

Causas

As causas da doença de Alzheimer (DA) são desconhecidas, mas o resultado dos seus efeitos sobre o tecido cerebral é mostrado. Um cérebro normal é constituído por bilhões de células nervosas que se comunicam por meio de circuitos neuronais que geram sinal elétrico e químico que são transmitidos de neurônio a neurônio para realizar pensamento, lembrança e sentimento. Entre os neurônios existem substâncias chamadas de neurotransmissores que ajudam à passagem do fluxo elétrico entre eles. Inicialmente em pessoas com DA, os neurônios em certas localizações do cérebro começam perder os neurotransmissores, e a morrer mais rápido do que na pessoa idosa normal. Essa perda do neurotransmissor chamado de acetilcolina se traduz por falhas comportamentais e emocionais que podem ainda não serem entendidas como cognitivas devido ao seu grau de abstração. Quando os neurônios morrem, cada vez níveis mais baixos de neurotransmissores são produzidos, criando problemas mais concretos na comunicação do cérebro, perturbando a memória e demais funções cognitivas, de humor e de comportamento. Com a perda progressiva das sinapses começa a DA e dois marcadores histopatológicos se acumulam no cérebro: placas senis (PS) e os emaranhados neurofibrilares (ENF). Por outro lado, o depósito da proteína β -amilóide, como resultado de uma das linhas de pesquisa na fisiopatologia da DA, foi estudada no tecido cerebral do rato. Os neurônios granulares superficiais do giro denteado mostraram muitos meses antes do aparecimento do depósito da β -amilóide, a existência de significativo encurtamento dos dendritos longos desses neurônios. Esse fato sugere que os depósitos de β -amilóide apresentam-se como resultado final de uma cascata, associada ou não as DNF.

As placas senis. Depósitos extracelulares anormais de proteínas insolúveis decorrentes de divisão anormal da proteína chamada de proteína precursora de amilóide (PPA). A clivagem anormal da PPA forma monômeros da proteína β -amilóide que se aglomeram. Aos poucos se dispersam até terminarem na forma de placas senis (PS) maduras ou senis consideradas patológicas. Vários tipos de depósitos discretos de β -amilóide que formam a PS têm sido identificados nos cérebros de indivíduos com doença de Alzheimer (DA). Na DA, as PS são constituídas por um núcleo central que contém a proteína β -amilóide e outras substâncias. Existem 3 mutações genéticas na PPA. Primeira, no cromossomo-21 ocorre dupla mutação, sendo uma delas mais próxima da enzima alfa-secretase (quanto mais próxima dessa enzima mais deletéria fica a proteína) com expressão clínica antes dos 65 anos. Segunda mutação é na proteína presenilina-1 que tem expressão clínica entre 40 e 70 anos e o número de casos familiares afetados chega a 20% e 2 a 3 % de todos os casos. E, a terceira mutação ocorre na presenilina-2 que tem expressão clínica entre 30 e 60 anos, com percentual de casos na família de 70 a 80%, e o número de casos totais de 5 a 10%. Cada filho tem uma probabilidade de 50% de herdar o gene anormal e desenvolver a DA.

Essas mutações estão envolvidas de alguma forma na produção de placas amilóide. As 3 mutações genéticas representam menos de 10% de todos os casos de DA. Com a continuação dos estudos sobre as PS, os pesquisadores resolveram classificá-las em quatro tipos morfológicos: difusa, primitiva, clássica e compacta. Os estudos continuaram e foram elaboradas duas hipóteses para estudar as PS. Primeira, que as placas difusa, primitiva, clássica e compacta desenvolvem-se em seqüência e representam estágios na história de vida de cada uma das placas. Segunda, que as placas diferem e são independentes entre si, portanto, fatores próprios estão envolvidos na formação de cada tipo de placa. Para tentar distinguir essas hipóteses foram estudados no cérebro os quatro tipos de placas quanto à morfologia, ultra-estrutura, composição e distribuição espacial. Embora algumas placas primitivas podem se desenvolver a partir de placas difusas, a evidência sugere que a combinação de fatores próprios está envolvida na patogênese de cada tipo de placa e, portanto, suporta a hipótese de que tipos maiores de placas desenvolvem-se independentemente. Do ponto de vista clínico e patológico, as PS encontradas no tecido cerebral de pacientes que tiveram o diagnóstico de DA podem ser dominantes ou exclusivas, ou associadas aos emaranhados neurofibrilares (ENF). A gravidade e o curso clínico da DA desses pacientes variam de acordo com o tipo da estrutura histológica do marcador. Na forma histológica dominante ou exclusiva quando o marcador é a PS a gravidade e o curso clínico é mais brando do que quando o marcador tem a forma histológica com DNF dominante ou exclusiva. A distribuição topográfica dos marcadores deve estar relacionada com os sintomas clínicos. Aqueles que obedecem as ENF seguem um caminho que se inicia no hipocampo até chegar a todo o córtex cerebral. Os marcadores do tipo PS não obedecem à mesma seqüência topográfica da ENF. O tratamento farmacológico da DA pode ter alguma peculiaridade específica entre os inibidores colinesterásicos a depender do tipo histológico de seus marcadores, como no futuro tratamento da DA com drogas anti- β -amilóides.

Emaranhado neurofibrilar. Alguns pesquisadores acreditam que a gravidade do comprometimento cognitivo da doença de Alzheimer (DA) está mais estreitamente correlacionada com a densidade dos emaranhados neurofibrilares (ENF) no hipocampo do que com a deposição das placas de beta-amilóide. Os ENF consistem primariamente de uma forma hiperfosforilada da proteína tau, uma proteína normalmente envolvida na estabilização de microtúbulos no esqueleto do neurônio. A proteína tau hiperfosforilada é resistente a degradação celular, polimeriza-se prontamente em estruturas filamentosas e causa a despolimerização dos microtúbulos, inibindo o transporte axonal e interrompendo as funções neuronais. No processo de hiperfosforilação da proteína tau existe maior gasto de energia do que deveria, seguido por alterações morfológicas dentro do neurônio, o aparecimento da ENF e a apoptose, a morte do neurônio. O depósito da proteína tau que resulta na ENF contém seis estágios na DA: a partir dos 75 anos inicia-se o processo fisiológico de depósito, portanto o estágio de I até III pode ser encontrado em idosos e, a partir do estágio III ao VI, a presença dos ENF é patológica. Os ENF depositam-se no córtex cerebral e obedece a seguinte seqüência: região do uncus, porção mesial do lobo temporal e na parte inferior do lobo frontal, giro do

cíngulo e outras regiões do cérebro, incluindo tálamo, hipotálamo e núcleo caudado. Quando esse depósito acumula-se no córtex cerebral mais do que o nível fisiológico, ocorre uma correspondência entre esse acúmulo e o grau de sintomas clínicos na DA.

Resposta inflamatória como caminho comum. Tem sido apreciado, nas últimas décadas, que o neocórtex de pacientes com doença de Alzheimer (DA) é caracterizado por uma ampla distrofia neurítica, distinta espacialmente daquela observada nas placas amilóides neuríticas. Essa distrofia pode representar uma resposta regenerativa dos neurônios parcialmente desaferentados em consequência dos mortos. Alternativamente, isso pode refletir um crescimento aberrante que conduz para perda celular. Tais alterações poderiam resultar de um processo de promoção e inibição do crescimento dendrítico. Essa é uma reação inflamatória no cérebro de pessoas com DA que é a resposta do corpo a uma injúria ou infecção como parte natural do processo de cura.

Os depósitos de substâncias no cérebro que não fazem parte do seu metabolismo passam a ser considerados como “lixo”. O cérebro tem muito pouco mecanismo para realizar a limpeza do “lixo”, que faz parte do seu envelhecimento bioquímico e histopatológico. A limpeza do cérebro é realizada por enzimas do grupo das catalases e do glutathione. Pesquisadores acreditam que a inflamação ocorre antes das placas terem sido totalmente formadas. As placas são formadas a partir de monômeros que se aglomeram aos poucos até formarem as chamadas placas difusas e, em seguida, as placas senis (PS) que podem evoluir para placas neuríticas (PN). As PS são patológicas e as PN são formadas pelas PS e restos de neurônios mortos. Existe dúvida se a inflamação tem um efeito prejudicial nos neurônios ou benéfico na limpeza das placas. Tratamento com drogas antiinflamatórias mostrou uma melhor resposta nas mulheres do que nos homens com diagnóstico clínico de DA.