

Complexo da Esclerose Tuberosa Doença de Von Hippel-Lindau

A principal unidade funcional do sistema nervoso central (SNC) é o neurônio. De todas as células do organismo, os neurônios possuem uma capacidade única de receber, de armazenar e de transmitir as informações. Os neurônios de diferentes tipos e em diferentes locais possuem propriedades distintas, incluindo seus papéis funcionais, a distribuição de suas conexões, os neurotransmissores utilizados e necessidades metabólicas, além dos níveis de atividade elétrica em um determinado momento. Um grupo de neurônios, não necessariamente agrupados em uma região do encéfalo, podem apresentar *vulnerabilidade seletiva* as várias agressões, uma vez que eles compartilham uma ou mais destas propriedades. Como a maior parte dos neurônios maduros é incapaz de realizar divisão celular, a destruição, mesmo de um pequeno número de neurônios essenciais para uma função específica, pode deixar o indivíduo com déficits neurológicos. As populações de células-tronco podem representar um mecanismo potencial de reparo após uma lesão. ¹ O SNC é afetado por uma série de distúrbios neurológicos e também responde a agressões comuns (p. ex., isquemia, infecção) de maneira distinta dos outros tecidos.

2.3

Reações dos Neurônios à Lesão. Os neurônios têm estrutura e dimensões que variam consideravelmente tanto ao longo do sistema nervoso como dentro de uma determinada região encefálica. As especializações estruturais associadas à função neuronal incluem as relacionadas à transmissão sináptica, assim como a diferenciação axonal e dendrítica. Os neurônios compartilham as vias para responder às lesões, incluindo mecanismos apoptóticos, com células de outros tecidos. Durante o desenvolvimento, a apoptose neuronal possui um papel importante na definição do número de neurônios. Estes mecanismos também participam em uma variedade de doenças, incluindo algumas neurodegenerativas. Os padrões principais de lesão neuronal são os seguintes:

Lesão neuronal aguda (“neurônios vermelhos”) se refere ao espectro de alterações que acompanha a hipóxia/isquemia aguda do SNC ou outro agressor agudo e reflete a morte celular, ou por necrose ou por apoptose ([Fig. 28-13B](#)). “Neurônios vermelhos” são evidentes em preparações de hematoxilina e eosina (HE) em torno de 12 a 24 horas após o evento de hipóxia/isquemia irreversível. Os padrões morfológicos consistem em retração do corpo celular, picnose do núcleo, desaparecimento do nucléolo e perda da substância de Nissl, com intensa eosinofilia no citoplasma.

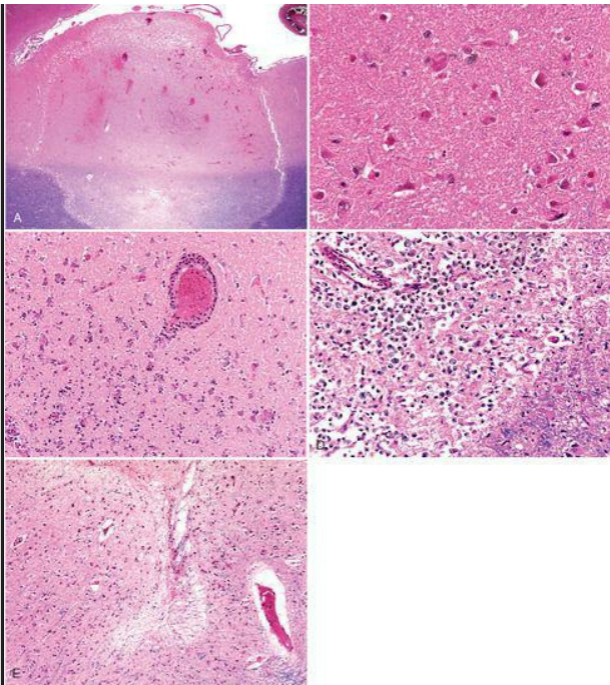


FIGURA 28-13

Infarto cerebral. **A**, Com pequeno aumento é possível ver as áreas demarcadas de um infarto agudo. Na substância branca subjacente, as áreas de infarto estão bem demonstradas pela coloração da mielina. **B**, Lesão isquêmica aguda causa eosinofilia difusa em neurônios, que estão começando a se retrair. **C**, Infiltração de um infarto cerebral por neutrófilos se inicia nas extremidades da lesão, onde o fornecimento vascular

permaneceu intacto. **D**, Após aproximadamente 10 dias, uma área de infarto é caracterizada pela presença de macrófagos e gliose reativa nas vizinhanças. **E**, Pequenos infartos intracorticais distantes são observados em áreas de perda tecidual com gliose residual.

Lesão neuronal subaguda e crônica (“degeneração”) se refere à morte neuronal que ocorre como resultado de um processo de doença progressiva de alguma duração, como observado em determinadas doenças neurológicas de desenvolvimento lento, como a esclerose lateral amiotrófica (ELA). O padrão histológico característico é a perda celular, frequentemente envolvendo de forma seletiva grupos de neurônios funcionalmente relacionados, e gliose reativa. Quando o processo está em um estágio inicial, a perda celular é difícil de ser detectada. As alterações gliais reativas associadas são, com frequência, o melhor indicador do processo patológico. Para muitas destas doenças, existe evidência de que a perda celular ocorre devido à apoptose. A *degeneração neuronal transsináptica* é observada quando existe um processo destrutivo que interrompe a maioria das aferências de um grupo de neurônios. *Reação axonal* se refere à reação no interior do corpo celular que auxilia a regeneração do axônio. Ela é melhor observada nas células do corno anterior da medula espinal quando os axônios motores são seccionados ou gravemente danificados. Ocorre um aumento da síntese de proteínas associadas ao brotamento axonal. Isto se reflete no aumento do tamanho e arredondamento do corpo celular, deslocamento periférico do núcleo, aumento do tamanho do nucléolo e dispersão da substância de Nissl do centro para a periferia da célula (*cromatólise central*).

O dano neuronal pode estar associado a uma grande variedade de alterações subcelulares nas organelas neuronais e no citoesqueleto. As *inclusões neuronais* podem ocorrer como uma manifestação do processo de envelhecimento, com o depósito intracitoplasmático de lípidos complexos (*lipofuscina*), proteínas ou carboidratos. O depósito citoplasmático anormal de lípidos complexos e de outras substâncias também ocorre em distúrbios do metabolismo geneticamente determinados, no qual os substratos ou intermediários se acumulam ([Cap. 5](#)). A infecção viral pode levar a inclusões intranucleares anormais, como as observadas na infecção herpética (corpúsculo de Cowdry), inclusões citoplasmáticas, como as observadas na raiva (corpúsculo de Negri), ou tanto o núcleo quanto o citoplasma na infecção por citomegalovírus (CMV).

Algumas doenças degenerativas do SNC estão associadas a inclusões intracitoplasmáticas, como os emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer e os corpúsculos de Lewy na doença de Parkinson. Outras doenças causam vacuolização anormal do pericário e do neuropilo de processos celulares neuronais (doença de Creutzfeldt-Jakob). Estes agregados são altamente resistentes à degradação, contêm proteínas com conformação alterada, e podem resultar de mutações que afetam o enovelamento da proteína, sua ubiquitinação e o seu tráfego intracelular (ver discussão de enovelamento de proteínas no [Cap. 1](#)). Pode-se citar estes distúrbios como *proteíopatias*. Existem evidências em muitas destas doenças que os agregados visíveis não são a base da lesão celular; ao contrário, pequenos multímeros das proteínas (oligômeros) seriam os mediadores críticos do dano. ⁴

Reações dos Astrócitos à Lesão. O nome astrócito decorre de seu aspecto estrelado. Estas células possuem múltiplos prolongamentos citoplasmáticos ramificados, que se irradiam do corpo celular, e contêm a proteína glial fibrilar ácida (GFAP), um filamento intermediário específico para este tipo de célula ([Fig. 28-1](#)). Os astrócitos agem como tampões metabólicos e detoxificadores no interior do encéfalo. Além disso, por meio dos pés astrocitários ou dos prolongamentos vasculares, que circundam os capilares ou se estendem às zonas subpial e subependimária, eles contribuem como função de barreira para controlar o fluxo de macromoléculas entre o sangue, o líquido cefalorraquiano (LCR) e o encéfalo. *Gliose* (ou *astrogliose*) é o indicador histopatológico mais importante de lesão do SNC, independente da etiologia, e é caracterizada tanto pela hipertrofia quanto pela hiperplasia. Nesta reação, o núcleo dos astrócitos, que tipicamente apresentam forma arredondada ou ovalada (10 µm de largura) com cromatina pálida uniformemente dispersa, aumenta de dimensões se tornando vesicular apresentando um nucléolo proeminente. O citoplasma, anteriormente escasso, se expande se tornando rosa brilhante, algo irregular ao redor de um núcleo excêntrico, a partir do qual emergem numerosos prolongamentos vigorosos e ramificados. Estas células são chamadas de *astrócitos gemistocíticos*.

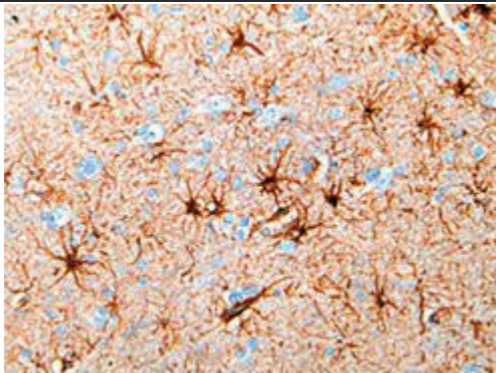


FIGURA 28-1

Os astrócitos e seus processos. Coloração por imuno-histoquímica para GFAP revela o citoplasma perinuclear astrocítico e os prolongamentos bem desenvolvidos (*marrom*).

Quando os astrócitos são diretamente lesados, podem reagir ficando com o citoplasma tumefacto. Pode ser observado no caso de uma agressão aguda da célula, que causa uma falha de seus canais iônicos dependentes de ATP, como ocorre na hipóxia, na hipoglicemia e nas lesões tóxicas. O astrócito de *Alzheimer do tipo II* é uma célula da substância cinzenta que possui um núcleo de dimensões duas a três vezes maior do que o normal, com cromatina central de coloração pálida e presença de uma gotícula intranuclear de glicogênio, além de membrana nuclear e nucléolos proeminentes. Este nome pode gerar confusão, uma vez que ele não é principalmente observado na doença de Alzheimer, mas em indivíduos com hiperamonemia de longa duração devido a doença hepática crônica, na doença de Wilson ou em distúrbios metabólicos hereditários do ciclo da ureia.

Os astrócitos não são poupados de processos que levam à formação de corpúsculos de inclusão citoplasmática. As *fibras de Rosenthal* são estruturas grossas, alongadas, brilhantemente eosinofílicas e relativamente irregulares que ocorrem dentro de um processo astrocitário e que contêm duas proteínas de choque térmico (α -cristalina e hsp27), como a ubiquitina. As fibras de Rosenthal são habitualmente encontradas em regiões de gliose de longa duração. Elas também são características de um tipo de tumor glial, o astrocitoma pilocítico. Na *doença de Alexander*, uma leucodistrofia associada a mutações no gene codificador da GFAP, são encontradas abundantes fibras de Rosenthal em localizações periventriculares, perivasculares e subpiais. Um achado mais frequente é o encontro de *corpúsculos amiláceos* ou os corpúsculos de poliglicosanos. Estes são estruturas redondas, fracamente basófilas, reação do ácido periódico de Schiff (PAS) positivas, concêntricamente dispostas em lâminas de 5 a 50 μ m de diâmetro que se localizam onde existem prolongamentos astrocitários, especialmente nas zonas subpial e perivascular. Consistindo principalmente de polímeros de glicosaminoglicanos, eles também contêm proteínas de choque térmico e ubiquitina. Eles aumentam conforme a idade e se acredita que representem uma alteração degenerativa no astrócito. Os *corpúsculos de Lafora*, observados no citoplasma de neurônios (como de hepatócitos, miócitos e de outras células) em um tipo de epilepsia mioclônica (epilepsia mioclônica com corpúsculos de Lafora), possuem estrutura e composição bioquímica semelhantes.

Reações de Outras Células Gliais à Lesão. Ao contrário dos astrócitos, os oligodendrócitos e as células endimárias não participam da resposta ativa à lesão no SNC e mostram um repertório mais limitado de reações. Os prolongamentos citoplasmáticos oligodendrogliais se enrolam em torno dos axônios e formam a mielina. Cada oligodendrócito mielina numerosos internodos de múltiplos axônios. A lesão ou a apoptose de células oligodendrogliais é uma característica dos distúrbios de desmielinização adquiridos e das leucodistrofias. O núcleo oligodendrogliial pode proteger as inclusões virais na leucoencefalopatia multifocal progressiva. As *inclusões citoplasmáticas gliais*, principalmente compostas de α -sinucleína, são encontradas em oligodendrócitos na atrofia de múltiplos sistemas (AMS).

As células endimárias, que são células epiteliais colunares ciliares que revestem os ventrículos, não possuem padrões específicos de reação. Quando há inflamação ou dilatação importante do sistema ventricular, a ruptura do revestimento endimário ocorre junto com a proliferação dos astrócitos subependimários para produzir pequenas irregularidades nas superfícies ventriculares

(granulações ependimárias). Determinados agentes infecciosos, particularmente o CMV, podem produzir ampla lesão ependimária, com inclusões nas células ependimárias.

Reações da Microglia à Lesão. A microglia é constituída de células derivadas do mesoderma, cuja principal função é atuar como um sistema macrofágico no SNC. Compartilham diversos marcadores de superfície com monócitos/macrófagos periféricos (como CR3 e CD68) e respondem à lesão por (1) proliferação; (2) desenvolvendo um núcleo alongado (células em bastão), como na neurosifilis; (3) formando agregados ao redor de pequenos focos de tecido necrosado (*nódulos microgliais*); ou (4) se reunindo em torno dos corpos celulares de neurônios que estão morrendo (*neuronofagia*). Além da microglia residente, os macrófagos derivados do sangue são as principais células fagocíticas presentes no foco inflamatório.

Edema Encefálico, Hidrocefalia, Hipertensão Intracraniana e Herniação

O encéfalo e a medula espinal são protegidos pelo compartimento rígido definido pelo crânio, pelas vértebras e pela dura-máter. O edema encefálico generalizado, o aumento do volume do LCR (hidrocefalia) e a expansão focal de lesões com efeito de massa pode aumentar a pressão intracraniana. Dependendo do grau e da rapidez deste aumento e da natureza da lesão subjacente, as consequências variam de déficit neurológico sutil à morte.

EDEMA ENCEFÁLICO

O edema encefálico ou, precisamente, edema do parênquima encefálico, pode ser de dois tipos principais:

Edema vasogênico é causado pela ruptura da barreira hematoencefálica e consequente aumento da permeabilidade vascular, permitindo que o líquido se desloque do compartimento intravascular para os espaços intercelulares do encéfalo. A escassez do sistema linfático prejudica bastante a reabsorção do excesso de líquido extracelular. O edema vasogênico pode ser localizado (p. ex., adjacente à inflamação ou à neoplasia) ou generalizado.

Edema citotóxico é decorrente de um aumento do líquido intracelular secundário à lesão da membrana celular neuronal, glial ou endotelial, já que este tipo de edema pode ser encontrado em indivíduos que sofreram agressão hipóxica/isquêmica generalizada ou com dano metabólico.

Na prática, as condições associadas ao edema generalizado frequentemente possuem elementos tanto do edema vasogênico quanto do citotóxico.

O edema intersticial (edema hidrocefálico) em geral ocorre em torno dos ventrículos laterais quando um aumento na pressão intravascular causa um fluxo anormal de líquido a partir do LCR intraventricular e através do revestimento ependimário, para a substância branca periventricular. No edema generalizado, os giros se encontram aplanados, os sulcos intercalados estreitados e as cavidades ventriculares comprimidas. Com a expansão do encéfalo, pode ocorrer herniação.

HIDROCEFALIA

O LCR é produzido pelo plexo coroide no interior do sistema ventricular, normalmente circula através do sistema ventricular e penetra na cisterna magna na base do tronco encefálico através dos forames de Luschka e de Magendie. O LCR presente no espaço subaracnoide banha as convexidades cerebrais superiores sendo absorvido pelas granulações aracnoides. A *hidrocefalia* se refere ao acúmulo de excesso de LCR no interior do sistema ventricular ([Fig. 28-2](#)). A maior parte dos casos ocorre como consequência da diminuição do fluxo e da reabsorção do LCR. Raramente a superprodução é a causa da hidrocefalia (p. ex., no caso de tumores do plexo coroide). O aumento do volume do LCR no interior dos ventrículos causa aumento de suas dimensões, que pode elevar a pressão intracraniana.



FIGURA 28-2

Hidrocefalia. Os ventrículos laterais dilatados observados em corte coronal através da região talâmica medial.

Quando a hidrocefalia surge na infância, antes do fechamento das suturas cranianas, ocorre um aumento da cabeça, manifestada pelo aumento do perímetro cefálico. A hidrocefalia que surge

após este período é associada à expansão dos ventrículos e ao aumento da pressão intracraniana, sem alteração do perímetro cefálico. Na *hidrocefalia não comunicante*, somente uma parte do sistema ventricular pode se apresentar aumentada devido ao excesso de LCR, como pode acontecer no caso de um tumor no terceiro ventrículo. Na *hidrocefalia comunicante*, ocorre aumento do tamanho de todo o sistema ventricular. O termo *hidrocefalia ex-vácuo* se refere à dilatação do sistema ventricular com aumento compensatório no volume do LCR secundário à perda do parênquima encefálico.

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA E HERNIAÇÃO

Quando o volume do encéfalo aumenta além do limite permitido pela compressão das veias e o deslocamento do LCR, a pressão no interior do crânio aumenta. A maior parte dos casos está associada a um efeito de massa ou difuso, como no edema encefálico generalizado, ou focal, como no caso de tumores, abscessos ou hemorragias. O aumento da pressão intracraniana também pode reduzir a perfusão do encéfalo, com posterior exacerbação do edema cerebral. Como a calota craniana é dividida por pregas durais rígidas (a foice e o tentório), a expansão localizada do encéfalo pode causar seu deslocamento em relação a estes compartimentos. No caso da expansão ser suficientemente grave, pode ocorrer a *síndrome da herniação* (Fig. 28-3).

Herniação subfócal (giro do cíngulo) ocorre quando uma expansão unilateral ou assimétrica de um hemisfério cerebral desloca o giro do cíngulo sob a foice cerebral. Isto pode levar a uma compressão dos ramos da artéria cerebral anterior.

Herniação transtentorial (uncinada ou mesial temporal) ocorre quando a porção medial do lobo temporal está comprimida contra as bordas livres do tentório. Com o aumento do deslocamento do lobo temporal, o terceiro nervo craniano é comprometido, levando à dilatação da pupila e ao prejuízo dos movimentos oculares do lado da lesão. A artéria cerebral posterior também pode ser comprimida, levando à lesão isquêmica no território que é suprido por este vaso, incluindo o córtex visual primário. Quando a extensão da herniação é suficientemente grande, o pedúnculo cerebral contralateral pode ser comprimido, levando a uma hemiparesia ipsilateral à herniação, sendo que a alteração do pedúnculo neste contexto é conhecida como *incisura de Kernohan*. O progresso da herniação transtentorial é com frequência acompanhado por lesões hemorrágicas no mesencéfalo e na ponte, chamadas de *hemorragias secundárias do tronco encefálico ou de Duret* (Fig. 28-4). Estas lesões lineares ou em forma de chama, geralmente ocorrem na linha média e nas regiões paramedianas e se acredita que sejam devido à distorção ou ao esgarçamento das veias e artérias perfurantes que suprem o tronco encefálico superior.

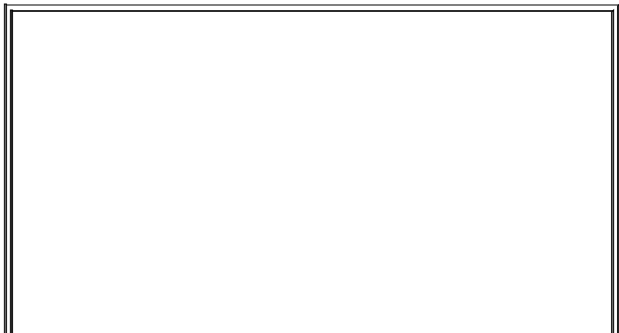




FIGURA 28-4

Hemorragia de Duret envolvendo o tronco encefálico na junção da ponte com o mesencéfalo.

Herniação tonsilar se refere ao deslocamento das tonsilas cerebelares através do forame magno. Este padrão de herniação leva a risco de morte porque causa compressão do tronco encefálico e compromete a respiração vital e os centros cardíacos no bulbo.

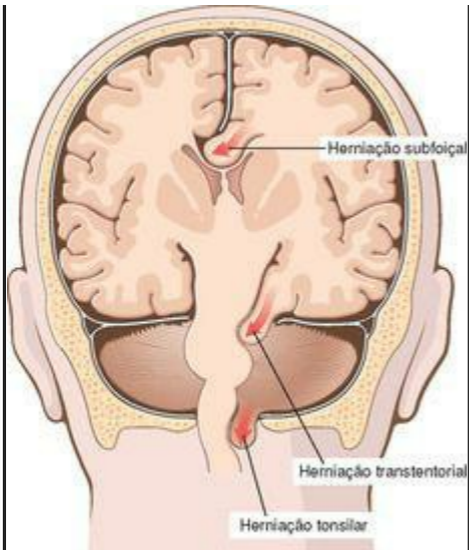


FIGURA 28-3

Principais herniações encefálicas: subfoçal, transtentorial e tonsilar.