

Aula 01

Sistema Nervoso

Reações e lesões básicas dos neurônios e células gliais

O estudo das doenças do sistema nervoso central (SNC), como o dos demais órgãos e sistemas, tem como pré-requisito o conhecimento de noções básicas da estrutura e das funções de seus componentes celulares, quais sejam: neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, epêndima e micróglia (Quadro abaixo). O tecido nervoso, altamente especializado e suscetível de sofrer diversas formas de agressão, apresenta reações e lesões celulares que dependem do tipo, da intensidade e da duração do agente agressor, das características morfológicas e funcionais de seus componentes celulares e da integridade da comunicação intercelular.

Quase todas as afecções do sistema nervoso (SN) podem provocar atrofia, degeneração, necrose, apoptose, hipertrofia ou proliferação de suas células. Em muitas eventualidades, essas alterações são semelhantes e independentes dos diversos agentes causais, sendo portanto inespecíficas. Em algumas doenças, tais lesões são peculiares, ou pelo menos mais comuns do que em outras. Para melhor conhecimento e interpretação das diversas doenças do SN e para evitar repetições, é necessário primeiro estudar as reações e lesões básicas antes da exposição sistemática dos processos patológicos do SN.

Alterações neuronais

Localizam-se no corpo da célula (pericário), nos prolongamentos dendríticos e axonais, nas terminações nervosas ou em um ou mais desses componentes.

Lesões do corpo celular. Quando agredida, a célula nervosa pode reagir com alterações mínimas ou graves, agudas ou crônicas, evolutivas ou não, de forma específica ou inespecífica. **A dispersão dos corpúsculos de Nissl e sua dissolução em torno do núcleo são denominadas cromatólise.** Trata-se de reação precoce, reversível e que corresponde, à microscopia eletrônica, ao desarranjo do retículo endoplasmático rugoso, o qual fica constituído somente por numerosos polirribossomos livres, sem as lamelas paralelas do retículo endoplasmático. **Cromatólise ocorre especialmente após interrupção da continuidade dos axônios que formam os nervos periféricos, e é um processo associado a aumento do RNA ribossômico e da síntese proteica para a regeneração axonal, sendo por isso mesmo denominada reação axonal ou retrógrada.**

Principais funções de neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, epêndima e micróglia no sistema nervoso em desenvolvimento e maduro	
Neurônios	Receber, processar, armazenar, integrar, conduzir e transmitir informação
Astrócitos	Interação com os neurônios durante seu desenvolvimento, participando na orientação da migração neuronal e do crescimento dendrítico e axonal; produção de matriz extracelular, de moléculas de adesão e de fatores neurotróficos que atuam no desenvolvimento e manutenção do SNC; síntese e armazenamento de glicogênio, interação metabólica com neurônios, captação de glutamato, K ⁺ e amônia, com conseqüente efeito neuroprotetor; isolamento de sinapses, modulação da atividade microglial e de células imunocompetentes, por meio da produção de citocinas; participação nos processos reparativos do SNC; regulação do transporte de água ao nível da barreira hematoencefálica mediada pela aquaporina-4, uma proteína transportadora de água presente na membrana celular; barreira entre o tecido nervoso e a pia-máter (glia limitante externa) e, juntamente com o epêndima, barreira entre o encéfalo e o liquor (glia limitante interna)
Oligodendrócitos	Mielinogênese e manutenção da estabilidade da bainha de mielina; interação morfofuncional com o axônio
Epêndima e epitélio do plexo coroide	Barreira entre o encéfalo e o liquor exercida pelo epêndima, e secreção líquórica, mediada principalmente pela proteína transportadora de água aquaporina-1, localizada na membrana apical do epitélio do plexo coroide
Micróglia	Remoção de restos celulares decorrentes de apoptose durante o desenvolvimento do SNC; como macrófago residente no SNC, torna-se ativada em várias lesões do tecido nervoso, sofre proliferação, expressa antígenos da superfície (MHC II), funciona como célula apresentadora de antígenos e produz citocinas

A interrupção da continuidade axonal desencadeia um complexo mecanismo que envolve a ativação de moléculas relacionadas com a sinalização celular (cinases), síntese local de proteínas transportadoras (p. ex., importina e vimentina) que se ligam a moléculas sinalizadoras diversas e à proteína transportadora dineína, e regulação para mais ou ativação de fatores de transcrição, resultando em alteração da expressão gênica de proteínas associadas ao crescimento axonal, tais como GAP-43, CAP-23, Sprr1a, actina, tubulina, neuropeptídeos e fatores de crescimento. A **tumefação celular** decorre de modificações na permeabilidade da membrana citoplasmática, na qual o contorno do neurônio torna-se abaulado e a célula perde a nitidez, enquanto diminui a basofilia do citoplasma. Em grau mais avançado, a tumefação assume aspecto vacuolar e estende-se para o neurópilo, como nas doenças por príons, sendo denominada nesses casos **degeneração espongiforme**. Em alguns processos crônicos, no envelhecimento e na atrofia transsináptica, pode ocorrer retração do corpo neuronal com basofilia citoplasmática e hiperromasia nuclear. A esse aspecto denomina-se **atrofia neuronal simples**. Quando o citoplasma fica ocupado por pigmento de lipofuscina, recebe o nome de **atrofia pigmentar**. Na isquemia cerebral, além de retração do corpo celular coexistem hipereosinofilia citoplasmática e retração do núcleo, o qual adquire forma triangular, seguido de cariopiconose ou cariólise, o que caracteriza a necrose celular do tipo isquêmico, denominada **neurônio isquêmico ou "vermelho"**.

Doenças genéticas envolvendo deficiência de enzimas lisossômicas resultam em acúmulo do substrato no citoplasma de neurônios, tornando-o abaulado e espumoso, com o núcleo deslocado para a periferia, como ocorre nas neurolipidoses, mucopolissacaridoses,

lipofuscinoses e glicogenoses. Exemplo bem característico de depósito de polímeros de glicose é o *corpo de Lafora*, encontrado na doença de Lafora.

Em diversas doenças neurodegenerativas surgem inclusões proteicas intracitoplasmáticas neuronais. Na doença de Alzheimer, em idosos mentalmente sadios e em várias outras doenças, podem ser encontrados novelos de neurofibrilas em torno dos núcleos ou ocupando todo o pericário (*emaranhados neurofibrilares de Alzheimer*), resultantes principalmente do acúmulo da proteína *tau* hiperfosforilada; neurônios do setor CA1 do hipocampo e do subículo podem também conter no citoplasma vacúolos com grânulos centrais basófilos ou argirófilos (*degeneração granulovacuolar*), provavelmente originários de degradação parcial de proteínas do citoesqueleto nos lisossomos. Na doença de Pick, podem aparecer no citoplasma inclusões imunorreativas para a proteína *tau*, conhecidas como *corpos de Pick*. Na doença de Parkinson, na demência por corpos de Lewy e em algumas outras doenças neurodegenerativas, os neurônios mostram, no citoplasma, corpúsculos exibindo imunorreatividade para *a-sinucleína* (proteína envolvida na homeostase da vesícula pré-sináptica), constituindo o *corpo de Lewy*.

Nas doenças virais, podem aparecer *corpúsculos de inclusão nucleares ou citoplasmáticos* resultantes da replicação viral, como os intranucleares em neurônios e células gliais na encefalite herpética, na panencefalite esclerosante subaguda, na encefalite pelo citomegalovírus e na encefalopatia multifocal progressiva. Na raiva, o característico corpúsculo de inclusão citoplasmático (*corpúsculo de Negri*) é diagnóstico da doença.

Lesões dos dendritos. Embora possam sintetizar proteínas, os dendritos dependem também de várias proteínas sintetizadas no pericário e transportadas pelos *microtúbulos* até suas ramificações mais distais. Redução da ramificação dendrítica é encontrada no envelhecimento, na doença de Alzheimer e após axotomia. *Alterações no padrão da ramificação dendrítica e na forma e no número de espinhos são encontradas em algumas doenças associadas a retardamento mental (p. ex., síndrome de Down) e na epilepsia do lobo temporal.*

Alterações das células gliais

Astrócitos. Apesar de possuírem múltiplas funções no tecido nervoso e de poderem reagir a várias agressões, são poucas as alterações morfológicas básicas dos astrócitos, que podem sofrer alterações regressivas como tumefação e necrose, ou hipertrofia e proliferação, sobretudo nos processos de reparação do tecido nervoso. *Tumefação do astrócito*, por acúmulo de sódio e água intracitoplasmáticos, ocorre na isquemia, em algumas intoxicações e nos traumatismos cranioencefálicos, constituindo uma das alterações mais importantes encontradas no edema cerebral do tipo celular ou citotóxico. Tumefação astrocitária parece depender do aumento da expressão de aquaporina-4, uma proteína presente em grande quantidade na membrana celular dos astrócitos, particularmente nos seus pés vasculares, envolvida na regulação do transporte de água através da barreira hematoencefálica. Na degeneração hepatolenticular (doença de Wilson), no *shunt* porto-sistêmico, na encefalopatia hepática e nos distúrbios genéticos do ciclo da ureia surgem astrócitos peculiares, chamados de *Alzheimer do tipo II*, caracterizados por núcleos aumentados de volume, com nucleoplasma claro, opticamente vazio, cromatina agregada junto à membrana nuclear e nucléolos evidentes, assemelhando-se aos dos neurônios. Diferentemente dos astrócitos normais, essas células não expressam GFAP (ver adiante). Os astrócitos contêm a enzima *glutamina sintetase*, responsável pela transformação do glutamato (um dos aminoácidos excitatórios) em glutamina a partir da amônia. Assim, essas células atuam, simultaneamente, na proteção dos neurônios frente aos aminoácidos excitatórios e aos efeitos tóxicos das elevadas concentrações de amônia, indicando que as células de Alzheimer tipo II representam uma reação astrocitária em situações de hiperamoniemia. A tumefação astrocitária nesses casos parece igualmente depender do aumento de expressão de aquaporina-4. Aumento dos níveis de amônia resulta em estresse oxidativo, ativação de cinases de proteínas ativadas por mitógenos e indução da transição na permeabilidade mitocondrial (abertura de um poro proteináceo na membrana mitocondrial interna), contribuindo todos esses eventos para o aumento de expressão da aquaporina-4. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, uma *infecção viral causada pelo vírus JC*, os astrócitos exibem grandes núcleos pleomórficos e hiper cromáticos, bizarros, semelhantes aos encontrados em neoplasias.

Nos processos reparativos e reacionais, como em torno de infartos, abscessos e tumores, em doenças desmielinizantes e após perda neuronal de qualquer natureza, ocorre *gliose ou astrocitose fibrilar ou astrocitose reacional*, na qual o corpo celular aumenta de volume, o núcleo torna-se irregular e excêntrico e o citoplasma é abundante, homogêneo e eosinófilo, com prolongamentos grosseiros que se ramificam simetricamente a partir do pericário. O pericário e os prolongamentos exibem aumento na expressão do filamento intermediário *proteína ácida da fibra glial*, conhecida como *GFAP (glial fibrillary acidic protein)*. Esses astrócitos reativos, também conhecidos como *gemistocíticos*, são característicos da astrocitose fibrilar. Conforme o padrão (regular ou irregular) do arranjo dos astrócitos e das fibras gliais, a gliose pode ser dividida em dois tipos: (1) *gliose anisomorfa*, presente ao redor de áreas de infarto, em que os astrócitos se dispõem irregularmente com fibras gliais orientadas em todas as direções; (2) *gliose isomorfa*, como nas lesões crônicas do cerebelo acompanhadas de perda das células de Purkinje, nas quais a proliferação astrocitária (glia de Bergmann) forma uma fileira de células no lugar ocupado pelo pericário das células de Purkinje, enquanto as fibras gliais se arranjam ordenadamente na camada molecular, perpendicularmente à pia-aracnoide.

As *fibras de Rosenthal* são estruturas ovaladas ou alongadas, por vezes em forma de cenoura, de contorno discretamente irregular, intensamente eosinófilas, constituídas de GFAP, ubiquitina e ab-cristalina, encontradas nos prolongamentos dos astrócitos. As fibras de Rosenthal são facilmente identificadas em áreas de gliose antiga e intensa e no astrocitoma pilocítico.

Os **corpos amiláceos** são estruturas arredondadas, concentricamente laminadas, hialinas, basófilas e PAS-positivas, constituídos de polímeros de glicose (poliglicosanos). São encontrados nos prolongamentos distais dos astrócitos, sendo, portanto, observados nas regiões subpiais, perivascularares e subependimárias, além de áreas de gliose relacionadas com perda neuronal seletiva. O número de corpos amiláceos aumenta com o envelhecimento.

Oligodendrócitos. As doenças por lesões primárias da bainha de mielina são tema de um capítulo especial intitulado *Doenças Desmielinizantes*. Nas áreas de destruição ativa da bainha de mielina, há redução do número de oligodendrócitos, evidenciando-se ainda picnose e cariorrexe nas células remanescentes. As lesões da bainha de mielina podem ser estudadas desde os estágios iniciais até a desmielinização completa por técnicas especiais que evidenciam lipídeos. Nas fases iniciais, a mielina torna-se tumefeita, vacuoliza-se e se fragmenta, sendo fagocitada por macrófagos, que acumulam produtos sudanófilos de degradação da mielina (gorduras neutras). Embora não haja evidência de reposição de oligodendrócitos em condições normais, desmielinização pode ser seguida de **remielinização** feita por novos oligodendrócitos originados a partir da proliferação, migração e diferenciação de células precursoras. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, há inclusões virais características nos núcleos dos oligodendrócitos.

Epêndima. Lesões crônicas que causam descontinuidade do epitélio ependimário associam-se com proliferação focal de astrócitos subependimários e intensa deposição de fibras gliais, formando granulações diminutas na superfície ventricular, denominadas **nódulos gliais subventriculares** ou **granulações subependimárias**. Na infecção pelo citomegalovírus encontram-se, com frequência, inclusões virais nas células ependimárias.

Micróglia. Em condições normais, a micróglia apresenta imunofenótipo com baixo nível de expressão e estado funcional quiescente. Entretanto, em vários tipos de lesão do tecido nervoso, a micróglia responde rapidamente por meio de proliferação, expressão de moléculas de adesão e MHC II (funcionando como célula apresentadora de antígeno), produção de citocinas e mudança na morfologia, caracterizando a **micróglia ativada**. Exemplos de micróglia ativada são encontrados nas seguintes situações: (1) proliferação e atividade fagocitária, pelas quais essas células e, principalmente, monócitos provenientes do sangue se tornam globosos e carregados de restos celulares e lipídeos, formando os **macrófagos espumosos** ou **xantomizados** ou **células granulogordurosas**, presentes em grande número nos infartos cerebrais e em doenças desmielinizantes (p. ex., na esclerose múltipla); (2) proliferação difusa ou nodular ao redor de neurônios lesados, constituindo no último caso os **nódulos microgliais** e as figuras de **neuroniofagia**, encontrados frequentemente nas encefalites virais; (3) transformação em células alongadas, assumindo a forma de bastão (**células em bastão** ou **em charuto**), presentes em processos inflamatórios crônicos, como na neurosífilis parenquimatosa (paralisia geral do insano); (4) **transformação em células gigantes** multinucleadas, como na encefalite pelo HIV e na doença de Krabbe ou leucodistrofia de células globoides (doença lisossômica).