

Demências e doenças do movimento

Até há alguns anos, doenças que cursam com demência e distúrbios dos movimentos eram classificadas, de acordo com a apresentação clínica, como:

(1) doenças nas quais a síndrome demencial constitui a manifestação clínica principal (doença de Alzheimer);

(2) doenças que, embora possam cursar com síndrome demencial como manifestação clínica principal, em geral têm como característica clínica predominante distúrbios do movimento (doença de Parkinson, doença de Huntington, paralisia supranuclear progressiva);

(3) doenças que cursam exclusivamente com distúrbios do movimento (ataxias espinocerebelares). Do ponto de vista neuropatológico, essas doenças têm em comum a perda seletiva e progressiva de neurônios em uma ou mais regiões anatômicas do SNC, bilateral e simetricamente.

Por isso mesmo, em alguns textos de Patologia essas doenças são denominadas neurodegenerativas e classificadas de acordo com a região anatômica do SNC mais afetada: córtex cerebral, núcleos da base, sistema espinocerebelar e neurônios motores, sendo comum a existência de formas combinadas. Uma característica comum a todas as doenças neurodegenerativas é que apenas algumas áreas, consideradas vulneráveis, são atingidas pela neurodegeneração e não o encéfalo como um todo.

Hoje, o diagnóstico de certeza só pode ser feito por meio de autópsia.

Muitos estudos têm procurado identificar biomarcadores precoces dessas doenças, ou seja, elementos capazes de identificar a doença com precisão antes do início das manifestações clínicas.

Biomarcadores precoces das doenças neurodegenerativas ainda não estão disponíveis, mas existem testes genéticos que detectam mutações causadoras de algumas dessas doenças. Contudo, a maioria das doenças neurodegenerativas é esporádica, e mesmo quando uma mutação é detectada não é possível afirmar se o indivíduo vai manifestar a doença.

São numerosas as doenças do SN que causam demência (veja Quadro abaixo). A prevalência das demências aumenta particularmente após 65 a 75 anos, com taxas variando de 1,5% aos 65 anos, 4,1% aos 70 a 74 anos, 18,7% aos 75 a 84 anos e 32 a 47,2% na população acima de 85 anos.

São muitas as causas de demência no idoso, mas as três principais são: doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy e doenças cerebrovasculares (demência vascular), responsáveis, respectivamente, por 42 a 81%, 15 a 31% e 15 a 25% dos casos. Demência de etiologia mista é comumente observada, especialmente doença de Alzheimer associada a demência com corpos de Lewy ou com demência vascular. Como a população de idosos vem crescendo relativamente mais do que a população global, especialmente acima de 80 anos, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, a prevalência mundial das demências tende a aumentar no futuro, pois o envelhecimento representa o principal fator de risco para o aparecimento da doença de Alzheimer e da demência vascular.

As doenças neurodegenerativas podem cursar com síndrome demencial como manifestação clínica principal, com síndrome demencial associada a distúrbios do movimento ou exclusivamente com distúrbios do movimento

Quadro 1. Principais causas de demência no adulto e no idoso

Doenças neurodegenerativas

Doença de Alzheimer

Demência com corpos de Lewy

Degeneração lobar frontotemporal

Doença de Parkinson

Paralisia supranuclear progressiva

Degeneração corticobasal

Coreia de Huntington

Doenças cerebrovasculares (demência vascular)

Demência por múltiplos infartos, infartos lacunares e infarto em área estratégica

Doença de Binswanger

CADASIL

Angiopatia amiloide cerebral familiar

Demência mista

Associação entre duas ou mais causas de demência (p. ex., doença de Alzheimer e demência vascular)

Infecções

AIDS

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Outras encefalites virais

Neurossífilis

Doenças por príons
Doenças desmielinizantes
Esclerose múltipla
Intoxicações
Alcoolismo
Alumínio (demência da diálise)
Doenças nutricionais
Deficiência de vitamina B ₁₂
Deficiência de ácido fólico
Pelagra
Traumatismo cranioencefálico
Neoplasias do sistema nervoso

1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência no idoso, aumentando sua prevalência exponencialmente entre 65 e 95 anos. A DA acomete cerca de 1% da população entre 65 e 69 anos, 15 a 20% após os 80 anos e 40 a 50% acima de 95 anos.

A idade média de início da doença situa-se em torno dos 80 anos. Em cerca de 6 a 7% dos casos, a doença inicia-se precocemente, antes de 60 a 65 anos. Aproximadamente 7% de todos os casos de início precoce têm origem genética, com padrão de herança autossômica dominante.

A DA predomina em mulheres de idade mais avançada, tem distribuição universal e é uma das principais causas de doença no idoso, constituindo um dos maiores problemas médicos e sociais na atualidade.

De acordo com o padrão genético há subtipos de DA:

(1) de início tardio, esporádico, o mais comum, associado ao alelo e4 da apolipoproteína E (gene localizado no cromossomo 19);

(2) de início precoce, entre 40 e 50 anos, raro, familiar, de herança autossômica dominante, devido a mutações no gene da: (a) proteína precursora do amiloide (localizado no cromossomo 21); (b) presenilina-1 (localizado no cromossomo 14), o tipo familiar mais comum; (c) presenilina-2 (localizado no cromossomo 1), o tipo familiar mais raro;

(3) associado à síndrome de Down, na qual a trissomia do cromossomo 21 triplica o gene da proteína precursora do amiloide, favorecendo o aparecimento de alterações neuropatológicas similares às da DA nos portadores da síndrome de Down em adultos jovens e de demência em torno de 40 a 70 anos. O alelo e4 da apolipoproteína E atua como fator de risco para o aparecimento da DA; todavia, sua presença não é necessária nem suficiente para o desenvolvimento da doença. Outro fator de risco para DA de início tardio, esporádico, é a existência de DA em parente de primeiro grau.

Aspectos morfológicos

Macroscopicamente, há redução do peso do encéfalo, em geral da ordem de 15 a 35%, e atrofia cortical difusa, bilateral e simétrica, predominando na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal, de intensidade variável, caracterizada por estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos. A formação hipocampal (hipocampo, subículo e córtex entorrinal) diminui cerca de 60% nos pacientes em estágios avançados da doença, notando-se ainda correlação do grau de atrofia com o estadiamento neuropatológico e a duração da doença, bem

como com a disfunção cognitiva. Em consequência da atrofia cerebral, há redução do volume da substância branca cerebral e dilatação dos ventrículos laterais e do III ventrículo, os quais podem ter o dobro do volume em relação aos dos indivíduos da mesma idade sem demência.

Pacientes com DA apresentam as mesmas alterações microscópicas que ocorrem no envelhecimento normal, embora em intensidade muito maior, podendo ser divididas em três grupos: (1) número de neurônios; (2) ramificação dendrítica e número de sinapses; (3) alterações neuropatológicas características.

Na doença, há perda de neurônios neocorticais nos lobos frontal e temporal (chegando a 55% na altura do sulco temporal superior), na amígdala (atingindo 70% em algumas regiões), hipocampo (11 a 28%) e subículo (40 a 50%), entre outras estruturas. Perda neuronal no sulco temporal superior correlaciona-se com a duração da doença e a gravidade da disfunção cognitiva. Perda neuronal no núcleo basal de Meynert (variando de 40 a 70%) resulta em redução apreciável na produção de acetilcolina, contribuindo para a disfunção cognitiva observada na DA.

Redução da ramificação dendrítica, de terminais pré-sinápticos, do número de sinapses e da imunorreatividade para sinaptofisina é encontrada em pacientes com DA, notando-se correlação entre a perda sináptica e a disfunção cognitiva. A perda sináptica resulta em desconexão de circuitos neuronais relacionados com a cognição, mesmo na ausência de redução significativa da população neuronal.

As alterações microscópicas características são as placas senis, os emaranhados neurofibrilares, a degeneração granulovacuolar, os corpos de Hirano e a angiopatia amiloide cerebral, particularmente as duas primeiras, indispensáveis para o diagnóstico da doença.

As placas senis correspondem a pequenas áreas arredondadas de alteração da estrutura do neurópilo, sendo detectadas com certa dificuldade nas colorações de rotina e mais facilmente pelos métodos de impregnação pela prata, coloração para amiloide ou imuno-histoquímica para identificação do peptídeo β -amiloide. Pelos métodos de impregnação pela prata, aparecem como aglomerado de material argirófilo distorcido, em parte granular, com o centro por vezes revelando material compacto hialino, intensamente argirófilo, circundado por halo claro, o qual se cora para amiloide. As placas são constituídas por terminais de axônios e dendritos distendidos, contendo numerosas mitocôndrias, corpos densos e estruturas membranosas, provavelmente lisossomos. De permeio, notam-se filamentos pareados dispostos em dupla hélice. No centro da placa, observa-se número variável de fibrilas de amiloide. As placas são envolvidas por células microgliais e astrócitos. As placas senis com essas características são denominadas placas neuríticas.

As placas senis são encontradas difusamente no neocórtex cerebral (com comprometimento menor do lobo frontal) e nas porções medial e basal do lobo temporal (amígdala, hipocampo, subículo, córtex para-hipocámpal), com preservação relativa das áreas motoras e sensitivas primárias.

Os emaranhados (trançados, novos) neurofibrilares, embora visualizados pelas colorações de rotina, são também mais bem evidenciados pelos métodos de impregnação pela prata e técnicas imuno-histoquímicas para identificação da proteína *tau* hiperfosforilada. Aparecem como espessamento ou tortuosidade das neurofibrilas do pericário, inicialmente ocupando pequena parte do citoplasma, orientadas na direção da base para o ápice celular e deslocando levemente o núcleo. Com o progredir da lesão, quase todo o citoplasma e o núcleo são fortemente comprimidos e a alteração toma a forma de emaranhados, novos, cesta trançada ou chama de vela.

Os emaranhados neurofibrilares são mais abundantes nas estruturas mediais e basais do lobo temporal, nas áreas de associação do lobo temporal e, em menor número, nas demais áreas de associação, havendo preservação relativa do córtex motor e sensitivo primário.

O neurópilo do córtex cerebral contém numerosas fibrilas de trajeto irregular (*fiões do neurópilo*), visualizadas pelos métodos de impregnação pela prata e imuno-histoquímica para identificação da proteína *tau* hiperfosforilada, de localização predominantemente dendrítica, havendo correlação entre sua quantidade e o número de emaranhados neurofibrilares. No hipocampo, são frequentes a degeneração granulovacuolar e os corpos de Hirano; estes aparecem como estruturas fortemente eosinófilas ovoides ou em forma de bastão, adjacentes ao pericário neuronal, de aspecto ultraestrutural filamentoso alternado com estruturas mais longas, em forma de bainha.

Angiopatia amiloide cerebral de grau variável está presente constantemente na DA, sendo mais intensa no córtex occipital.

O peptídeo β -amiloide, o principal componente das placas senis e dos depósitos extracelulares de amiloide, é produzido a partir da clivagem de uma glicoproteína denominada proteína precursora do amiloide. Esta localiza-se parcialmente na membrana plasmática, com uma grande parte voltada para o meio extracelular e uma pequena parte para o citosol (proteína transmembranosa cujo gene localiza-se no cromossomo 21), com função ainda desconhecida, embora possivelmente relacionada com

interações célula-célula e célula-matriz extracelular. **A clivagem da proteína precursora do amiloide é realizada por três sistemas de proteases (alfa-, beta- e gama-secretase), mas apenas a atividade das duas últimas resulta na formação do peptídeo beta-amiloide, o qual deriva da clivagem na altura da porção transmembranosa da molécula.** A **presenilina-1**, responsável pela forma mais comum de DA de início precoce familiar, é um componente essencial da atividade enzimática da gama-secretase. A clivagem da **proteína precursora do amiloide** gera duas principais isoformas de b-amiloide, constituídas de 40 e 42 aminoácidos, na proporção de aproximadamente 9:1. O peptídeo b-amiloide de 42 aminoácidos é mais hidrofóbico e tem importância patogénica porque forma depósitos fibrilares insolúveis de amiloide resistentes à degradação enzimática, sendo possivelmente neurotóxico. **Acúmulo anormal do peptídeo b-amiloide na DA parece depender de um desequilíbrio entre produção e degradação do amiloide.** Nas formas hereditárias da DA, há mutações que resultam em produção excessiva do peptídeo b-amiloide, com predomínio do peptídeo de 42 aminoácidos.

O principal componente dos emaranhados neurofibrilares e dos fios do neurópilo é a **proteína tau** (associada aos microtúbulos e que contribui para manter sua estabilidade), na forma altamente fosforilada. A hiperfosforilação da proteína **tau** ocorre nos aminoácidos serina-prolina e treonina-prolina e depende da ativação de cinases (p. ex., glicogênio sintase cinase-3-b). **Admite-se que a hiperfosforilação da proteína tau pode diminuir sua afinidade para se ligar aos microtúbulos e alterar sua conformação espacial, produzindo agregação molecular e formação dos filamentos pareados helicoidais (filamentos anormais).** A consequente desestabilização dos microtúbulos e a formação dos filamentos anormais resultariam em alteração das funções celulares normalmente dependentes deles (p. ex., o transporte intracelular anterógrado e retrógrado).

Estadiamento neuropatológico

Baseia-se na **intensidade e no padrão de distribuição dos emaranhados neurofibrilares e fios do neurópilo**, que são as alterações mais consistentemente relacionadas com a progressão da doença e o agravamento do distúrbio cognitivo. Em 1991, foi proposto por Braak & Braak um esquema, dividido em seis estágios, nos quais os dois primeiros correspondem à presença de emaranhados e fios do neurópilo preferencialmente no córtex transentorrinal (estágio transentorrinal); nos dois intermediários, há maior envolvimento do córtex transentorrinal, além de comprometimento do córtex entorrinal, setor CA1 e CA4 do hipocampo e amígdala (estágio límbico); nos dois estágios finais, os emaranhados são encontrados também nas áreas isocorticais de associação (estágio isocortical). Sugeriu-se que haveria correspondência entre o estadiamento proposto e a progressão clínica da doença, os estágios iniciais representando o período clinicamente assintomático, os estágios intermediários correspondendo ao período de início das manifestações clínicas, e os estágios finais, à DA plenamente desenvolvida. Existe correlação entre a atrofia progressiva das estruturas do lobo temporal medial afetadas por emaranhados neurofibrilares (identificadas por métodos de neuroimagem) e o início das manifestações clínicas da DA, comumente precedidas por alterações na memória, mas com preservação das outras funções cognitivas.

Critérios neuropatológicos para o diagnóstico

O diagnóstico definitivo e seguro de DA **é feito por exame neuropatológico.** Atualmente, para se avaliar a possibilidade do diagnóstico de DA é amplamente utilizado o protocolo do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*, publicado em 1991, no qual se avalia semiquantitativamente a presença de placas senis neuríticas nas áreas neocorticais cerebrais amostradas. A **avaliação semiquantitativa** é classificada como ausente, esparsa, moderada e frequente e correlacionada com a densidade de placas esperada para a idade do paciente e com a presença ou ausência de manifestações clínicas de demência. **Com base na avaliação semiquantitativa das placas senis neuríticas e na presença de demência, há quatro grupos diagnósticos:** ausência de placas, negativo para DA; placas neuríticas esparsas, possível DA; número moderado de placas neuríticas, provável DA; placas neuríticas frequentes, DA definida.

Nos anos seguintes à sua publicação e implementação, o protocolo CERAD foi revisto e, em 1997, um grupo de estudiosos reunido sob os auspícios do *The National Institute on Aging* e do *Reagan Institute* estabeleceu novos critérios para o diagnóstico neuropatológico da DA. Nas áreas neocorticais amostradas deve-se fazer análise semiquantitativa das placas senis neuríticas segundo o protocolo CERAD e avaliação da densidade dos emaranhados neurofibrilares, conforme os estágios propostos por Braak & Braak. De acordo com esses critérios, os pacientes são classificados em três grupos diagnósticos quanto à probabilidade diagnóstica de DA: *alta, intermediária e baixa.*

A graduação das alterações neuropatológicas características da DA nas áreas neocorticais, levando-se em conta a imunomarcagem de depósitos difusos e focais de b-amiloide, placas neuríticas, fios de

neurópilo e emaranhados neurofibrilares, mostra que os depósitos de b-amiloide precedem o aparecimento das placas neuríticas e fios do neurópilo e que essas duas alterações precedem o aparecimento dos emaranhados neurofibrilares, sugerindo haver uma sequência de eventos iniciada pela deposição de b-amiloide e culminando na deposição de emaranhados neurofibrilares, hipótese denominada “cascata do amiloide”, proposta por Hardy & Higgins em 1992. Contudo, não foi demonstrada ainda uma conexão molecular inequívoca entre placas senis e emaranhados neurofibrilares, apesar de vários mecanismos terem sido propostos, com base inclusive em modelos experimentais, utilizando-se camundongos transgênicos com mutação para a expressão da proteína precursora do amiloide e da proteína *tau* que resultam na produção de placas amiloides e de emaranhados neurofibrilares.

Aspectos clínicos

A DA inicia-se, em geral, com síndrome demencial caracterizada por transtornos de memória, atenção, julgamento, linguagem, tomada de decisões e desorientação têmporo-espacial. Em alguns casos, aparecem movimentos repetitivos desprovidos de sentido e sintomas focais como apraxia, agnosia e afasia. O curso da doença é invariavelmente progressivo, sobrevivendo óbito em torno do oitavo ano de evolução, geralmente por broncopneumonia (46 a 57%), doenças cardiovasculares (16%) e embolia pulmonar (14 a 17%). Além disso, na fase final da doença os pacientes apresentam-se debilitados (58% dos casos), com incontinência urinária (73%), hipofagia (58%), incapacidade de andar (35%) e incontinência fecal (21%).

Angiopatia amiloide cerebral

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) caracteriza-se por deposição extracelular de material fibrilar, a substância amiloide, nas túnicas média e adventícia de arteríolas, em artérias de pequeno e médio calibres e, ocasionalmente, em veias.

Bioquimicamente, são conhecidos mais de 20 diferentes tipos de amiloide. Entre esses, sete proteínas formadoras de amiloide estão relacionadas com a AAC. No caso da AAC esporádica, a proteína amiloide é composta de b-amiloide (Ab), um produto resultante da clivagem da proteína precursora do b-amiloide, cujo gene localiza-se no cromossomo 21 e é expresso em células endoteliais e musculares lisas, da adventícia e dos pericitos. A deposição de Ab é também observada na doença de Alzheimer, na síndrome de Down, na demência associada ao cérebro do pugilista e a malformação vascular cerebral e da medula espinhal. Na forma hereditária da AAC, todas as sete proteínas estão envolvidas. A manifestação clássica da AAC é em forma de hemorragia lobar, multifocal, em pacientes idosos sem hipertensão arterial. A AAC pode ainda manifestar-se por sintomas neurológicos focais transitórios ou quadros de demência, de evolução rápida. O exame do SNC mostra arteríolas e artérias de pequeno e médio calibres com paredes espessadas, assumindo contorno arredondado, identificando-se áreas de substituição das camadas média e adventícia por material amorfo, eosinofílico, positivo nas colorações por vermelho congo e PAS, birrefringente à luz polarizada e fluorescente por tioflavina S ou T. Tais alterações são mais comuns nos vasos da leptomeninge ou nas camadas superficiais do córtex cerebral, notando-se, nos casos de AAC não relacionada com hemorragia cerebral, comprometimento dos vasos dos córtices parietal e occipital e da leptomeninge. A substância branca e cinzenta profunda (núcleos da base) é raramente envolvida, pelo fato de o comprometimento ser, principalmente, dos vasos mais superficiais.

2. Demência com corpos de Lewy

Demência com corpos de Lewy (DCL) é doença neurodegenerativa que acomete idosos, mais comumente homens. A DCL é a segunda causa mais frequente de demência em idosos, depois da doença de Alzheimer. A maioria dos casos é esporádica, mas há casos familiares. Ao contrário da doença de Alzheimer, não há um critério diagnóstico neuropatológico aceito para DCL, mas sim recomendações para se uniformizar a graduação da gravidade e a distribuição das lesões. Da mesma forma que a doença de Alzheimer e a degeneração lobar frontotemporal, a DCL atinge vários circuitos cerebrais, como dopaminérgico, noradrenérgico e acetilcolinérgico, e restringe-se às áreas e neurônios vulneráveis. A DCL apresenta várias semelhanças com a doença de Parkinson, a começar pelas características neuropatológicas. Por isso, especula-se que ambas sejam variações de uma mesma entidade patológica e não duas doenças diferentes.

Aspectos morfológicos

A substância negra e o *locus ceruleus* podem ou não estar despigmentados, enquanto o córtex cerebral geralmente não apresenta alterações. Microscopicamente, observam-se corpos de Lewy (CL), considerados marcadores histológicos dessa entidade, compostos principalmente pela proteína alfa-sinucleína.

Possuem morfologia variada, sendo divididos em: tipo clássico, no qual aparecem como inclusões proteicas intracitoplasmáticas em neurônios, arredondadas, envolvidas por halo claro, mais comuns no tronco encefálico; tipo difuso, menos evidente do que o primeiro, de contorno mal definido, desprovido de halo, observado no córtex cerebral. Os CL podem ser visualizados em coloração por hematoxilina e eosina, mas são mais bem identificados com imuno-histoquímica para ubiquitina ou a-sinucleína. O protocolo neuropatológico publicado em 1996 estabeleceu que cinco áreas cerebrais devem ser amostradas, pois são as que mais provavelmente contêm CL. Dessa forma, o escore é feito pela quantidade de CL em cada uma dessas áreas. Os CL são geralmente localizados nas camadas corticais profundas (V e VI), na amígdala e nos setores CA2 e CA3 do hipocampo.

Os pacientes apresentam demência flutuante, alucinações visuais e parkinsonismo em 90% dos casos, embora em geral menos intensos do que na doença de Parkinson. Cerca de 80% dos pacientes com DCL apresentam placas senis, 60% exibem alterações neurofibrilares e 30% preenchem critérios neuropatológicos para a doença de Alzheimer. Por isso, um dos maiores problemas diagnósticos é estabelecer se a demência é causada pelos CL ou pelas alterações do tipo doença de Alzheimer nos casos em que há sobreposição. A hipótese mais aceita é que a própria DCL causa o déficit cognitivo.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP), distúrbio neurodegenerativo que envolve os sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico, caracteriza-se por sinais e sintomas motores (parkinsonismo) e não motores (depressão, transtornos do sono, demência, distúrbios gastrointestinais). A DP é doença frequente, afetando cerca de 3% das pessoas acima de 65 anos, sendo os homens ligeiramente mais acometidos. Brancos são mais acometidos do que negros.

Pessoas com familiares acometidos têm frequência de DP duas a três vezes maior do que os controles, embora se acredite que fatores ambientais sejam mais importantes do que fatores genéticos. Cerca de 2% dos casos são genéticos, tendo sido identificadas mais de 10 mutações. A idade de manifestação dos sintomas motores tem pico entre 55 e 65 anos; casos familiares manifestam-se antes. Manifestações não motoras podem aparecer até 15 anos antes dos sintomas motores. Porém, como não são específicos, não se pode ainda realizar um diagnóstico de DP sem a presença dos sinais motores.

Aspectos morfológicos

A lesão macroscópica característica é despigmentação da zona compacta da substância negra, que corresponde a perda neuronal. O mesmo pode ser observado no *locus ceruleus*. Os marcadores histológicos principais são os corpos de Lewy, neuritos de Lewy e perda neuronal.

A doença se inicia no núcleo dorsal motor do vago (colinérgico), ascende para o *locus ceruleus* (noradrenérgico) e, posteriormente, para a substância negra (dopaminérgica) e o núcleo dorsal da rafe (serotoninérgico). Os sintomas motores se iniciam apenas quando grande parte dos neurônios da substância negra é afetada. Com o progredir da doença, o córtex cerebral é atingido e muitos pacientes podem apresentar demência. Não há consenso se a DP e a demência com corpos de Lewy são doenças diferentes ou partes do espectro da mesma doença.

A doença manifesta-se com sinais e sintomas extrapiramidais, como bradicinesia, rigidez, tremor durante o repouso, postura encurvada e marcha com passos progressivamente encurtados e acelerados, acompanhados de face inexpressiva característica. Os pacientes que apresentam demência nas fases avançadas da doença, quando comparados com os pacientes sem demência, exibem quantidade cerca de 10 vezes maior de corpos de Lewy no córtex cerebral e nas áreas límbicas, sugerindo que esse corpo de inclusão representa o substrato da demência na doença de Parkinson.

3. Demência vascular

As doenças cerebrovasculares podem causar demência, denominada **demência vascular** ou **transtorno cognitivo vascular**. Em razão do padrão heterogêneo das **lesões cerebrovasculares** (infarto, hemorragia, encefalopatia hipóxico-isquêmica e lesão isquêmica difusa da substância branca cerebral), que podem variar quanto à topografia, número e extensão, e da sua **patogênese multifatorial** (p. ex., **tromboembolia, hipotensão arterial grave**), fica muito difícil estabelecer o limiar a partir do qual uma determinada lesão cerebrovascular causa demência. Além disso, a coexistência frequente de lesões cerebrovasculares em pacientes com DA e, eventualmente, com outros tipos de demência, dificulta também a avaliação da contribuição relativa de cada tipo de lesão na gênese da demência. Demência vascular constitui **a terceira causa de demência em idosos**, com frequência estimada em 15 a 25% dos casos. Cerca de 50 a 70% dos pacientes com demência vascular são do tipo puro, enquanto os outros 50 a 30% são de demência mista (demência vascular associada a DA).

Os mais importantes fatores de risco para a demência vascular são **hipertensão arterial, fibrilação atrial, idade avançada, gênero masculino, determinados grupos étnicos** (p. ex., negros e orientais), **cardiopatia isquêmica, diabetes, tabagismo, hiperlipidemia e história pregressa de acidente vascular cerebral**. Atuação conjunta de alguns desses fatores aumenta várias vezes o risco de aparecimento de demência vascular. Cerca de 1/3 dos pacientes com 65 anos ou mais que sobrevivem a acidente vascular cerebral desenvolvem demência dentro de 3 meses após o ataque isquêmico.

Aspectos morfológicos

Conforme o calibre do vaso afetado, o tipo de lesão vascular presente e o território de perfusão preferencialmente atingido, a demência vascular pode ser causada por:

- (1) grande infarto solitário;
- (2) múltiplos infartos de tamanho variado;
- (3) pequeno infarto solitário em área estratégica, como as regiões anterior e paramediana do tálamo, região frontobasal do cérebro, giro angular do lobo parietal dominante e hipocampo (bilateralmente);
- (4) múltiplos infartos lacunares no putâmen, núcleo caudado, tálamo ou substância branca;
- (5) doença de Binswanger; (6) atrofia cortical granular; (7) pós-encefalopatia hipóxico-isquêmica;
- (8) pós-hemorragia cerebral.

Grandes infartos solitários e infartos múltiplos são causados por aterosclerose e tromboembolia. **Em geral, pequeno infarto em área estratégica e infartos lacunares têm como causa angiopatia hipertensiva e embolia**. Infartos lacunares múltiplos, por vezes disseminados, comprometendo especialmente os núcleos da base e a substância branca cerebral, relacionados com angiopatia hipertensiva ou, raramente, com CADASIL ou angiopatia amiloide cerebral, são os mais comumente associados a demência vascular pura. **Grandes infartos, solitários ou múltiplos, com perda acima de 30 cm³ de tecido cerebral, associam-se a demência vascular mista** ou, menos comumente, pura. Infartos múltiplos que envolvem o hemisfério cerebral esquerdo ou, quando bilaterais, atingem predominantemente o hemisfério esquerdo, o território das artérias cerebrais anterior ou posterior, o lobo frontal, as áreas corticais límbicas e as de associação heteromodal aumentam o risco de aparecimento de demência.

A doença de Binswanger, uma forma de demência vascular associada a hipertensão arterial, caracteriza-se por múltiplos infartos na substância branca cerebral, estado crivoso e **dilatação intensa dos ventrículos laterais, especialmente da sua porção posterior**. Microscopicamente, observam-se espessamento fibroso hialino e depósitos lipídicos com redução da luz das pequenas artérias e arteríolas da substância branca, desmielinização, perda axonal difusa, gliose e espaços perivasculares dilatados, essas últimas alterações provavelmente secundárias a redução crônica da perfusão sanguínea da substância branca. O córtex cerebral e a substância branca subcortical não mostram alterações.

Clinicamente, a demência vascular **é do tipo frontal ou subcortical, contrariamente à apresentação cortical típica da DA**. Deterioração das funções executivas e da atenção, além de mudanças de personalidade, com preservação relativa da memória, são as manifestações predominantes. Os aspectos clínicos em geral surgem ou se agravam progressivamente após um ou mais episódios de acidente vascular cerebral. Alguns pacientes apresentam agravamento progressivo dos sintomas mesmo na ausência aparente de novos acidentes vasculares.

Nas **doenças do movimento hipocinéticas** os distúrbios são caracterizados por diminuição do movimento, como bradicinesia e apraxia. A manifestação mais comum é o **parkinsonismo**, uma síndrome caracterizada por quatro sinais cardinais: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. A doença de Parkinson é a causa mais comum de parkinsonismo; entretanto, há um grande número de doenças que podem manifestar-se dessa maneira. Diversas taupatias, também classificadas como degenerações lobares frontotemporais, apresentam *parkinsonismo*.

Nas doenças do movimento hiperkinéticas manifestam-se por excesso de movimento ou aumento de movimentos involuntários, como tremor, distonia, mioclonias, coreia, ataxia e espasmo. Esses movimentos podem ser ritmados, como no caso de tremor, ou irregulares, como os tiques ou coreias. O tremor essencial é o tipo mais comum e tem caráter genético de transmissão autossômica dominante. A síndrome de Tourette, caracterizada por tiques e distúrbios de comportamento, é uma entidade genética de alta penetrância, de início na infância e que tem ganhado mais atenção atualmente. Estima-se que cerca de 1% dos meninos é acometido. A síndrome de Tourette associa-se a transtorno obsessivo-compulsivo na vida adulta. Tanto o tremor essencial como a síndrome de Tourette ainda não têm quadro histopatológico definido, e geralmente os achados de autópsia são normais. As coreias, ou movimentos involuntários bruscos, rápidos, não rítmicos, que afetam principalmente o rosto e os membros, podem ser familiares ou esporádicas. O **tipo mais comum de coreia familiar é a doença de Huntington**. Outras coreias mais raras incluem a coreoacantocitose e a coreia de Sydenham.

Encefalopatias espongiformes transmissíveis

Estão compreendidas no grupo das encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) doenças do SNC de natureza infecciosa que acometem seres humanos e animais domésticos ou silvestres, cuja causa parece ser uma **proteína mutante denominada príon**. As EET humanas são o **kuru**, a **doença de Creutzfeldt-Jakob** com suas diversas formas, a **doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker** e a **insônia fatal familiar e esporádica**. Em animais, são conhecidos **scrapie em ovinos e caprinos**, **encefalopatia transmissível da marta**, **encefalopatia espongiforme bovina (doença da vaca louca)** e **felina (gato doméstico, puma, chita, tigre)**, **doença crônica consumptiva de mulas e cervos** e em **diversas espécies de ruminantes em cativeiro**.

Etiopatogênese

O termo *príon* vem de *pr* (proteína) e *ion* (*infection*). Trata-se de uma proteína presente na superfície externa da membrana celular de diferentes células, particularmente neurônios, de função ainda desconhecida, codificada pelo gene *PRNP*, localizado no braço curto do cromossomo 20. Em todas as EET, há substituição da proteína normal (PrP^C) por uma isoforma anormal, PrP^{res} (de resistente a protease) ou PrP^{Sc} (de *scrapie*), a qual adquire conformação espacial peculiar e torna-se resistente a proteases. O modo pelo qual a PrP^C se transforma em PrP^{res} não é bem conhecido, havendo numerosas hipóteses, uma das quais propõe que ambas as formas coabitam, uma podendo induzir a **conversão conformacional** da outra de modo progressivo, atuando como verdadeiros elementos genéticos, apesar de não possuírem ácidos nucleicos.

O mecanismo da neurodegeneração nas EET parece ocorrer em várias etapas. Inicialmente, o **acúmulo da PrP^{res} na membrana celular dos neurônios alteraria as propriedades físico-químicas da membrana, resultando em disfunção neuronal precoce e degeneração sináptica, seguida de acúmulo secundário da PrP^{res} nos lisossomos, causando, posteriormente, morte celular. Disfunção neuronal, vacuolização do neurópilo, perda de sinapses e morte celular ocorrem em uma sequência que se correlaciona com o acúmulo da PrP^{res} .**

Kuru

Trata-se de doença confinada à população aborígene Fore das montanhas da região oriental de Papua-Nova Guiné, endêmica no passado, relacionada com hábitos de canibalismo ritual. O nome *kuru* provém dos tremores peculiares que os pacientes apresentam (*kuru* significa tremor na língua *fore*). O quadro neuropatológico é semelhante ao do grupo das encefalopatias espongiformes, com lesões preponderantes no cerebelo exibindo placas amiloides arredondadas contendo espículas radiadas

periféricas. Hoje, é considerada praticamente extinta devido ao término do canibalismo entre os indivíduos da tribo Fore.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a mais comum das afecções associadas a príons na espécie humana. Ocorre em indivíduos de 50 a 70 anos e é quase sempre fatal em menos de 2 anos de evolução. A incidência é estimada em 1:1.000.000 habitantes/ano. Em 85 a 90% dos casos, ocorre como forma *esporádica* (DCJs). Em 10 a 15% dos casos, a forma é *familiar* (DCJf), devido a mutações no gene *PRNP*, cuja maioria ocorre no códon 200 (haplótipo E200K-129M). Mutação no códon 183 (T183A-129M) foi encontrada em uma família brasileira. Há casos *iatrogênicos* (DCJi), tendo sido comprovadas transmissões por eletrodos de EEG, durante neurocirurgia, transplante de córnea e dura-máter e por inoculação de hormônio do crescimento. A *variante da doença de Creutzfeldt-Jakob* (DCJv), descrita em 1996, é adquirida com toda probabilidade pela ingestão de carne bovina proveniente de animais com encefalopatia espongiforme bovina. Até 2003, 130 casos foram diagnosticados, a grande maioria na Inglaterra.

Aspectos morfológicos

Macroscopicamente, encontra-se atrofia cerebral, em geral discreta. As lesões microscópicas localizam-se na substância cinzenta cortical, em estruturas subcorticais e na medula espinhal. Consistem em perda neuronal difusa, astrocitose e alteração vacuolar ou espongiforme do neurônio (espongiose), caracterizada por vacúolos pequenos e confluentes, assumindo aspecto areolar. Não há infiltrado inflamatório. À microscopia eletrônica, os vacúolos localizam-se nos prolongamentos axonais e dendríticos, com desaparecimento das organelas celulares. Em cerca de 8% dos casos, pode haver, especialmente no córtex cerebelar, placas amiloides semelhantes às descritas no kuru. Na forma DCJv, encontram-se, no córtex cerebral e cerebelar, placas de PrP circundadas por halo de espongiose (placas floridas). Atualmente, é necessário exame imuno-histoquímico para o diagnóstico definitivo de uma EET.

O quadro clínico varia conforme o tipo. Nas formas *esporádicas*, o início se dá por volta dos 50 a 60 anos. A evolução do quadro, rapidamente progressivo em 1 ou 2 anos, caracteriza-se por demência, mioclonias e sinais extrapiramidais e cerebelares.

A idade de início da *nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob* (*doença da vaca louca*) é mais precoce, e a maioria dos casos se inicia entre 15 e 30 anos (média = 27 anos). Manifestações psiquiátricas e sinais sensoriais são muito evidentes. A duração média da doença é de 14 meses. Todos os pacientes até agora identificados são homozigotos para metionina (M/M) no códon 129 do gene *PRNP*.

Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

É muito rara e de natureza familiar, sendo transmitida por herança autossômica dominante. Foram descritas pouco mais de 50 famílias, com incidência estimada em 2 a 5 por 100 milhões. A forma clássica e mais comum da doença caracteriza-se por demência e síndrome cerebelar progressiva, além de síndrome piramidal e pseudobulbar. Microscopicamente, além das alterações comuns ao grupo, observam-se numerosas placas amiloides disseminadas no córtex cerebelar, no tálamo e no tronco encefálico.

Insônia fatal familiar e esporádica

A *insônia fatal familiar* constitui doença familiar de herança autossômica dominante, progressiva, fatal, devida a mutação pontual no códon 178 do gene *PRNP*. Clinicamente, o quadro pode variar, dependendo se o indivíduo é homo ou heterozigoto para metionina e valina no códon 129, sendo a evolução mais curta nos homozigotos (cerca de 1 ano e de 2 anos, respectivamente). Os sinais e sintomas mais evidentes são insônia, distúrbios autonômicos (alterações pressóricas, sudorese, pirexia, taquicardia, impotência) e motores (diplopia, disfagia, ataxia e mioclonias). As alterações neuropatológicas situam-se nos núcleos talâmicos ventral anterior, mediodorsal e pulvinar, com perda neuronal intensa e gliose, bem como atrofia das olivas inferiores. O neocórtex cerebral, comprometido nos casos de evolução prolongada, exibe espongiose, perda neuronal e gliose. O exame imuno-histoquímico é em geral negativo, pois o depósito de PrP^{res} é mínimo.

A *insônia fatal esporádica* tem quadros clínico e neuropatológico indistinguíveis dos da insônia fatal familiar, exceto pela ausência nos familiares de história de doença similar ou de mutação no gene *PRNP*.