

TEMA 13



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

DRA. AURORA ASTUDILLO GLEZ. MD PHD

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y ESPECIALIDADES MÉDICO QUIRÚRGICAS

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Como hemos podido ver hasta ahora, la neuropatología es multidisciplinar. Un problema neuropatológico QUE REQUIERE UN DIAGNÓSTICO tendrá unas bases clínicas para correlacionar.

Deberíamos conocer a la hora de abordarlo:

Datos clínicos

Datos radiológicos

Información de laboratorio

Información neurofisiológica

Información radiológica.

Podemos esquematizar para cada caso qué información concreta es necesaria



PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS
EN AUTOPSIA



PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS
EN BIOPSIAS DE NERVIO Y PIEL



PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS
EN BIOPSIAS DE MÚSCULO

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN AUTOPSIA

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO



No siempre tenemos la información clínica cuando nos enfrentamos al diagnóstico de autopsia.

Podemos resolverlo tomando siempre una aproximación sistemática macro y microscópica.

Se trata de responder a las siguientes preguntas en el examen macroscópico:

1º Peso del cerebro. ¿Es normal para la edad?

2º Aspecto externo y consistencia: valorar si hay:

Alteraciones meníngeas

Edema

Atrofia y si ésta es generalizada o localizada, describirla

Hemorragias, cantidad y localización

Alteraciones en la consistencia, soluciones de continuidad

Lesiones superficiales: grado de arterioesclerosis en el polígono arterial

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Meninges: qué es normal y qué no:

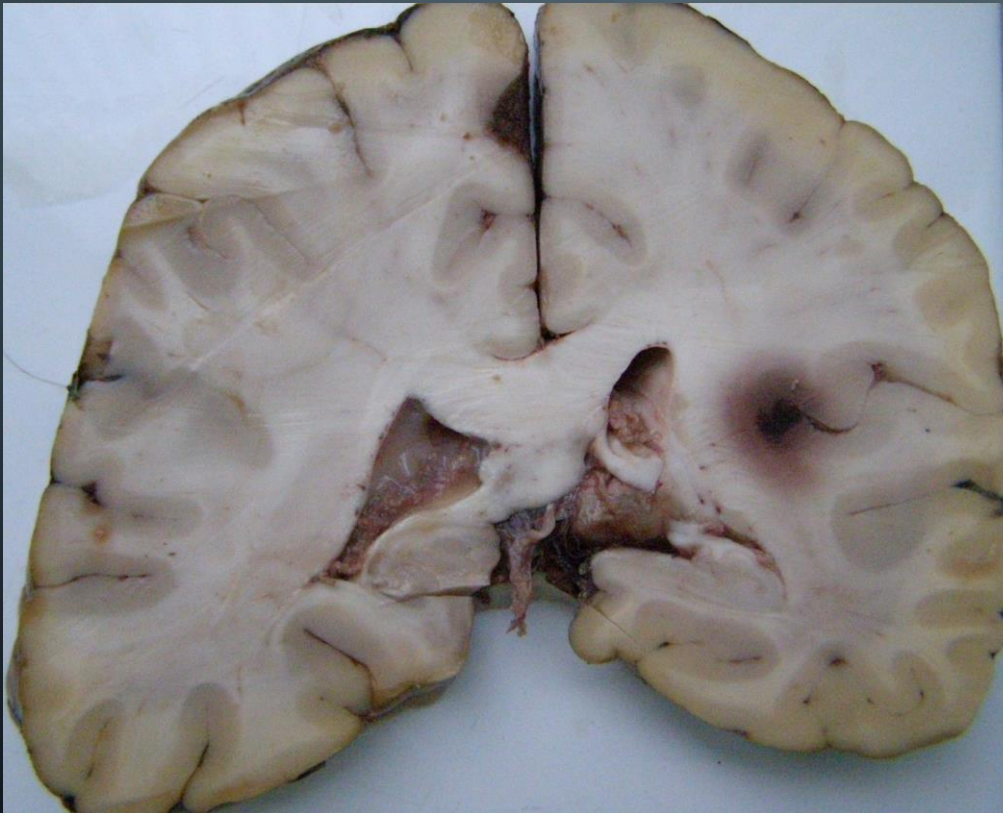
- 1.- La opacidad meníngea aumenta con la edad y con la atrofia
- 2.- Las granulaciones de Pacchioni son normales, es zona de drenaje de LCR
- 3.- Cuando hay meningitis aguda, el material purulento borra los surcos
- 4.- Cuando hay meningitis crónica, sólo la microscopía lo puede confirmar



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Edema cerebral

Cuando hay edema cerebral, se borra la superficie de los surcos
Al edema suele asociarse herniaciones, que hay que buscar en las siguientes localizaciones: falx, uncus, amígdalas cerebelosas.



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Atrofia cerebral

La atrofia cerebral puede ser generalizada o predominar en determinados lóbulos o territorios, lo que concuerda con la clínica. La atrofia se identifica tanto en superficie, como en las secciones, pues se acompaña de dilatación ventricular



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Hemorragias

Pueden verse discoloraciones residuales de lesiones antiguas que se hayan asociado a hemorragia. ○ francas hemorragias.

La localización de las hemorragias puede hablarnos de su posible etiología. Las secundarias a traumatismo (contusiones) suelen localizarse en los polos de los lóbulos cerebrales

La hemorragia clásica tiene lugar en los ganglios de la base. Hemorragias de localización atípica en varios estadios de evolución pueden ser indicativas de angiopatía amiloide



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Infartos cerebrales

Un infarto cerebral va a ser siempre sintomático; si bien hay infartos lacunares asintomáticos por su localización.

No hay que confundir los infartos hemorrágicos con hemorragias: un infarto hemorrágico suele tener émbolos como mecanismo causal

La morfología de un infarto varía con el tiempo: un infarto agudo no se ve, se palpa. Y su proceso de reabsorción suele llevar meses (dos meses). Con el tiempo el tejido necrosado se reabsorbe por completo



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Idealmente, debemos conocer la sintomatología del paciente premortem y buscar las lesiones macro y microscópicas que plantea el diagnóstico diferencial. Pero aún así, la aproximación sistematizada al hallazgo de lesiones es lo más recomendable. Pues casi siempre nos encontraremos con algún hallazgo inesperado



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

APROXIMACIÓN SISTEMÁTICA AL ESTUDIO MICROSCÓPICO DE LAS SECCIONES HISTOLÓGICAS:

NEURÓPILO	CELULARIDAD	GLIOSIS	INFLAMACIÓN
edema	aumentada	gemistocítica	localización
desmielinización	Pérdida celular	Microglial: células aisladas activadas, nodulillos microgliales	Tipos celulares
Irregularidades: defectos estructurales, nodulos	Células anormales	cicatricial	Elementos acompañantes

PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN BIOPSIAS DE NERVIO Y PIEL

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Hay criterios bien establecidos que justifican la necesidad de una biopsia de nervio para diagnóstico. Suele biopsiarse el nervio sural.

El manejo de la biopsia incluye el estudio óptico, de fibras separadas, histoquímico, inmunohistoquímico y molecular. Las preguntas a resolver son:

¿Hay inflamación?	¿Hay desmielinización	¿Hay degeneración axonal?	¿Hay fibrosis o depósitos anormales?
Vasculitis: definir por IHQ tipos celulares. Infiltrado intersticial: definir monocitos por IHQ	Cuantificar Valorar si se acompaña de remielinización	Cuantificar Valorar si se acompaña de regeneración axonal	Definir localización Teñir con Rojo Congo y Azul Alcian o violeta de cresilo

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

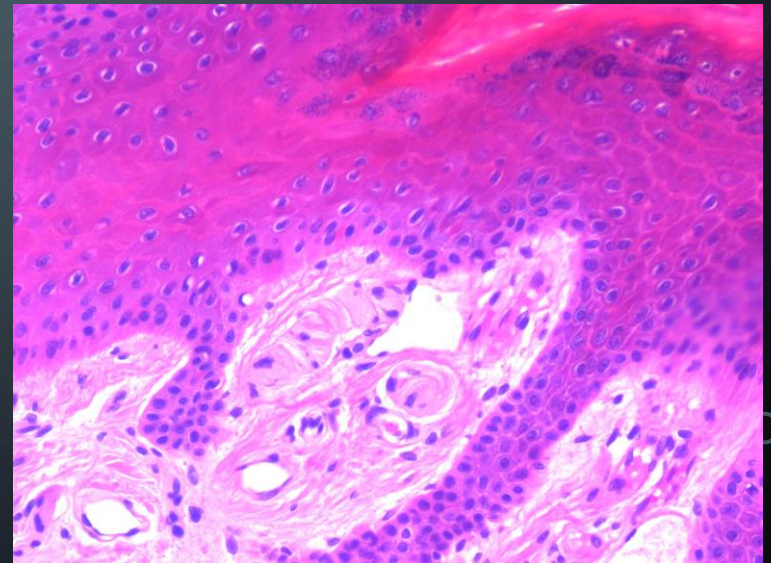
PORQUÉ UNA BIOPSIA CUTÁNEA PUEDE SER ÚTIL EN EL DIAGNÓSTICO DE UNA NEUROPATÍA PERIFÉRICA Y QUÉ DEBEMOS VALORAR

La valoración descansa en el estudio de fibras finas, especialmente fibras “c” intraepiteliales. Es necesario para cuantificarlas:

Que la biopsia se haya hecho en localización adecuada

Tinción inmunohistoquímica con ppp 9.5

Cortes seriados



PROBLEMAS DIAGNÓSTICOS EN BIOPSIAS DE MÚSCULO

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Aproximación sistemática a la biopsia de músculo:
Siempre deberíamos tener datos clínicos suficientes, y estudios de RNM para saber los grupos musculares dañados

Valorar	Técnica
Proporción de tamaños de fibras	ATP 9,4, ATP 4,3 y ATP 4,6
Fibras atroficas: ¿denervadas?	Acetilcolinesterasa
Fibras hipotróficas o distróficas	IHQ prots asociadas a distrofina
Inflamación	CD4, CD8, CD68
Miolisis	CD68, complejo de ataque a membrana
Centralización de núcleos	
Mitocondrias	Succiondeshidrogenasa (SDH) citocromo C
Inclusiones y vacuolas	Tricrómico, ubicuitina, rojo congo, desmina
Alteración de la arquitectura interna	NADH

DIAGNOSTICO CLÍNICO DE LAS DISTROFIAS

ESENCIAL UN BUEN ESTUDIO
CLINICO

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

PISTAS DIAGNÓSTICAS

Epidemiología

♦ LGMD: 10% AD / 90% AR

♦ LGMD2

- ♦ ~40% calpaína (2A)
- ~25% sarcoglicanos
 - ~34% α (2D)
 - ~16% β (2E)
 - ~8% γ (2C)
 - ~4% δ (2F)

- escápula alada
- afectación muy predominante de glúteo mayor, isquiosurales y adductores, con preservación de abductores de cadera
- retracción aquilea
- ↑↑ CK

LGMD 2A

- comienzo en la infancia
- debilidad proximal proporcionada en Msls
- hipertrofia de pantorrillas
- CK moderadamente elevada

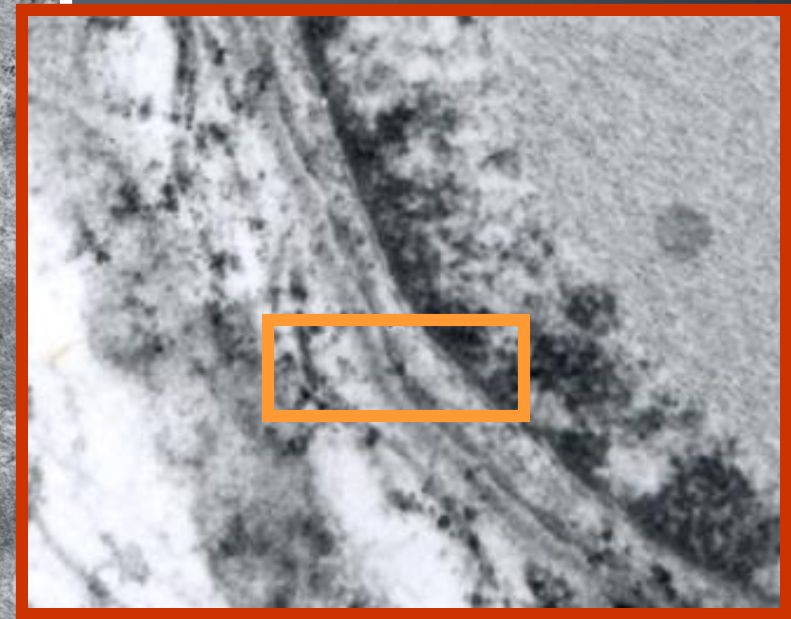
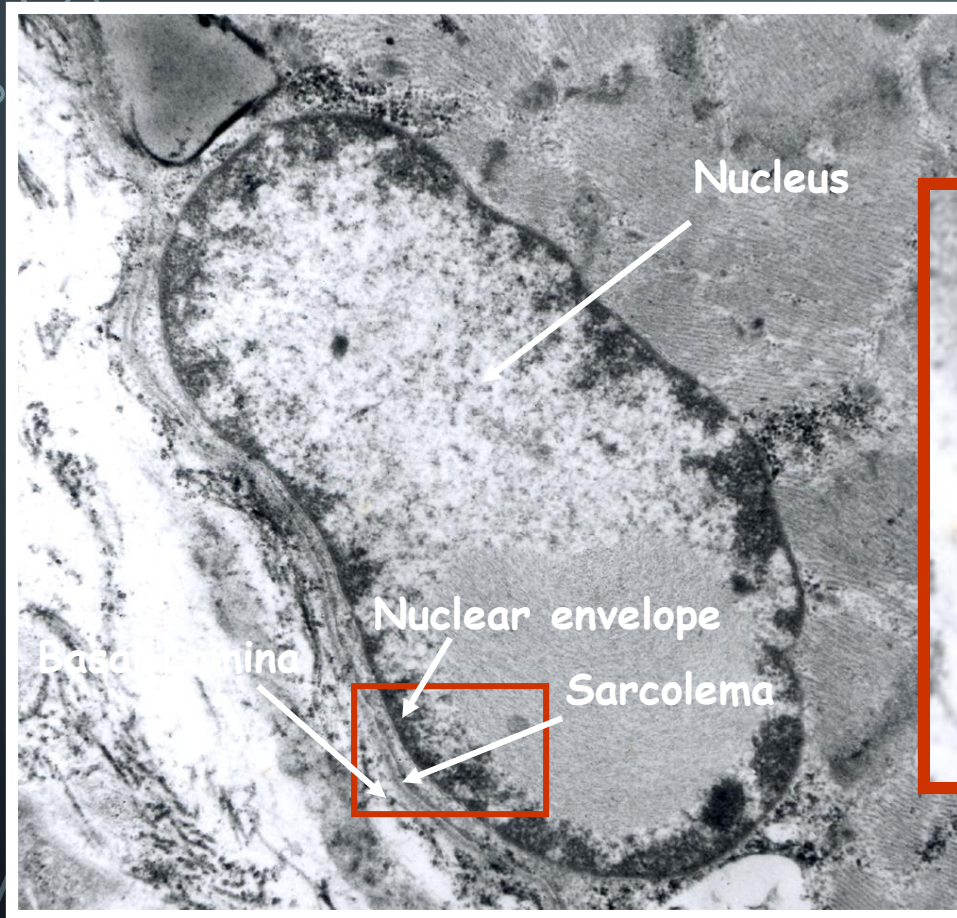
SARCOGLICANOPATÍA

- afectación precoz de pantorrillas (no marcha de puntillas), con respeto de musculatura ántero-externa de pierna y distal de brazos
- no escápula alada
- ↑↑↑↑ CK

2B

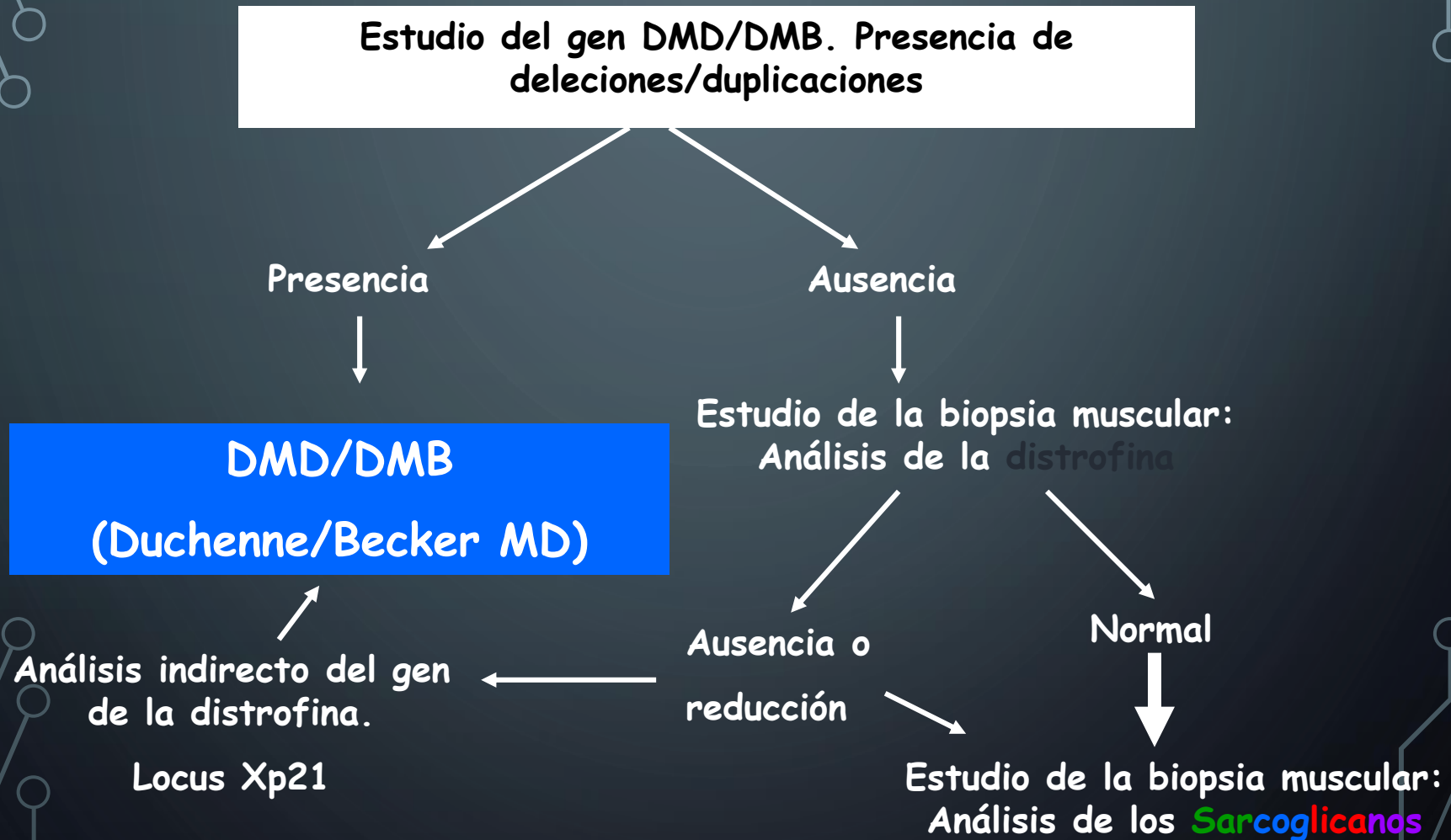
CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Localización de las proteínas implicadas en las Distrofias Musculares



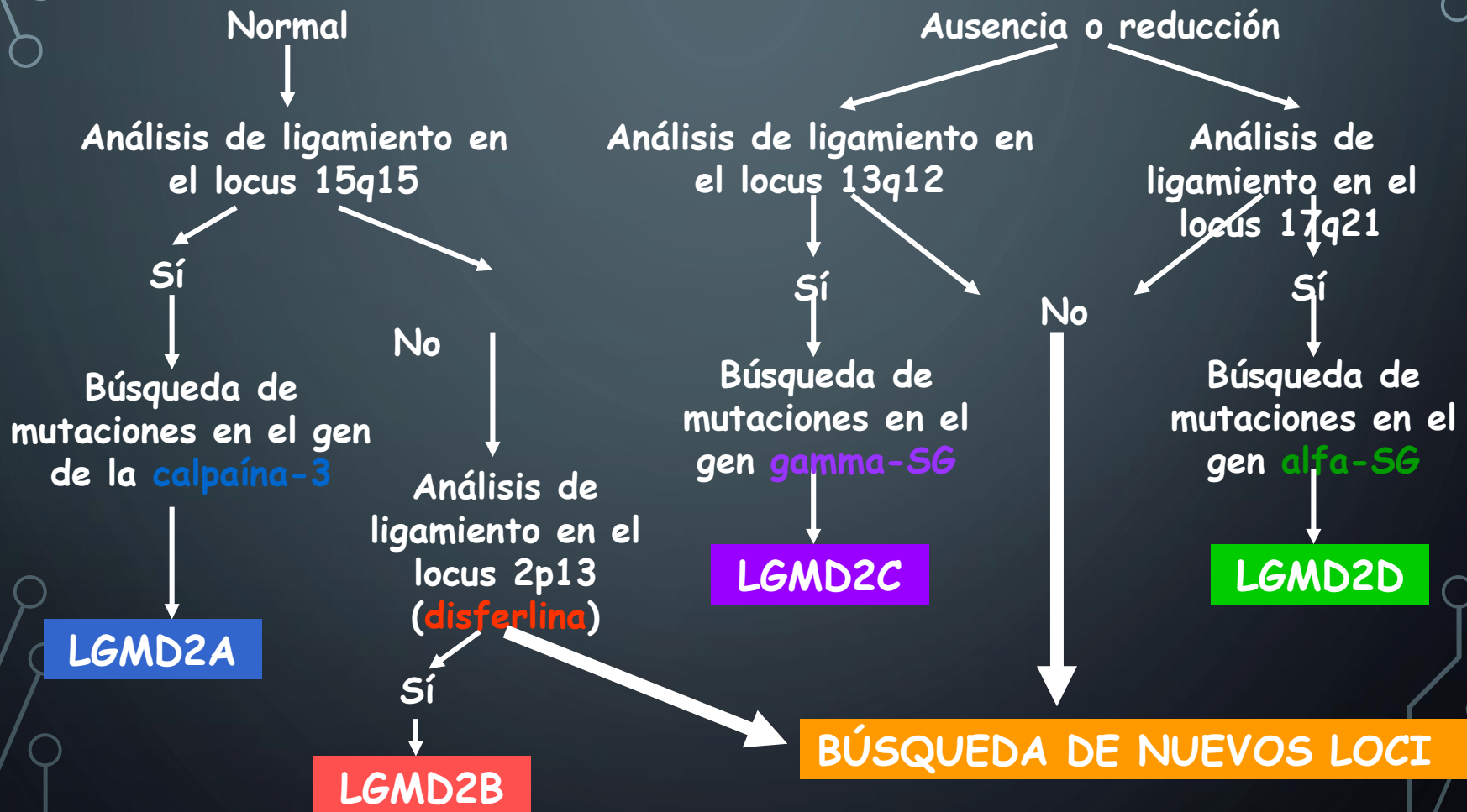
CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Estrategia molecular a seguir en el diagnóstico de las Distrofias Musculares



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Estudio de la biopsia muscular:
Análisis de los **Sarcoglicanos**



CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

BÚSQUEDA DE NUEVOS LOCI

Análisis de
ligamiento en
el locus 5q33

Sí

Búsqueda de
mutaciones en el
gen **delta-SG**

LGMD2

F

Análisis de
ligamiento en
el locus 4q12

Sí

Búsqueda de
mutaciones en el
gen **beta-SG**

LGMD2E

Análisis de
ligamiento en
el locus 3p25

Sí

Búsqueda de
mutaciones en el
gen **Caveolina-3**

LGMD1C

Análisis de
ligamiento de
otros loci
(5q,1q11-21,
9q31-33,etc)

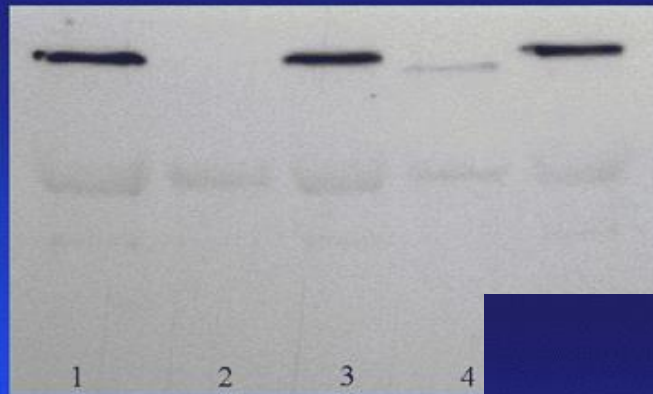
Sí

Búsqueda de
mutaciones en el
gen **Beta-DG**,
Lamina
Emerina, **Fukutina**,
etc

CÓMO ABORDAR UN PROBLEMA NEUROPATOLÓGICO

Distrofia muscular de Duchenne. Déficit de distrofina

Western blot



1, 3 y 5: Controles
2: Caso 1 (DMD)
4: Caso 3 (DMB)

Western blot



Duplicación

1 y 3: Controles
2: DMB

Figura 10

ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA

- Descartar distrofinopatía (déficit de distrofina, sobreexpresión de utrofina)
- Descartar distrofias de cinturas: el perfil más distintivo es la de la 2 C alfa o gamma sarcoglicanopatías.
- Si pérdida severa en todo el complejo, buscar beta sarcoglicano. Delta es raro.
- Anticuerpos para 2A y 2B (calpaína y disferlina)

