

# TEMA 11



## 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

## 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

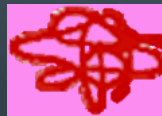


TAU 3R: ENF. DE PICK  
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB  
TAU R4: DLFT

### ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

### TDP43-PATÍAS



ELA



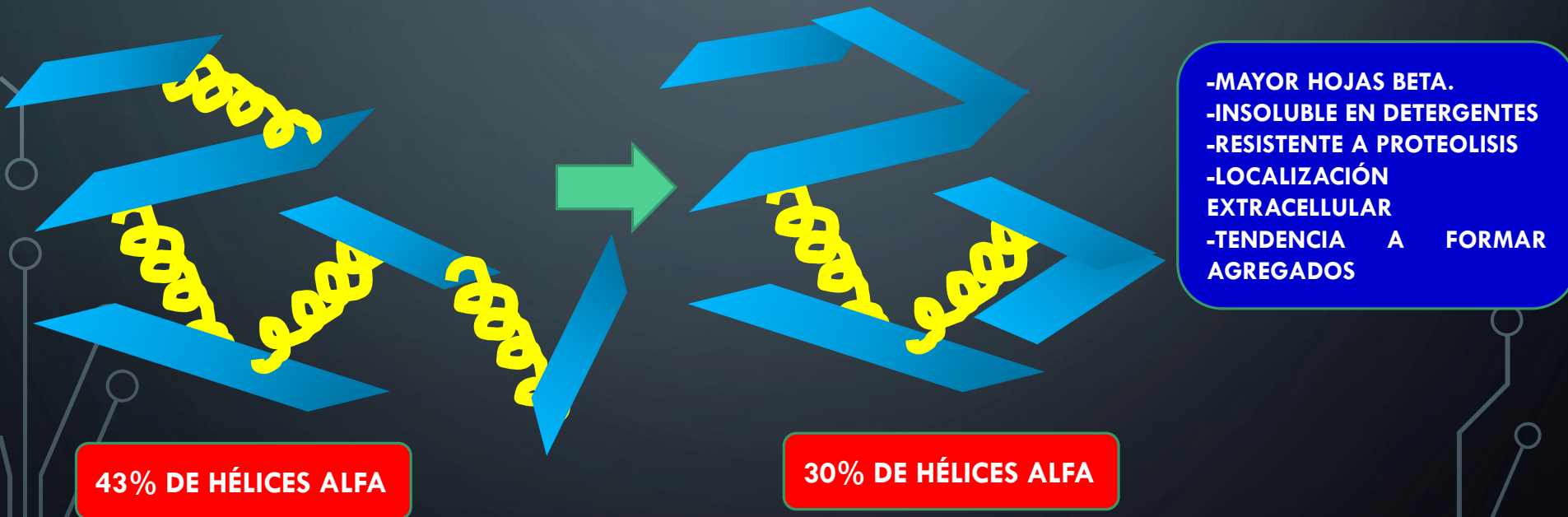
DLFT. PUEDE COMBINARSE  
CON LA ELA.

## ENFERMEDADES PRIÓNICAS: LA PROTEÍNA

**PRION:** Agente proteico trasmisor de la encefalopatía esponjiforme.

**PrP<sup>C</sup>** (celular) **or** **PrP<sup>sen</sup>** (sensible a proteinasas): Son los términos de la proteína en su forma natural.

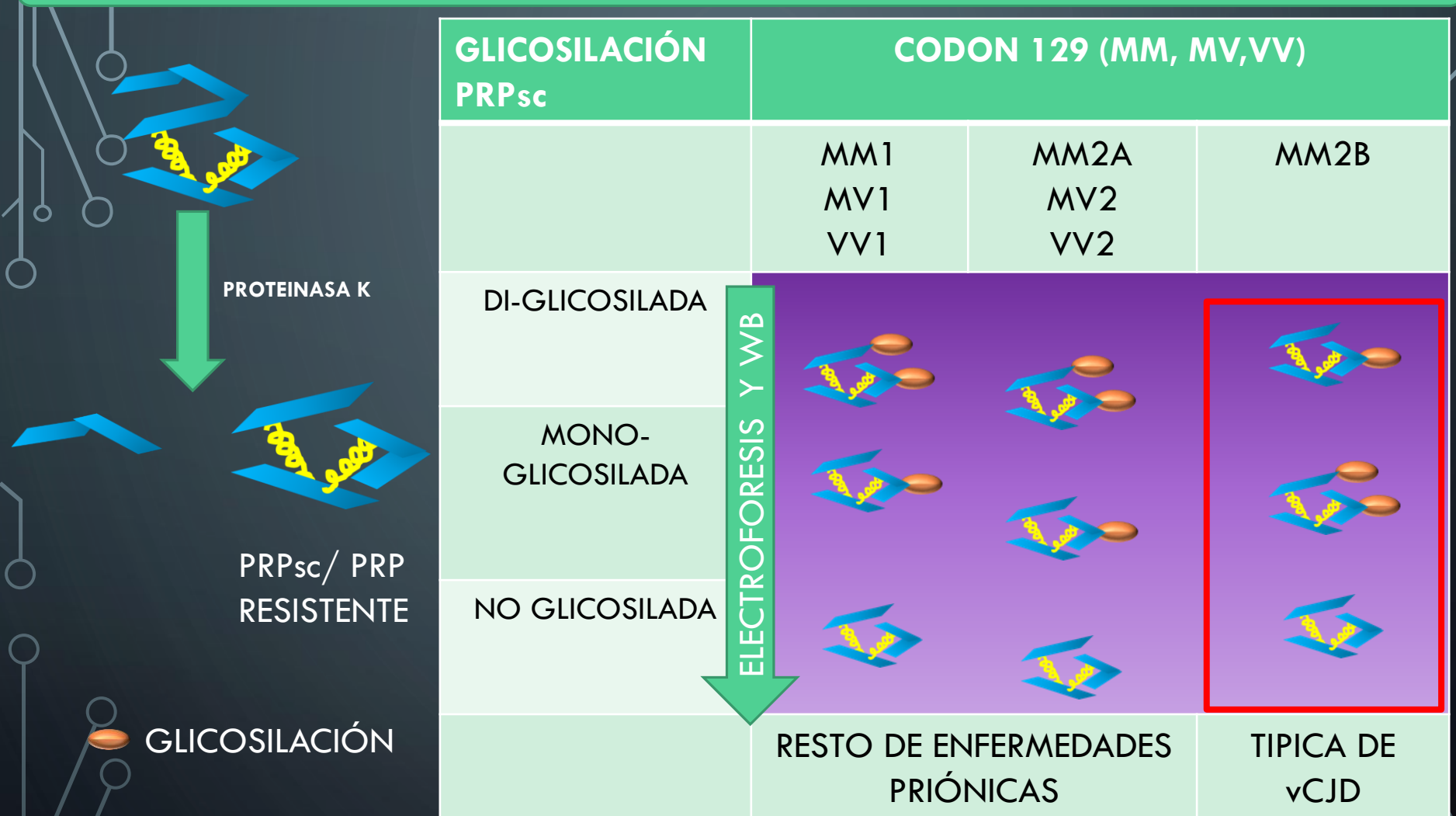
**PrP<sup>Sc</sup>** (scrapie) **PrP<sup>res</sup>** (proteínasa resistente) **or** **PrP<sup>CJD</sup>**: Es la forma priónica.



# ENFERMEDADES PRIÓNICAS: CLASIFICACIÓN

| TIPOS                                                               |                                                                            | ETIOLOGÍA                                                                                       | FENOTIPO                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB (CJD)</b>                        |                                                                            | 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 <b>HISTOTIPOS</b> . |
| 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...                                                                                                        |
| <b>INSOMNIO FAMILIAR FATAL (FFI). Frecuente en Álava y Treviño.</b> |                                                                            | Genética. Mutación D178N en el gen PRNP. Herencia AD con alta penetrancia.                      | Suele debutar con alteraciones del sueño. Desórdenes neuropsiquiátricos. Demencia al final.                                           |
| <b>SÍNDROME DE GSS. Muy raro</b>                                    |                                                                            | 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<sub>sc</sub> SEGÚN ESTOS DOS PARÁMETROS DA LUGAR A DIFERENTES FENOTIPOS CLÍNCOS Y A DIFERENTES HISTOTIPOS MORFOLÓGICOS**

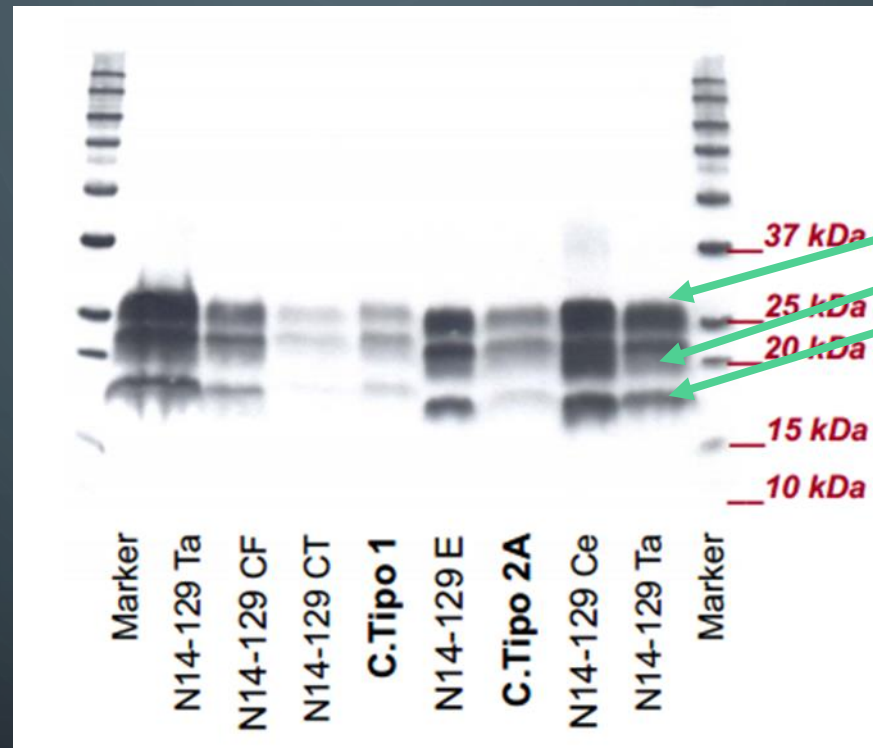
# ENFERMEDADES PRIÓNICAS: sCJD Y LAS VARIANTES DE PRP<sub>sc</sub>

WESTERN BLOT: ESTE ES UN CASO DE PRP<sub>sc</sub> TIPO VV2

PROTEINASA K

PRP<sub>sc</sub> / PRP  
RESISTENTE

GLICOSILACIÓN



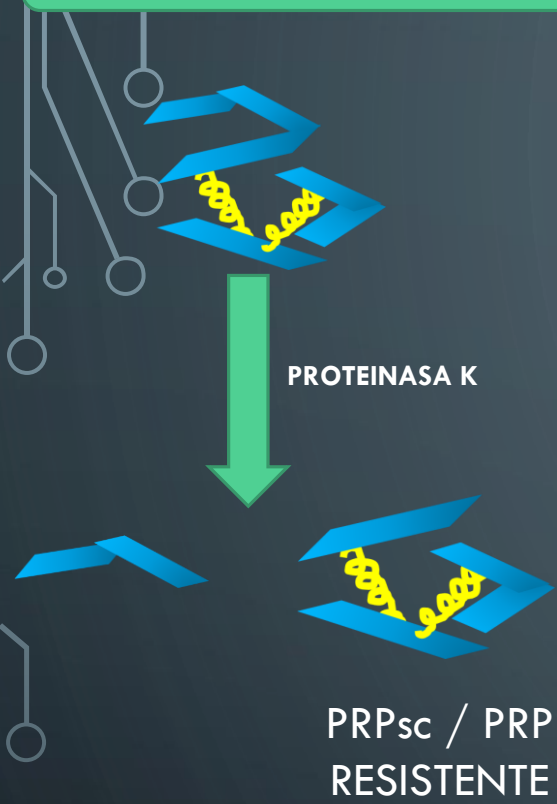
DIGLICOSILADA

MONOGLICOSILADA

NO GLICOSILADA

(pesa unos 19kDa)

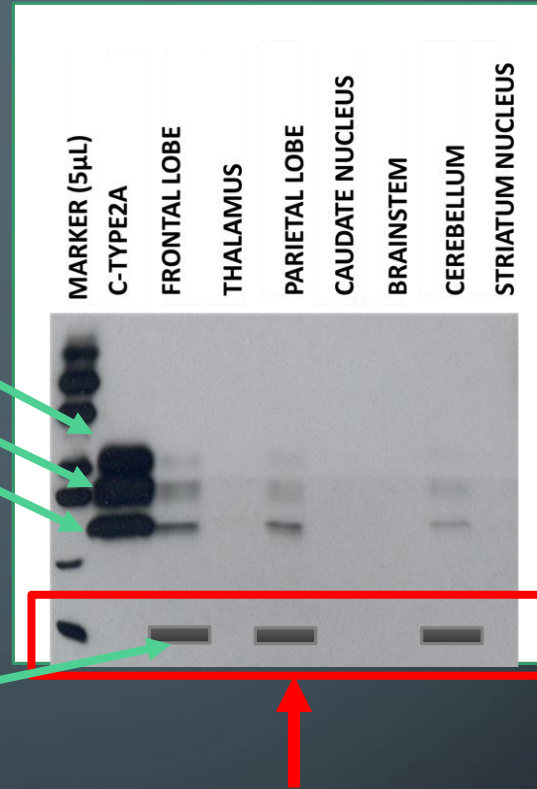
# ENFERMEDADES PRIÓNICAS: $s$ CJD Y LAS VARIANTES DE PRP $^{sc}$



 GLICOSILACIÓN

DIGLICOSILADA  
MONOGLICOSILADA  
NO GLICOSILADA

PRP SENSIBLE (8 kDa)



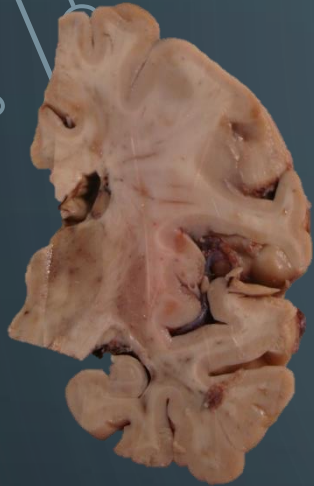
ESTE ES UN CASO  
DE PRP $^{sc}$  TIPO  
MM2A

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

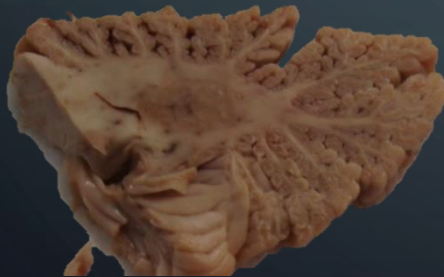


LO MÁS HABITUAL

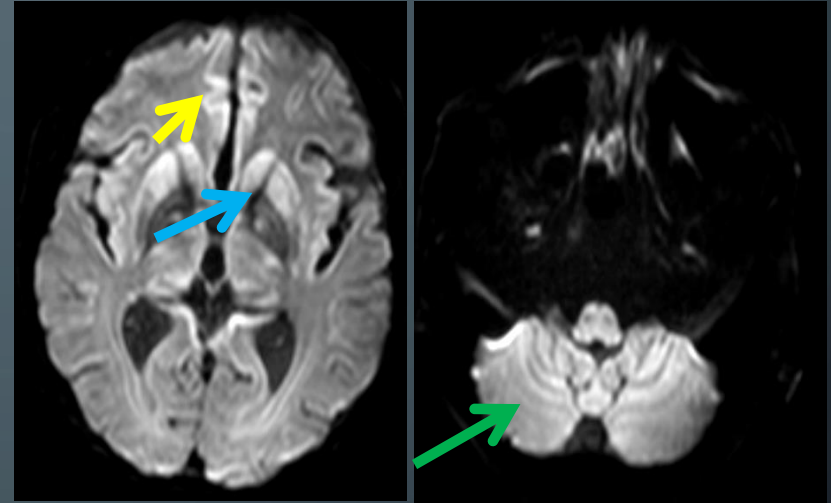
ATRÓFICO



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

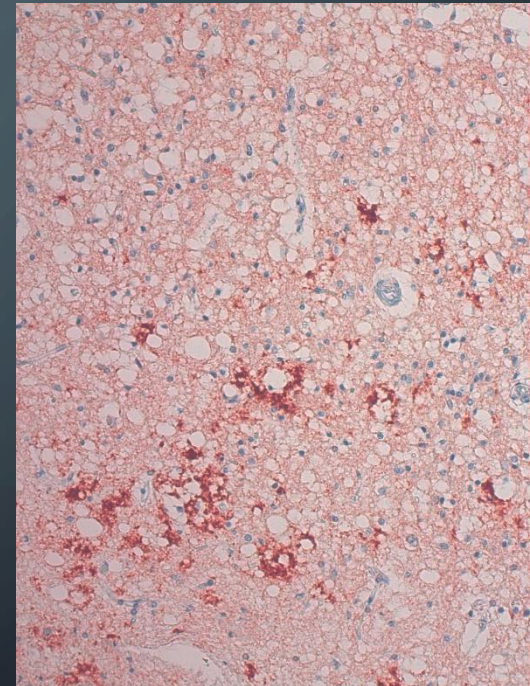
AFECTACIÓN DE LA SUSTANCIA GRIS CORTICA, GANGLIOS DE LA BASE CEREBELO ...CON  
PÉRDIDA NEURONAL+ ESPONGIOSIS+ GLIOSIS

LA SUSTANCIA BLANCA MUESTRA GLIOSIS

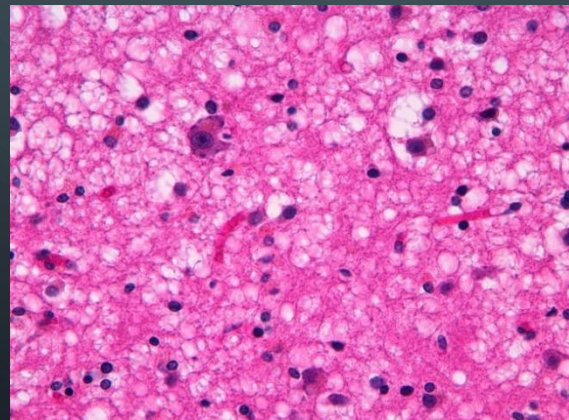
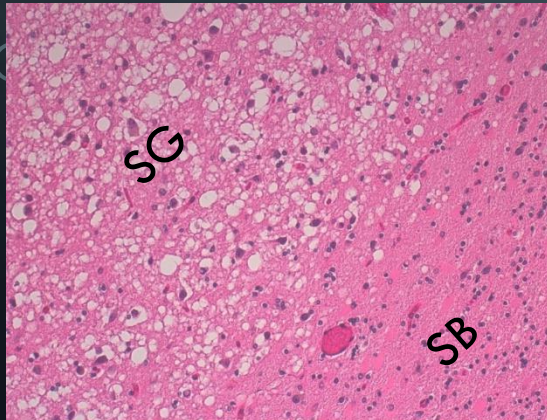
**CORTEZA CEREBRAL**



**DEPÓSITOS DE PRP<sub>sc</sub>.**



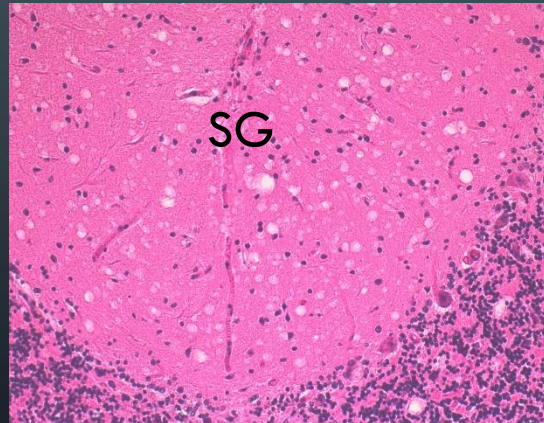
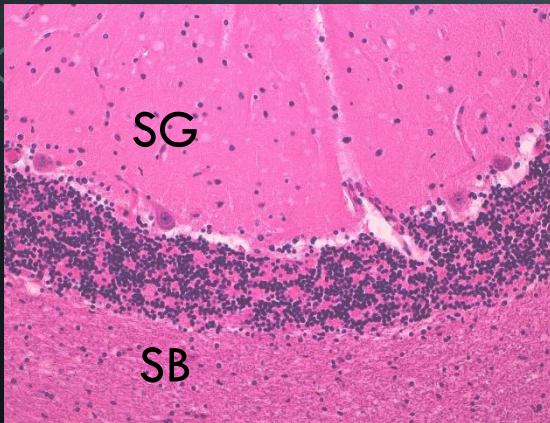
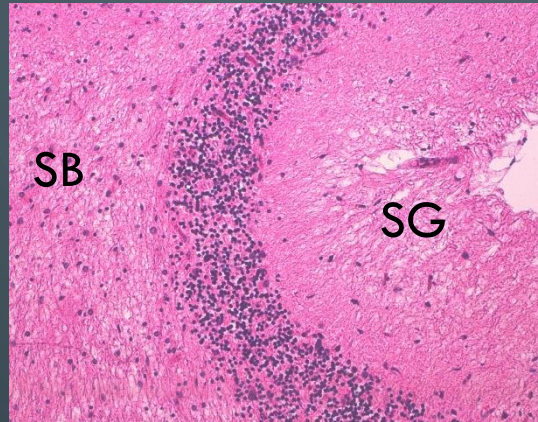
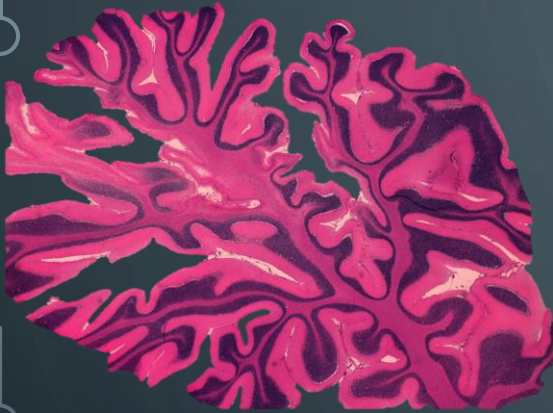
Depósitos extracelulares de PrP<sub>sc</sub>



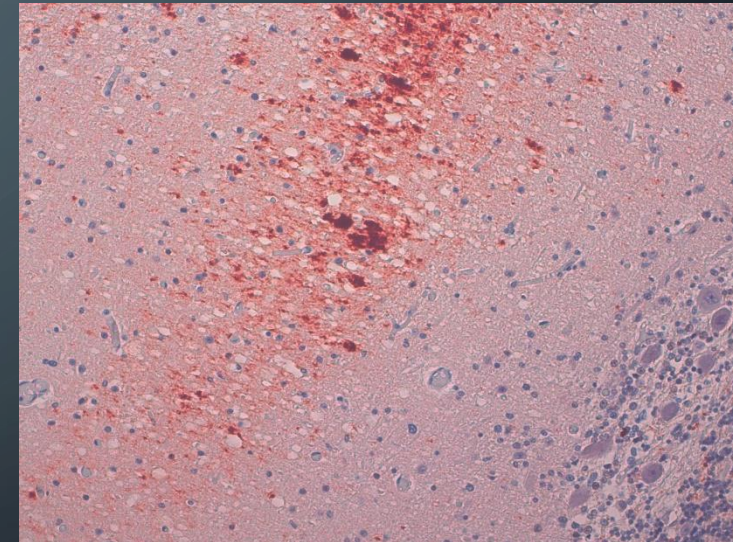
# ENFERMEDADES PRIÓNICAS: ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA sCJD

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

## CORTEZA CEREBELOSA

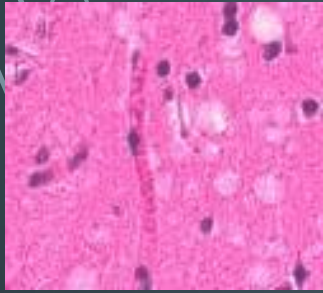


## DEPÓSITOS DE PRP<sub>sc</sub>.

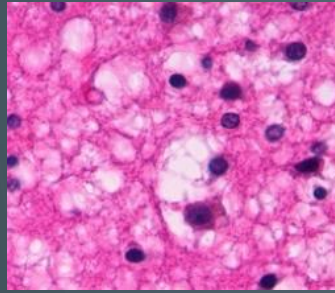


Depósitos extracelulares de PrP<sub>sc</sub>

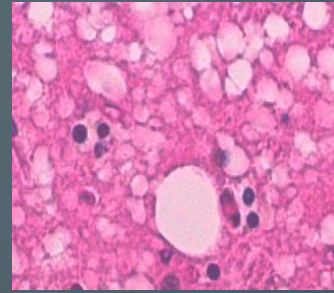
# ENFERMEDADES PRIÓNICAS: IMÁGENES MICROSCÓPICAS DE DIFERENTES HISTOTIPOS



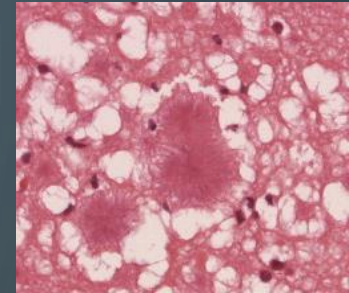
Vacuolas  
pequeñas



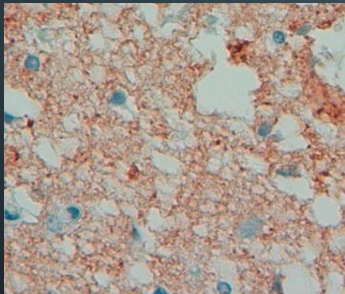
Vacuolas  
medianas



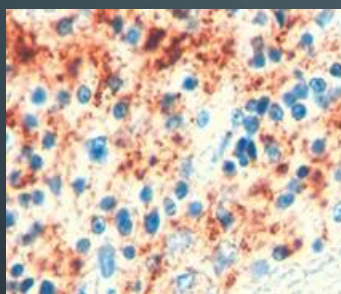
Vacuolas  
grandes y  
confluentes



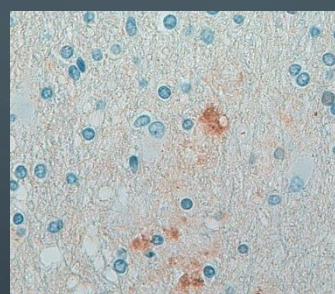
Placa florida



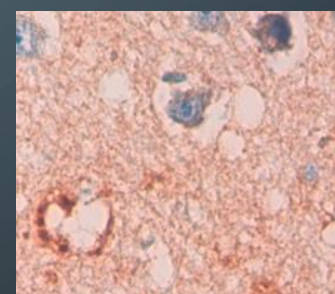
Patrón  
sináptico



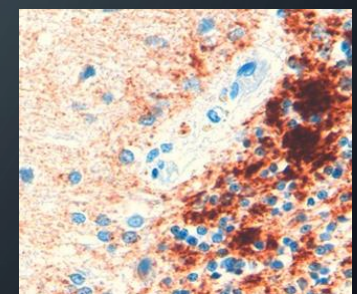
Patrón  
granular



Placas  
pequeñas



Patrón  
perivacuolar



Placa tipo  
Kurú en el  
cerebelo

## ENFERMEDADES PRIÓNICAS: HISTOTIPOS DE sCJD

DEPENDIENDO DEL TIPO DE PRP<sub>sc</sub> 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.<br>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 espongirosis en capas profundas corteza<br>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 <b>C</b>    | <b>CORTEZA</b> y ganglios de la base. El tronco del encéfalo y el cerebelo muy poco afectados.                                                              | Grupos de vacuolas confluentes y grandes | Variable                                                                         |
|              | MM2 <b>T</b> (sFI)  | Intensa atrofia con gliosis en el <b>TÁLAMO</b> posterior y de la oliva bulbar. Resto de áreas poco afectadas.                                              | No muy evidentes                         | Escaso depósito                                                                  |
|              | MM2 <b>V</b> (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 <b>K</b> |                     | Afectación global.                                                                                                                                          | Variable                                 | En placa tipo <b>KURU</b> (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 <sup>s</sup>CJD 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<sub>sc</sub> 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

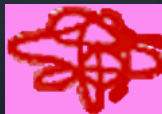
### ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

## ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER



ELA



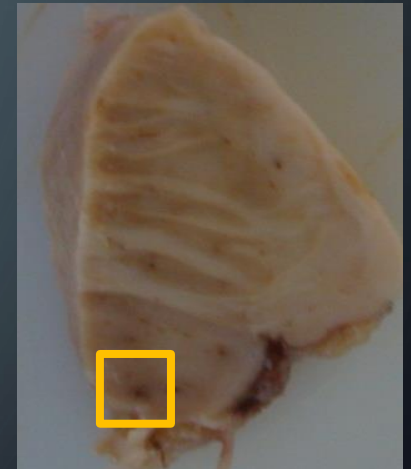
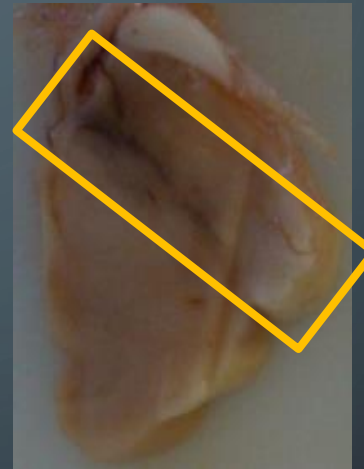
DLFT. PUEDE COMBINARSE CON LA ELA.

### 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.

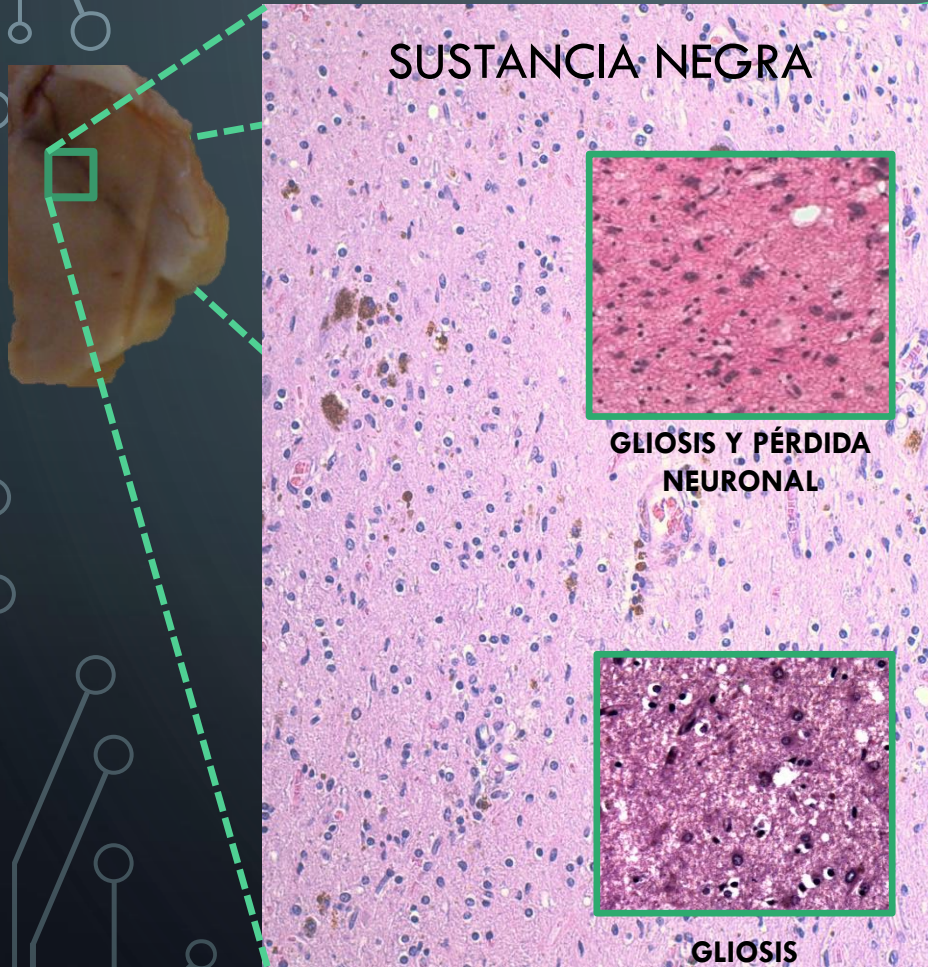


ES UNA ENFERMEDAD MACROSCÓPICAMENTE PARECIDA A LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

DEBUTA CON CAÍDAS Y PARÁLISIS DE LA MIRADA VERTICAL

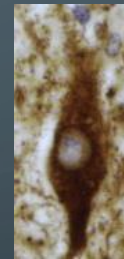
# PSP: ESTUDIO MICROSCÓPICO

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

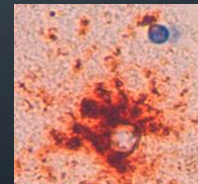


## DEPÓSITOS DE TAU 4R HIPERFOSFORILADOS

### NEURONAS

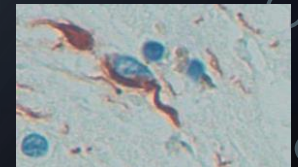


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



Astrocitos en penacho (tufted astrocytes)

### GLIA



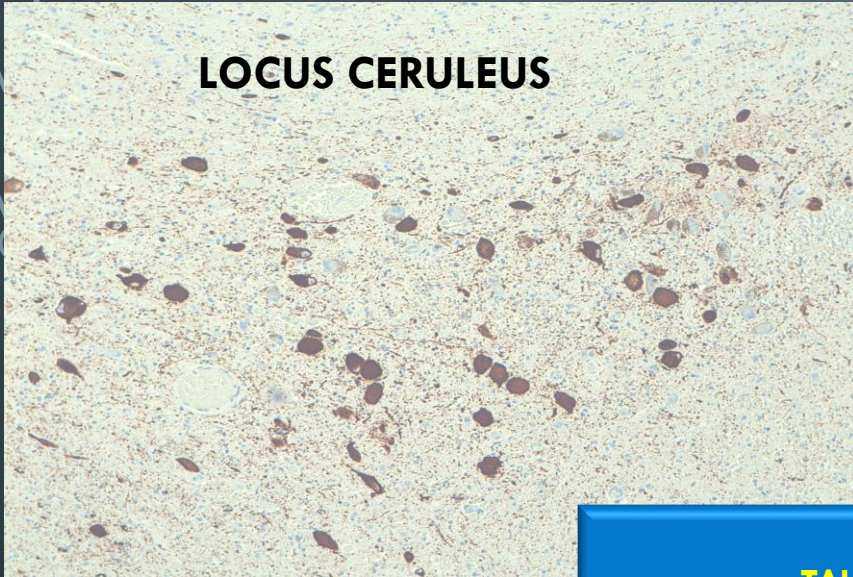
Cuerpos enroscados en oligodendroctiso (coiled bodies)

MESENCÉFALO



**TAU 4R**

**LOCUS CERULEUS**

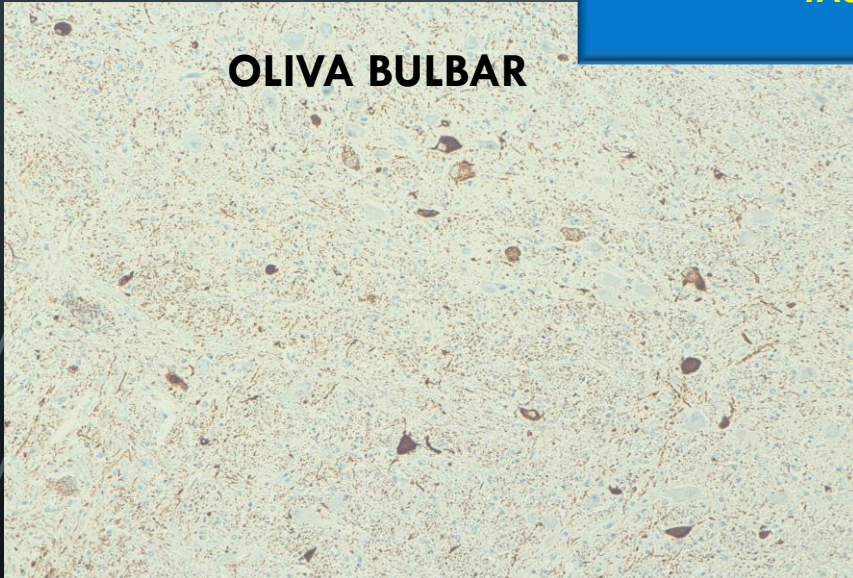


**NÚCLEOS DEL PUENTE**

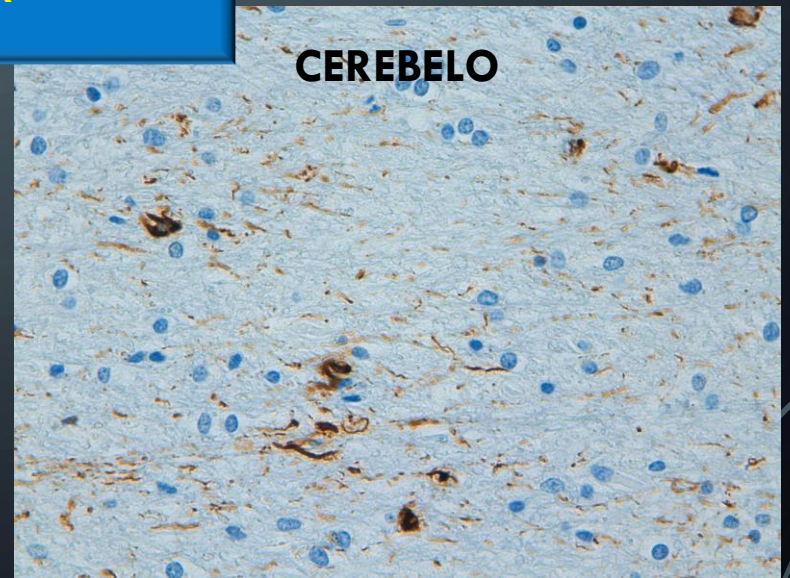


**TAU 4R**

**OLIVA BULBAR**



**CEREBELO**



# DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL

# CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: DEGENERACIÓN CÓRTICO BASAL

## ACUMULOS INTRACELULARES

### INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

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



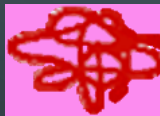
TAU 3R: ENF. DE PICK  
TAU 3R: DLFT



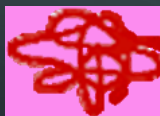
TAU 4R: PSP **DCB**  
TAU 4R: DLFT

### INTRACITOPLASMÁTICOS

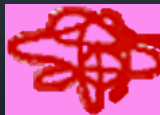
### ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

## ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



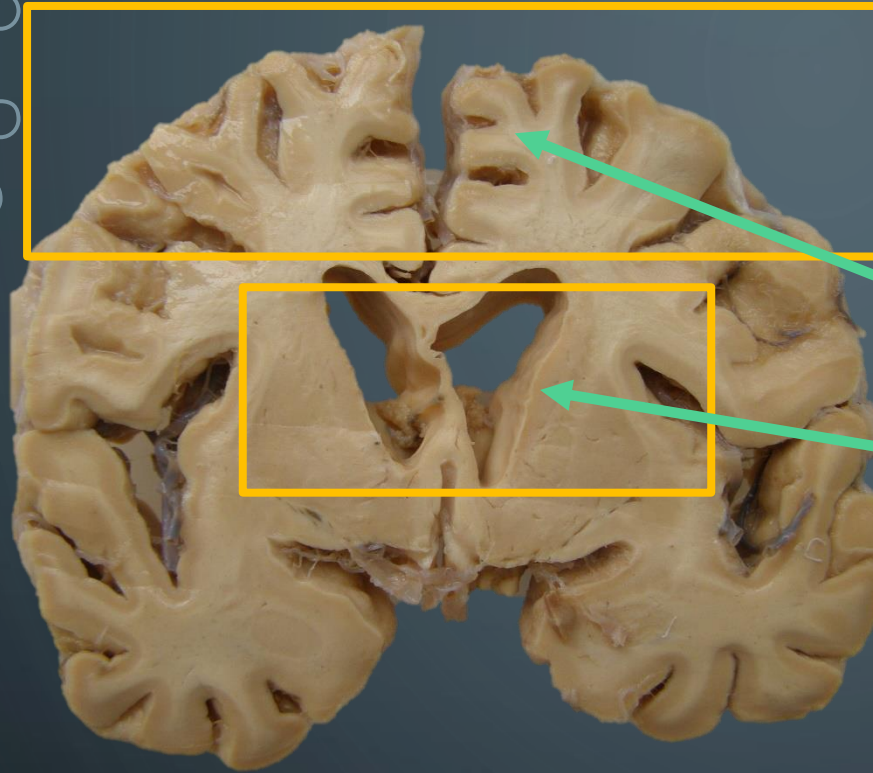
BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER



ELA



DLFT. PUEDE COMBINARSE CON LA ELA.



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

DEGENERACIÓN  
CÓRTICO  
BASAL

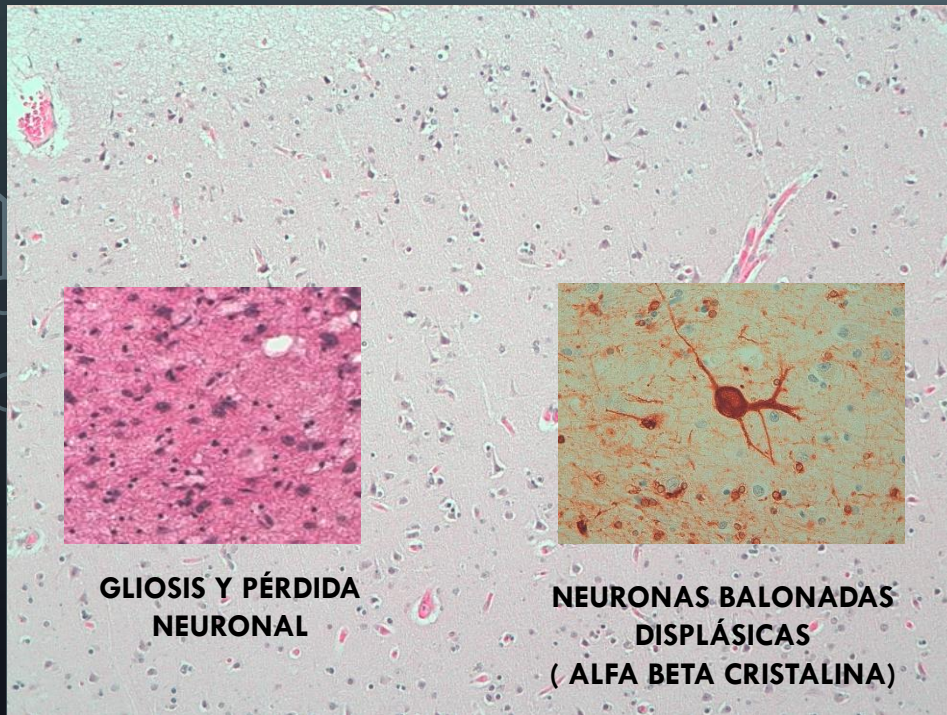
EL BRAZO ANTERIOR DE LA CÁPSULA BLANCA INTERNA  
SUELE MOSTRAR DEGENERACIÓN ASÍ COMO TAMBIÉN  
LA **CABEZA DEL CAUDADO** Y EL TÁLAMO. LA  
SUSTANCIA NEGRA ESTÁ PÁLIDA, NO OBSERVANDO  
ALTERACIONES EN EL LOCUS CERULEUS

CLÍNICAMENTE ES MUY TÍPICO  
LA MANO ALIENÍGENA

# DCB: ESTUDIO MICROSCÓPICO

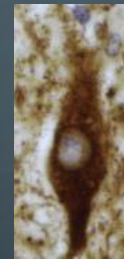
LO TÍPICO ES VER DEPÓSITOS DE TAU 4R EN NEURONAS Y GLIA (ASTROCITOS Y OLIGODENDROCITOS), LO QUE OCASIONA MUERTE CELULAR EN LOS NÚCLEOS DE NEURONAS DEL TRONCO DEL ENCÉFALO Y ATROFIA Y GLIOSIS EN SUSTANCIA BLANCA ADYACENTE. EL CEREBELO TAMBIÉN SUELE ESTAR AFECTADO

## CORTEZA CEREBRAL

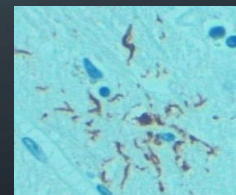


## DEPÓSITOS DE TAU 4R HIPERFOSFORILADOS

### NEURONAS

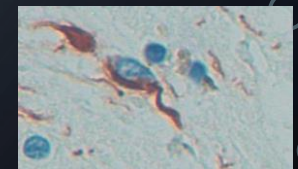


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



PLACAS ASTROCITARIAS

### GLIA



Cuerpos enroscados en oligodendroctiso (coiled bodies)

# ATROFIA MULTISISTÉMICA

# CLASIFICACIÓN POR PROTEINOPATÍA: ATROFIA MULTISISTÉMICA

## ACUMULOS INTRACELULARES

### INTRANUCLEARES



HUNTINGTINA: E. DE HUNTINGTON

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



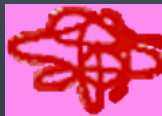
TAU 3R: ENF. DE PICK  
TAU 3R: DLFT



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 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 NEGRUZCO. (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.

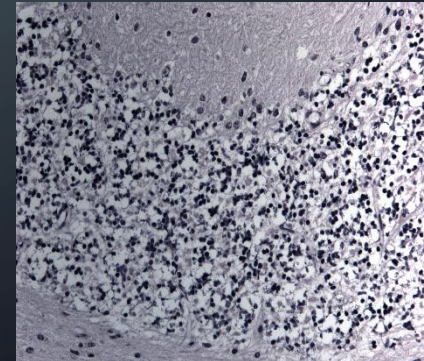
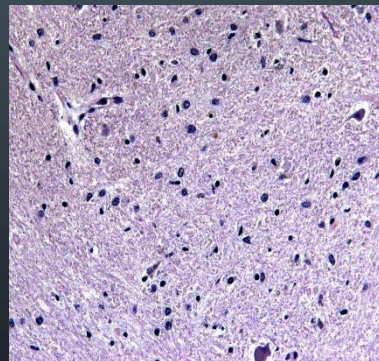
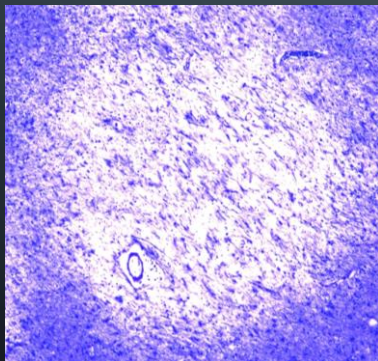
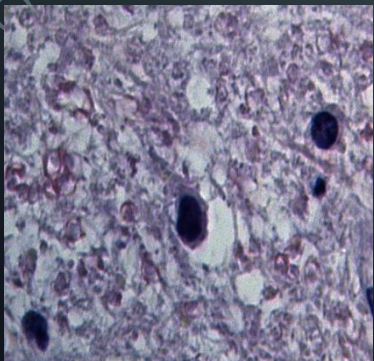
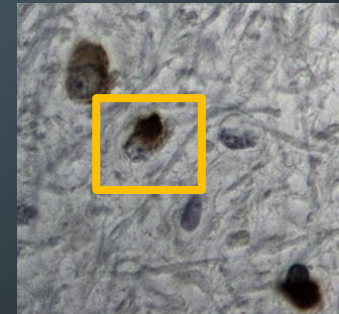
2) DESPIGMENTACIÓN DE LA SUSTANCIA NEGRA Y LOCUS CERULEUS . INCLUIONES INTRAGLIALES

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



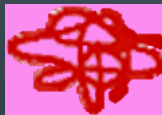
TAU 3R: ENF. DE PICK  
TAU 3R: DLFT



TAU 4R: PSP, DCB  
TAU R4: DLFT

### INTRACITOPLASMÁTICOS

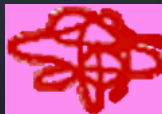
### ALFASINUCLEINO-PATÍAS



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



ATROFIA MULTISISTÉMICA



DLFT

## ACUMULOS EXTRACELULARES



PrP: PRIONOPATÍAS



BETA-AMILOIDE: E. ALZHEIMER



ELA



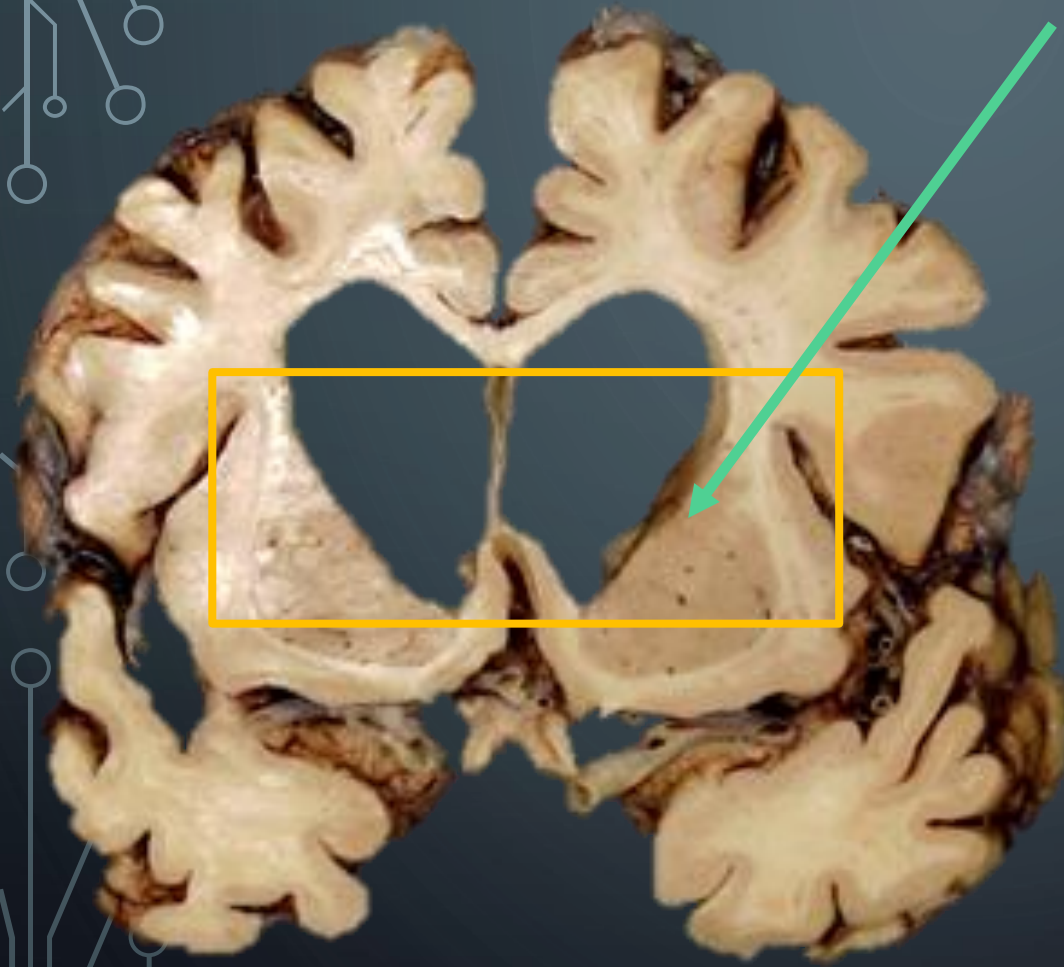
DLFT. PUEDE COMBINARSE  
CON LA ELA.

### ATROFIA DEL CAUDADO

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

SE SUELE ACOMPAÑAR CON ATROFIA GENERALIZADA DEL CEREBRO

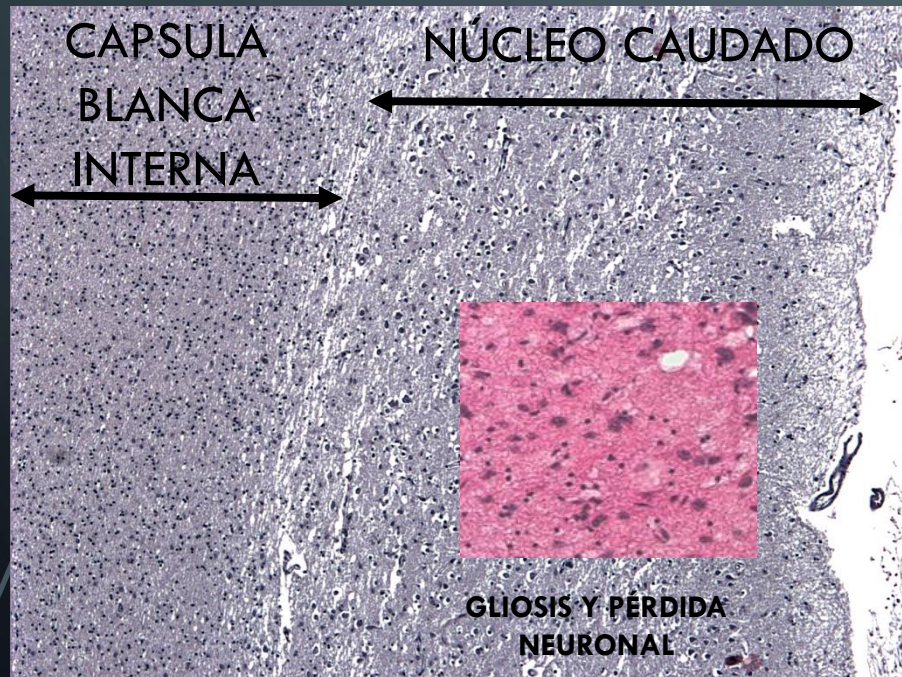
EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LO NORMAL



# ENFERMEDAD DE HUNTINGTON: ESTUDIO MICROSCÓPICO

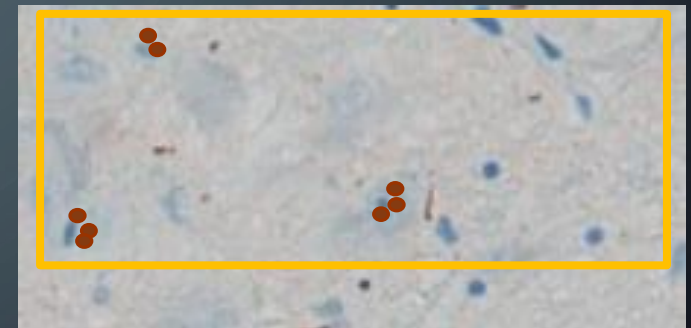
PÉRDIDA DE NEURONAS Y GLIOSIS REACTIVA EN EL CAUDADO. TAMBIÉN ES POSIBLE OBSERVAR ATROFIA EN LA CORTEZA CEREBRAL

## 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

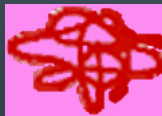


TAU 3R: ENF. DE PICK  
TAU 3R: DLFT

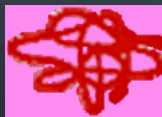


TAU 4R: PSP, DCB  
TAU R4: DLFT

### 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)

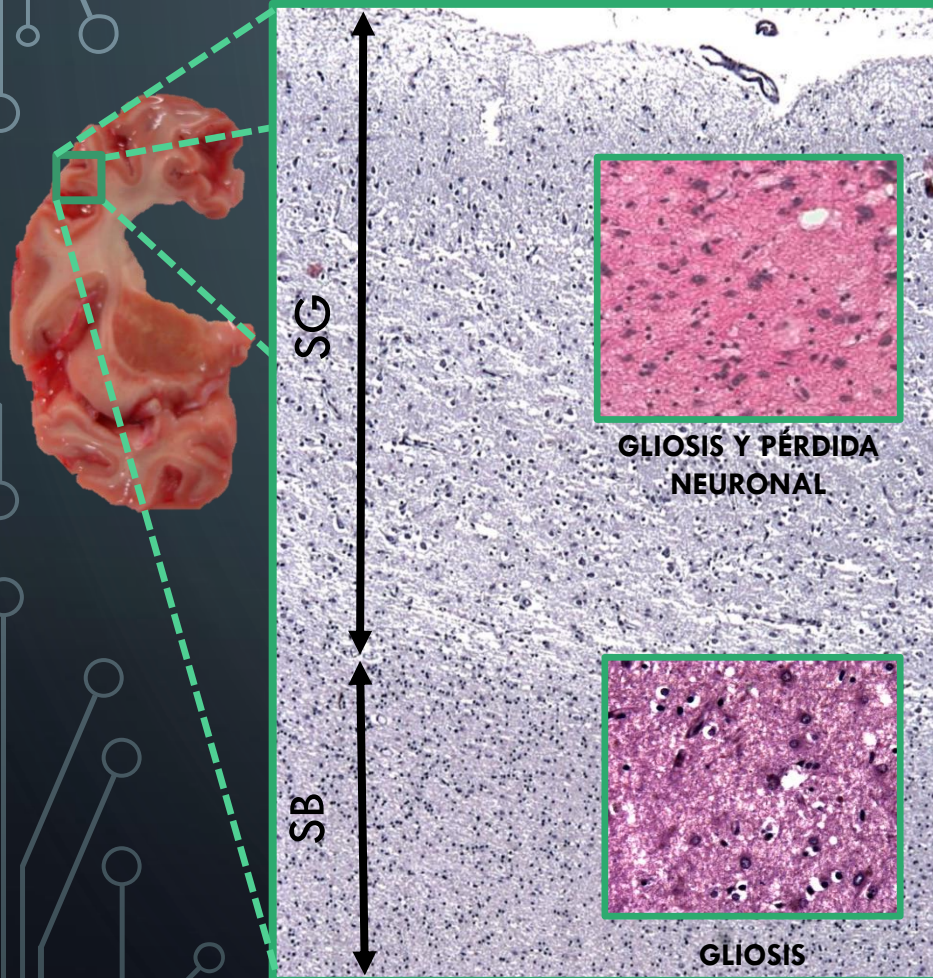
- GRAN ATROFIA DE LA **SUSTANCIA BLANCA** DE LOS **LÓBULOS DEGENERADOS**.

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

**EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LOS NORMAL**

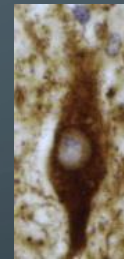
# DLFT TAU+: ESTUDIO MICROSCÓPICO

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.

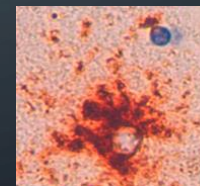


## DEPÓSITOS DE TAU HIPERFOSFORILADOS

### NEURONAS

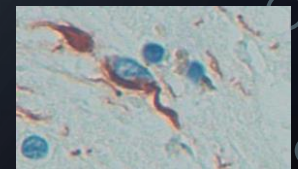


Pre-ovillos neurofibrilares (pre-tangles)



Astrocitos en penacho (tufted astrocytes)

### GLIA



Cuerpos enroscados en oligodendroctiso (coiled bodies)

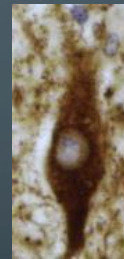
## DLFT TAU+: ESTUDIO MICROSCÓPICO

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.

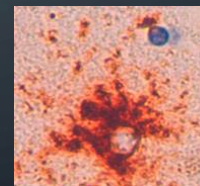
**SE HA OBSERVADO QUE ESTOS  
DEPÓSITOS PUEDEN SER:  
TAU 3R+4R ◦ TAU 3R ◦ TAU 4R**

### DEPÓSITOS DE TAU HIPERFOSFORILADOS

#### NEURONAS

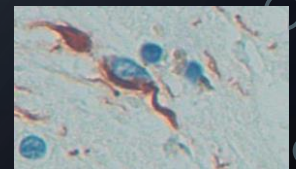


Pre-ovillos neurofibrilares  
(pre-tangles)



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

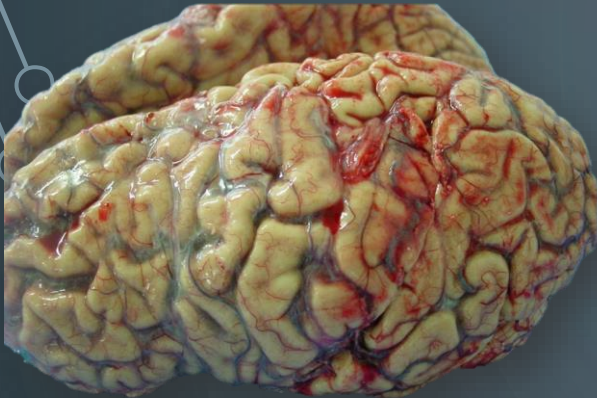
FRONTOTEMPORAL

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

- LAS SUSTANCIA BLANCA SUELE ESTAR MEJOR CONSERVADA.

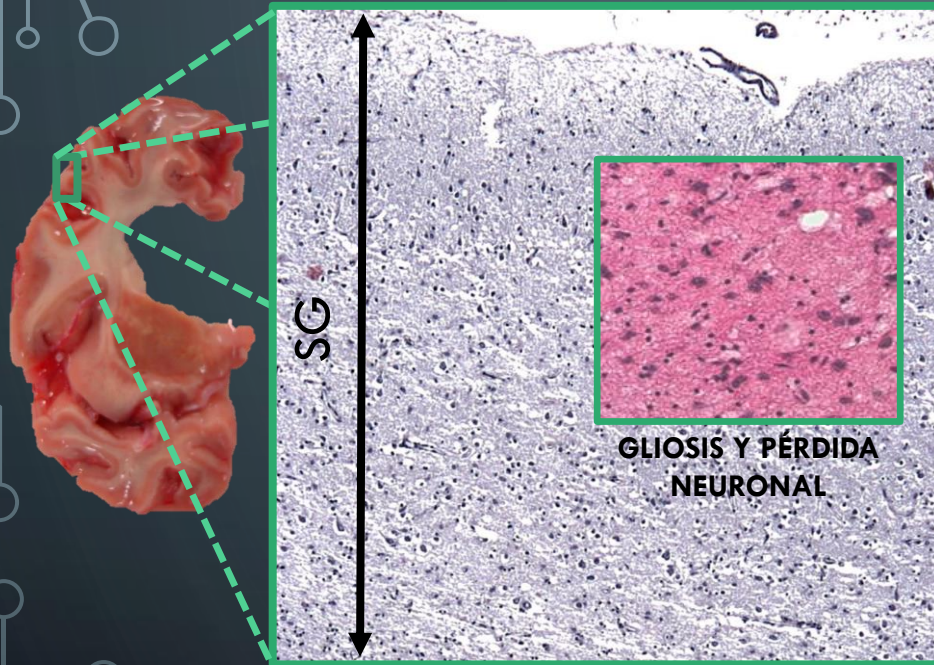
\*\*\* LA DILATACIÓN DEL SISTEMA VENTRICULAR. ES UN SIGNO CLARO DE ATROFIA CEREBRAL.

**EL PESO DEL CEREBRO ES MENOR DE LOS NORMAL**



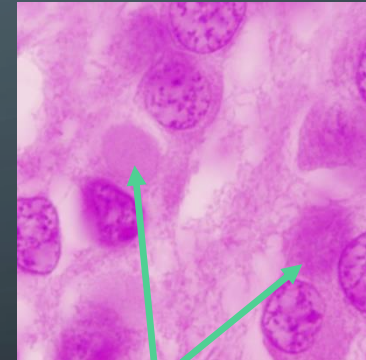
# DLFT TAU 3R+: ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LA ENFERMEDAD DE PICK

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

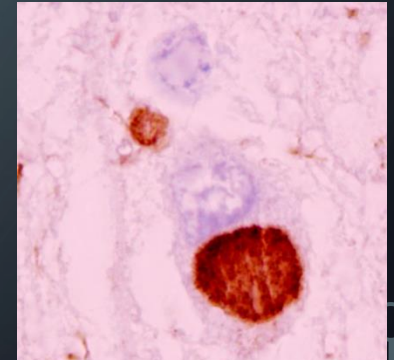


**DEPÓSITOS DE TAU 3R+  
HIPERFOSFORILADOS**

NEURONAS



Pick bodies

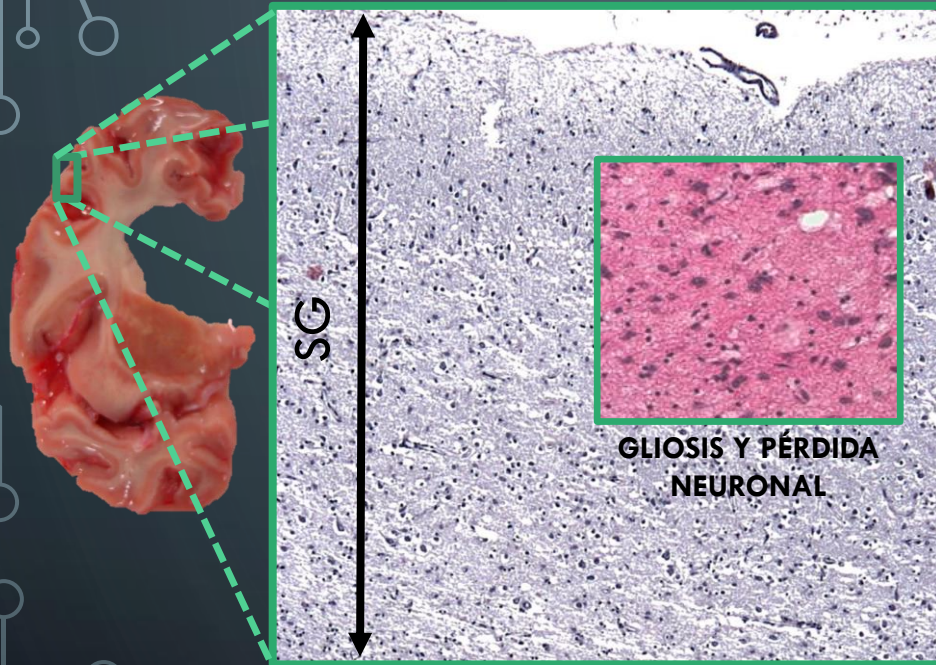


Tau 3R+

**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

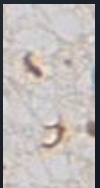
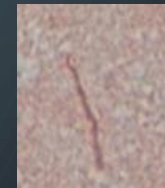
Pérdida en el núcleo y depósito en el citoplasma  
(la pérdida de TDP-43 nuclear ya se considera patológica)

## DEPÓSITOS DE TDP-43 EN LAS NEURONAS

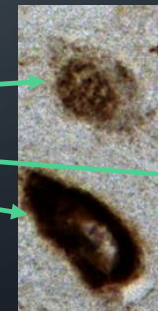
NÚCLEO



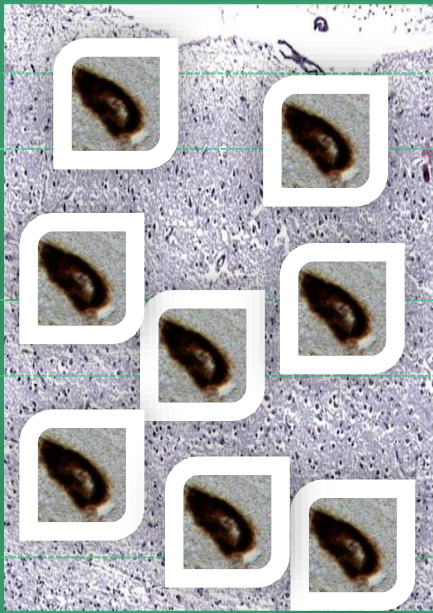
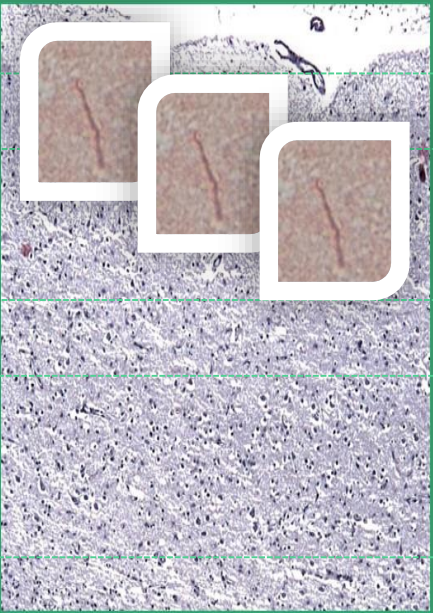
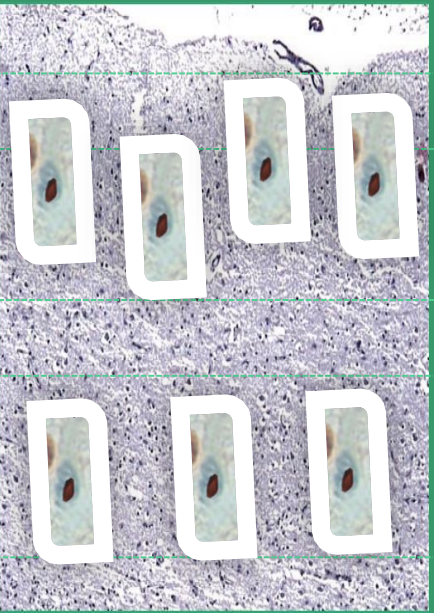
DENDRITAS



CITOPLASMA

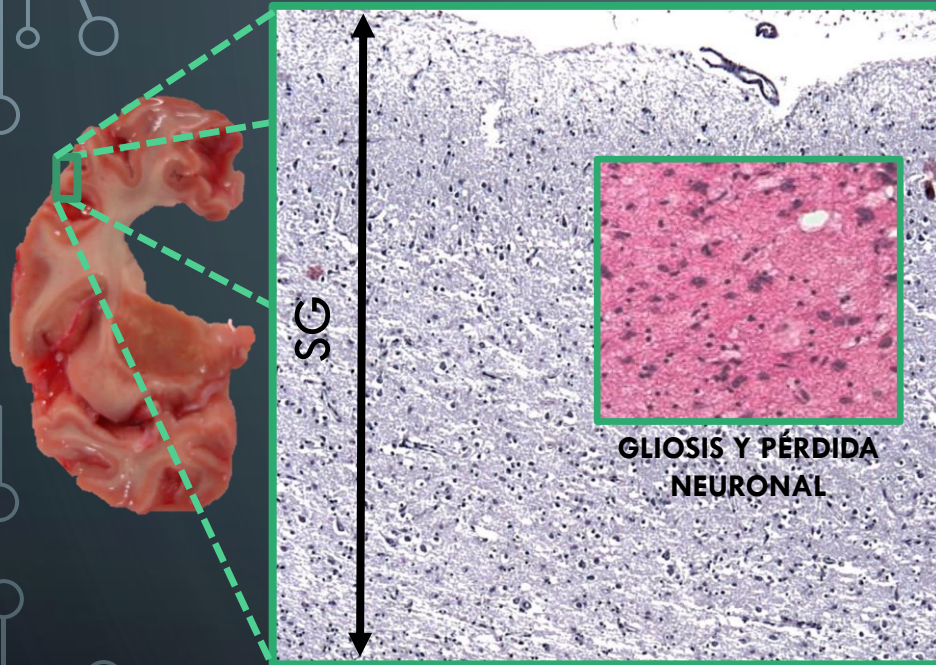


# DLFT TDP-43: CORRELACIÓN CLÍNICO PATOLÓGICA

|     | 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                                                                    |

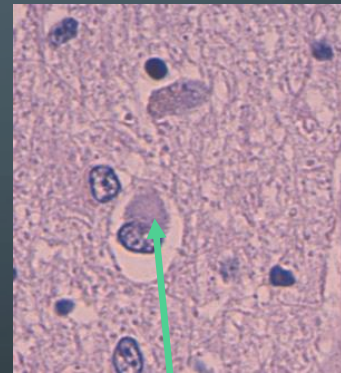
# DLFT-FUS: ESTUDIO MICROSCÓPICO

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

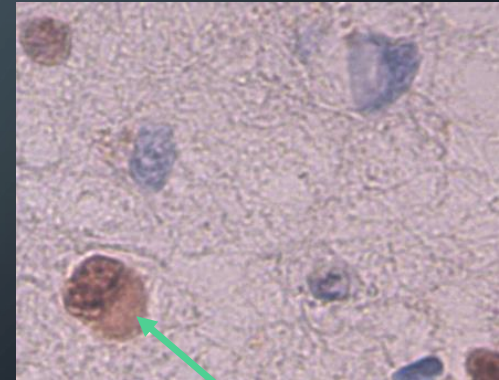


DEPÓSITOS DE FUS+

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

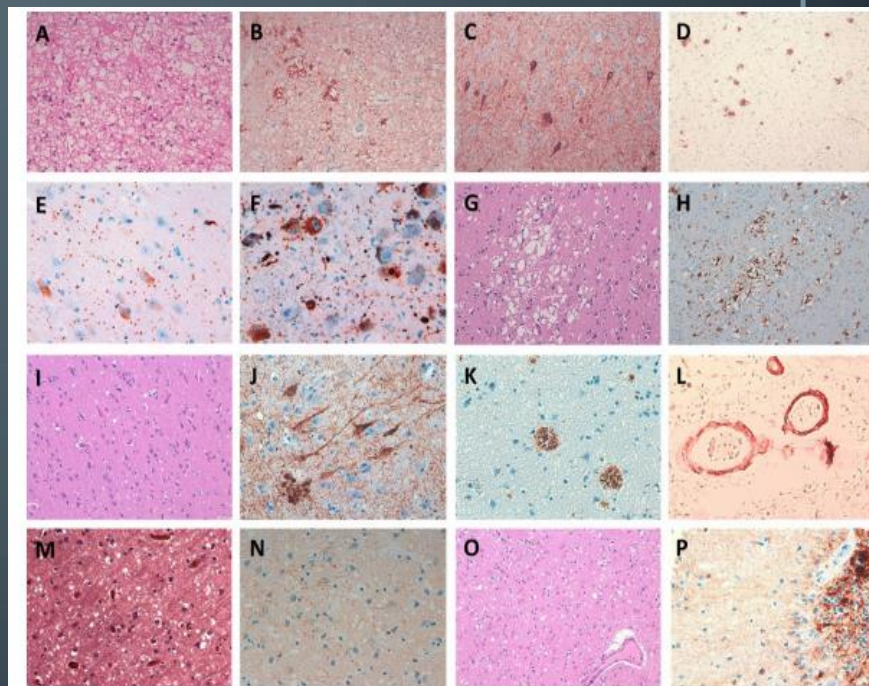
**Iván Fernández-Vega,<sup>1,2</sup> Javier Ruiz-Ojeda,<sup>3</sup> Ramon A. Juste,<sup>4</sup> Maria Geijo,<sup>4</sup> Juan Jose Zarranz,<sup>5</sup>  
Jose Luis Sánchez Menoyo,<sup>3</sup> Ikerne Vicente-Etxenausia,<sup>2</sup> Jennifer Mediavilla-García<sup>2</sup> and  
Isabel Guerra-Merino<sup>1,2</sup>**

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

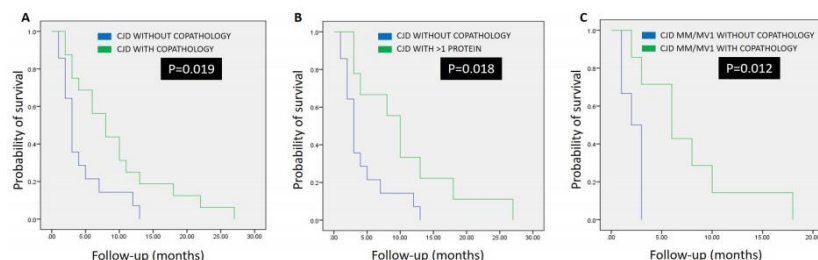
## Original article

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

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



**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 MM1/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

