



Patologia

A patologia da doença de Alzheimer (DA) apresenta um espectro de informações tão vago quanto aos dos clínicos para o diagnóstico sindrômico. No que diz respeito às características morfológicas dos achados histopatológicos, encontrados como DA, existem alguns que são frequentes nessa desordem ainda não definida do ponto de vista etiológico, chamada de DA. Uma das maiores dificuldades para se constatar o diagnóstico real de DA são: primeiro, a questão temporal do mecanismo da doença, mostrando nas lâminas os conteúdos em fases morfológicas diferentes, como o resultado de um processo que começou em vida e que ainda não se sabe como nem quando se iniciou; a segunda dificuldade transcorre da impossível condição de comparar cada lado do paradigma vida x morte. A essência fisiopatológica de como as estruturas morfológicas estava interagindo dentro do cérebro doente e vivo ainda é difícil de entender. Mas, como se poderia entender o resultado de seu mecanismo dentro do cérebro “doente” e morto? Na realidade, como poderíamos saber o que se passa no cérebro de um paciente que tem o diagnóstico de DA? No sentido lato da questão, supomos conclusões, baseados em premissas, as quais estão fundamentadas em sofismas.

Do ponto de vista macroscópico, a patologia de DA apresenta um cérebro com atrofia parenquimatosa, visualizada por sulcos e fissuras mais largas que o esperado para a faixa etária, distribuídos de forma difusa ou localizada em lobos ou em ambos. Os lobos temporais e parietais são os mais agredidos macroscopicamente, na DA, seguidos imediatamente dos lobos frontais. Geralmente, não são vistas alterações macroscópicas nos lobos occipitais em cérebros de pessoas que morreram com o diagnóstico de DA. Entretanto, ocorre um tipo particular de atrofia cortical posterior nos pacientes que desenvolveram a síndrome de Benson, a qual ocorre em 3% dos casos. Outra síndrome que surge com mais inconstância nos lobos occipitais é a de Riddoch, que se caracteriza pela perda da continuidade do movimento. As síndromes que ocorrem na porção posterior do cérebro geralmente são de evolução longa e de diagnóstico mais demorado do que as habituais. A maioria delas tem como diagnóstico histopatológico os mesmos marcadores encontrados na DA.

Associado ao processo atrófico e em graus variados, a quantidade de doença cerebrovascular ocupando a substância branca do cérebro, modifica o seu aspecto macroscópico. Independente de fatores de risco cardiovascular, a doença vascular cerebral aumenta com o progredir da idade, especialmente nas mulheres. Apesar de na DA a aparência macroscópica ser lisa, nas formas de demências mistas e, especialmente vasculares, aparecem com aspecto algo granuloso e ressequido, como que desidratado. É comum se perceber o aspecto granuloso quando a árvore vascular cortical e ou sistêmica é afetada pela doença vascular arteriosclerótica em pessoas de muita idade. Deve ser chamada atenção para o fato de que pessoas de muita idade, 90 anos, podem ter uma substância branca cerebral com doença vascular disseminada, sem apresentarem sintomas clínicos como efeito de doença demencial, mas sim, de sintomas compatíveis com a faixa etária.

Do ponto de vista fisiológico, o cérebro pesa 2% e consome 20% do oxigênio do corpo e, a partir dos cinquenta anos, o seu peso é mantido até 86 anos ou mais. O cérebro com DA geralmente está menos pesado do que o esperado (o cérebro normal pesa 1.300 a 1.400). Na DA, o peso do cérebro chega a pesar até 770 gramas, passando a ser incompatível com a vida, como ocorreu nesse caso representado na foto (Fig.1). Uma paciente hígida fisicamente, sem doença cardiovascular ou outro fator de risco que justificasse sua morte súbita, sem convulsão ou outro movimento, excluir a mesma apenas deixou de respirar. Cientificamente, uma pessoa com atrofia cerebral que alcance quarenta por cento de perda do peso do cérebro, como no caso da paciente, é incompatível com a vida. O peso do cérebro depende de vários fatores físicos, fisiológicos e epidemiológicos como sexo e tempo de doença, além das variáveis que a própria doença oferece. Em média, uma pessoa normal perde 10% do peso do seu cérebro até os 90 anos de idade.

Do ponto de vista microscópico, a patologia de DA apresenta-se com marcadores histológicos (MH), vistos em lâminas e corados com Hematoxilina-Eosina (HE), Prata e imunohistoquímica (anti tau, antiubiquitina, antibeta amiloide, etc.). Os achados histológicos são quantificados de acordo com os três mais conhecidos critérios internacionais, que, nem sempre, ajudam a fazer o diagnóstico definido de todos os casos. Assim, torna-se difícil normatizar os achados histológicos e clínicos como diagnóstico etiológico. Os MH mais comuns vistos nos cérebros de pessoas que tiveram o diagnóstico de DA são: 1. Placas senis (PS) e 2. Emaranhados Neurofibrilares (ENF). Aparecem em ordem decrescente e também associados a esses dois últimos, embora com menor importância: 1) degeneração granulovacuolar (DGV), 2) corpos de Hirano (CH), 3) corpos de lipofucsina (CL), 4) corpos amiláceos (CA). Apesar de não ser considerado um MH, a angiopatia amiloide (AA) aparece, na maioria dos casos, associada a qualquer um dos MH.



Fig.1: Mostra cérebro, pesando 770g. Observa-se aumento dos sulcos e fissuras corticais, especialmente nos lobos frontais, temporais e parietais. É nítida a diferença entre o grau de atrofia encontrado nesses lobos e nos lobos occipitais que não estão atrofiados, exceto em caso esporádico de atrofia cerebral posterior.

Placas senis

As placas senis (PS) são estruturas extracelulares, que aparecem muito cedo no cérebro humano, podendo acompanhar o processo do envelhecimento sem causar demência. Quando evoluem sem causar demência, geralmente as PS são imaturas, quer dizer, não têm depósito do amiloide no seu centro. As PS que apresentam depósito do amiloide no centro são as placas maduras, encontradas em DA. As placas neuríticas são PS e restos de neurônios destruídos, as quais são encontradas na DA: os três tipos de placas podem ser encontrados na DA e distribuídos em quantidade variáveis. As PS podem ser encontradas em não humanos, como no cérebro de elefantes.

Emaranhados Neurofibrilares

Os emaranhados neurofibrilares (ENF) são estruturas intracelulares depositadas em um lado do neurônio que vão da metade do corpo até o axônio da célula nervosa, devido à desestruturação do esqueleto neuronal. Por sua vez, os ENF podem existir nas pessoas idosas entre 65 e 75 anos, localizadas no córtex entorrinal no giro hipocampal, especialmente no CA1, sem causar demência. Nas pessoas com DA, por motivo ainda não conhecido, ocorre aumento da fosforilação da proteína tau, que faz parte da constituição do esqueleto do neurônio, a qual começa a desestruturar seu esqueleto e, com isso, desarruma o trânsito de substâncias que vêm do corpo do neurônio para o telodendro e vice-versa. O próximo passo dessa desestruturação é a alteração morfológica, seguida da formação de ENF e, por fim, apoptose (morte celular). Na DA, os ENF são depositados aos poucos, em todas as células do cérebro, começando pelas células do hipocampo, seguindo ao lobo temporal, parietal, frontal e sensitivomotor. A forma temporal e espacial de distribuição cerebral do ENF não acontece em todos os casos com DA; geralmente há uma soma entre os dois MH, PS e ENF. Para efeito didático, os MH na DA podem conter três formas patológicas da doença. Primeira, forma de DA composta por placas senis, exclusiva ou dominante; segunda, constituída por ENF, exclusiva ou dominante; e terceira, uma forma mista de ambas (Fig.2).

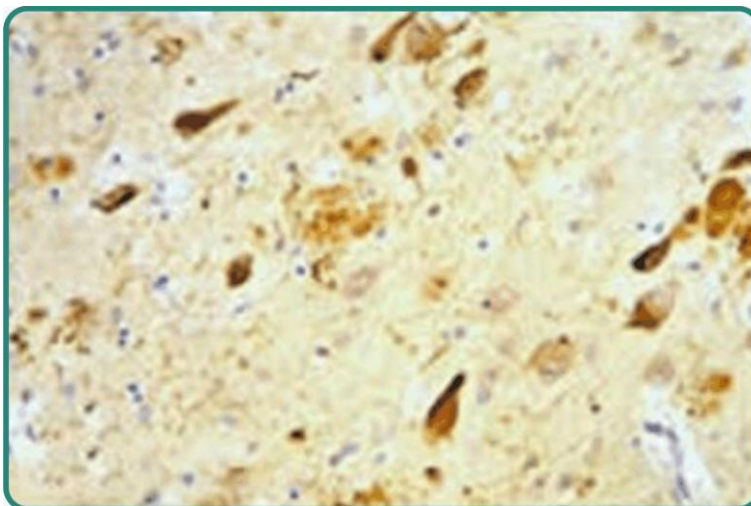


Fig.2: Mostra dois marcadores: 1. Os emaranhados neurofibrilares (ENF), mancha escura disposta ao lado dos neurônios; e 2. Placas senis (PS), entremeadas aos ENF, contendo, no seu centro, o amiloide, o que caracteriza uma PS madura.

Tais marcadores distribuem-se no cérebro na DA, em quantidades aleatórias e associadas, tanto no córtex cerebral como nas estruturas profundas, como o tálamo.

Degeneração granulovacuolar

A degeneração granulovacuolar (DGV) é o terceiro marcador mais frequente, encontrada no pericário (soma) de células piramidais do hipocampo em pessoas acima de 50 anos. A DGV também é encontrada em cérebros com doença de Alzheimer, sendo facilmente vistos corada nas colorações de HE e pela prata. A DGV é o terceiro marcador mais frequente na DA, podendo ser encontrado isolado em idosos esquecidos, mas não dementes (sua função ainda não foi esclarecida).

Corpúsculos de Hirano

Os corpos de Hirano (CH) são estruturas alongadas que se coram pela HE, sendo encontradas com mais frequência no citoplasma das células piramidais do hipocampo em pessoas idosas a partir da sexta década. O corpo de Hirano é o quarto mais frequente marcador encontrado na DA, sempre associado aos três últimos.

Corpos de lipofucsina

Os corpos de lipofucsina (CL) são depósitos encontrados em neurônios piramidais do córtex dos hipocampos em pessoas idosas com DA ou não, como deficiência do catabolismo cerebral. Acredita-se que seja o resultado da falência do sistema enzimático de limpeza do cérebro, o qual, apesar de insuficiente para a intensidade do metabolismo do cérebro torna-se mais incapaz com o envelhecer.

Corpos amiláceos

Os corpos amiláceos (CA) são estruturas encontradas no cérebro, especialmente no diencefalo (comissura anterior, tálamo), em pessoas com marcadores histológicos de DA ou demência associada à doença de Steinert, como em outros tipos de doenças e em idosos.

Angiopatia amiloide

Angiopatia amiloide (AA) é uma patologia causada pelo depósito de amiloide por fora da lâmina basal na parede das arteríolas intracorticais, e arteríolas da pia-máter, sendo mais encontrada na região parieto-occipital do que na frontotemporal. O amiloide que se deposita no leito vascular apresenta-se com fibras em sentido longitudinal, sendo originado da proteína β -amiloide 39-40, enquanto que o amiloide que compõe as placas senis mostra-se em sentido radial e é originado do β -amiloide 42-43 (ligado a DA). Alguns trabalhos científicos têm mostrado a presença desse amiloide 42-43 depositado em fibras de músculos esqueléticos. A angiopatia amiloide é comum em cérebros com DA, podendo causar enfarte isquêmico, hemorrágico ou hemorragia lobar de repetição.

Estudos realizados em Londres mostram a presença de uma proteína chamada clusterina, presente o sangue de pacientes com DA que se encontra em fase de pesquisa.