



PRACOVNÍ SKUPINA
PRO DIAGNOSTIKU A STUDIUM
NEURODEGENERATIVNÍCH
ONEMOCNĚNÍ



FAKULTNÍ
THOMAYEROVA
NEMOCNICE

Novinky v neuropatologické diagnostice demencí

Kognitivní poruchy a demence V

Radoslav Matěj

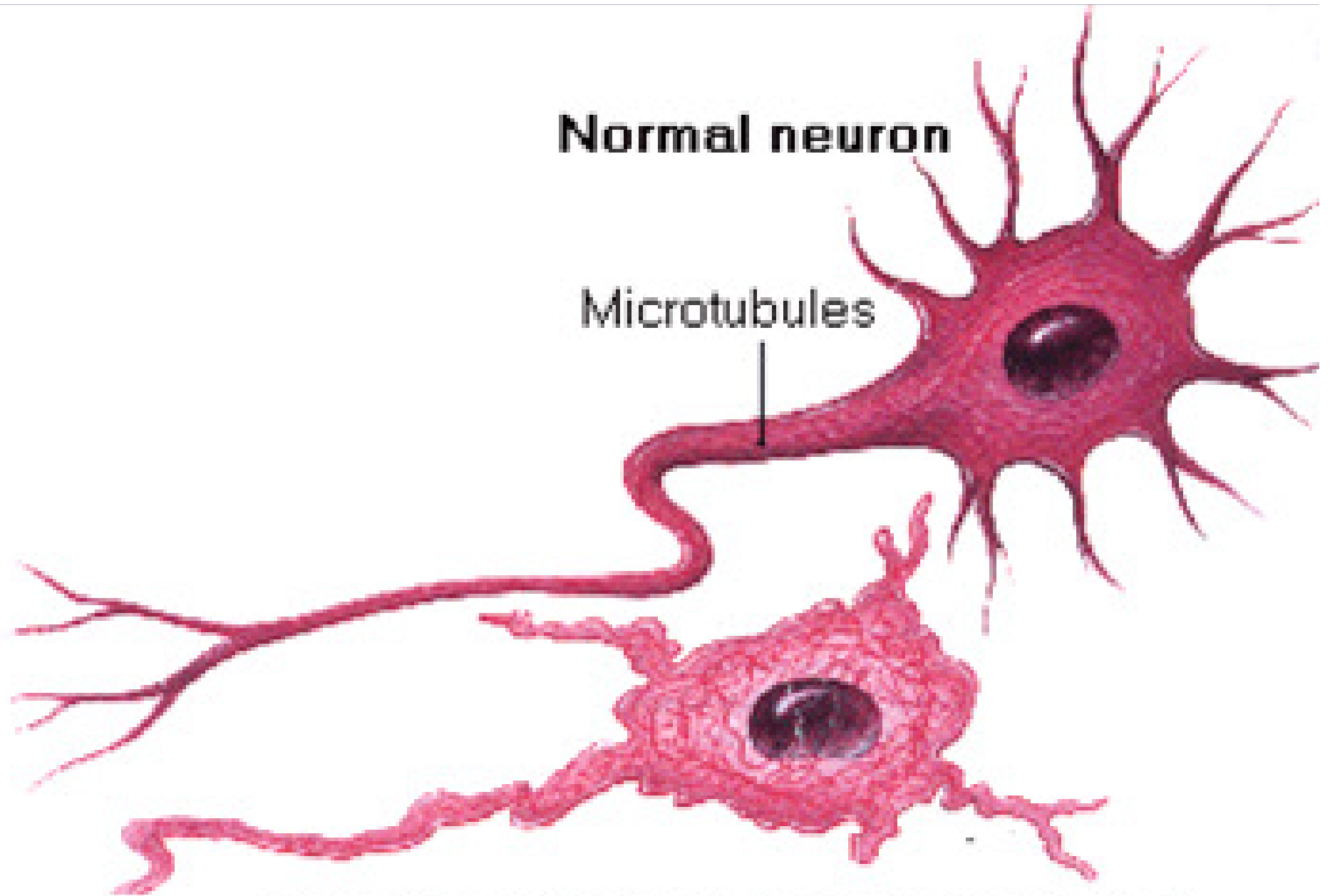
Oddělení patologie a molekulární medicíny FTNsP, PRAHA
Pracovní skupina pro diagnostiku a studium neurodegenerativních
onemocnění

Neurodegenerativní onemocnění

- Úbytek neuronálních subpopulací
- Výpadek funkce
- Klinický projev
- Morfologické změny:
 - Numerická atrofie
 - Reaktivní astroglióza
 - Různé typy inkluzí

Normal neuron

Microtubules



Neuron with neurofibrillary tangles

Neurodegenerativní onemocnění - nomenklatura

- Klinické příznaky
- Morfologické změny
- Biochemie klíčového proteinu
- Patogenní variace (mutace) odpovědných genů
- Molekulární pato(fyzio)logie

Neurodegenerativní onemocnění - diagnostika

- Klinické příznaky
- Paraklinická vyšetření
- Genetické vyšetření
- Klinická diagnóza
 - Možná
 - Pravděpodobná
- Neuropatologická diagnóza
 - Definitivní

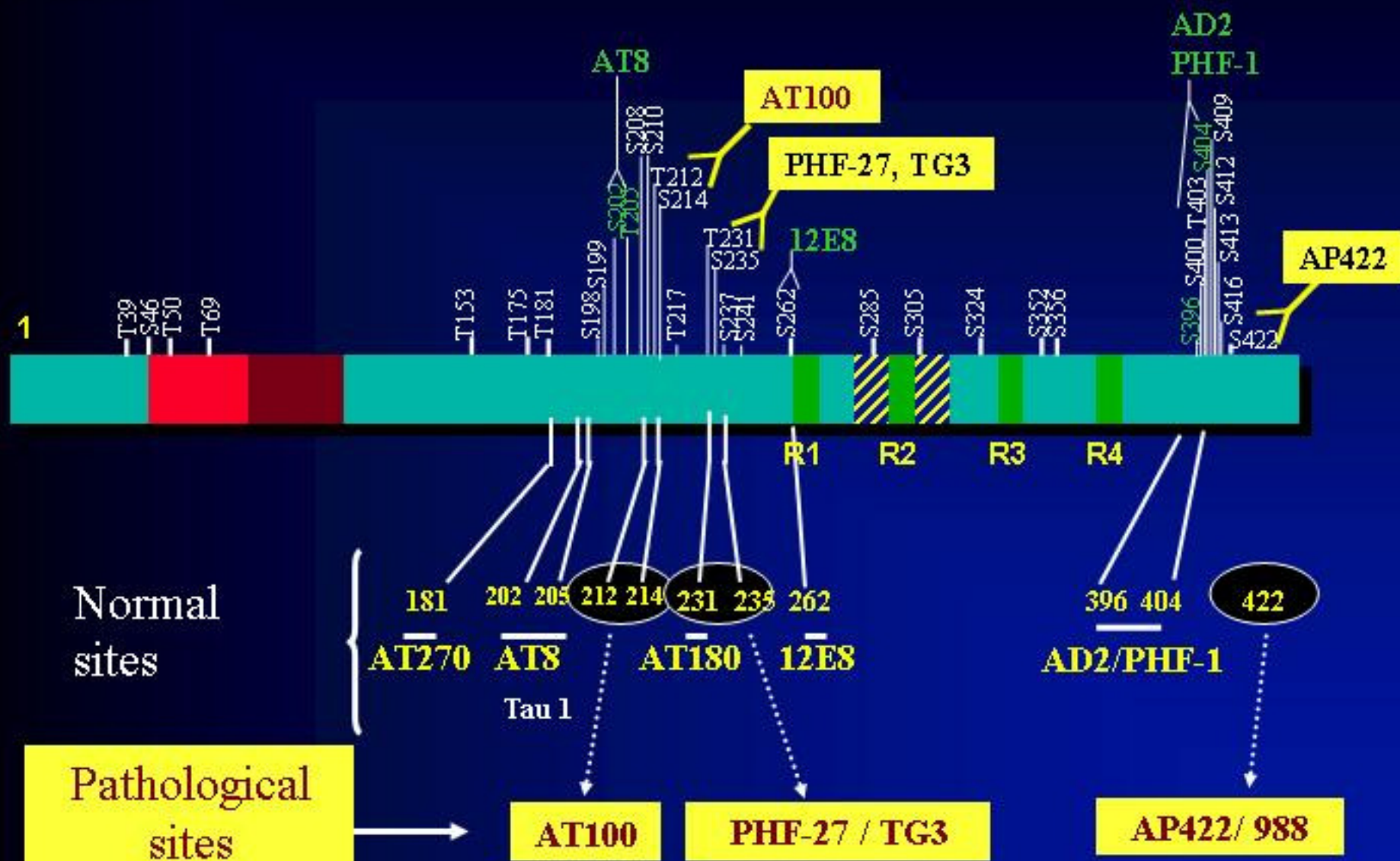
Neurodegenerativní onemocnění

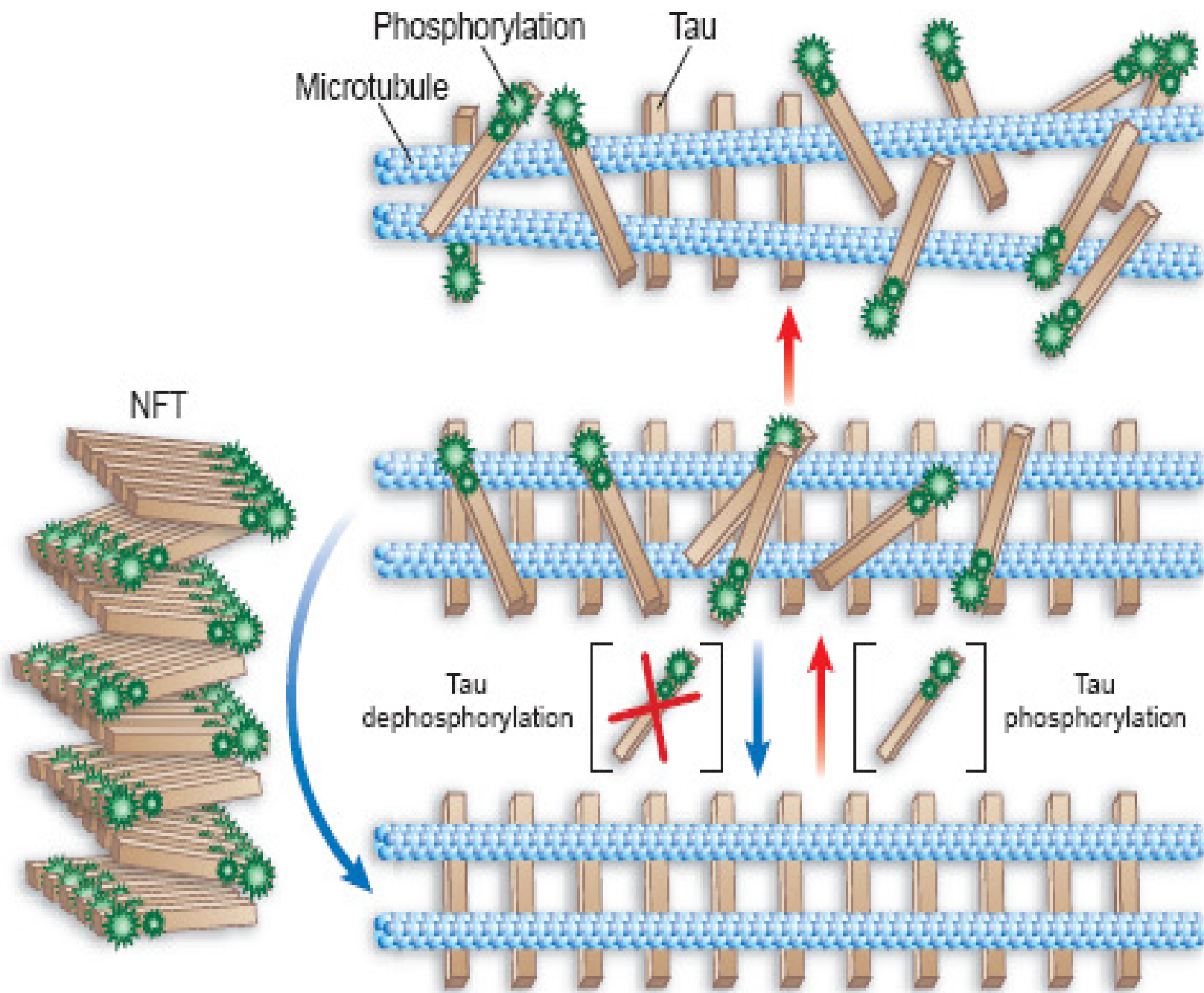
- Alzheimerova nemoc a stárnutí
- Tauopatie
- Synukleinopatie
- Onemocnění s opakováním tripletů
- Prionová onemocnění
- Onemocnění motoneuronu
- Frontotemporální lobární degenerace
- Ostatní (jiné) neurodegenerace

Tauopatie

- FTD a parkinsonismus s mutací v *MAPT* (vázané na chromozóm 17 - FTDP-17T)
- Progresivní supranukleární obrna (Steele-Richardson-Olszewského syndrom)
- Kortikobazální degenerace
- Pickova nemoc
- Demence s argyrofilními zrny

Phosphorylation sites on Tau





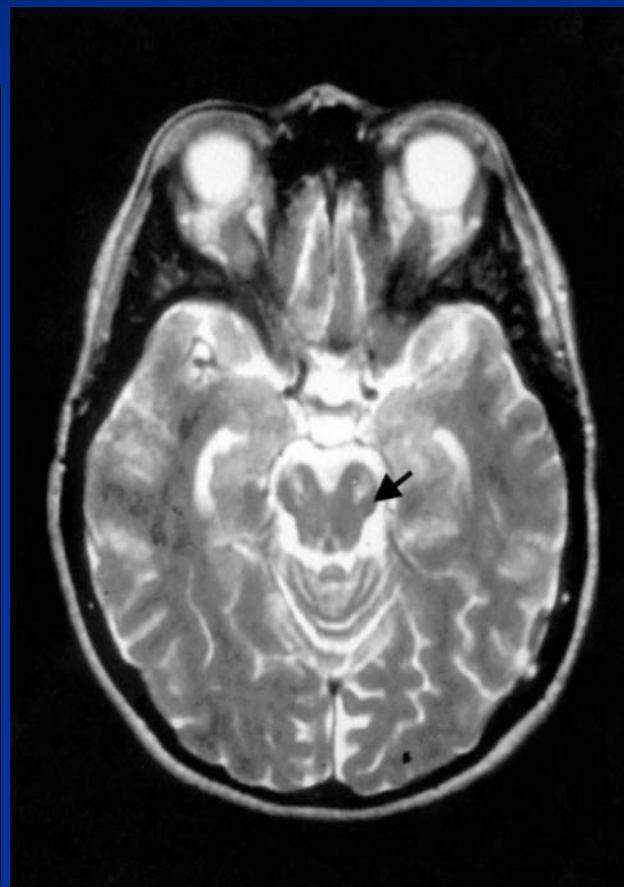
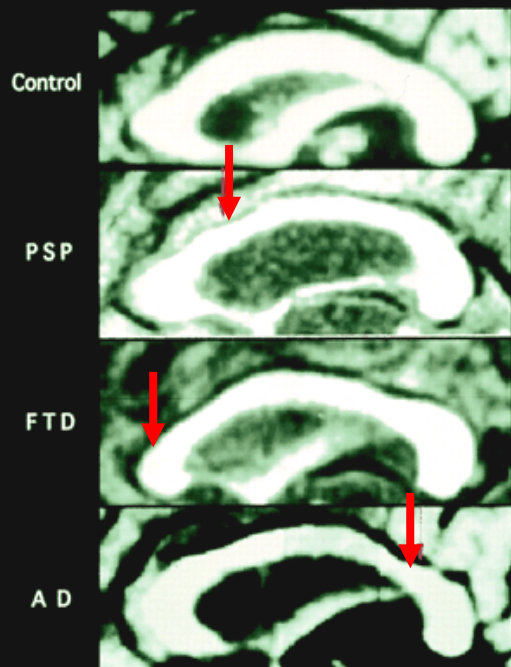
Tauopatie

- Počet opakování vazebného místa pro mikrotubuly (4R x 3R)
- Haplotypizace H1 x H2
- Biochemická klasifikace dle elektroforetického profilu tau proteinu I-IV
 - I – Alzheimerova nemoc a vzácné tauopatie
 - II – Progresivní supranukleární obrna a kortikobazální degenerace, AGD?
 - III – Pikova nemoc
 - IV – myotonická dystrofie

Progresivní supranukleární obrna

- Klinicky heterogenní obraz (PSP-P, RS, PAGF)
- Makroskopie: atrofie nc. subthalamicus a tegmenta, dekolorace substantia nigra, atrofie nc. dentatus mozečku
- Neurohistologie: Numerická atrofie, glióza
- Histochemie: Průkaz specifických inkluzí impregnací solemi stříbra
- Imunohistochemie: Monoklonální protilátky proti tau proteinu, hyperfosforylované formě, RD3/RD4 isoformám

Progresivní supranukleární obrna



Neuropatologický obraz PSP

- Tau patologie: neuronální x gliální inkluse
- Postižení specifických oblastí:
 - **Těžké postižení:** substantia nigra, locus coeruleus, globus pallidus, nc. subthalamicus, periakveduktální šed', nc. ruber, nc. raphe, nc. III, IV, X a XII hlavového nervu, nc. dentatus
 - **Časté postižení:** nc. basalis, nc. V, VI a VII hlavového nervu, striatum, colliculi, pontinní jádra, nc. olivaris inf. Hippocampus, prefrontální kortex
 - **Nečasté postižení:** míšní šed', ganglia zadních kořenů
 - **NIKDY** není postižen cerebellární kortex (???)

Neuropatologická dg. kriteria PSP

■ Inklusní kriteria:

- Typická PSP: vysoká denzita neurofibrilárních klubek (tangles) a „neuropil threads“ a klinický obraz kompatibilní s PSP
- Kombinovaná: přítomné vaskulární změny v pontu a bazálních gangliích

■ Vylučující kriteria:

- Velké a početné infarkty, prominující synukleinopatologie (početná Lewyho tělíska, MSA), Alzheimerovská patologie, početná Pickova tělíska, obraz FTLD, přítomnost prionového onemocnění

Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome

David R. Williams,^{1,2,3,4} Janice L. Holton,^{1,2,3} Catherine Strand,^{1,2} Alan Pittman,³ Rohan de Silva,³ Andrew J. Lees^{1,2,3} and Tamas Revesz^{1,2}

¹Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, ²Sara Koe PSP Research Centre, ³Reta Lila Weston Institute of Neurological Studies, Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK and ⁴Faculty of Medicine (Neurosciences), Monash University (Alfred Hospital Campus), Melbourne, Australia

Correspondence to: Prof. Tamas Revesz, Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, 1 Wakefield St, London, WC1N 1PJ, UK

E-mail: t.revesz@ion.ucl.ac.uk

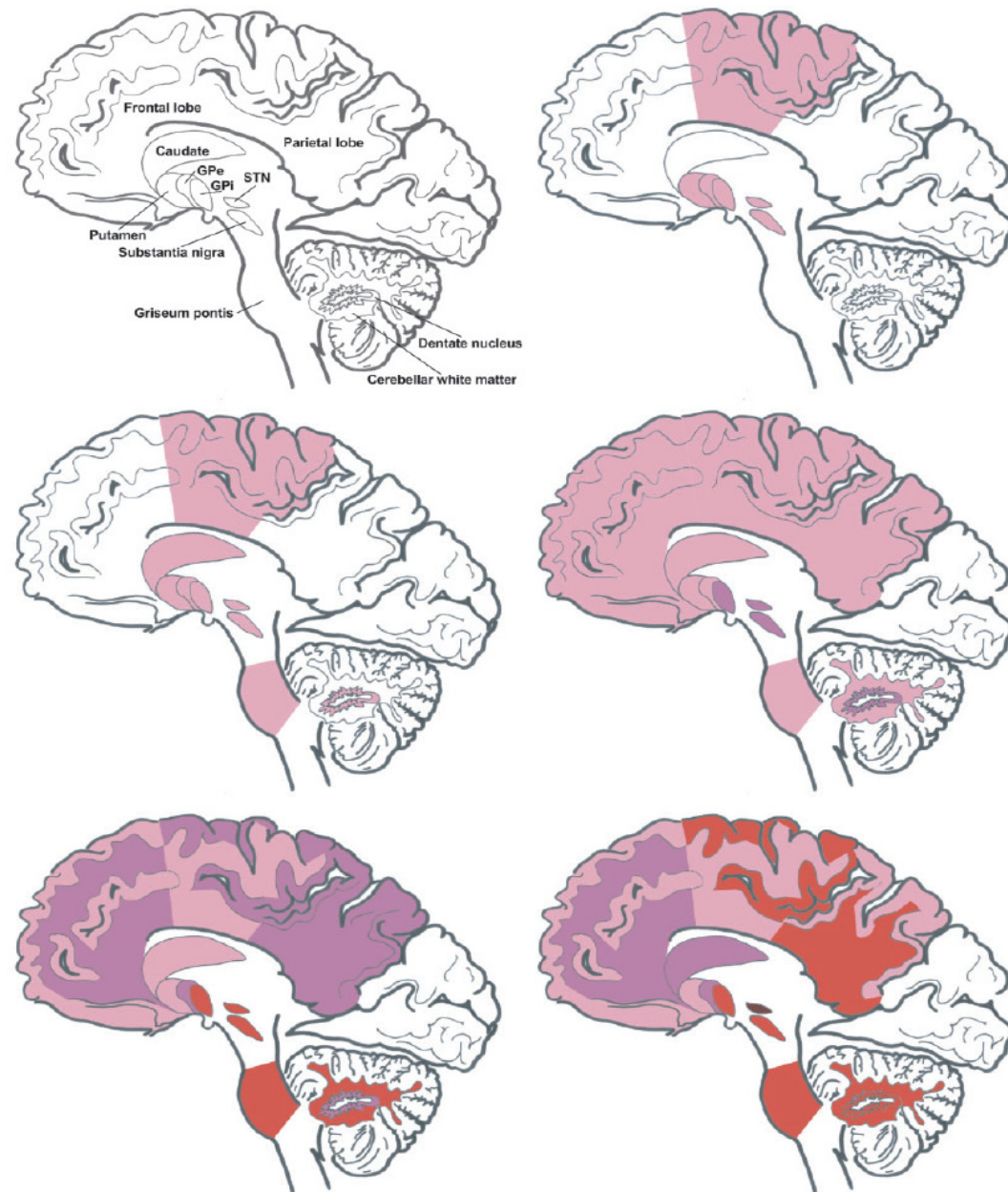


Fig. 8 Distribution of median coiled body + thread tau pathology, according to PSP-tau score. Colour/median grade per PSP-tau score: pink/grade 1; purple/grade 2; red/grade 3; brown/grade 4. A = legend; B = PSP-tau scores 0–1; C = PSP-tau scores 2–3; D = PSP-tau scores 4–5; E = PSP-tau scores 6–7; F = PSP-tau scores >7.

Frontotemporální demence

Těžké poruchy chování kontrastují s dobrými výsledky neuropsychologických testů

Časně změny osobnosti a poruchy chování

Kritéria FTD

- Typické znaky:
 - Pomalý začátek, postupný rozvoj
 - Časná porucha sociálního chování, osobnosti, emocí
- Podpůrné příznaky:
 - **Chování:** perseverace, utilizační chování, stereotypie, poruchy příjmu potravy
 - **Řeč:** echolalie, změna fluence, perseverace, mutismus

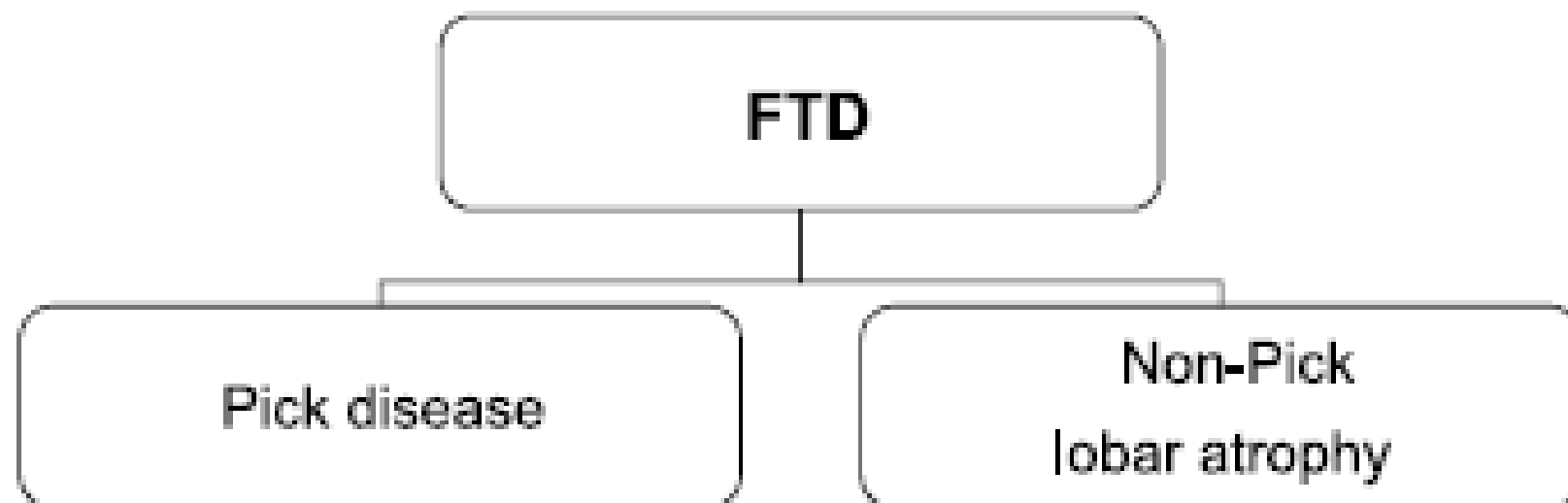


FIGURE 1. Frontotemporal dementia (FTD) pathologic subtypes, 1987.

TABLE 1. Immunohistochemical Features of Neuronal Inclusions in Disorders Causing Frontotemporal Dementia

Disease	Type of Neuronal Inclusion	Major Site	Tau Immunoreactivity	Ubiquitin Immunoreactivity
Pick disease	Pick body	Hippocampal and neocortical neurons	++	+
Corticobasal degeneration	Corticobasal inclusion	Layer II of neocortex, substantia nigra	++	—
Motor neuron disease-type dementia	Motor neuron disease-type inclusion	Layer II of neocortex, hippocampal dentate granule cells	—	++
Alzheimer disease	Neurofibrillary tangles	Hippocampal and neocortical neurons	++	+
Dementia of frontal type	None	—	—	—

This concise table illustrates the simplicity with which tau and ubiquitin immunostains can distinguish pathologic subtypes of frontotemporal dementia based on positivity or negativity and type and distribution of inclusions. Reprinted with permission from *Acta Neuropathol* 1996;91:12734 (Fig. 1).

Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration

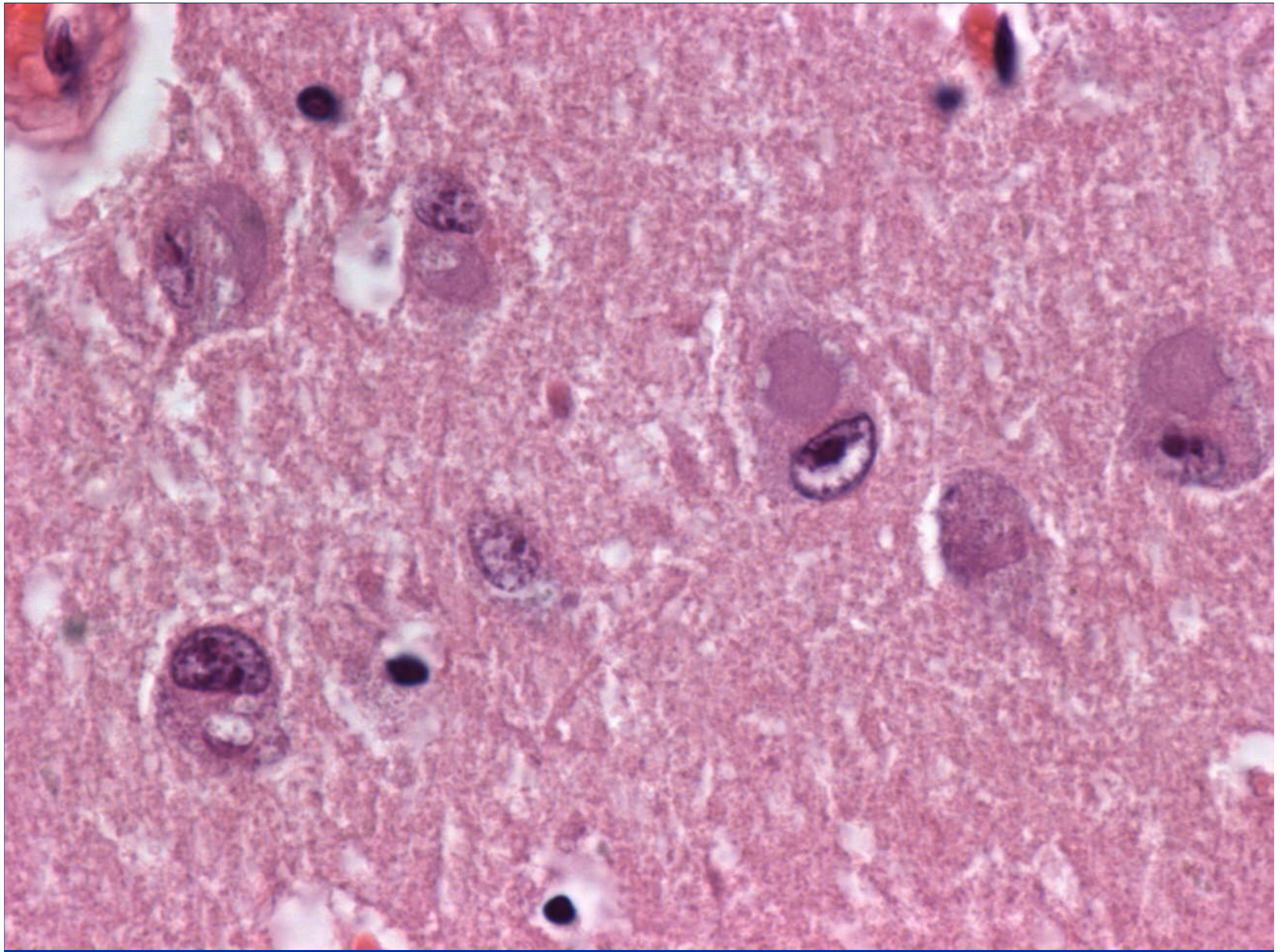
Nigel J. Cairns · Eileen H. Bigio · Ian R. A. Mackenzie · Manuela Neumann · Virginia M. -Y. Lee · Kimmo J. Hatanpää · Charles L. White III · Julie A. Schneider · Lea Tenenholz Grinberg · Glenda Halliday · Charles Duyckaerts · James S. Lowe · Ida E. Holm · Markus Tolnay · Koichi Okamoto · Hideaki Yokoo · Shigeo Murayama · John Woulfe · David G. Munoz · Dennis W. Dickson · Paul G. Ince · John Q. Trojanowski · David M. A. Mann

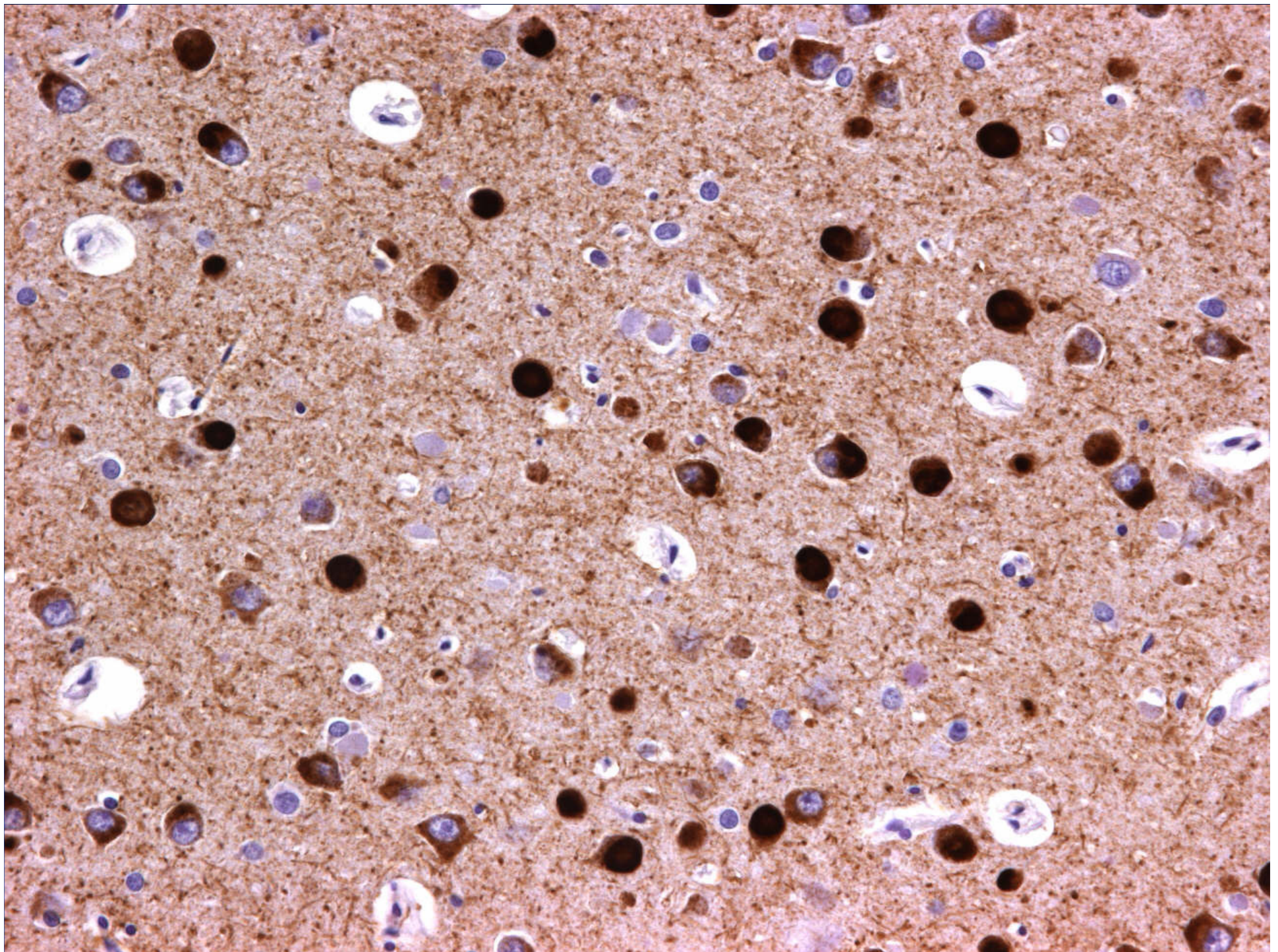
Received: 9 May 2007 / Accepted: 9 May 2007 / Published online: 20 June 2007
© Springer-Verlag 2007

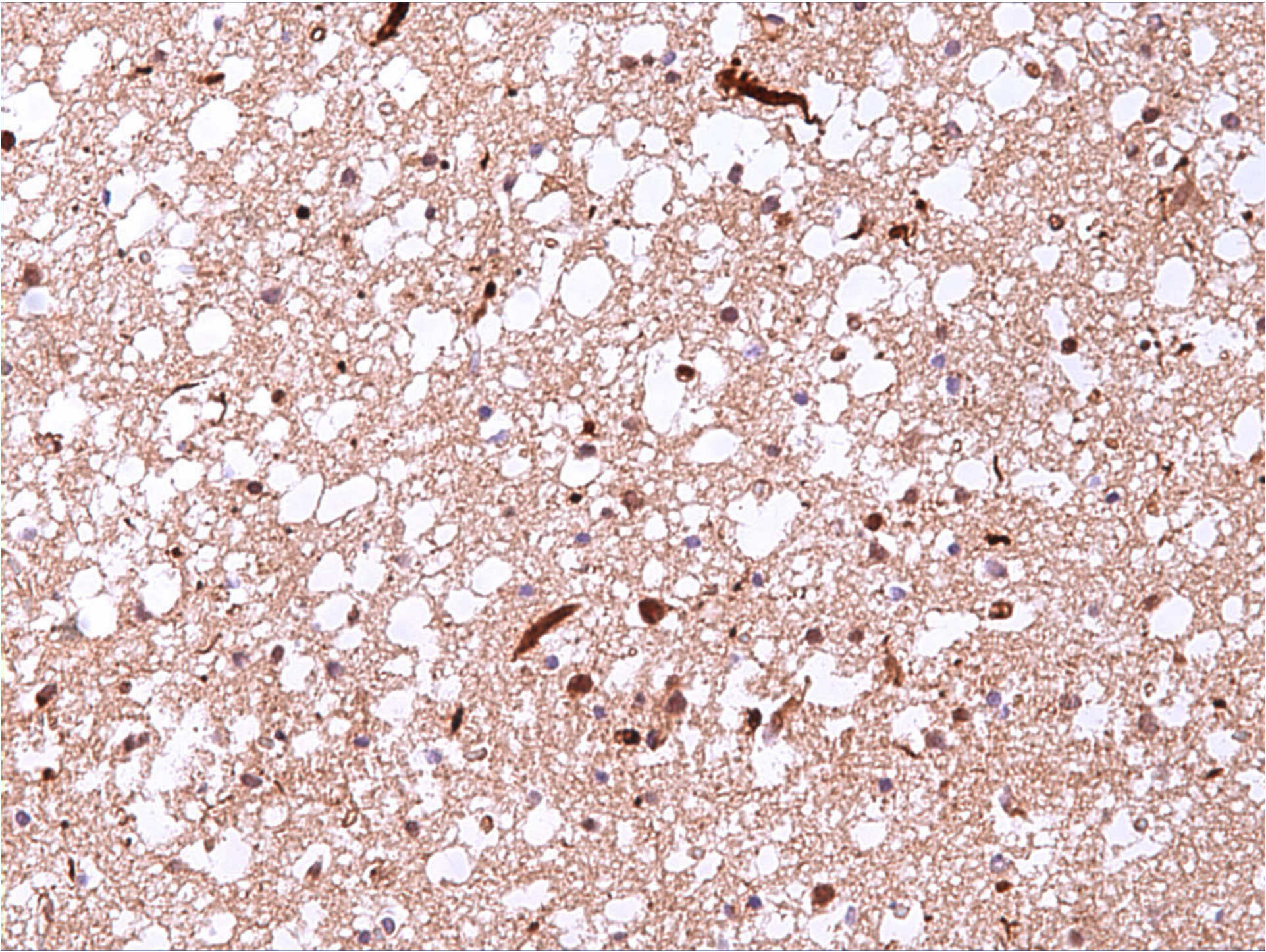
TABLE 3. Frontotemporal Lobar Degeneration: Pathologic Subtypes, 2008

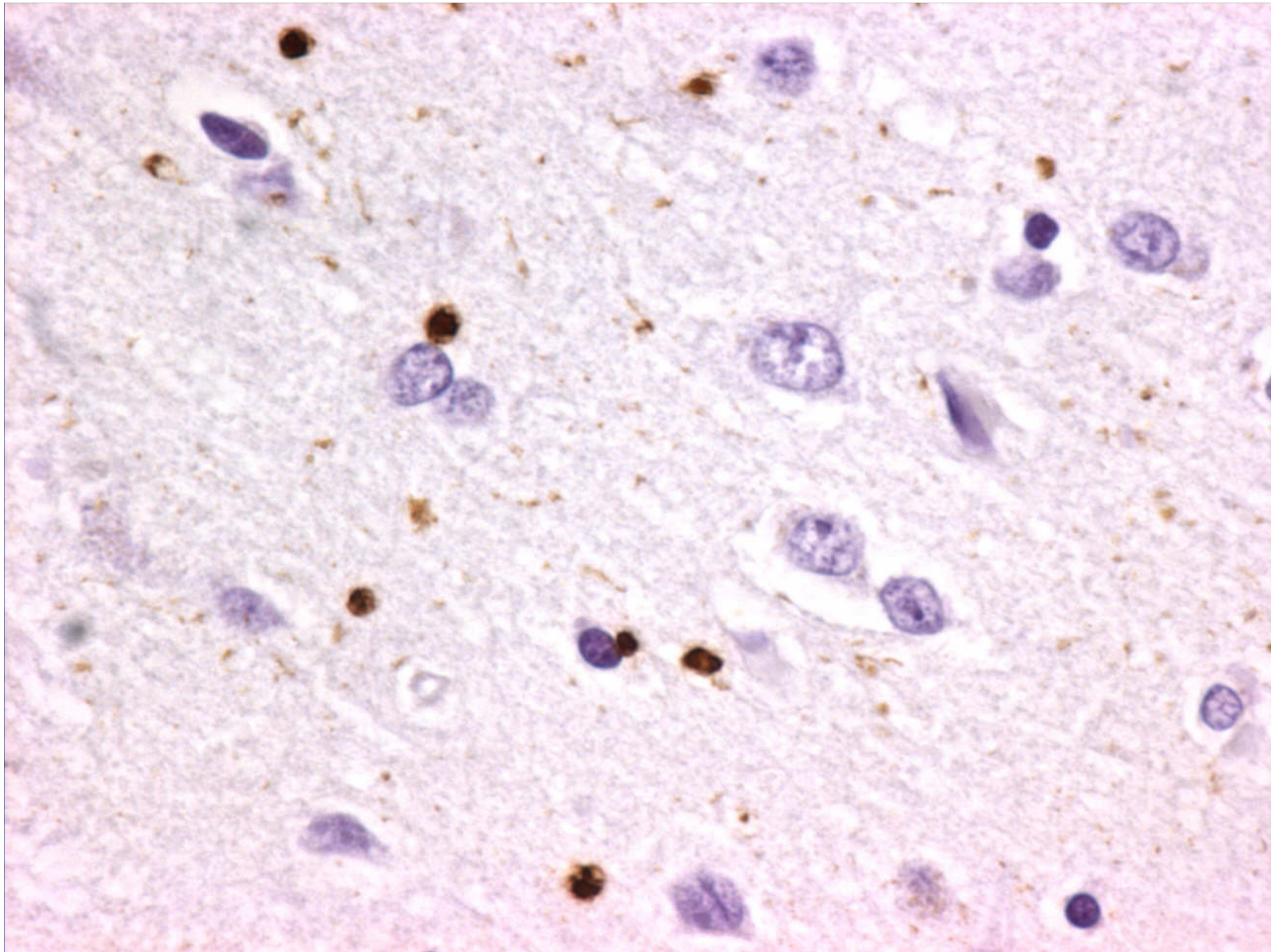
Tauopathies	Ubiquitinopathies
Pick disease	FTLD-U/TDP-43 proteinopathy
Corticobasal degeneration	FTLD-MND
Progressive supranuclear palsy	FTDP-17 with <i>PGRN</i> mutations
FTDP-17 with <i>MAPT</i> mutations	FTLD-U with <i>VCP</i> mutations
Sporadic MSTD	FTLD-U with <i>CHMP2B</i> mutations
Tauopathies, unclassifiable	FTLD-MND linked to chromosome 9p Atypical FTLD-U (TDP-43 negative)

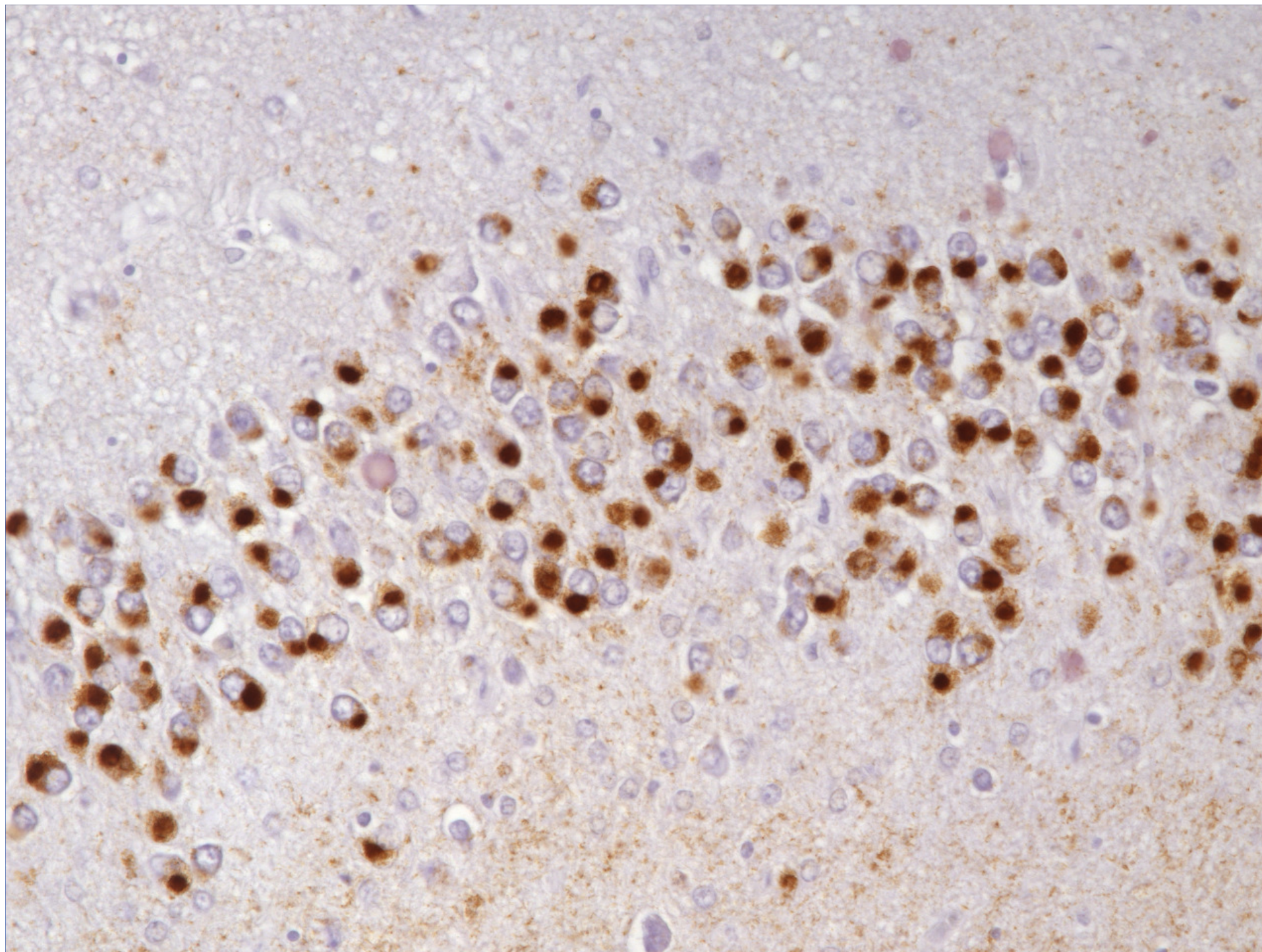
CHMP2B, charged multivesicular body protein 2B; FTDP, familial tauopathy with dementia linked to chromosome 17; FTLD, frontotemporal lobar degeneration; FTLD-U, FTLD with ubiquitinated inclusions; MND, motor neuron disease; MSTD, multiple system tauopathy with presenile dementia; *PGRN*, progranulin; TDP-43, TAR-DNA binding protein-43; *VCP*, valosin-containing protein.

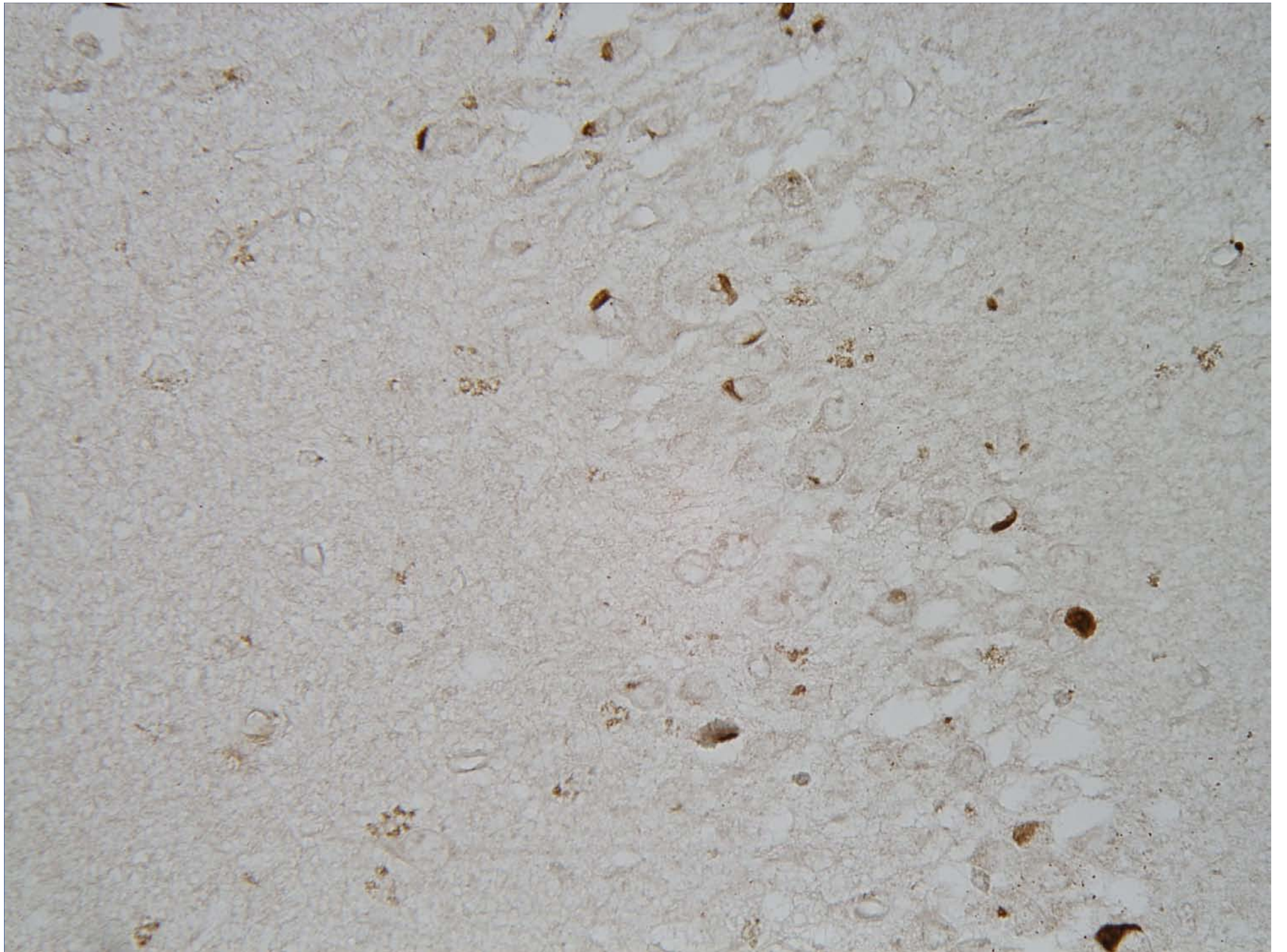


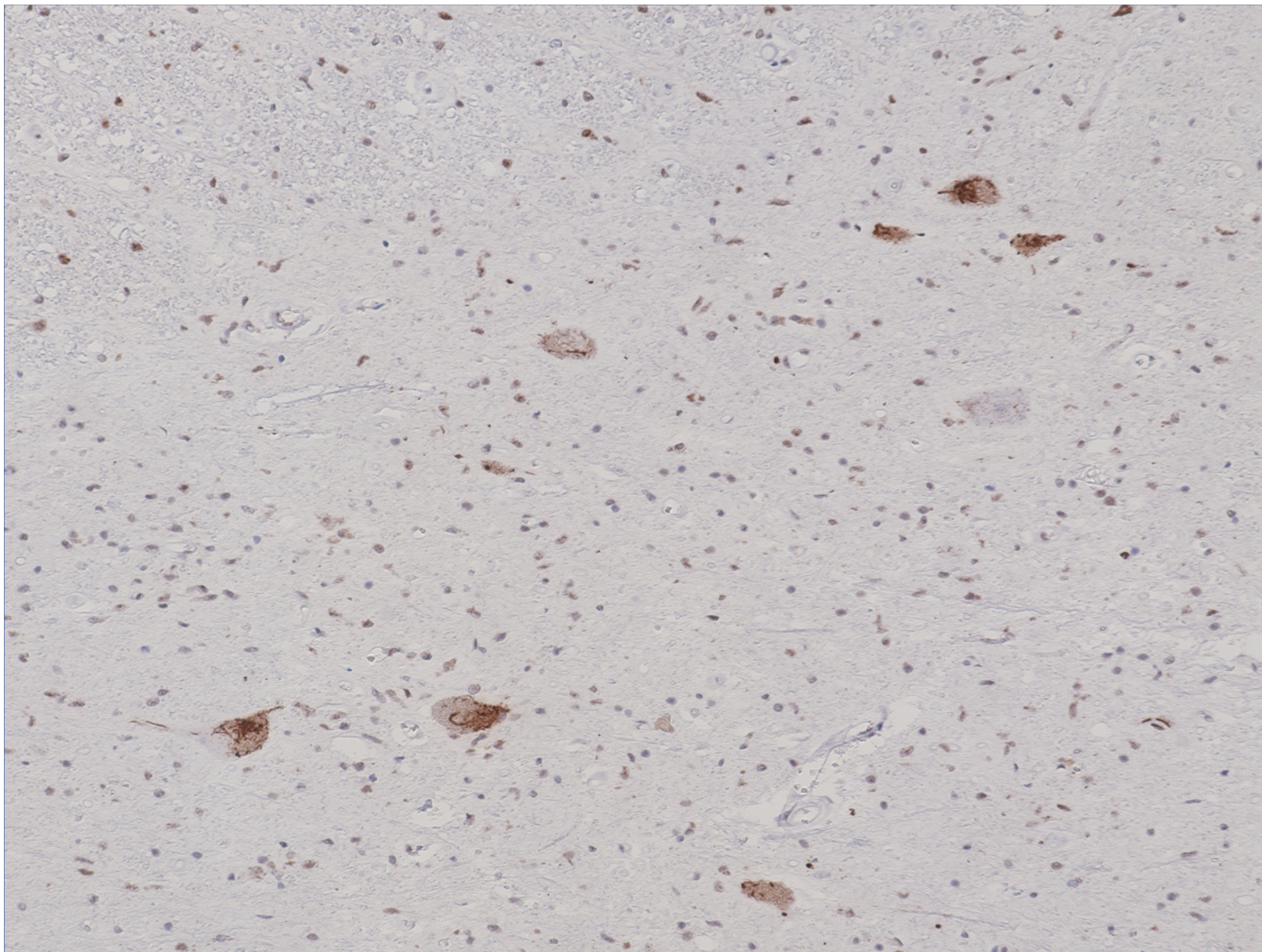


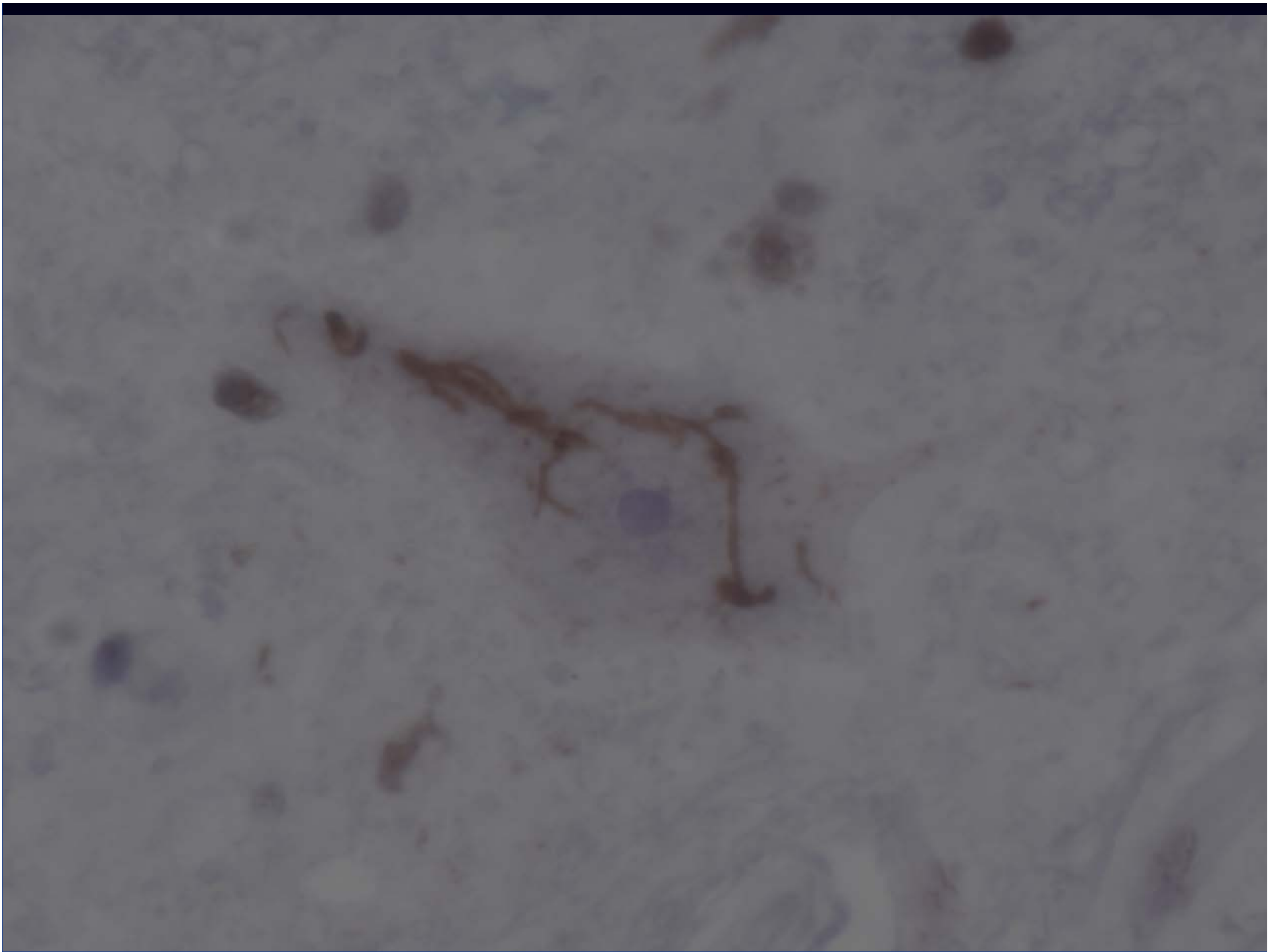












Věci nejsou snadné!!!

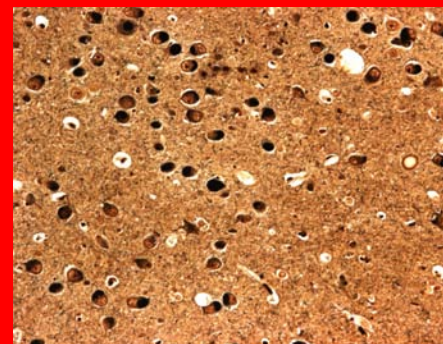
- Frontotemporální demence:



Věci nejsou snadné!!!

- Frontotemporální demence:

Pickova tělíska

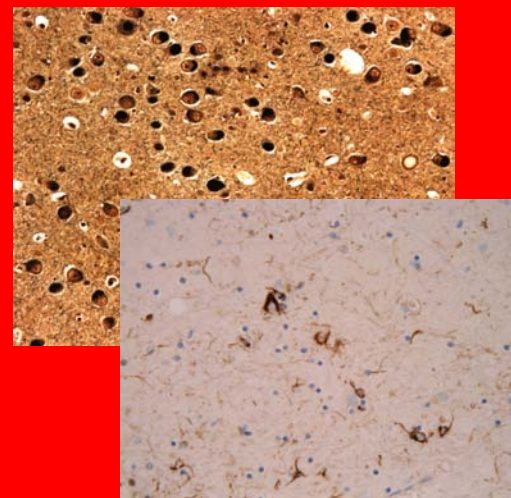


Věci nejsou snadné!!!

- Frontotemporální demence:

Pickova tělíska

Tauopatie



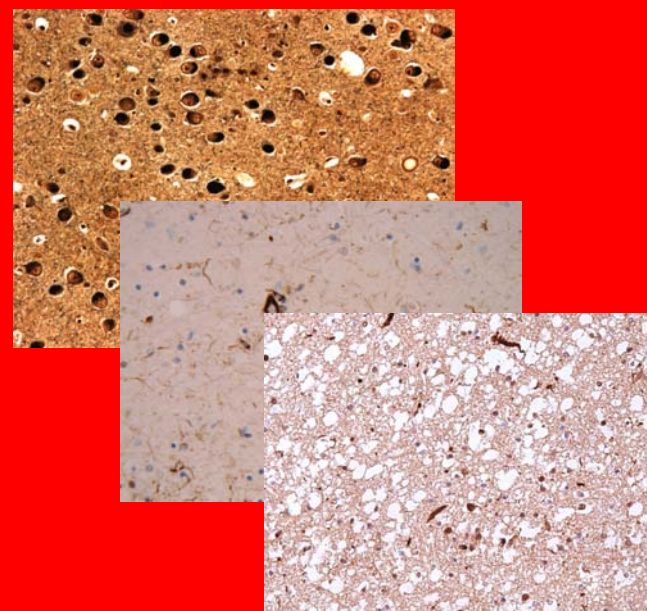
Věci nejsou snadné!!!

■ Frontotemporální demence:

Pickova tělíska

Tauopatie

Tau– ubiquitin/p62+



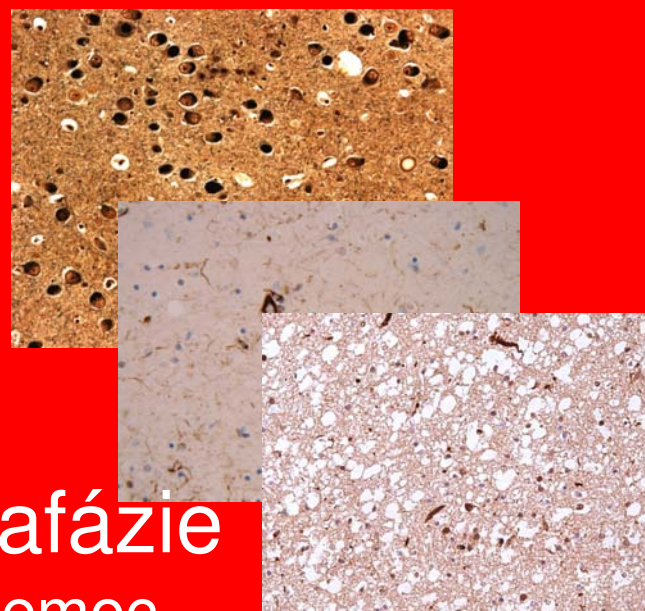
Věci nejsou snadné!!!

■ Frontotemporální demence:

Pickova tělíska

Tauopatie

Tau– Ubi/TDP-43+



• Primární progresivní afázie

Alzheimerova nemoc

FTD

• Sémantická demence

FTD

Fronto-temporální lobární degenerace (FTLD)

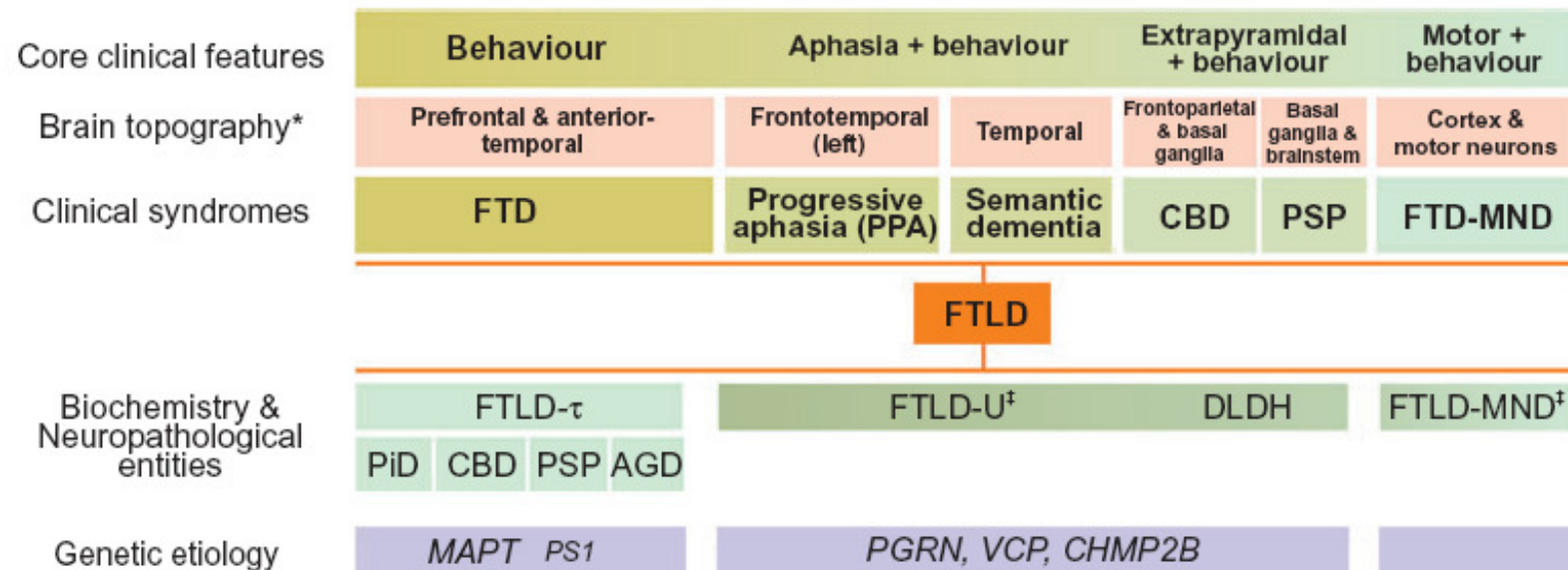


Figure 1. Genotypes, proteotypes and phenotypes of FTLD. Clinical and pathological syndromes of FTD/FTLD constitute a clinicopathologic spectrum. The spectrum continues on the left with Alzheimer's dementia-frontal variant and on the right with ALS (*evident on both neuropathology and neuroimaging; †the inclusion proteopathy could be TDP-43). AGD = argyrophilic grain disease; ALS = amyotrophic lateral sclerosis; CBD = corticobasal degeneration; FTD = frontotemporal dementia; FTLD = frontotemporal lobar degeneration; MND = motor neuron disease; PiD = Pick's disease; PSP = progressive supranuclear palsy.

Frontotemporal lobar degeneration: clinical and pathological relationships

Julie Snowden · David Neary · David Mann

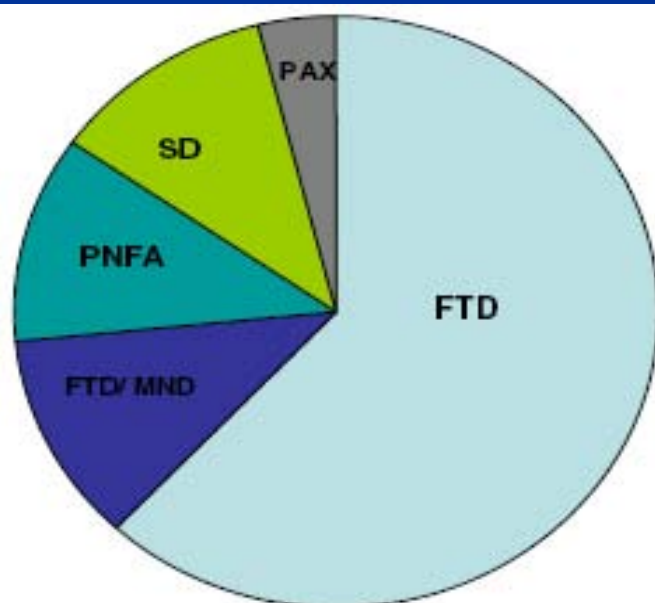


Fig. 1 The figure shows the relative frequency of clinical syndromes represented in a pathological series of 79 cases. The distribution is similar to that of a consecutive clinical series of 300 patients seen in our centre

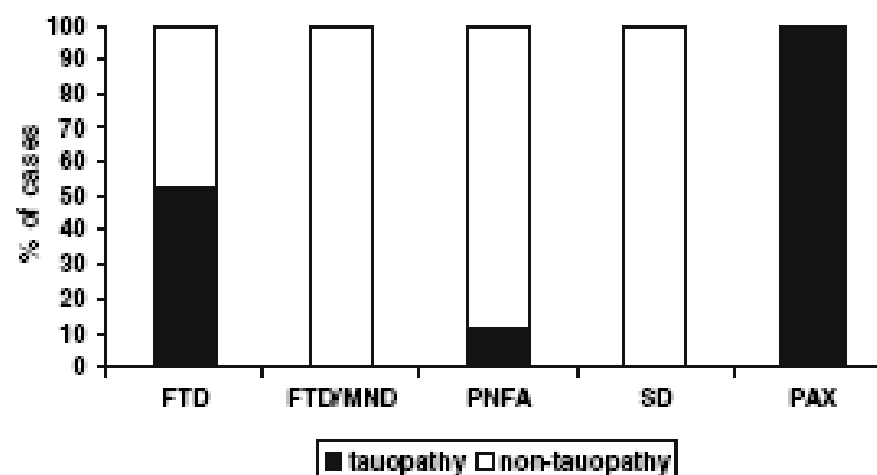


Fig. 2 The relationship between clinical phenotype and histopathology. The figure shows the percentage of cases in each clinical phenotypic group showing tau and non-tau pathology

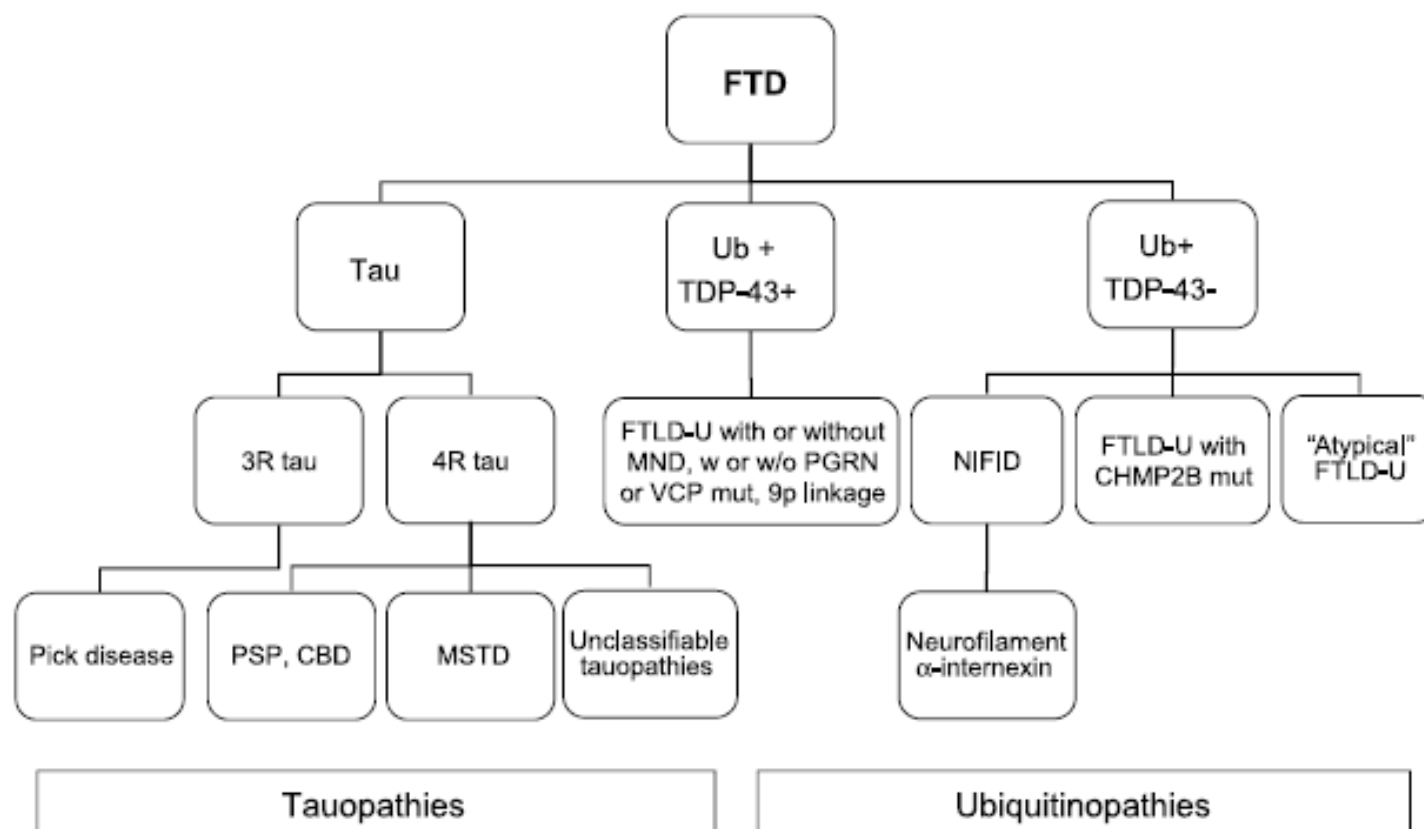
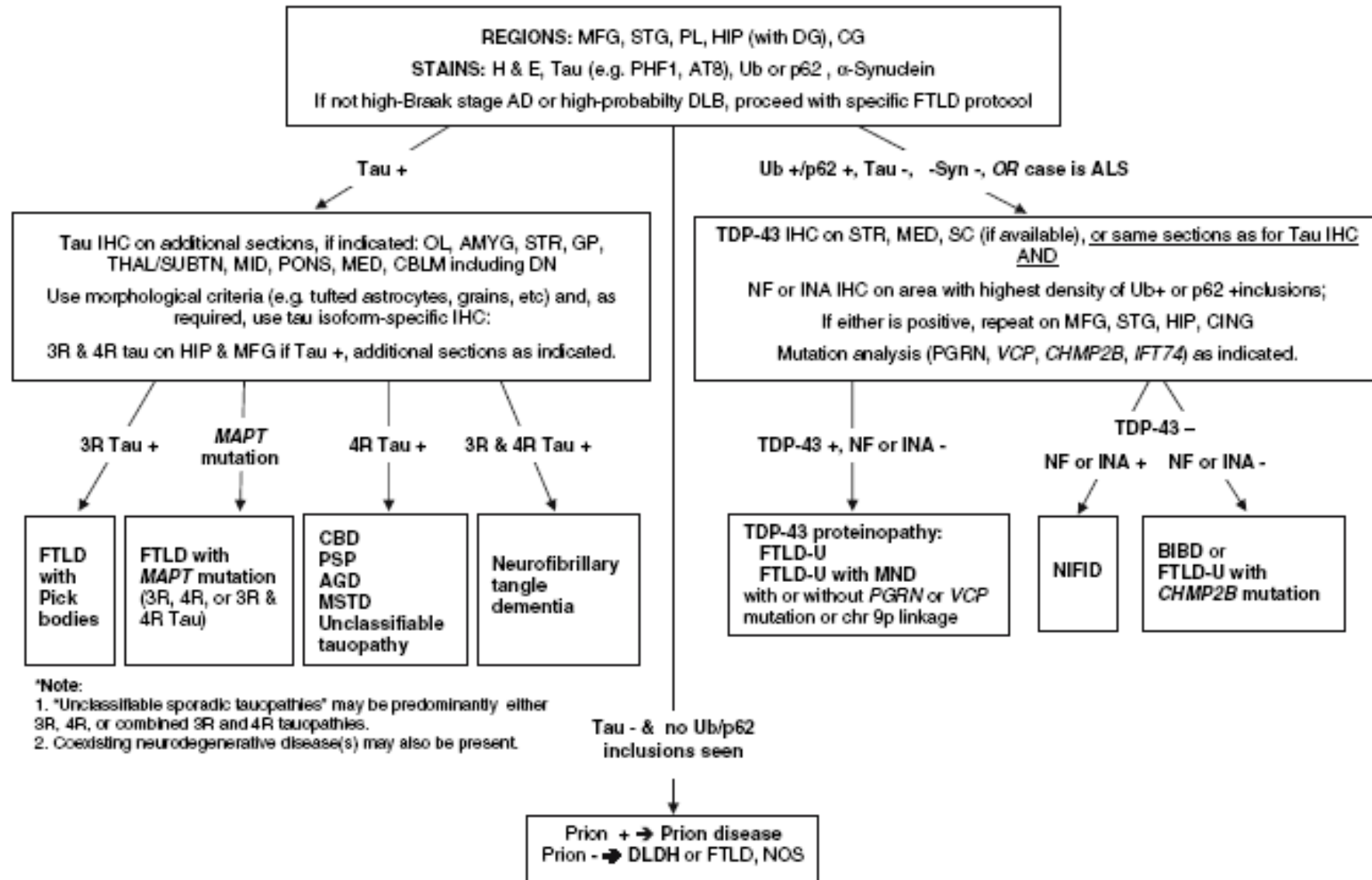


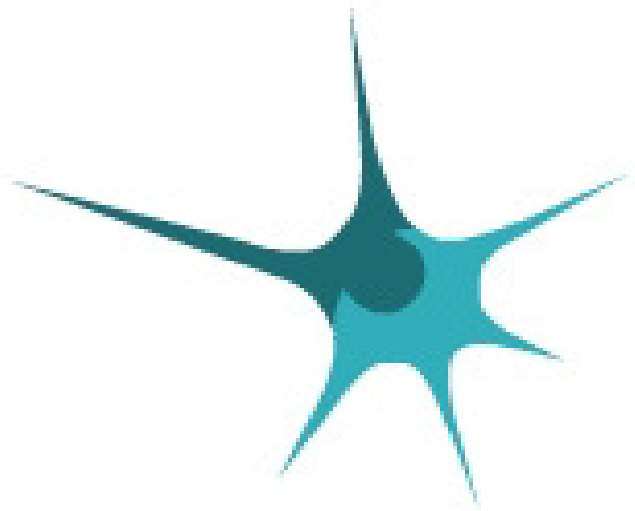
FIGURE 10. Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) pathologic subtypes, 2008. The pathology of frontotemporal dementia (FTD) has become increasingly complex, and pathologic diagnoses now incorporate molecular information compared with Figure 1. CBD, corticobasal degeneration; CHMP2B, charged multivesicular body protein 2B; MND, motor neuron disease; MSTD, multiple system tauopathy with presenile dementia; NIFID, neuronal intermediate filament inclusion disease; PGRN, progranulin; PSP, progressive supranuclear palsy; TDP-43, TAR-DNA binding protein-43; VCP, volosin-containing protein.

FTLD Protocol Flowchart



Děkuji za pozornost





WORKING GROUP FOR DIAGNOSIS & STUDY OF NEURODEGENERATIVE DISORDERS

- frantisek.koukolik@ftn.cz
- radoslav.matej@ftn.cz
- robert.rusina@ftn.cz
- www.neurodegenerace.cz

