

UPOZORNĚNÍ PRO STUDENTY a návštěvníky www

Abychom vyhověli žádostem z řad studentů, předkládáme textovou část prezentací vybraných přednášek z patologie pro usnadnění orientace v přednášené látce. **Nejedná se v žádném ohledu o učební text**, ale pouze o doprovodná hesla, případně o krátké orientační texty nebo schémata, které tak není potřeba, považoval-li by to někdo za nutné, při přednášce opisovat.

To však nebylo nutné ani doposud – přednášky vnímáme jako jedinečný moment vysokoškolského studia, při kterém je možné vysvětlit a diskutovat vybranou problematiku v kontextu širším než umožňuje učebnicový text a nabídnout přemýšlivému studentovi nahlédnout hlouběji do problému a vyzdvihnout důležité nebo kontroverzní momenty.

Předkládaný materiál na veřejném www našeho pracoviště tedy v žádném případě nenahrazuje výklad učitele a jeho komentář a nenahrazuje obrazovou dokumentaci, na které je většina přednášek postavena. Výklad učitele a jeho obrazová dokumentace představují pilíř pro pochopení patologie.

Pro nezainteresovaného studenta, který se přednášek neúčastní, nebo pro osobu, která otevírá dokumenty jako nezúčastněný návštěvník webových stránek, **neslouží níže uvedená heslovitá dokumentace jako studijní materiál, ani nemůže sloužit k posuzování kvality výuky na naší fakultě.**

kolektiv učitelů Ústavu patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN v Motole, Praha

Neurodegenerativní onemocnění CNS

J. Zámečník

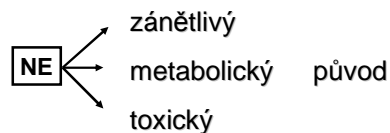
Neurodegenerativní onemocnění CNS

DEMENCE ≠ stáří

1. atroficko-degenerativní
2. vaskulární
3. symptomatická - farmak, tox, alkohol, AIDS
4. priony

Neurodegenerativní onemocnění CNS

= progresivní ztráta neuronů v šedé hmotě + sekundární změny v bílé hmotě



PROTEOPATIE

DĚLENÍ

➤ kortex	vyšší korové funkce	Alzheimer Pick
➤ extrapyramidový systém (BG)	dyskineza + poruchy svalového tonu	Parkinson Huntington
MÍCHA		
➤ + mozeček	ataxie	Friedreich
➤ motorický neuron	poruchy motorických funkcí	ALS SMA

Alzheimerova choroba

klinika

histopatologie

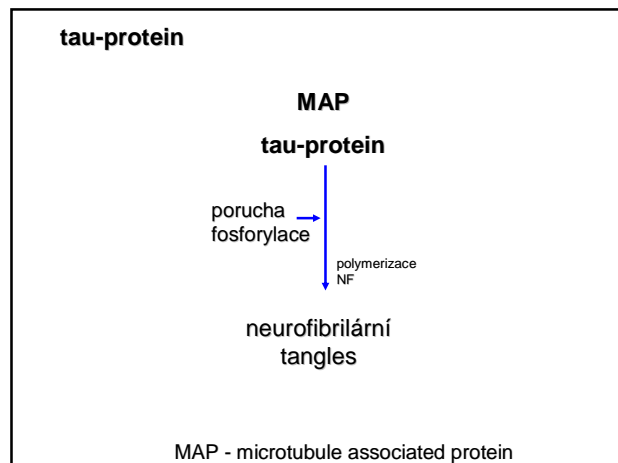
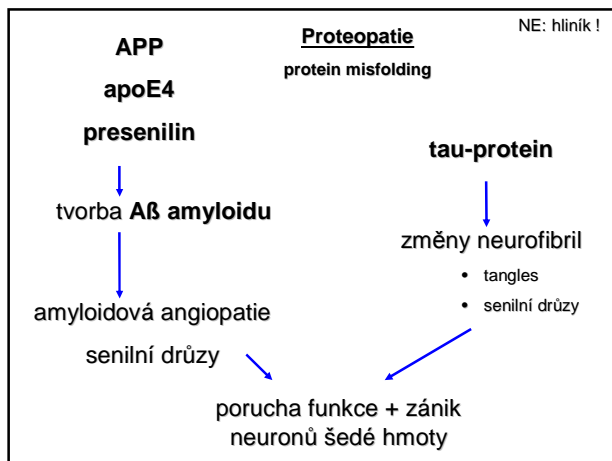
• demence

- **Aβ amyloid**
- neuritické plaky (senilní drůzy)
- neurofibrilární změny neuronů

Výskyt: spjat s věkem - od 50 let

Muži : ženy - 1 / 2

- sporadicky, existuje i familiární varianta



- výrazná symetrická atrofie šedé hmoty
 - < 900 g
 - zúžené sulci + rozšířené gyri
- Hydrocephalus e vacuo
- kortex (FTO)
 - hippocampus
 - mozkový kmen

- redukce počtu neuronů šedé hmoty
- senilní drúzy (*neuritic plaques*)
- neurofibrilární „tangles“
- amyloidová (kongofilní) angiopatie

Průběh

necharakteristické změny v chování, konfabulace

DEMENCE
– poruchy paměti

- afázie, agnózie, apraxie

- interkurentní infekce
(*pneumonie*)

SMRT

PICKOVA CHOROBA

= atrophie cerebri circumscripta progressiva
= lobární skleróza

- pomalá demence
- výrazná atrofie frontálního laloku
- do 3-10 let smrt

Pickova tělíska

glióza F

„knife-blade atrophy“

Parkinsonismus

= klinický syndrom (hypertonicko-hypokinetický)
způsobený dysfunkcí
nigrostriatálního dopaminergního systému BG

Parkinsonismus

- pars compacta substantiae nigrae
- locus coeruleus
- dorzální motorické jádro n.X

hypertonicko - hypokinetický sy

Parkinsonova choroba

Parkinsonský syndrom (sekundární parkinsonismus)

- aterosklerotický
- postencefalitický
- po otravě CO, methanolem
- polékový – neuroleptika
- při jiných neurodegenerativních chorobách:
 - MSA - nigrostriální degenerace
 - Progresivní supranukleární obrna ...

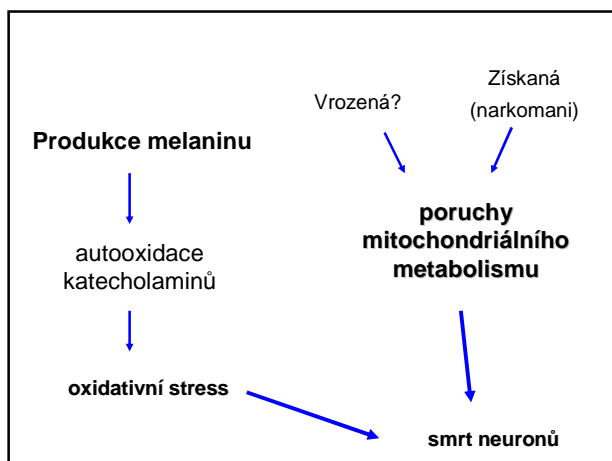
PARKINSONOVA CHOROBA

asi 0,1% populace !!

- prevalence 100 / 100.000
- incidence 5 - 24 / 100.000

- malá role dědičnosti

X **early onset PD** - dědičná mutace na 4. chromozomu v oblasti
synucleinu



vyblednutí + atrofie

- substantia nigra
- locus coeruleus

- zánik pigmentovaných neuronů
- fagocytóza melaninu glií + glióza
- Lewyho tělíska

- 50. - 60. let
- v 10% před 40. rokem

- o Tremor
- o Rigidita
- o Bradykineza - !! akinetická krize
- o Stoj a chůze
- o Vegetativní poruchy

PSYCHICKÉ PROBLÉMY
 - 15-20% demence
 - často těžké deprese

HUNTINGTONOVA CHOREA

- AD dědičné onemocnění s kompletní penetrancí
 - mimovolní pohyby - chorea
 - demence

Výskyt 5/100.000

TRINUCLEOTIDE REPEATS EXPANSION SYNDROMES

CAG – *huntingtin* – 4. chrom.

HUNTINGTONOVA CHOREA

Patogeneze

huntingtin – zánik neuronů striata
 ↓
Snížení GABA ve striatu
 ↓
 relativní nadbytek dopaminu
 ↓
 ztráta inhibice = mimovolní pohyby – chorea

Morfologie:

ztráta GABA-ergních neuronů ve striatu
 Atrofie rostrální části striata
disproporční dilatace komor

Průběh

4.- 5. dekáda

1. změny osobnosti

nezdrženlivost a hypersexualita, agresivita

→ až psychóza

2. choreatické pohyby obličeje a končetin

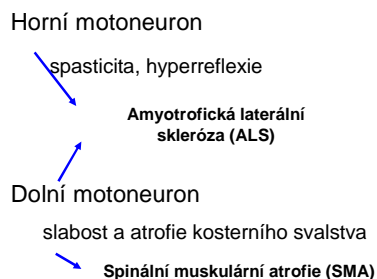
SMRT

15-20 let

3. rozpad osobnosti s demencí

Onemocnění motoneuronů

- onemocnění charakterizovaná progresivní svalovou slabostí a atrofií kosterního svalstva



Amyotrofická laterální skleróza (ALS)

4 / 100.000

5. dekáda

- 5 -10 % familiární
- ve 20 % missense mutace genu pro

SOD1 – superoxid-dismutáza 1

defekt SOD1 --> poškození toxickými radikály kyslíku

ALS - morfologie

A. zánik motoneuronů (reaktivní glióza)

- gyrus praecentralis
- kmen - n. IX
- přední rohy míšni

B. degenerace jejich axonů

- a. kortikospinální dráhy
- b. atrofie předních kořenů

C. neurogenní atrofie svalů

Průběh

40. - 50. rok

progresivní slabost – končetiny

bulbární jádra – poruchy polykání, řeči

paralýza respiračních svalů

SMRT

50 % zemře do 3 let

90 % do 5-ti let

intelekt zachován!!

Spinální muskulární atrofie - SMA

5. chromozom

Survival Motor Neuron (SMN) gene

2 typy

- SMN 1
telomerický
- SMN 2
centromerický

Neuronal Apoptosis Inhibitory Protein (NAIP) gene

SMA

SMA typ I. – těžká forma (35%) Werdnig-Hoffmann	do 6. M neschopnost samostatného sedu	smrt do 18 měsíců
SMA typ II. – středně těžká forma (45%)	do 18. M neschopnost samostatné chůze	20-30 let
SMA typ III. Kugelberg-Welanderové	po 18. M schopen samostatné chůze	30-40 let
SMA typ IV.	po 30. roku	

Spinocerebelární degenerace (ATAXIE)

přes 200 jednotek...

Společný mechanismus:

- degenerace mozečku a jeho aferentních drah
- neurologický projev **ATAXIE**

- AR dědičné, nástup do 20 let (většina)

Friedreichova ataxie

- AD dědičné, nástup po 20. roce (vzácné)

Olivopontocerebelární atrofie

FRIEDREICHOVA ATAXIE

- ataktická chůze, ataxie končetin, nystagmus

- skolióza páteře

- deformace DK

+ kardiomyopatie

Friedreichova noha

NENÁDOROVÉ EXPANZIVNÍ PROCESY NITROLEBNÍ

1. Ischemie - encefalomalacie, (postmalatická pseudocysta)
2. Hemoragie
 - intraparenchymatózní krvácení, subdur., epidur., subarachn.
 - posthemoragická pseudocysta
 - subdurální hygrom
3. Zánět
 - absces mozku...
 - paraziti - boubel...
 - tbc – tuberkulom; event. gumma
4. Pseudotumory - cysty (koloidní cysta III. komory...)

Neurokutánní syndromy

FAKOMATÓZY

1. Neurofibromatóza
2. Tuberózní skleróza
3. Sturge-Weberův syndrom
4. von Hippel-Lindauova choroba
5. Ataxia teleangiectasia

Princip:

1. ektodermální původ

- nervový systém (CNS, PNS)
- oko
- kůže

+ další orgány

2. mutace genu (tumor-supresor) ve společné linii

porucha vývoje diferenciacie --> **hamarcie**

onkogen/tumor supresor --> **vícečetné nádory**

Mutace defektní protein s aktivitou GTPasu aktivujícího proteinu (GAP)

Neurofibromatóza

typ I – choroba von Recklinghausenova

17. chromozom – NF-1 gen – *neurofibromin*

typ II – centrální neurofibromatóza

22. chromozom – NF-2 gen – *schwannomin*
merlin

Neurofibromatóza typ I.

- kožní a podkožní **NEUROFIBROMY**
- *plexiformní neurofibrom*

3-5% do neurofibrosarkomu (MPNST)

- Meningeom
- Gliomy

Neurofibromatóza typ I.

hyperpigmentované kožní léze *café-au-lait*

pigmentované uzlíky na iris - *Lischovy noduly*

!! 500x vyšší riziko AML !!
inaktivace NF-1 v leukemických buňkách

Neurofibromatóza typ II. - centrální

MOZEK + MÍCHA

- často bilaterální schwannomy akustiku
- meningiomy, gliomy
- spinální neurofibromy

Tuberózní skleróza

(Bournevillova choroba)

mutace genů na 9. a 16. chromozomu:

TSC1 (9q34) --> *hamartin*

TSC2 (16q13) --> *tuberin*

aktivita charakteru
GAP

tumor supresorové
geny

Tuberózní skleróza

MOZEK + sítnice

porušená migrace a zastavená diferenciace neuroektodermu

- TUBERY

epilepsie

- gemistocytární astrocytomy
- subependymální obrovskobuněčné astrocytomy (SEGA)

Kůže

sebaceózní adenomy obličeje

nekonstantně: *angiomyolipom ledvin*
srdeční rhabdomyom
cystóza ledvin
lymfangiom plic

„Angiomatózy“

Sturge-Weberův syndrom

hlava: mozek + obličej

von Hippel-Lindauova choroba

hlava: mozek + obličej
+ cystózy

Sturge-Weberův syndrom

- angiomatóza mozgových plen s kalcifikacemi --> epilepsie

- vaskulární névy na obličeji oblasti senzitivní větve n. trigeminus
- angiomy oka spojené s glaukomem

syndrom von Hippel-Lindau

- angiomatóza retiny
- hemangioblastom (*angioretikulom*) mozečku
- hemangiomy
 - míchy
 - kůže trupu a hlavy
- cystóza ledvin, pankreatu a nadledviny

Ataxia teleangiectasia

(m. Henner-Louis-Barová)

- AR dědičná
 - dominující postižení CNS – mozeček - ATAXIE
 - teleangiktazie kůže a spojivek
 - + **imunodeficit** (deficit IgA a částečný IgG)
 - + sklon ke spontánním chromozomálním zlomům
- časté doprovodné malignity (hl. hematologické)