

TEMA 8



NEUROPATHOLOGÍA DEL NERVIO PERIFÉRICO

DRA. AURORA ASTUDILLO GLEZ. MD PHD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

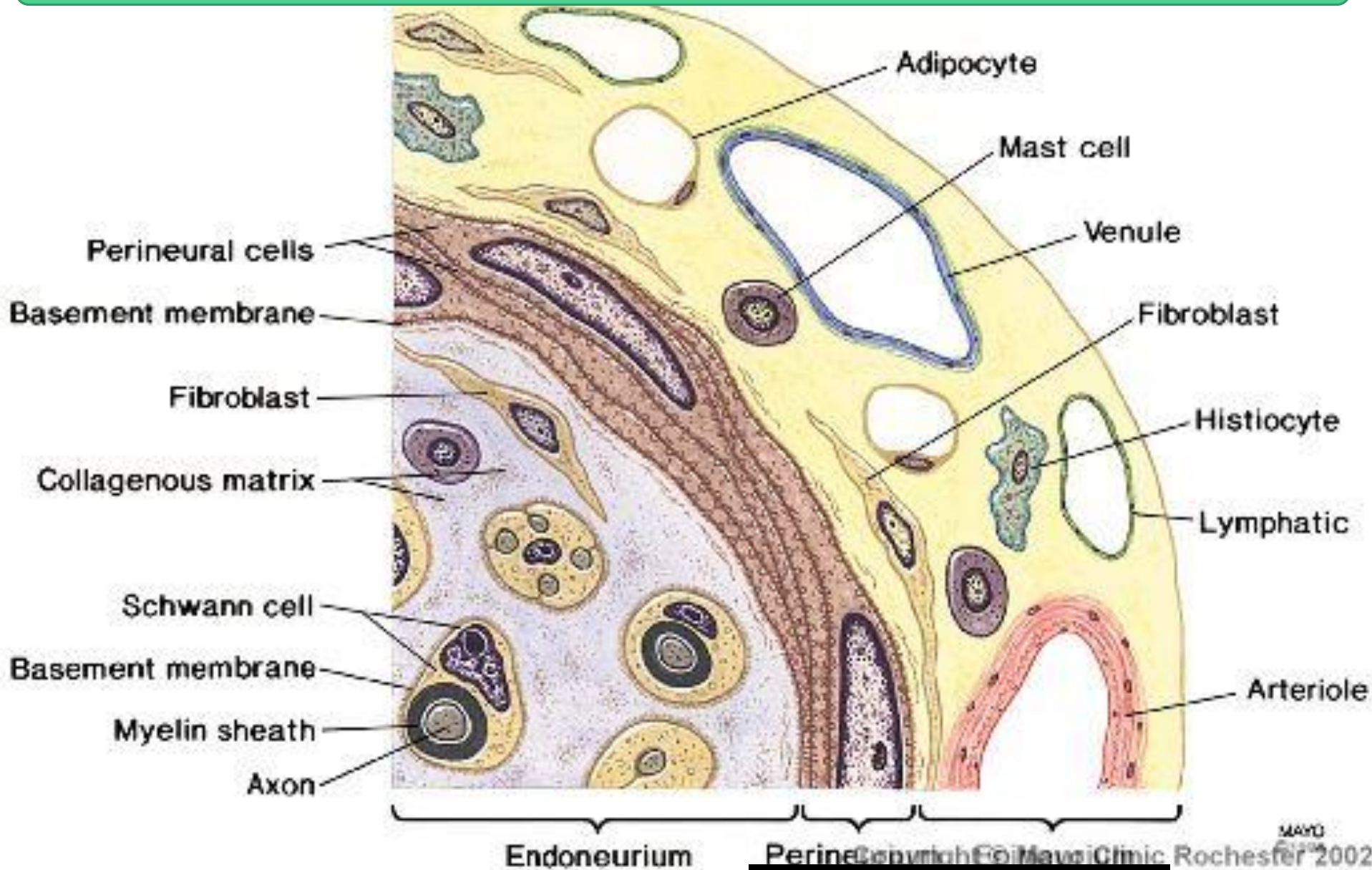
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

PATOLOGÍA DEL NERVI PERIFÉRICO. DESMIELINIZACIÓN Y DEGENERACIÓN AXONAL. DIAGNÓSTICO DE LAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS.

ESTRUCTURA NORMAL DEL NERVI

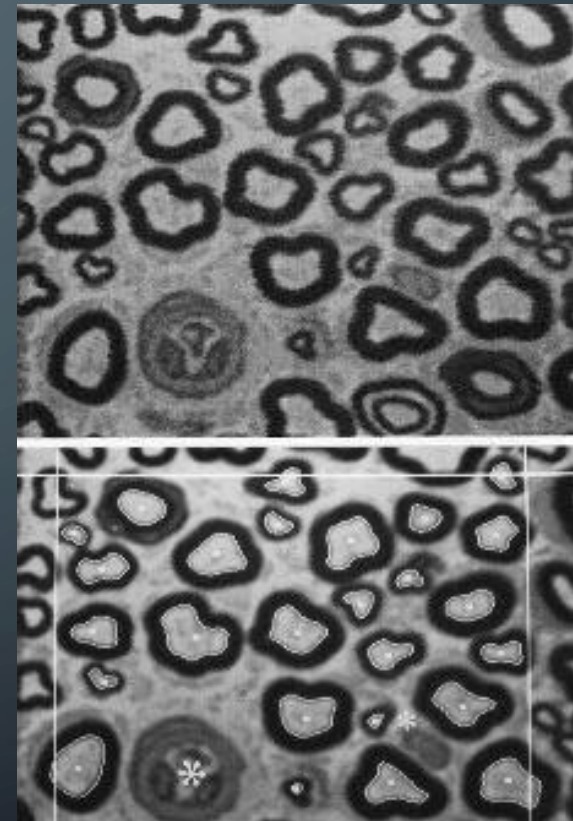
- **Unidad motora:**
 - motoneurona inferior
 - axón de dicha neurona
 - fibras musculares que inerva
- El número de fibras musculares de cada unidad motora varía; en los músculos oculares es de (1/10) y en los de la pantorrilla (1/2000).
- **Fibra nerviosa:** componente estructural del nervio periférico formado por el axón con sus células de Schwann y su mielina

NEUROPATHOLOGÍA DEL NERVO

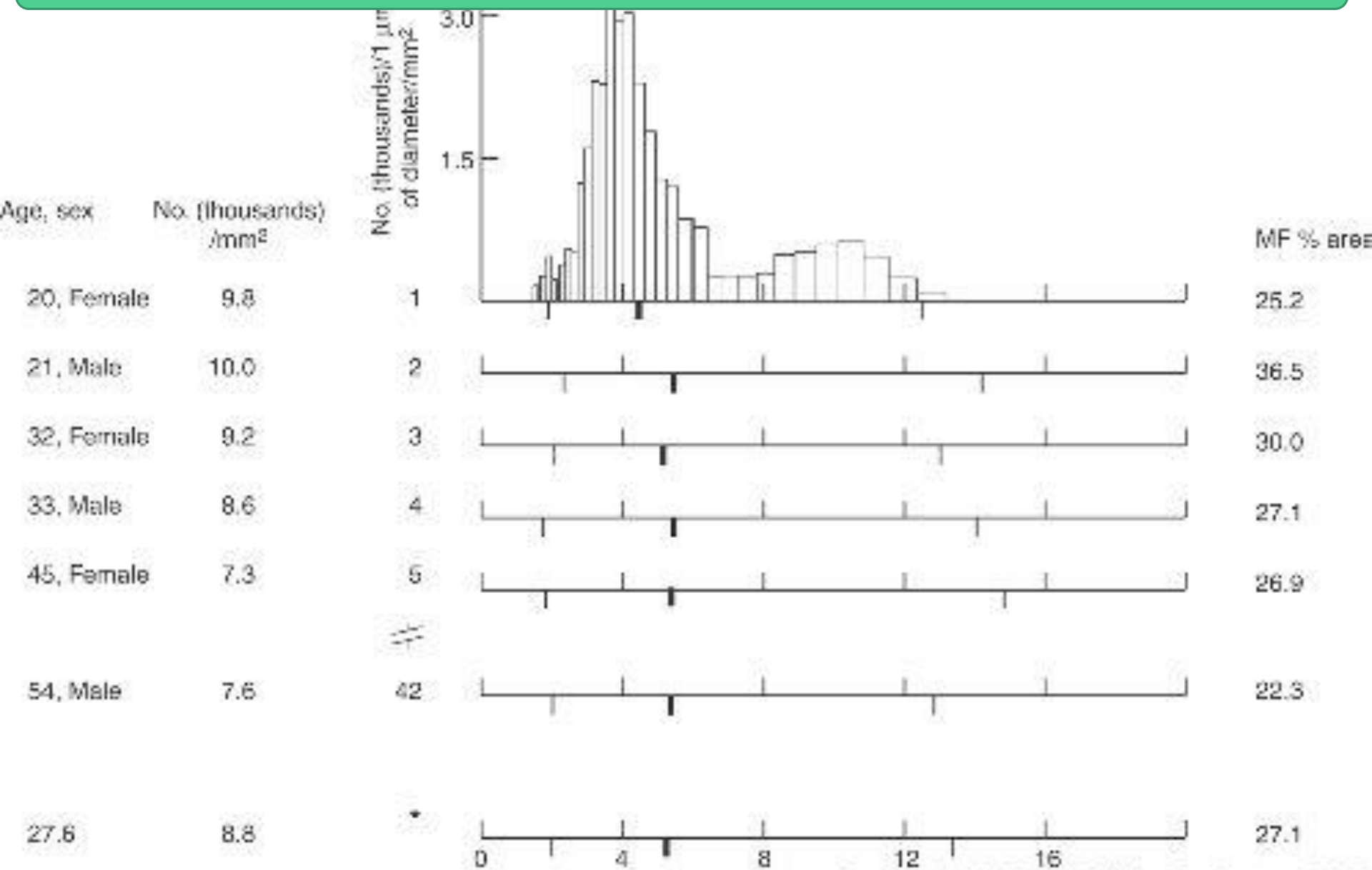


CARACTERÍSTICAS DEL NERVIIO NORMAL

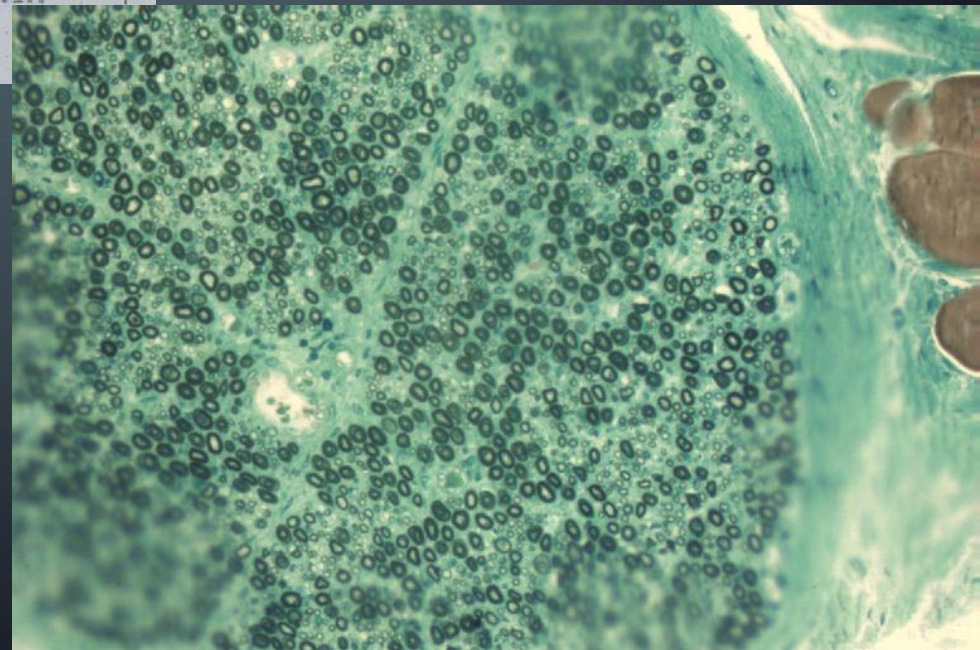
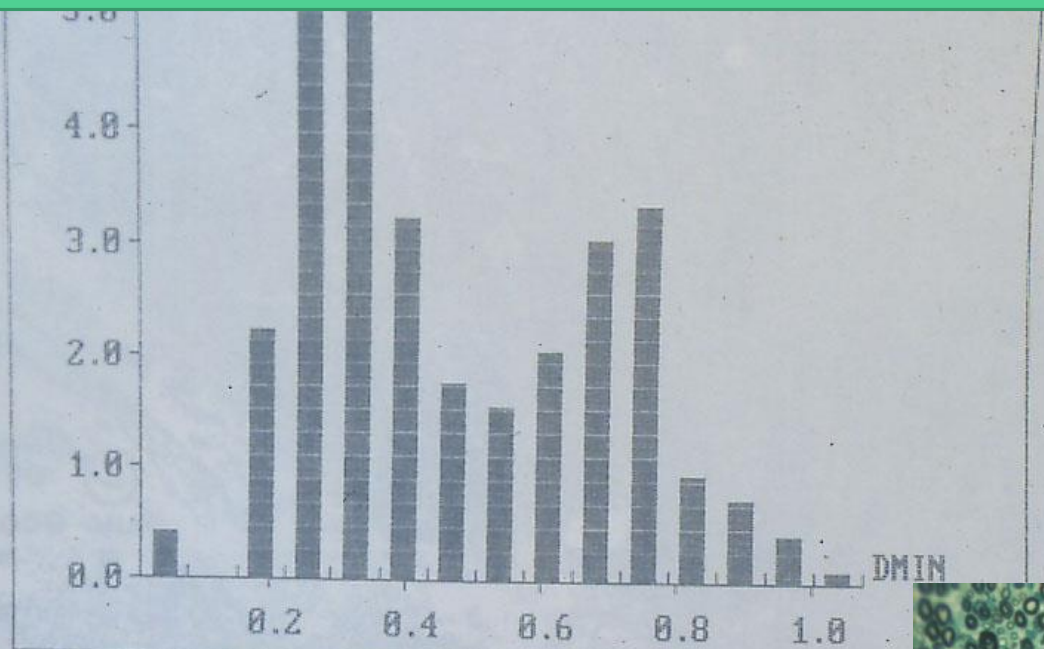
- Fibras mielínicas: axones de 2 a 16 μ . Segmentos internodales y nodos de Ranvier. Una célula de Schwann por axon.
- Fibras amielínicas: axones de 0,2 a 3 μ , en grupos de 5 a 20 envainados por una sola célula de Schwann
- Células de Schwann: rodeadas de membrana basal



NEUROPATOLOGÍA DEL NERVI



NEUROPATOLOGÍA DEL NERVI



QUÉ CÉLULAS ESTÁN IMPLICADAS EN LA PATOLOGÍA DEL NERVI PERIFÉRICO

- Neuronas (axones)
- Células de Schwann
- Fibroblastos endo, epi y perineurales
- Células del sistema mononuclear fagocítico

PATRONES BÁSICOS DE DAÑO

- Degeneración axonal
- Desmielinización
- Evolución de estos patrones
 - remielinización
 - regeneración axonal
 - reinervación

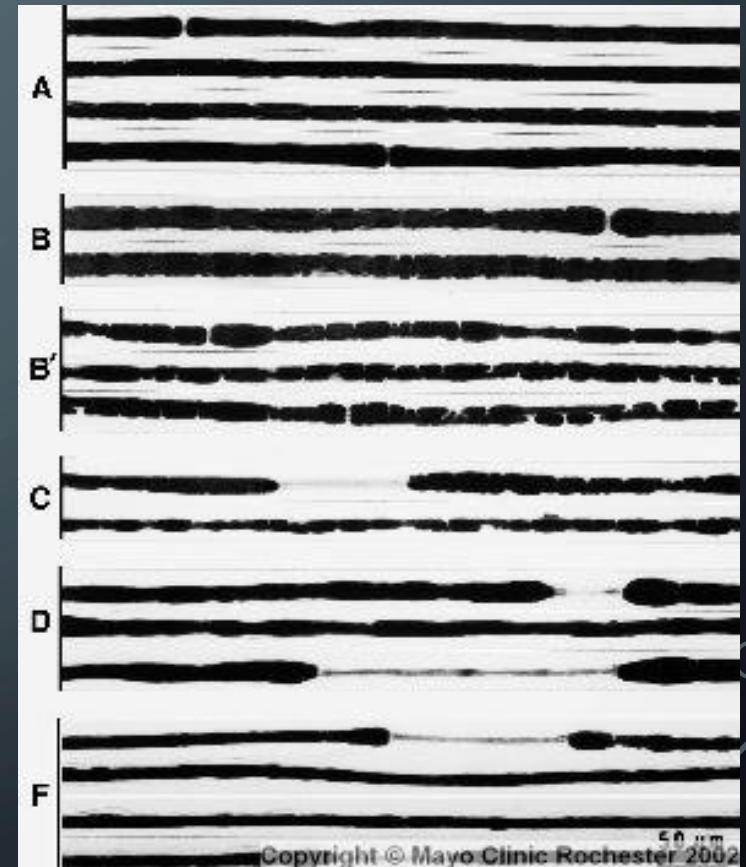
CÓMO ESTUDIAR UNA NEUROPATÍA

- Información clínica y exploración
- Potenciales evocados
- Electroneuromiografía
- Estudio genético
- Biopsia de nervio sural

DESMIELINIZACION SEGMENTARIA



DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA



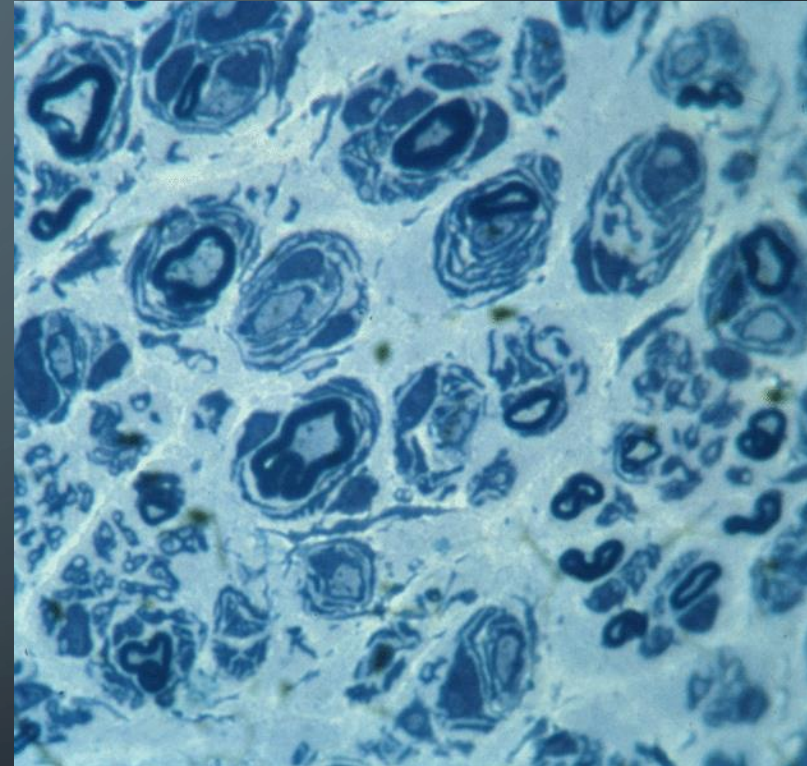
DESMIELINIZACIÓN SEGMENTARIA

- Causas:
disfunción de la célula de Schwann
lesión en la vaina de mielina
- La mielina es inicialmente fagocitada por la célula de Schwann, y posteriormente por macrófagos.
- La mielina se puede regenerar por otra célula de Shwann, pero dando lugar a internodos más cortos y vainas de mielina más finas.
- Episodios repetidos de desmielinización y remielinización producen proliferaciones de células de Shwann concéntricas “en bulbo de cebolla”.
- Con el tiempo, la mayor parte de las neuropatías desmielinizantes crónicas se asocian a lesión axonal

REMIELINIZACIÓN CRÓNICA

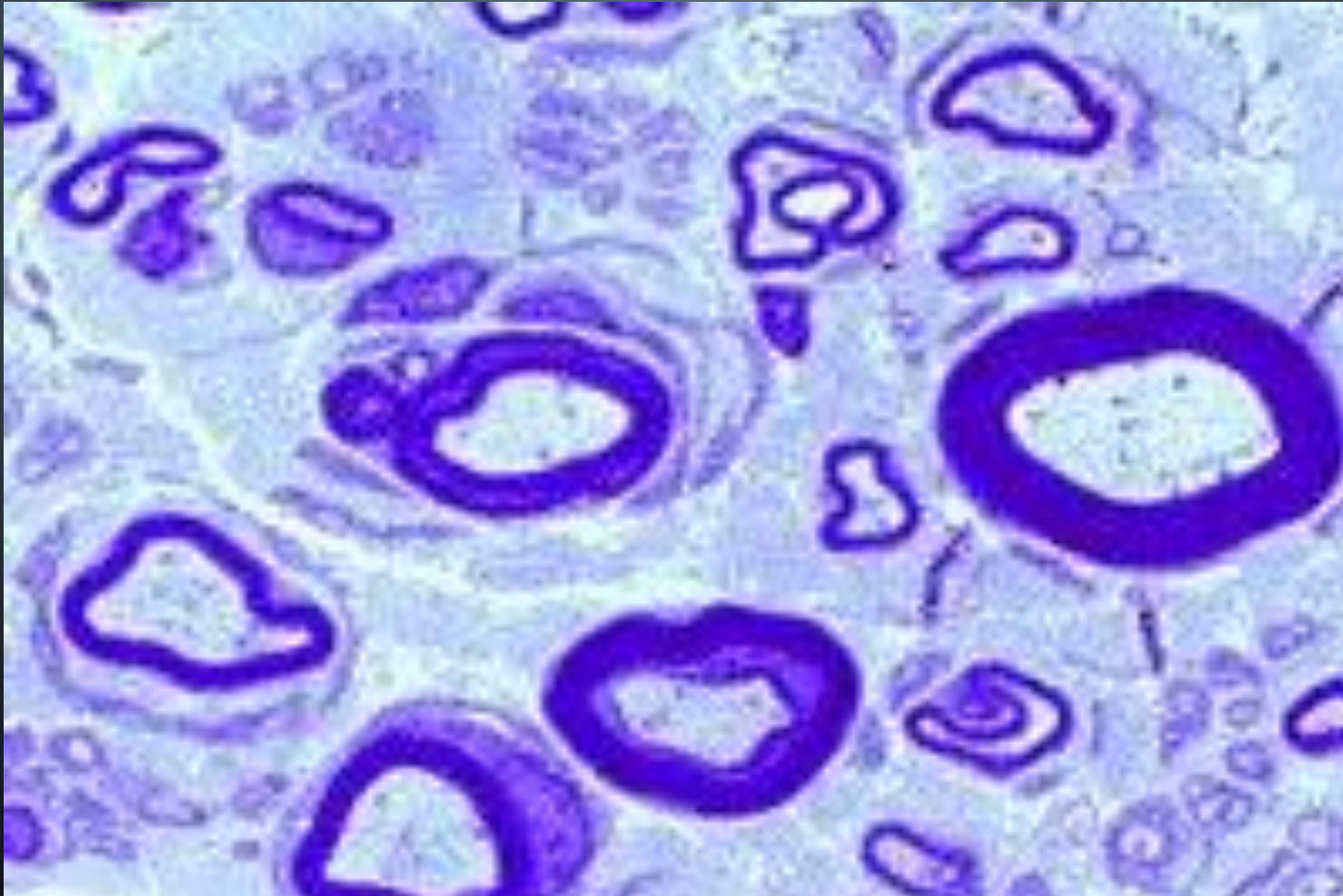


“Bulbo de cebolla” al ME

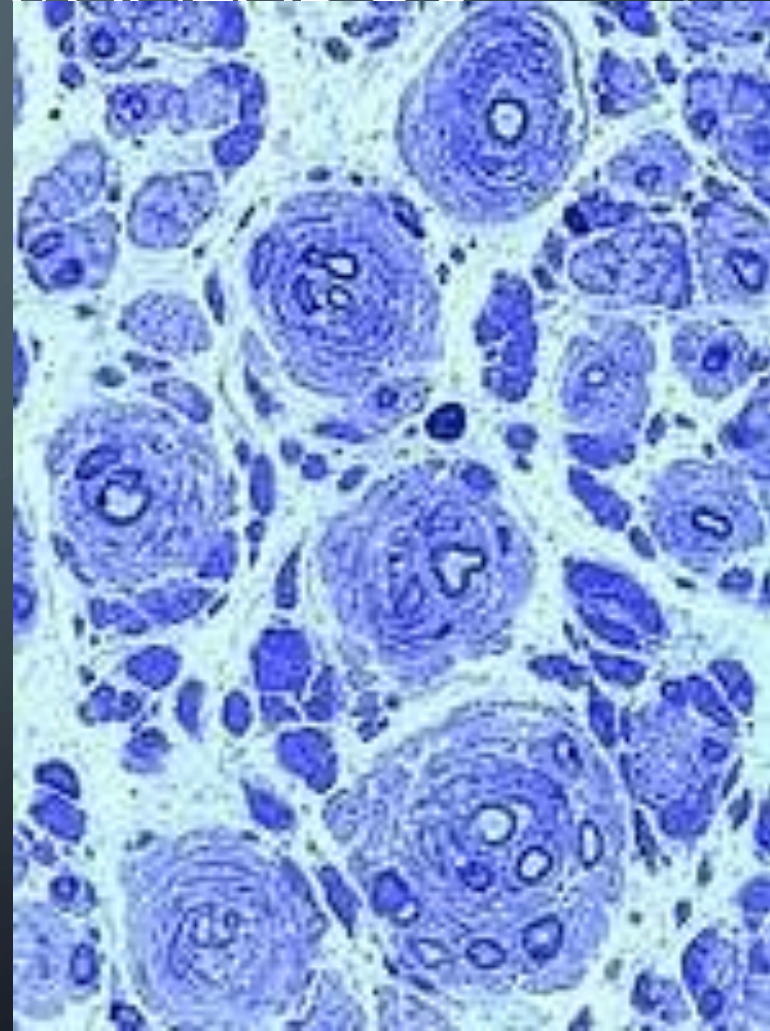
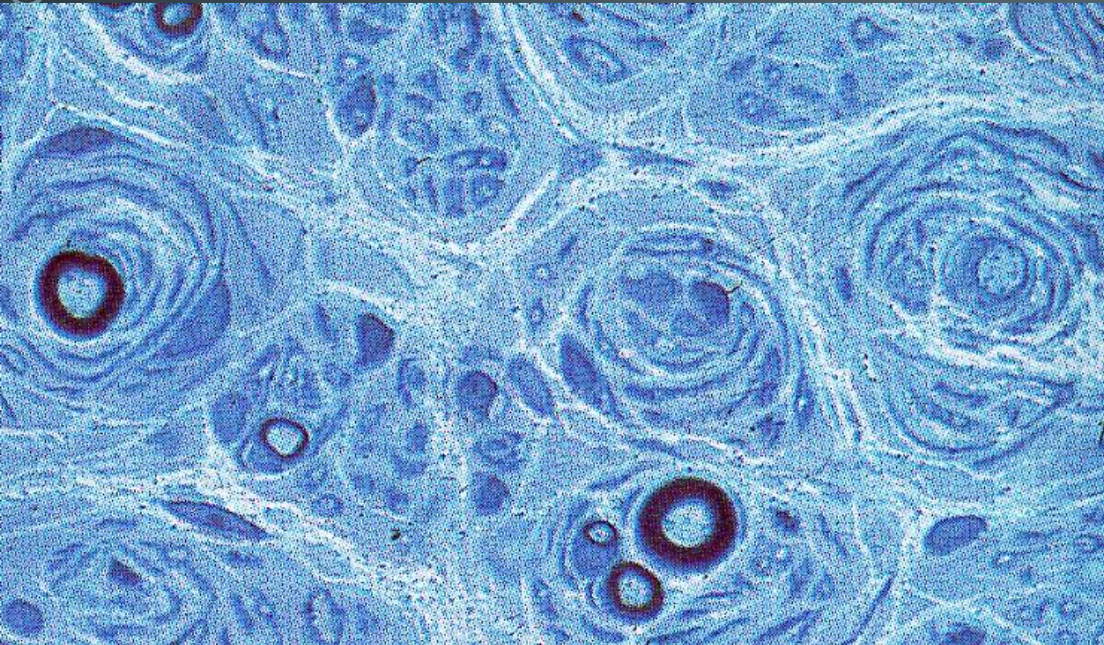


Corte semifino al MO

“BULBOS DE CEBOLLA” PRECOCES

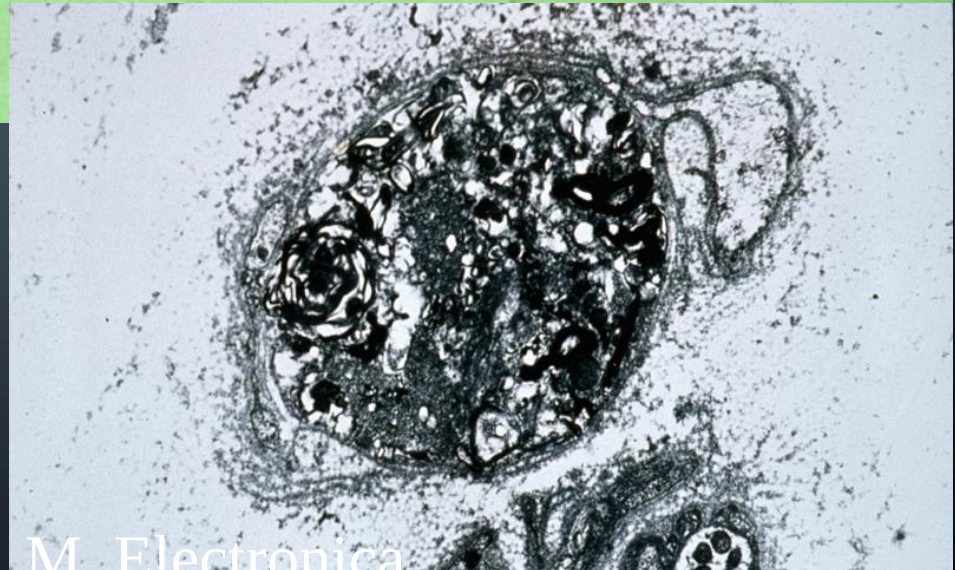


“BULBOS DE CEBOLLA” AVANZADOS

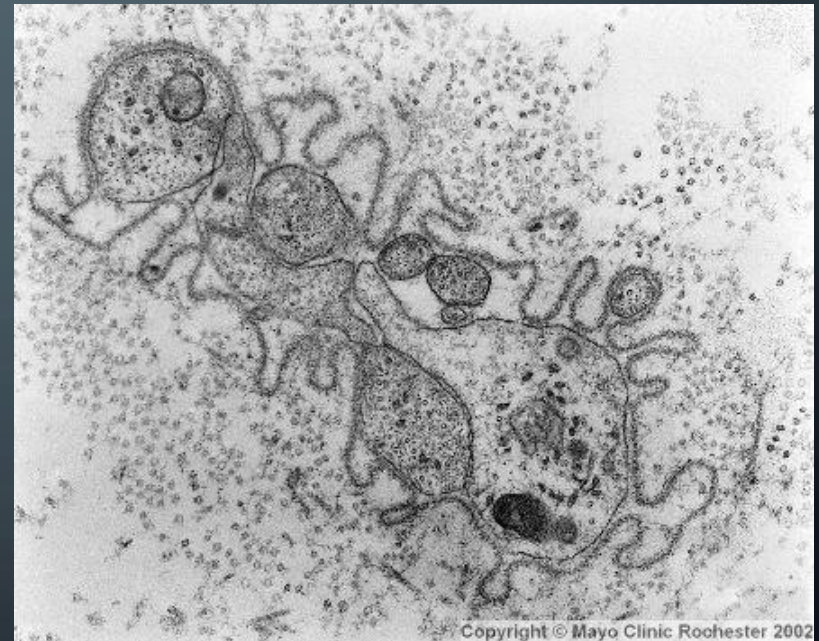
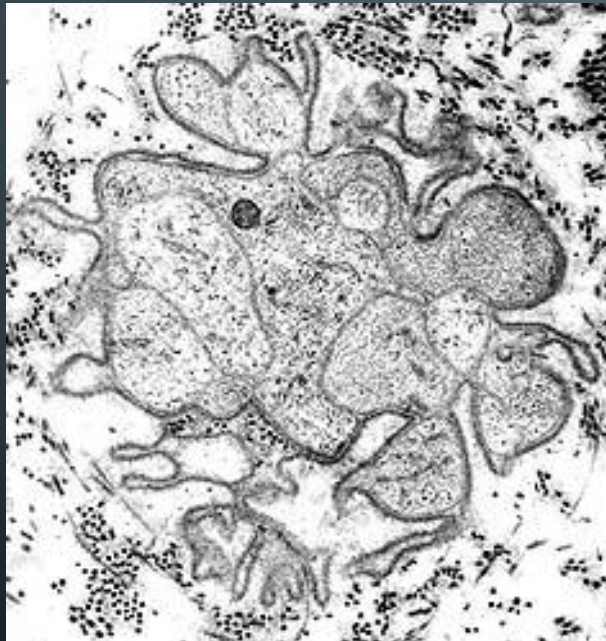


DEGENERACION AXONAL

Fibras separadas teñidas con osmio



DEGENERACIÓN AXONAL: VAINAS DE BUNGNER



Diámetro mayor de 3 micras. Por pérdida de axón mielínico
membrana basal irregular

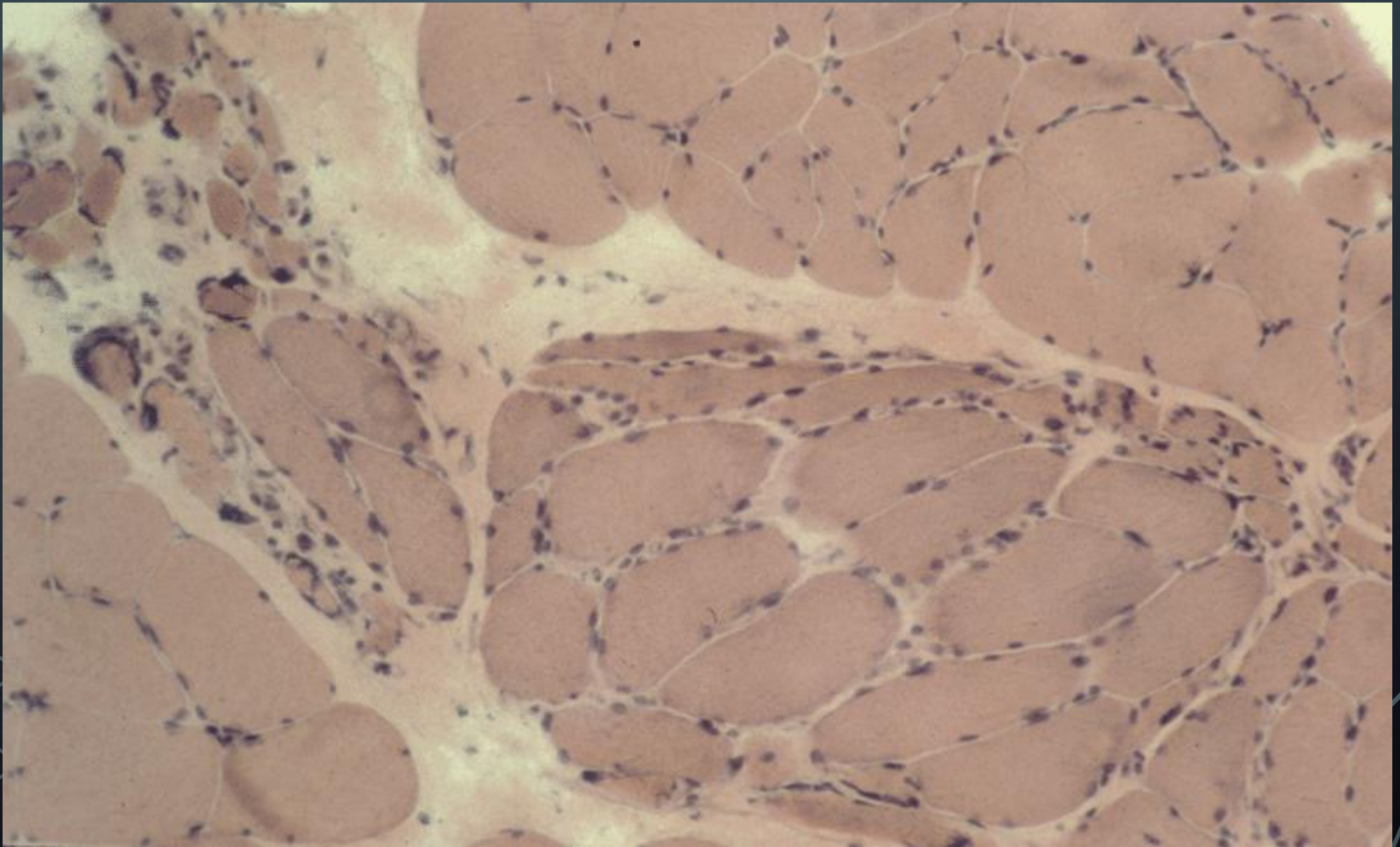
DEGENERACIÓN AXONAL

- Destrucción primaria del axon, con desintegración secundaria de su vaina de mielina.

La lesión axonal puede ser focal: traumatismo, isquemia; o a una lesión más extensa del axón (axonopatía) o de la neurona (neuronopatía).

- La transección del nervio provoca la denominada **“degeneración walleriana” en el segmento distal**. Las células de Schwann catabolizan la mielina y fagocitan los restos del axón, formando los bulbos axonales

PATRÓN NEUROPÁTICO: KLUGELBERG-WELANDER



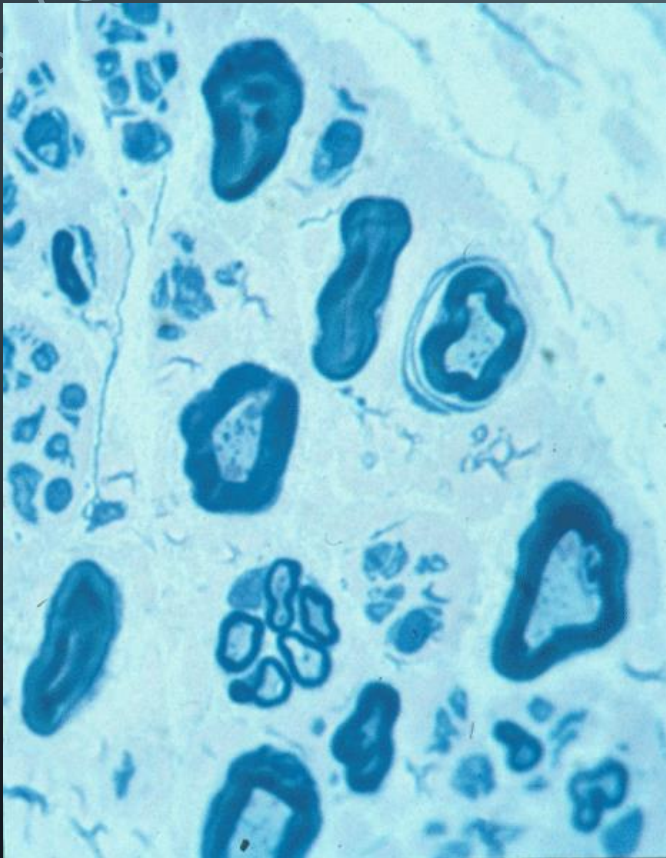
DEGENERACIÓN NERVIOSA Y REINERVIACIÓN

- Cuando se produce una degeneración axonal, las fibras musculares dentro de la unidad motora pierden su aferencia neural y sufren **atrofia por denervación**: permanecen viables pero pierden proteínas, toman **formas anguladas** y se hacen más pequeñas. También reorganizan el citoesqueleto adoptando formas “en diana”

REINERVACIÓN

- Los muñones proximales de los axones degenerados pueden desarrollar nuevos **conos de crecimiento** que utilizan como guía las células de Schwann que han quedado libres por la degeneración de los axones. **La presencia de agrupaciones estrechas de axones de vaina anormalmente fina indica regeneración axonal.** Es de ritmo lento.

REGENERACION AXONAL



Corte semifino teñido
con azul de Toluidina

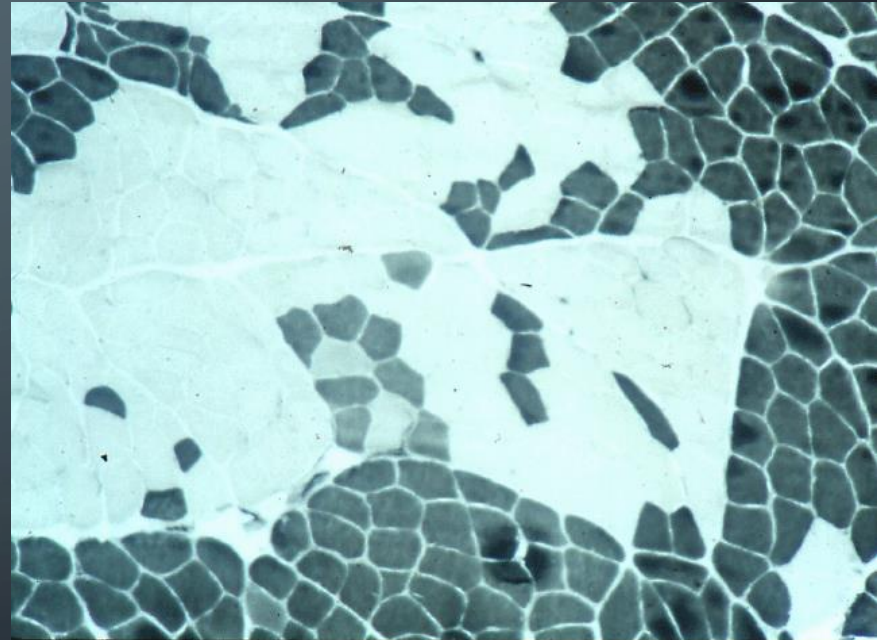
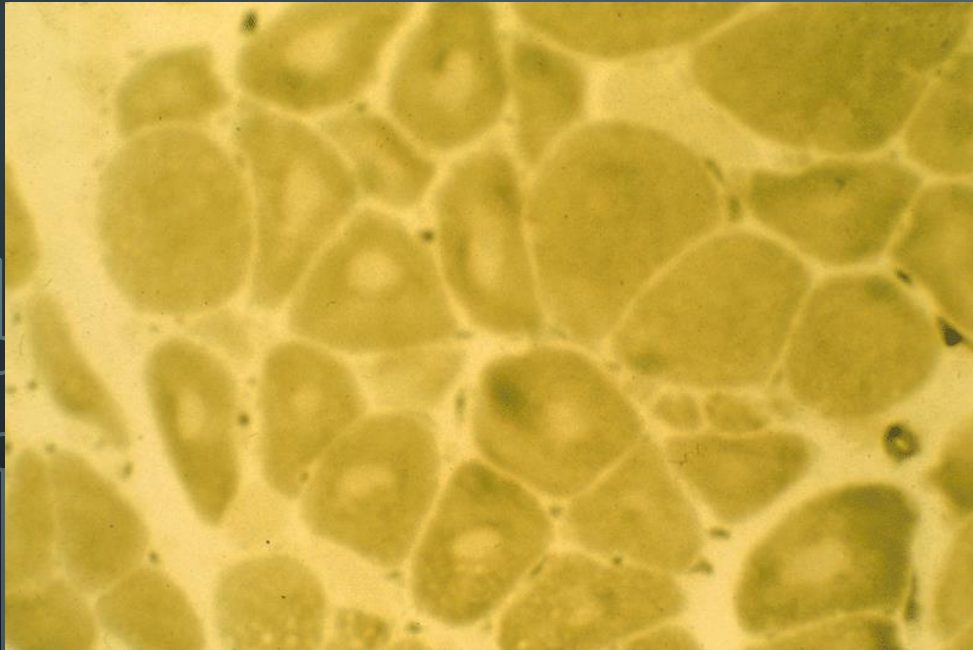


Corte ultrafino al ME

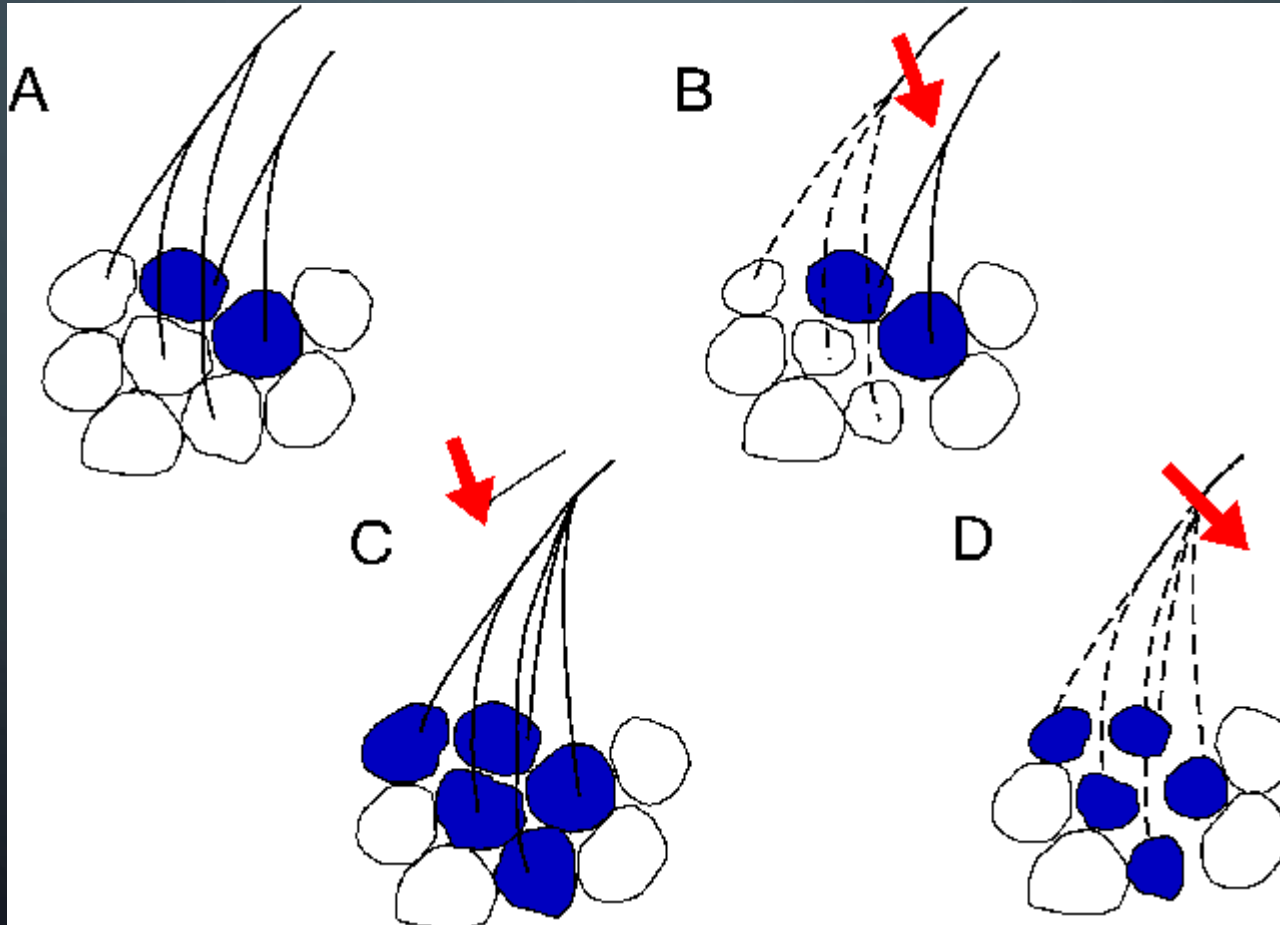
REAGRUPAMIENTO

- La **reinervación** de las fibras musculares atrofiadas por parte de axones supervivientes vecinos hace que el grupo de fibras musculares reinervadas adopte la diferenciación del tipo de fibra que las reinerva, con lo que se pierde el patrón de distribución de tipos de fibra “en mosaico” para producirse el **reagrupamiento de tipos**, señal de que ha habido denervación y reinervación.

REAGRUPAMIENTO DE TIPOS Y FIBRAS EN DIANA



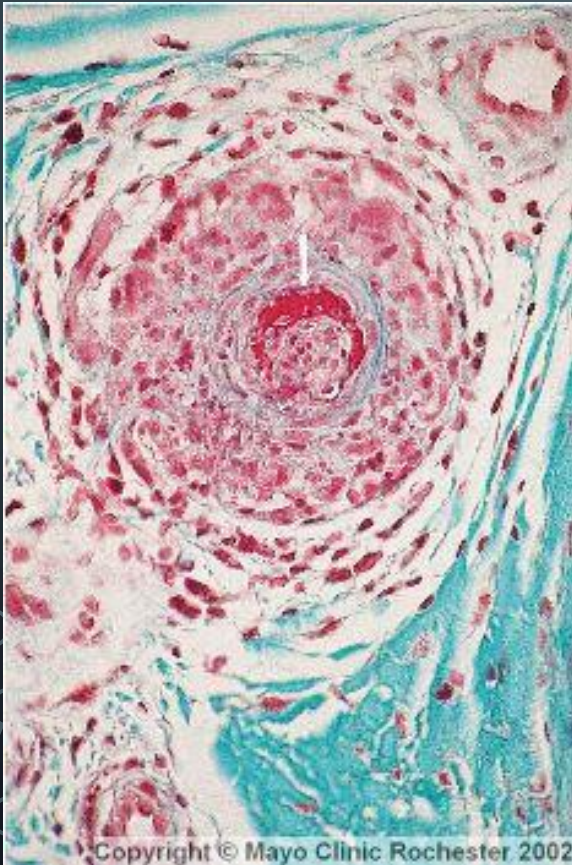
MECANISMO DEL REAGRUPAMIENTO DE TIPOS



ENFERMEDADES DEL NERVI PERIFÉRICO

- Inflamatoria
- Traumática
- Metabólica
- Tóxica
- Genética
- neoplásica

ENFERMEDADES SISTÉMICAS AUTOINMUNES. VASCULITIS



NEUROPATÍAS INFLAMATORIAS MEDIADAS POR MECANISMOS INMUNITARIOS

- Síndrome de Guillain- Barré
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Neuropatía anti glicoproteínas asociadas a la mielina (MAG)
- Neuropatía paraneoplásica

GUILLAIN-BARRÉ

- Debilidad inicial en pares distales de los miembros, que evoluciona a proximal (parálisis ascendente)
- Inflamación y desmielinización de los nervios periféricos y de las raíces espinales (radiculoneuropatía).
- Se afectan fundamentalmente las células de Schwann y la vaina de mielina (desmielinización segmentaria) pero puede haber daño axonal.
- El infiltrado es de linfocitos, plasmáticas y monocitos.
- La lesión precoz es un ataque de los monocitos a la vaina de mielina, que despegan y separan del axon, sobre todo en la zona próxima al nodo de Ranvier.

LESIÓN INICIAL DEL GUILIAN-BARRÉ

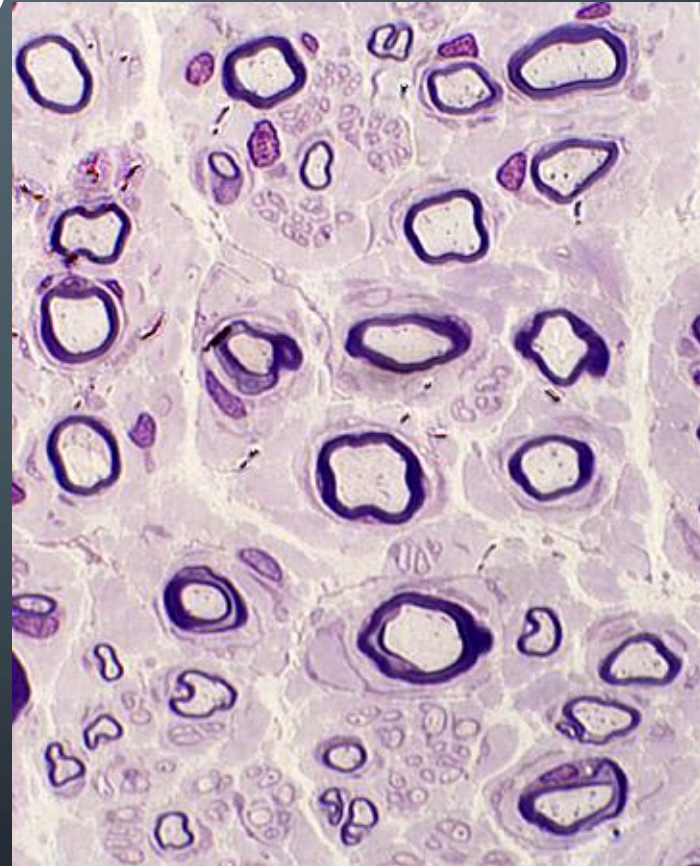
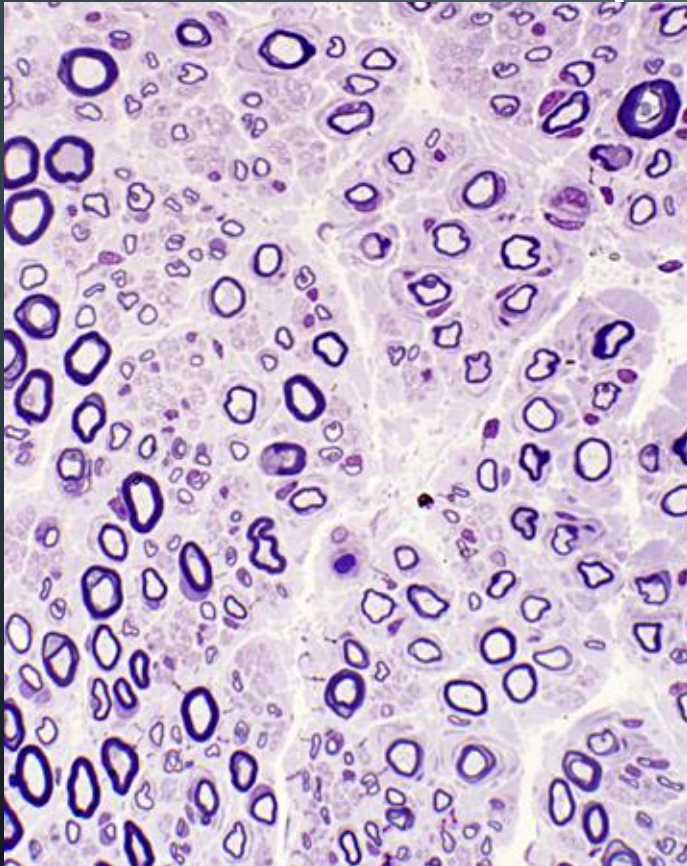
- Es fundamentalmente de monocitos-macrófagos que se interponen en la vaina de mielina, provocando focos de desmielinización segmentaria, a la que ocasionalmente se añade degeneración axonal.



POLIRADICULONEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

- Desmielinización segmentaria
- Pérdida de fibras mielínicas
- Remielinización con formación de “bulbos de cebolla”
- Necesidad de correlación con la clínica para el diagnóstico.

NEUROPATÍA INMUNE CRÓNICA HEREDITARIA (CIH)



Desmielinización de distribución por zonas

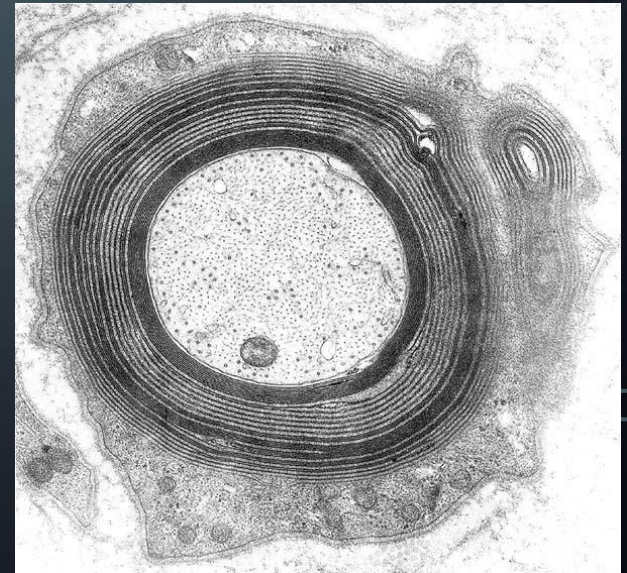
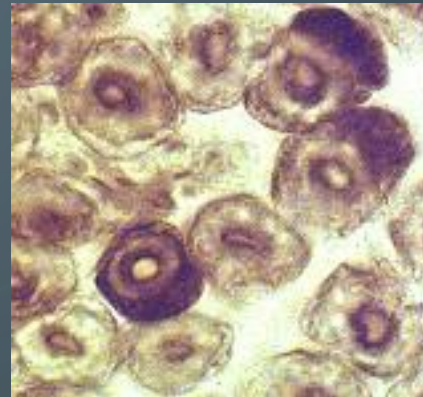
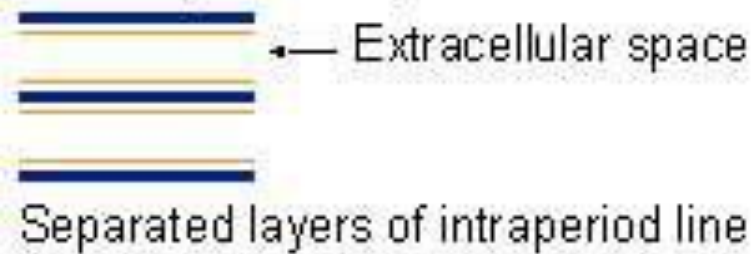
Remielinización

NEUROPATÍA CON IGM ANTI MAG

Normal myelin



Wide spaced myelin



El ataque inmune es humoral de IgM que se intercala como depósito en la mielina dando espacios mielínicos más amplios

NEUROPATÍA IGM ANTI MAG

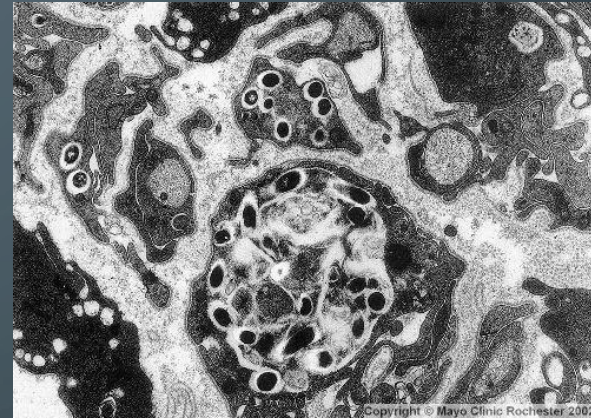
- Comienzo > 50 años
- Pérdida sensitiva distal 100%
- Pérdida de fuerza 70%
- Alteraciones de la marcha 50%
- Temblor 30%
- Curso lento
- Diagnóstico: ↑ IgM en suero > 30.000
- ↑ títulos anti MAG

POLINEUROPATÍA INFECCIOSA. AGENTES QUE CAUSAN LESIONES ESPECÍFICAS

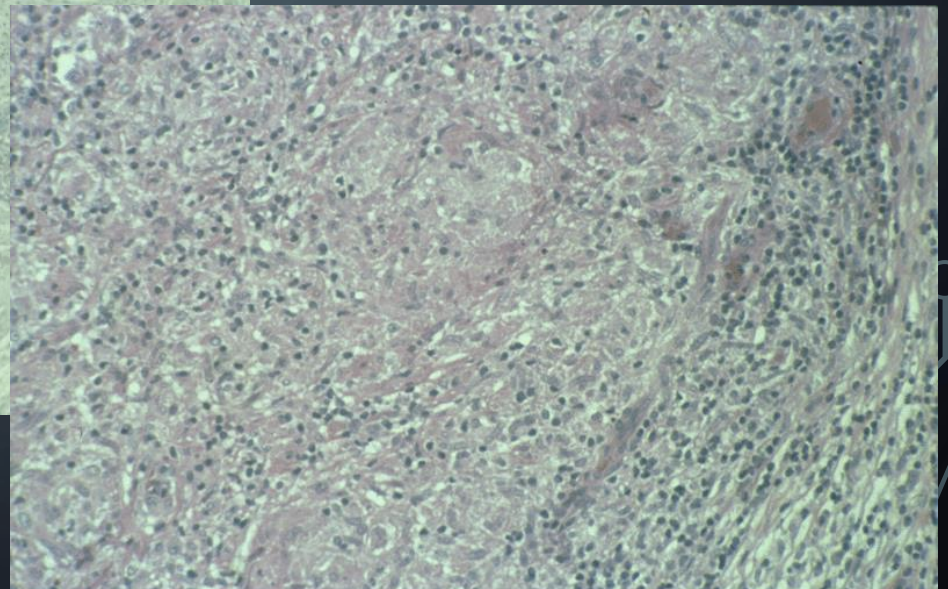
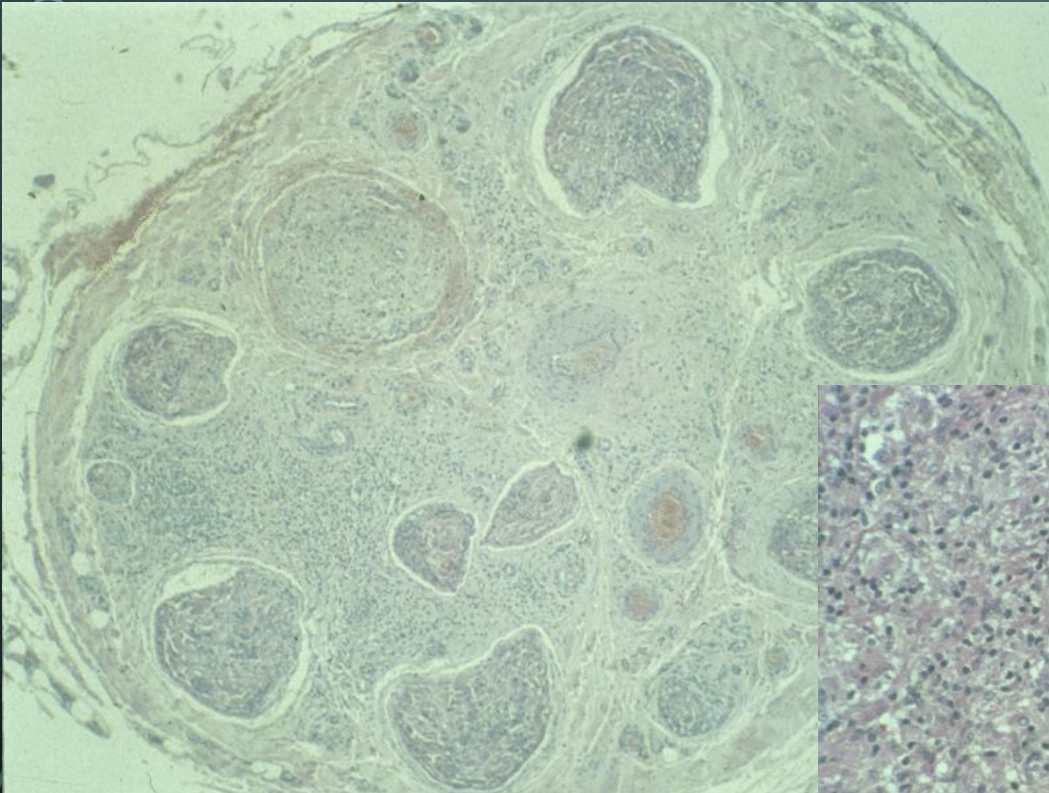
- Lepra
- Difteria
- Virus de la varicela-zóster

LEPRA

- Desmielinización segmentaria y pérdida axonal
- Células de Schwann invadidas por *Mycobacterium leprae*
- En la evolución, fibrosis endoneural y engrosamiento perineural



LEPRA



NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

- La mayoría son **motoras y sensitivas** (NMSH).
- En otras, los síntomas son sensitivos y neurovegetativos: se denominan neuropatías **sensitivas y autonómicas** hereditarias (NSAH)
- Hay formas raras con depósito de transtiretina: son las **amiloidosis neurales**

NEUROPATÍA SENSITIVA Y MOTORA HEREDITARIA (NMSH1, CMT1)

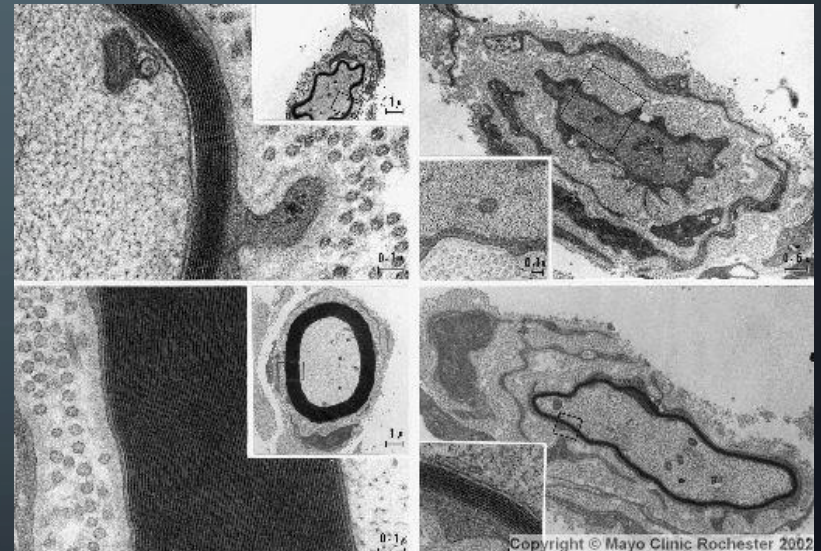
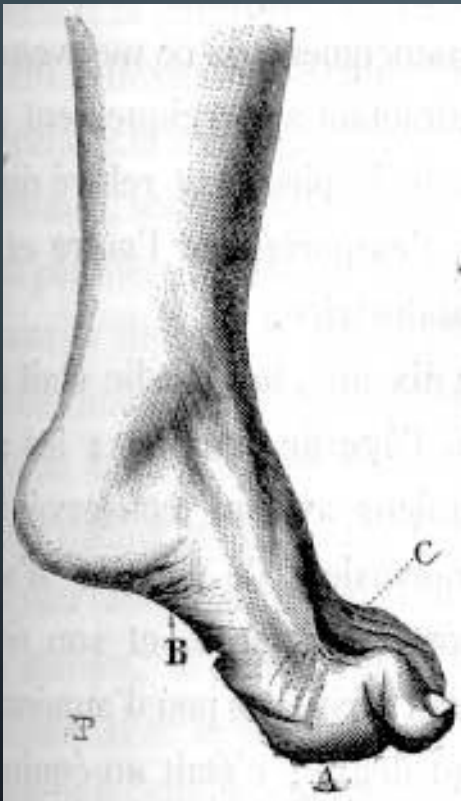
- La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth en su forma hipertrófica (NMSH1) se inicia en la niñez o al principio de la vida adulta.
- Se caracteriza por atrofia muscular peronea
- Genéticamente es heterogénea.
 - IA:** Base genética más frecuente: duplicación de una gran región del cromosoma 17p 11.2-p12 que afecta al gen de la proteína 22 de la mielina periférica (PMP22).
 - IB:** Se afecta el cromosoma 1 en la zona que incluye el gen de la proteína mielínica cero (MPZ).
 - IC:** Se ha descrito en otras familias un locus en el cromosoma X, con mutaciones en el gen de la conexina

32

NEUROPATÍAS SENSITIVAS Y AUTONÓMICAS HEREDITARIAS

Enfermedad	Hallazgos
NSAH I autosómica dominante	Sensitiva, de adultos jóvenes. Degeneración axonal de fibras mielínicas
NSAH II autosómica recesiva	Sensitiva, infantil. Degeneración axonal de fibras mielínicas
NSAH III síndrome de Riley-Day	Neuropatía autonómica de la infancia. Degeneración axonal. Pérdida de células de los ganglios sensitivos y autonómicas

MORFOLOGÍA Y PATOLOGÍA DE LA NMSH1



Las formas 1 son desmielinizantes

MORFOLOGÍA DE LA NMSH I

- Es desmielinizante. La biopsia muestra las consecuencias de la desmielinización y remielinización repetidas, con múltiples lesiones “en bulbo de cebolla” más en nervios distales que en proximales.
- Las capas redundantes de células de Schwann de los bulbos de cebolla provocan hipertrofia palpable de los nervios: “neuropatía hipertrófica”
- Se afectan también los cordones posteriores de la médula espinal.
- No se conoce bien la relación entre las características moleculares y las anatomopatológicas.



NMSH II

- Aparece en edad más avanzada que la I, con síntomas y signos similares.
- La morfología de las lesiones es diferente a la de la I, predominando la pérdida de axones mielínicos. Además es infrecuente la desmielinización segmentaria de los internodos

ENFERMEDAD DE DEJERINE SOTTAS (NMSH III)

- Se inicia en la infancia
- Al contrario de los tipos I y II que afectan a extremidades, ésta afecta a tronco y miembros.
- El tamaño de los fascículos está aumentado.
- Se ve desmielinización y bulbos de cebolla predominando en nervios distales

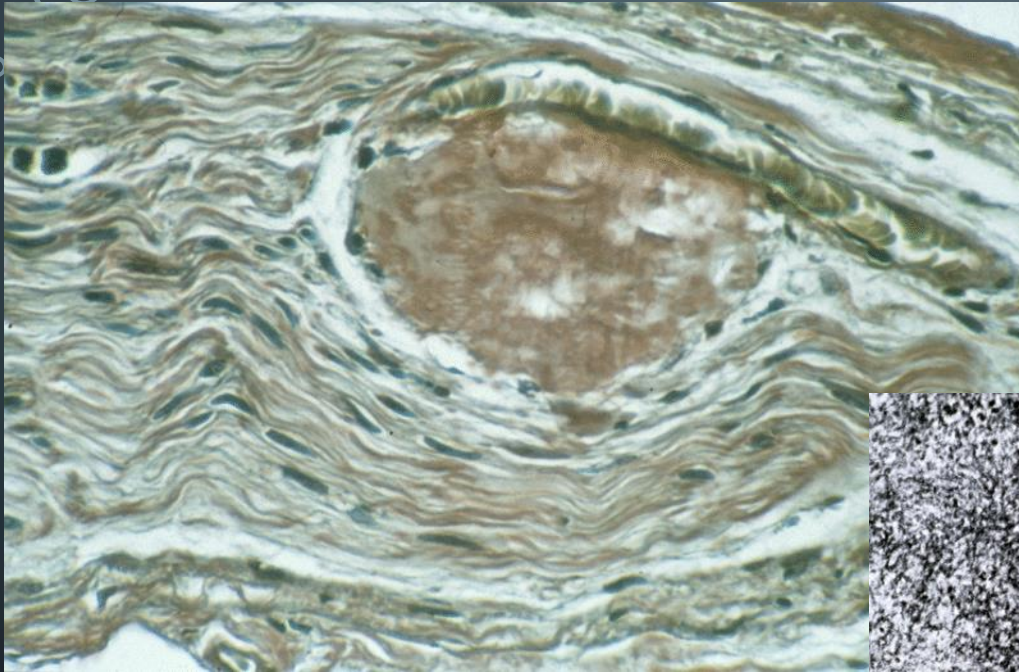
NEUROPATÍAS METABÓLICAS HEREDITARIAS

- Adrenoleucodistrofia
- Polineuropatía amiloidea familiar
- Porfiria
 - aguda intermitente
 - coproporfiria
 - porfiria variegata
- Enfermedad de Refsum

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS DE CAUSA METABÓLICA CONOCIDA

Enfermedad	Defecto metabólico	Herencia	Clínica	Anatomía patológica
Adrenoleucodistrofia	Enzima de transporte de peroxisomas; gen ALD	Ligada al X; el 4% de las portadoras están sintomáticas	Neuropatía mixta sensitivo-motora, insuficiencia suprarrenal, paraplejia espástica	Degeneración axonal y desmielinización segmentaria; inclusiones lineales en las células de Schwann al M.E.
Polineuropatías amiloideas familiares	Mutaciones puntuales de la transtiretina	Autosómica dominante	Disfunción sensitiva y autonómica. Edad de comienzo relacionada con localización de la mutación	Degeneración axonal. Depósitos amiloideos en paredes vasculares y tejido conjuntivo
Porfiria	Déficit agudo intermitente de porfobilinógeno desaminasa	Autosómico dominante	Episodios agudos de disfunción neurológica, trastornos psiquiátricos, dolor abdominal, convulsiones, etc.	Degeneración axonal aguda y crónica
Enfermedad de Refsum	Fitanoil CoA α -hidroxilasa de los lisosomas	Autosómica recesiva	Neuropatía mixta sensitivomotora con nervios palpables; ataxia, ceguera nocturna, ictiosis	Intensa formación de bulbos de cebolla

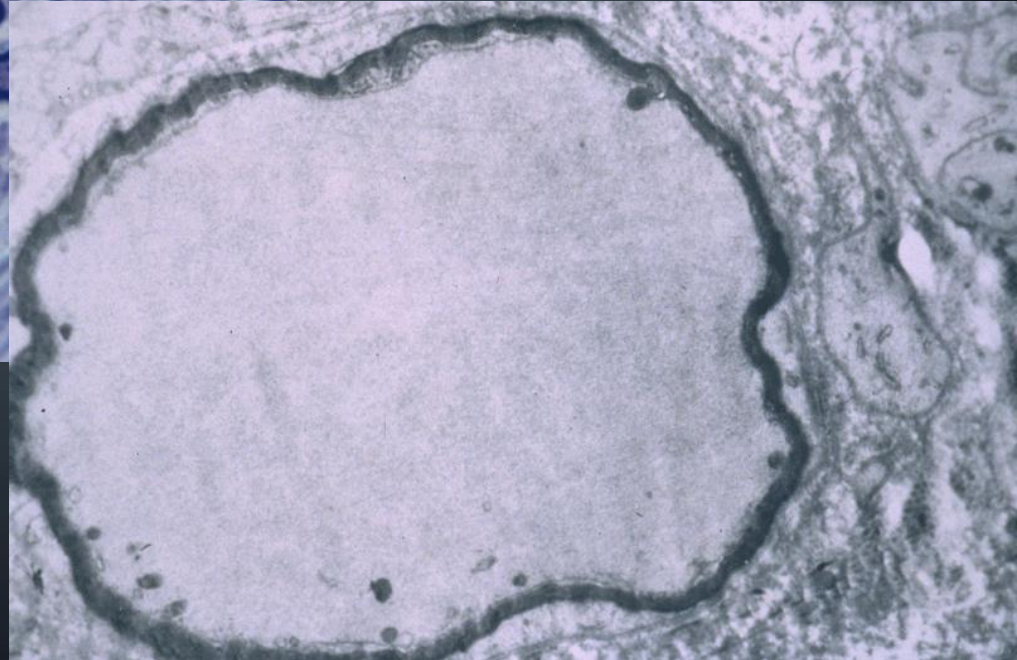
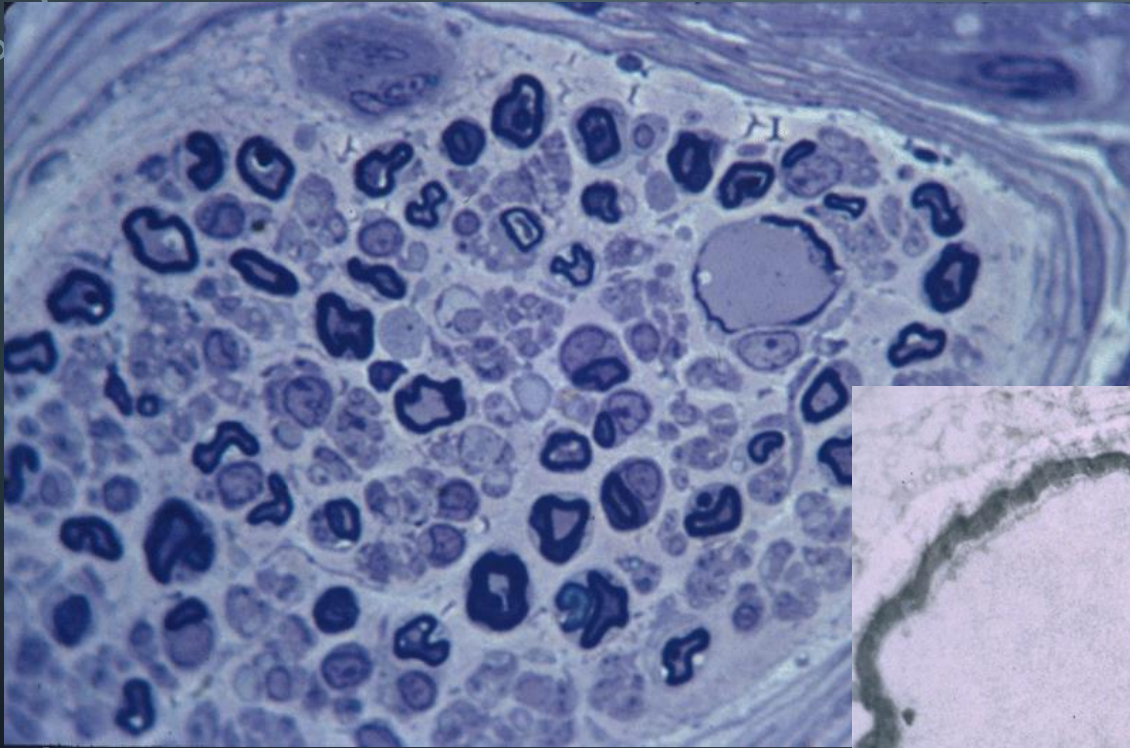
NEUROPATÍA AMILOIDEA



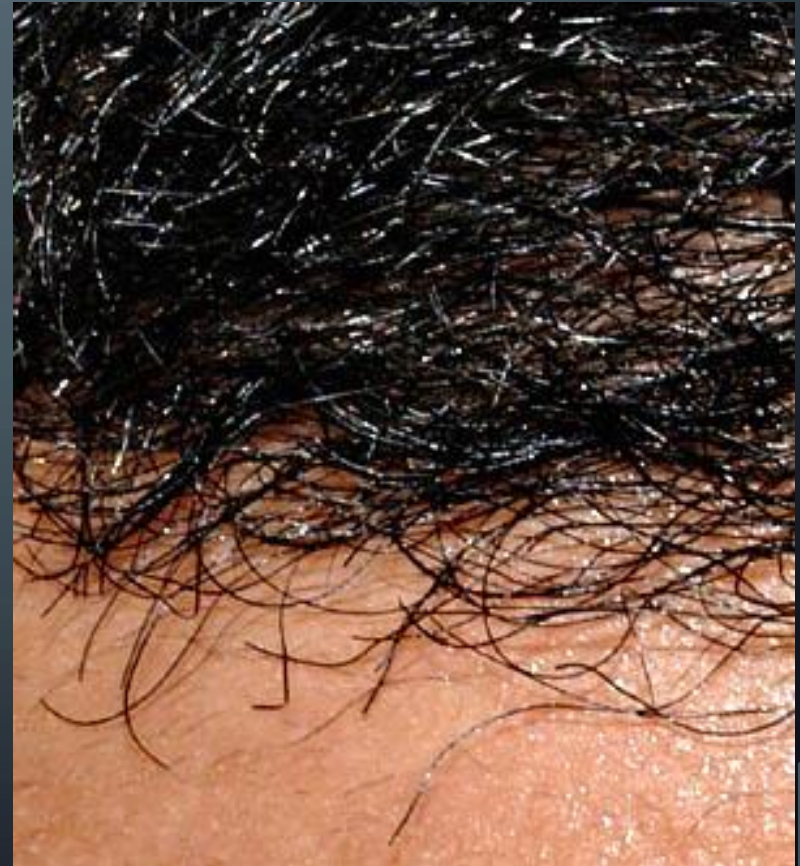
NEUROPATÍAS METABÓLICAS Y TÓXICAS ADQUIRIDAS

- Neuropatía de la diabetes del adulto
- Neuropatías periféricas metabólicas y nutricionales:
 - urémica
 - déficit de tiamina
 - déficit de cianocobalamina (B12)
 - déficit de piridoxina (B6)
 - déficit de α -tocoferol (vitamina E)
- Neuropatías asociadas a tumores malignos
- Neuropatías tóxicas por arsénio y plomo

NEUROPATÍA AXONAL GIGANTE



NEUROPATÍA AXONAL GIGANTE HEREDITARIA: PELO Y PESTAÑAS CON RIZO ANÓMALO.





ASIGNATURA DE NEUROPATOLOGÍA (UNIVERSIDAD DE OVIEDO)