

Neuropatologie



Prof. MUDr. J. Zámečník, Ph.D.

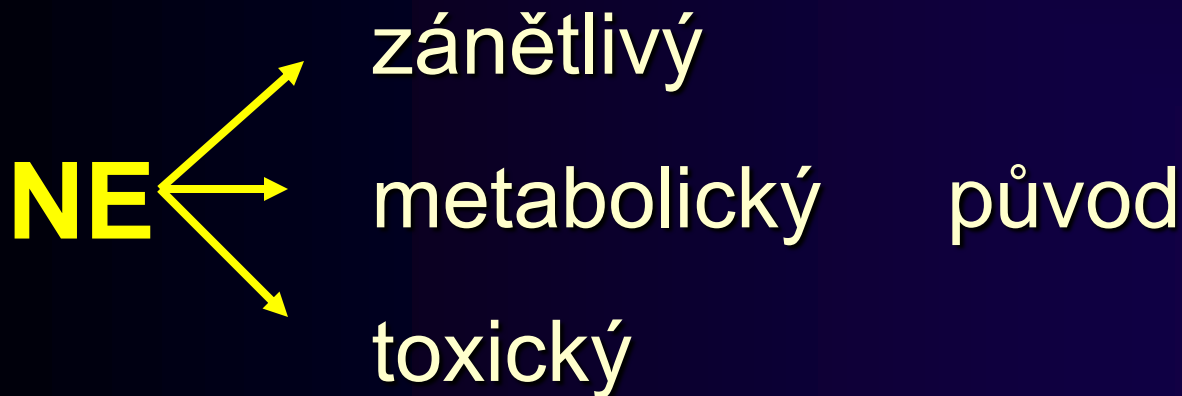
Ústav patologie a molekulární medicíny
2. LF UK

4

Neurodegenerativní onemocnění CNS

Neurodegenerativní onemocnění CNS

= progresivní ztráta neuronů v šedé hmotě + sekundární změny v bílé hmotě



Neurodegenerativní onemocnění CNS

DEMENCE \neq stáří

porucha kognitivních funkcí

- paměť
- orientace v čase a prostoru
- chápání
- schopnosti učení, řeči a úsudku

AFAZIE

AGNOZIE

APRAXIE

vědomí není zastřené

Tab. 37-1. Nejčastější příčiny demence.

Neurodegenerativní choroby	Alzheimerova choroba Frontotemporální lobární degenerace (FTLD) Demence s Lewyho tělísky Huntingtonova choroba Parkinsonova choroba Prionová onemocnění
Vaskulární poruchy	Vaskulární demence CADASIL
Infekční choroby	Prionová onemocnění AIDS-dementia komplex Neurosyfilis Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Metabolické poruchy	Střádavá onemocnění (zejm. lipidózy a mukopolysacharidózy) Deficit vitamínu B1 (syndrom Wernicke-Korsakov) Chronické intoxikace (rtuť, olovo, mangan)

anatomické / symptomatické dělení

➤ **kortex** **vyšší korové funkce** **Alzheimer**
FTLD (Pick)

➤ **extrapyramidový systém (BG)** **dyskineza + poruchy svalového tonu** **Parkinson**
Huntington

MÍCHA

➤ **+ mozeček** **porucha koordinace = ataxie** **Friedreich**

➤ **motorický neuron** **obrna, svalová atrofie** **ALS**
SMA

Patogenetické dělení

- tauopatie

FTLD

- synukleinopatie

Parkinson

- onemocnění s opakováním tripletů

Huntington, Friedreich

- Alzheimerova nemoc

= amyloidopatie + tauopatie

PROTEOPATIE

1) Alzheimerova nemoc a stárnutí

2) Tauopatie

- a. frontotemporální demence (FTD)
frontální forma (behaviorální forma frontotemporální demence – bvFTD), zahrnuje i Pickovu nemoc) temporální forma (primární progresivní afázie – PNFA) frontotemporální demence a parkinsonismus s mutací v genu pro tau protein (*MAPT*)
- b. progresivní supranukleární obrna (Steele-Richardson-Olszewského syndrom)
- c. kortikobazální degenerace
- d. nemoc s argyrofilními zrny

3) Fronto-temporální lobární degenerace (FTLD)

- a. FTLD s ubiquitin pozitivními inkluzemi (FTLD-UPS)
- b. FTLD asociovaná s onemocněním motorického neuronu (FTLD-MND)
- c. FTLD s inkluzemi proteinu TDP-43 (FTLD-TDP), zahrnuje i sémantickou demenci (SD)
- d. FTLD bez histologických změn (DLDH – dementia lacking distinctive histopathology)

4) Synukleinopatie

- a. Parkinsonova nemoc
- b. demence s Lewyho tělísky
- c. mnohotná systémová atrofie (MSA)

5) Onemocnění s opakováním tripletů

- a. Huntingtonova nemoc
- b. řada autozomálně dominantních spinocerebellárních ataxií
- c. Friedreichova ataxie
- d. bulbospinální atrofie (Kennedyho nemoc)
- e. dentato-rubro-pallido-luysiánská atrofie

6) Prionová onemocnění

- a. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)
- b. Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom
- c. fatální familiární insomnie
- d. kuru

7) Onemocnění motorického neuronu

- a. amyotrofická a primární laterální skleróza
- b. spinální muskulární atrofie

8) Ostatní neurodegenerativní onemocnění

neuroaxonální dystrofie, familiální encefalopatie s neuroserpinovými tělísky, nemoc s inkluzemi z neuronálních intermediálních filament (NIFID) a další

Tab. 3. Základní dělení tauopatií

Tauopatie s průkazem DR3 tau

FTLD – tau s Pickovými tělísky (Pickova nemoc)
FTLD s parkinsonismem a mutací genu *MAPT* na 17. chromozomu (FTDP-17)

Tauopatie s průkazem DR4 tau

Kortikobazální degenerace
Progresivní supranukleární obrna
Choroba s argyrofilními zrny
Sporadická mnohotná systémová tauopatie s demencí a mutací *MAPT*

Tauopatie s průkazem DR3 + DR4 tau

Senilní demence s neuronálními klubky (tangles-only dementia)
FTLD s mutací *MAPT*
(Alzheimerova nemoc*)

PROTEOPATIE

Alzheimerova choroba

histopatologie

klinika

- demence

1. **A β amyloid**

2. neuritické plaky
(tzv. **senilní drúzy**)

3. neurofibrilární
změny neuronů

(tzv. **tangles**)

Výskyt: spjat s věkem – nad 65 (1%), nad 75 (20%), nad 85 (45%)

Muži : ženy - 1 / 2

- sporadicky, existuje i familiární varianta

v ČR – 200 000 tis. pacientů

PATOGENEZE

APP

apoE4

presenilin

PROTEOPATIE

protein misfolding

NE: hliník !

tau-protein

↓
tvorba Aβ amyloidu

↓
amyloidová angiopatie
senilní drůzy

↓
změny neurofibril

- tangles
- senilní drůzy

↓
porucha funkce + zánik
neuronů šedé hmoty

Poruchy cholinergního systému

pokles aktivity a koncentrace

cholinacetyltransferázy



inhibitory
acetylcholinesterázy

Zánět ?!

- výrazná symetrická atrofie šedé hmoty
- < 900 g
- zúžené sulci + rozšířené gyri

začátek:

- entorhinální kůra
- parahipokampální gyrus
- amygdala
- temporální kůra

MIKRO

1. redukce počtu neuronů šedé hmoty

2. **senilní drúzy** (*neuritic plaques*)

3. **neurofibrilární „tangles“**

4. **amyloidová (kongofilní) angiopatie**

Průběh

necharakteristické změny v chování,

MCI – „mild
cognitive
impairment“

konfabulace

DEMENCE

– poruchy paměti

afázie, agnózie, apraxie

SMRT

interkurentní infekce

(pneumonie)

BUDOUCNOST

Alzheimerovy choroby

- 400 klinických studií



FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE (FTD)

Frontotemporální lobární degenerace (FTLD)

10 % všech demencí

tauopatie

- začínají dříve
- rychlejší

do 3-10 let smrt

atrofie +
glióza F / T

„knife-blade atrophy“

behaviorální forma

- poruchy osobnosti a chování (změny jídelních návyků)
- apatie
- dezinhibice a ztráta společenského taktu

postížení řeči

primární progresivní afázie

DEMENCE

```
graph TD; A[behaviorální forma] --> D[DEMENCE]; B[postížení řeči] --> D; C[primární progresivní afázie] --> D;
```

PICKOVA CHOROBA

FTLD-tau

Pickova tělíska

Demence s Lewyho tělísky

2. nejčastější příčina demencí po AN

demence F

+ expy

+ zrak. a sluch.

halucinace

synukleinopatie

Parkinsonismus

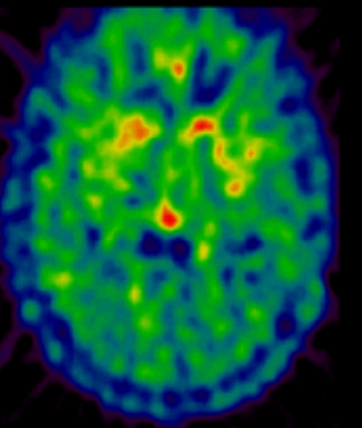
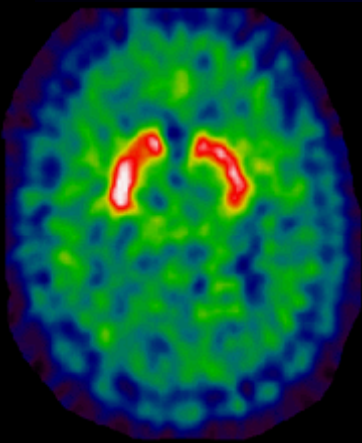
= klinický syndrom (hypertonicko-hypokinetický)
způsobený dysfunkcí

nigrostriatálního dopaminergního systému BG

Parkinsonova choroba

Parkinsonský syndrom (sekundární parkinsonismus)

- aterosklerotický
- postencefalitický
- po otravě CO, methanolem
- polékový – neuroleptika
- při jiných neurodegenerativních chorobách:
 - MSA - nigrostriatální degenerace
 - Progresivní supranukleární obrna ...



PARKINSONOVA CHOROBA

asi **0,1% populace !!**

- prevalence 1-2 / 1000 (nad 60 let 1/100)

v ČR až 15 000 pacientů

více muži

- malá role dědičnosti

x early onset PD - dědičná mutace na 4. chromozomu v oblasti

synukleinu

PATOGENEZE



synukleinopatie

Produkce melaninu

**autooxidace
katecholaminů**

oxidativní stress

Vrozená?

Získaná
(narkomani)

**poruchy
mitochondriálního
metabolismu**

smrt neuronů

- 50. - 60. let
- v 10% před 40. rokem

- **Tremor**
- **Rigidita**
- **Posturální instabilita**
- **Bradykineza - !!**
akinetická krize
- Vegetativní poruchy

- Stoj a chůze

PSYCHICKÉ PROBLÉMY

- 15-20% demence
- často těžké deprese

BUDOUCNOST

Parkinsonovy choroby

HUNTINGTONOVA CHOREA

- AD dědičné onemocnění s kompletní penetrancí

- mimovolní pohyby – chorea
- psychiatrická sympt.
- demence

Věk manifestace 35-50 let

Výskyt 5/100.000

TRINUCLEOTIDE REPEATS EXPANSION SYNDROME

HUNTINGTONOVA CHOREA

Patogeneze

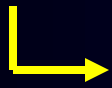
huntingtin – zánik neuronů striata



Snížení GABA ve striatu



relativní nadbytek dopaminu



ztráta inhibice = mimovolní pohyby – chorea

Morfologie:

- ztráta GABA-ergních neuronů ve striatu

MAKRO:

Atrofie rostrální části striata

→ **disproporční dilatace komor**

MIKRO:

zánik GABA+

Průběh

3.- 5. dekáda

1. změny osobnosti

nezdrženlivost a hypersexualita, agresivita

→ až **psychóza**

2. choreatické pohyby obličeje a
končetin

SMRT

15-20 let

3. rozpad osobnosti s demencí

Onemocnění motoneuronů

- onemocnění charakterizovaná progresivní svalovou slabostí a atrofií kosterního svalstva

- Horní motoneuron

spasticita, hyperreflexie



**Amyotrofická laterální
skleróza (ALS)**

- Dolní motoneuron

slabost a atrofie kosterního svalstva



Spinální muskulární atrofie (SMA)

Amyotrofická laterální skleróza (ALS)

- INCI 2 / 100.000
 - PREV 6 / 100.000
 - 5. - 7. dekáda
-
- 5 % familiární

SOD1 – superoxid-dismutázu 1

TDP-43

expanze hexarepeatu „*C9orf72*“ na 9. chrom.

může být i paraneoplastická

ALS - morfologie

A. **zánik motoneuronů** (reaktivní glióza)

- gyrus praecentralis
- kmen – hl. n. XII
- přední rohy míšní

B. **degenerace jejich axonů**

- a. kortikospinální dráhy
- b. atrofie předních kořenů

C. **neurogenní atrofie svalů**

Průběh

50. - 70. rok

progresivní slabost – končetiny

bulbární jádra – poruchy polykání, řeči

paralýza respiračních svalů

50 % umře do 3 let

90 % do 5-ti let

SMRT

intelekt zachován!!

Spinální muskulární atrofie - SMA

AR dědičnost

5. chromozom

Survival Motor Neuron (SMN) gene

2 typy

- **SMN 1**
telomerický
- **SMN 2**
centromerický

Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP) gene

SMA

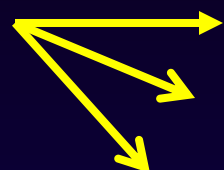
SMA typ I. – těžká forma (35%) Werdnig-Hoffmann	do 6. M neschopnost samostatného sedu	smrt do 18 měsíců
SMA typ II. – středně těžká forma (45%) pozdní W-H	do 18. M neschopnost samostatné chůze	20-30 let
SMA typ III. Kugelberg-Welanderové	po 18. M schopen samostatné chůze	30-40 let
SMA typ IV. Aran Duchen	po 30. roku	

Spinocerebelární degenerace (ATAXIE)

přes 200 jednotek..

Společný mechanismus:

- degenerace mozečku a jeho aferentních drah
- neurologický projev



ATAXIE

= hypermetrie

= asynergie

spasticita

neuropatie

-AR dědičné, nástup do 20 let (většina)

Friedreichova ataxie

TRINUCLEOTIDE REPEATS EXPANSION

GAA na chromozomu 9 --> gen pro **frataxin**

- AD dědičné, nástup po 20. roce (vzácné)