

7. Neuropatológia II.

CEREBROVASCULARIS BETEGSÉGEK

A neurológiai betegségek leggyakoribb csoportja, a halálozási arány jelentős Csoportosítása

- Hypoxiás/ischaemiás inzultus az agyi erek perfúziós zavara miatt
- Agyvérzés nem-traumás eredetű érrepedés miatt

DIFFÚZ HYPOXIÁS INZULTUS (HYPOXIÁS ENCEPHALOPATHIA)

Pathogenesis

- Az agyi keringés átmeneti globális csökkenése pl. szívmegállás, bármilyen okú súlyos hypotensio során
- Ha az agy véráramlása 3 percn belül helyreáll $\Rightarrow$ posthypoxiás confusio $\Rightarrow$ teljes felépülés
- Ha a véráramlás 3 perc után áll helyre (súlyos globális hypoxia) $\Rightarrow$ a neuronok irreverzibilis károsodása

Morfológia

- Makro: agyvizenyő, a szürkeállomány-fehéralomány határa elmosódott
- FM: „vörös neuron”-ok $\pm$ laminaris necrosis $\pm$ határzóna infarctus

Klinikai következmények

- A neuronok kiterjedten pusztulnak $\Rightarrow$ halál
- Túlélőkben vagy perzisztáló vegetatív állapot (mély coma) vagy agyhalál állapota (szervátültetés donorja lehet)
- Agyhalál kritériumai: agykérgi diffúz károsodás: EEG-n izoelektromos vonal + agytörzsi károsodás: reflexek nem válthatók ki, spontán légzés $\emptyset$ + az agyi keringés megszűnt

GÓCOS ISCHAEMIÁS INZULTUS

Pathogenesis

- Atheromás plakkon thrombosis a Willis-kör artériájában; a leggyakoribb az a. cerebri mediában $\Rightarrow$ nagy anaemiás infarctus
- Az intracerebrális arteriák emboliás elzáródása; forrása a szívben vagy az a. carotisban keletkezett thrombus $\Rightarrow$ infarctus(ok) jobbra az a. cerebri media ágrendszerében
- Az intracerebrális kis arteriák és arteriolák szűkülete/elzáródása magasvérnyomás betegségben $\Rightarrow$ számos kis infarctus a basalis ganglionokban és a mély fehérállományban (hypertensiv cerebrovascularis betegség)

Arteria cerebri media thrombosis és agyi infarctus

- Az ACM ellátja a motoros és az érzőkérget, a capsula internát [tr. corticospinalis, tr. spinothalamicus] és a basalis ganglionok nagy részét $\Rightarrow$ ezeknek a struktúráknak a necrosis $\Rightarrow$ az arc, a felső és alsó végtag ellenoldali bénulása + érzéskiesése (szélütés; újmagyarul „isémiás sztrók”) $\Rightarrow$ hosszantartó ágybanfekvés
- Jó hír: a occlusiv thrombus kialakulása több órát igényel; a korai motoros tünetek jelentkezésétől számított 3 órán belül végzett thrombolysis mérsékli a következményeket
- **Korai motoros tünetek: lefelé görbülő szájzug, a megemelt felső végtagok közül a bénuló süllyed, beszédzavar $\Rightarrow$ azonnal mentő!!!!**

Agyi infarctus occlusiv thrombus esetén alakul ki

- 48. órára: az ischaemiás terület elhalványul, lággyá és vizenyőssé válik, a szürke- és a fehérállomány határa elmosódik; FM: vörös neuronok
- 2. naptól: colliquatiós necrosis: éles határu fehér, majd sárgásfehér lágyulás; FM: habos plasmájú ma-k takarítanak az elhalt területen, majd astrocyta proliferatio
- 3. héttől: szürkésfehér gliaheg

A. carotis interna thrombosis

- Ha a kollaterális keringés a Willis-kör atheromás szűkületei miatt rossz $\Rightarrow$ agylágyulás az a. cerebri media ellátási területén;
- Ha a keringés jó $\Rightarrow$ nincs következmény

A. basilaris thrombosis

- Halálos (infarctus kifejlődésére nincs is idő)

HYPERTENSIV CEREBROVASCULARIS BETEGSÉG

Morfológia

- A hyalinos arteriolosclerosis ún. lacunaris infarctusokat eredményez: status lacunaris
- Kis lágyulások góccok (0.3-1.5 cm) a törzsdúcokban, a capsula interna-ban, a mély fehérállományban és a hídban

Klinikum

- Lehet néma; okozhat vascularis dementiát
- Ha a hypertoniás lacunaris infarctusokhoz az agyalapi verőerek súlyos atherosclerosis + lezajlott nagy infarctusok társulnak $\Rightarrow$ multi-infarctusos dementia
- Ha a nagyagyféltekék mély fehérállományát ellátó arteriolák progresszív elzáródása áll előtérben $\Rightarrow$ gócos myelinvesztés $\Rightarrow$ psychomotoros meglágyulás $\Rightarrow$ subcorticalis vascularis dementia (**Binswanger-betegség**)

AGYVÉRZÉS

Létrejön

- A törzsdúcokban (ganglionáris vérzés); oka: hypertonia
- A lebenyekben (lobáris vérzés); számos oka van

HYPERTENSIV RONCSOLÓ VÉRZÉS (APOPLEXIA CEREBRI)

Pathogenesis

- 50 év feletti hypertoniás egyénben
- Hirtelen vérnyomásmérséklődés $\Rightarrow$ megrepednek a hyalinos arteriolosclerosis által meggyengített falú, aneurysmaszerűen tágult kisarteriák

7. Neuropatológia II.

Lokalizáció, következmények

- **75% - putamen és thalamus**; 15% - híd, 10% - kisagy
- A vérzés betörhet az agykamrákba ⇒ **haemocephalus internus**
- Agyvizenyő ± herniatio

Klinikum

- Hirtelen kezdet (gutaütés; újmagyarul „vérzéses sztrók”), féloldali bénulás és érzéskiesés, emelkedő koponyűri nyomás, eszméletvesztés
- A betegek 40%-a néhány órán belül meghal haemocephalus vagy beékelődés miatt
- A túlélőkben hosszantartó ágybanfekvés szövődményei ⇒ halál egy hónapon belül
- Ha a beteg ezt is túléli, a haematoma több hónap alatt felszívódik, helyén üreg, melyet haemosiderint tartalmazó makokban gazdag gliahég bélel; a göctünetek lassan javulnak

LEBENYI VÉRZÉSEK

- Többesek; többnyire a nagyagyféltekék lebenyeiben
- A vérnyomás **normális**
- Okai: thrombocytopenia (leukaemiás blastos crisis), cerebialis vasculitis, agyi amyloid angiopathia (amyloidogen peptidok a meningealis és az intracerebralis erek falában)

NEM-TRAUMÁS SUBARACHNOIDALIS VÉRZÉS

- Bogyó aneurysma vagy arteriovenosus (A-V) malformatio repedése

BOGYÓ ANEURYSMA

- Veleszületett, lassan növekedő zsákszerű aneurysma az agyalapi verőérben
- Jobbára a circulus arteriosus elülső részén, az elágazódási pontoknál alakul ki

FM

- Az aneurysmazsák falát hyalinos intima alkotja; a lamina elastica interna és a tunica media hiányzik, nem fejlődött ki

Kórlefolyás

- Lassú növekedés 25-40 évig; ha 10 mm-nél nagyobb: bármikor megrepedhet ⇒ **subarachnoidális vérzés**
- A repedést az intracranialis nyomás hirtelen emelkedése: hypertensiv crisis, székeléskor erőlködés, stb. váltja ki
- 30-50 év közötti egyénben hirtelen tarkótáji, ütésszerű fejfájás, hányinger, hányás, tudatzavar ⇒ eszméletvesztés
- **Halál:** vérzés + agyoedema ⇒ beékelődés
- Túlélőkben szövődmények: korai: a distalis arteriákban vasospasmus ⇒ agyi infarctus; késői: hydrocephalus

A-V MALFORMATIO

- A subarachnoidális tér agyba lépő ereinek, vagy az agyi ereknek lassan növekvő rendellenessége
- Makro: gubancolódott érátmszetek körülírtan
- Serdülőknél, fiatal felnőtteknél görcsroham, subarachnoidális vérzés, vagy agyvérzés formájában jelentkezik

AZ AGY DAGANATAI

Csoportosításuk

- Gliomák
- Medulloblastoma
- Áttét

GLIOMÁK

- A gliasejtekből indulnak ki ⇒ astrocytoma, glioblastoma, oligodendroglioma, ependymoma
- A sejtmag atypia szerint Grade I-IV differenciáltságúak
- Immunfestődési jellegzetesség: GFAP (glial fibrillary acid protein) +
- Genetikai eltérés: gyakori az izocitrát dehidrogenáz (IDH) gén mutációja

GYERMEKKORI ASTROCYTOMA

- IDH mutációra negatív
- **Makro:** jobbára a kisagyban; jól körülírt, cysticus tumor
- **FM:** a daganatos astrocyták igen jól differenciáltak (**pilocytás astrocytoma Gr I**)
- Lassan növekszik; sokszor egészben eltávolítható ⇒ a kórjóslat jó

FELNŐTTKORI ASTROCYTOMA

- Nagyagyféltekében keletkezik; előfordulás csúcsa: 35-40 év
- IDH mutációval indul
- Előszerezettel dedifferenciálódik: jól differenciált grade II astocytomából ⇒ anaplasias grade III astrocytoma ⇒ grade IV glioblastoma keletkezik

Makro

- Szürkésfehér, rosszul elhatárolt, infiltratív tumor

Kórjóslat: a Gr II daganatos betegek átlagos túlélése sebészi kezelés és kemoterápia után: 6-8 év

GLIOBLASTOMA (GR IV)

- A leggyakoribb glioma; csúcs: 45-60 év
- 90%-a *de novo* keletkezik, IDH mutációra negatív
- 10%-a IDH-mutált astrocytoma, ill. oligodendroglioma dedifferenciálódása révén jön létre

Makro

- Metszlapja heterogén: vérzések, elhalások, cysticus elfajulás látszanak
- Per continuitatem a corpus callosumon keresztül az ellenoldalra terjed (pillangószármyszerű terjedés)

FM

7. Neuropatológia II.

- Igen sejtdús, anaplasias tumor, sok a magoszlás; gócos necrosisok, melyeket palisad állásban daganatsejtek öveznek
- A stromában atypusos erek proliferációja; „glomeruloid” érrajzolat

Átlagos túlélés sebészi resectio + radioth + kemoth után

- *de novo* glioblastomában 15 hónap
- sec. glioblastomában 31 hónap

OLIGODENDROGLIOMA (GR II)

- 40-60 év közötti egyéneknél, nem gyakori
- Molekuláris jellegzetessége: IDH1 mutációra-pozitív és 1p19q kodelécio áll fenn
- A nagyagyféltekében jelentkezik; aránylag körülírt, gyakori az elmeszesedés benne
- Ha nem válik anaplasiasá, a kórjóslata jobb, mint a hasonló grádusú astrocytomáé

EPENDYOMA (GR II)

- Ritka, inkább gyermekeknél
- Agy: a IV. agykamrából indul ki $\Rightarrow$ hydrocephalus; a teljes eltávolítás lehetetlen $\Rightarrow$ halálos
- Gerincvelő: a cauda equina-ból indul ki; a kórjóslat a rezekálhatóságtól függ; kiújulás előfordul

MEDULLOBLASTOMA (GR IV)

- Gyermekkori daganat (csúcs: 7. év), primitív neuroectodermális sejtekből indul ki
- Driver mutáció alapján 3 alcsoportját különítik el (résztetek nem kellenek)
- A kisagy vermisében helyezkedik el; FM: a daganatsejtek differenciálatlanok, kicsik, gyér cytoplasmájúak, hyperchrom magvúak; gyakori a mitosis és az elhalás
- Liquorkeringés révén áttétek a gv-ben
- Kórjóslat: a rezekálhatóságtól és a postoperatív kemo- és radioth-ra adott választól függ
- Az 5 éves túlélés 70%

ÁTTÉTI DAGANATOK

- Az **intracranialis daganatok felét** teszik ki
- 5 malignus tumor ad agyi áttétet: tüdőrák, emlőrák, veserák, tápcsatornai rák, melanoma malignum

Agydaganatok klinikai tünetei

Térfoglaló folyamat + peritumoralisan vizenyő

- Egyes képleteket nyom vagy destruál, a lokalizációtól függően bénulás érzéskiesés, epilepsziás roham bizonyos terület serkentése miatt
- Akadályozhatja a liquor áramlását $\Rightarrow$ hydrocephalus
- Hirtelen bevérzés: koponyaűri nyomás acutan $\uparrow$

Az agydaganatok nem adnak áttétet, kivétel: **medulloblastoma**

A DURA, AZ AGYIDEGEK, ÉS A VELŐCSŐ EREDETŰ SEJTEK DAGANATAI

MENINGIOMA

- Általában magányos, jóindulatú
- Csúcsa: 50-70 év, gyakoribb nőkben
- A durához tapad, leggyakrabban a falx cerebri mentén, parasagittálisan helyezkedik el
- FM: orsó alakú v. ovoid meningotheiális sejtek örvényes szerkezetet alakítanak ki; tartalmazhat koncentrikus mészszemcséket: meningioma psammomatosum
- Klinikum: nyomja az agykérget $\Rightarrow$ kiválthat epilepsziás rohamot; rendszerint eltávolítható $\Rightarrow$ a kórjóslat jó

SCHWANNOMA

- A Schwann-sejtek jóindulatú daganata
- Kisagy-híd szögletben, a VIII. agyidegből indul ki (a klinikusok acusticus neurinomának nevezik)
- FM: tokos; sejtdús és myxoid területek váltakoznak
- Klinikum: fülzúgást, halláscsökkenést okoz
- Ügyes sebész eltávolítja; de: 2.5 cm-nél nagyobb tu esetén a n. acusticus és a n. facialis károsodása szinte kivédhetetlen

NEUROBLASTOMA

- Gyermekekben keletkezik, igen malignus
- A mellékvesevelőben, vagy a szimpatikus dúcokban alakul ki

Molekuláris patológia

- Anaplasztikus lymphoma kináz (ALK) gén mutációja
- Eőrehaladt stádiumban NMYC gén mutáció

Morfológia

- Nagyra nővő retroperitonealis daganat
- FM: kicsiny, primitív sejtek; a mag sötét, a cytoplasma gyér; néha a daganatsejtek centrális neuropil körül körkörös rendeződnek

Kórjósló tényezők és egyéb jellegzetességek

- Életkor: a 18 hónapról fiatalabbak a kedvezőbb prognosztikai csoportba tartoznak
- Az előrehaladt stádiumú daganat, NMYC amplifikáció rosszabb kórlefolyást jelent
- Katekolaminokat termel (a phaeochromocytomához hasonlóan); ezek metabolitjai szűrővizsgálatra használhatók

DEMYELINISÁCIÓS BETEGSÉGEK

A KIR-ben az axonokat és a dendriteket az oligodendrocyták sejtmembránja által képzett myelinhüvely (velőshüvely) burkolja, mely védi és izolálja a neuron nyúlványait, és biztosítja az axonon végigfutó impulzus gyors továbbítását

7. Neuropatológia II.

- A DMB-eket immunológiai tényezők, vírusok és kémiai anyagok okozzák
- Elpusztul a velőshüvely, de az axonok megmaradnak; a velőshüvely anyagait ma-ok phagocytálják
- Tipusai:
 - sclerosis multiplex - gyakori
 - acut encephalomyelitis - ritka
 - centralis pontin myelinolysis - ritka

SCLEROSIS MULTIPLEX

- Gyakori hűvös klímájú országokban (Észak-Európa), ritka a trópusokon
- Jóval gyakoribb fehérekben, mint más fajokban, így pl. a romákban ritka
- Nőkben gyakoribb (3:1), 20-40 év között kezdődik

Pathomechanizmus

- Myelin ellen létrejött autoimmun betegség, genetikailag fogékony egyénben vélhetően vírusfertőzés indítja el
- Cellularis immunválasz
 - $CD4^+$ Th1 T-ly-k a velőshüvely anyagait idegenként azonosítják, IFN- γ -t, TNF-t termelnek $\Rightarrow$ a ma-k aktivációja $\Rightarrow$ a myelin (+ az oligodendrocyták) károsítása
 - IL-17, IL-22 termelő $CD4^+$ Th17 T-ly-k $\Rightarrow$ ng-k jelennek meg a myelin károsodás helyein $\Rightarrow$ a gyulladásos károsodás felerősödik
- Humoralis immunválasz: a demyelinisatióban IgG autoantitestek is szerepet játszanak

Morfológia

Makro

- Szürke, tömött plakkok az agy és a gv **fehérállományában**; gyakoriak az oldalkamrák körül és a n. opticus-ban

FM

- **Aktív plakk:** oligodendrocyták apoptosisa, myelinpusztulás, habos plasmájú ma-k $\uparrow$, perivascularis ly-s beszűrődés
- **Inaktív plakk:** szinte myelin-mentes, a gyulladásos beszűrődés helyén gliaheg

Klinikum

- Hirtelen neurológiai góctünet jelentkezik, mely magától lassan javul
- A tünetek betegről betegre változnak:
 - végtaggyengeség (leggyakoribb)
 - látászavar
 - paraesthesia (fonákézés)
 - szédülés
 - hólyag incontinentia

Kórlefolyás

- Kiújuló (demyelinisációs epizód) és alábbhagyó szakaszok váltakoznak
- A kiújulás után a javulás nem teljes $\Rightarrow$ az állapot fokozatosan romlik
- Ágyhoz kötöttség 5-10 év alatt; halál: hosszantartó ágybanfekvés szövődményeiben

ACUT ENCEPHALOMYELITIS

Az agy és a gv virális gyulladása; oligodendrocyta-károsodás, demyelinisatio jellemzi; halálos

CENTRALIS PONTIN MYELINOLYSIS

- A hídban szimmetrikusan demyelinisatio; axonvesztés nincs
- Alkoholistákban, súlyos elektrolit vagy osmolaris eltérés esetén, hyponatraemia gyors rendezésekor
- Tetraplegia alakul ki