

CLASE 7



ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS “SEGUNDA PARTE”

DR. IVÁN FERNÁNDEZ VEGA MD,PHD

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

ÍNDICE

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL

ATROFIA MULTISISTÉMICA

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

NEURODEGENERACIÓN MULTIPROTEÍNA

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

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

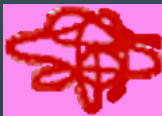


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB
TAU R4: DLFT

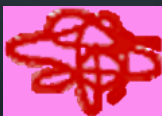
ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

TDP43-PATÍAS



ELA



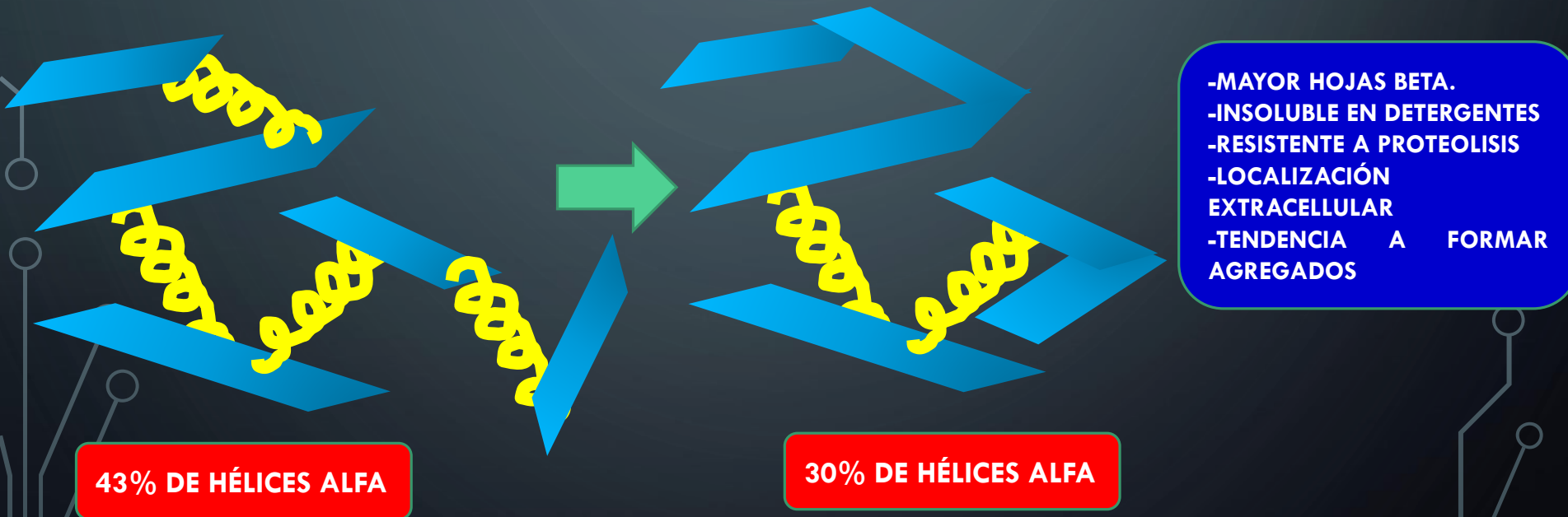
DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS: LA PROTEÍNA

PRION: Agente proteico trasmisor de la encefalopatía espongiforme.

PrP^C (celular) **or** **PrP^{sen}** (sensible a proteinasas): Son los términos de la proteína en su forma natural.

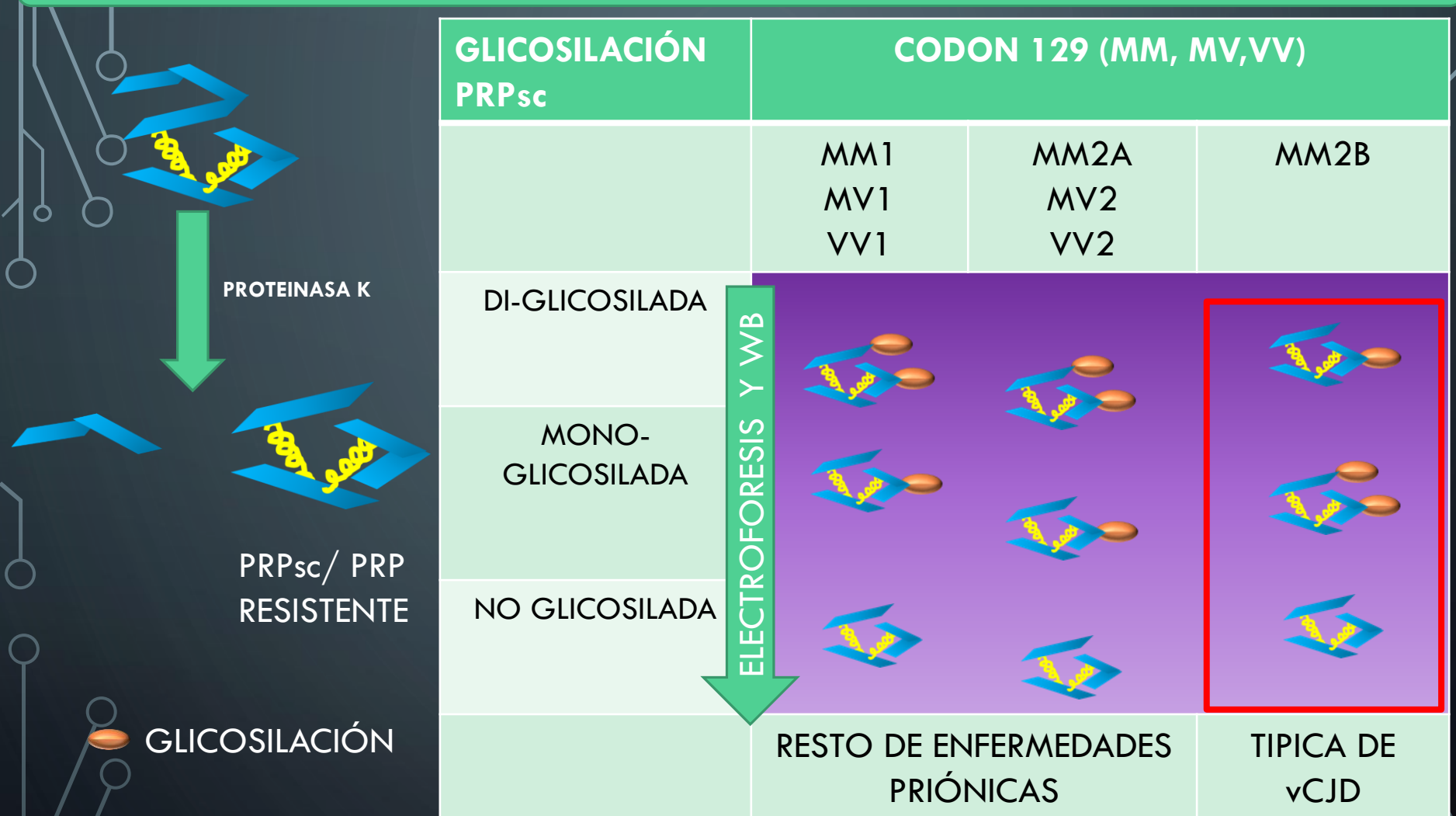
PrP^{Sc} (scrapie) **PrP^{res}** (proteínasa resistente) **or** **PrP^{CJD}**: Es la forma priónica.



ENFERMEDADES PRIÓNICAS: CLASIFICACIÓN

TIPOS		ETIOLOGÍA	FENOTIPO
ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB (CJD)		Muy diversa, dependiendo del subtipo.	Muy diverso. La enfermedad dura meses.
ESPORÁDICA (sCJD)		Desconocida (1-2 por millón y año)	Múltiples y variables. Incluyen mioclonías.... Depende de las diferentes PrPsc identificadas que ocasionan varios HISTOTIPOS .
FAMILIAR		Genética. Más de 30 mutaciones indentificadas en el gen PRNP. Herencia AD con alta penetrancia.	Muy variable
INFECCIOSA	-VARIANTE CJD (vCJD) (unos 250 casos descritos, UK> Francia> otros países)	Por dieta de carne de vacas infectadas.	Demencia, desórdenes neuropsiquiátricos, ataxia cerebelosa. Duración mayor que sCJD.
	IATROGÉNICA (iCJD) (muy rara)	Por procedimientos médicos (hormonas pituitarias de cadáveres), instrumental...	Similar a formas esporádicas. Si la infección empieza por nervios periféricos debuta con ataxia.
	-KURU (erradicada)	Canibalismo.	Demencia, ataxia cerebelosa...
INSOMNIO FAMILIAR FATAL (FFI). Frecuente en Álava y Treviño.		Genética. Mutación D178N en el gen PRNP. Herencia AD con alta penetrancia.	Suele debutar con alteraciones del sueño. Desórdenes neuropsiquiátricos. Demencia al final.
SÍNDROME DE GSS. Muy raro		Genética. Mutación P102L en el gen PRNP. Herencia AD con alta penetrancia.	Demencia leve. La enfermedad dura 4-5 años.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS: $sCJD$ Y LAS VARIANTES DE PRP_{sc}



ESTAS DIFERENTES FORMAS DE PRP_{sc} SEGÚN ESTOS DOS PARÁMETROS DA LUGAR A DIFERENTES FENOTIPOS CLÍNCOS Y A DIFERENTES HISTOTIPOS MORFOLÓGICOS

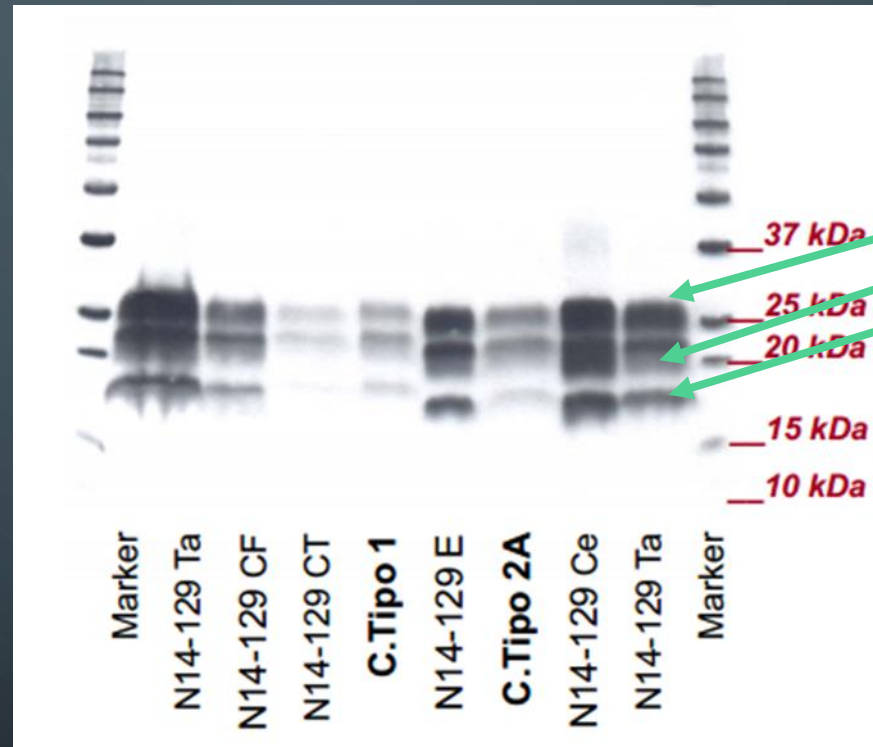
ENFERMEDADES PRIÓNICAS: sCJD Y LAS VARIANTES DE PRP_{sc}

WESTERN BLOT: ESTE ES UN CASO DE PRP_{sc} TIPO VV2

PROTEINASA K

PRP_{sc} / PRP
RESISTENTE

GLICOSILACIÓN

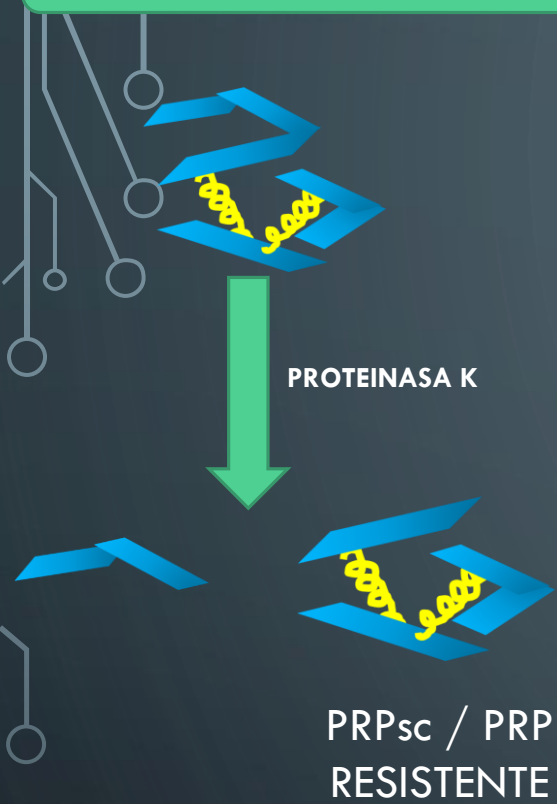


DIGLICOSILADA

MONOGLICOSILADA

NO GLICOSILADA
(pesa unos 19kDa)

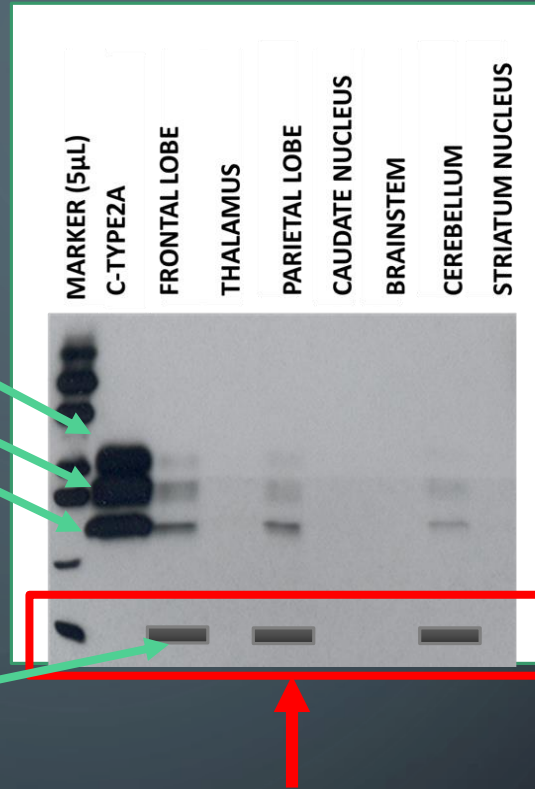
ENFERMEDADES PRIÓNICAS: s CJD Y LAS VARIANTES DE PRP $_{sc}$



 GLICOSILACIÓN

DIGLICOSILADA
MONOGLICOSILADA
NO GLICOSILADA

PRP SENSIBLE (8 kDa)



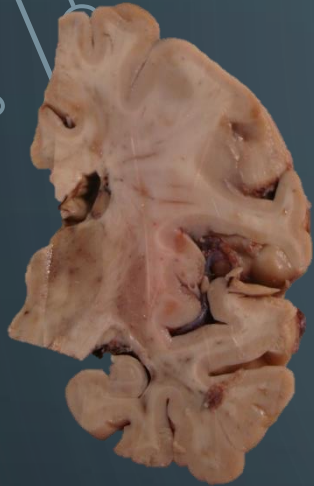
ESTE ES UN CASO
DE PRP $_{sc}$ TIPO
MM2A

**1) SE VEN CALLES
VACÍAS POR
DEGRADACIÓN
COMPLETA DE LA
PROTEÍNA.**

**2) ADEMÁS EN OCASIONES SE VE UNA VARIANTE DE
PROTEÍNA PRP SENSIBLE QUE DEJA UN FRAGMENTO DE
MUY PEQUEÑO Y QUE COMPLICA AÚN MÁS EL
FENOTIPO CLÍNICO DE LOS PACIENTES**

ENFERMEDADES PRIÓNICAS: MACROSCOPÍA sCJD

ANODINO

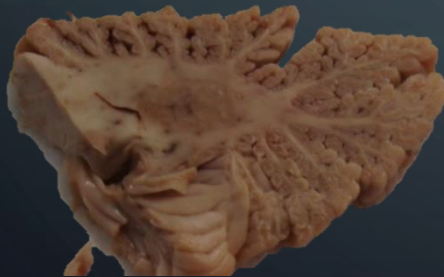


LO MÁS HABITUAL

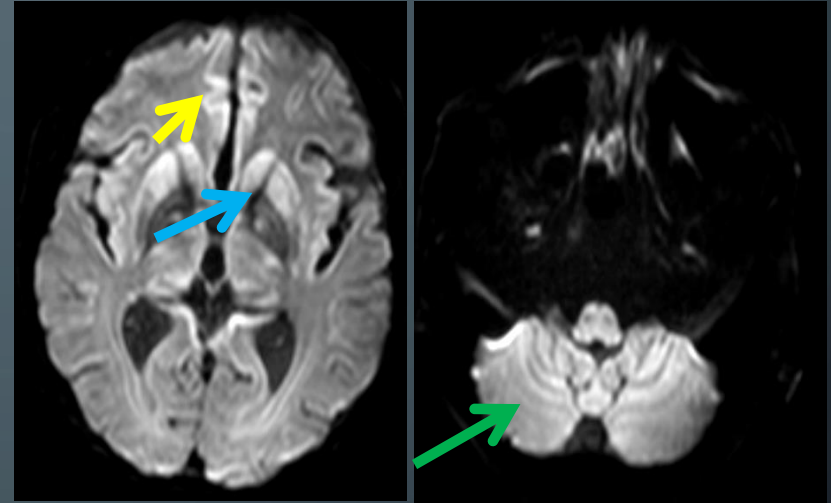
ATRÓFICO



RARAS VECES



ES HABITUAL LA ATROFIA CEREBELOSA



Es típico ver en la RNM hiperintensidades en la corteza, en los ganglios de la base y en el cerebelo. Es una imagen bastante fiable de la enfermedad

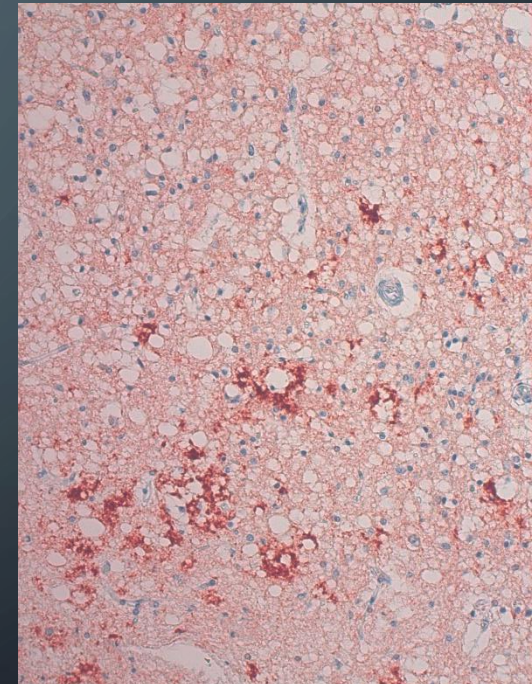
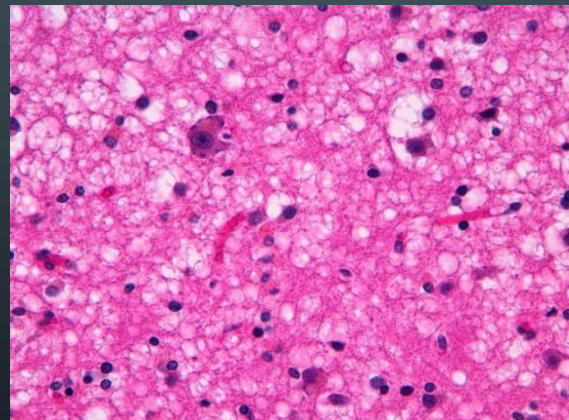
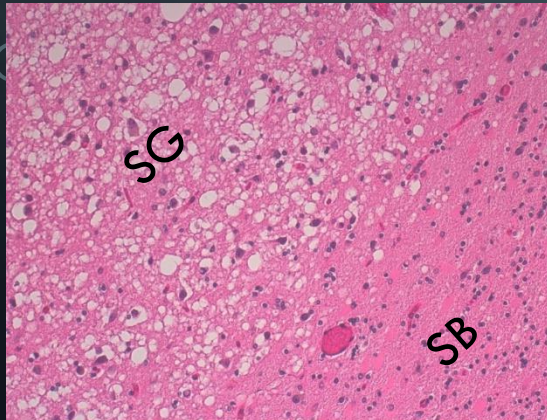
ENFERMEDADES PRIÓNICAS: ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA sCJD

AFECTACIÓN DE LA SUSTANCIA GRIS CORTICA, GANGLIOS DE LA BASE CEREBELO ...CON
PÉRDIDA NEURONAL+ ESPONGIOSIS+ GLIOSIS

LA SUSTANCIA BLANCA MUESTRA GLIOSIS

CORTEZA CEREBRAL

DEPÓSITOS DE PRP_{sc}.

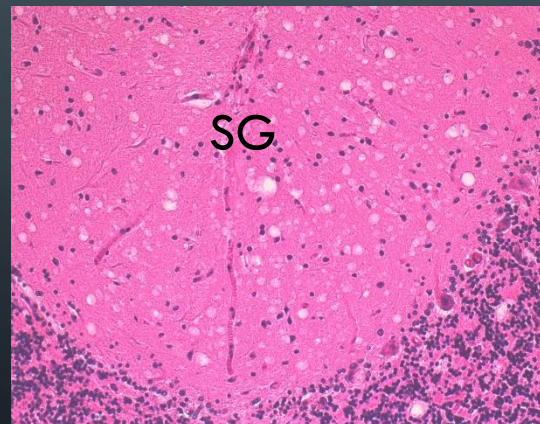
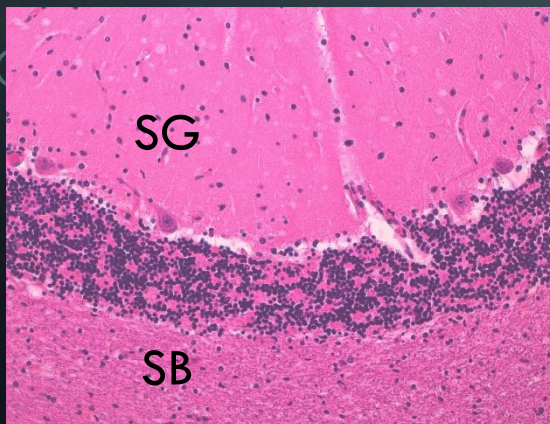
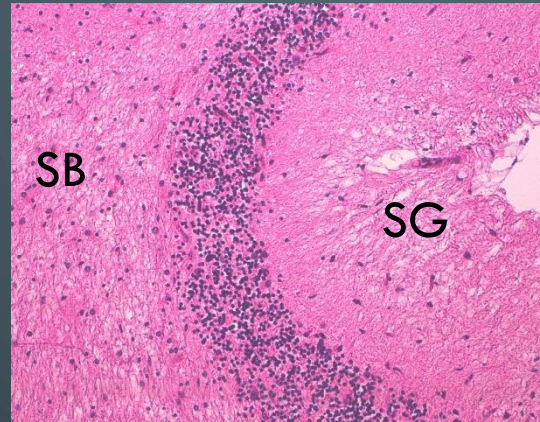
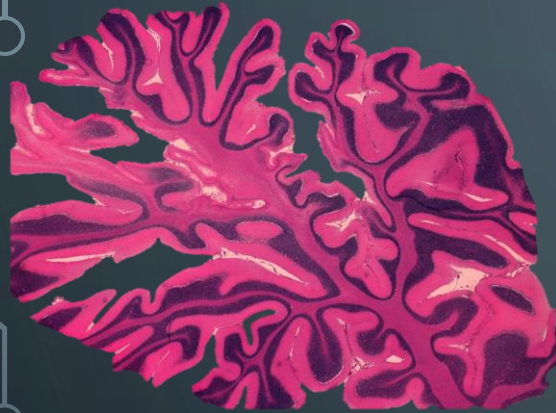


Depósitos extracelulares de PrP_{sc}

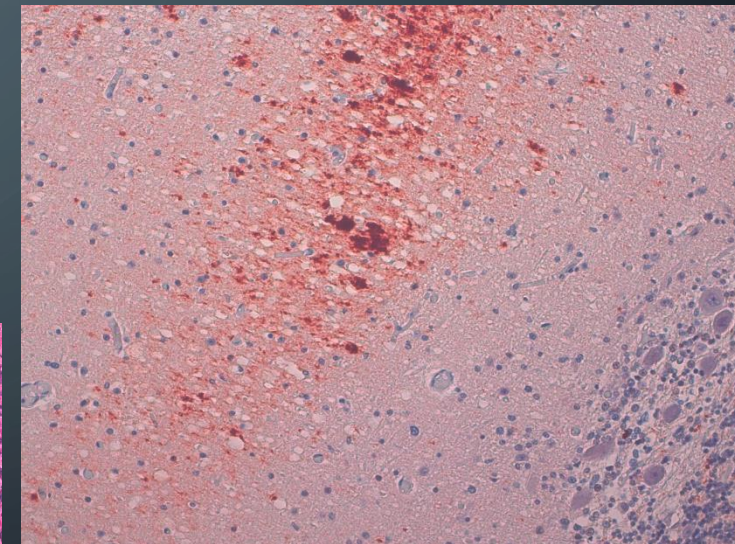
ENFERMEDADES PRIÓNICAS: ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA sCJD

AFECTACIÓN DE LA SUSTANCIA GRIS: PÉRDIDA NEURONAL+ ESPONGIOSIS+ GLIOSIS
LA SUSTANCIA BLANCA MUESTRA GLIOSIS.

CORTEZA CEREBELOSA

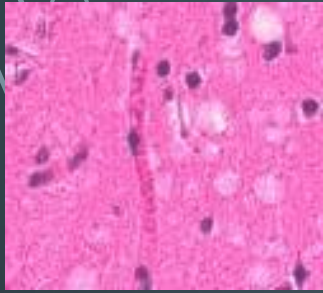


DEPÓSITOS DE PRP_{sc}.

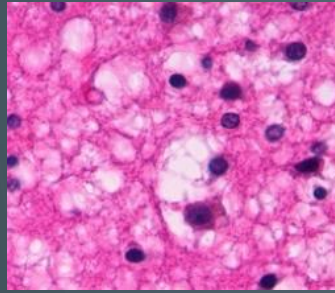


Depósitos extracelulares de PrP_{sc}

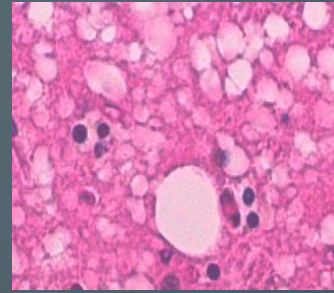
ENFERMEDADES PRIÓNICAS: IMÁGENES MICROSCÓPICAS DE DIFERENTES HISTOTIPOS



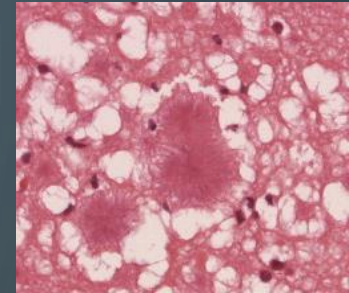
Vacuolas
pequeñas



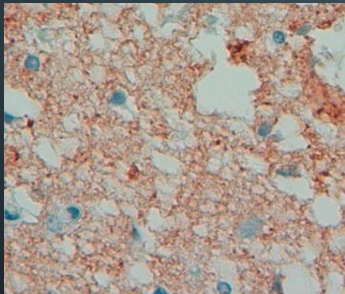
Vacuolas
medianas



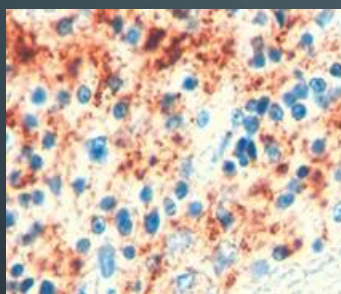
Vacuolas
grandes y
confluentes



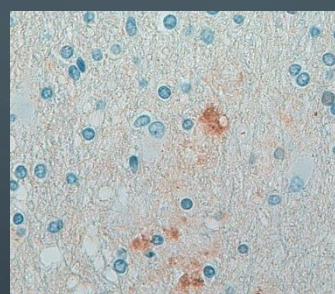
Placa florida



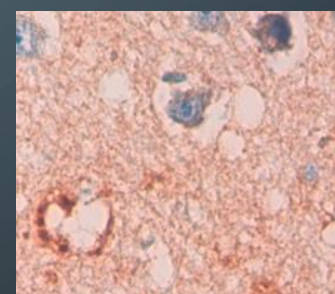
Patrón
sináptico



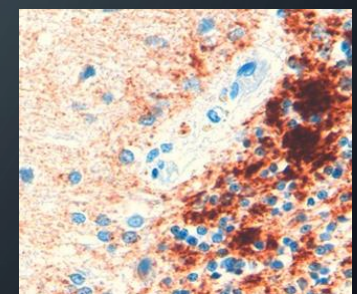
Patrón
granular



Placas
pequeñas



Patrón
perivacuolar



Placa tipo
Kurú en el
cerebelo

ENFERMEDADES PRIÓNICAS: HISTOTIPOS DE sCJD

DEPENDIENDO DEL TIPO DE PRP_{sc} SE TRADUCE EN DIFERENTES MORFOLOGÍAS HISTOPATOLÓGICAS DE AFECTACIÓN DEL CEREBRO, LO QUE DA LUGAR A UN ESPECTRO CLÍNICO DIVERSO.

HISTOTIPO		LESIÓN	VACUOLAS	DEPÓSITO PRP
MM1 /MV1		Corteza, ganglios de la base y cerebelo. Hipocampo no afectado	Pequeñas	Patrón sináptico
VV1		Corteza y ganglios de la base. El cerebelo muy poco afectado. Neuronas balonadas en corteza.	Mediano tamaño	Patrón sináptico
VV2		Corteza poco afectada pero se ve patrón laminar de espongiosis en capas profundas corteza Mucha afectación de ganglios de la base, hipocampo y cerebelo	Pequeño-mediano tamaño	Patrón en placa y perineuronal en la corteza e hipocampo
MM2	MM2/MV2 C	CORTEZA y ganglios de la base. El tronco del encéfalo y el cerebelo muy poco afectados.	Grupos de vacuolas confluentes y grandes	Variable
	MM2 T (sFI)	Intensa atrofia con gliosis en el TÁLAMO posterior y de la oliva bulbar. Resto de áreas poco afectadas.	No muy evidentes	Escaso depósito
	MM2 V (vCJD)	Placas floridas en el cortex. Cambio espongiforme en los ganglios de la base.	Variable	Placas FLORIDAS, grupos de pequeñas placas y depósito pericelular y pericapilar.
MV2 K		Afectación global.	Variable	En placa tipo KURU (Sobre todo en capa de los gránulos del cerebelo)

MIXTOS: MM/MV1+2C; MV2K+C; FORMAS ATÍPICAS.

SE DIAGNOSTICA CON LA CLÍNICA Y CON LA GENÉTICA DE LA PROTEÍNA. NO OBSTANTE TIENE TAMBIÉN MICROSCÓPICAMENTE CIERTAS PARTICULARIDADES:

- El cerebro muestra muchas placas de amiloide y espongiosis.
- La PRPsc por IHQ, muestra un patrón sináptico y también en forma de **placas multicéntricas**.
- La proteína TAU hiperfosforilada muestra un patrón de tinción en forma de inclusiones alargadas, en relación con las placas de amiloide y de PrP.

SE DIAGNOSTICA PRINCIPALMENTE CON LA CLÍNICA Y CON LA GENÉTICA DE LA PROTEÍNA:

-Mutación del gen *PRNP* en **D178N** (cambio de ácido aspártico por asparragina) asociada con MM (metionina-metionina) en el codon129.

DESDE EL PUNTO DE VISTA HISTOLÓGICO ES SIMILAR A UN ^sCJD MM2T

TIENE UN PATRÓN MICROSCÓPICO MUY DISTINTO. PRESENTAN **PLACAS FLORIDAS** QUE SON PLACAS DE AMILOIDE RODEADAS DE VACUOLAS. EL PATRÓN DE ESPONGIOSIS, PÉRDIDA NEURONAL Y GLIOSIS ES MÁS SEVERO Y TAMBIÉN AFECTA MUCHO MÁS AL TÁLAMO Y LOS GANGLIOS DE LA BASE. ADEMÁS EL DEPÓSITO DE PrP ES MUY ABUNDANTE

ES LA ÚNICA FORMA DE CJD DONDE SE HA VISTO QUE HAY PRP_{sc} EN TEJIDOS NO CEREBRALES, PRINCIPALMENTE EN EL TEJIDO LINFORRETICULAR, LO QUE PERMITE HACER UN DIAGNÓSTICO CERTERO EN VIDA USANDO BIOPSIAS DE LA AMIGDALA PALATINA.

PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: PARÁLISIS SUPRANUCLEAR PROGRESIVA

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

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

INTRACITOPLASMÁTICOS

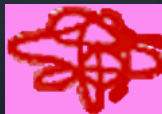
ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER

TDP43-PATÍAS



ELA



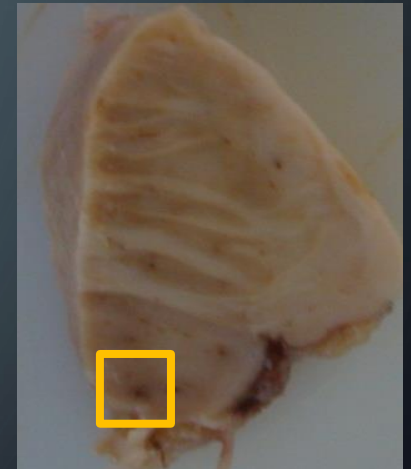
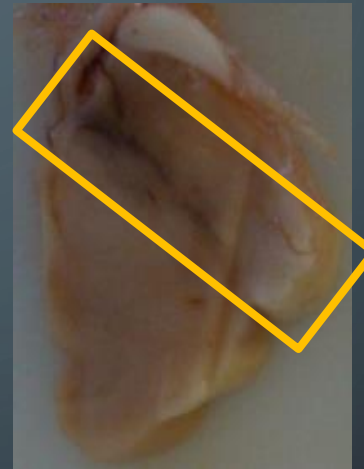
DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ATROFIA DEL TRONCO DEL ENCÉFALO



LA PROPORCIÓN DE PESO DEL CEREBRO EN RELACIÓN CON EL TRONCO DEL ENCÉFALO DISMINUYE DE 1/8

DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA Y EL LOCUS COERULEUS.

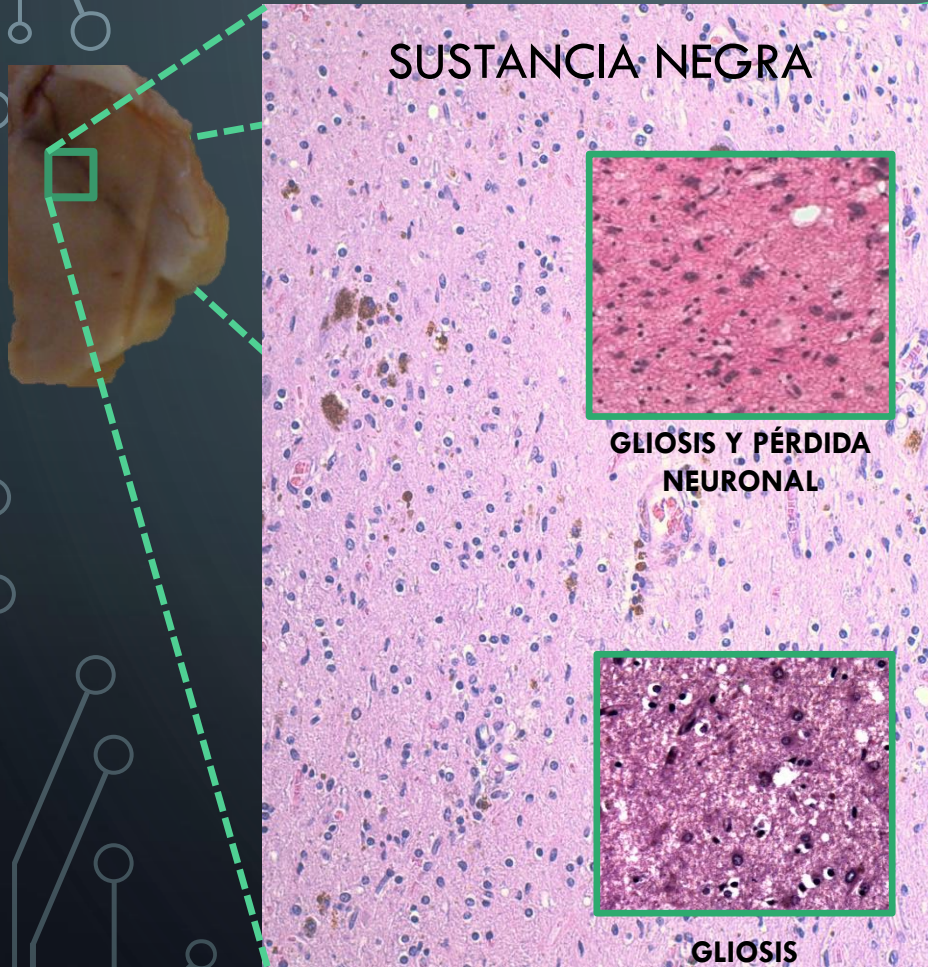


ES UNA ENFERMEDAD MACROSCÓPICAMENTE PARECIDA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

DEBUTA CON CAÍDAS Y PARÁLISIS DE LA MIRADA VERTICAL

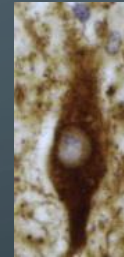
PSP: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU 4R EN NEURONAS Y GLIA (ASTROCITOS Y OLIGODENDROCITOS), LO QUE OCASIONA MUERTE CELULAR EN LOS NÚCLEOS DE NEURONAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y ATROFIA Y GLIOSIS EN SUSTANCIA BLANCA ADYACENTE. EL CEREBELO TAMBIÉN SUELE ESTAR AFECTADO

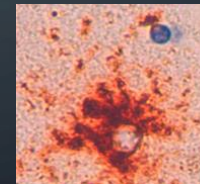


DEPÓSITOS DE TAU 4R HIPERFOSFORILADOS

NEURONAS

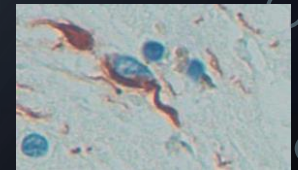


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



Astrocitos en penacho (tufted astrocytes)

GLIA



Cuerpos enroscados en oligodendroctiso (coiled bodies)

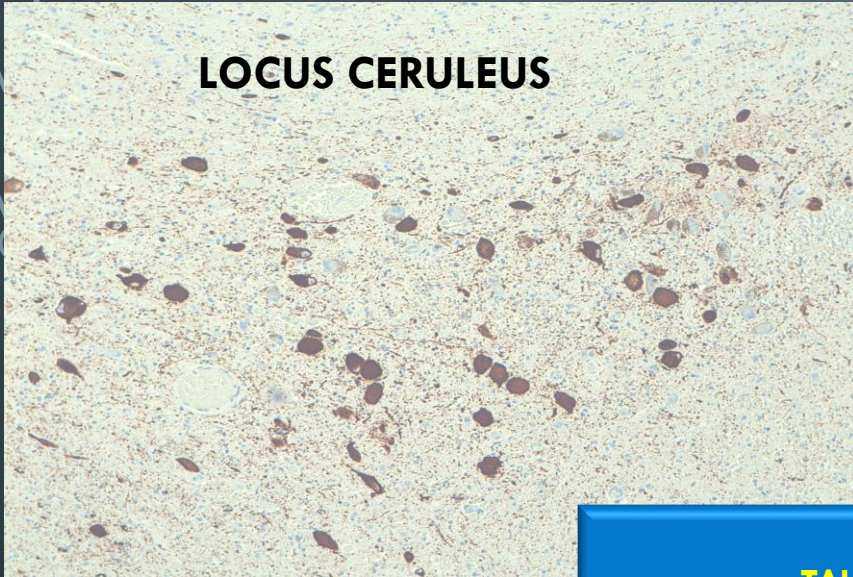
MESENCÉFALO



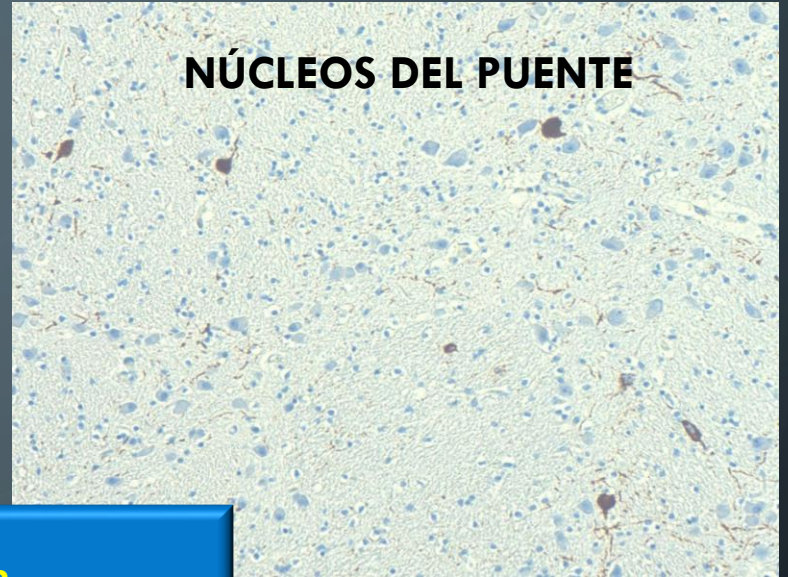
TAU 4R

PSP: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LOCUS CERULEUS

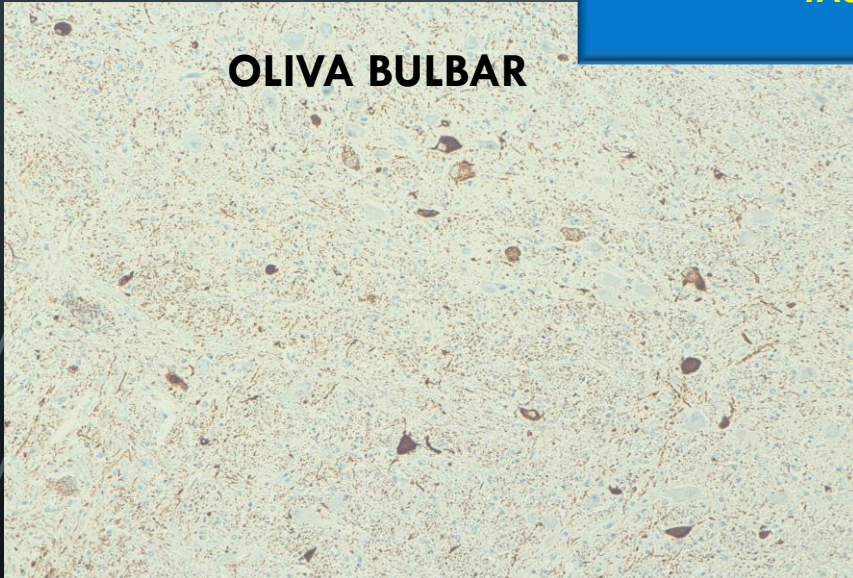


NÚCLEOS DEL PUENTE

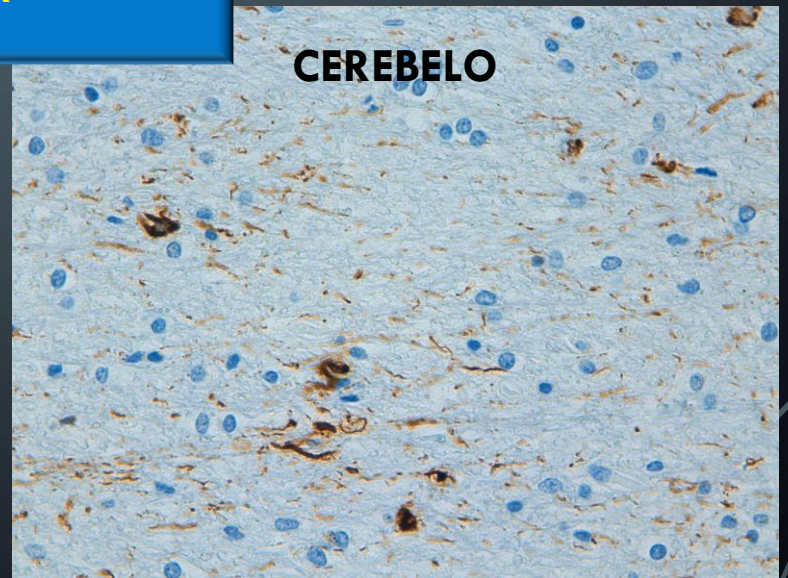


TAU 4R

OLIVA BULBAR



CEREBELO



DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL

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

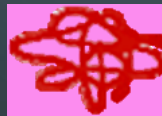


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



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



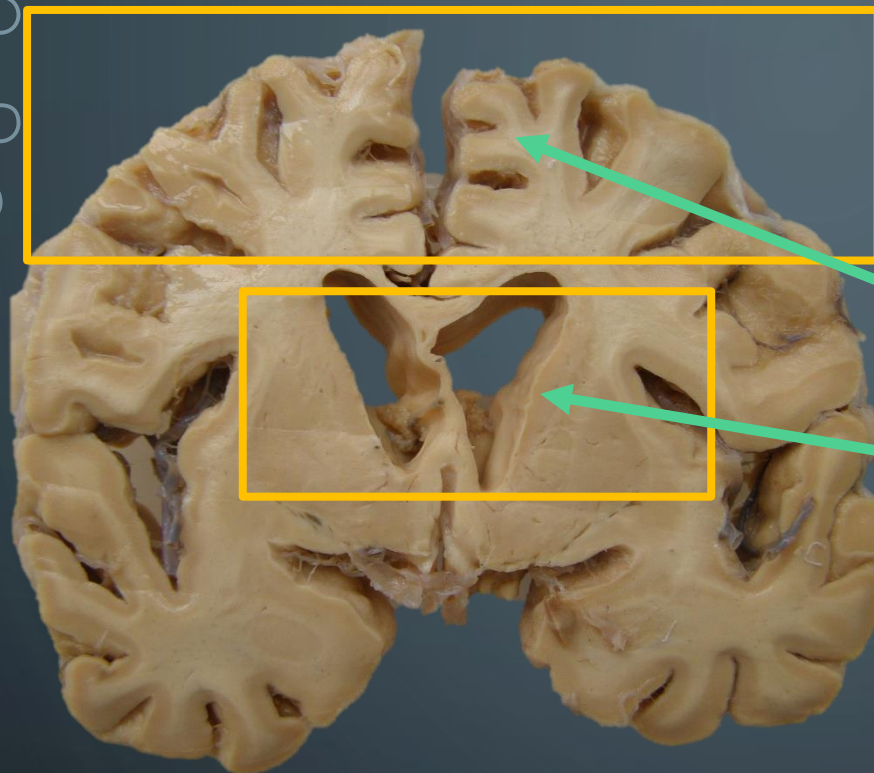
BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE CON LA ELA.



ATROFIA ASIMÉTRICA CORTICAL
NORMALEMENTE LA **ATROFIA** ES
EN ZONAS FRONTOPARIETALES, DE
DISTRIBUCIÓN PERI-ROLÁNDICA.

DEGENERACIÓN
CÓRTICO
BASAL

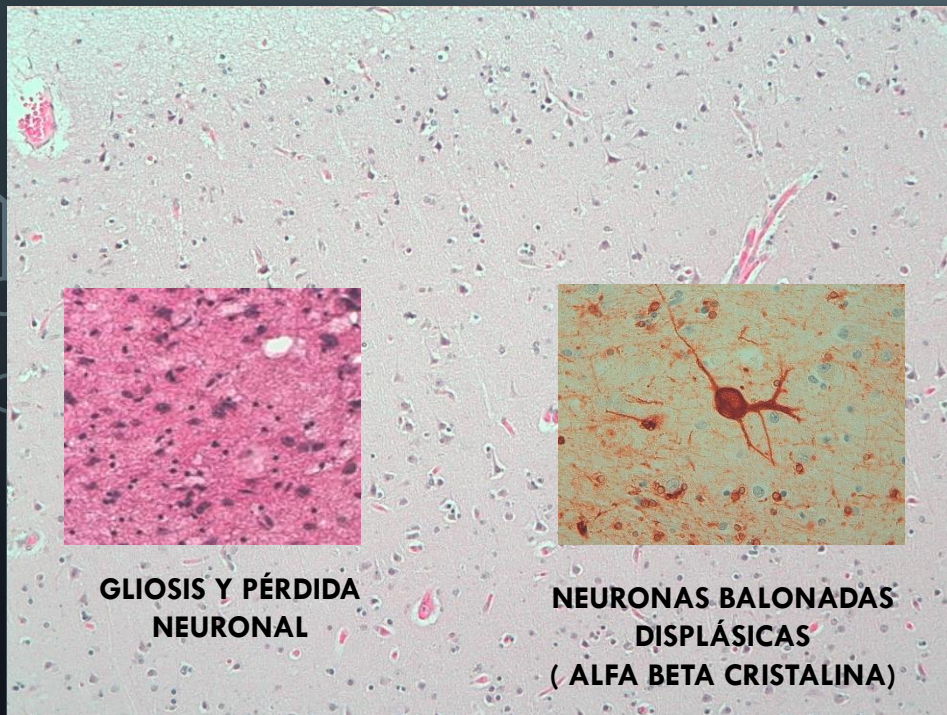
EL BRAZO ANTERIOR DE LA CÁPSULA BLANCA INTERNA
SUELE MOSTRAR DEGENERACIÓN ASÍ COMO TAMBIÉN
LA **CABEZA DEL CAUDADO** Y EL TÁLAMO. LA
SUSTANCIA NEGRA ESTÁ PÁLIDA, NO OBSERVANDO
ALTERACIONES EN EL LOCUS CERULEUS

CLÍNICAMENTE ES MUY TÍPICO
LA MANO ALIENÍGENA

DCB: ESTUDIO MICROSCÓPICO

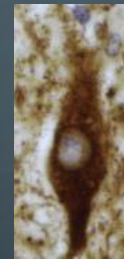
LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU 4R EN NEURONAS Y GLIA (ASTROCITOS Y OLIGODENDROCITOS), LO QUE OCASIONA MUERTE CELULAR EN LOS NÚCLEOS DE NEURONAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y ATROFIA Y GLIOSIS EN SUSTANCIA BLANCA ADYACENTE. EL CEREBELO TAMBIÉN SUELE ESTAR AFECTADO

CORTEZA CEREBRAL

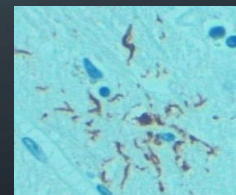


DEPÓSITOS DE TAU 4R HIPERFOSFORILADOS

NEURONAS

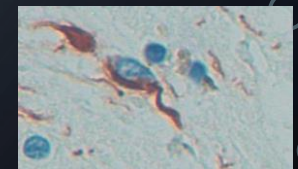


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



PLACAS ASTROCITARIAS

GLIA



Cuerpos enroscados en oligodendroctiso (coiled bodies)

ATROFIA MULTISISTÉMICA

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: ATROFIA MULTISISTÉMICA

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

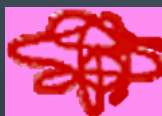


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB
TAU R4: DLFT

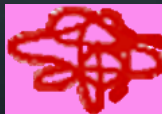
ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

TDP43-PATÍAS



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ATROFIA ESTRIADO, TRONCOENCÉFALO Y CEREBELO

EXISTEN VARIANTES DEPENDIENDO DEL
PREDOMINIO DE AFECTACIÓN DE UNA U OTRA
ZONA

ATROFIA LIGERA DEL ESTRIADO. EL PUTAMEN
SUELE TENER UN TONO NEGRUZZCO. (SIDEROSIS)

ATROFIA DEL MESENCÉFALO CON
DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA

ATROFIA DE LA PROTUBERANCIA

ATROFIA OLIVA BULBAR

ATROFIA DEL CEREBELO

MESENCÉFALO

PUENTE

BULBO

CEREBELO

ATROFIA MULTISISTÉMICA: ESTUDIO MICROSCÓPICO

1) INTENSO NÚMERO DE INCLUSIONES CITOPASMÁTICAS GLIALES (OLIGODENDROGLIALES) CEREBRALES CÓRTICO-SUBCÓTICALES, EN GANGLIOS DE LA BASE (ESTRIADO), TRONCO DEL ENCÉFALO Y CEREBELO.

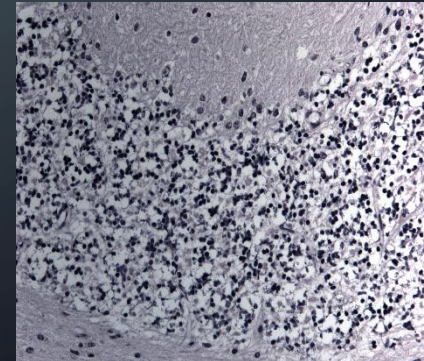
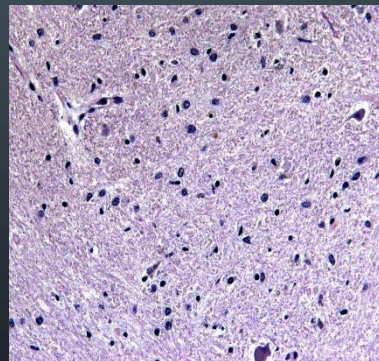
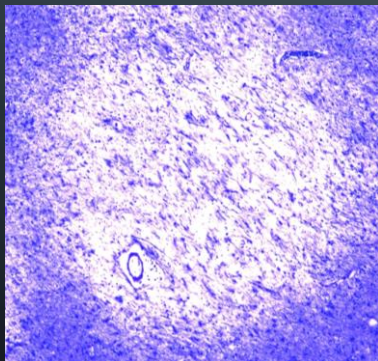
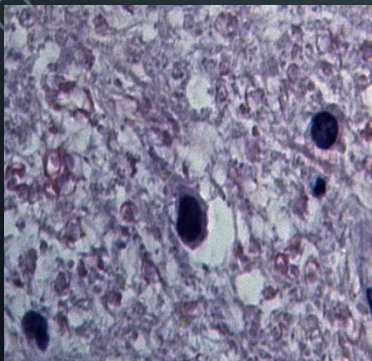
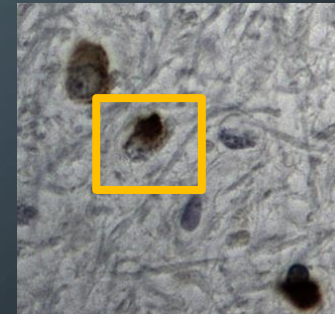
2) DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA Y LOCUS CERULEUS . INCLUIONES INTRAGLIALES

3) INTENSA PÉRDIDA NEURONAL EN NÚCLEOS DEL PUENTE Y OLIVA RUBRA

4) DISMINUCIÓN DE LAS CÉLULAS DE PURKINJE DEL CEREBELO Y DE LAS NEURONAS DEL NÚCLEO DENTADO. ZONAS DE DESMIELINIZACIÓN

**DEPÓSITOS DE ALFA
SINUCLÉINA EN LOS
OLIGODENDROCITOS**

OLIGODENDROCITOS



ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

ACUMULOS INTRACELULARES

INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

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



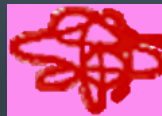
TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB
TAU R4: DLFT

INTRACITOPLASMÁTICOS

ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER



ELA



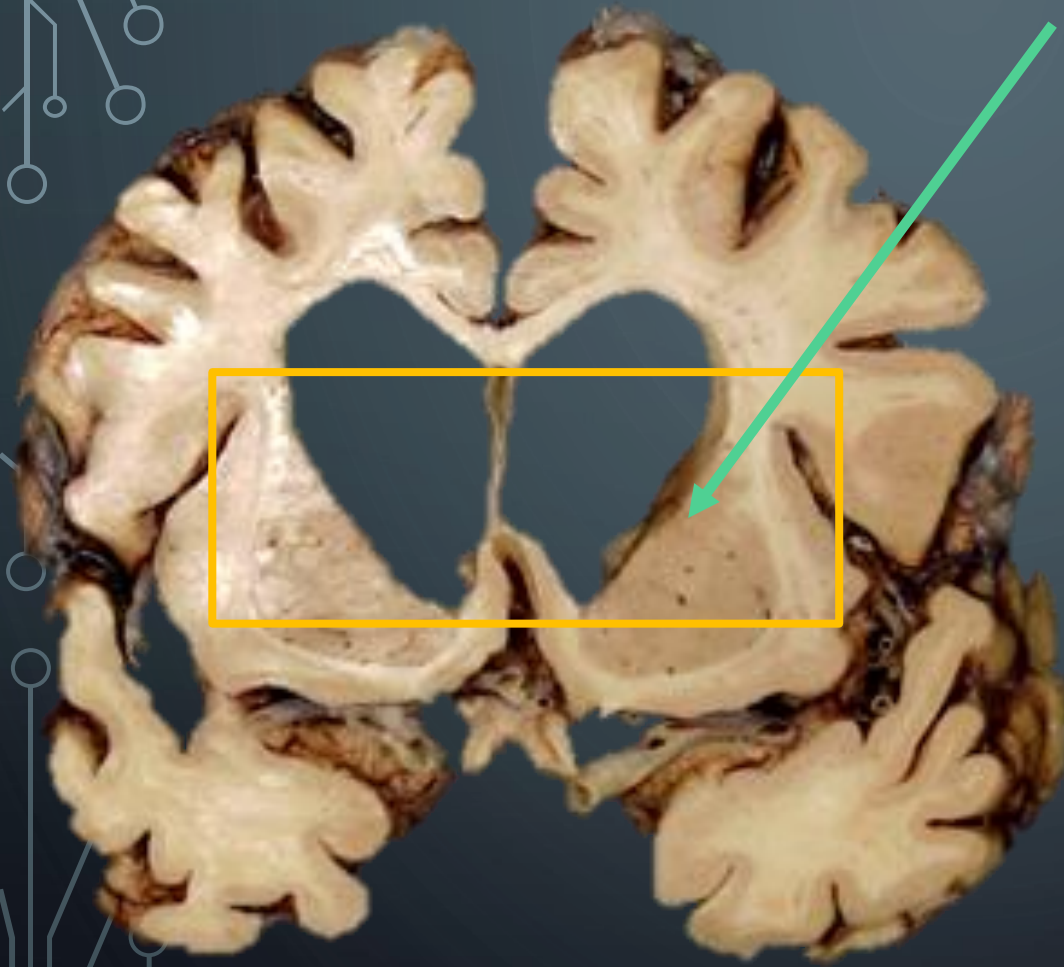
DLFT. PUEDE COMBINARSE
CON LA ELA.

ATROFIA DEL CAUDADO

EXISTEN VARIOS GRADOS DE ATROFIA DEL NÚCLEO CAUDADO (GRADOS DE VONSATEL)

SE SUELE ACOMPAÑAR CON ATROFIA GENERALIZADA DEL CEREBRO

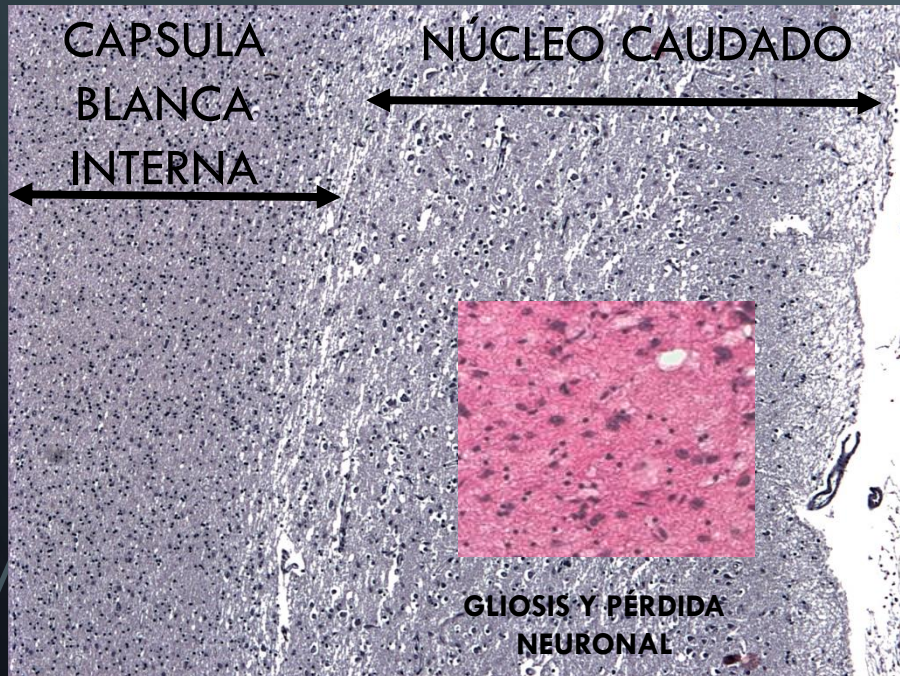
EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LO NORMAL



ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: ESTUDIO MICROSCÓPICO

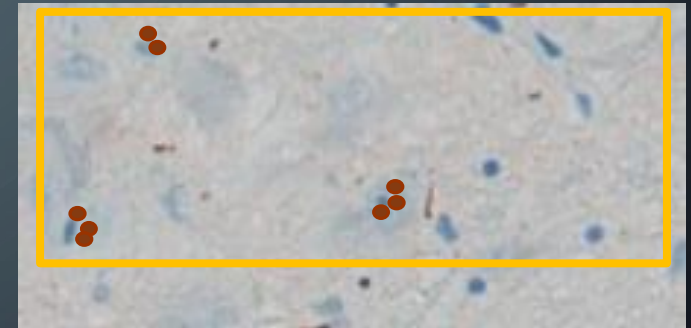
PÉRDIDA DE NEURONAS Y GLIOSIS REACTIVA EN EL CAUDADO. TAMBIÉN ES POSIBLE OBSERVAR ATROFIA EN LA CORTEZA CEREBRAL

NÚCLEO CAUDADO



DEPÓSITOS DE HUNTINGTINA INTRANUCLEAR

NEURONAS



HAY DEPÓSITOS DE HUNTINGTINA EN LAS NEURONAS DEL CAUDADO

DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL

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.

FUS-PATÍA

UBIQUITINA+

SIN PROTEÍNAS

TAU-PATÍAS



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

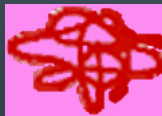


TAU 3R: ENF. DE PICK
TAU 3R: DLFT



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.

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

El descubrimiento de la asociación de las FTLD a la proteína FUS tiene unos 7 años y a alfa sinucleína menos de 3 años. Todavía hay un mínimo porcentaje de casos que no se conoce la proteína que se acumula anormalmente.

El acúmulo de TAU puede ser de 3R, 4R o ambos.

FTLD-tau: 50% de los casos

FTLD- TDP43: 45% de los casos

FTLD-FUS: 5% de los casos

FTLD-Ubiquitina: <1 % de los casos

FTLD-ni (no inclusiones): <1 % de los casos

ATROFIA ASIMÉTRICA FRONTOTEMPORAL

-ATROFIA MUY MARCADA DE LOS LÓBULOS FRONTOTEMPORALES. SUELE SER ASIMÉTRICA AUNQUE EN ESTADIOS AVANZADOS ES MÁS DIFÍCIL DE RECONOCER TAL ASIMETRÍA (como en la foto, donde el proceso es tan avanzado que parece simétrico)

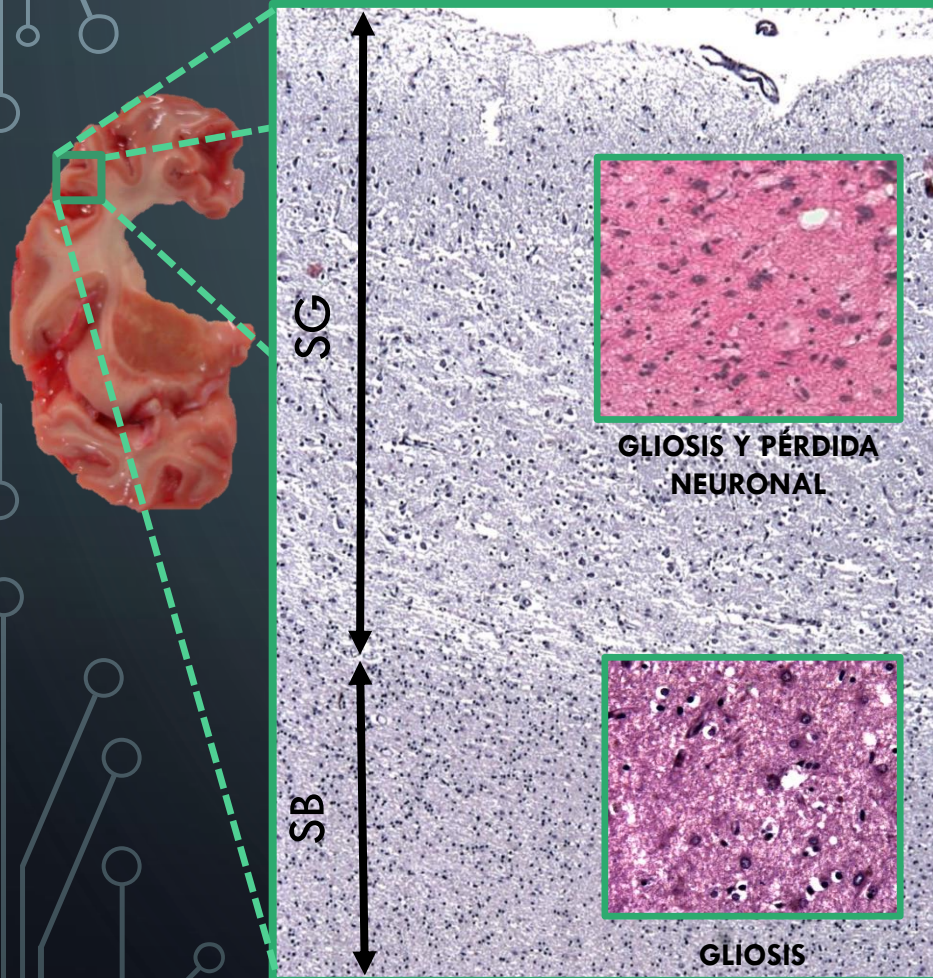
- GRAN ATROFIA DE LA **SUSTANCIA BLANCA** DE LOS **LÓBULOS DEGENERADOS**.

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

EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LOS NORMAL

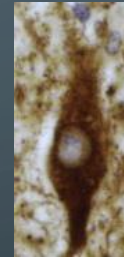
DLFT TAU+: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU EN NEURONAS Y GLIA (ASTROCITOS Y OLIGODENDROCITOS), LO QUE OCASIONA MUERTE CELULAR CON ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS Y SUSTANCIA BLANCA DE LA CORTEZA FRONTOTEMPORAL.

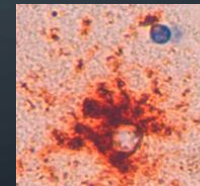


DEPÓSITOS DE TAU HIPERFOSFORILADOS

NEURONAS

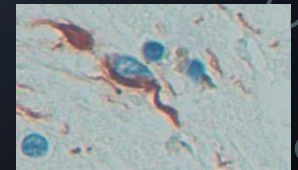


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



Astrocitos en penacho (tufted astrocytes)

GLIA



Cuerpos enroscados en oligodendroctis (coiled bodies)

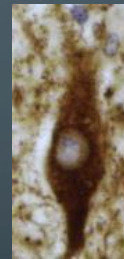
DLFT TAU+: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU EN NEURONAS Y GLIA (ASTROCITOS Y OLIGODENDROCITOS), LO QUE OCASIONA MUERTE CELULAR CON ATROFIA DE SUSTANCIA GRIS Y SUSTANCIA BLANCA DE LA CORTEZA FRONTOTEMPORAL.

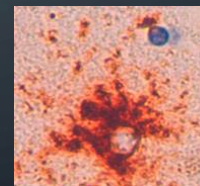
**SE HA OBSERVADO QUE ESTOS
DEPÓSITOS PUEDEN SER:
TAU 3R+4R ◦ TAU 3R ◦ TAU 4R**

DEPÓSITOS DE TAU HIPERFOSFORILADOS

NEURONAS

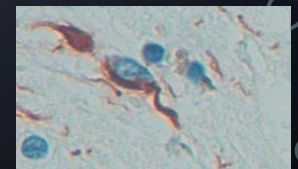


Pre-ovillos neurofibrilares
(pre-tangles)



Astrocitos en penacho
(tufted astrocytes)

GLIA



Cuerpos enroscados en
oligodendroctiso
(coiled bodies)

ESTUDIO MACROSCÓPICO DE UNA DLFT TAU 3R+ O ENFERMEDAD DE PICK

ATROFIA SOBRETODOP FRONTAL

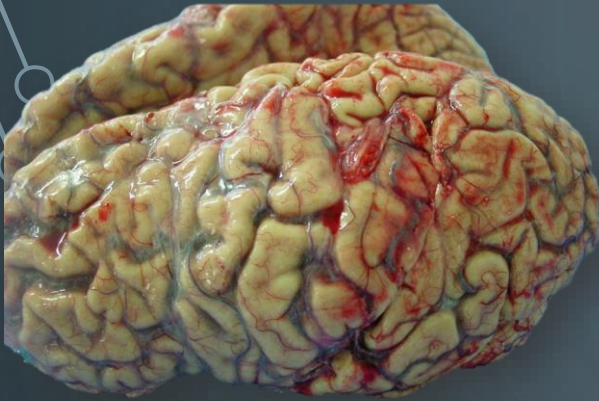
ATROFIA ASIMÉTRICA
FRONTOTEMPORAL

-ATROFIA MUY MARCADA DE LOS
LÓBULOS FRONTALES Y MENOS
MARCADA DE LOS LÓBULOS
TEMPORALES. (HACHAZO)

- LAS SUSTANCIA BLANCA SUELE
ESTAR MEJOR CONSERVADA.

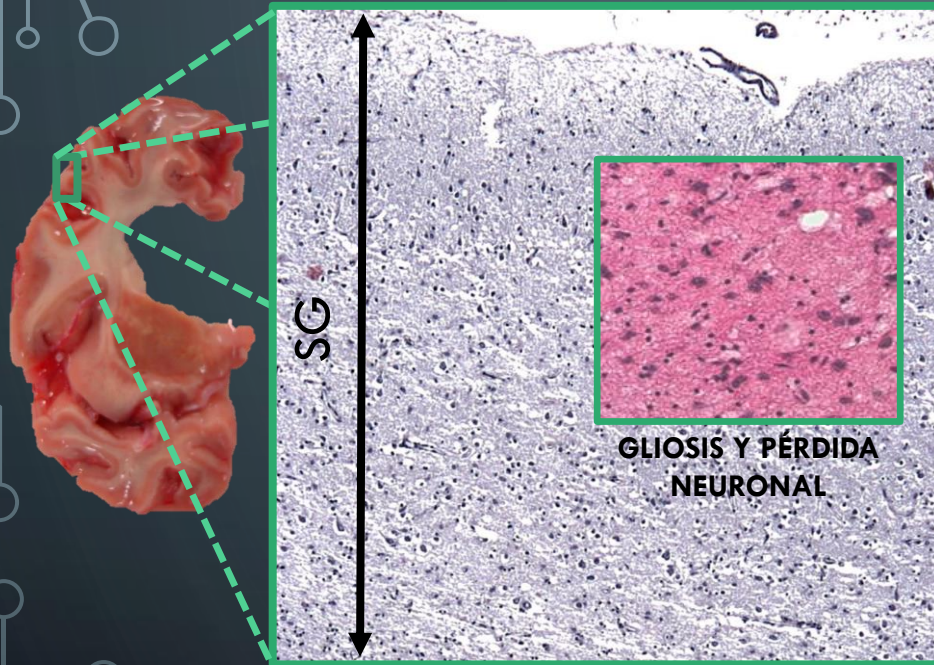
*** LA DILATACIÓN DEL SISTEMA
VENTRICULAR. ES UN SIGNO
CLARO DE ATROFIA CEREBRAL.

EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LOS NORMAL



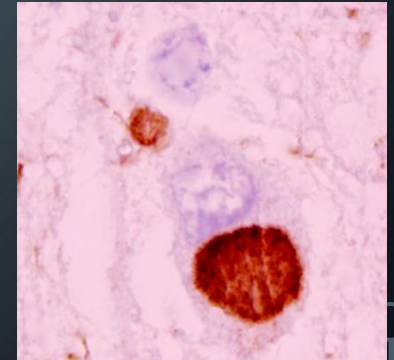
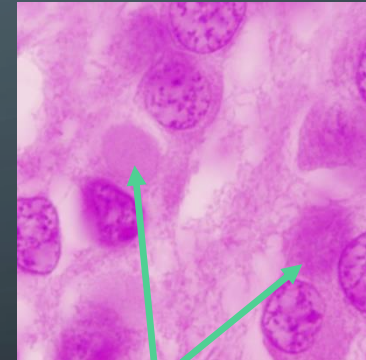
DLFT TAU 3R+: ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA ENFERMEDAD DE PICK

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU 3R EN NEURONAS DE LA CORTEZA FRONTOTEMPORAL



DEPÓSITOS DE TAU 3R+
HIPERFOSFORILADOS

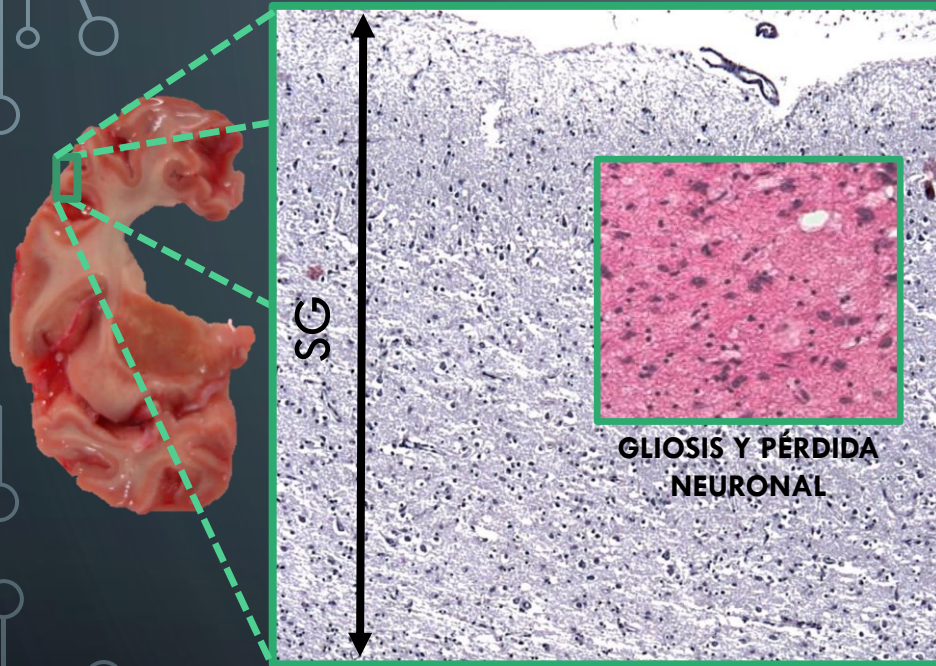
NEURONAS



ES LA DLFT-TAU MENOS FRECUENTE

DLFT TDP-43: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TDP-43 EN LAS NEURONAS DE LA CORTEZA FRONTOTEMPORAL E HIPOCAMPO



Expresión normal de TDP-43 en el núcleo de todas las células

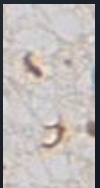
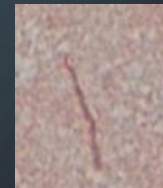
Pérdida en el núcleo y depósito en el citoplasma
(la pérdida de TDP-43 nuclear ya se considera patológica)

DEPÓSITOS DE TDP-43 EN LAS NEURONAS

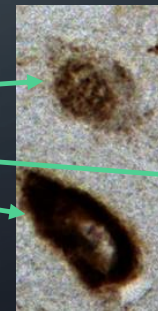
NÚCLEO



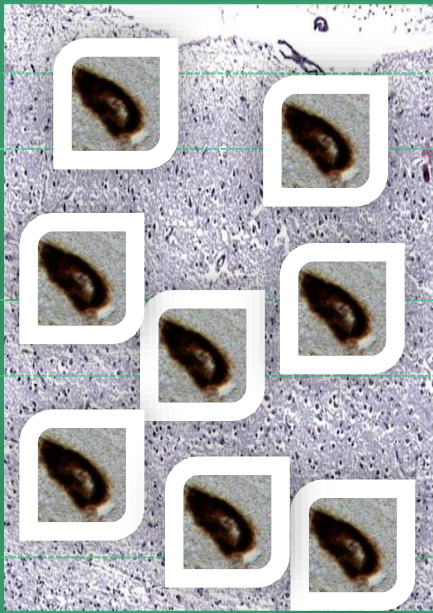
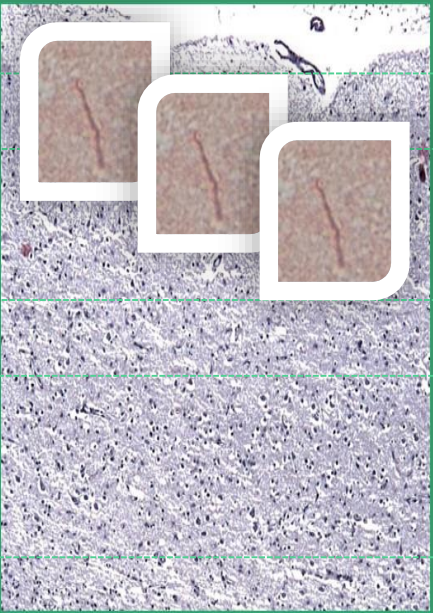
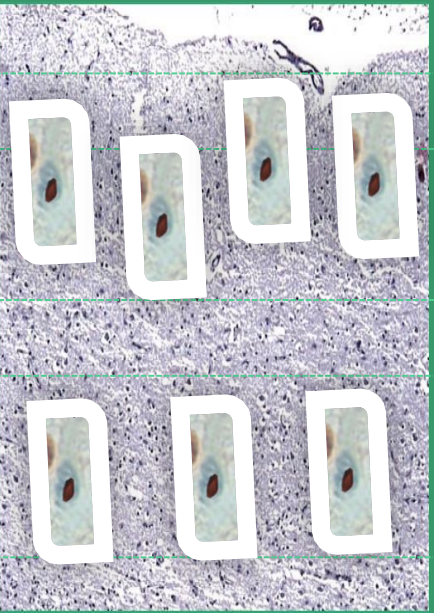
DENDRITAS



CITOPLASMA

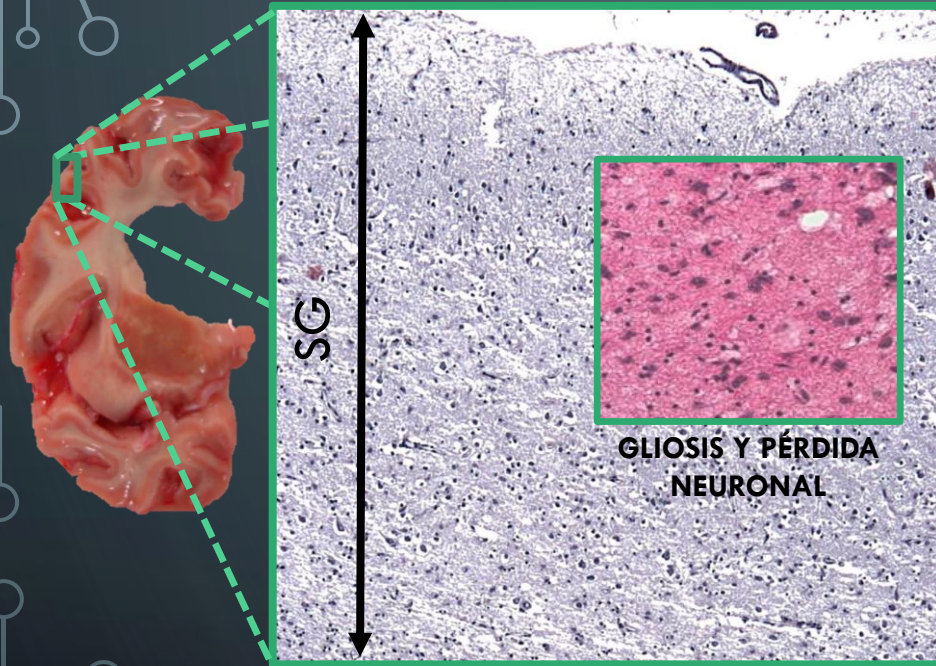


DLFT TDP-43: CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

	TIPO A (41%)	TIPO B (34%)	TIPO C (25%)	TIPO D (raras)
I				
II				
III				
IV				
V				
VI				
	Poca afectación del hipocampo	Inclusiones en el hipocampo	Inclusiones en el hipocampo	No afectación del hipocampo
	50% con historia familiar.	30% con historia familiar	30% con historia familiar	Poco conocido
	Asociada a ELA	Asociada a ELA	Inclusiones en el hipocampo	Asociada a miopatía (miopatía por cuerpos de inclusión)
	DLFT con alteración en el comportamiento +/- Afasia no fluente progresiva	DLFT con alteración en el comportamiento	DLFT con alteración en el comportamiento +/- Demencia semántica	Demencia frontal

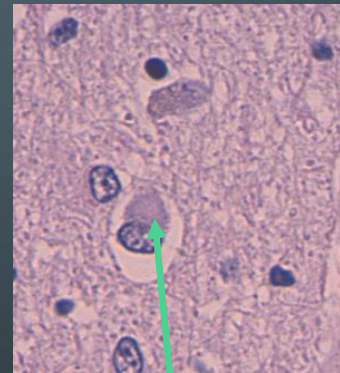
DLFT-FUS: ESTUDIO MICROSCÓPICO

LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE FUS EN NEURONAS DE LA CORTEZA FRONTOTEMPORAL

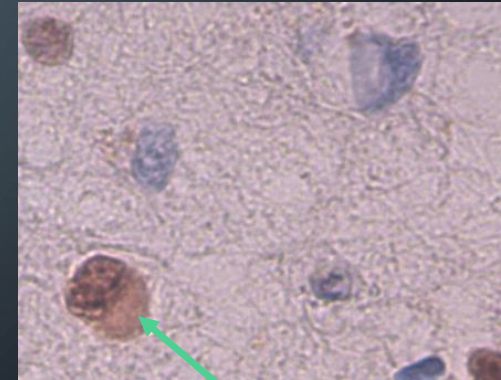


DEPÓSITOS DE FUS+

NEURONAS



Inclusiones en las neuronas



Fus+

CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA

FTLD-tau: 50% de los casos

FTLD- TDP43: 45% de los casos

FTLD-FUS: 5% de los casos

FTLD-Ubiquitina: <1% de los casos

FTLD-ni (no inclusiones): <1% de los casos

VARIOS GRUPOS CIENTÍFICOS ESTÁN TRATANDO EN IDENTIFICAR NUEVAS PROTEÍNAS CUSANTES DE LA DLFT.

NEURODEGENERACIÓN MULTIPROTEÍNA

NEUROPATHOLOGY

Neuropathology 2014; ••, ••–••

doi:10.1111/neup.12150

Case Report

Coexistence of mixed phenotype Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease and argyrophilic grain disease plus histological features of possible Alzheimer's disease: A multi-protein disorder in an autopsy case

**Iván Fernández-Vega,^{1,2} Javier Ruiz-Ojeda,³ Ramon A. Juste,⁴ Maria Geijo,⁴ Juan Jose Zarranz,⁵
Jose Luis Sánchez Menoyo,³ Ikerne Vicente-Etxenausia,² Jennifer Mediavilla-García² and
Isabel Guerra-Merino^{1,2}**

¹Pathology Department, Hospital Universitario Araba, ²Biobanco Vasco para la Investigación (O+eHun), Brain Bank Hospital Universitario Araba, Álava, ³Neurology Department, Hospital de Galdakao-Usansolo, ⁴Department of Animal Health, NEIKER-Tecnalia and ⁵Neurology Department, Hospital Universitario de Cruces, Bizkaia, Spain

Original article

Brains with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and copathology showed a prolonged end-stage of disease

Aitzol Miguelez-Rodriguez,¹ Jorge Santos-Juanes,² Ikerne Vicente-Etxenautia,³ Katty Perez de Heredia-Goñi,³ Beatriz Garcia,⁴ Luis M Quiros,^{4,5} Laura Lorente-Gea,⁶ Isabel Guerra-Merino,^{1,3,6} Jose J Aguirre,⁶ Ivan Fernandez-Vega^{2,3,4,6}

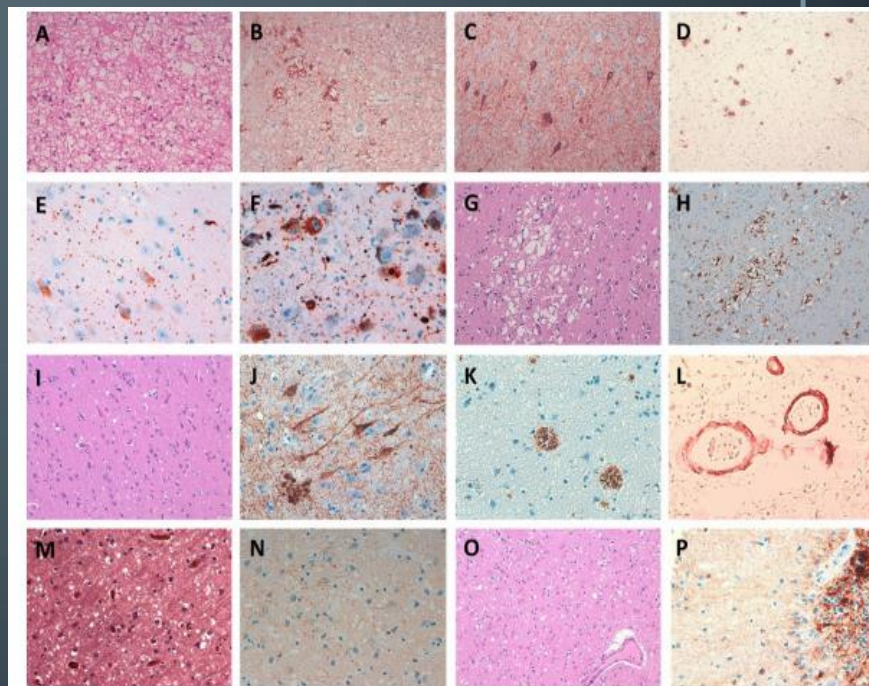


Figure 1 Features of five different brains with sCJD included in the study. (A–F) MM2C subtype of sCJD with AD, Lewy body disease and argyrophilic grain disease. (A) Diffuse spongiosis, neuron loss and hypertrophic astrocytosis. Immunohistochemistry for PrP (B), hyperphosphorylated tau (C), amyloid beta (D), 4R-tau (E) and alpha-synuclein (F). (G,H) MM2C subtype of sCJD without copathology. (G) Focal spongiosis, mild neuron loss and some hypertrophic astrocytes. (H) Immunohistochemistry for PrP. (I–L) MM1 subtype of sCJD with AD. (I) A few small vacuoles are seen in the grey matter. Immunohistochemistry for hyperphosphorylated tau (J) and amyloid beta (K). Besides, cerebral amyloid angiopathy is highlighted with immunohistochemistry against amyloid beta (L). (M,N) MM1 subtype of sCJD without copathology. (M) Scattered small vacuoles are noted in the grey matter. (N) Immunohistochemistry for PrP. (O,P) VV2 subtype of sCJD without copathology. (O) Scattered small vacuoles, mild neuron loss and hypertrophic astrocytosis. (P) Immunohistochemistry for PrP in the cerebellum. All staining was performed by immunoperoxidase technique on paraffin-embedded tissue sections. AD, Alzheimer's disease; CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD, sporadic CJD.

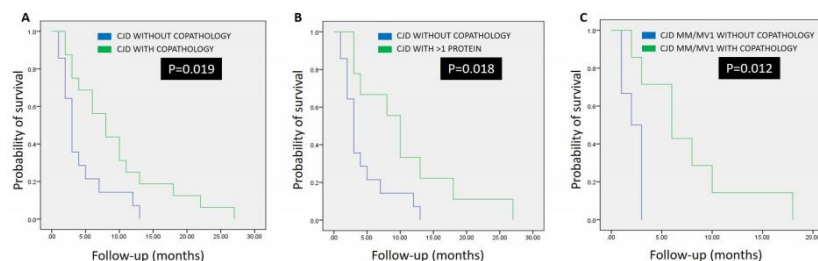


Figure 2 Kaplan-Meier overall survival curves of the series of 30 brains with sCJD. (A) Kaplan-Meier estimates of copathology in sCJD. (B) Kaplan-Meier estimates of the presence of more than one major neurodegenerative-associated protein in sCJD. (C) Kaplan-Meier estimates of copathology in MM/MV1 subtype of sCJD. CJD, Creutzfeldt-Jakob disease; sCJD, sporadic CJD.

Miguelez-Rodriguez A, et al. J Clin Pathol 2017;0:1–5. doi:10.1136/jclinpath-2017-204794

