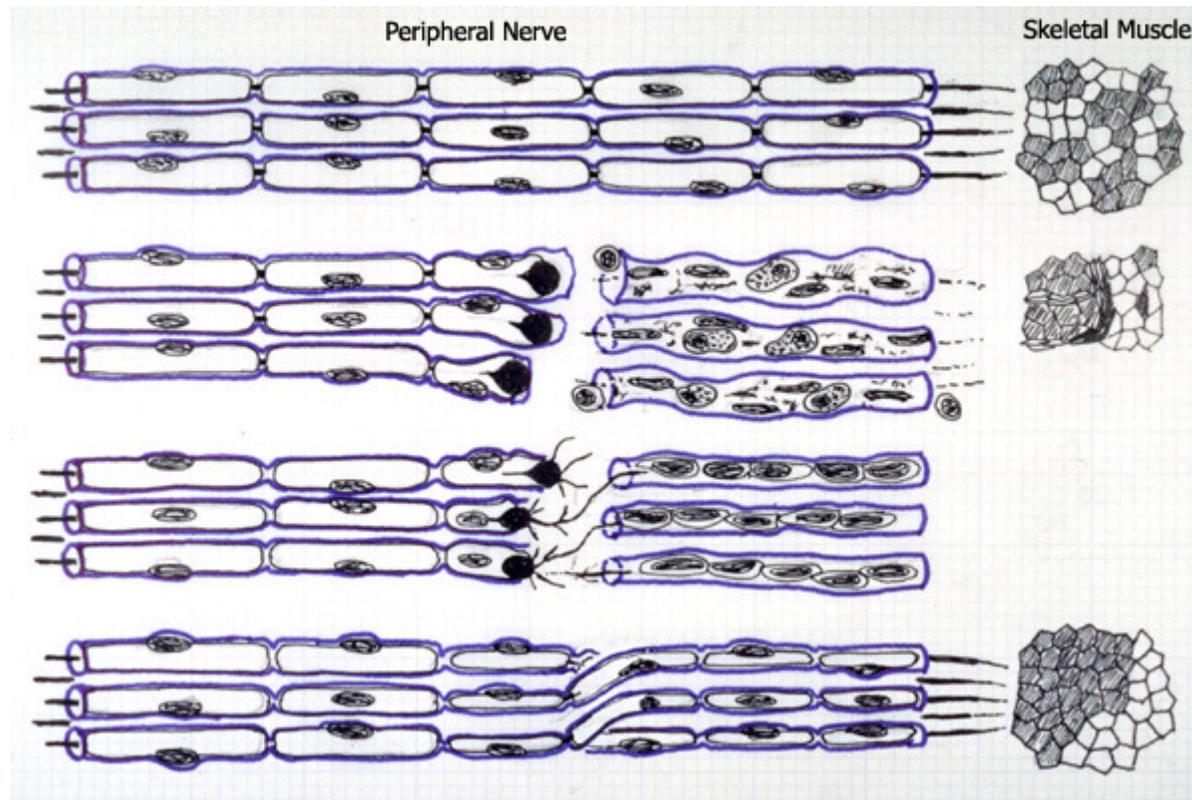
Luciano Neder – Depto. de Patologia

Proibido reprodução deste material

Bainha de Mielina

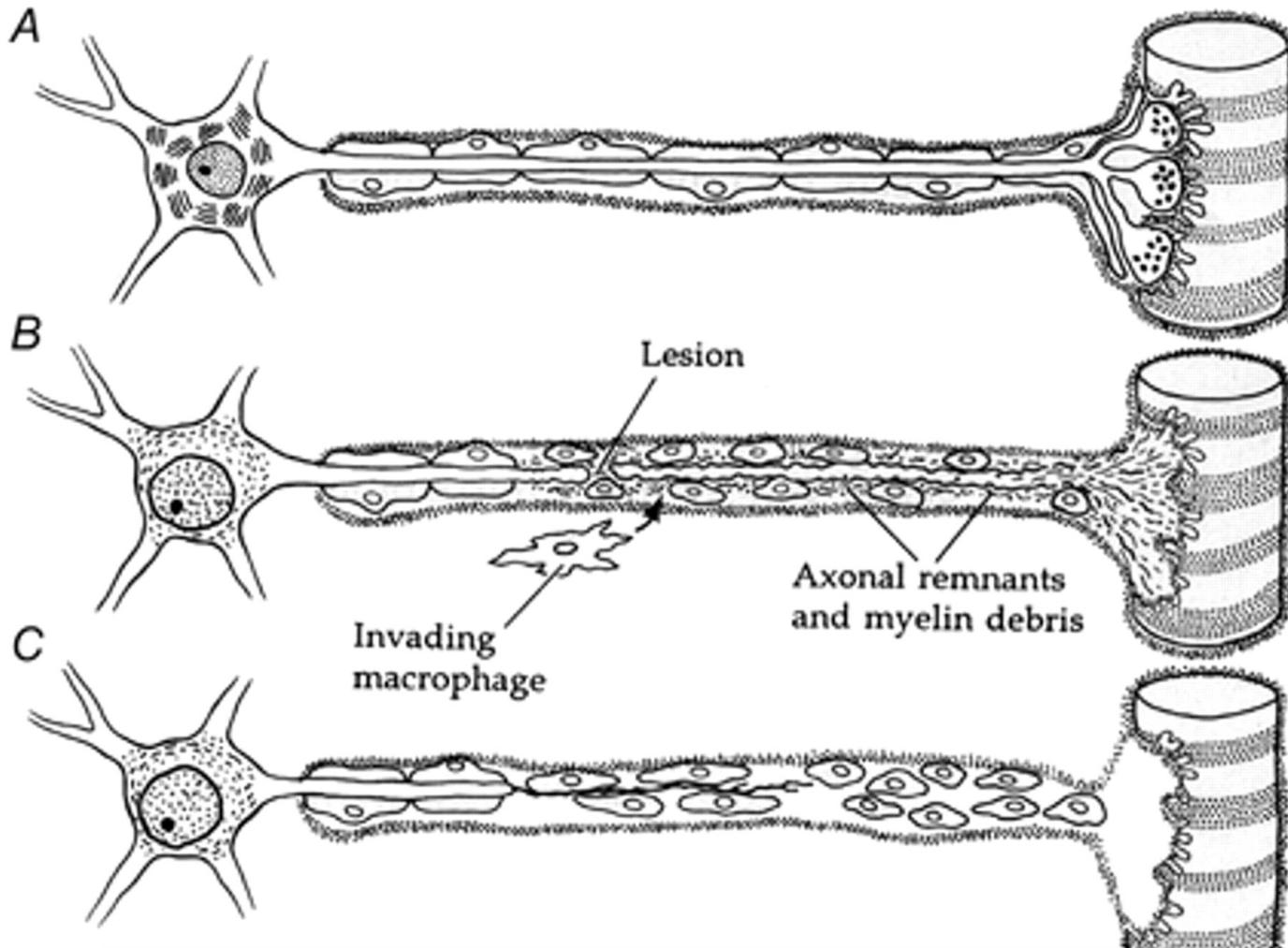
- Condução do impulso nervoso
 - condução saltatória: internodo – internodo - internodo
- Proteção dos axônios
- Formada por camadas de citoplasma da cél. produtora (céls. de Schwann, Oligodendrócitos) ao redor do axônio
- A espessura da bainha é proporcional ao \odot axonal
- degeneração *Walleriana*: perda da mielina secundária à degeneração axonal

Degeneração Walleriana



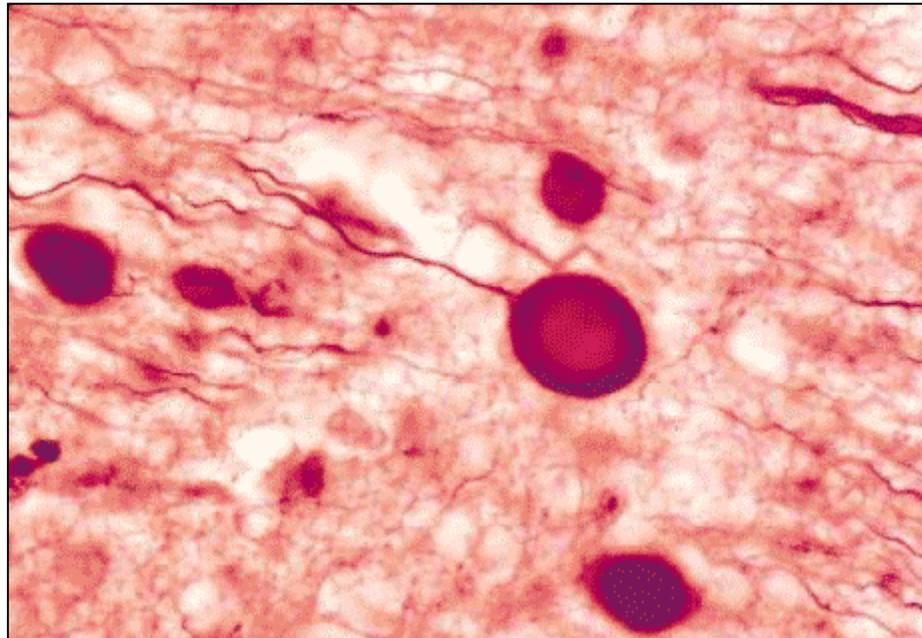
- Secção do axônio provoca degeneração e posterior fragmentação de seu segmento distal, acompanhada de desintegração da bainha de mielina, constituindo a *degeneração walleriana*.
- nos nervos periféricos há regeneração axonal a partir do coto proximal, no SNC este processo não ocorre.

Degeneração Walleriana

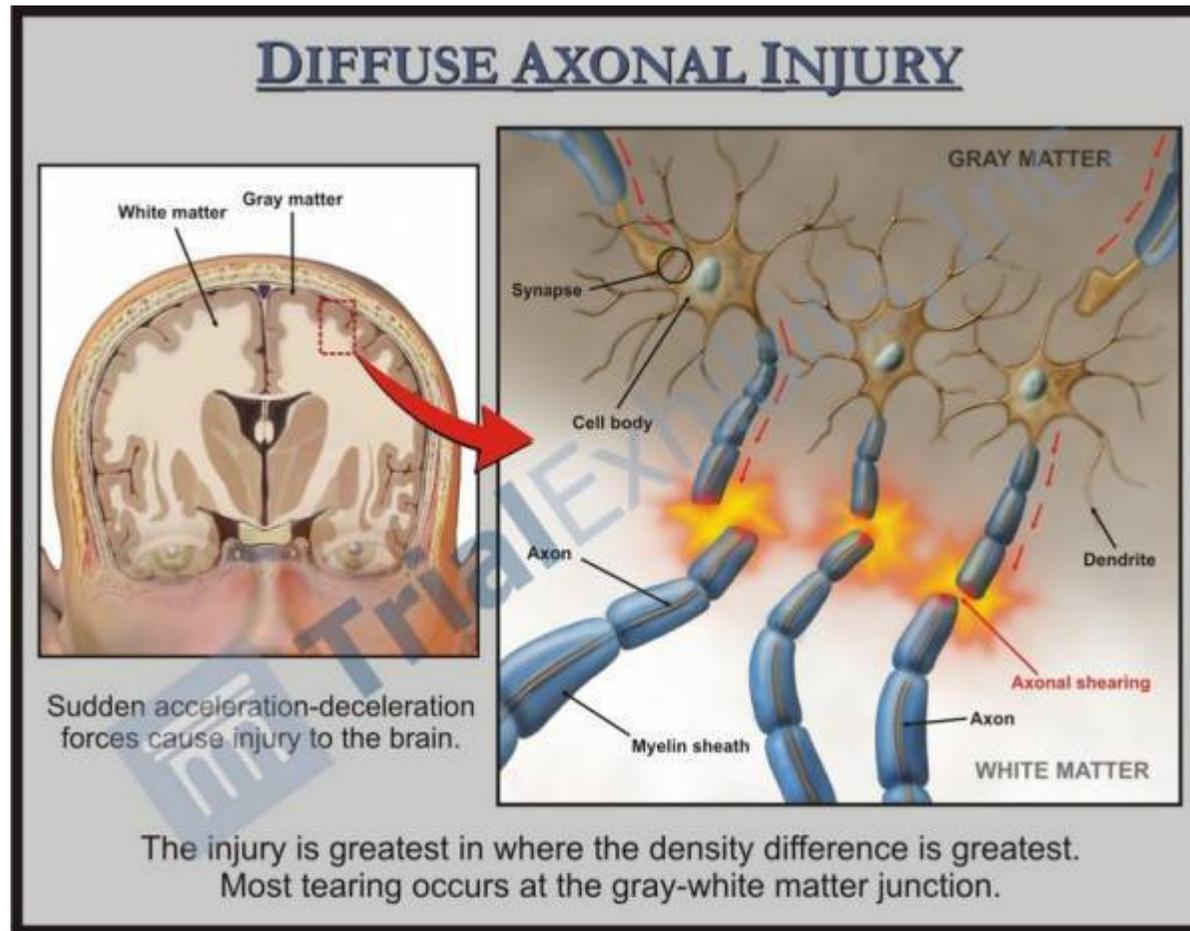


Proibido reprodução deste material

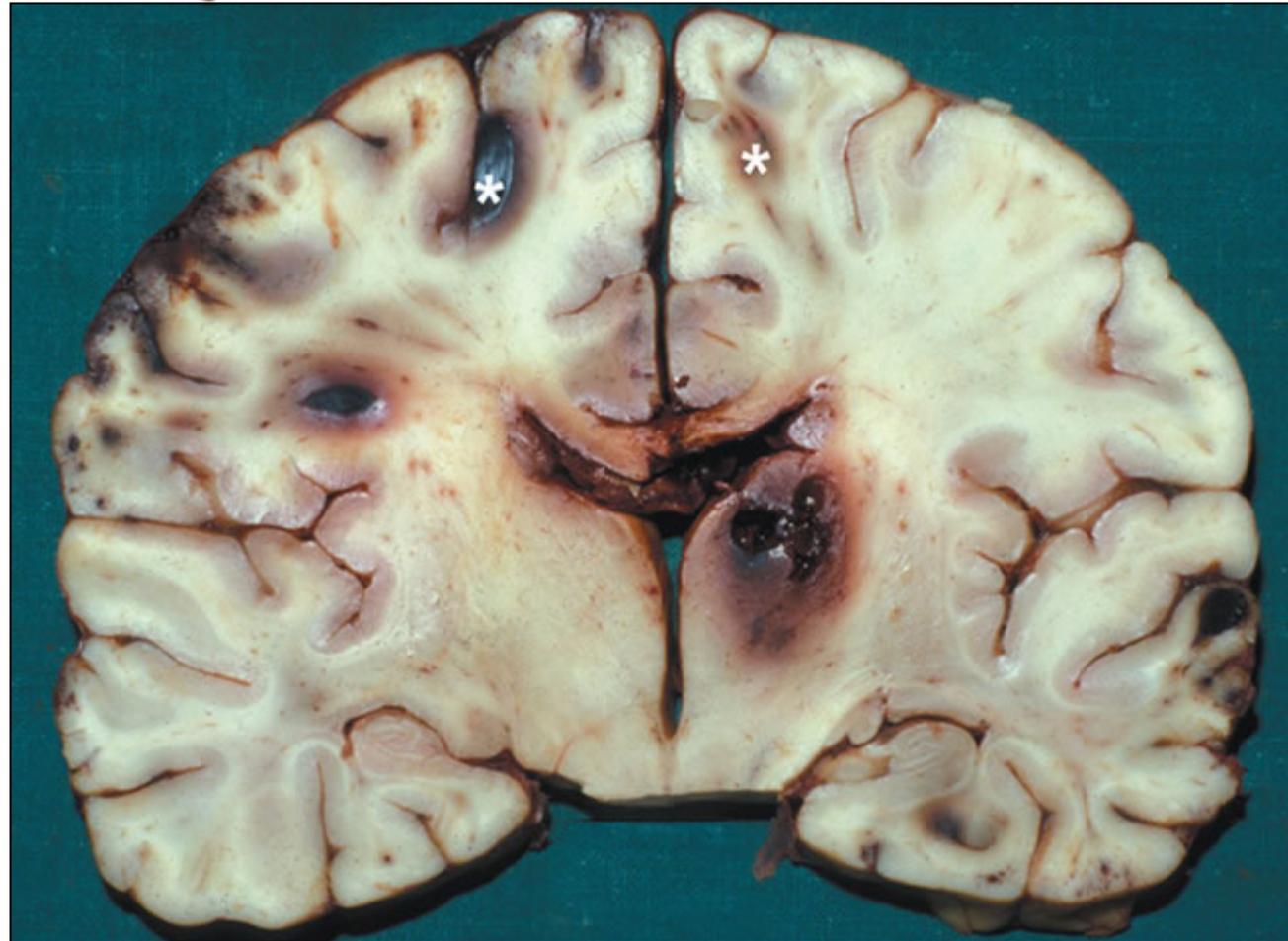
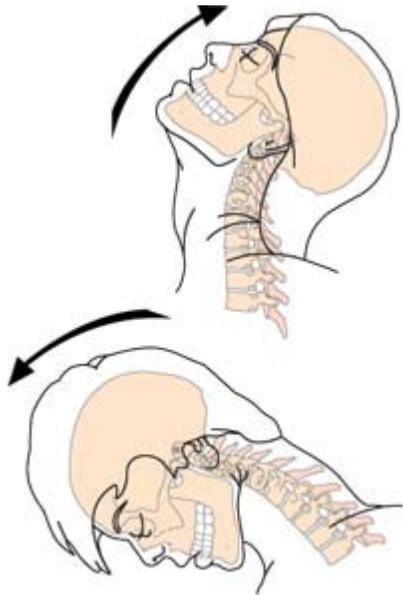
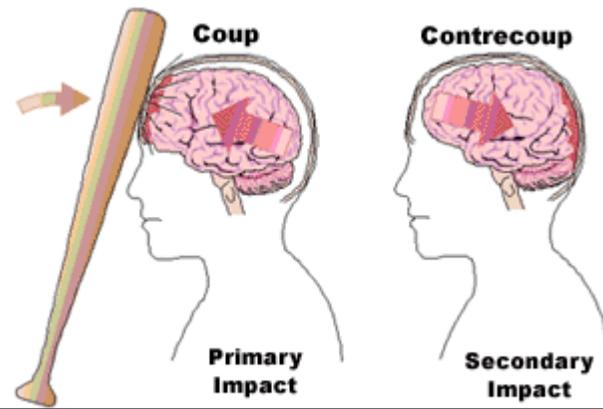
- **Lesão axonal aguda** é um achado comum nos traumatismos cranioencefálicos. No início da lesão axonal, não há ruptura (*axotomia primária*), mas interrupção segmentar do fluxo axonal, seguida de tumefação e fragmentação do segmento axonal afetado (*axotomia secundária*).
 - Em doenças neurodegenerativas no alcoolismo crônico e no envelhecimento, os axônios apresentam dilatações fusiformes semelhantes a um “torpedo”, ou dilatações esféricas de distribuição segmentar.



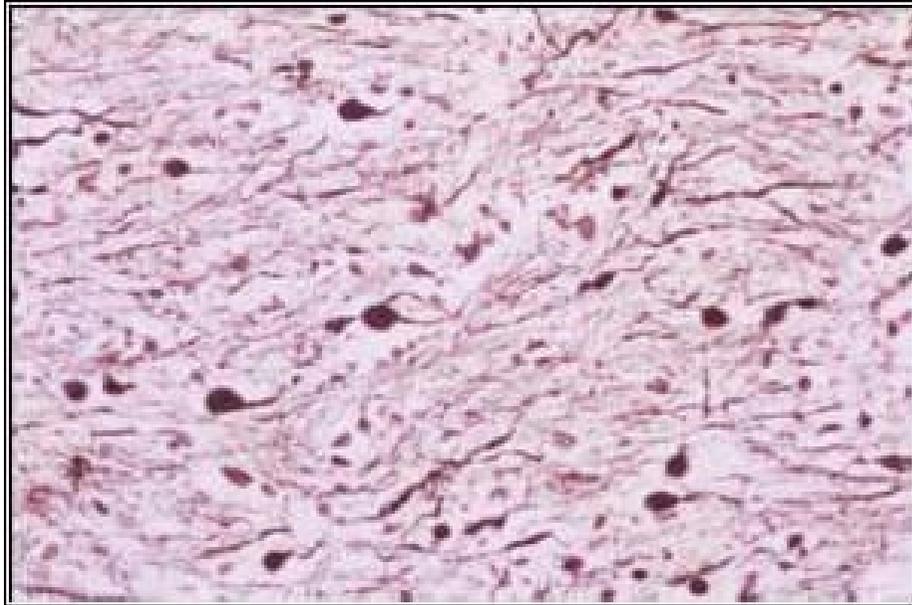
Lesão axonal difusa



Proibido reprodução deste material



Lesão Axonal Difusa



folha internacional



EM RECUPERAÇÃO

Schumacher sai do coma e deixa hospital, diz porta-voz

- cerca de 80% dos indivíduos que falecem por acidente de trânsito, sendo a principal responsável pela morbidade e mortalidade no TCE.
- Representa, ainda, o substrato anatômico da inconsciência que se instala na grande maioria dos pacientes no momento do traumatismo e do estado vegetativo que pode se seguir, além da incapacidade permanente após o TCE.
- Pode ser encontrada também após quedas de grande altura e da própria altura, em danos provocados pela prática de alguns esportes e em agressões.

Tipos de edema cerebral

1. edema vasogênico é o mais comum e tem como causas hemorragia cerebral, infarto cerebral, abscesso cerebral, neoplasias intracranianas, traumatismos cranioencefálicos, crises convulsivas, encefalopatia hipertensiva, radiação e intoxicação por chumbo

- *Edema vasogênico resulta inicialmente da maior atividade pinocítica do endotélio associada a aumento da expressão de caveolina-1, seguida da diminuição da expressão de proteínas das junções íntimas e separação dessas estruturas (lesão da **BHE**), produzindo aumento da permeabilidade capilar e passagem de líquido plasmático para o espaço extracelular. O acúmulo de líquido é maior na substância branca*

2. edema celular ou **citotóxico** resulta de isquemia cerebral regional, devido à oclusão vascular, ou global, nos casos de redução transitória ou permanente do fluxo sanguíneo cerebral

Proibido reprodução deste material

Tipos de edema cerebral

3. edema intersticial, que surge nos casos de hidrocefalia obstrutiva, decorre de obstrução da circulação liquórica e aumento da pressão intraventricular, forçando o liquor a migrar através do epêndima para a substância branca periventricular. Pode haver lesão do revestimento ependimário

4. edema hiposmótico deve-se à diminuição da osmolaridade plasmática por infusão intravenosa de grande quantidade de solução salina ou glicosada, secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou depleção aguda de sódio, resultando em hiponatremia (< 120 mmol/L), entrada de água nos espaços extracelulares do tecido nervoso e mesmo no interior dos astrócitos.

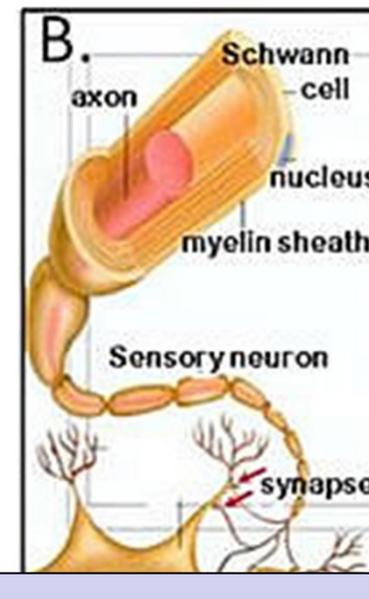
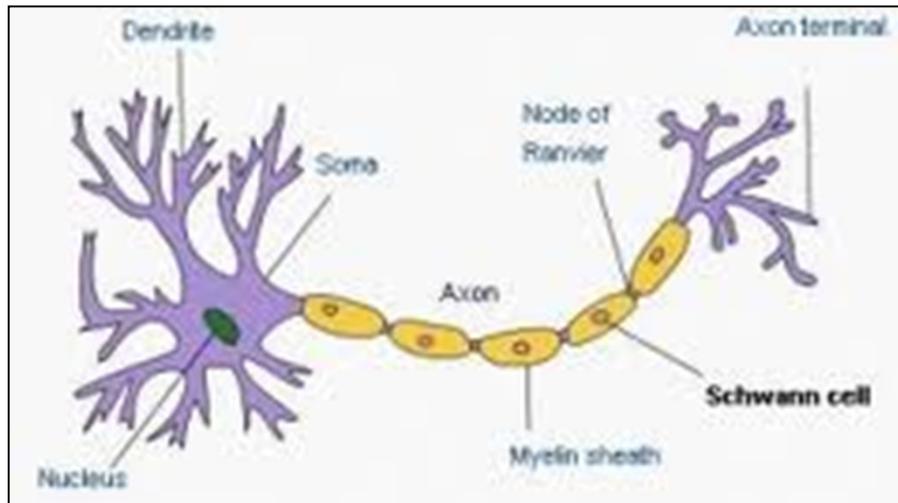
Proibido reprodução deste material

MIELINA

▪ SNC x SNP

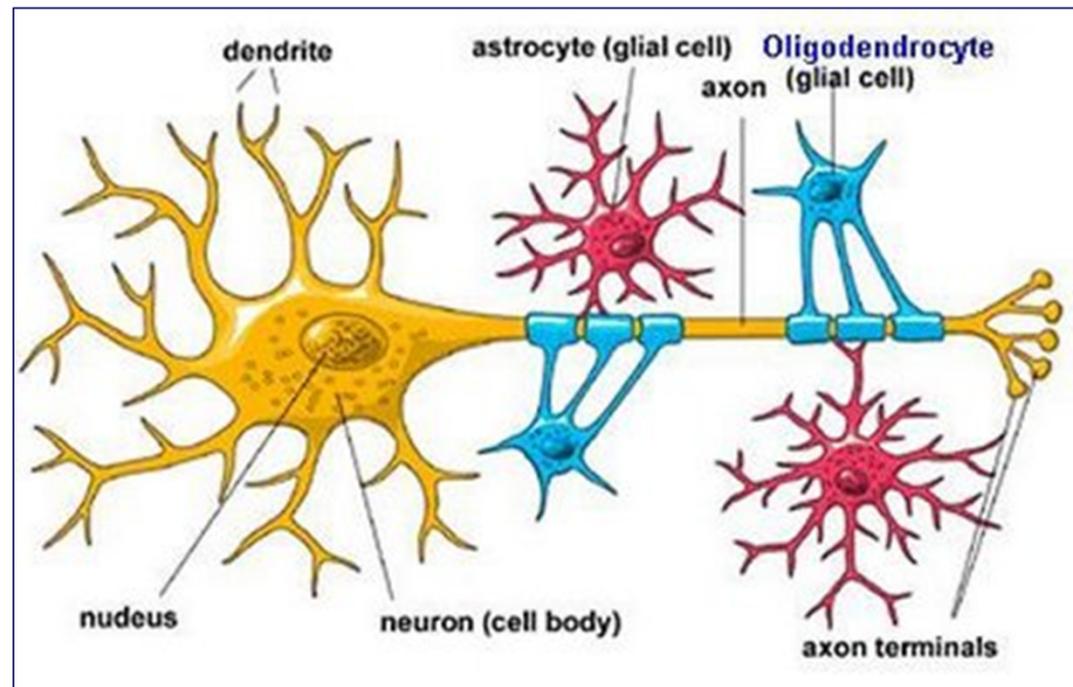
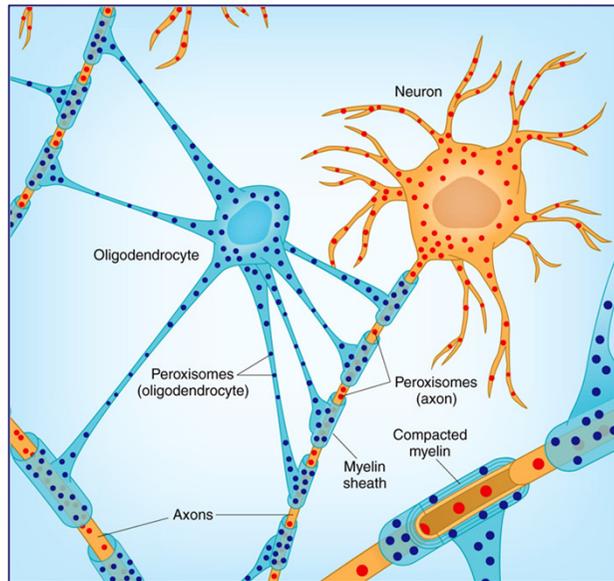
- Células produtoras da mielina
 - SNC: oligodendrócitos
 - SNP: céls. de Schwann
- SNC: relação de 1 oligodendrócito : vários internodos
- SNP: relação de 1 célula de *Schwann* : 1 internodo
- Constituição química não é a mesma (proteínas especializadas e alguns lipídios são distintos) no SNC em comparação ao SNP

SNP

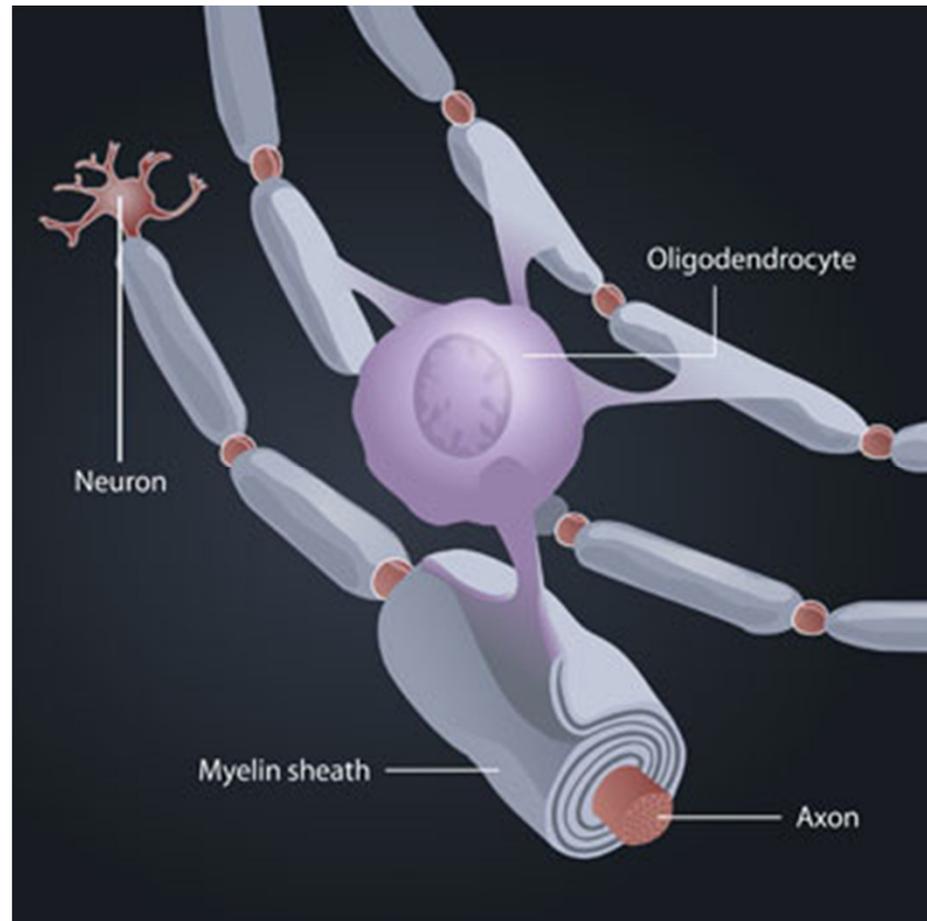


Proibido reprodução deste material

SNC



SNC



Proibido reprodução deste material

Doenças que afetam a Mielina

- **Primárias**: doenças genéticas (herdadas), progressivas que afetam a mielina do SNC - ***DISMIELINIZANTES***
 - Formação, manutenção, *turnover* e metabolismo da mielina
 - *Leucodistrofias*: crianças e adultos (raramente)
- **Secundárias**: adquiridas, geralmente de fundo auto-imune - ***DESMIELINIZANTES***

Proibido reprodução deste material

Leucodistrofias

- **I- Primárias: DISMIELINIZANTES**
 - Formação, manutenção, *turnover* e metabolismo da mielina
 - Algumas são doenças lisossomais e peroxissomais
- **Doença de Krabbe**
- **Leucodistrofia Metacromática**
- **Adrenoleucodistrofia**

Proibido reprodução deste material

Leucodistrofias mais importantes

Doença	Herança	Anormalidade
Leucodistrofia Metacromática	AR	Deficiência de <i>Aril Sulfatase A</i>
Doença de Krabbe	AR	Deficiência de B-galactosidase
Adrenoleucodistrofia	AR, X	Metabolismo de ác. graxos de cadeia muito longa
Doença de Canavan	AR	Defic. De <i>aspartatoacilase</i>
Doença de Alexander	AR	Mutações na GFAP

- Qto mais cedo aparece, mais severa é a deficiência e pior o curso clínico

Proibido reprodução deste material

Leucodistrofias mais importantes

I - Leucodistrofia Metacromática

- Deficiência de *Arilsulfatase A* (Cr 22)
- Autossômica Recessiva
- Acúmulo de sulfatídeos que são tóxicos para os oligodendrócitos (sulfato de cerebrosídeo)

• Formas

- Infantil tardia
- Juvenil
- Adulta: sintomas psiquiátricos e cognitivos
 - SINTOMAS MOTORES, EVOLUÇÃO: 5 ANOS

Leucodistrofias mais importantes

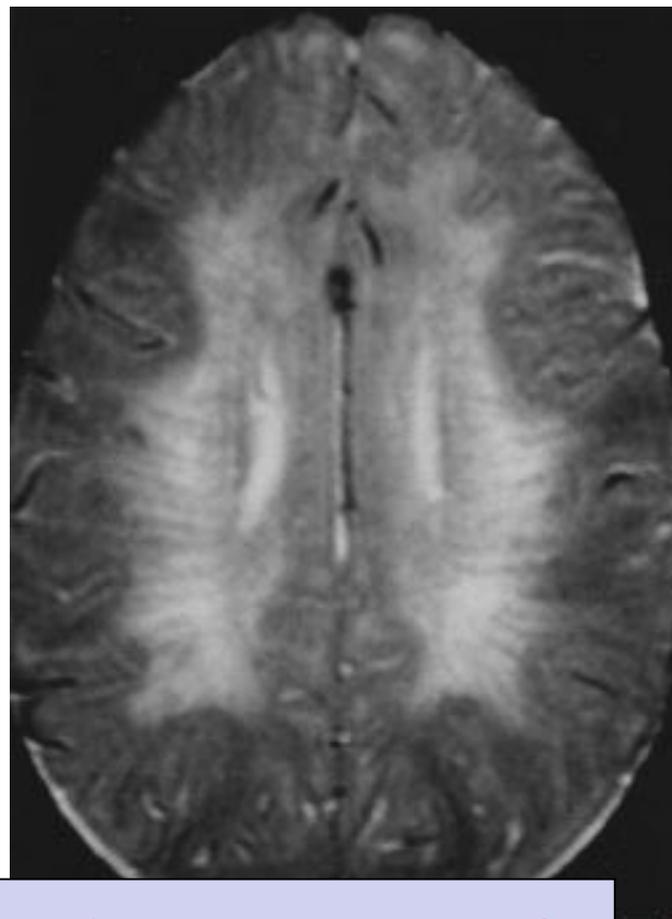
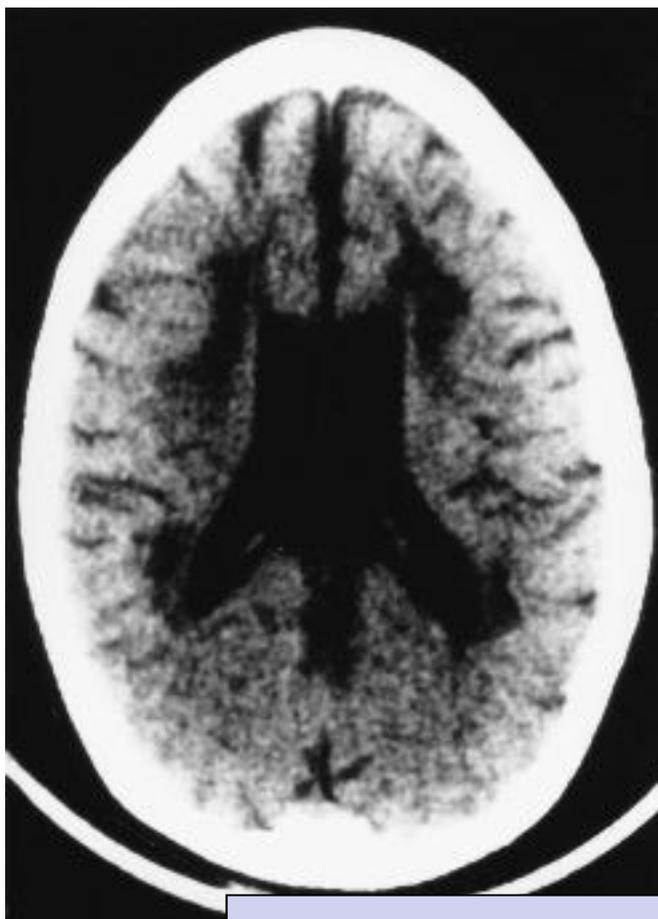
I - Leucodistrofia Metacromática

– *Dismielinização* extensa

- defic. de *Arilsulfatase A* com acúmulo de sulfatídeos que são tóxicos para os oligodendrócitos (sulfato de cerebrosídeo)

– Azul de Toluidina: metacromasia nos macrófagos vacuolizados (pode ser vista nos nervos periféricos)

Leucodistrofia Metacromática

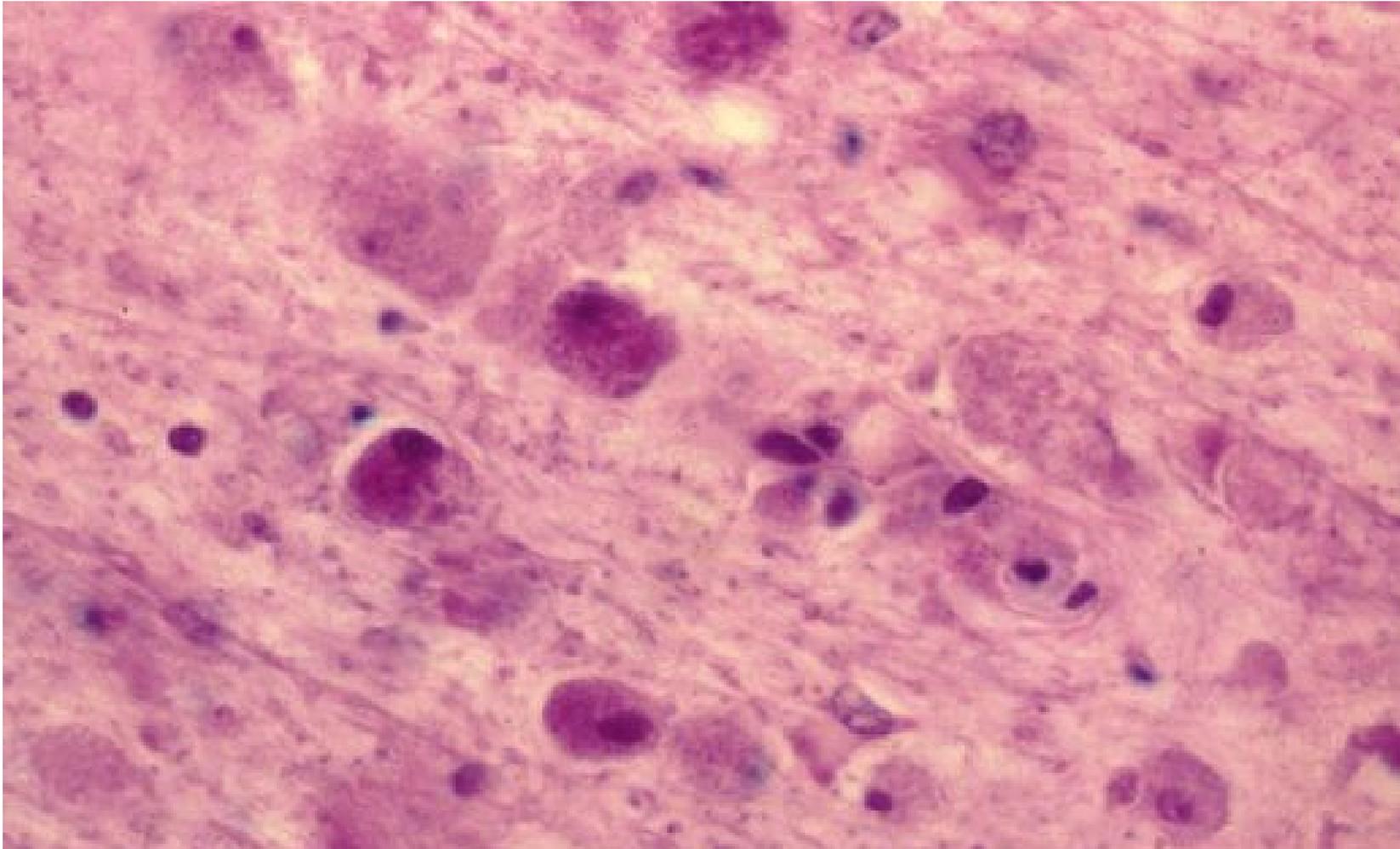


Proibido reprodução deste material

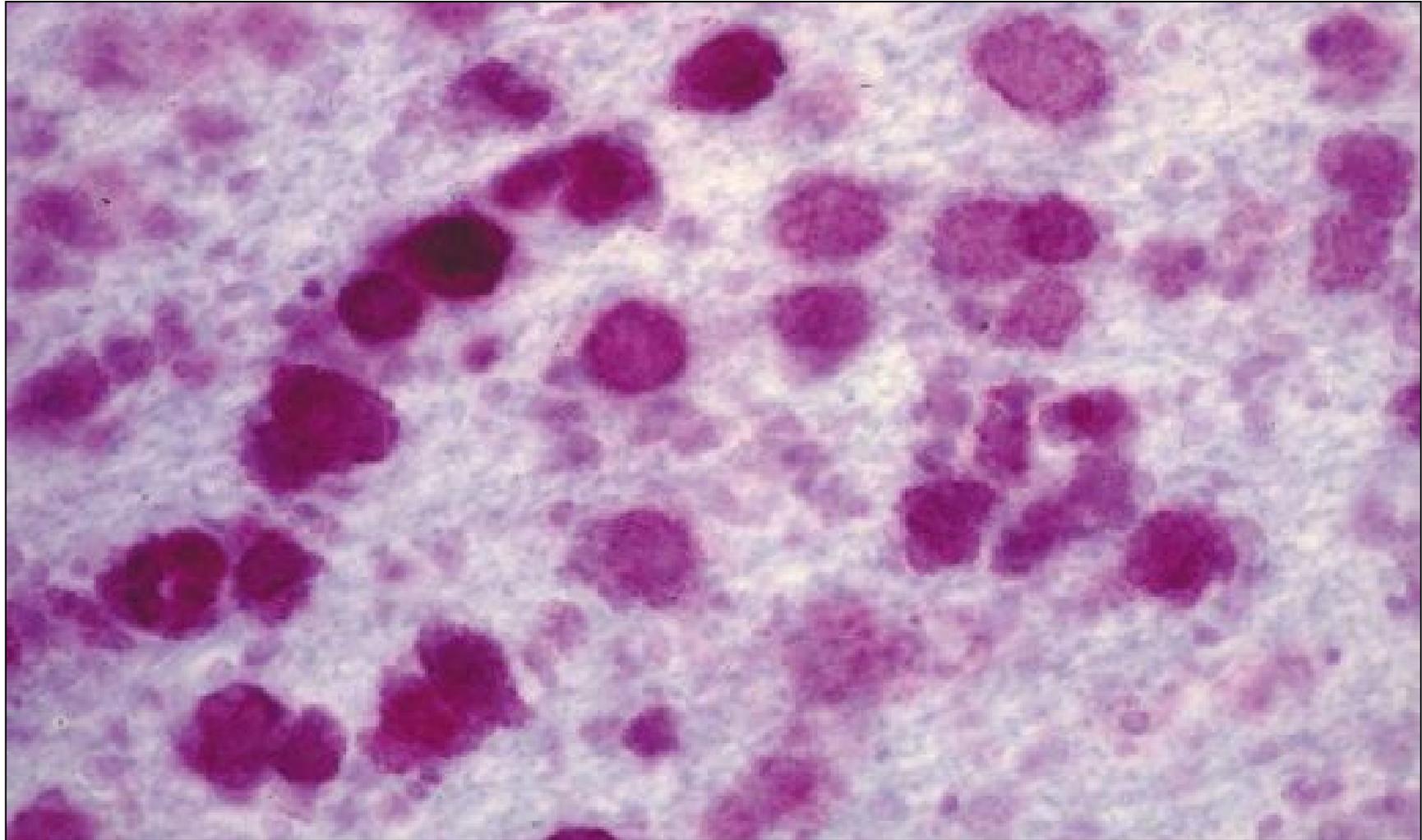


Proibido reprodução deste material

Leucodistrofia Metacromática



Leucodistrofia Metacromática



Azul de Toluidina: metacromasia

Leucodistrofias mais importantes

II - Doença de Krabbe

- Leucodistrofia
- Autossômica recessiva
- Deficiência de *B-galactosilceramidase* (14q31)
- Catabolismo dos galactocerebrósídeos
- Via alternativa = acúmulo de *galactosilesfingosina*
- Tóxica para os Oligodendrócitos

Proibido reprodução deste material

Leucodistrofias mais importantes

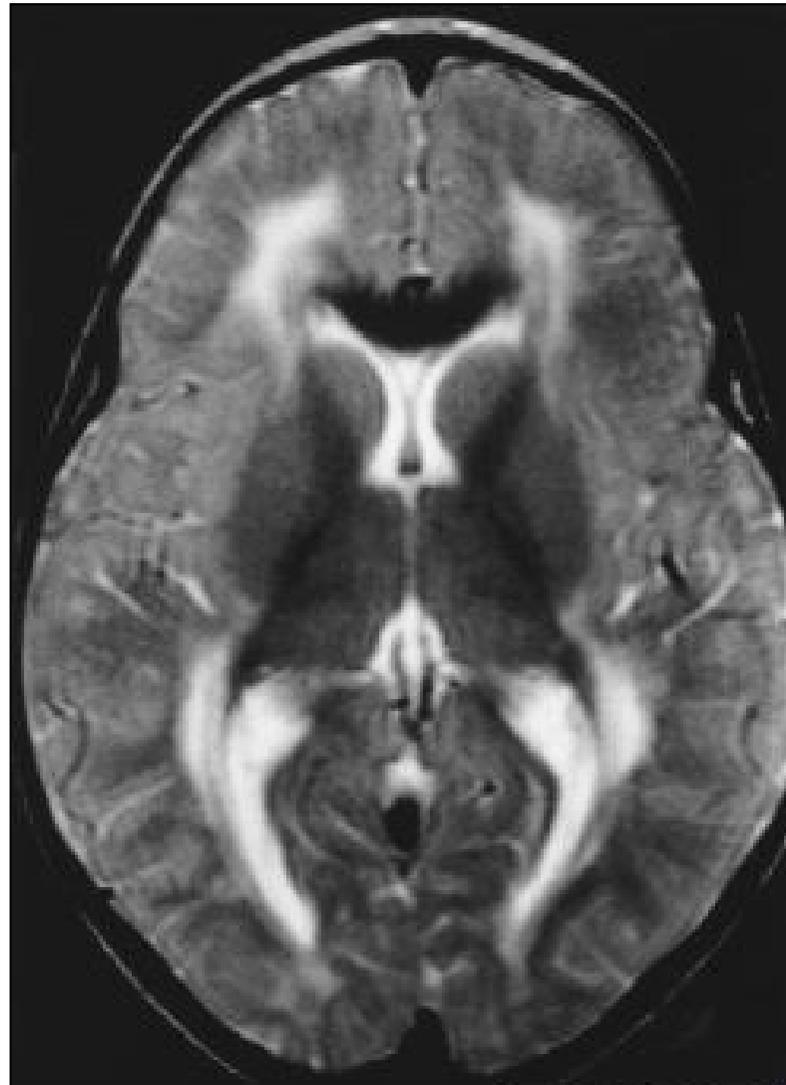
II - Doença de Krabbe

- Macrófagos repletos de cerebrosídeos (*céls. de Krabbe*)
- Células Globóides ao redor dos vasos
- Neurônios relativamente preservados

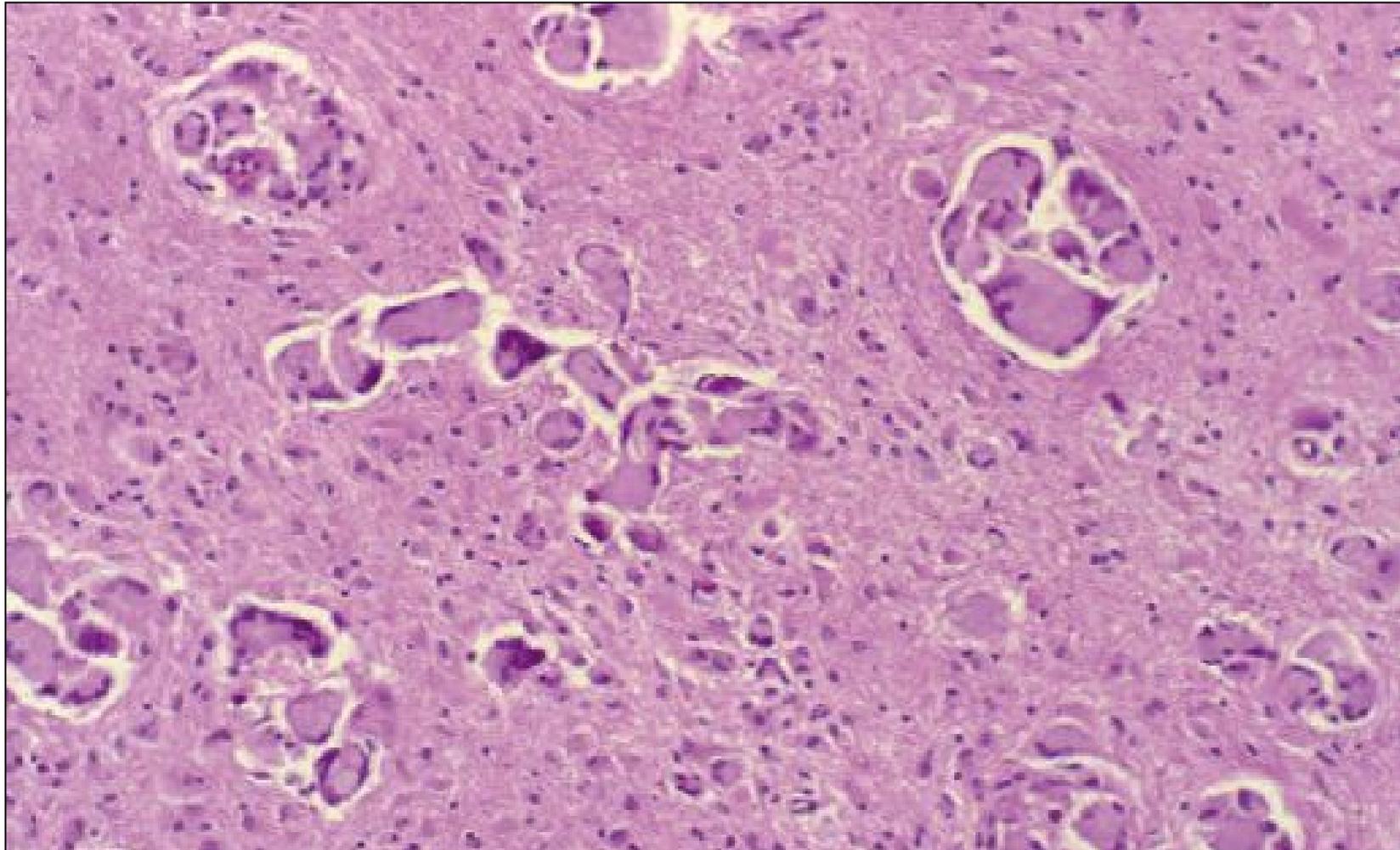
• **Evolução**

- Início: 3 – 6 meses
- Sobrevida: 2 anos
- Sinais motores, rigidez e fraqueza

Doença de Krabbe



Doença de Krabbe



Leucodistrofias mais importantes

III - Adrenoleucodistrofia

- Doença progressiva, perda de mielina no SNC e SNP com insuficiência adrenal
- Diversas formas clínicas (qto mais precoce, pior)
- Mutações do gene ALD (Xq28)
- Inabilidade de metabolizar **ácidos graxos de cadeia muito longa** (*VLCFA*)
- Perda de mielina (preservação das fibras U)
- Gliose infiltrado inflamatório

Leucodistrofias mais importantes

IV – Doença de Alexander

- mutação do gene GFAP (17q21)
- Encefalopatia precoce, progressiva
- Megalencefalia
- Grande quantidade de fibras de Rosenthal

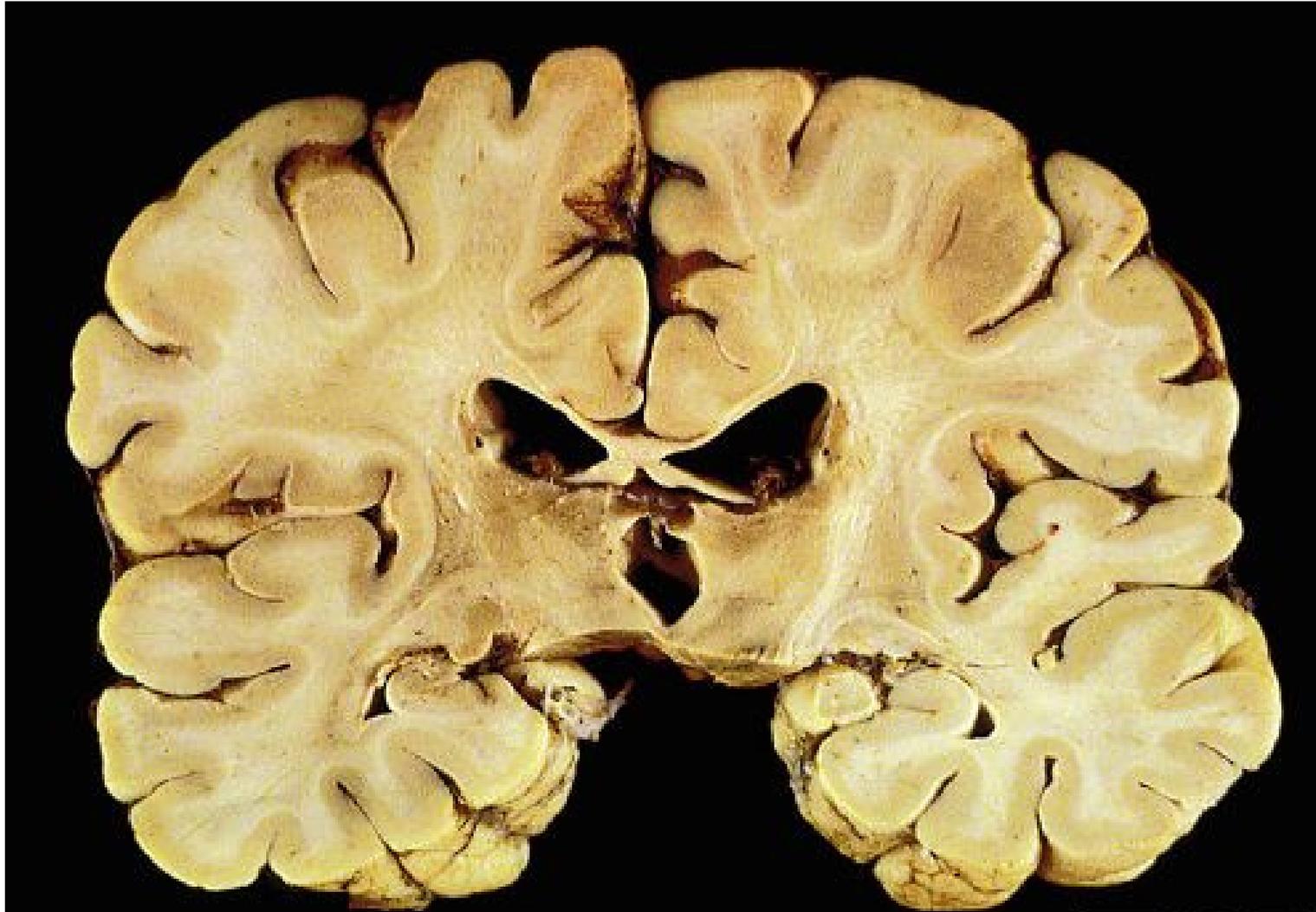
Proibido reprodução deste material

Leucodistrofias mais importantes

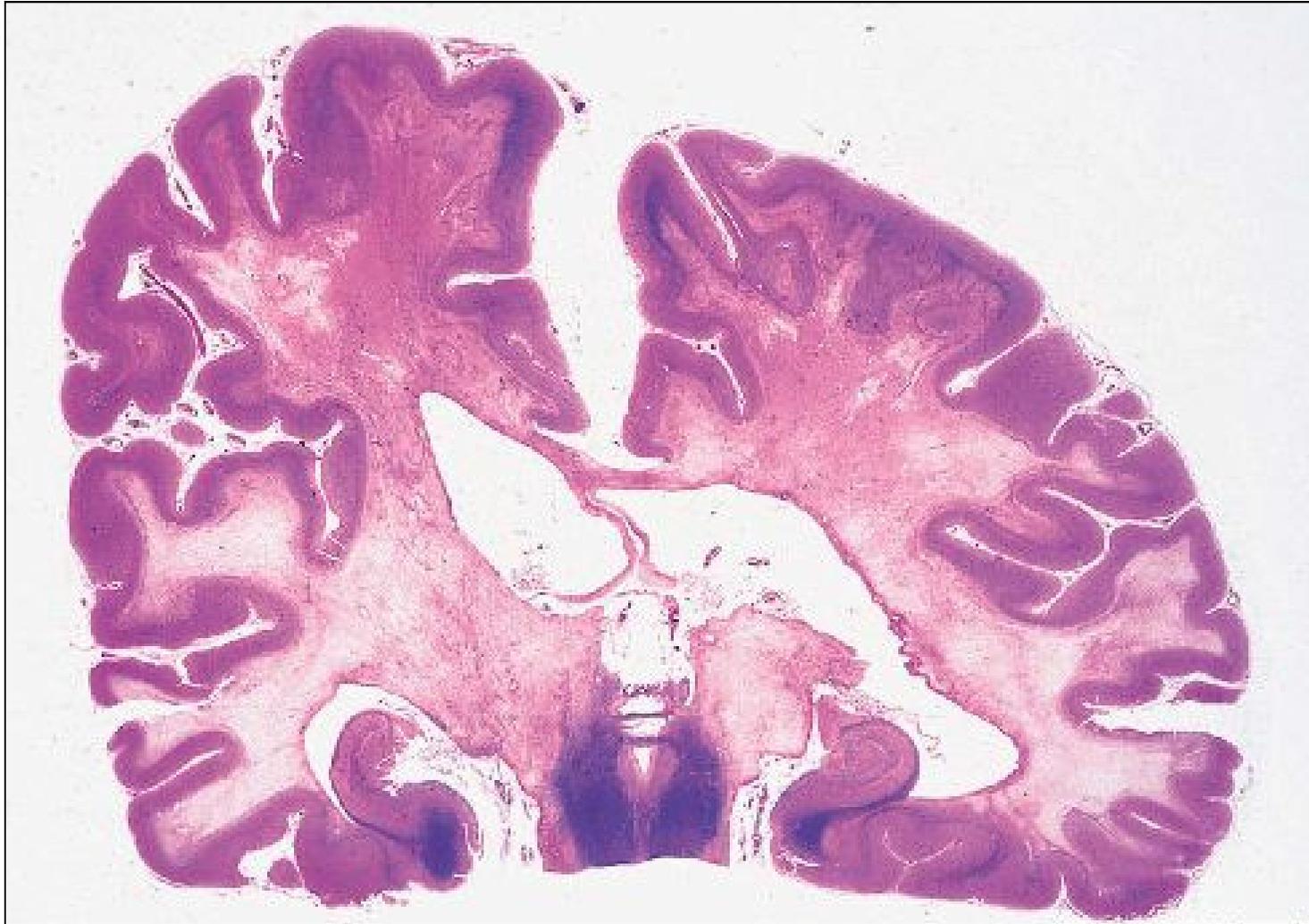
V – Doença de Canavan

- Clínica similar à Doença de Alexander
- Deficiência da enzima *aspartoacetilase*
- Aumento **ác. N-acetil aspartato** (urina, espectroscopia)
- Morfologia: dismielinização + espongirose SB e astrócitos tumefeitos

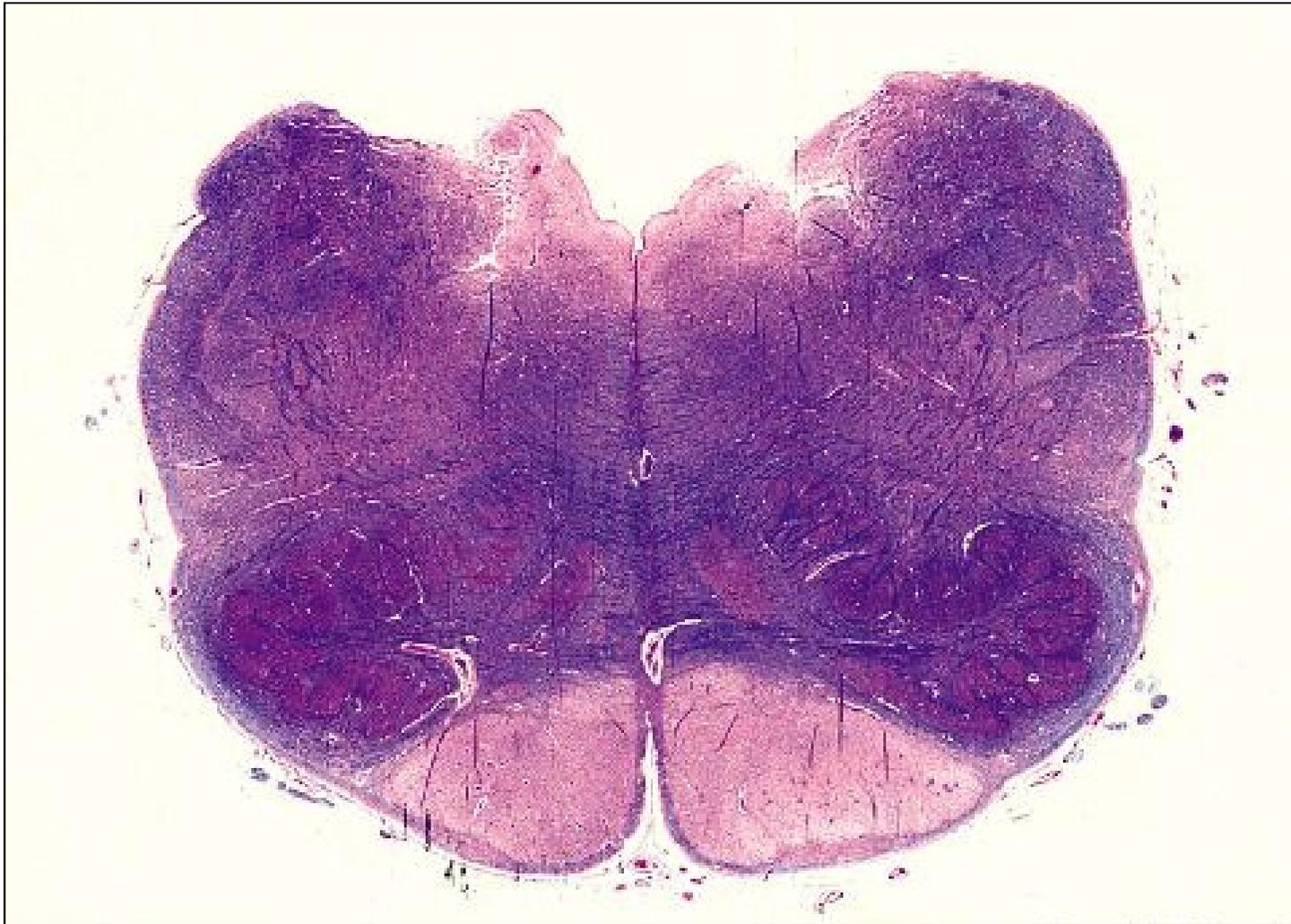
Adrenoleucodistrofia



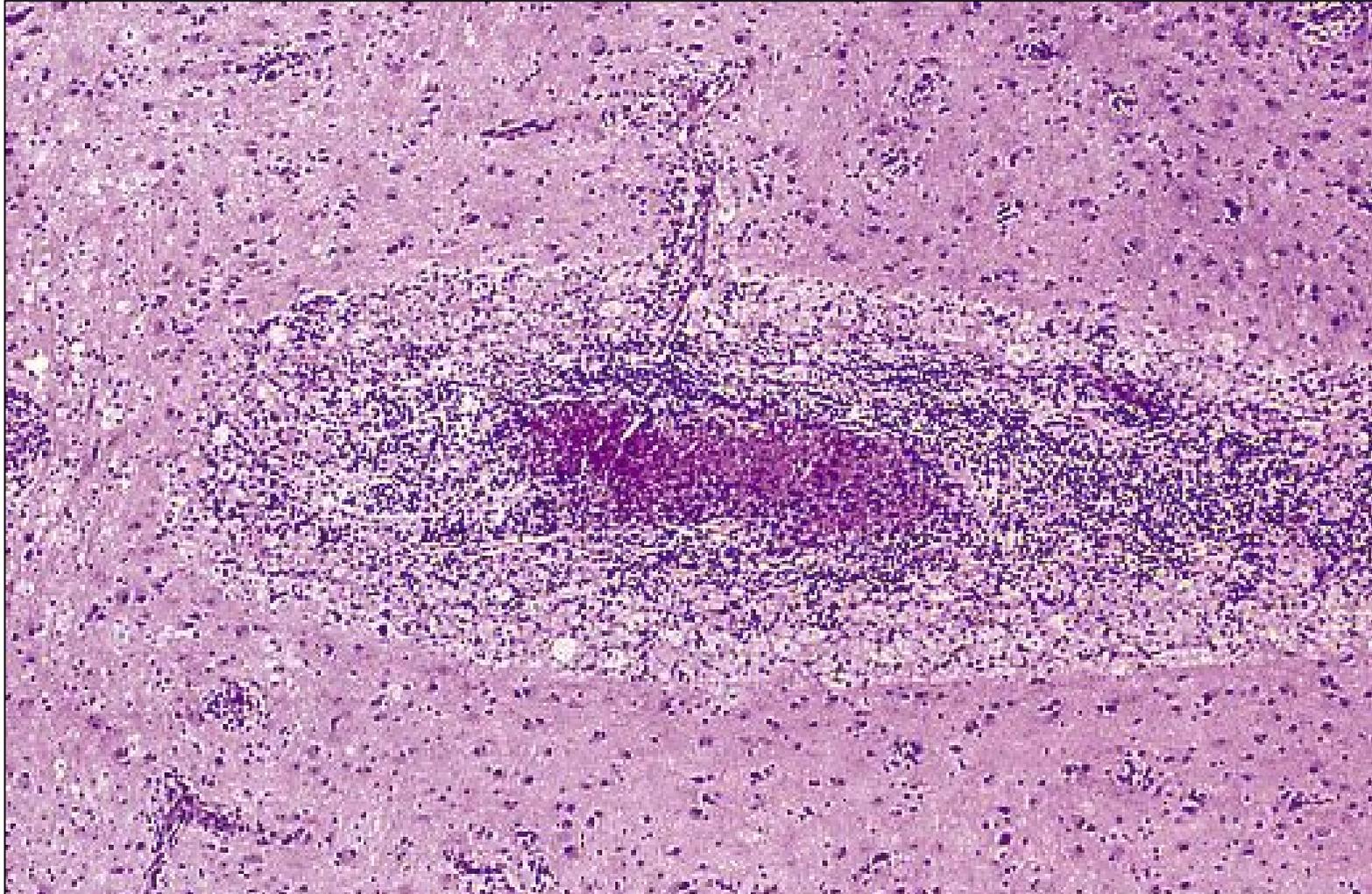
Adrenoleucodistrofia



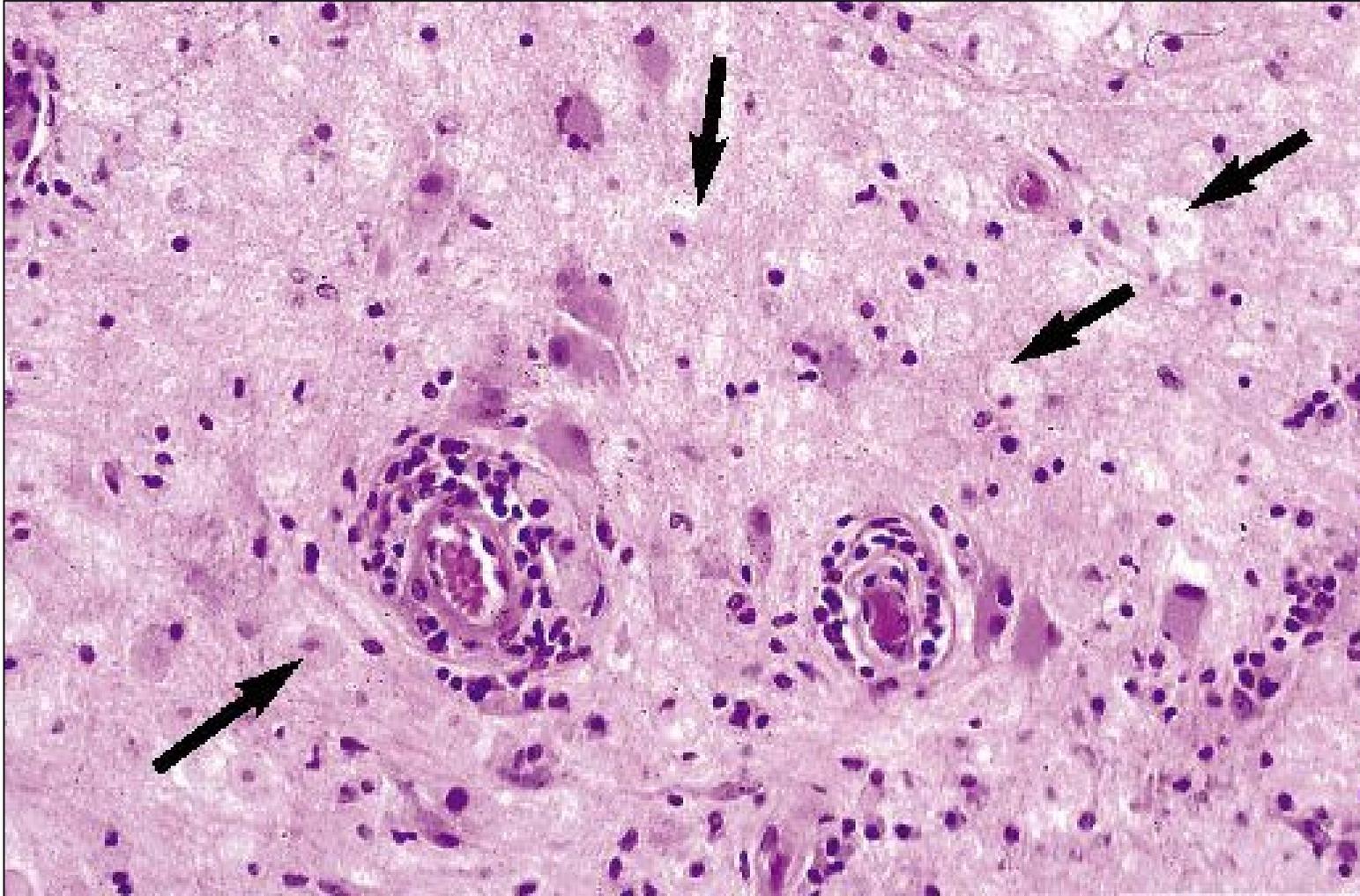
Adrenoleucodistrofia



Adrenoleucodistrofia



Adrenoleucodistrofia



Doenças que afetam a Mielina

- **Secundárias:** adquiridas, geralmente de fundo auto-imune

DESMIELINIZANTES

- **Esclerose Múltipla**
- **Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva**

Doenças Desmielinizantes

I - Esclerose Múltipla

- + frequente: 1:1.000
- Sexo ♀
- Lesão na SB, variável
- Resposta imune celular
 - **CD4 T_H1** → mielina, com secreção de **IFN-γ**
 - IFN-γ = ativa macrófagos
- Fatores Genéticos e ambientais
 - Risco: 15x em parentes próximos; gêmeos
 - Complexo de histocompatibilidade DR2

Doenças Desmielinizantes

I - Esclerose Múltipla

– Resposta celular

- CD4 T_H1 (modelos experimentais)
- Macrófagos ativados
- Citocinas - destruição da mielina

– Morfologia

- Placas de desmielinização
- Firmes
- SB: centro semioval, n. Óptico, TC, cerebelo, medula
- Infiltrado inflamatório peri-venular (Linf. T CD4 e CD8)
- Relativa preservação axonal

Doenças Desmielinizantes

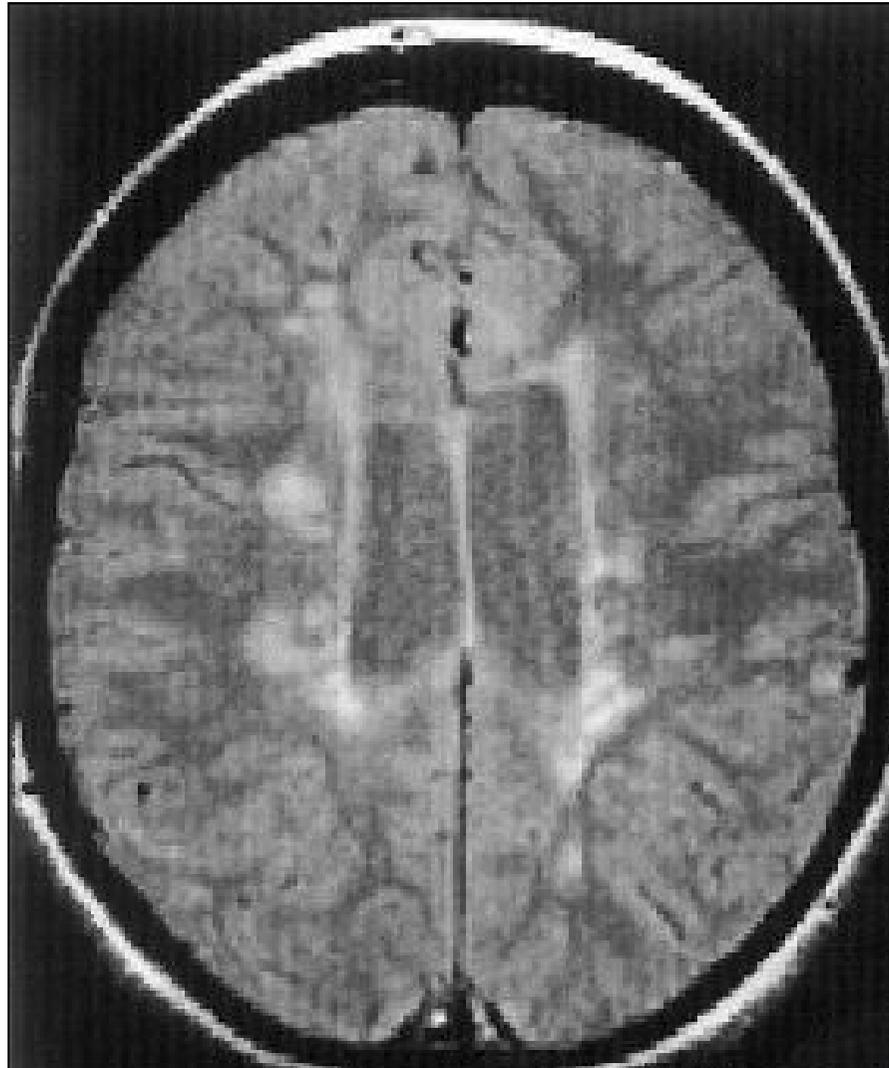
I - Esclerose Múltipla

- Neurite óptica (10 – 50%)
- Oftalmoplegia internuclear
- Ataxia, nistagmo
- LCR: moderado aumento de proteínas, bandas oligoclonais

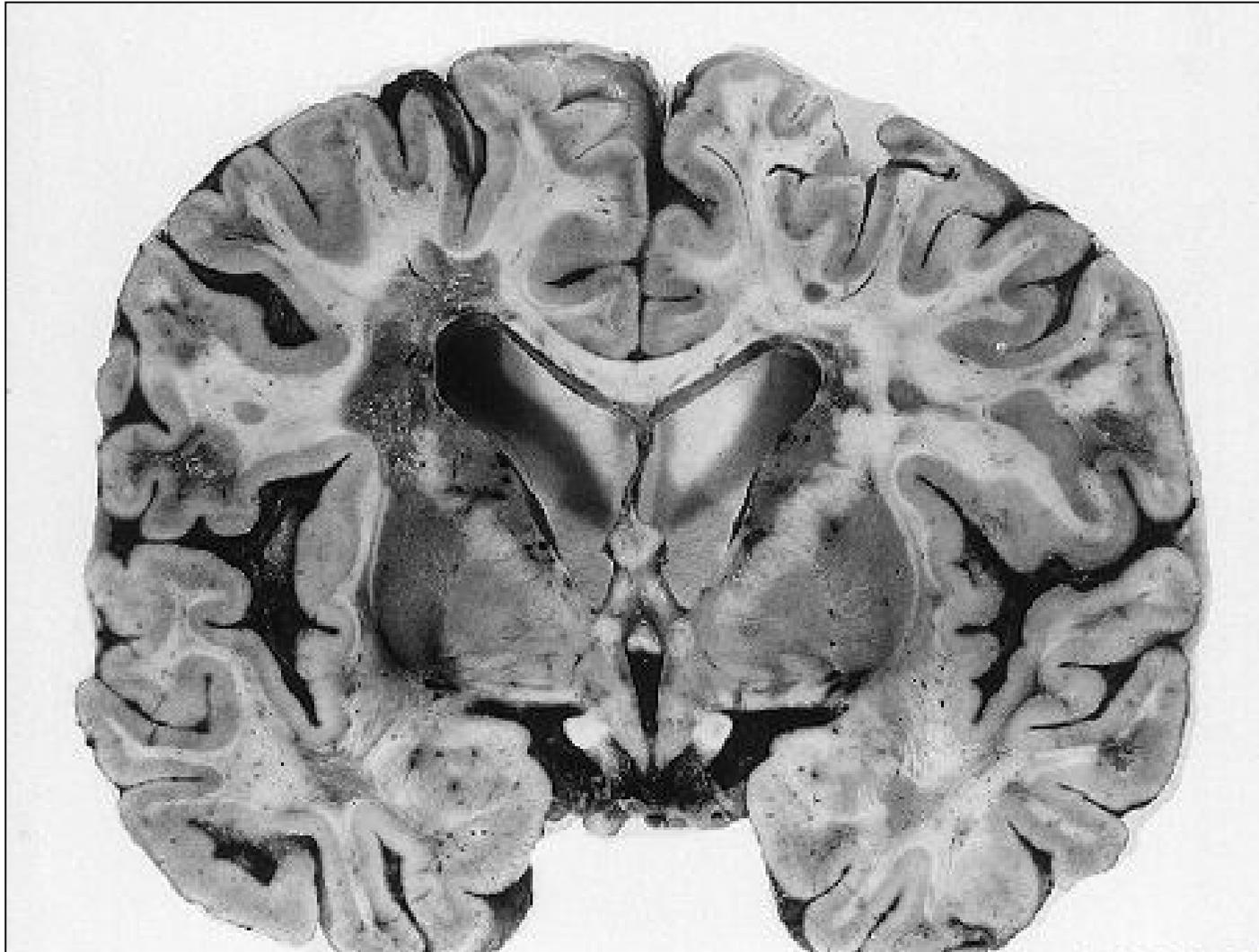
• Variantes

- *Doença de Devic*: neuromielite óptica bilateral com envolvimento medular, curso rápido (asiáticos)
- Aguda (*Marburg*): jovens, fulminante

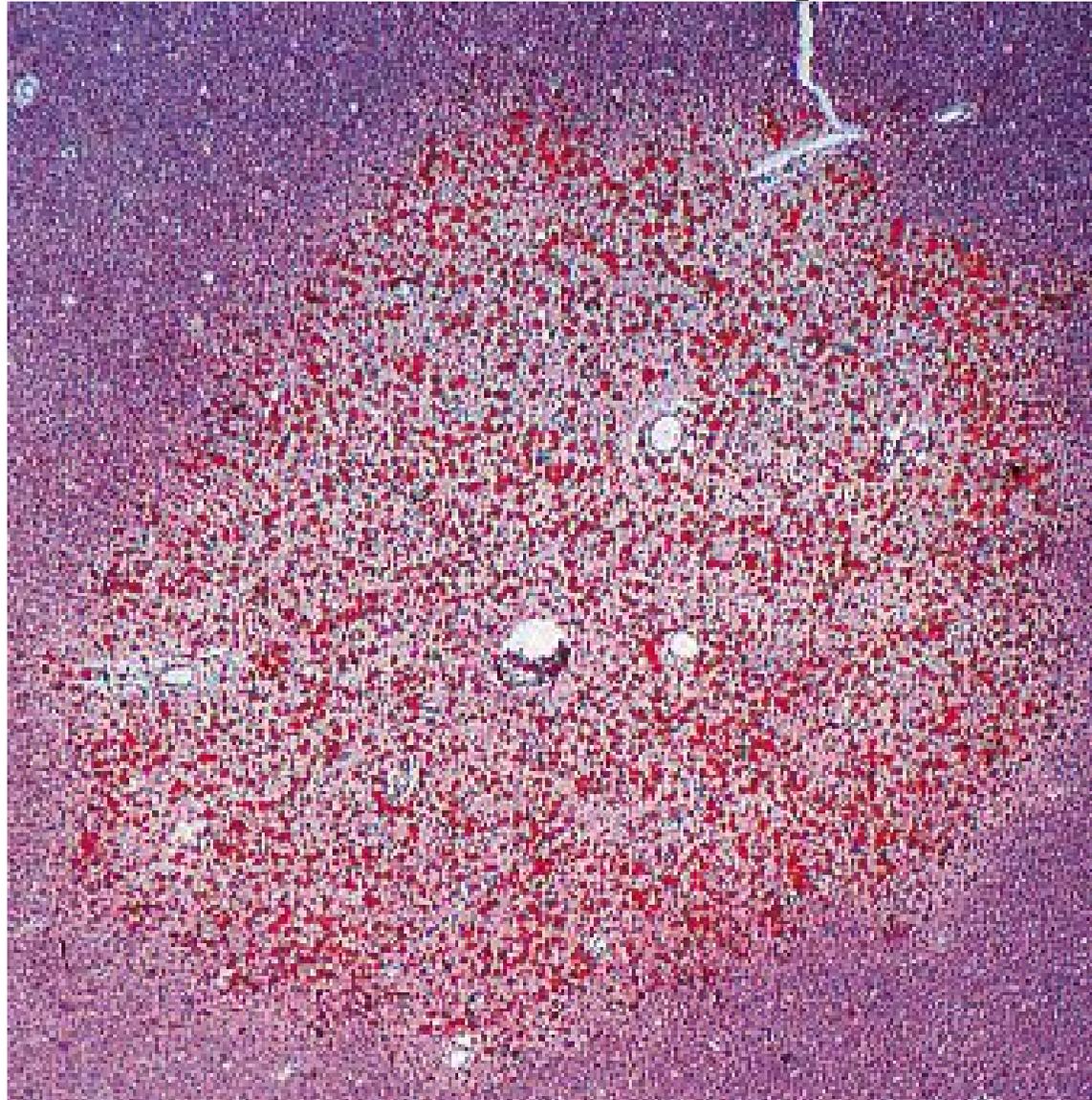
Esclerose Múltipla



Esclerose Múltipla



Esclerose Múltipla

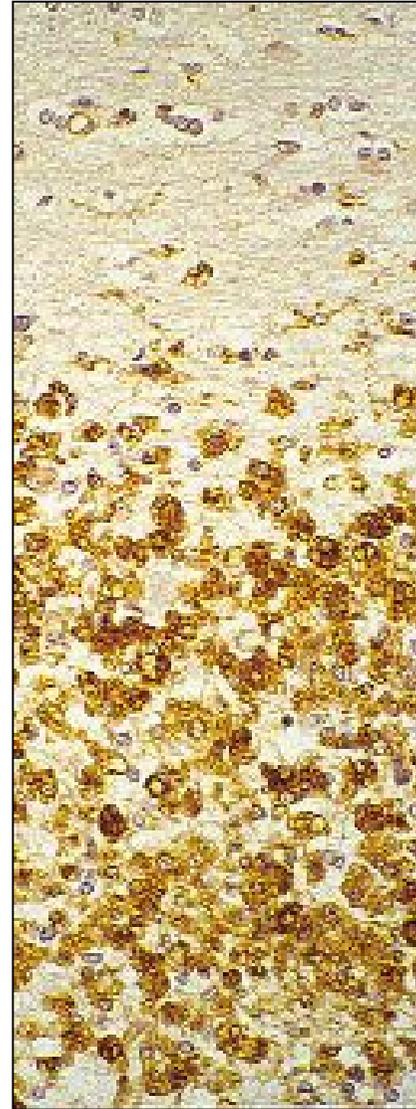
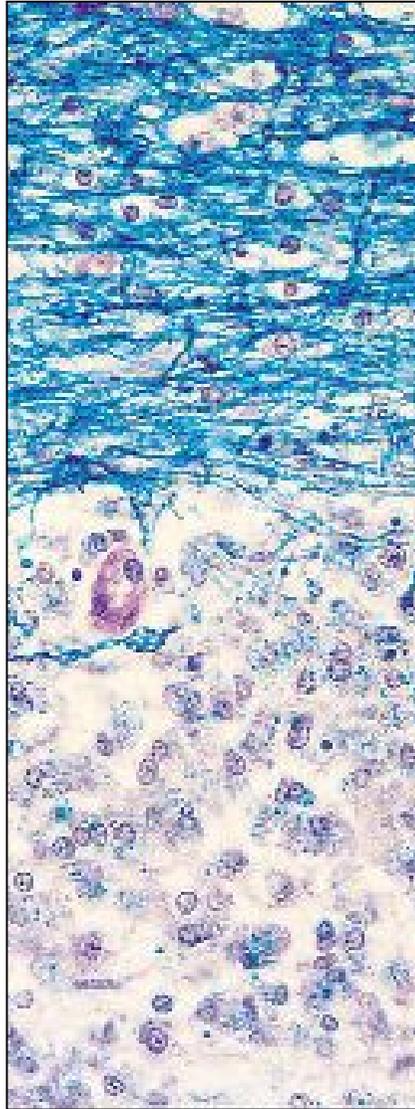


Esclerose Múltipla



Proibido reprodução deste material

Esclerose Múltipla



Macrófagos



Proibido reprodução deste material

Doenças que afetam a Mielina

II. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

- Causada por um poliomavírus – JC vírus
- Infecção dos oligodendrócitos
- Reativação da infecção
- Imunossuprimidos

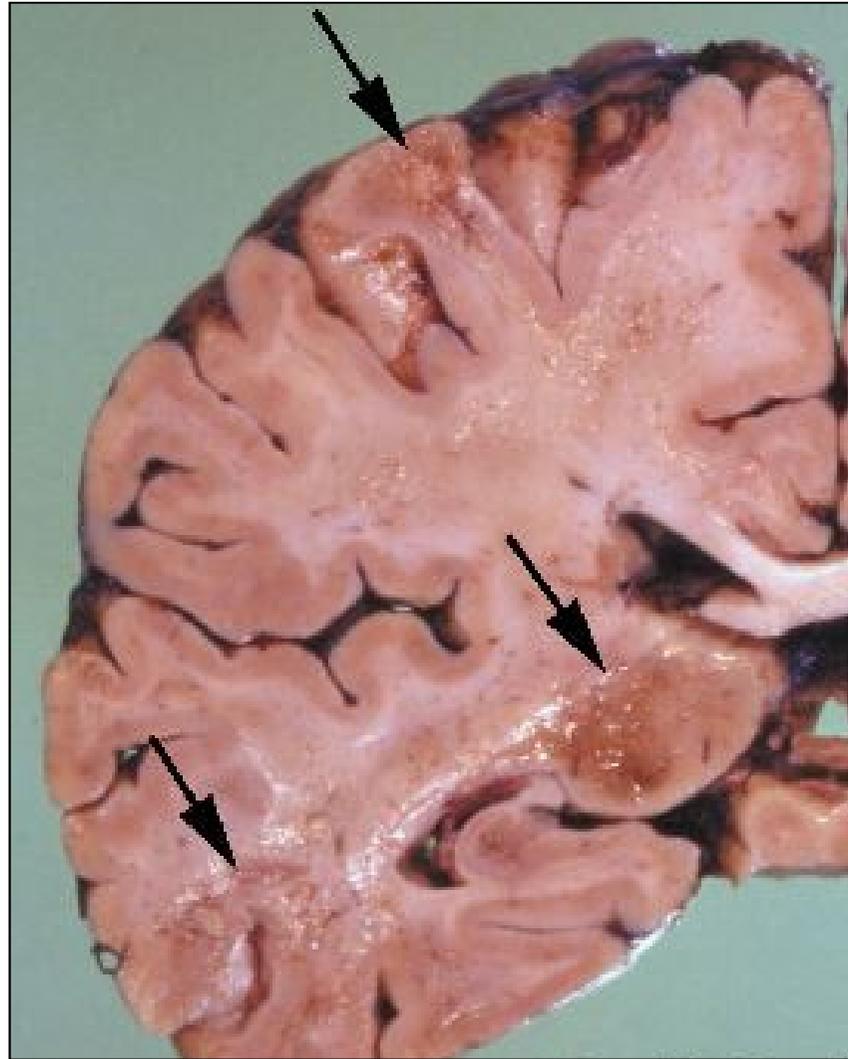
Proibido reprodução deste material

Doenças que afetam a Mielina

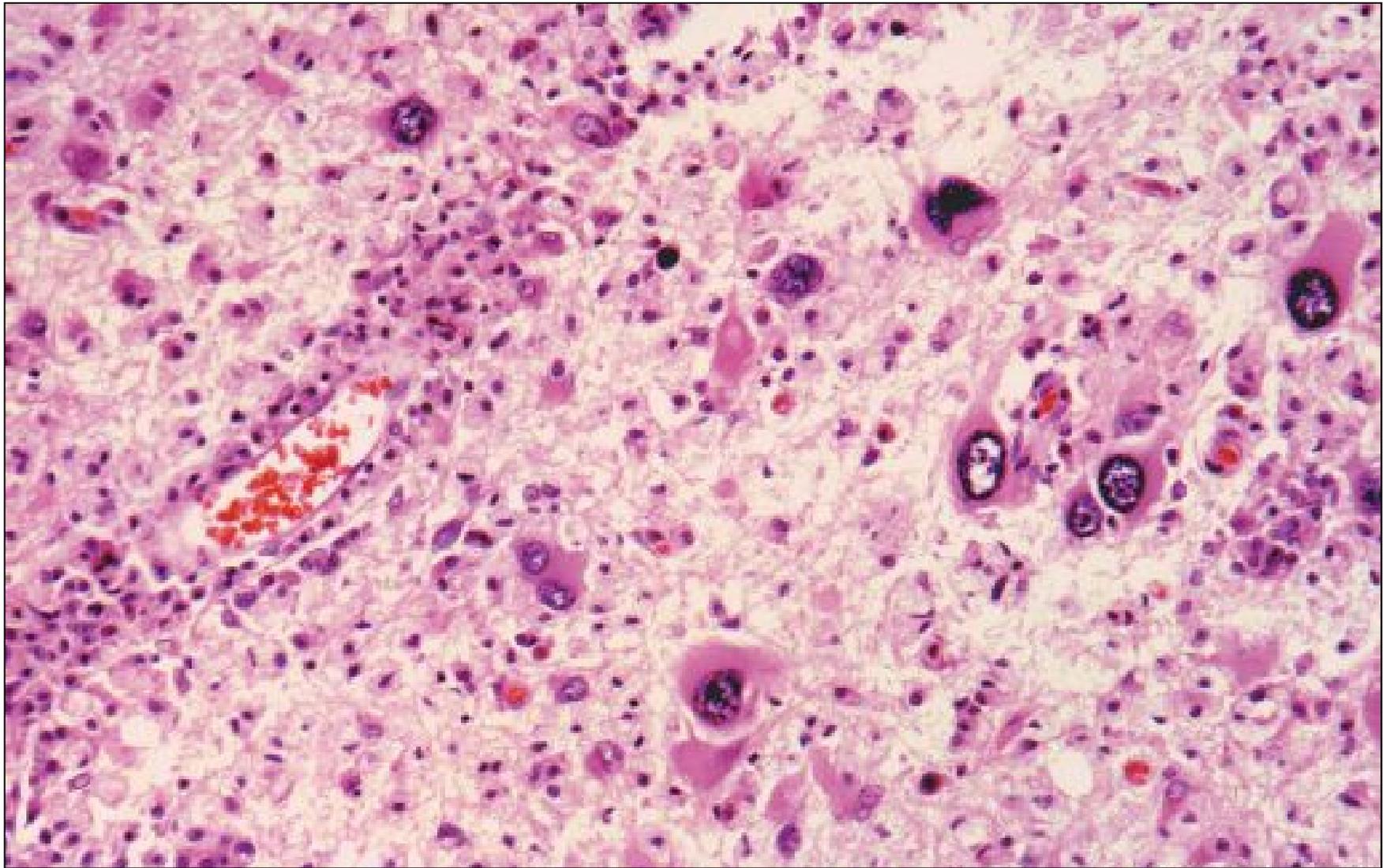
II. Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

- Áreas de desmielinização
- Irregulares
- Pseudotumorais
- Substância Branca
- Poucos macrófagos, reduzido nº de axônios
- Inclusões virais

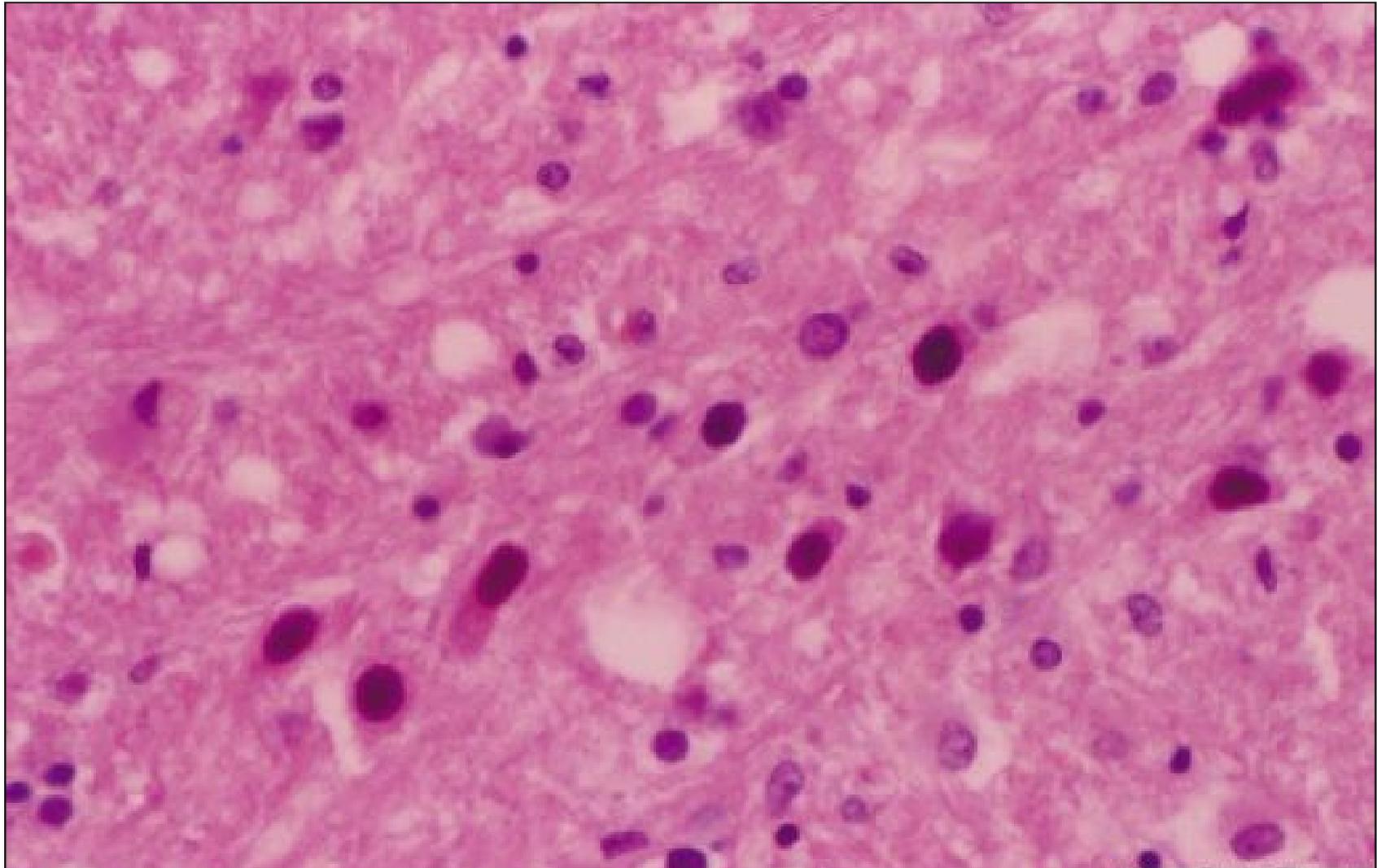
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva



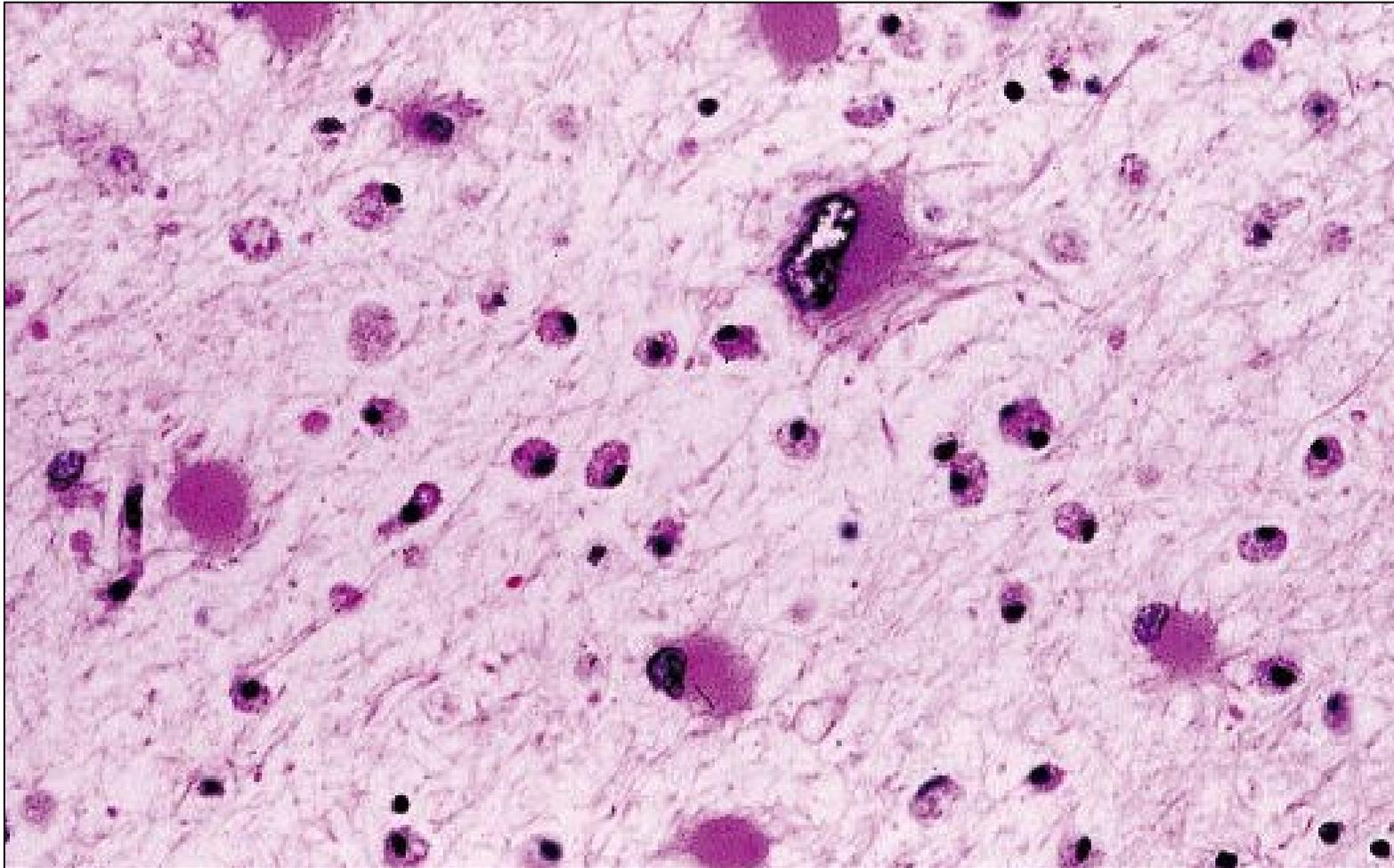
Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva



Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva



Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva



Mielinólise Central Pontina

Mielinólise central pontina

- **Oscilações abruptas na osmolalidade sérica**, resultando em desmielinização simétrica da parte central da base da ponte.
- Patogenia está associada a **perturbações eletrolíticas**, particularmente **hiponatremia** profunda e sua **rápida correção**.
- Predisposição: *insuficiência hepática, transplante hepático, cirurgia de ressecção de tumor da hipófise, queimaduras graves, insuficiência renal crônica, hemodiálise, linfoma, carcinoma, desnutrição, infecções bacterianas graves, desidratação, desequilíbrios eletrolíticos (hiponatremia, hipernatremia, hiperglicemia, hipocalcemia, diabetes), pancreatite hemorrágica aguda e alcoolismo crônico, entre outros.*

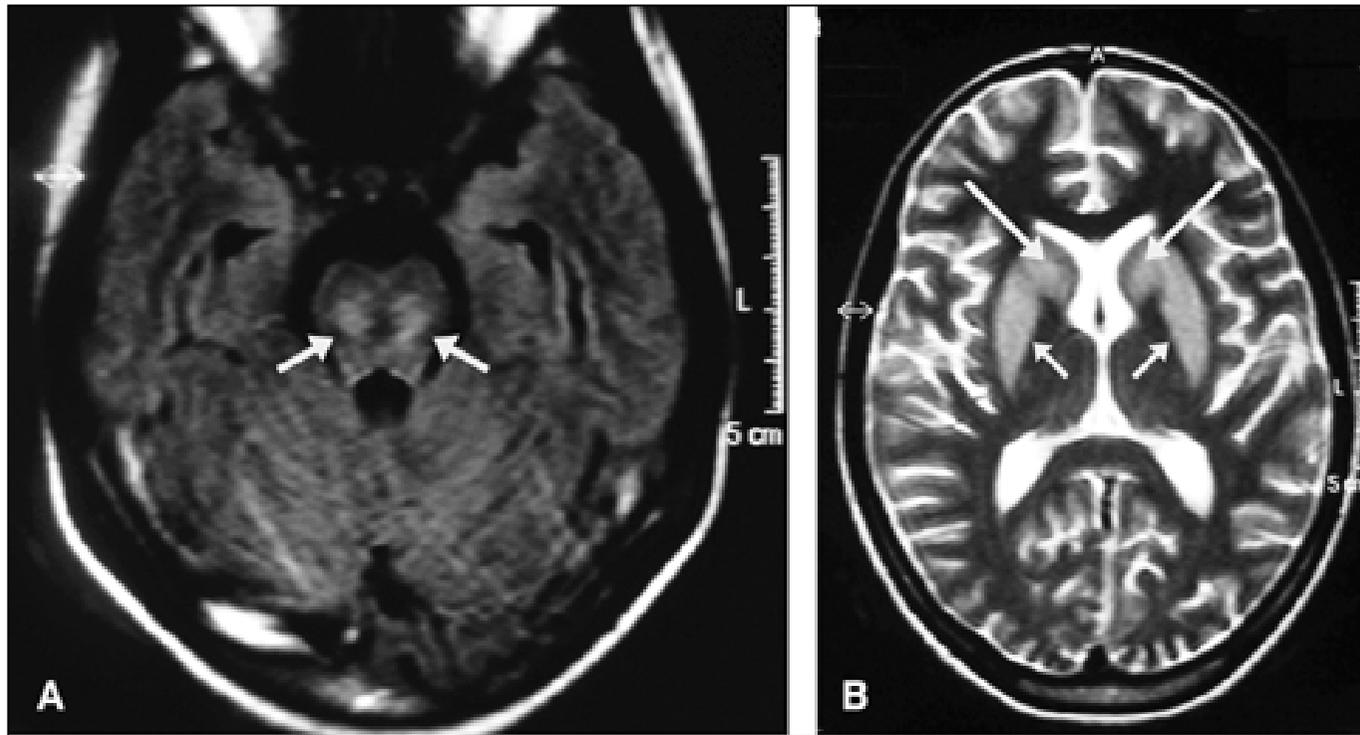
Proibido reprodução deste material

Mielinólise central pontina

- **Tetraparesia** inicialmente flácida e depois espástica, paralisia pseudobulbar, alterações agudas no estado mental com depressão da consciência, coma, síndrome de encarceramento, podendo progredir para morte.
- Comumente surge *2 a 7 dias após a correção da hiponatremia*.
- Os achados histopatológicos: *destruição das bainhas de mielina, com preservação dos axônios e das células nervosas dos núcleos pontinos, sem evidências de inflamação*.
- Nenhum tratamento específico foi estabelecido.

Proibido reprodução deste material

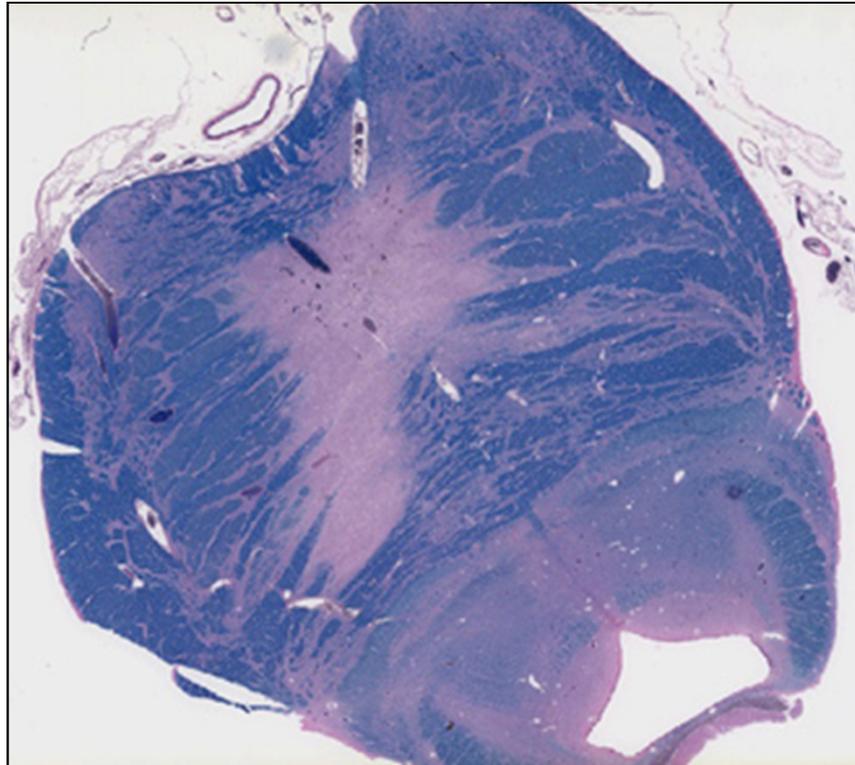
Mielinólise central pontina



Ressonância magnética (RM) do encéfalo.

- lesões são simétricas e hipointensas nas imagens pesadas em T1, poupando tipicamente a parte periférica da ponte.

Mielinólise central pontina



Proibido reprodução deste material

Não confundir

- **Esclerose Lateral Amiotrófica vs Esclerose Múltipla**
 - ELA: perda de neurônios motores inferiores (tronco e corno anterior da medula) e superiores (córtex motor)
 - Esporádicas, porém 5-10% familiar
 - vários genes, porém SOD-1 mut
 - Morte neuronal por apoptose

Proibido reprodução deste material

Tipos de Cortex

Tipos de Córtex

- **Arquicortex:** 3 camadas

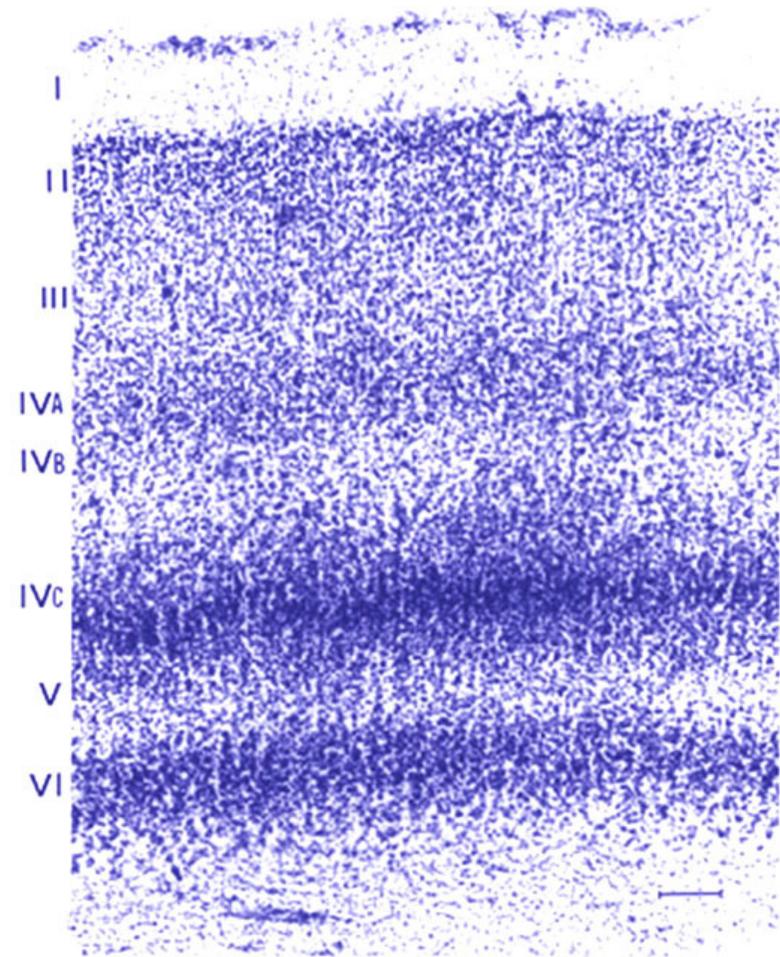
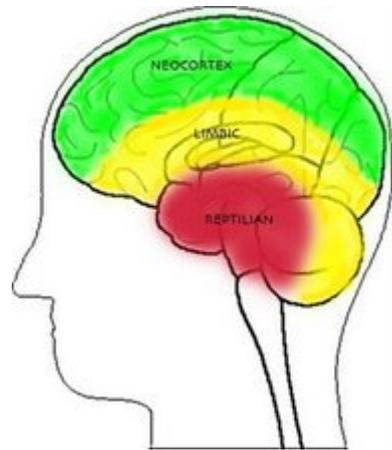
- hipocampo

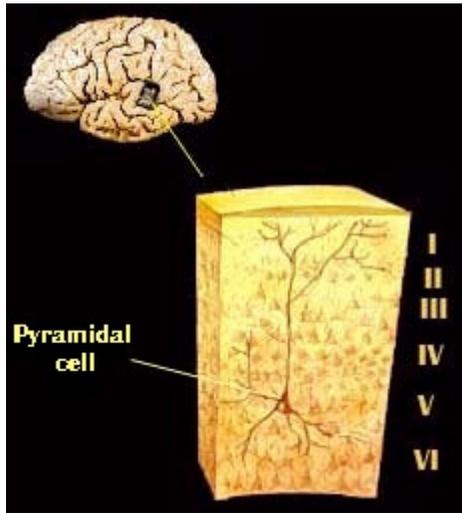
- **Paleocórtex:** 4 camadas

- córtex entorrinal

- **Neocórtex:** 6 camadas

- neocórtex





Camadas de fibras nervosas do córtex

I. Camada molecular

II. Camada granular externa

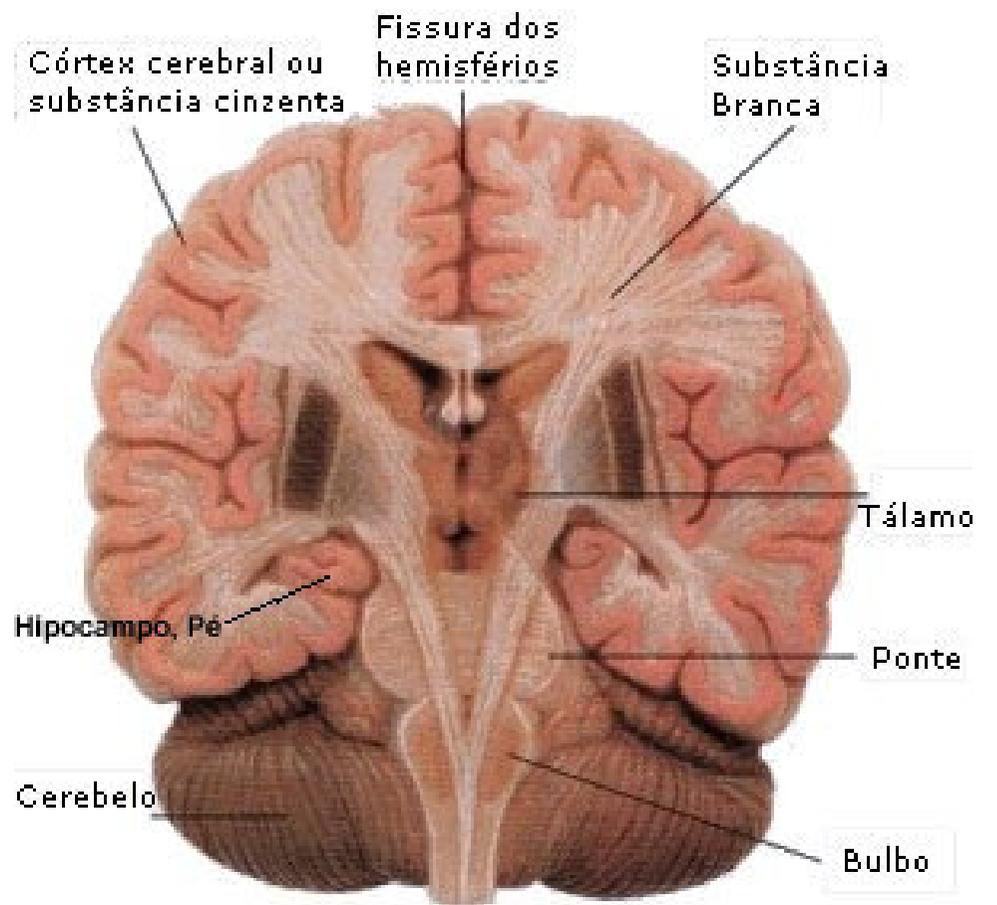
III. Camada piramidal externa

IV. Camada granular interna

V. Camada piramidal interna

VI. Camada fusiforme

Proibido reprodução deste material



ERROR: stackunderflow
OFFENDING COMMAND: ~
STACK: