

NEUROPATHOLOGIE PRACTICĂ

DOREL EUGEN ARSENE

Medic primar, doctor în științe medicale,
cercetător științific gr. 2



CUPRINS

Prefață	1
---------------	---

NEUROPATHOLOGIE GENERALĂ

Capitolul 1. Specificul disciplinei.....	7
Capitolul 2. Leziunile cerebrale – cauză de deces	9
Capitolul 3. Autopsia și prelucrarea țesuturilor în neuropatologie	11
Capitolul 4. Examinarea microscopică în neuropatologie	17
Histologia	17
Imunohistochimia	20
Markerii IHC mai frecvent utilizați în diagnosticul neuropatologic	23
Biologia moleculară și genetica moleculară.....	54
Capitolul 5. Aspecte citologice fundamentale în neuropatologie	61
Date histogenetice, structurale și patologie celulară specifică	61
Neuronii	63
Glia	70
Plexul coroid.....	84
Matricea extracelulară	87
Învelișurile sistemului nervos. Meningele.....	87
Capitolul 6. Vulnerabilitatea neuronală selectivă. Excitotoxicitatea	89
<i>Bibliografie</i>	91

NEUROPATHOLOGIE SISTEMATICĂ

Capitolul 7. Patologia de tip toxic-carențial	131
Intoxicația cu monoxid de carbon (CO)	131

Intoxicația alcoolică.....	132
Carența de ciancobalamină (vitamina B12).....	135
Neurotoxicitatea medicamentoasă.....	136
Leucoencefalopatia prin solvenți organici.....	139
Formolul	140
<i>Bibliografie</i>	141
Capitolul 8. Boli vasculare.....	146
Vascularizația sistemului nervos. Noțiuni introductive Embriologie	146
Bariera hematoencefalică	158
Edemul cerebral.....	161
Herniile cerebrale	165
Modificări vasculare.....	166
Patologia degenerativă a vaselor cerebrale – generalități.....	168
Malformațiile vaselor intracraniene	184
Aneurismele cerebrale	192
Vasculitele.....	198
Disecția vaselor cerebrale.....	208
Displazia fibromusculară (DFM)	209
Angiopatia cerebrală amiloidă (CAA).....	210
Angiopatii diverse	214
Ischemia cerebrală.....	219
Lacunele	235
Hemoragia cerebrală.....	239
Hipertensiunea arterială și sistemul nervos	253
Demența vasculară.....	255
Modificări cerebrovasculare asociate îmbătrânirii cerebrale.....	259
Vasele tumorale	260
Metodologia examinării neuropatologice în patologia vasculară a sistemului nervos	262
<i>Bibliografie</i>	267
Capitolul 9. Infecțiile sistemului nervos	318
Infecții bacteriene	318
Infecțiile virale ale sistemului nervos.....	332
Patologia infecțiilor virale curențe ale SNC.....	337
Bolile prionice (encefalopatiile spongiforme).....	339
Infecțiile fungice ale sistemului nervos.....	342
Parazitozele sistemului nervos	345
<i>Bibliografie</i>	350

Capitolul 10. Patologia degenerativă a sistemului nervos	362
Boala Parkinson	365
Demența cu corpi Lewy	366
Degenerescenta lobară fronto-temporală (FTLD – frontotemporal lobar degeneration)	367
Boala Alzheimer (BA)	368
Boala Pick	378
Alte demențe fronto-temporale	378
Boala Huntington	381
Tauopatia primitivă a vârstnicului (PART – primitive age-related tauopathy)	382
Boala neuronului motor	383
Leucodistrofiile	386
Degenerări paraneoplazice ale SNC	388
Capitolul 11. Demielinizările sistemului nervos	391
Scleroza multiplă (scleroza în plăci)	391
Capitolul 12. Patologia metabolică a sistemului nervos	397
Diabetul zaharat	397
Bolile lizozomale	399
Boala Fabry	401
Boala Wilson	401
Sindromul Reye	402
Encefalopatia hepatică	403
Gangliozidozele GM-2	404
Ceroid-lipofuscinozele neuronale	404
<i>Bibliografie</i>	405
Capitolul 13. Sindroame familiale la nivelul sistemului nervos	426
Neurofibromatoza de tip 1 (boala von Recklinghausen)	426
Neurofibromatoza de tip 2 (NF2)	427
Sindromul von Hippel-Lindau	427
Scleroza tuberoasă (boala Bourneville)	428
Sindromul Li-Fraumeni	430
Sindromul Cowden / boala Lhermitte – Duclos	430
Gangliocitomul displazic de cerebel (GDC)	430
Sindromul Turcot	432
Aceruloplasminemia (ACP)	432
<i>Bibliografie</i>	433

Capitolul 14. Patologia non-tumorală a sistemului nervos periferic	438
Neuropatii traumatice	438
Lepra	438
Sindromul Guillain-Barré	439
Neuropatia diabetică	440
Neuropatia uremică	440
Neuropatiile senzitivo-motorii ereditare.....	441
<i>Bibliografie</i>	442
Capitolul 15. Anomalii congenitale ale sistemului nervos	444
Defecte ale tubului neural (disrafii).....	444
Agenezii și disgenezii	445
Anomalii corticale	446
Hidrocefalia congenitală.....	447
Siringomielia	447
Malformația Dandy-Walker.....	448
<i>Bibliografie</i>	448
Capitolul 16. Patologia rezecțiilor pentru epilepsie	451
Scleroza hipocampică	452
Tulburările migrării neuronale.....	453
Tumori	454
Infecții.....	457
Malformațiile vasculare.....	457
Boala Lafora	458
<i>Bibliografie</i>	459
Capitolul 17. Patologia regiunii pituitare.....	463
Tumori ale regiunii selare	463
Tumorile hipofizei	467
Leziuni inflamatorii	477
Leziunile vasculare ale hipofizei	479
Sindromul de șa goală	480
<i>Bibliografie</i>	481
Capitolul 18. Traumatismele sistemului nervos.....	492
Hematomul peridural	494
Hematomul subdural (HSD).....	495
Higroma subdurală	497
Comoția cerebrală.....	497

Contuzia cerebrală.....	498
Dilacerarea cerebrală.....	499
Leziuni secundare (la distanță).....	499
<i>Bibliografie</i>	503
Capitolul 19. Patologia discului vertebral.....	511
<i>Bibliografie</i>	515
Capitolul 20. Neuropatologia bolilor psihiatrice	518
Schizofrenia	518
Autismul	520
ADHD (tulburarea deficitului de atenție/hiperactivitate).....	521
Tulburarea bipolară (TB).....	522
Depresia majoră.....	522
Tulburarea obsesiv-compulsivă (OCD-obsessive compulsive disorder).....	523
<i>Bibliografie</i>	524

PREFAȚĂ

Patologia legată de structurile sistemului nervos își menține importanța în timpurile actuale. Cunoștințele referitoare la diversele afectări care generează disfuncții ale sistemului nervos se îmbogățesc permanent într-un ritm tot mai alert. Cu toate acestea, un fond de bază al noțiunilor necesare descifrării acestor disfuncții se menține constant, cu adăugirile de rigoare. Textul lucrării de față are drept scop familiarizarea publicului cu bazele structurale și funcționale ale bolilor sistemului nervos și ale structurilor aflate în legătură cu acesta. Am pus accentul în mod deosebit pe aspectele actuale, cu mențiuni ale contribuțiilor clasice acolo unde s-a dovedit necesar. Cele mai extinse capitole sunt dedicate leziunilor care se regăsesc statistic cel mai pregnant în epoca modernă: bolile vasculare – accidentele vasculare cerebrale, maladiile infecțioase, tulburările degenerative ale creierului. Caracterul practic al lucrării se poate observa din includerea unor capitole dedicate în special medicilor patologi practicieni, care vor regăsi aici date despre efectuarea corectă a necropsiei și a examinării macroscopice a țesutului nervos în general (cu un subcapitol separat dedicat patologiei vaselor), și, mai ales, a unui capitol extins despre imunohistochimia sistemului nervos, respectiv a anticorpilor folosiți în patologia acestuia. Aici sunt detaliate reactivitatea particulară a fiecărui anticorp, unele capcane de diagnostic, elemente practice de utilizare, ca și date fundamentale privind structura ori funcția de bază a moleculei respective.

Nu sunt neglijate, pe de altă parte, nici maladii relativ puțin frecvente în populație, chiar încadrabile în categoria bolilor rare (tezurismoze etc.), dar cu impact crescut în conștiința societății actuale și care încep să fie tratabile datorită progreselor tehnologiei medicamentoase și dispozitivelor medicale contemporane.

Un capitol masiv este destinat bolilor vasculare, și nu întâmplător, dată fiind incidența și prevalența deosebit de ridicate a afecțiunilor cerebrale cu acest substrat patogen. Aici sunt redată cele mai recente noțiuni privind structura normală și patologică a fiecărui tip vascular, a celulelor ce alcătuiesc pereții vaselor, văzute în interacțiunea lor dinamică permanentă și aflate în continuă investigare. Sunt prezente date actuale despre clasificarea patologiei vaselor, inclusiv prin sublinierea controverselor și a neclarităților care persistă încă în domeniu, domeniu ce poate deveni un stimulent pentru tinerii cercetători, în activitatea lor de clarificare a acestor dileme. Implicarea vasculară în patologia SNC nu pare a mai fi limitată,

astăzi, la accidentele cerebrale ischemice și hemoragice. Patologia degenerativă, de tip demential, de exemplu, este tot mai mult considerată ca fiind, cel puțin parțial, dependentă de o implicare vasculară semnificativă.

Cartea nu s-a dorit un vademecum, un ghid de consultat zilnic în practica medicală curentă (ca volumul *Neuropatologie chirurgicală*, deja recent apărut), ci mai curând un compendiu al noțiunilor de patologie a sistemului nervos, actualizat și prezentat cât mai concis posibil. Pe de altă parte, nu este vorba nici de un tratat, cu o abordare exhaustivă a tuturor datelor cunoscute în prezent despre tematicile respective, efort practic inutil în contextual informatic actual, în care mii de date noi apar zilnic și care ar fi depășit posibilitățile unui autor unic. Este de remarcat că noțiunile la zi aduse în discuție sunt prezentate în mod critic, respectiv făcând diferența între datele certe, cu aplicabilitate dovedită și eficacitate cunoscută, față de cele propuse de diverse colective de autori dar încă nevalidate în practică. Se discută definițiile improprii, se sugerează alternative, toate din perspectiva autorului, bazată pe experiența din domeniile respective. Cartea este printre puținele, dacă nu chiar singura din domeniul neuropatologiei, care abordează tematica bolilor psihice majore, în corelație cu modificările de structură cerebrală. Domeniul este încă nou și contribuția majoră revine imagisticii de înalt nivel. Cu toate acestea, pe viitor este de presupus că și studiul tisular va aduce lămuriri suplimentare.

Textul este destinat în principal practicienilor neurologi, apoi celor din morfopatologie cu activitate mai mult ori mai puțin sistematică în domeniul sistemului nervos (chiar și neuropatologilor experimentați, care pot găsi aici unele adăugiri actualizate la datele care le sunt, fără îndoială, familiare deja), cardiologilor, medicilor specializați în boli infecțioase (prin capitolele dedicate fiecărui tip de infecție – bacterian, viral, prionic etc., dar și prin cel dedicat reacțiilor neurotoxice ale medicației antiinfecțioase), pediatriilor, ca și studenților în medicină din anii superiori. Datele de histologie actualizată a sistemului nervos, cu accentuarea noțiunilor validate recent, sunt evident utile cercetătorilor în neuroștiințe sau în histologia sistemului nervos. Multe noțiuni se vor dovedi folositoare în practica curentă în special neurochirurgilor, inclusiv datele din patologia vasculară, a rezecțiilor pentru epilepsie, cele din neurotraumatologie, dar și capitolul dedicat patologiei, extrem de frecvente în practică, a discului intervertebral. Endocrinologii vor avea, de asemenea, beneficii din consultarea capitolului referitor la patologia regiunii hipofizare, actualizat conform ultimelor clasificări ale OMS. Nu este inutilă parcurgerea unor capitole nici publicului nespecialist, dar interesat în substratul bolilor sistemului nervos, cu repercusiuni de la cele minime la altele atât de dramatice în viața de zi cu zi.

Este de notat că întreaga ilustrație a volumului, respectiv grafice, tabele sau ilustrații, aparține exclusiv autorului, fiind acumulată în ani de experiență și de practică nemijlocită în domeniu.

Sper ca munca titanică necesită de redactarea cărții, desfășurată pe parcursul mai multor ani, să aibă drept rezultat o mai bună cunoaștere în domeniu, de care să beneficieze cât mai mulți cititori și, eventual, să servească drept inspirație pentru noi cercetări, pentru deschiderea de drumuri în studiul mai aplicat al patologiei acestui fascinant domeniu, care este sistemul nervos uman.

Autorul

NEUROPATHOLOGIE GENERALĂ

CAPITOLUL 1

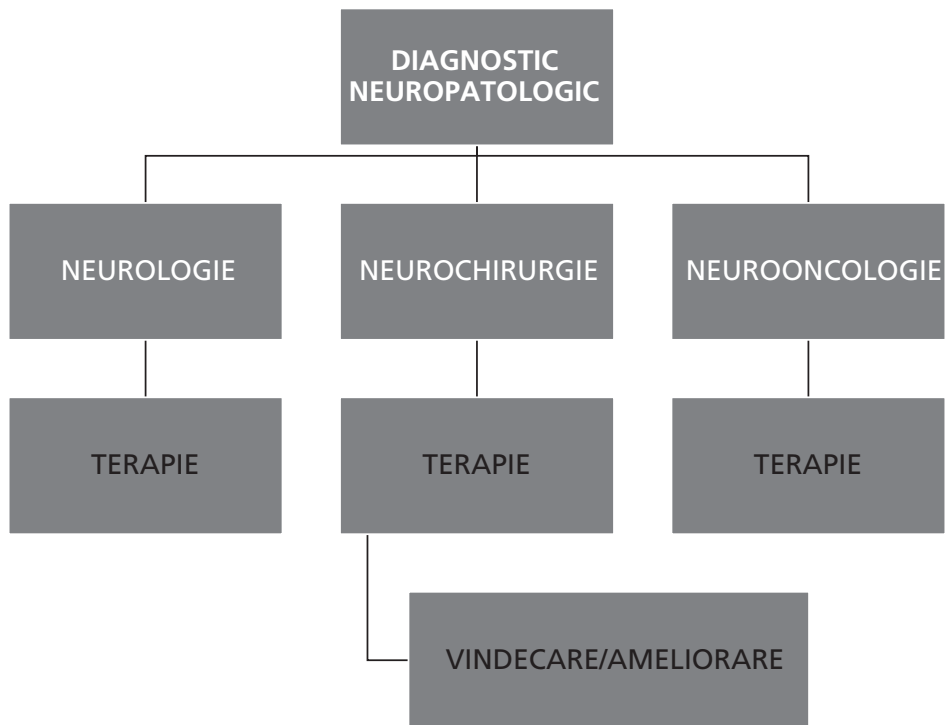
Specificul disciplinei

Neuropatologia este o disciplină diagnostică având ca obiect de studiu modificările structurale ce constituie substratul patologiei sistemului nervos. Din acest punct de vedere este strict corelată cu clinica neurologică, psihiatrică și mai ales cu cea neurochirurgicală. Neuropatologia trebuie văzută ca fiind o ramură specializată, derivată din anatomia patologică generală, și având drept obiect diagnosticul obținut prin examinarea macroscopică și microscopică a țesutului neural. Separarea sa a apărut încă din a doua parte a secolului al XIX-lea. În acea epocă, cercetătorii în neurologie, mai ales cei francezi și germani, au aprofundat studiul modificărilor structurale ale sistemului nervos în relație cu simptomatologia clinică. Nume ca Nissl, Alzheimer, Charcot sunt elocvente în aceste direcții. De importanță esențială sunt contribuțiile tehnologice esențiale aduse de Camillo Golgi și Santiago Ramon y Cajal (Premiul Nobel pentru medicină în 1906), care au contribuit la identificarea precisă a celulelor nervoase prin impregnări argente revolutionare în epocă și de utilitate încă în prezent (De Carlos JA, Borrell J, 2007). Sunt de amintit aici obligatoriu și contribuțiile multiple ale românului Gheorghe Marinescu în definirea în premieră a unor concepte neuropatologice (neuronofagia, corpii Marinescu), pornind de la experiența sa deosebită în clinica de neurologie și din colaborarea sa cu Jean-Martin Charcot în cadrul spitalului Salpetriere. Se pare că tot lui îi aparține, în practică, și prima descriere morfologică a plăcilor senile, mai apoi asociate cu boala Alzheimer (Buda O et al, 2009).

Separarea neuropatologiei de anatomia patologică generală a fost un pas necesar, deoarece creierul este cel mai complex organ din corp, iar patologia acestuia prezintă o varietate neobișnuit de mare. Există aici cel puțin 6-7 tipuri celulare principale specifice care populează țesutul nervos, dar care, la rândul lor, prezintă incredibil de diverse varietăți morfofuncționale. Fiecare dintre aceste celule, la rândul ei, poate genera manifestări patologice diverse, prin dispariția sa, proliferarea sa necontrolată sau prin disfuncții cu grade variabile de gravitate. Desigur, la celulele specifice se adaugă cele comune cu ale altor organe (fibroblaști, diverse celule mezenchimale, celulele vasculare) care pot, la rândul lor, genera patologii variate, în general de

ordin tumoral. Toate aceste modificări sunt greu de acoperit detaliat și cu acuratețe în studiul patologiei generale, alături de modificările inflamatorii, tumorale sau degenerative complexe ale tuturor celorlalte organe. Mai recent, clasificările OMS ale tumorilor sistemului nervos au lărgit și mai mult baza de leziuni și clasificările de luat în considerație, ceea ce complică enorm munca în domeniu, cu rezultate, desigur, îmbunătățite în ceea ce privește clasificarea, prognosticul, terapia și evoluția generală a pacienților respectivi.

Schema generală a contribuției neuropatologiei în contextul patologiei neuroase poate fi considerată următoarea (în varianta optimistă, cel puțin):



CAPITOLUL 2

Leziunile cerebrale – cauză de deces

Afectarea structurii și, în consecință, a funcționalității creierului în urma proceselor patologice de diverse tipuri etiopatogenice menționate mai sus poate determina sau doar favoriza decesul. Leziunea cerebrală poate fi cauza determinantă a morții sau doar un factor favorizant al altor tipuri de patologii, sistemice, non-nervoase, care să reprezinte cauza primară de deces. Afectarea neuropatologică este considerată de unele studii ca reprezentând 19,7% dintre cauzele de deces (Lott Limbach AA, Prayson RA, 2012). Menționăm că leziunile traumatice, cu implicații medico-legale, nu fac obiectul principal al prezentei lucrări și sunt tratate doar tangențial, fără a se intra în detalii ale implicării lor în procesul de tanatogeneză. În demersul tanatologic, trebuie amintit că:

- Un creier normal macroscopic poate avea, totuși, în cazurile care supraviețuiesc, leziuni care să fie cauză ulterioară de deces subit.
- 7-17% din cazurile de epilepsie determină moarte subită (Tomson T, 2000).
- Leziunile sunt aproape imposibil de discernut la examinările macroscopice în multe cazuri, mai ales pe creierul nefixat (Leestma JE et al, 1997).

În general, leziunile cerebrale încadrabile drept cauză de deces sunt constituite din hemoragiile masive intraparenchimotoase, infarctele cerebrale mari, pseudotumorale, care determină edem marcat al țesutului nervos cu fenomene de herniere (transtentorială, subfalcară etc.), dar și hemoragiile relativ mici ca volum, însă situate în zone vitale, cum este trunchiul cerebral. De asemenea, leziunile traumatice masive, ca și cele ținute în zone cu funcție vitală (trunchi cerebral) cu distrugere (dilațarea) sau cu pierderi de substanță nervoasă, sunt incompatibile cu supraviețuirea.

Pe de altă parte, afectarea sistemului nervos central poate avea deseori drept consecință alterarea vigilității și motilității, mergând până la comă, care cel mai frecvent imobilizează prelungit pacientul și predis pune la apariția patologiilor infecțioase, de tip pneumonic mai ales. Ca un exemplu frecvent întâlnit în practica clinică, accidentul vascular cerebral (mai ales de tip ischemic – infarct cerebral) devine cauză indirectă de deces în astfel de situații, fără ca leziunea primară a țesutului nervos să fie cauza directă.

O categorie mai generală, stresul la nivelul creierului (aici se poate include stroke-ul, fie ischemic, fie hemoragic) este recunoscut drept cauză de aritmii cardiace, eventual fatale (Buckley U, Shivkumar K, 2016).