

CLASE 6



ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

DR. IVÁN FERNÁNDEZ VEGA MD,PHD

*DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE OVIEDO*

ÍNDICE

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

MECANISMO DE LA
NEURODEGENERACIÓN

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY
(ENF. DE PARKINSON)

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL OCASIONA...

INCREMENTO DE LAS ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA EDAD:

- NEURODEGENERATIVAS
- CANCER

-46 millones de personas sufren demencia en todo el mundo

-España es el tercer país con mayor prevalencia de la demencia (Francia>Italia>España)

->500000 personas con enfermedad de Alzheimer en España.

SITUACIÓN ACTUAL DEL PROBLEMA

EL ENVEJECIMIENTO POBLACIONAL OCASIONA...

INCREMENTO DE COSTES EN EL CUIDADO DE LA SALUD.

- En 2018, la demencia se convertirá en la enfermedad del billón de dólares, y ascenderá a 2 billones en 2030.
- 1,09% del producto interior bruto (PIB) a nivel mundial.
- Si fuera una empresa, su valor en el mercado sería superior a Apple (742.000 millones) y al Google (368.000 millones de dólares) juntas.
- Si la demencia mundial fuera un país, sería la décimo octava economía más grande del mundo.

Las demencias son uno de los retos más importantes para la salud pública a nivel internacional de cara al futuro

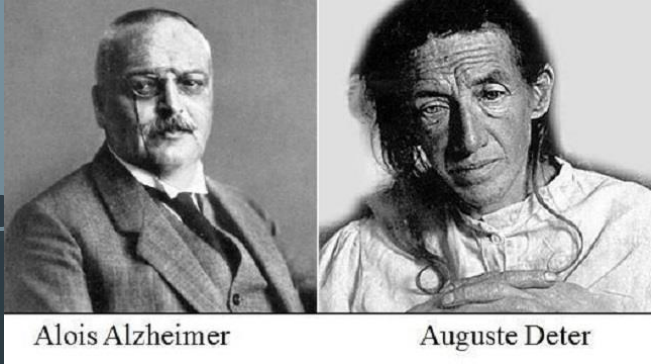
Las enfermedades neurodegenerativas son progresivas y desencadenan finalmente la muerte tras un periodo variable de **dependencia absoluta para las actividades de la vida diaria.**

ASOCIACION INTERNACIONAL DE DEMENCIA (ADI) instó a los gobiernos a crear un plan nacional de demencia

2015 la OMS convocó el “Primer Congreso Ministerial de la OMS sobre la Acción Mundial contra la Demencia”.

En España, el 13 de Abril de 2017: **la primera Estrategia Nacional de Enfermedades Neurodegenerativas**

DEMENCIAS: ¿PROGRESO?



Alois Alzheimer

Auguste Deter

111 años
después

El 5 de julio de 2017
Tiempo de lectura: 01:00
Se busca a un anciano con Alzheimer que se
escapó ayer de una residencia en Logroño

**Buscan a un hombre con alzhéimer
desaparecido en Valencia**

**Morir a dos pasos de la residencia: última
aventura de los mayores desaparecidos**

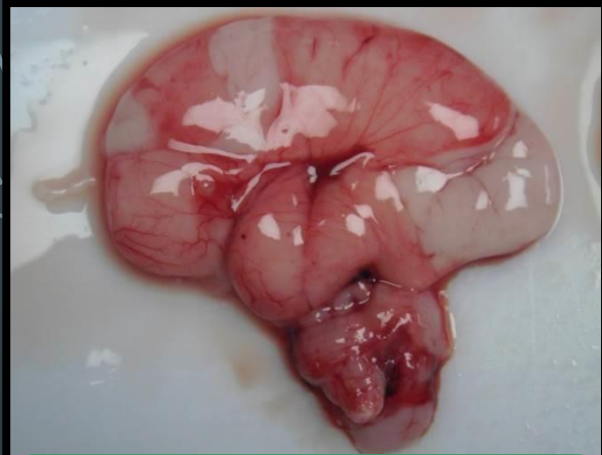
**Buscan a un hombre con alzheimer que desapareció el
jueves por la noche en Rivas paseando a su perro**

Sra. Auguste Deter
Primer diagnóstico de
Enfermedad de
Alzheimer en 1901.
Falleció en 1906.

**ACTUALMENTE NO EXISTE TRATAMIENTO EFECTIVO PORQUE
NI SIQUIERA SABEMOS LA CAUSA CONCRETA**

MECANISMO DE LA NEURODEGENERACIÓN

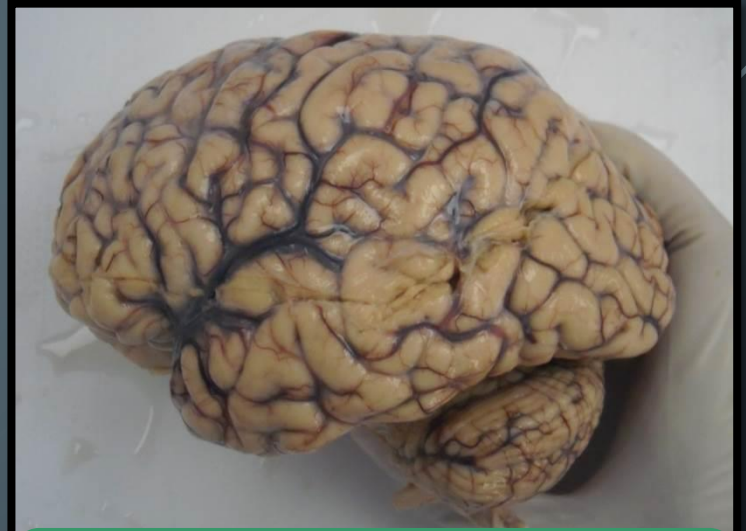
MECANISMO DE NEURODEGENERACIÓN



PESO DE 20 gramos



El cerebro
se forma y
se moldea

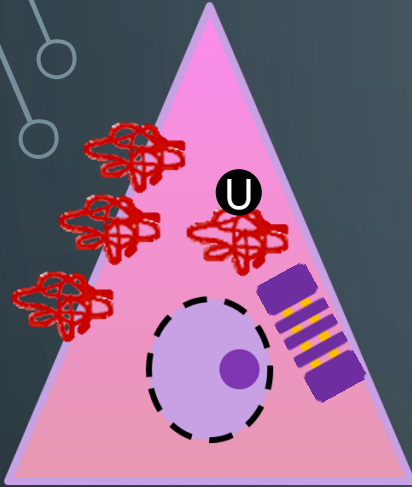


PESO DE 1250 gramos



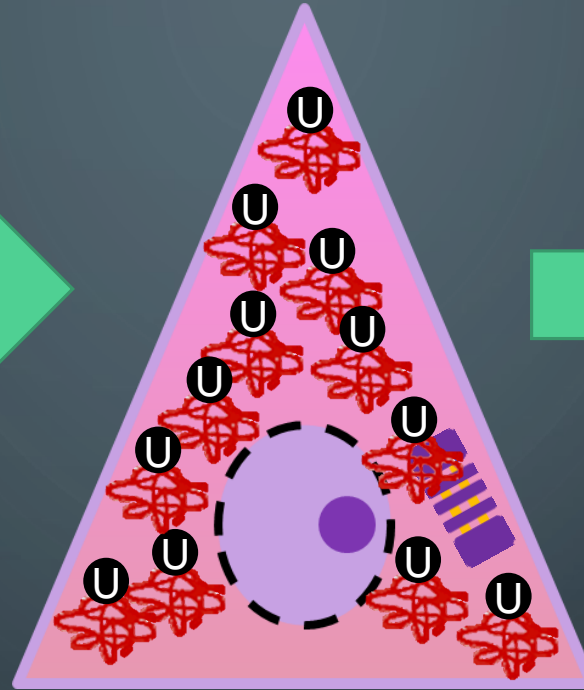
**EL ÚNICO ÓRGANO QUE CUANTO MÁS SE
USA MENOS SE GASTA**

MECANISMO DE NEURODEGENERACIÓN



LAS PROTEÍNAS
PARA RECICLARLAS
EN EL PROTEASOMA
SE UBIQUITINAN

AARON CIECHANOVER:
NOBEL 2004



ENFERMEDAD
NEURODEGENERATIVA

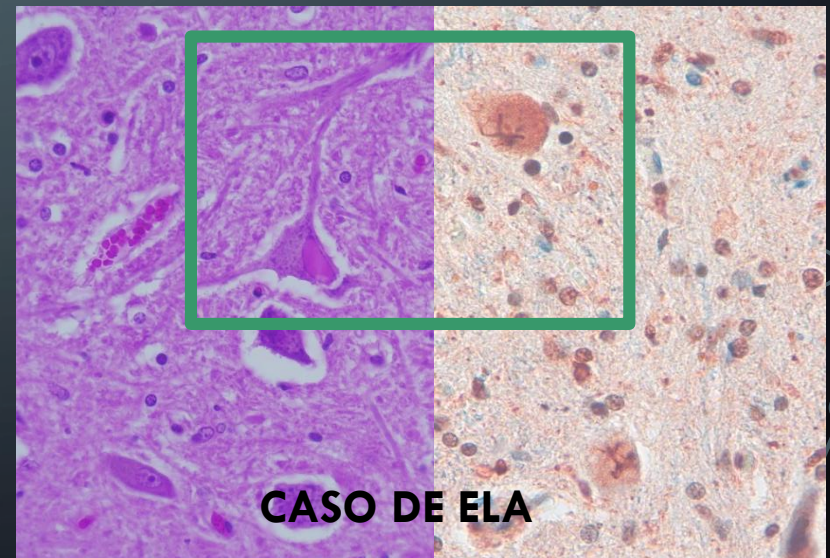
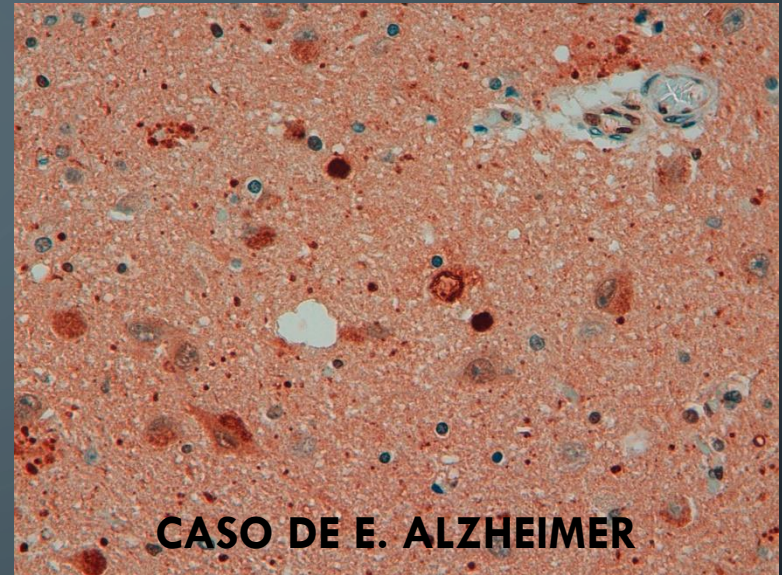


MUERTE NEURONAL

SON ENFERMEDADES POR DEPÓSITO ABERRANTE DE PROTEÍNAS

Con el **anticuerpo anti-ubiquitina** podemos detectar de forma inespecífica todas estas inclusiones.

Todo empezó por la ubiquitina y poco a poco se fueron descifrando las proteínas responsables de las inclusiones hasta construir un ESQUEMA DE LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS. Algunos descubrimientos tienen menos de 5 años.



CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

INTRACITOPLASMÁTICOS

HAY 6 ISOFORMAS DE TAU. CON LA 3R Y 4R SE PUEDEN CLASIFICAR ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

TAU-PATÍAS



TAU 3R+4R: E. ALZHEIMER
TAU 3R+4R: DLFT

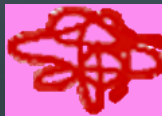


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB
TAU R4: DLFT

ALFASINUCLEINO-PATÍAS



E. POR CUERPOS DE LEWY
(INCLUYE E. DE PARKINSON)



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

TDP43-PATÍAS



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

INTRACITOPLASMÁTICOS

HAY 6 ISOFORMAS DE TAU. CON LA 3R Y 4R SE PUEDEN CLASIFICAR ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

TAU-PATÍAS



TAU 3R+4R: E. ALZHEIMER

TAU 3R+4R: DLFT



TAU 3R: ENF. DE PICK

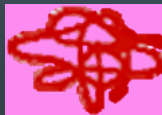
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB

TAU R4: DLFT

ALFASINUCLEINO-PATÍAS



E. POR CUERPOS DE LEWY
(INCLUYE E. DE PARKINSON)



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

TDP43-PATÍAS



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

DETERMINAR QUE PROTEÍNA
ES LA QUE SE ACUMULA



PROTEÍNA TAU

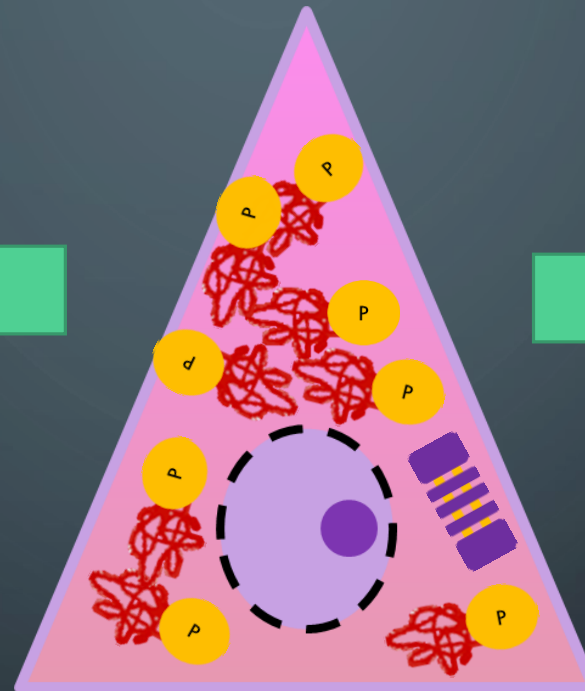
Proteína estructural de los
neurofilamentos

DETERMINAR EL MECANISMO
QUE CAUSA LA
ACUMULACIÓN DE LA
PROTEÍNA



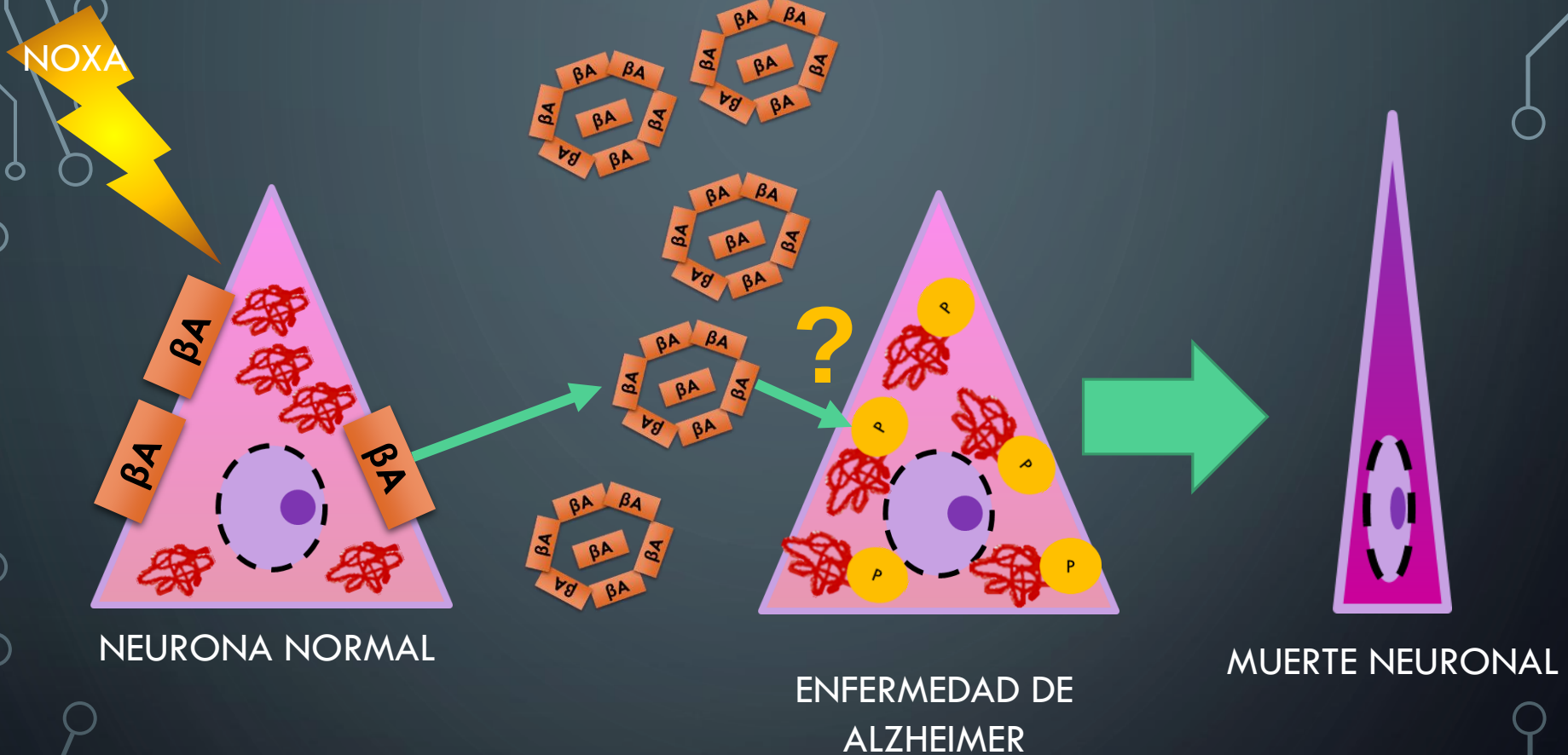
PROTEÍNA TAU
HIPERFOSFORILADA

SE HIPERFOSFORILA POR
MÚLTIPLES CAUSAS, ENTRE
ELLAS LA TOXICIDAD POR EL
DEPÓSITO DE BETA AMILOIDE



ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



LAS PLACAS DE AMILOIDE EN EL CEREBRO DESENCADENAN UNA DEGENERACIÓN NEURONAL

LA PROTEÍNA TAU NO ESTÁ MUTADA, ESTÁ HIPERFOSFORILADA POR UN MECANISMO POCO CONOCIDO

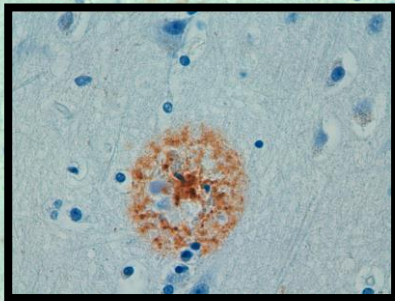
ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

PLACAS DE BETA-AMILOIDE ($A\beta$) CEREBRALES (SOLO EN SUSTANCIA GRIS)

PLACAS DIFUSAS

PLACAS FOCALES

PLACAS NEURÍTICAS



SOLAMENTE LAS **PLACAS NEURÍTICAS** SE HAN DE CONTABILIZAR EN LA EVALUACIÓN DE UNA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

EVOLUCIÓN DEL ACÚMULO DE TAU Y DE BETA-AMILOIDE EN EL CEREBRO

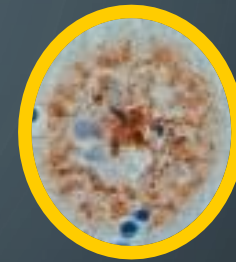
“DE ABAJO A ARRIBA”



LA **DEGENERACIÓN DE TAU** EMPIEZA POR EL SISTEMA LÍMBICO (AMIGDALA, HIPOCAMPO) Y POSTERIORMENTE SE EXTIENDE AL CORTEX, SIENDO LO ÚLTIMO EN AFECTARSE EL LÓBULO OCCIPITAL.

ARTÍCULOS RECIENTES DICEN QUE ANTES QUE EL SISTEMA LÍMBICO LA DEGENERACIÓN TAU SUBCLÍNICA PUEDE EMPEZAR EN ALGUNOS NÚCLEOS DEL TRONCO ENCÉFALO

“DE ARRIBA A ABAJO”



EL **DEPÓSITO DE BETA AMILOIDE** EMPIEZA EN EL CORTEX CEREBRAL, POSTERIORMENTE EL SISTEMA LÍMBICO, DESPUÉS LOS GANGLIOS DE LA BASE, DESPUÉS LOS NÚCLEOS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y FINALMENTE AFECTA EL CEREBELO.

ESTO INDICA QUE NO ES SÓLO EL DEPÓSITO DE AMILOIDE QUIEN ORIGINA EL DAÑO/ HIPERFOSFORILACIÓN DE LA PROTEÍNA TAU.

AMBIENTE + GENÉTICA

Folia Neuropathol. 2013;51(3):169-88.

NO SABEMOS LA CAUSA DE LA
ENFERMEDAD (MULTIFACTORIAL...)

Ageing. 2011 Aug;32(8):1341-71. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.007. Epub 2009 Sep 22.

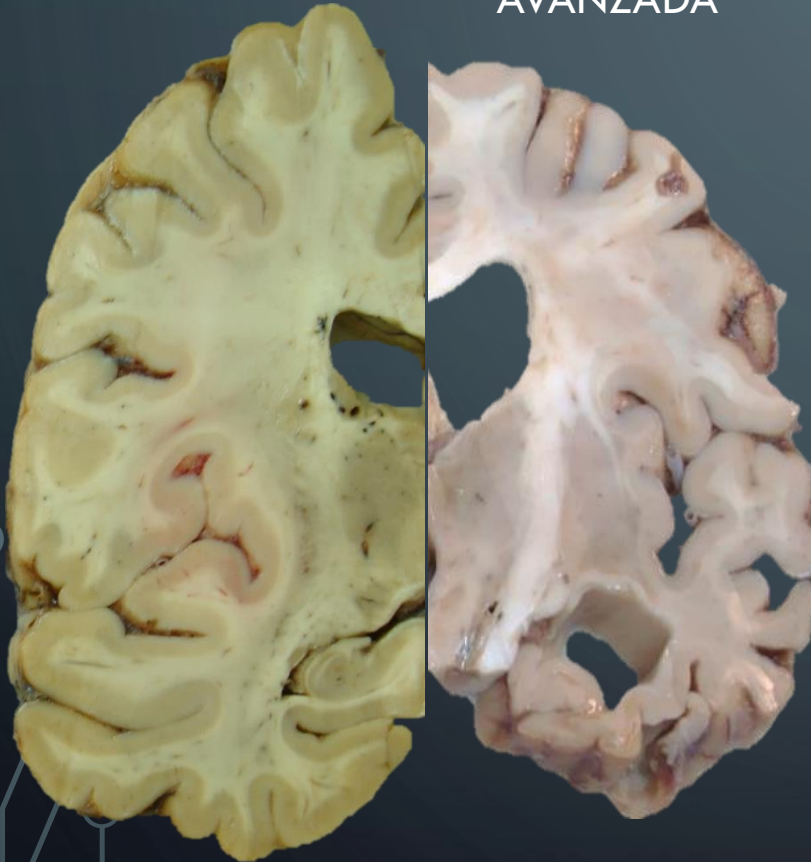
Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown.

Bartzokis G¹.

ESTUDIO MACROSCÓPICO

CEREBRO SANO DE
80AÑOS

ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER
AVANZADA



ATROFIA SIMÉTRICA GENERALIZADA

-ATROFIA SISTEMA LÍMBICO: es lo primero en atrofiarse (amígdala, hipocampo y circunvolución supracallosa)

-ATROFIA CORTICAL:(prominencia de surcos y atrofia de circunvoluciones)

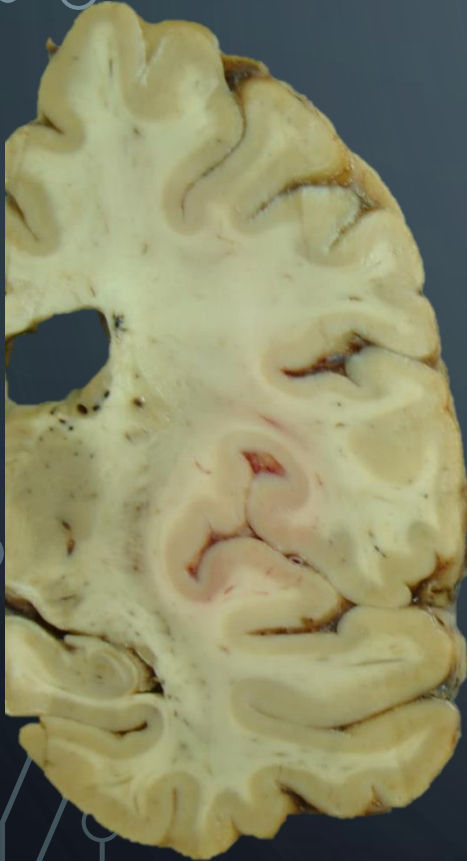
-LOS GANGLIOS DE LA BASE Y LA SUSTANCIA BLANCA SE ATROFIAN SÓLO EN CASOS MUY AVANZADOS.

*** LA DILATACIÓN INTENSA DEL SISTEMA VENTRICULAR. ES UN SIGNO CLARO DE ATROFIA CEREBRAL.

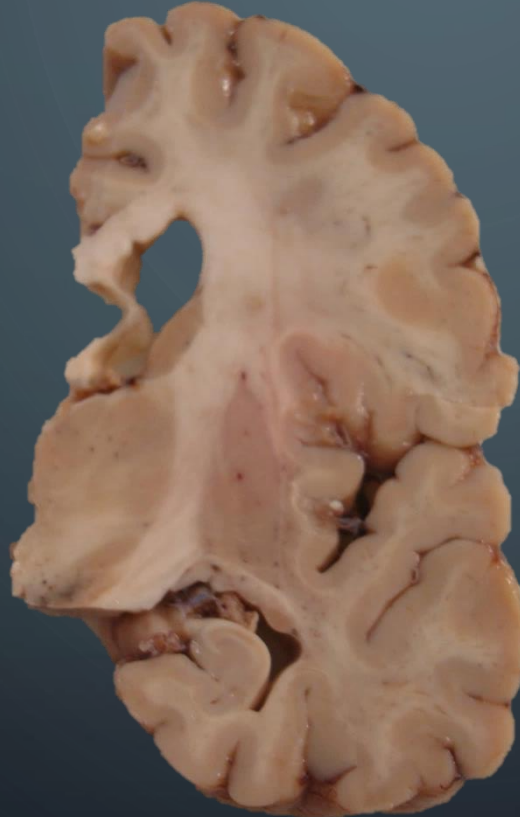
EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LOS NORMAL

ESTUDIO MACROSCÓPICO

CEREBRO SANO DE
80AÑOS



ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER
LEVE



ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER
MODERADA



ENFERMEDAD DE
ALZHEIMER
AVANZADA



CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

CEREBRO SANO DE 80 AÑOS

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER LEVE

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER MODERADA

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER SEVERA



Sin alteraciones destacables.

Pérdida de memoria, confusión, problemas para manejar dinero, falta de juicio, cambios de humor y aumento de la ansiedad.

Aumento de la pérdida de memoria y confusión, problemas para reconocer a las personas, dificultad con el lenguaje y los pensamientos, inquietud, agitación, deambular y declaraciones repetitivas.

Posición fetal, pérdida de peso, convulsiones, infecciones de la piel, gemidos, gemidos o gruñidos, aumento del sueño, pérdida del control de la vejiga y el intestino. Muerte por neumonía por aspiración u otras infecciones.

ESTUDIO MICROSCÓPICO

PATOGENIA: LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ES UNA TAUPATÍA

ACUMULOS INTRACELULARES

ACUMULOS EXTRACELULARES



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

INTRACITOPLASMÁTICOS

TAU-PATÍAS



TAU 3R+4R: E. ALZHEIMER

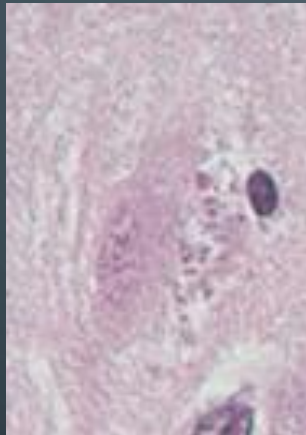
PATOLOGÍA DE AGREGACIÓN DE TAU HIPERFOSFORILADA

AGREGACIÓN INTRACELULAR

Neurona normal



Degeneración gránulo-vacuolar



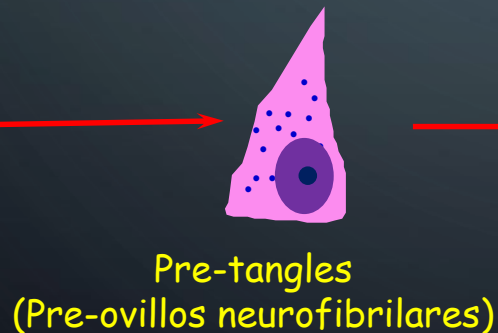
Ovillos neurofibrilares



Picnosis y muerte



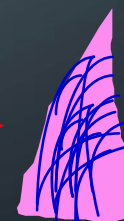
Neurona normal



Pre-tangles
(Pre-ovillos neurofibrilares)



Agregación
de los
ovillos

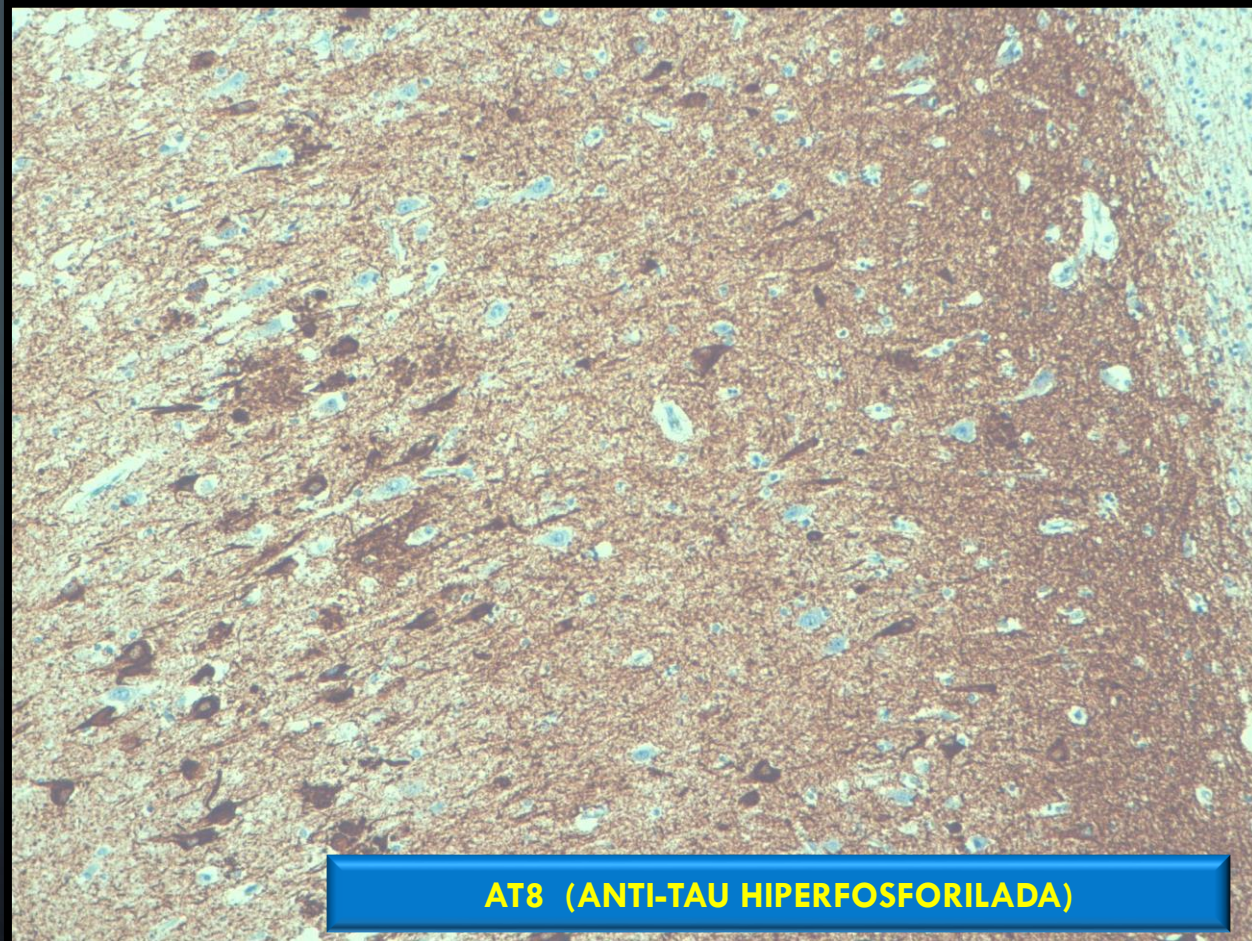


Ovillos
neurofibrilares



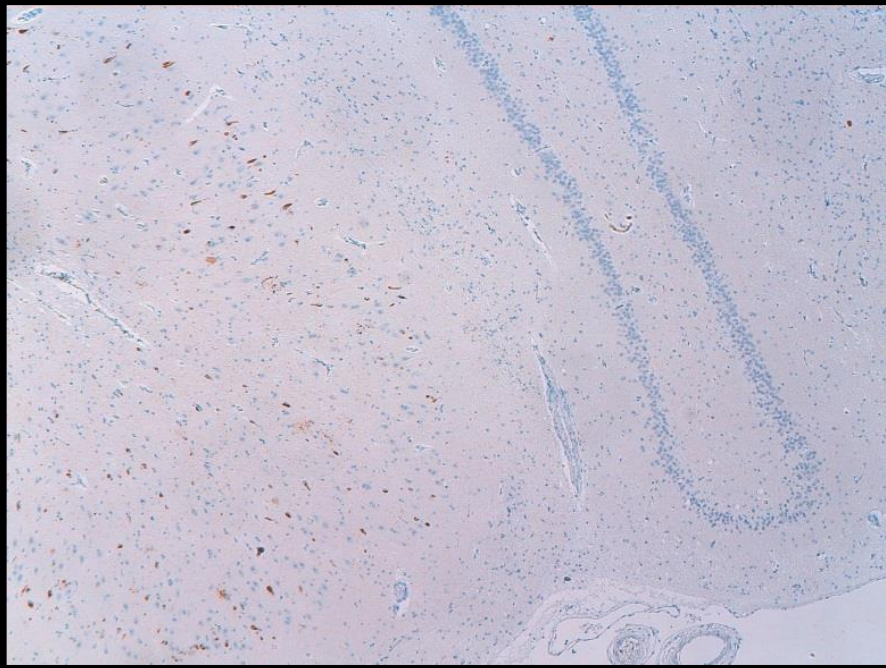
Picnosis y
muerte

PATOLOGÍA DE AGREGACIÓN DE TAU HIPERFOSFORILADA: INMUNOHISTOQUÍMICA

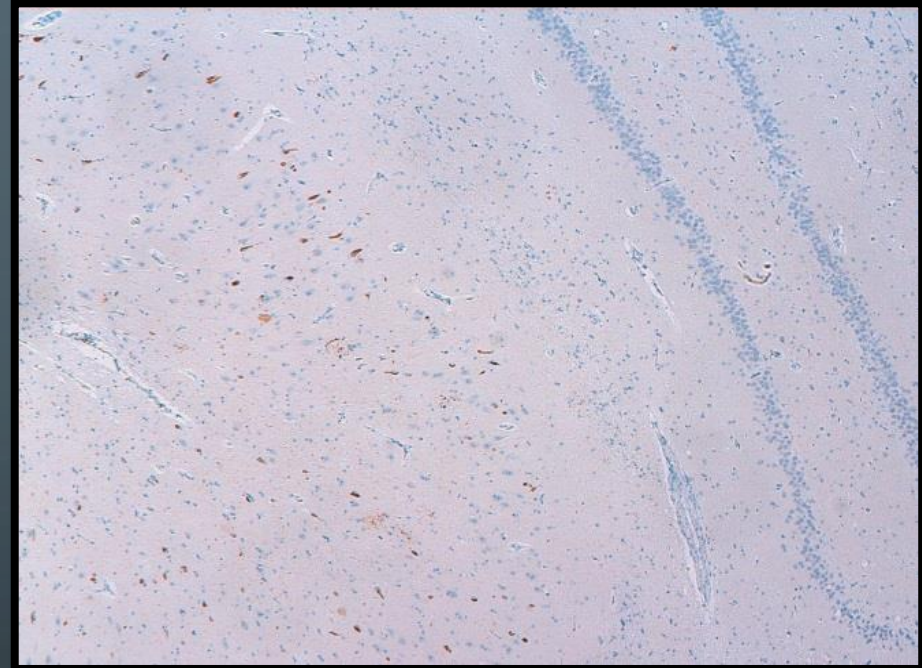


AT8 (ANTI-TAU HIPERFOSFORILADA)

PATOLOGÍA DE AGREGACIÓN DE TAU HIPERFOSFORILADA: INMUNOHISTOQUÍMICA



ANTI-TAU 3 Repeticiones

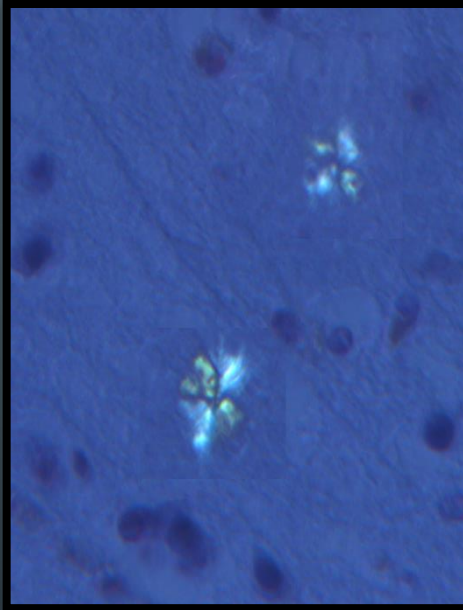
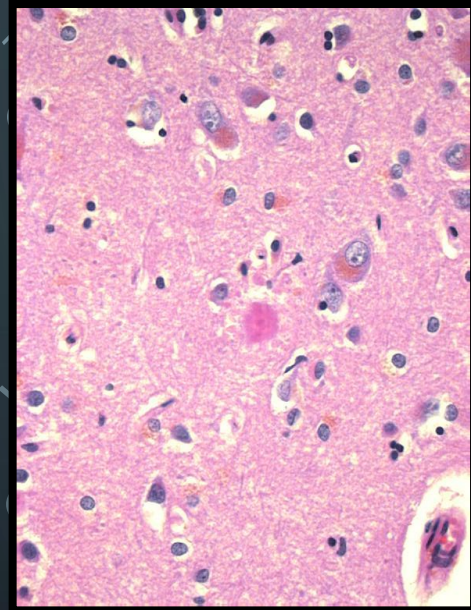


ANTI-TAU 4 Repeticiones

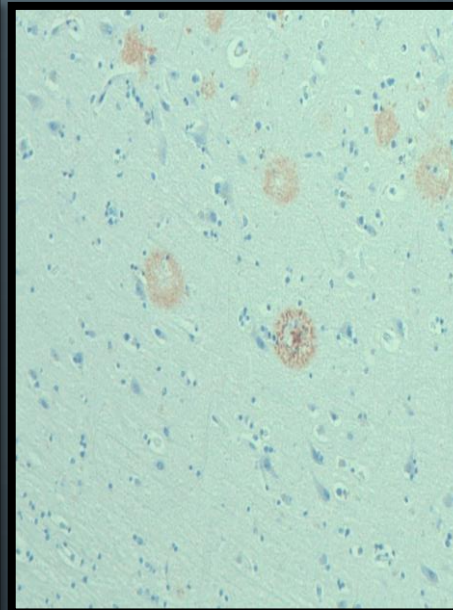
SE DEPOSITAN LAS DOS FORMAS EXPRESADAS DE PROTEINA TAU, TANTO TAU 3R COMO TAU 4R

PATOLOGÍA DE BETA AMILOIDE

AGREGACIÓN EXTRACELULAR



ROJO CONGO Y LUZ
POLARIZADA



ANTI-BETA AMILOIDE



ANTI-BETA AMILOIDE

PLACAS DE BETA AMILOIDE EN LA SUSTANCIA GRIS CEREBRAL

PLACAS DE BETA
AMILOIDE EN LA
SUSTANCIA GRIS Y
TAMBIÉN A NIVEL DE LOS
VASOS CEREBRALES
(ANGIOPATÍA AMILOIDE)

A) FASE DE PLACA DE “THAL”

Es un esquema que clasifica la EA en función de la afectación regional por acumulación de beta amiloide en el cerebro. Empieza por el neocortex cerebral.

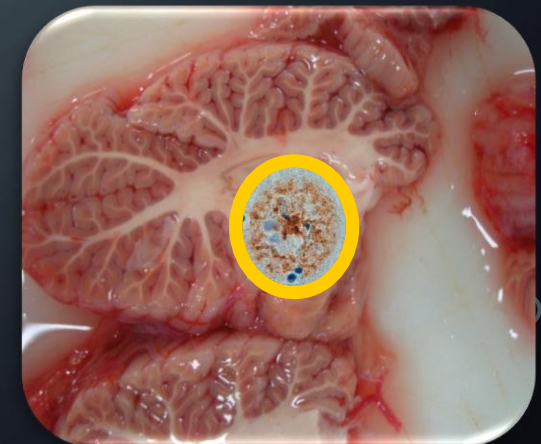
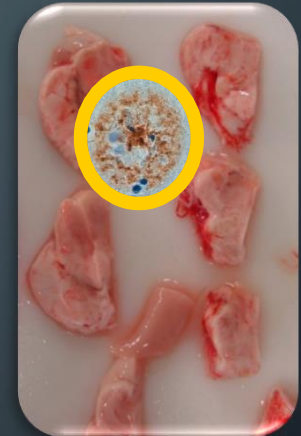
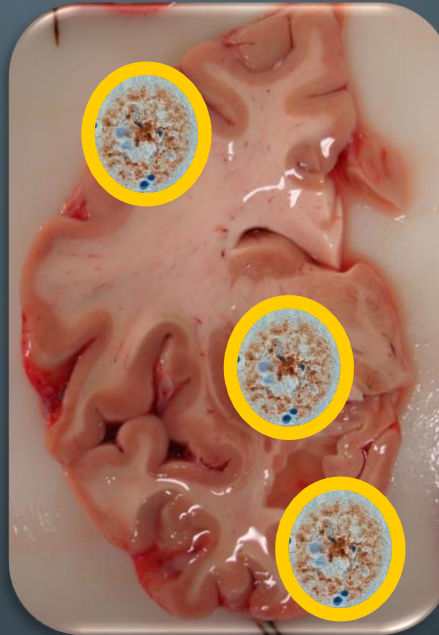
ESTADIO I: NEOCORTEX

ESTADIO II: SISTEMA LÍMBICO

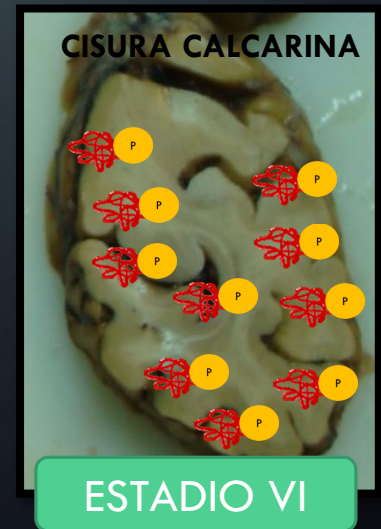
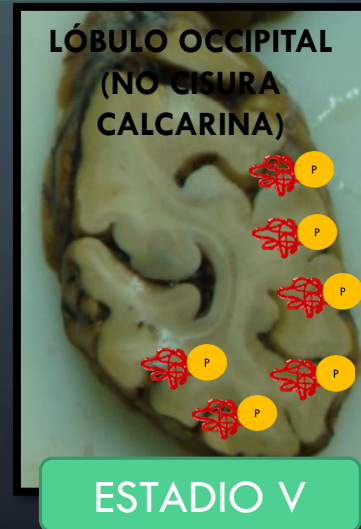
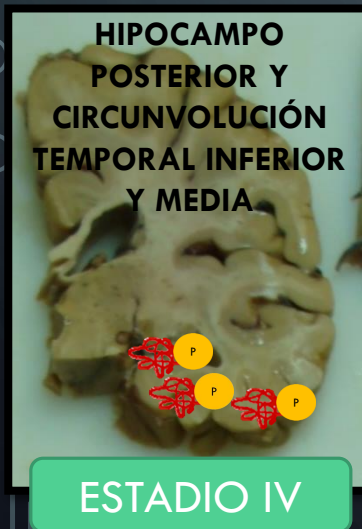
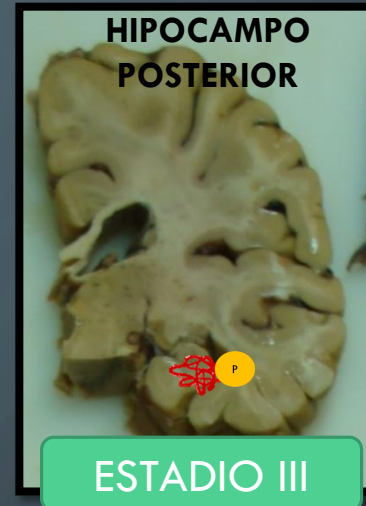
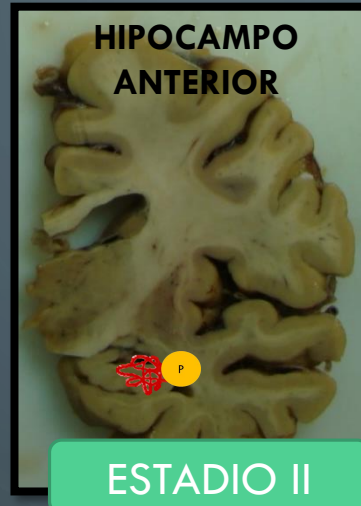
ESTADIO III: GANGLIOS DE LA BASE

ESTADIO IV: TRONCO DEL ENCÉFALO

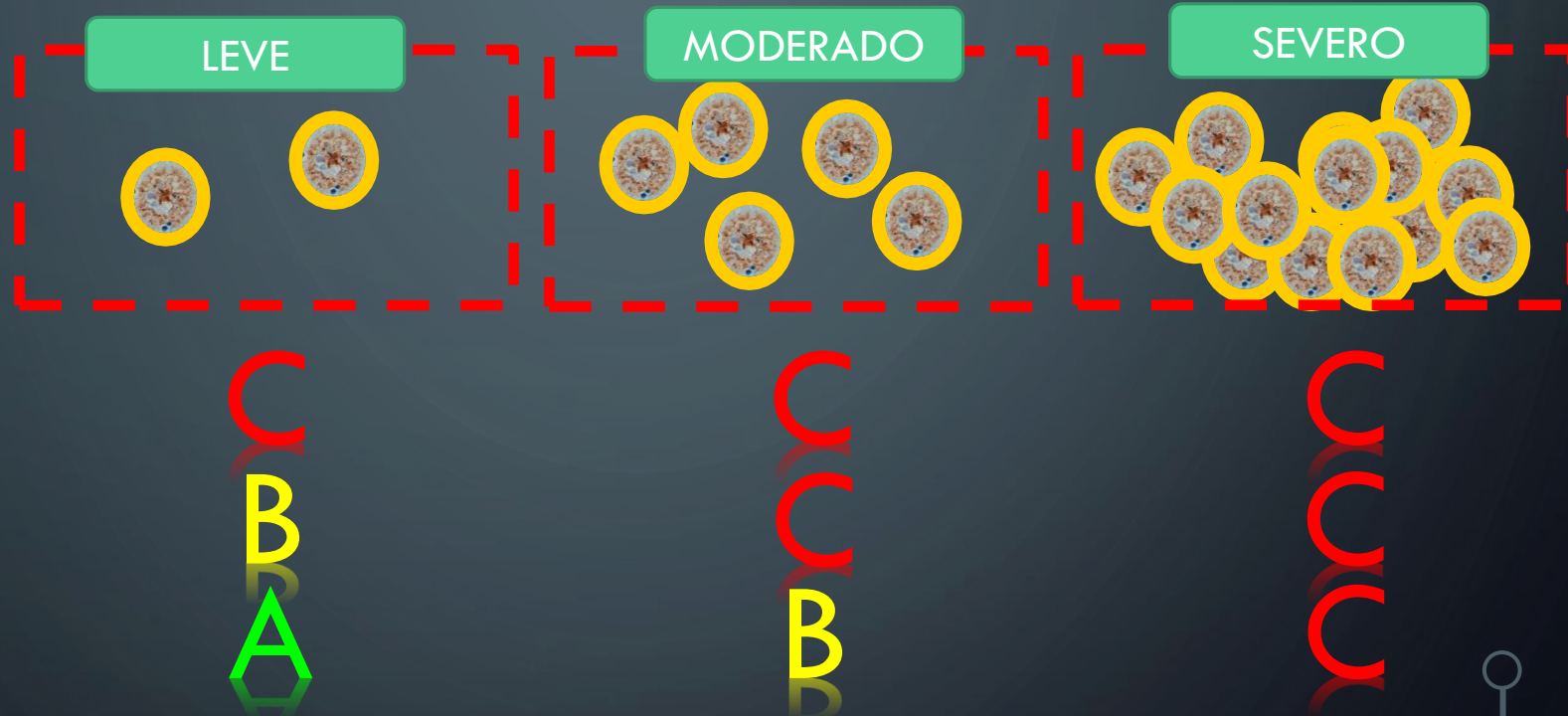
ESTADIO V: CEREBELO



B) ESTADIO DE BRAAK



C) ESTADIO DE CERAD



LA CLASIFICACIÓN DE CERAD TIENE UN AJUSTE CON LA VARIABLE “EDAD DEL PACIENTE”. DE ESTA FORMA SE EMITE UN INFORME CON EL GRADO CERAD DE A, B o C CORREGIDO CON LA EDAD.

ABC: DIAGNÓSTICO DEL ALZHEIMER

A	FASE PLACA DE THAL	B	ESTADIO DE BRAAK	C	SCORE DE CERAD
0	0	0	-	0	-
1	1/2	1	I o II	1	ESCASAS
2	3	2	III o IV	2	MODERADO
3	4/5	3	V o VI	3	FRECUENTES

La combinación de estos tres puntajes ("puntuación ABC") permite al patólogo asignar una probabilidad de que las anomalías asociadas con la EA representen la demencia del paciente en la vida.

- ALTA PROBABILIDAD DE DEMENCIA DEBIDO A LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS: si el cerebro tiene tanto placas neuríticas como ovillos neurofibrilares en la neocorteza (CERAD frecuencia de placa neurítica 3, Thal placas puntuación 3 y Braak y Braak etapa V / VI puntuación 3).
- PROBABILIDAD INTERMEDIA DE DEMENCIA DEBIDO A LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS: si el cerebro tiene una densidad moderada de placas neuríticas neocorticales y ovillos neurofibrilares en las regiones límbicas (CERAD moderado y Braak y Braak estadio III / IV).
- BAJA PROBABILIDAD DE DEMENCIA DEBIDO A LAS LESIONES NEUROPATOLÓGICAS: si el cerebro tiene placas neuríticas y ovillos neurofibrilares en una distribución y / o severidad más limitada (CERAD poco frecuente, y Braak & Braak, estadio I / II).

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA: DIAGNÓSTICO ABC

EJEMPLO DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER:

ENCÉFALO DE 1100 g. CON:

-ENFERMEDAD DE ALZHEIMER AVANZADA:

- FASE 3 DE **THAL** PARA LA EXTENSIÓN DE PLACAS NEURÍTICAS
- ESTADIO V-VI DE **BRAAK** PARA LA DEGENERACIÓN NEUROFIBRILAR
- ESTADIO B-C DE **CERAD** PARA LA DENSIDAD DE PLACAS NEURÍTICAS

LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS SE DEBEN ESTADIAR SIGUIENDO CLASIFICACIONES HOMOLOGADAS INTERNACIONALMENTE.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY)

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

INTRACITOPLASMÁTICOS

HAY 6 ISOFORMAS DE TAU. CON LA 3R Y 4R SE PUEDEN CLASIFICAR ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

TAU-PATÍAS



TAU 3R+4R: E. ALZHEIMER
TAU 3R+4R: DLFT

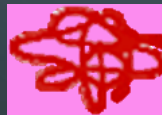


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT

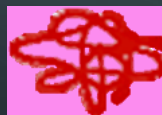


TAU 4R: PSP, DCB
TAU R4: DLFT

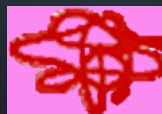
ALFASINUCLEINO-PATÍAS



E. POR CUERPOS DE LEWY
(INCLUYE E. DE PARKINSON)



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

TDP43-PATÍAS

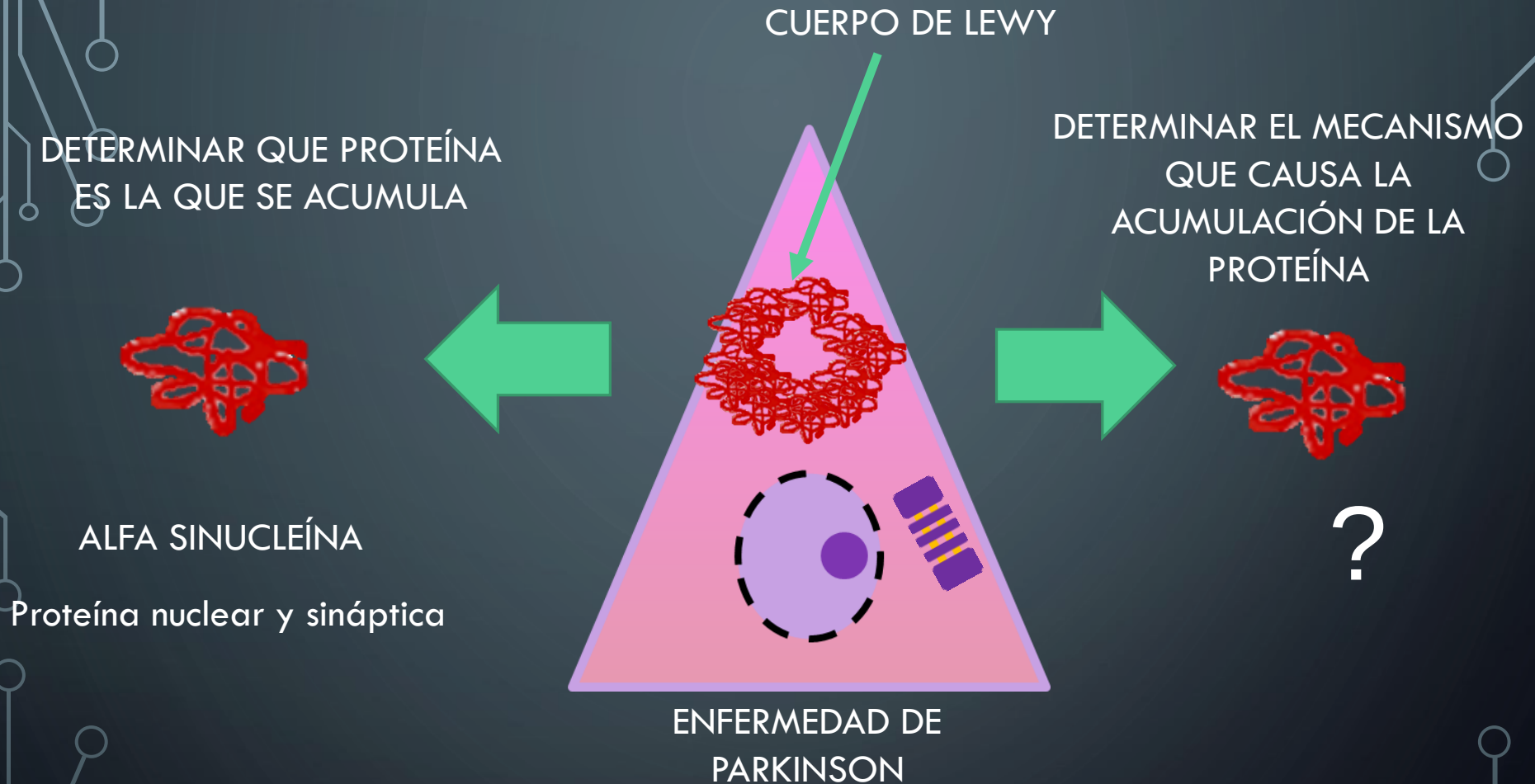


ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ETIOPATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



[Cell Tissue Res.](#) 2017 Dec 1. doi: 10.1007/s00441-017-2733-6. [Epub ahead of print]

Propagation of alpha-synuclein pathology from the olfactory bulb: possible role in the pathogenesis of dementia with Lewy bodies.

[Cersosimo MG¹](#).

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY

ÁREA	BULBO		PUENTE		MESENCÉFALO	G. DE LA BASE		HIPOCAMPO		CIRC. CINGULO	C.ORTEZA TEMPORAL	CORTEZA FRONTAL	CORTEZA PARIETAL
ESTADIO DE BRAAK	1	1	2	2	3	3	4	3	4	5	5	6	6
ESTADIO DE MACKEITH	TRONCOENCÉFALO					LÍMBICO					NEOCORTICAL		

ENF. DE PARKINSON

ENF. POR C.L. PREDOMINIO LIMBICO

DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY

AMBIENTE + GENÉTICA

Lancet Neurol. 2006 Jun;5(6):525-35.

Epidemiology of Parkinson's disease.

NO SABEMOS LA CAUSA DE LA
ENFERMEDAD (MULTIFACTORIAL...)

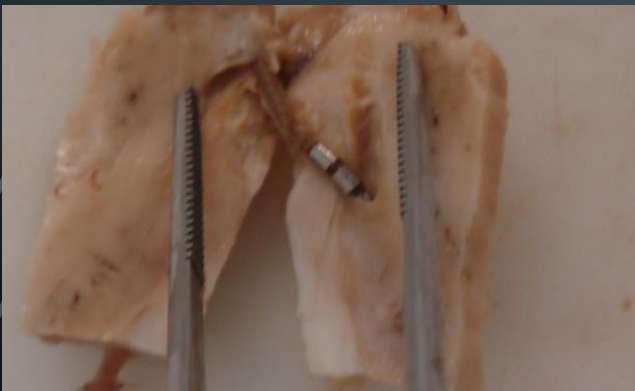
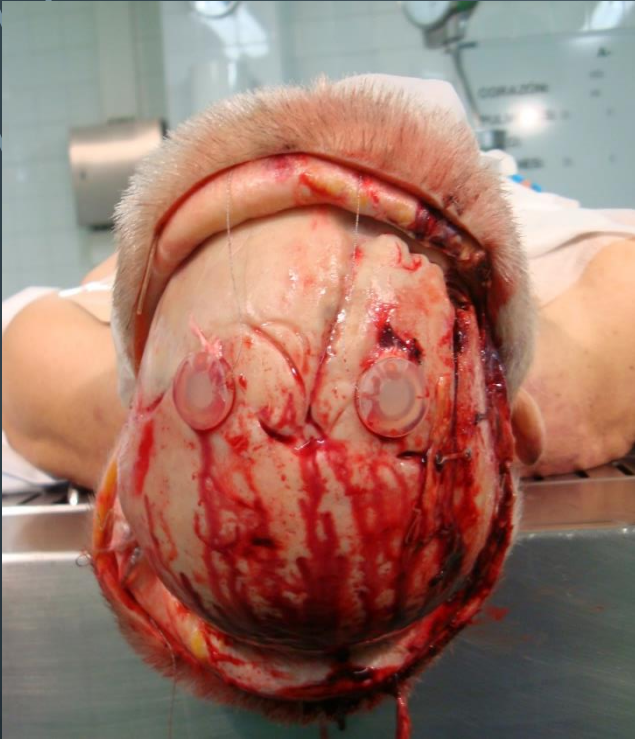
N Engl J Med. 2004 Feb;35(2):164-73.

A new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia.

Zarranz JJ¹, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, Vidal L, Hoenicka J, Rodriguez O, Atarés B, Llorens V, Gomez Tortosa E, del Ser T, Muñoz DG, de Yebenes JG.

ENFERMEDAD DE PARKINSON (DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY TRONCOENCEFÁLICA)

- NO ATROFIA CEREBRAL.
- DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA.
- *EN OCASIONES SE INSERTAN ELECTRODOS COMO TRATAMIENTO.



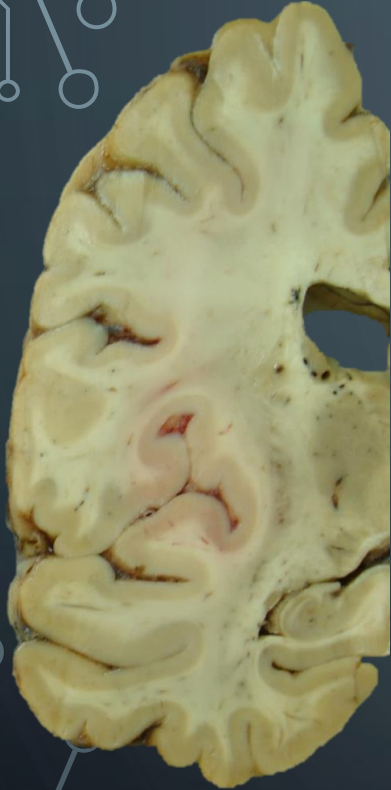
SUSTANCIA NEGRA
PIGMENTADA



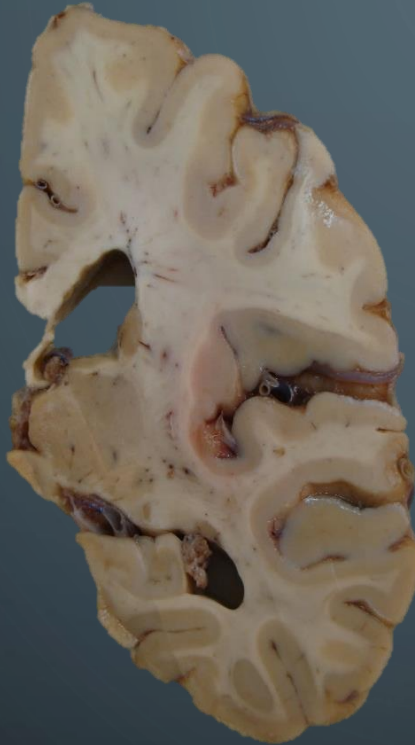
SUSTANCIA NEGRA
DESPIGMENTADA

ESTUDIO MACROSCÓPICO

CEREBRO SANO DE
80AÑOS



CEREBRO SANO DE
80AÑOS

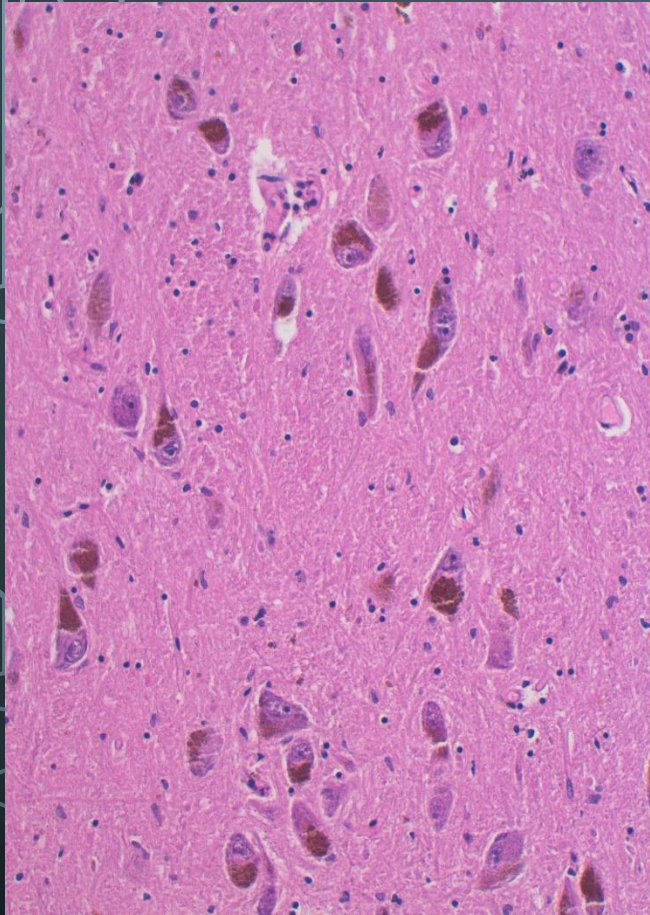


DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY

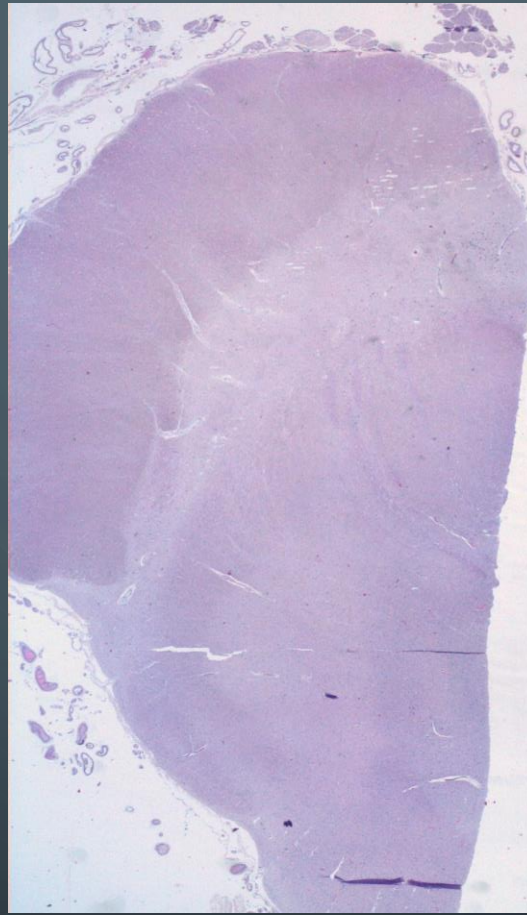
- ATROFIA CEREBRAL. NO SUELE SER TAN MARCADA COMO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER AVANZADA
- DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA Y LOCUS CERULEUS

EL PESO DEL CEREBRO EN ESTE CASO ES LIGERAMENTE MENOR DE LO NORMAL

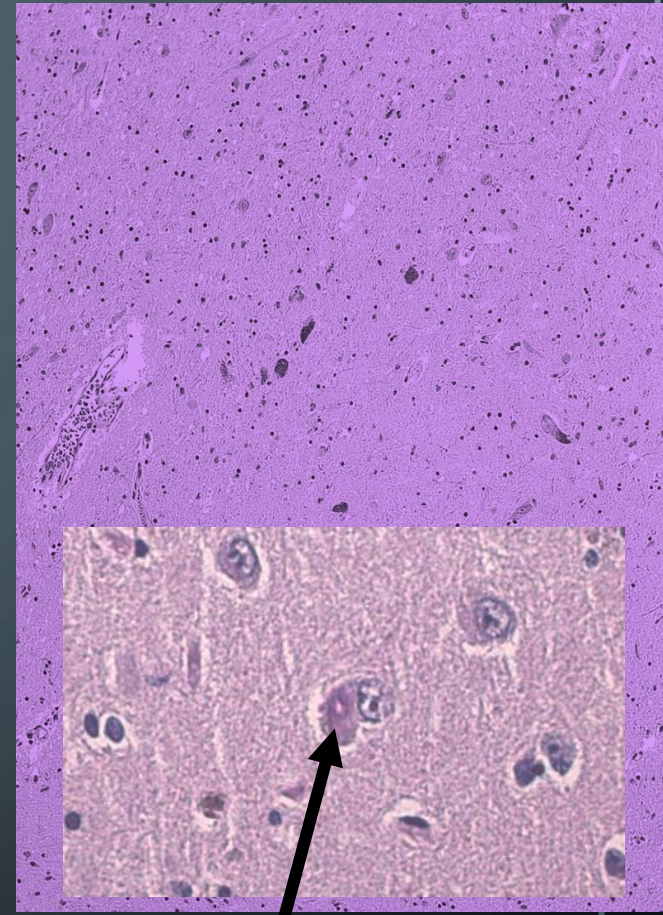
ESTUDIO MICROSCÓPICO



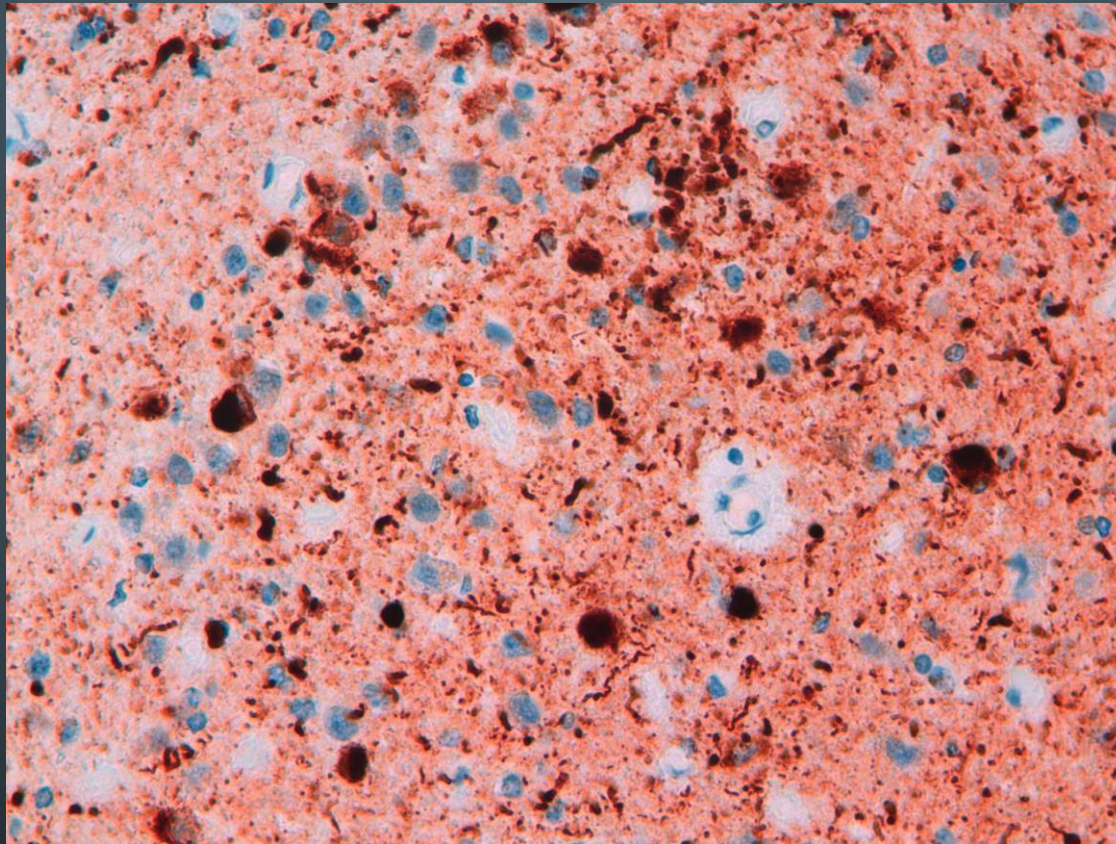
ZONA NORMAL.
SUSTANCIA NEGRA
PIGMENTADA



SUSTANCIA NEGRA DESPIGMENTADA



CUERPO DE LEWY



ANTI-ALFA SINUCLINA

SE IDENTIFICAN DEPÓSITOS REDONDOS EN EL CITOPLASMA (CUERPOS DE LEWY) Y TAMBIEN A NIVEL DENDRÍTICO.

ESTADIO DE *BRAAK*

MESENCÉFALO



PROTUBERANCIA



BULBO



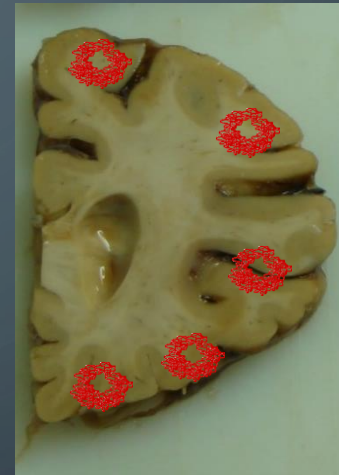
GANGLIOS DE LA BASE



HIPOCAMPO, C. CÍNGULO
Y LÓBULO TEMPORAL



LÓBULO FRONTAL



LÓBULO PARIETAL



ESTADIO IV-V

ESTADIO VI

ESTADIO I-III

ESTADIO DE *MACKEITH*

ESTADIO TRONCEFÁLICO

MESENCÉFALO



PROTUBERANCIA



BULBO



ESTADIO LÍMBICO

C. CÍNGULO



HIPOCAMPO



GANGLIOS DE
LA BASE

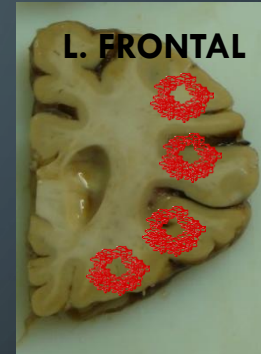


ESTADIO NEOCORTICAL

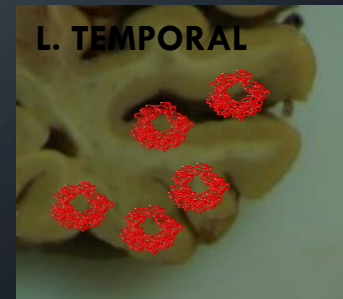
L. PARIETAL



L. FRONTAL



L. TEMPORAL



CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

EJEMPLO DE DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY:

ENCÉFALO DE 1100 g. CON:

- ENFERMEDAD POR CUERPOS DE LEWY AVANZADA:**
 - ESTADIO VI DE BRAAK O DEMENCIA POR CUERPOS DE LEWY.**
 - ESTADIO NEOCORTICAL DE MACKETH.**

LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS SE DEBEN ESTADIAR SIGUIENDO CLASIFICACIONES HOMOLOGADAS INTERNACIONALMENTE.

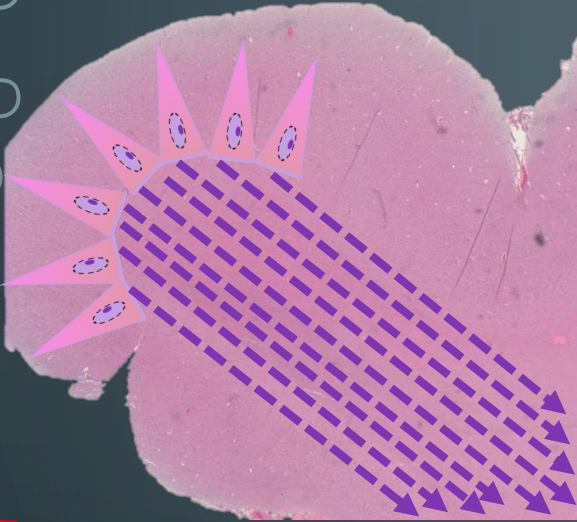
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

VIA MOTORA CÓRTICO-MEDULAR

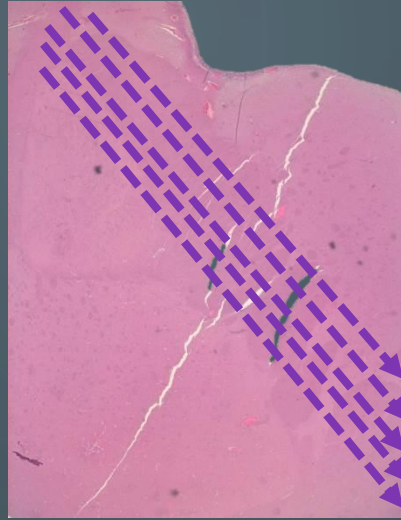
PRIMERA MOTONEURONA

SEGUNDA MOTONEURONA

PRECENTRAL



CAPSULA BLANCA INTERNA

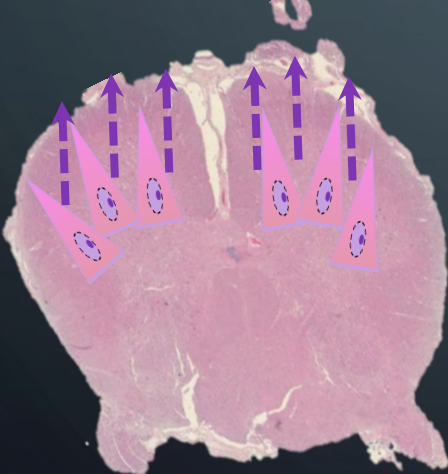


PEDUNCULO CEREBRAL

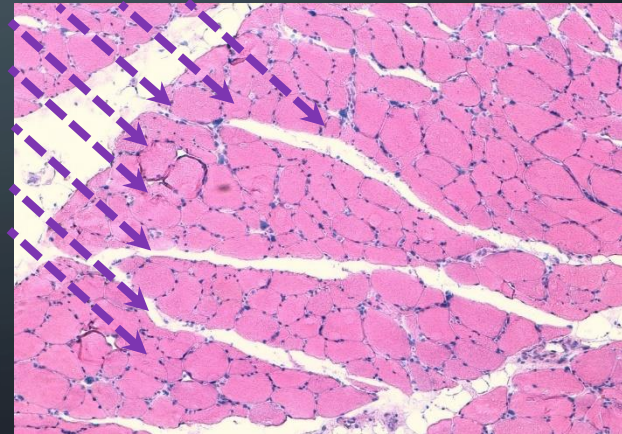


SUSTANCIA NEGRA
(MESENCÉFALO)

MÉDULA ESPINAL



MÚSCULO ESQUELÉTICO



CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES DE MOTONEURONA

SÍNDROME	AFECTACIÓN			
	MOTONEURONAS INFERIORES	MOTONEURONAS SUPERIORES	CORTEZA NO MOTORA	OTRAS ÁREAS
ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA	+	+	+ / -	Sustancia negra, sistema autonómico, columnas dorsales...
ATROFIA MUSCULAR PROGRESIVA	+	-	-	-
ESCLEROSIS LATERAL PRIMARIA	-	+	+ / -	-

LA MÁS FRECUENTE ES LA ELA, QUE TIENE AFECTACIÓN DE LAS MOTONEURONAS SUPERIORES E INFERIORES ADEMÁS DE OBSERVARSE AFECTACIÓN DEL CORTEX NO MOTOR.

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

INTRACITOPLASMÁTICOS

HAY 6 ISOFORMAS DE TAU. CON LA 3R Y 4R SE PUEDEN CLASIFICAR ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS.

TAU-PATÍAS



TAU 3R+4R: E. ALZHEIMER
TAU 3R+4R: DLFT

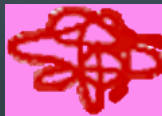


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB
TAU 4R: DLFT

ALFASINUCLEINO-PATÍAS



E. POR CUERPOS DE LEWY
(INCLUYE E. DE PARKINSON)



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

TDP43-PATÍAS



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

LA PROTEÍNA TDP43 NO ES RESPONSABLE DE LA PATOLOGÍA. SE ACUMULA EN EL CITOPLASMA COMO CONSECUENCIA DE UN DESORDEN EN EL ESTADO OXIDATIVO DE LAS MOTONEURONAS (Y SIRVE COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA), PERO NO ES LA CAUSA DE DICHO DESORDEN.

AMBIENTE + GENÉTICA

[Brain Behav.](#) 2017 Mar 16;7(4):e00630. doi: 10.1002/brb3.630. eCollection 2017 Apr.

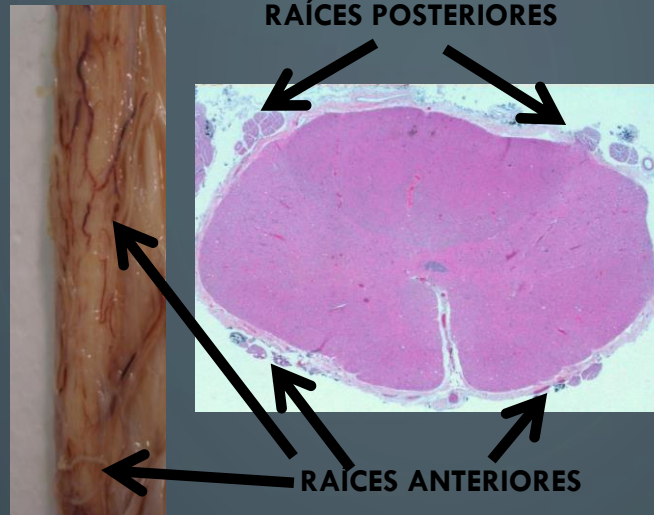
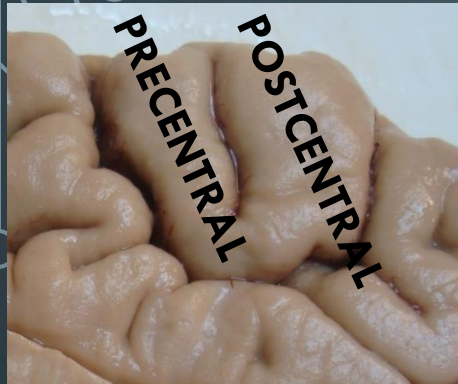
Prevalence of potential sports-associated risk factors in Swiss amyotrophic lateral sclerosis patients.

NO SABEMOS LA CAUSA DE LA ENFERMEDAD (MULTIFACTORIAL...)

...ative Genes in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Protein Degradation Pathways: a Link to ...odegeneration.

[Maurel C](#)¹, [Dangoumau A](#)¹, [Marouillat S](#)¹, [Brulard C](#)¹, [Chami A](#)¹, [Hergesheimer R](#)¹, [Corcia P](#)^{1,2}, [Blasco H](#)^{1,3}, [Andres CR](#)^{1,3}, [Vourc'h P](#)^{4,5}.

ESTUDIO MACROSCÓPICO DE LA ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA



ATROFIA VÍA MOTORA

- ATROFIA CIRCUNVOLUCIÓN PRECENTRAL.
- ATROFIA RAÍCES ANTERIORES DE LA MÉDULA ESPINAL

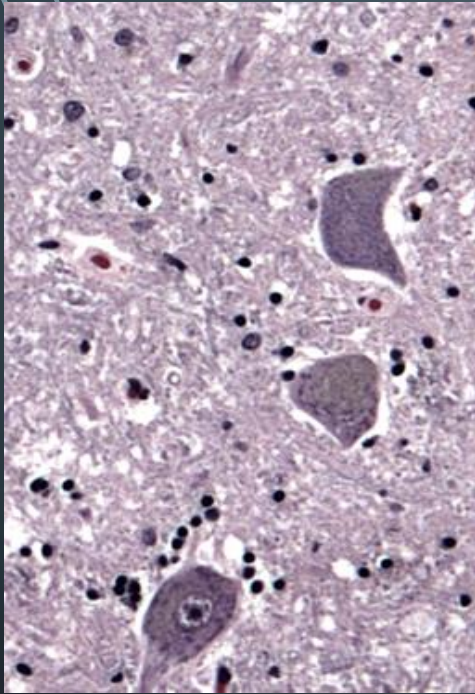
EL PESO DEL CEREBRO ES NORMAL. SI SE ASOCIA A DLFT EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR.

LOCALIZACIÓN DE LA CIRCUNVOLUCIÓN PRECENTRAL

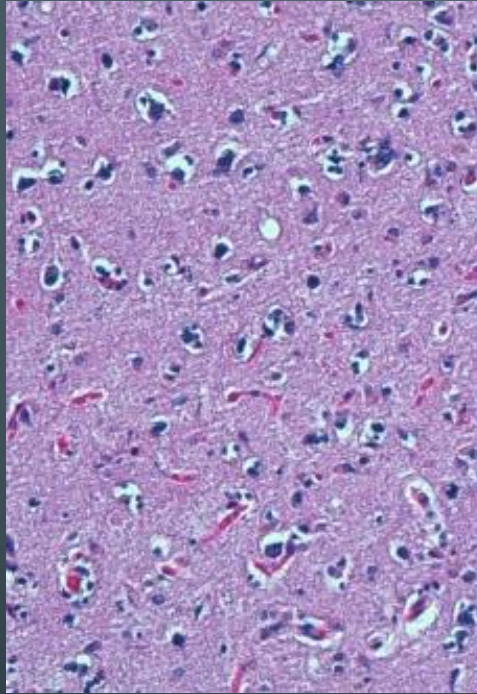


DLFT TDP-43: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TDP-43 EN EL CITOPLASMA DE LAS MOTONEURONAS SUPERIORES E INFERIORES



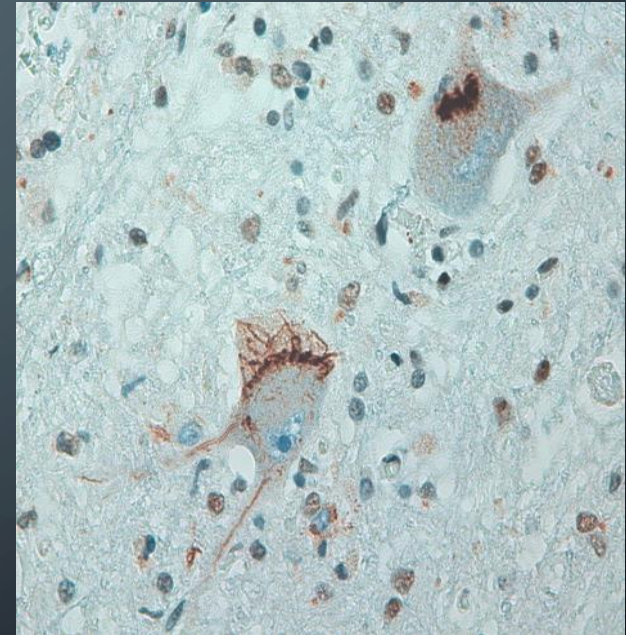
Disminución de motoneuronas y cromatolisis del citoplasma



Gliosis

TAMBIÉN SE PUEDE OBSERVAR UNA DEGENERACIÓN DE LOS AXONES DE LA VÍA MOTORA CON MOVILIZACIÓN DE MACRÓFAGOS PARA FAGOCITAR LOS RESTOS

DEPÓSITOS DE TDP-43 EN LAS MOTONEURONAS



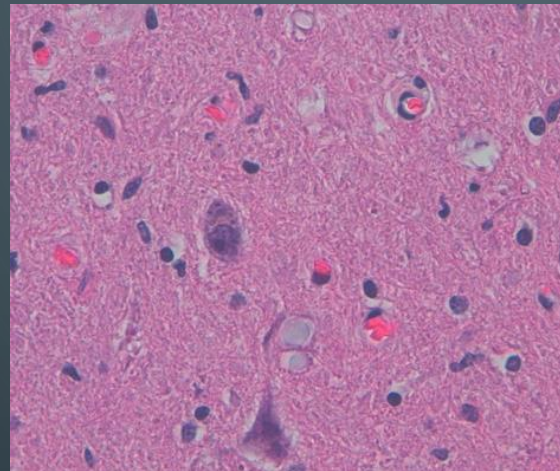
Pérdida de expresión de TDP-43 en el núcleo y acúmulo en el citoplasma

DLFT TDP-43: ESTUDIO MICROSCÓPICO

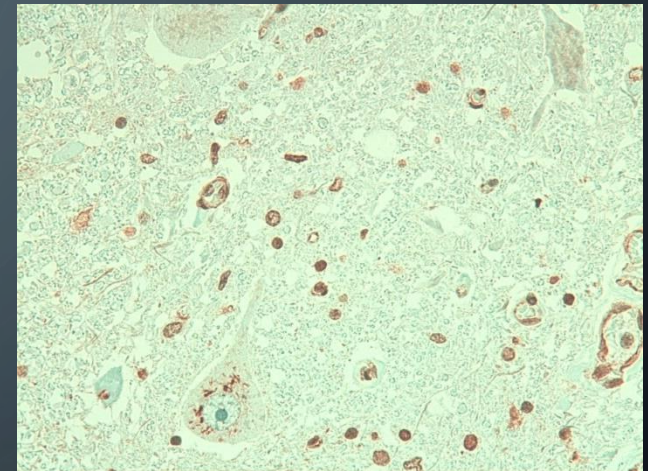
LA AFECTACIÓN DEL NÚCLEO DEL HIPOGLOSO ES UNA AFECTACIÓN TÍPICA DE SEGUNDA MOTONEURONA CON DISARTRIA Y ATROFIA LINGUAL

BULBO RAQUÍDEO

DEPÓSITOS DE TDP-43 EN LAS MOTONEURONAS



Disminución de motoneuronas y cromatolisis del citoplasma.
Gliosis asociada.



Pérdida de expresión de TDP-43 en el núcleo y acúmulo en el citoplasma

CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

EJEMPLO DE DIAGNÓSTICO DE CASO DE ELA:

ENCÉFALO DE 1400g Y MÉDULA CON:

-ENFERMEDAD DE MOTONEURONA SUPERIOR E INFERIOR COMPATIBLE CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA. MÍNIMA AFECTACIÓN DE CORTEZA NO MOTORA.

LAS ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS SE DEBEN ESTADIAR SIGUIENDO CLASIFICACIONES HOMOLOGADAS INTERNACIONALMENTE.

