

VIII. MORFOPATOLOGIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

MALFORMAȚIILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Malformațiile sistemului nervos central (SNC) sunt consecința tulburărilor în dezvoltarea primară a țesutului nervos și a defectelor de închidere a cutiei craniene sau a canalului rahidian. Acestea se pot grupa în:

- defecte ale tubului neural;
- anomalii ale proencefalului (diencefal + telencefal – a se vedea embriologia sistemului nervos);
- anomalii ale fosei posterioare;

Defecte ale tubului neural. Lipsa de închidere a unei porțiuni a tubului neural conduce la malformații care includ, în variate combinații, țesut nervos, meninge și structurilor de înveliș (os și țesuturi moi). Sunt cele mai frecvente malformații ale SNC, interesând mai ales măduva spinării.

Rahischizisul sau *spina bifida* este un defect în formarea arcului dorsal al vertebrelor, canalul vertebral rămânând astfel deschis. Poate fi un defect osos asimptomatic (*spina bifida occulta*) până la sever, cu segmentul afectat al măduvei spinării aplatizat, dezorganizat și asociat cu o herniere a învelișului meningeal.

Meningomielocelul este forma de spina bifida în care are loc protruzia măduvei spinării și a învelișului meningeal sub piele, prin defectul osos, mai ales în regiunea lombosacrată. Pacienții prezintă tulburări funcționale la nivelul extremităților inferioare, intestinului și al vezicii urinare.

Encefalocelul reprezintă herniere a țesutului cerebral malformat printr-un defect al oaselor craniene. Topografic se poate întâlni la nivelul fosei posterioare sau al laminei cribriiforme din fosa anterioară (și este impropriu denumit "gliom nazal").

Anencefalia se caracterizează prin absența creierului și a cutiei craniene, exceptând uneori fosa posterioară, cu proeminența ochilor, ceea ce dă fizionomiei un aspect de batracian. Tot ce se mai identifică din emisferele cerebrale este un amestec de țesut cerebral dezorganizat, celule ependimare, plexuri choroide și celule meningoteliale.

Anomalii ale proencefalului. Reprezintă consecința unor disfuncționalități în generarea și migrarea neuronilor. Anomaliile pot fi focale sau difuze și interesează toate structurile cerebrale: *megalencefalie* (creșterea volumului creierului), *microencefalie* (scăderea volumului creierului), *lissencefalie* (scăderea numărului de circumvoluții cerebrale până la absența completă: *agirie*), *polimicrogirie* (circumvoluții cerebrale

anormal de mici, numeroase și neregulate), *heterotopie neuronală* (agregări de neuroni în localizări improprii, mai frecvent periventricular – se asociază clinic cu epilepsia), *holoprozencefalie* (incompleta separare a emisferelor cerebrale pe linia mediană) și *agenzia de corp calos*.

Anomalii ale fosei posterioare reprezintă un set de malformații care interesează trunchiul cerebral și cerebelul, care suferă modificări semnificative ale formei și volumului.

Malformația Arnold-Chiari se referă la o fosă posterioară redusă în dimensiuni, astfel încât linia mediană a cerebelului este deformată, vermisul este poziționat caudal, protruzionând prin gaura occipitală, ceea ce produce, invariabil, hidrocefalie. Se asociază frecvent cu mielomeningocelul lombar.

Malformația Dandy-Walker se caracterizează printr-o fosă posterioară mult lărgită, vermis cerebelos absent, locul său fiind luat de un chist al liniei mediene, tapetat de celule ependimale, care se continuă cu leptomeningele spre suprafața externă. Chistul reprezintă al IV-lea ventricol mult expansionat din cauza absenței ”acoperișului” (vermisul).

Sindromul Joubert este o malformație înrudită cu precedenta prin faptul că prezintă hipoplazia vermisului cerebelos cu aparenta elongare a pedunculilor cerebeloși superiori și cu trunchi cerebral dismorf.

PATOLOGIA VASCULARĂ CEREBRALĂ

Boala cerebro-vasculară, cunoscută, la noi, sub denumirea clinică de **accident vascular cerebral (AVC)** reprezintă pierderea acută a perfuziei în unele teritorii vasculare ale creierului, ceea ce duce la ischemie și pierderea funcției neurologice în zonele afectate.

Recunoașterea rapidă și tratamentul adecvat sunt necesare pentru a restabili fluxul sangvin în zonele defavorizate, cu scopul de a reactiva funcțiile neurologice. În caz contrar, pareza / paralizia unei jumătăți a corpului, din cauza unui AVC care afectează partea opusă a creierului, tinde să fie permanentă. Echilibrul, percepția senzorială, vorbirea sau limbajul pot fi, de asemenea, afectate. Uneori, aceste anomalii se atenuează cu timpul, chiar până la punctul de normalitate aparentă, dar în general, accidentele vasculare cerebrale continuă să fie cauze foarte frecvente de deces și invaliditate.

Din punct de vedere fiziopatologic și anatomo-patologic, boala cerebro-vasculară / AVC poate fi de două tipuri, consecință a:

- *hemoragiei* prin ruptura vaselor de la nivelul SNC-ului în contextul hipertensiunii sau al prezenței unor anevrisme sau malformații vasculare.
- *hipoxiei, ischemiei și infarctului*, prin deficitul de vascularizare și oxigenare a parenchimului nervos; la nivelul creierului, **embolia** este o cauză mult mai frecventă a AVC decât **tromboza**. Acest deficit poate fi

extins sau focal, cu manifestari clinice dependente de regiunea cerebrală afectată și de vulnerabilitatea celulară, știut fiind că, în SNC, unele celule sunt mai sensibile decât altele la injuria ischemic-hipoxică, celulele cele mai vulnerabile fiind neuronii, urmați de oligodendrocite, astrocite și apoi de către microglij;

Perfuzia inadecvată a masei cerebrale poate apărea ca o consecință a prăbușirii circulației sanguine sistemice, secundară unor cauze extracerebrale (stări de șoc, asistolie, hipotensiune severă) sau se instalează în urma unor leziuni ocluzive ale vaselor cerebrale. În primul caz rezultă **ischemia cerebrală globală**, în timp ce obstrucția vasculară are ca rezultat **ischemia regională** și, adesea, **infarctul cerebral**.

Alterările morfologice care se instalează în **ischemia (hipoxia) globală** sunt în strânsă legătură, pe de o parte, cu particularitățile distribuției anatomice a arterelor cerebrale, iar pe de alta cu sensibilitatea selectivă a neuronilor la lipsa de oxigen. Țesutul nervos se caracterizează prin vascularizație bogată și o mare sensibilitate la lipsa de oxigen, o ischemie de 7 - 8 minute antrenând leziuni ireversibile.

Distribuția particulară a arterelor cerebrale explică apariția, în ischemia globală a creierului, a două leziuni caracteristice:

- *infarctul care interesează cortexul parasagital ("watershed infarction")* nutrit de ramurile terminale ale arterelor cerebrală anterioară și cerebrală mijlocie (zonă mai sărac vascularizată, situată la granița celor două sisteme arteriale și
- *necroza laminară*, o necroză care afectează straturile mai profunde ale cortexului cerebral (straturi nutrite de un plex capilar terminal bogat și care este cel mai sever afectat în condițiile unei hipotensiuni severe, instalate brusc).

Datorită sensibilității selective a neuronilor la lipsa de oxigen sau la acumularea de acid lactic, în hipoxia globală apar precoce arii localizate de necroză în hipocamp (neuronii piramidali, mai ales cei din aria CA1 / sectorul Sommer), în cerebel (celulele Purkinje) și în cortexul cerebral (neuronii piramidali).

Pacienții care supraviețuiesc ischemiei cerebrale globale, rămân adesea într-o stare vegetativă persistentă. Alți pacienți sunt declarați în "moarte cerebrală" (lezarea trunchiului cerebral cu absența reflexelor și a respirației spontane, electroencefalogramă izoelectrică); ventilația mecanică în sine determină un proces gradual de autoliză / lichefacție cerebrală, așa-numitul "creier respirator".

Infarctul (ramolismenul) cerebral este AVC cel mai frecvent, consecință a unei ischemii intense și durabile de cauză trombotică, embolică sau spastică. Tromboza arterială pe fondul unor leziuni degenerative (de cele

mai multe ori ateromatoase) sau inflamatorii (arterite luetice, rickettsiene, poliarterită nodoasă) este cauza obișnuită a infarctului cerebral. Embolii (trombi murali cardiaci, endocardite bacteriene complicate cu emboli septici, fragmente de plăci ateromatoase desprinse de la nivelul arterelor carotide, embolia grasă sau gazoasă) afectează, cu predilecție, teritoriul de distribuție al arterei cerebrale mijlocii.

Infarctul cerebral se caracterizează prin consistența scăzută a teritoriului afectat (ramolismen) și, tradițional, este descris ca infarct "ischemic" / "alb", respectiv, "hemoragic" / "roșu", descriere oarecum arbitrară, luând în considerare doar cele două extreme posibile. În general, infarctele de cauză embolică sunt hemoragice, în timp ce infarctele prin ocluzie trombotică sunt mai ales ischemice și deci albe.

Infarctul cerebral poate fi unic sau multiplu și are dimensiuni variabile, în funcție de calibrul arterei afectate. El se poate dezvolta în orice zonă, mai superficială sau mai profundă a creierului, dar mai frecvent în teritoriile de distribuție ale arterei cerebrale medii care irigă cortexul din vecinătatea scizurii silviene, capsula internă, nucleul lenticular, corpii striati, talamusul etc. Efectele clinice variază în funcție de regiunea afectată.

Microscopic, infarctul alb, foarte recent, conține neutrofile care dispar curând. Neuronii și celulele gliale se necrozează, iar lipidele din teaca de mielină se dezintegrează și se lichefiază. Detritusul necrotic rezultat, bogat în lipide, este fagocitat și îndepărtat de către microgii (fagocitele gliale) care apar în număr mare sub forma unor celule rotunde, cu citoplasma spumoasă sau vacuolară. Vindecarea se poate face prin organizarea chistică a infarctului, cavitatea chistică goală sau cu lichid serocitrin, fiind delimitată printr-un perete conjunctivo-gliar sau prin formarea unei cicatrice gliale dense.

Microscopic, infarctul hemoragic prezintă aceleași aspecte și evoluție ca cel alb doar că, în plus, se observă extravazare masivă hematică, cu prezența de pigment hemosiderinic. La pacienții cu tratament anticoagulant cronic, infarctele hemoragice se asociază cu hematoame extinse intraparenchimotoase.

Boala cerebro-vasculară hipertensivă

Cele mai importante efecte ale hipertensiunii arteriale (nediagnosticată sau inadecvat tratată) sunt: infarctele lacunare, hemoragiile punctiforme, encefalopatia hipertensivă și hemoragia intracerebrală masivă (apoplexia).

Lacunarismul cerebral reprezintă sindromul apărut prin dezintegrarea unor zone parenchimotoase mici de țesut cerebral, ca urmare a insuficienței circulatorii cauzată de obliterarea arteriosclerotică a vaselor

mici cérébrale. După rezorbția detritusurilor celulare rezultă mici cavități chistice. Localizarea cea mai frecventă a lacunelor este în substanța cenușie subcorticală (nuclei bazali, talamus), în trunchiul cerebral și în substanța albă a emisferelor cerebrale.

Evoluția este spre demență vasculară caracterizată prin apatie, amnezie și tulburări emoționale / comportamentale.

Hemoragiile punctiforme cerebrale se produc ca urmare a rupturii vaselor penetrante de calibru mic ca o consecință a hipertensiunii arteriale cronice. Cu timpul, aceste hemoragii se resorb, rezultând cavități ”în fantă”, înconjurate de arii pigmentate brun. La examenul *microscopic*, distrucția tisulară focală este înconjurată de macrofage încărcate cu hemosiderină și de glioză.

Encefalopatia hipertensivă este un sindrom clinico-patologic instalat la debutul hipertensiunii maligne și care se manifestă prin: cefalee, stare confuzională, vărsături și convulsii, uneori până la comă. Intervenția terapeutică promptă absolut necesară, deoarece acest sindrom nu se remite spontan. La pacienții care nu supraviețuiesc disfuncției cerebrale difuze, examinarea post-mortem relevă un creier edematos, cu sau fără herniere transtentorială sau amigdaliană (cerebeloasă). *Microscopic* se observă hemoragii peteșiale difuze și necroză fibrinoidă a arteriolelor din substanța cenușie și albă.

Hemoragia intracerebrală de cauză hipertensivă manifestă o predilecție pentru nucleii bazali (50%), talamus (10%), punte și cerebel (5 – 15%), fiind mai rar localizată în substanța albă cerebrală (hemoragie lobară) și intraventricular. Hipertensiunea cronică determină alterarea hialină a pereților arteriolarilor (hialinul extracelular vascular – morfopatologia generală), a căror rezistență diminuată conduce la dilatări anevrismale denumite microanevrisme Charcot-Bouchard, prin ruptura cărora se produce hemoragia intraparenchimatousă. Leziunea acută prezintă în centru un cheag sanguin, înconjurat de un lizereu de țesut cerebral cu neuroni anoxici, celule gliale degenerate și edem interstițial. Ulterior, edemul se resoarbe, apar macrofagele, unele încărcate cu hemosiderină, altele cu lipide și glioză reactivă la periferie.

Boala cerebro-vasculară vasogenă

Angiopatia amiloidă cerebrală se asociază cel mai adesea cu hemoragiile lobare. Depozitarea peptidelor amiloide (A β ₄₀, identice cu cele din boala Alzheimer) se face la nivelul vaselor meningeale și corticale de calibru mic și mediu, rezultând scăderea rezistenței vasculare cu hemoragie leptomeningeală și corticală cerebrală.

Anevrismul sacular ("berry"), se dezvoltă în timp datorită unui defect congenital al mediei vaselor, la locul de bifurcare a arterelor din componența poligonului Willis. Ruptura anevrismului determină extravazarea sângelui în spațiul subarahnoidian (hemoragie subarahnoidiană).

Malformațiile vasculare cerebrale se clasifică în:

- *malformații arterio-venoase (MAV)* - un ghem încâlcit de vase în jurul unui șunt arteriovenos pulsatil prin fluxul sanguin rapid. *Microscopic*, se identifică vase sanguine dilatate, separate prin țesut glial; unele vase sunt artere, cu aspecte de duplicare și fragmentare a laminei elastice interne, altele prezintă o îngroșare marcată a peretelui prin țesut conjunctiv hialinizat.
- *malformații cavernoase* – se întâlnesc adesea în cerebel, punte și în regiunile subcorticale fiind reprezentate de spații vasculare dilatate, dispuse „spate în spate”, fără parenchim nervos interpus; vasele au pereți colagenizați, de grosimi variabile, iar în vecinătatea lor sunt prezente arii de hemoragie veche și calcificări distrofice.

Revărsatele hematice meningeale

- *Hemoragia subarahnoidiană* este o revărsare de sânge în spațiul subarahnoidian, apărută în diverse condiții etiopatogenice. În 2/3 din cazuri este consecința rupturii unui anevrism preexistent, iar în 10% din cazuri pot fi evidențiate malformații arterio-venoase. În rest, hemoragia subarahnoidiană se produce în contextul unor discrazii sanguine, stări infecțioase, vasculite sau procese tumorale.
- *Hematomul epidural* se produce, de regulă, în regiunea temporală, prin ruptura traumatică a arterei meningeale mijlocii sau a ramurilor sale, sângele acumulându-se între planul osos și *dura mater*. Leziunea este întotdeauna progresivă și fără tratament corespunzător duce la deces în 24 - 48 de ore.
- *Hematomul subdural* se constituie prin acumularea, în spațiul subdural, a sângelui revărsat în urma ruperii traumatice a venelor de legătură provenite din leptomeninge. Se localizează mai frecvent în regiunea fronto-parietală și are tendință la încapsulare prin țesut de granulație.

PROCESELE INFLAMATORII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Inflamațiile sistemului nervos central au etiologie variată: infecțioasă (microbi, viruși, spirochete, fungi etc.) sau autoimună (scleroza în plăci / scleroza multiplă).

A. Infecțiile sistemului nervos central

Procesul inflamator se poate localiza în meninge (*meningită*), interesând *dura mater* (*pahimeningită*) și/sau meningele moi (*leptomeningită*), în substanța cerebrală (*encefalită*) sau în măduvă (*mielită*). La rândul ei, inflamația țesutului cerebral poate afecta predominant substanța cenușie (*polioencefalită*), substanța albă (*leucoencefalită*) sau pe ambele, în proporție egală (*panencefalită*). Frecvent, leziunile meningelor și ale țesutului nervos se asociază (*meningoencefalite*, *meningomielite*). În unele cazuri sunt interesate concomitent encefalul și măduva (*nevraxite*).

Tromboflebitele cerebrale, întâlnite mai frecvent la sugari, la femei și la vârstnici, sunt tromboflebitele ale sinusurilor *durei mater* și se dezvoltă în condiții variate: septicemii, infecții cranio-faciale (otomastoidite, sinuzite supurate, abcese retrofaringiene, furuncule), traumatisme craniene suprainfectate.

Infecțiile bacteriene

Infecțiile bacteriene cerebrale cauzează, în principal, meningite și abcese cerebrale.

Meningitele bacteriene nespecifice constituie majoritatea formelor de meningită și reprezintă o urgență medicală, necesitând un diagnostic rapid și un tratament adecvat. Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați în etiopatogenia bolii sunt *E. coli* la nou-născuți, *H. influenzae* la copii, *N. meningitidis* la adulții tineri și *S. pneumoniae* la adulți și persoanele în vârstă.

- *Meningita meningococică* (meningita cerebro-spinală epidemică), cea mai frecventă formă de meningită bacteriană, se întâlnește în special la copii și adulții tineri. Exsudatul inflamator are caracter sero-purulent, este gălbui și se acumulează în șanțurile intergirale, predominant la baza creierului sau pe convexitatea acestuia unde formează câteodată o calotă purulentă. *Microscopic*, exsudatul inflamator conține puțină fibrină, numeroase granulocite, macrofage și meningococi extra- și intracelular. Vasele prezintă leziuni de endovascularită și tromboză. Substanța cerebrală este edemațiată, cu hemoragii punctiforme și cu infiltrate inflamatorii perivascularare în cortex. În măduvă se remarcă focare de demielinizare a fasciculelor laterale. Se poate asocia o coagulopatie intravasculară cu leziuni hemoragice în suprarenale (sindromul Waterhouse - Friderichsen), cu evoluție severă și prognostic rezervat.
- *Meningita pneumococică*, a doua ca frecvență, se caracterizează printr-un exsudat verzui, mai consistent, gelatinos, care se localizează pe jumătatea anterioară a convexității creierului. Reacția inflamatorie are tendință la cloazonare, cu formare de spații închise pline cu puroi gros, verzui. *Microscopic*, după 2 - 3 zile de evoluție, exsudatul purulent este

constituit din straturi superficiale de granulocite și straturi profunde alcătuite aproape exclusiv din fibrină.

- *Meningitele stafilococice* și *streptococice* sunt mai rare și de obicei secundare unor supurații de vecinătate (oto-mastoidite, sinuzite, furuncle ale feței) sau de la distanță. Procesul inflamator are mare tendință la formarea de abcese intracerebrale, subdurale sau epidurale. Exsudatul este sero-purulent în meningita streptococică și purulent, gros, gălbui în cea stafilococică.
- *Meningitele microbiene hemoragice* au ca particularitate caracterul hemoragic al exsudatului inflamator: meningita cărbunoasă, recurențială, cea din scarlatină etc.

Meningita tuberculoasă (bacteriană specifică) și tuberculomul.

Meningita tuberculoasă este o meningită nepurulentă care poate apărea la orice vârstă, dar se întâlnește mai frecvent în copilărie și la tineri. Infecția tuberculoasă a SNC este întotdeauna o localizare secundară a bacilului Koch, în cadrul tuberculozei miliare generalizate, printr-o diseminare, mai frecvent hematogenă, cu punct de plecare complexul primar pulmonar (la copii) sau tuberculoza pulmonară și extrapulmonară (la adulți). Leziunile au o mare predilecție pentru baza creierului, în special pentru fisura sylviană, și sunt de tip exsudativ, cu formarea unui exsudat fibrinos roz-murdar sau galben-verzui și de tip proliferativ-alterativ, cu constituirea de granulații miliare (tuberculi) albe sau gălbui. Histologic se observă granuloame epitelioides cu necroză de caseificare, dar celulele multinucleate de tip Langhans sunt rare sau lipsesc. Arteritele din cadrul meningitei tuberculoase pot produce infarcte cerebrale. Meningita tuberculoasă este urmată adeseori de fibroze meningeale cu obstrucții ale sistemului ventricular și hidrocefalie, iar netratată duce, de regulă, la deces în 4 - 6 săptămâni. În țările cu rată înaltă a tuberculozei, *tuberculomul* este o cauză frecventă de leziune expansivă intracraniană. La adulți se localizează, de obicei, în emisferele cerebrale, iar la copii apare mai frecvent în cerebel. Tuberculomul se constituie ca o leziune solitară sferică în masa cerebrală, cu arii de inflamație granulomatoasă specifică și necroză de caseificare, la periferie leziunea fiind înconjurată de o capsulă fibroasă.

Abcesele cerebrale sunt leziuni focale, unice sau multiple care se caracterizează prin acumulare de puroi și distrucție tisulară. Abcesul dezvoltă, în timp, o capsulă reprezentată de glioză reactivă, astrocite și procesele lor fibrilare. Substanța cerebrală adiacentă leziunii este edemațiată și conține infiltrate perivascularare de limfocite și plasmocite. Abcesele cerebrale au tendința la extindere și formarea de noi leziuni supurative. Pacienții se prezintă, de obicei, cu semne neurologice de focar. Ca în orice alt proces expansiv intracranian, atunci când se suspectează un abces cerebral

nu trebuie practică punctia lombară. Tratatamentul antibiotic dă rezultate în stadiile timpurii, dar odată ce s-a format capsula abcesului, se impune excizia leziunii.

Infecțiile virale

Meningitele virale. Sunt afecțiuni frecvente, aproape întotdeauna benigne și care nu lasă sechele. Cauza cea mai frecventă o constituie enterovirusurile, incluzând virusul coxsackie B și echovirusurile. Pe lângă acestea, virusul parotiditei epidemice, al meningitei limfocitare, virusul Epstein-Barr (mononucleoza infecțioasă) și virusul herpesului simplu sunt responsabile de cazurile sporadice de meningită. Meningita virală este, de regulă, o boală a copiilor și a adulților tineri și se caracterizată prin stare febrilă instalată brusc, însoțită de cefalee intensă. În lichidul cefalorahidian se găsesc numeroase limfocite și o mare cantitate de proteine, dar fără scăderea conținutului în glucoză (cum se întâmplă în meningitele bacteriene).

Encefalomielitele virale. Majoritatea virusurilor afectează SNC pe cale sanguină, în cadrul unei viremii, după o prealabilă multiplicare în țesutul limfoid. Virusurile pătrund în organism prin infecții ale pielii sau mucoaselor (virusul herpetic), pe cale digestivă (calea fecal-orală, ca în cazul virusului poliomieltic), prin înțepăturile artropodelor (arbovirusurile) etc. Unele virusuri se pot propaga la SNC de-a lungul nervilor periferici (virusul rabiei). Virusul cauzal se poate identifica în țesutul cerebral (în materialul de biopsie sau la autopsie), dar rareori în LCR. Clinic, majoritatea cazurilor evoluează favorabil și fără complicații, dar unele virusuri, precum cel herpetic sau rabic, produc distrucții tisulare extensive și severe.

Encefalita herpetică este cea mai importantă infecție virală a sistemului nervos la om. La adulți, boala este produsă în principal de virusul herpesului simplu tip 1 și se localizează predominant în lobul temporal, uni- sau bilateral. Această localizare ar putea fi explicată prin propagarea intra-axonală a virusului care populează în stare latentă ganglionul Gasser (ganglion care inervează buzele prin ramura mandibulară a trigemenului). Encefalita herpetică este o infecție fulminantă care duce deseori la deces. Lobii temporali sunt tumefiați, hemoragici și necrotici. Infiltratul inflamator este predominant limfocitar și dispus perivascular. Arterele mici și arteriolele sunt hiperemiate, cu celulele endoteliate tumefiate și chiar cu disrupții ale continuității peretelui vascular și microhemoragii. În neuroni dar și în astrocite și oligodendrocite se găsesc incluzii intranucleare eozinofile, înconjurate de un halou clar. Leziuni similare mai pot fi produse de virusul herpesului simplu tip 2, de virusul varicelo-zosterian, de virusul citomegalic etc.

Panencefalita subacută sclerozantă este produsă de virusul rujeolei. Descrisă inițial la copii, se recunoaște în prezent și posibilitatea dezvoltării

sale la adult, la care poate avea chiar evoluție mai rapidă. Leziunile principale constau în prezența de incluziuni intranucleare în neuroni și în oligodendroglii, astroglioza marcată în focarele de alterare a substanței cenușii și albe, demielinizări în pete și infiltrate celulare perivasculare alcătuite din limfocite și macrofage.

Encefalopatia din SIDA. Aproximativ 50% dintre bolnavii cu SIDA manifestă semne clinice de encefalopatie și la un procent chiar mai mare pot fi identificate la necropsie leziuni morfologice ale SNC. În afara infecțiilor oportuniste ale creierului (determinate de toxoplasma, citomegalovirus, herpes simplex), a leucoencefalopatiei multifocale progresive sau a limfoamelor primare cerebrale, la majoritatea bolnavilor trebuie avută în vedere și o leziune directă a sistemului nervos central (citotoxicitate virală a HIV-1). Mulți cercetători cred că virusul trece prin bariera hemato-encefalică, fiind transportat de către monocite sau macrofage (teoria „calului troian”). Demența este cea mai comună manifestare clinică a encefalopatiei din SIDA (demența complexă SIDA). Simptomele variază de la pierderea memoriei și a capacității de concentrare la alterări cognitive severe, paralizii și pierderea funcțiilor senzoriale. *Macroscopic* se remarcă atrofie cerebrală ușoară, cu dilatația ventriculilor laterali și cu accentuarea șanțurilor intergirale. Modificările histologice sunt mai exprimate în substanța cenușie subcorticală (nuclei bazali, talamus, amigdală) și în substanța albă, fiind mai puțin vizibile în cortexul cerebral. Leziunile caracteristice encefalopatiei din SIDA constau în prezența celulelor gigante multinucleate provenite din linia monocito-macrofagică, asociate cu noduli microgliali. În mod obișnuit se întâlnesc zone de demielinizare difuză și astroglioza intensă.

Infecțiile fungice și parazitare

Sunt mai frecvente la persoanele imunodeficitare și apar cel mai adesea secundar unei diseminări hematogene. Majoritatea produc forme subacute (Cryptococcosis) sau cronice (Trypanosoma) de meningite sau meningoencefalite. Unele produc, în mod caracteristic, abcese cerebrale (Aspergillus, Candida, Histoplasma) sau inflamații granulomatoase (Mucormycosis).

B. Inflamații prin procese (predominant) autoimune

Scleroza multiplă sau *scleroza în plăci* este o boală cronică demielinizantă a SNC care se caracterizează prin prezența, în substanța albă, a numeroase zone de demielinizare. Este cea mai frecventă cauză non-traumatică de tulburări neurologice. Se întâlnește mai frecvent la adultul tânăr (între 20 - 40 de ani) și evoluează de obicei în puseuri succesive, cu perioade de remisiune parțială și exacerbari. În stadiile mai tardive boala

tinde să devină lent progresivă. Majoritatea pacienților decedează ca urmare a complicațiilor unor episoade infecțioase și nu printr-un episod acut de demielinizare.

Etiologia bolii rămâne obscură. Studiile experimentale și clinice indică rolul predispoziției genetice și o etiopatogeneză autoimună având ca eveniment declanșator un factor de mediu (un virus, de exemplu). Interesant este că prevalența bolii este mare la latitudini mai ridicate și foarte joasă la ecuator.

Din punct de vedere morfologic, boala afectează strict SNC, sistemul nervos periferic nefiind interesat. Leziunile semnificative sunt **plăcile de scleroză**, vizibile cu ochiul liber, la necropsie, pe suprafața de secțiune a creierului sau a măduvei spinării, sub forma unor pete translucide, cu margini imprecise, de culoare roz, cenușie sau albă, în funcție de vechimea lor. Plăcile, rotunde, ovale sau de formă neregulată, au dimensiuni variabile, depășind însă numai rareori 2 cm diametru. Ele se acumulează în număr mare în special în substanța albă și numai ocazional pot fi situate în întregime în substanța cenușie.

Inițial, aceste plăci sunt zone de demielinizare, adică de fragmentare, distrucție sau resorbție a mielinei. Leziunile recente au culoare roz, sunt moi și ușor reliefate. Ulterior, ele devin cenușii- albicioase, retractate și capătă consistență dură, scleroasă datorită unor proliferări locale gliale și conjunctive marcate. În leziunile recente, axonii sunt cruțați și continuă să transmită influx nervos o lungă perioadă de timp. În plăcile mai vechi axonii sunt rarefiați, iar cei care persistă prezintă tumefacții, îngroșări moniliforme și întreruperi.

Plăcile apar în puseuri succesive, la intervale neregulate, pe aceeași piesă anatomică putându-se observa leziuni de vârstă diferită.

Microscopic, cea mai importantă modificare o constituie dispariția completă a mielinei în teritoriile afectate, cu existența unei linii sinuoase de demarcație față de țesutul sănătos vecin. Plăcile recente prezintă aspecte de edem și conțin un număr crescut de celule: limfocite, plasmocite și macrofage încărcate cu lipide. În plăcile vechi se remarcă sporirea intensă a fibrelor gliale, îngroșarea pereților vaselor sanguine și adeseori reducerea celularității prin diminuarea numărului oligodendrocitelor.

Distribuția și modalitatea evolutivă a leziunilor explică polimorfismul simptomatic al bolii, cu remisiuni lente și adesea incomplete, prin recuperarea funcțională a fibrelor nervoase mai puțin alterate și cu agravări clinice rapide prin instalarea unor noi puseuri lezionale.

BOLILE NEURODEGENERATIVE

Trăsăturile fundamentale ale naturii umane (cunoașterea – învățarea, memoria, sentimentele) sunt ireversibil anulate atunci când creierul suferă o deteriorare progresivă, cunoscută sub numele de demență. Bolile neurodegenerative sunt un grup lezional caracterizat prin pierderea progresivă a neuronilor sau a unor grupuri de neuroni aflați în rețele neuronale integrative, chiar fără a fi în directă vecinătate anatomică.

Cauza acestor boli este reprezentată de acumularea unor agregate proteice anormale (prin rezistență la degradare, localizarea intraneuronală aberantă și declanșarea unui răspuns de stres intracelular până la efect cito/neurotoxic direct) – astfel încât pot fi denumite și *proteinopatii*.

În funcție de "etajul" neuroanatomic al neuronilor degenerați, corelațiile clinice sunt, simplificat prezentate, următoarele:

- A. *degenerare corticală* → **demență**
- B. *degenerarea nucleii bazali* → **tulburări motorii**
- C. *degenerare spinocerebeloasă* → **ataxie**
- D. *degenerarea neuronilor motori* → **boala neuronilor motori.**

A. Sunt 3 boli neurodegenerative majore ale **cortexului cerebral**:

1. **Boala Alzheimer** este o formă (și cea mai frecventă cauză) a demenței, o pierdere globală a facultăților mentale care afectează aproximativ 5% din oamenii în vârstă de peste 65 de ani și 25% dintre cei cu vârsta peste 85 de ani. Este o boală degenerativă terminală care determină o involuție progresivă, cognitivă și comportamentală. Cu alte cuvinte, este o boală dramatică: începe cu episoade de amnezie (mai ales memoria recentă) și progresează spre pierderea completă a personalității, dublată de incapacitatea de recunoaștere a celor apropiați sau de a iniția și finaliza activitățile fiziologice bazale: a mânca, a se spăla, a se îmbrăca sau a merge la toaletă. Prin urmare, viața acestor pacienți se limitează la o stare cvasivegetativă. Diagnosticul se stabilește pe baza trăsăturilor clinice caracteristice și a celor imagistice (în esență, cortexul se atrofiază, iar ventriculii se dilată), dar poate fi confirmat definitiv la examenul post-mortem al creierului. Examenul *microscopic* relevă pierderea de celule (în special neuroni), precum și depuneri anormale ale unei proteine (proteina *tau*) cu miez amiloid, sub formă de *plăci neuritice* și *ghemuri neurofibrilare* în hipocamp, apoi în regiunile de asociație, în cortexul motor primar și în regiunile senzoriale. Inițiatorul plăcii neuritice este precursorul proteinei amiloide (*amyloid precursor protein* – APP), o

glicoproteină membranară neuronală care deține și o componentă extracelulară. Supraexpresia APP determină fragmentarea acestei componente de către enzimele γ - și β -secretază în A β -peptide 40 și respectiv 42, care sunt toxice pentru neuroni. Neuriții distrofici, proveniți din dendritele, axonii și terminațiile sinaptice ale neuronilor degenerați, se agregă haotic în jurul miezului amiloid, rezultând placa matură. Prezența microgliilor activate și a astrocitelor în jurul neuriților distrofici completează formarea plăcii clasice. În boala Alzheimer, proteina *tau* (o proteină a citoscheletului asociat microtubulilor) suferă o fosforilare anormală (hiperfosforilare), cu formarea unor structuri filamentoase citoplasmice – ghemurile neurofibrilare – care interferă cu metabolismul celular, conducând în final la moartea neuronilor. Aceste structuri argirofile din citoplasma neuronilor piramidali au forme de ”coșuleț” sau de ”flacăra” și reprezintă resturile neuronilor morți, fiind denumite și „neuroni fantomă”.

2. **Boala Pick** este prototipul demenței lobare fronto-temporale, caracterizată prin acumularea proteinei anormale *tau*, dar fără amiloidul β . Imagistic, regiunile fronto-temporale sunt extrem de atrofiate, iar clinic, prin pierderea funcției executive frontale, se instalează dezinhibiția comportamentală, verbală, cu incapacitatea de a prevedea consecințele propriilor acțiuni. *Microscopic*, regiunile corticale afectate sunt fără neuroni indemni, cu intensă astrogliază, iar neuronii reziduali sunt argirofilici și cu incluzii intracitoplasmice globuloase, *tau*-imunoreactive (corpui Pick).
3. **Demența cu corpi Lewy**, cauzată de acumularea de α -sinucleină, la fel ca în boala Parkinson, dar cu altă topografie neuroanatomică: neuronii din cortexul cingulat. Se caracterizează printr-o variabilitate, de la o zi la alta, a funcției cognitive, acompaniată de halucinații vizuale și de discrete manifestări extrapiramidale.

B. Neurodegenerarea nucleilor bazali determină perturbări motorii, fie în sensul bradikineziei (dificultate în inițierea și continuarea mișcărilor voluntare, tremor de repaus și instabilitate posturală - boala Parkinson), fie al hiperkineziei (corea = mișcări rapide involuntare și atetoză = zvârcoliri, similar unui dans primitiv - boala Huntington).

1. Alterările macroscopice tipice din **boala Parkinson** sunt reprezentate de depigmentarea substanței cenușii subcorticale, de la nivelul *substantia nigra* și *locus coeruleus*. În mod normal, neuronii „nigro-striați” eliberează dopamina spre neuronii țintă din *striatum*, cu

stabilizarea nervilor care controlează mișcările organismului. Pe măsură ce acești neuroni dispar, se produce tot mai puțină dopamină, rezultând dificultățile motorii caracteristice bolii Parkinson. Examenul *microscopic* relevă dispariția neuronilor pigmentați din regiunile menționate, cu glioză secundară. Corpii Lewy, agregate filamentoase de α -sinucleină, se acumulează în unii neuroni restanți ai acestor structuri.

2. **Boala Huntington** este cauzată de aberația, transmisă autosomal dominant, a genei *HD* de pe brațul scurt al cromozomului 4 (4p16.3) care codifică proteina CAG (trinucleotida citozina adenina guanina), numită **huntingtin**, rezultând o multiplicare a trinucleotidei cu efect toxic la nivel neuronal, în special la nivelul nucleului caudat. Populația neuronilor (mai ales neuronii mici) din nucleul caudat și putamen scade dramatic, fiind înlocuită de glioză reactivă (astrogliază). Clinic, pacienții de vârstă mijlocie, prezintă la debut o stare de agitație, neliniște, urmată de dezvoltarea progresivă a unor simptome psihiatrice și cognitive.
- C. Neurodegenerarea **spino-cerebeloasă** se manifestă prin dizabilitate până la imposibilitatea controlului mișcărilor fine = ataxie, fiind produsă prin lezarea căilor aferente și eferente cerebeloase sau a parenchimului cerebelos. Cea mai frecventă formă de ataxie cu transmitere genetică (recesiv autosomală) este **ataxia Friedreich** (cu o prevalență de 1 la 50.000 de oameni în Europa). Histopatologic se constată degenerarea coloanelor spinale posterioare, atrofia tracturilor spino-cerebeloase, cu degenerarea nucleului dorsal Clarke.
- D. Cea mai frecventă degenerare a neuronilor motori este întâlnită în **scleroza laterală amiotrofică** când, datorită pierderii neuronilor motori corticali și spinali, pacienții suferă de o hipotonie și atrofie progresivă a musculaturii extremităților, limbii, cu interesarea și a mușchilor respiratori. Modificările histologice sunt reprezentate de dispariția neuronilor mari motori (din coarnele anterioare ale măduvei spinării, mai ales la nivel lombar, din nucleii hipogloși și din cortexul motor cerebral – celulele gigante piramidale Betz). În consecință, mușchii deserviți de aceștia devin atrofici – atrofie neurogenă.

TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Tumorile primare ale SNC (intracraniene sau intraspinale) reprezintă sub 2% din totalul neoplaziilor organismului uman. Metastazele cu această localizare sunt însă mult mai frecvente decât tumorile primare, constituind o problemă majoră în managementul pacienților cu boală oncologică în stadiu metastatic (aproape exclusiv adulți și vârstnici).

Clasificarea OMS (ediția 2016) a tumorilor de SNC reflectă marea varietate de tipuri tumorale care iau naștere din substanța cerebrală, măduva spinării, meninge, rădăcina nervilor cranieni și spinali sau care interesează secundar SNC, în urma diseminării tumorilor maligne primare extranevraxiale:

- tumori neuroepiteliale: astrocitoame, oligodendroglioame, gangliocitoame / ganglioglioame;
- tumori mezenchimale: meningioame, schwannoame;
- tumori embrionare: meduloblastoame, neuroblastoame, tumora teratoidă / rabdoidă atipică;
- tumori secundare (metastaze).

Principalele tipuri de tumori primare la adulți sunt meningioamele (1/3) și gliomele (1/3), iar la copii meduloblastoamele, astrocitoamele pilocitice și astrocitoamele difuze pontine. De menționat că tumorile primare cerebrale sunt cele mai frecvente tumori solide întâlnite în copilărie.

Sistemul de gradare OMS a tumorilor primare ale SNC, care ia în considerare o serie de criterii (aspectele cito-nucleare, tipul de vascularizație, prezența sau absența necrozei tumorale, modificări moleculare) cuprinde 4 grade tumorale, de la GI (grad jos / malignitate scăzută) la GIV (grad înalt / malignitate crescută). Prezența tumorilor, chiar și a celor de grad jos, implică un risc vital considerabil, prin localizarea anatomică.

Gliomele sunt cele mai frecvente tumori primare cerebrale. În acord cu tipul celular care proliferază neoplazic (histogeneza), se disting: *astrocitoame* (din gliile de suport fibroase și protoplasmice), *oligodendroglioame* (din oligodendrocite - glii formatoare de mielină), respectiv *ependimoame* (din epiteliul ependimar care tapetează sistemul ventricular cerebral, diferit de cel al plexurilor choroide).

Astrocitoamele se împart în 2 categorii majore, în funcție de patternul de creștere al tumorii:

- *infiltrativ difuz* în parenchimul nervos adiacent – astrocitoame difuze (astrocitomul fibrilar de grad jos GII, astrocitomul anaplazic GIII și glioblastomul GIV - cea mai agresivă dintre tumorile primare cerebrale);

- *non-infiltrativ* (de exemplu, *astrocitomul pilocitic GI*).

Această distincție are importanță în stabilirea conduitei postoperatorii, tumorile primare infiltrative necesitând terapie adjuvantă.

Macroscopic, astrocitoamele se localizează mai frecvent în emisferile cerebrale și, mai rar, în cerebel, talamus, trunchiul cerebral sau în măduva spinării. Sunt tumori albicioase, slab delimitate, cu consistență mai redusă sau mai crescută, în funcție de cantitatea fibrelor gliale și cu aspect fin granular și/sau cu mici cavități chistice.

Microscopic sunt alcătuite dintr-o textură laxă de procese citoplasmatic gliale subțiri în care sunt dispersați la întâmplare nuclei mai numeroși. Se pot identifica mai multe varietăți morfologice de astrocitom, toate pozitive IHC pentru proteina fibrilară acidă glială (GFAP):

- *astrocitomul difuz de grad scăzut GII* poate prezenta o densitate crescută a proceselor gliale (*astrocitomul fibrilar*), numeroase degenerări microchistice (*astrocitomul protoplasmatic*) sau predominanța celulelor tumorale cu citoplasmă abundentă, eozinofilă, denumite gemistocite (*astrocitomul gemistocitic*);
- *astrocitomul anaplastic GIII* este o tumoră mai slab diferențiată, bogat celulară, cu pleomorfism celular crescut și mitoze atipice frecvente;
- *glioblastomul multiform GIV* este tumora glială cu cea mai exprimată anaplazie (pleomorfism nuclear marcat, mitoze atipice frecvente, focare serpiginoase de necroză tumorală, cu palisadarea nucleilor la periferia acestora și proliferări ale celulelor endoteliale, adesea de tip "glomeruloid"). Aceste proliferări endoteliale sunt induse de factorii angiogenici de creștere (VEGF). Cu toate acestea, majoritatea glioblastoamelor mai păstrează unele caracteristici care amintesc de originea astrocitară (fond fibrilar, pozitivitate pentru GFAP). Glioblastomul clasic se localizează mai ales în lobul temporal, crește rapid (din care cauză pare bine delimitat) și infiltrează, de-a lungul corpului calos, emisfera cerebrală de partea opusă, realizând un aspect imagistic (RMN) caracteristic, "în fluture".

Oligodendroglioamele (GII sau GIII), la fel ca astrocitoamele, infiltrează difuz parenchimul nervos adiacent, însă prognosticul (legat de supraviețuirea generală) este mult mai favorabil comparativ cu al astrocitoamelor de același grad histologic.

Oligodendrogliomul se dezvoltă predominant în substanța albă a emisferelor cerebrale la pacienții adulți. Are consistență variabilă, aspect cenușiu-roșietic, cu zone de degenerescență gelatinoasă și cu numeroase calcosferite, relativ ușor vizibile radiologic.

Microscopic este constituit din plaje de celule rotunde sau ovale, cu nucleu hiperchrom și cel mai adesea rotund, înconjurat de un halou clar

citoplasmatic (halou perinuclear sau aspect de "ou ochi"). Aceste plaje celulare sunt delimitate de o rețea vasculară fină, ramificată și anastomozată, asemănătoare gardului de sârmă ("chicken wire"). Forma anaplastică a oligodendrogliomului se caracterizează prin activitate mitotică crescută, proliferări microvasculare glomeruloide și focare de necroză tumorală.

Ependimoamele (GII sau GIII) derivă din celulele care tapetează sistemul ventricular și se localizează cu predilecție în ventriculul al IV-lea și de-a lungul canalului central medular, fiind mai frecvente la copii. Se dezvoltă lent, dar produc adeseori tulburări ale circulației LCR, cu creșterea acută a presiunii intracraniene.

Macroscopic, ependimomul are uneori aspect papilar și consistență redusă. *Microscopic* este constituit din celule monomorfe cu nuclei rotunzi/ovalii, dispuse radiar în jurul unor lumene mici (rozete ependimare adevărate) sau în jurul vaselor sanguine (pseudorozete perivasculare).

Meduloblastomul și alte **tumori embrionare** (GIV) sunt, în principal, diagnosticate la copii, cu un vârf al incidenței în jurul vârstei de 7 ani. Meduloblastomul se dezvoltă exclusiv în cerebel pe linia mediană (vermis), crește rapid și proemină în ventricolul IV, determinând disfuncții cerebeloase și hidrocefalie.

Macroscopic este o tumoră moale, friabilă, alb-cenușie, cu mici focare de necroză.

Microscopic, meduloblastomul este o tumoră bogat celulară, alcătuită din celule mici rotunde, uneori alungite, cu citoplasmă săracă și nucleu hipercrom. Celulele neoplazice sunt dispuse în jurul vaselor sanguine și caracteristic, dar inconstant, în rozetă în jurul unui miez fibrilar – rozete neuroblastice Homer – Wright. Mitozele sunt frecvente. IHC, tumora prezintă un profil variabil, în funcție de linia de diferențiere a celulelor neoplazice (bi- și chiar tridirecțională: *neuronală*: sinaptofizina+ sau neurofilamente (NF)+, *astrocitară*: GFAP+, *mezenchimală*: vimentina+). Deși este o tumoră radiosensibilă, se produce frecvent diseminarea subarahnoidiană și, prin intermediul LCR, la nivelul măduvei spinării, prognosticul fiind rezervat.

Meningioamele se întâlnesc cu frecvență maximă în decada a 4-a - a 5-a de viață, având predilecție pentru sexul feminin. Meningioamele se dezvoltă din granulațiile arahnoidiene și sunt, de regulă, tumori benigne cu creștere lentă, atașate intim suprafeței interne a durei.

În majoritatea cazurilor, meningioamele se localizează pe convexitatea creierului, în regiunea parasagitală, mai rar la bază, în șanțul olfactiv și lateral de aripa sfenoidului. Tumora este delimitată printr-o capsulă subțire, are formă sferică, lobulată sau uneori turtită ("în placă") și

consistență crescută. Este bine demarcată față de țesutul nervos adiacent pe care îl comprimă. În expansiunea sa, tumora dislocă masa cerebrală din jur, infiltrează *dura mater* și provoacă reacții de hiperostoză în plăcile osoase învecinate; uneori poate determina liza osului, cu extinderea extracraniană a tumorii. Pe suprafața de secțiune are aspect variabil, omogen, cenușiu sau cu formațiuni globuloase calcificate, în funcție de structura histologică.

Clasificarea actuală recunoaște 3 tipuri de meningioame, cu comportament biologic și prognostic diferite: meningioame tipice/benigne (GI), meningioame atipice/borderline (GII), respectiv meningioame anaplastice/maligne (GIII).

Meningioamelor tipice GI (cu prognostic excelent, dacă tumora este excizată în totalitate) le lipsesc trăsăturile microscopice întâlnite în cele atipice și anaplastice. Sunt recunoscute o mare varietate de subtipuri histologice, cele mai frecvent întâlnite în practică fiind:

- meningotelial (endoteliomatos);
- fibros (fibroblastic);
- mixt (tranzitional);
- psamomatos;
- angiomatos.

Meningioamele atipice GII și meningioamele anaplastice GIII prezintă invazia parenchimului nervos adiacent, atipie cito-nucleară, mitoze frecvente, focare de necroză și pierderea caracteristicilor meningoteliale clasice (pattern de creștere în vârtejuri / lobuli-sinciții / fascicule ale celulelor neoplazice, corpii psamomatoși etc). Aceste ultime două tipuri histopatologice tind să recidiveze chiar și după radioterapia post-intervenție chirurgicală.

Schwannoamele (neurinoamele), tumori derivate din celulele Schwann, sunt constituite din arii dens celulare (arii Antoni A), în care celulele fuziforme sunt dispuse în fascicule ocazional paralele, cu nuclei dispuși în palisadă (corpi Verocay), intricate cu arii mai sărac celulare, cu textură laxă (arii Antoni B). IHC, celulele tumorale sunt pozitive pentru vimentină și proteina S-100. *Neurinomul de acustic* este un schwannom intracranian care afectează nervul VIII. Schwannoamele se pot dezvolta, de asemenea, din teaca rădăcinii nervilor spinali.

Metastazele cerebrale

Metastazele tumorale intracraniene se produc în general la bolnavi cu cancere avansate (6% din totalitatea metastazelor sunt metastaze cerebrale). Metastaze cerebrale produc mai ales melanoamele maligne, carcinomul mamar și pulmonar și, mai puțin frecvent, carcinomul renal, colorectal, hepatic, tiroidian, ovarian, precum și unele sarcoame.