

# O legado dos exames *post-mortem* para o estudo da relação entre forma clínica e substrato patológico na esclerose múltipla. Uma revisão sobre a anatomopatologia da doença

The legacy of post-mortem examination for the study of the relation between the clinical form and the pathological substrate in multiple sclerosis.

A review on the anatomopathology of the disease.

Mauricio Ribeiro Borges<sup>1</sup>

Carlos Alberto Basilio-de-Oliveira<sup>2</sup>

Leila Maria Cardão Chimelli<sup>3</sup>

Cláudia Cristina Ferreira Vasconcelos<sup>4</sup>

Regina Maria Papais Alvarenga<sup>5</sup>

## Resumo

Após a dissecação de cérebro de uma paciente em 1868, Charcot definiu uma evidência histopatológica mais assertiva para a esclerose múltipla (EM): "sclerose em plaque". Entretanto, mais de um século depois, poucos estudos examinando o substrato patológico específico de fenótipos clínicos diferentes da EM são encontrados na literatura. O objetivo deste estudo é uma revisão da literatura sobre achados *post-mortem* (autopsia, exame histopatológico e técnicas imuno-histoquímicas) em pacientes com EM. Utilizando os termos "autopsy", "necropsy", "pathology", "post-mortem" e "multiple sclerosis", a pesquisa foi desenvolvida sobre a literatura e recursos presentes no MEDLINE no período janeiro 1990 a agosto 2012. Artigos relevantes baseados em análise macro/microscópica das lesões da EM e o uso de técnicas imuno-histoquímicas (marcadores imunológicos e neurobiológicos) foram revistos. Tratados de patologia cirúrgica e neuropatologia em suas últimas edições foram também consultados. Além dos estudos no início dos anos 2000 que identificaram padrões diferentes de desmielinização em casos de autopsia, considerando a perda de mielina, a geografia e extensão das lesões, a destruição dos oligodendrócitos e a evidência do dano imunopatológico, estudos mais detalhados e baseados em aspectos anatomopatológicos e implicações patogênicas são raros. A maioria destes poucos e específicos estudos reportam que as lesões da EM tipicamente aparecem na substância branca, mas são também abundantes na substância cinza, heterogeneidade de lesões inter-paciente e homogeneidade intra-paciente, graus diferentes para perda de mielina e estágios de atividade, foco de atividade inflamatória que origina gliose fibrilar, distrofia de oligodendrócitos e densidade axonal central diminuída. Desmielinização é um importante indicador de progressão clínica e a remielinização pode ser incompleta ou decresce com a cronicidade da doença. A importância das lesões na substância branca de aparência normal e na substância cinzenta tem sido cada vez mais reconhecida em recentes estudos com técnicas imuno-histoquímicas. Não há ainda um consenso se as diferenças entre as formas clínicas são fundamentalmente quantitativas ou qualitativas em relação ao substrato patológico e mais estudos sobre autopsias utilizando exame histopatológico e técnicas modernas de imuno-histoquímica são necessários para dirimir esta questão. Um melhor entendimento sobre a heterogeneidade das lesões da esclerose múltipla proporcionará o desenvolvimento de métodos terapêuticos mais direcionados e eficazes.

**Palavras-chave:** autopsia, necropsia, patologia, *post-mortem*, esclerose múltipla

## Abstract

After dissection of a female brain in 1868, Charcot outlined a more assertive histopathological evidence of Multiple Sclerosis: "sclerose en plaque". However, more than a century later, very few studies examining the specific underlying pathology of a defined MS clinical phenotype are found in literature. The purpose of this study is to provide a literature review of *post-mortem* findings (histopathology and immunohistochemical techniques) in MS patients. The literature in MEDLINE was searched from January 1990 to August 2012 using the terms 'autopsy', 'necropsy', 'pathology', 'postmortem' and 'multiple sclerosis'. Relevant papers based on macroscopic/microscopic analysis of the MS lesions and the use of broad spectrum of immunological and neurobiological markers (immunohistochemistry) were reviewed. Textbooks of Surgical Pathology and Neuropathology in latest editions were also consulted. Besides the studies in the early 2000s that identified different patterns of demyelination in autopsy cases, consider the myelin impairment, the geography and extension of lesions, the oligodendrocyte destruction and the evidence of immunopathological damage, more detailed studies based on anatomopathological aspects and pathogenic implications are rare. Most of these few specific studies reported that MS lesions typically appear in the white matter, but are also abundant in grey matter, inter-patient lesions heterogeneity with intra-patient homogeneity, different degree of myelin loss and stage of activity, focus of inflammatory activity that gives way to fibrillary gliosis, oligodendrocyte dystrophy and decreased central axonal density. Demyelination is an important pathological correlate of clinical progression and remyelination could be incomplete or decreases with disease chronicity. The importance of healthy-appearing white matter damage and grey matter demyelination has been increasingly recognized in recent studies using immunohistochemical techniques. There is still no consensus on whether the differences between the clinical forms of MS are fundamentally quantitative or qualitative in relation to the pathological substrate, and more detailed studies with data on autopsies is required to resolve this issue. A better understanding of the pathogenetic heterogeneity of MS lesions will lead the development of more effective treatment methods.

**Keywords:** autopsy, necropsy, pathology, *post-mortem*, multiple sclerosis.

Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO)

<sup>1</sup>Professor Responsável pela Disciplina de Patologia Clínica, Escola de Medicina e Cirurgia (EMC/UNIRIO), Doutorando PPGNeuro

<sup>2</sup>Professor Titular de Anatomia Patológica (EMC/UNIRIO)

<sup>3</sup>Chefe do Departamento de Patologia, Instituto Nacional de Câncer (Inca)

<sup>4</sup>Professora Adjunta de Neurologia (EMC/UNIRIO)

<sup>5</sup>Professora Associada de Neurologia (EMC/UNIRIO) e Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa (RJ)

## Introdução

Ainda que relatos compatíveis já datassem da Idade Média, a descrição mais antiga sobre a patologia da esclerose múltipla (EM) foi publicada no século XVII quando Cruveilhier (1835) descreveu uma doença progressiva com períodos de quiescência, não mencionando, porém, as remissões.<sup>1</sup> Pouco tempo depois, Charcot (1868), após a dissecação de um cérebro de uma paciente jovem com tremor, alterações da fala e movimentos oculares anormais, delineou uma evidência histopatológica mais assertiva da doença com “sclerose em plaque” (esclerose em placa), destacando-se que a bainha de mielina, um envoltório de camadas biomoleculares de lipídeos, proteínas e isolante elétrico, com papel importante para as funções neurológicas, ainda não havia sido descoberta.<sup>2</sup> Virchow já havia identificado a substância lipoproteica denominada mielina em 1853, entretanto, somente duas décadas depois, Ranvier destacou a bainha de mielina em 1878.<sup>3</sup> O aprimoramento material e das técnicas microscópicas proporcionaram a primeira descrição histopatológica de cérebros com EM por Dawson em 1916 que salientou, além da inflamação perivascular, o comprometimento da mielina.<sup>4</sup> As descobertas sobre a morfologia e funcionalidade do axônio, principalmente a contribuição à neurociência de Deiters e Ramón y Cajal ainda no século XIX, foram enriquecidas por diversos estudos durante a primeira metade do século XX com a demonstração de sua condutância e mielinização.<sup>5</sup> Amostras histológicas de cérebros coradas por métodos de impregnação por prata proporcionaram a identificação de axônios comprometidos nas placas de EM. Além de Charcot, também Marburg no alvorecer do século XX foi um dos defensores de que a lesão axonal consistia em aspecto relevante da patologia da EM.<sup>6</sup> A observação de que determinadas células da neuróglia eram responsáveis pela formação e manutenção da bainha de mielina de axônios repercutiu mais uma vez o nome de Ranvier como o descobridor dos oligodendrócitos em 1928.<sup>4</sup> Nos anos 1930, a pesquisa sobre a fisiopatologia da EM experimentou incremento com a descoberta de um modelo animal, a encefalite autoimune experimental em 1935, e, a localização perivascular das placas foi questionada por Putnam (1937) como alteração patológica primária de uma doença com obstrução vascular.<sup>4,7</sup> O desenvolvimento das técnicas de coloração em microscopia aplicadas aos constituintes do tecido

nervoso oferece nos anos 1950 novos métodos, como o azul rápido de Luxol (1953) para a mielina, ressaltando a observação de degeneração mielínica em amostras de congelação em 1956.<sup>8</sup> Utilizando modernas técnicas como a imunistoquímica e marcadores imunológicos e neurobiológicos, a destruição focal da bainha de mielina, o dano aos oligodendrócitos e axônios, formação de cicatriz astrocítica e gliose foram evidenciados ao final do século XX em estudos como Lumsden em 1970 e Lucchinetti (1999, 2000), com estes últimos demarcando novos rumos para o estudo das alterações anatomopatológicas em EM no novo século.<sup>9,10,11</sup>

Construiu-se em um século e meio um documentário de características histopatológicas marcantes da esclerose múltipla com a placa esclerótica como marcador neuropatológico, e a desmielinização como principal característica desta lesão, onde pode ser identificado o dano temporal à mielina, aos oligodendrócitos e axônios. A origem complexa destas características das múltiplas lesões da EM ainda não é totalmente conhecida e as interrogações aumentam quando poucos estudos que correlacionem uma condição anatomopatológica específica para fenótipos clínicos distintos de EM são encontrados na literatura.<sup>12</sup> Ainda não há consenso se as diferenças entre as formas clínicas da EM, surto-remissão (EMSR) e as progressivas primária (EMPP) ou secundária (EMSP), são fundamentalmente quantitativas ou qualitativas em relação ao substrato anatomopatológico, e se as lesões evoluem por diferentes fases de atividade.

## Multifatorial

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença adquirida inflamatória crônica, geralmente progressiva, com particular interesse médico-científico, pois, sua etiologia é desconhecida e representa a causa mais comum de disfunção neurológica não traumática em adultos jovens, com maior incidência no sexo feminino.<sup>13</sup> Representando a doença neurológica mais comum do grupo das desmielinizantes, onde a bainha de mielina é danificada, lentificando assim a condução nervosa (motora, sensitiva, cognição e demais funções relacionadas ao território nervoso afetado), a esclerose múltipla causa múltiplas lesões no “espaço” e no “tempo”, considerando o sistema nervoso e o caráter episódico e progressivo da doença, respectivamente.<sup>14</sup>

Desmielinizante única, complexa, inflamatória, degenerativa, autoimune, vascular, infecciosa ou

genética? A primeira interrogação consiste em classificar a EM como uma doença bem definida no grupo das desmielinizantes. A EM como hoje conhecemos é uma doença única ou as manifestações encontradas nos pacientes pertencem a um grupo de doenças desmielinizantes com via fisiopatológica comum e repercussões clínicas semelhantes.<sup>4</sup> Tal complexidade também aparece na caracterização como neuropatia inflamatória ou degenerativa. Doenças inflamatórias e degenerativas do sistema nervoso central diferem em pontos importantes, incluindo manifestação clínica, curso clínico, características anatomopatológicas, expressão bioquímica de marcadores, imagenologia e resposta ao tratamento.<sup>15</sup> A EM apresenta marcadores celulares e bioquímicos que permitem identificar o caráter inflamatório da doença e sua história natural é caracterizada, pelo menos nos estágios iniciais, por recidivas ou manifestações clínicas provavelmente associadas a reações inflamatórias devido a uma resposta autoimune ocasional.<sup>16</sup> Destaca-se também que bandas oligoclonais de marcadores detectadas no líquido céfalo-raquidiano acusam a ativação do sistema imunológico, e fármacos de imunossupressão podem levar à melhora, ainda que parcial, da forma surto-remissão da EM, em um quadro também compatível com a hipótese de doença inflamatória, considerando que até o momento não há fármacos neuroprotetores realmente benéficos.<sup>15</sup> Por outro lado, o aumento gradual da deficiência neurológica visto nas formas progressivas da doença, primária e secundária, está mais relacionado a evolução clínica de uma doença degenerativa.<sup>17,18</sup> A localização perivenular das lesões frequentemente encontrada na EM já suscitou estudos sobre uma possível causa de obstrução venotópica ou origem vascular para a doença, entretanto, a tese não foi comprovada, considerando os modernos métodos de imagem que trazem a interrogação se as alterações vasculares são a causa ou consequência no processo fisiopatológico.<sup>7,19</sup> A origem viral tem sido afastada, pois não são encontradas partículas de vírus à microscopia eletrônica.<sup>14</sup>

O marcador histológico de doenças desmielinizantes é a perda de mielina com lesão axonal variável. A EM é uma doença desmielinizante do SNC que se manifesta morfológicamente por inflamação, desmielinização, perda axonal e gliose. A perda progressiva de mielina promove a múltipla formação de “placas”, “cicatrizes” ou esclerose, configurando a causa base da sintomatologia e o nome da doença.<sup>13,14,15,20</sup>

## **Placas**

Macroscopicamente, as placas de EM são lesões de tamanho, número e distribuição variável, caracterizadas macroscopicamente por áreas focais ou zonas escleróticas bem definidas, ligeiramente deprimidas, endurecidas, variando por cor nas placas ativas desde rósea devido à hiperemia secundária ao processo inflamatório até branca e amarelada por degradação lipídica; o que diferencia das placas mais antigas quando se apresentam desde cinza até acastanhada e comumente mais firmes ao toque devido à gliose.<sup>4,13,14,20</sup> Na maioria dos casos à necrópsia as áreas desmielinizadas apresentam distribuição semelhante nos hemisférios cerebrais, medula espinhal e vias ópticas, e, não se restringem a zonas anatômicas nervosas ou vasculares específicas. Placas envolvendo a substância cinzenta (córtex, tálamo, gânglio basal, córtex do cerebelo e medula espinhal) são mais bem visualizadas com marcadores imunoistoquímicos de mielina.<sup>4,13,14,15,20</sup> As placas variam de tamanho desde milímetros até ultrapassar tratos mielinados e podem surgir em qualquer sítio do SNC, comumente na substância branca mas também podem ser observadas na substância cinza.<sup>21</sup> São mais observadas na substância branca periventricular (hemisférios e tronco cerebral) e subcortical, no córtex cerebral, quiasma e trato ópticos, além da medula espinhal.<sup>13</sup> Lesões periventriculares são variavelmente coalescentes.<sup>14</sup>

Ao exame histopatológico, as placas podem ser classificadas baseadas na atividade inflamatória e perda de mielina.<sup>13,14</sup> Lesões ativas e inativas contrastam em relação à atividade celular com a presença ou observação quantitativa de macrófagos.<sup>13</sup> As áreas de desmielinização aguda apresentam celularidade importante com destaque para macrófagos contendo fagocitados de mielina corados por azul rápido de Luxol, ao passo que nas placas sub-agudas a crônicas os macrófagos contêm material marcado por ácido periódico-Schiff (PAS).<sup>13,14,20</sup> Destacam-se também as técnicas complementares onde à imunoistoquímica, as lesões ativas são caracterizadas por macrófagos marcados com antígenos HLA-DR, IgG de superfície, além de MRP-14 (ativação precoce), e, à microscopia eletrônica onde é observada a ação endocítica de macrófagos promovendo a desmielinização e oligodendrócitos caracterizados por degeneração e apoptose.<sup>14</sup> Vale destacar que o comprometimento da mielina dos axônios é observado desde os estágios inflamatórios iniciais e bem característico do processo

de desmielinização da EM.<sup>13</sup> A cronicidade passa a revelar a atividade macrofágica caracterizada por opsonização e fagocitose cada vez mais restrita ao perímetro das lesões, com as placas crônicas ainda ativas caracterizadas por macrófagos PAS positivos, em contraste com as inativas com pouca ou nenhuma atividade destas células, demonstrando também perda notável de oligodendrócitos em zona central e número variável de linfócitos perivascularares, células plasmáticas, além de astrocitose.<sup>12,14</sup> Em relação aos oligodendrócitos, a hipocelularidade evolui para completa ausência em placas antigas.<sup>12,13,14,15</sup> Proteínas indutoras de apoptose ativadas por fator de necrose tumoral, liberado por células T, parecem estar relacionadas à morte dos oligodendrócitos.<sup>15</sup>

As lesões características da EM correspondem a áreas de desmielinização focal secundária à infiltração massiva de população heterogênea de mediadores solúveis e celulares do sistema imunológico, incluindo linfócitos T e B, macrófagos e micróglia, assim como ampla gama de citocinas, quemoquinas, anticorpos, complemento e outras substâncias tóxicas, que reagem contra epítopos específicos relacionados à mielina e às células que a produzem (oligodendrócitos), além de axônios.<sup>10,11,12,15</sup> À imunoistoquímica, marcadores para várias células do sistema imunológico, além de macrófagos e micróglia, podem ser utilizados com resultado positivo.<sup>15</sup>

As placas denominadas de sombra consistem em lesões sofrendo processo de reemielinização e podem integrar áreas complexas então adjacentes à placas crônicas demarcando-se pouco em relação à substância branca de aparência normal.<sup>13,14,15</sup>

À autópsia, o padrão das lesões da EM são usualmente suficientes para o diagnóstico, demonstrando geralmente ao exame histopatológico número variável com predomínio de lesões crônicas inativas caracterizadas por hipocelularidade e ausência de macrófagos e, em menor número, placas crônicas ativas demonstrando atividade inflamatória linfocítica e macrofágica limitadas e um contraste de hipocelularidade central e hiper celularidade periférica. Destaca-se também a observação frequente de localização perivenular em pequenas lesões, o que já foi alvo de especulação sobre uma origem vascular para a EM.<sup>13,14,20</sup>

Nos últimos anos, o estudo anatomopatológico e imunopatogênico das lesões da EM tem recebido especial atenção em estudos pontuais como os de Luchinetti (2000) que identificou quatro subtipos

imunopatogênicos distintos com base em padrões de coloração para diferentes marcadores imunológicos e citológicos de lesão e morte celular, revisados posteriormente por Brucket al (2002, 2005).<sup>11,15,18</sup> Aplicáveis particularmente aos estágios iniciais da doença ou placas agudas, e definidos pela perda proteica de mielina, o local e a extensão das lesões, além do padrão de destruição de oligodendrócitos e a evidência da ação imunopatológica do sistema complemento, os subtipos foram assim definidos: Padrão I: Desmielinização mediada por célula T/macrófago; Padrão II: Desmielinização mediada por anticorpo/complemento; Padrão III: Distrofia dos oligodendrócitos com desregulação da proteína de mielina e apoptose de oligodendrócitos; e Padrão IV: Degeneração primária dos oligodendrócitos com características similares a infecção viral ou dano tóxico, mas não relacionado a auto-imunidade.<sup>11,15,18</sup> Destaca-se que os quatro diferentes padrões de lesões também podem ser observados em diferentes fases da doença e por extensão variável, considerando que em mais de 50% dos casos o tipo II é o mais frequentemente identificado.<sup>15</sup> À luz da microscopia, as lesões podem admitir um padrão homogêneo em um mesmo paciente, ao passo que heterogeneidade é observada em diferentes grupos de pacientes.<sup>11,15,18</sup>

## Discussão

A esclerose múltipla exibe lesões com características morfológicas que admitem relação anatomo-clínica: inflamação, desmielinização e reemielinização. A sequência de dano morfofuncional ao tecido nervoso a partir da inflamação gradual leva a degeneração mielínica, perda de oligodendrócitos e densidade axonal particularmente no centro das lesões características da EM, além de gliose fibrilar.<sup>12</sup>

Estudos imunopatológicos recentes em lesões agudas revelaram grande variedade nos padrões de desmielinização e fatores do sistema imunológico envolvidos.<sup>12</sup> O aparecimento das lesões está associado com as recaídas clínicas e, durante a remissão, a resolução da inflamação é o principal fator relacionado à melhora dos pacientes.<sup>15,17</sup> O progressivo e irreversível déficit neurológico na EM está provavelmente associado a processos neurodegenerativos consequentes a perda axonal e dano neuronal.<sup>22</sup> Os mecanismos causais do dano axonal ainda são pouco compreendidos, contudo, a proximidade das áreas com perda axonal proeminente e



aquelas contendo infiltrados inflamatórios sugerem que está intimamente associado com a inflamação, desde os estágios iniciais da doença.<sup>15,18,22</sup> Estudos mais recentes sugerem que a EM inicia como uma doença inflamatória do SNC, originando as placas características de desmielinização na substância branca, e crônica para uma inflamação difusa cerebral com perda axonal lentamente progressiva, inclusive nas camadas mais externas (córtex), apresentando em estágios mais avançados perda de até 60% dos axônios na placas.<sup>15,23</sup> O dano ao axônio é a principal causa de deficiência neurológica irreversível e pode estar relacionado, além do processo inflamatório base, à interrupção da concentração de íons e acúmulo de cálcio.<sup>22</sup>

Diferentes mediadores solúveis ou celulares do sistema imunológico têm sido identificados em estudos experimentais, e podem ser responsáveis pelo curso neurodegenerativo da doença. Estudos como o de Frohman (2006) salientam que uma falha da barreira hemato-encefálica permite a infiltração de componentes do sistema imunológico para o sistema nervoso central e a consequente ativação da microglia local.<sup>24</sup> Na EM e em seu modelo animal, encefalomielite autoimune experimental, a infiltração massiva do cérebro e da medula espinhal por estes componentes do sistema imunológico, além do subsequente dano tissular local, tem sido demonstrado como o responsável pelas recaídas clínicas.<sup>25</sup> Em recentes estudos imunopatológicos, as lesões agudas tem revelado marcada heterogeneidade nos padrões de desmielinização e fatores do sistema imunológico envolvidos, o que pode estar associada a um grande número de gens susceptíveis, sugerindo que diferentes mecanismos imunológicos podem predominar em diferentes pacientes ou em diferentes estágios da doença.<sup>26</sup>

Lesões desmielinizantes com padrão inflamatório focal, novas e ativas na substância branca, são observadas principalmente em pacientes com EM nas formas agudas e surto-remissão, entretanto, aquelas de padrão difuso na substância branca de aparência normal e no córtex são marcadores característicos da forma progressiva (primária e secundária) da doença. Desmielinização, perda axonal e ativação microglial ocorrem em segundo plano a uma resposta inflamatória global em todo o cérebro, inclusive meninges.<sup>23</sup> O processo inflamatório reflete a atividade da doença.<sup>27</sup> A inflamação pronunciada no cérebro não está presente apenas na forma aguda ou EMSR, mas também nas formas progressivas primária e secundária.<sup>23</sup>

A infiltração de linfócitos T e B está correlacionada com a atividade das lesões desmielinizantes e os infiltrados de células plasmáticas foram mais pronunciados em pacientes com EMSP e EMPP.<sup>12,28</sup> Há associação significativa entre inflamação e perda axonal na EM, assim como na forma progressiva individualmente.<sup>27</sup>

Adotando a classificação proposta por Luchinetti, que no alvorecer dos anos 2000 desbravou novos caminhos para o estudo anatomopatológico e imunopatogênico das lesões da EM, observamos que os tipos I, II e III são distribuídos entre os fenótipos clínicos.<sup>10,11,12</sup> Há o predomínio do Tipo I caracterizado por desmielinização autoimune mediada principalmente por célula T e atividade macrofágica nas formas EMSR e EMSP. A forma aguda da doença e a EMPP exibem principalmente as lesões do tipo II também caracterizado por processo autoimune de desmielinização, porém, mediado por anticorpo e ação do sistema complemento. O Tipo IV caracterizado por degeneração oligodendrocítica primária é encontrado apenas em casos da forma progressiva primária.<sup>10,11,12,15,18</sup> Além da classificação por subtipos preconizou-se uma disposição homogênea intra-paciente das lesões e heterogeneidade inter-paciente, entretanto, estudos como Barnett (2004) e Brey (2008) já contestam estes conceitos.<sup>29,30</sup> Analisando com dados clínicos e anatomopatológicos 12 pacientes com EMSR que faleceram durante ou pouco após um surto, Barnett e Prineas, em 2004, reportaram extensas zonas de oligodendrócitos apoptóticos, pouca atividade do sistema complemento e não foi evidenciada heterogeneidade interpaciente em lesões novas e ativas.<sup>29</sup> Em contraste, Brey e cols (2008) analisaram amostras de tecido cerebral necropsiado de pacientes com EM, integrando exame histopatológico à técnica imunoistoquímica, concluíram que lesões com desmielinização ativa apresentam associação consistente de atividade macrofágica anticorpos e complemento, com rara apoptose de oligodendrócitos, e a heterogeneidade das lesões entre pacientes foi observada apenas nos estágios iniciais convergindo para uma aparente homogeneidade no mecanismo de desmielinização.<sup>30</sup>

As lesões encontradas na forma progressiva primária tendem a apresentar um aspecto mais difuso e com menor capacidade de remielinização que aquelas encontradas na forma EMSR ou EMSP.<sup>11</sup> Estudos a partir de necropsias demonstram que são observadas menos lesões focais no cérebro, menor inflamação

meníngea e quantidade de células partícipes de ação inflamatória em lesões da forma progressiva primária do que na forma progressiva secundária da doença, especialmente no infiltrado linfocítico (células T) e atividade macrofágica.<sup>11,23,31</sup> Contribuição importante veio com os estudos de Magliozzi, Kutzelnigg e Prineas nos anos 2000 que demonstraram que folículos linfoides meníngeos com células B ectópicas encontrados na EMSP e responsáveis por resposta inflamatória local estão ausentes na EMPP, destacando-se também que as placas das formas progressivas apresentam uma forma de expansão lenta e direção radial com poucas lesões ativas clássicas e visíveis, quando comparado à forma surto-remissão.<sup>31,32,33,34</sup>

Estudos mais recentes defendem a base autoimune para aEM sugerindo que anticorpos direcionados a antígenos do SNC têm papel importante na progressão da doença, causando desmielinização, destruição axonal e inibindo a remielinização.<sup>15</sup> A ação imunopatológica de autoanticorpos associada à falta de reparo pode ser responsável pela incapacidade progressiva na forma progressiva primária. Mais estudos sobre linfócitos B e de autoanticorpos na EMPP pode levar a avanços no diagnóstico e tratamento.<sup>16</sup>

O dano ao tecido nervoso além do limite da placa característica de EM e não evidente à macroscopia ou nas técnicas por imagem convencionais, tem sido cada vez mais destacado e alvo de estudos recentes usando imunistoquímica.<sup>35,36</sup> Em estudos de autópsia, as lesões detectadas na substância branca de aparência normal são encontradas mais frequentemente nas formas progressivas, com menor intensidade na EMPP, e podem ser representadas por diminuição da densidade de mielina e axônios de forma generalizada em áreas de inflamação parenquimatosa e perivascular em um processo inflamatório global de cérebro e meninge.<sup>33</sup>

Os processos de regulação e reparação podem proteger a substância branca do cérebro em pacientes com a forma progressiva primária, com os pacientes sendo poupados dos sintomas até a medula ser atingida. Em contraste, a desmielinização recorrente ativa de mielina reparada poderia explicar porque sintomas

similares são encontradas em recaídas sucessivas na forma secundária.<sup>17</sup>

Não há um consenso sobre as diferenças entre a patogênese das lesões ou comprometimento inflamatório entre os fenótipos clínicos.<sup>26</sup> Além do número relativamente pequeno de estudos e casos examinados, por necropsia e técnicas especializadas de observação microscópica na maioria das vezes não disponível rotineiramente aos patologistas, destaca-se que a falta de critérios de definição de atividade lesional internacionalmente aceitos, além da preservação inadequada de tecido nervoso e dificuldades técnicas com material de arquivo de parafina, contribuem para a indefinição sobre o substrato patológico das diferentes formas clínicas da EM.<sup>4,8,10,11,12,13,14,15</sup>

Considerando que a literatura dispõe de poucos estudos pontuais sobre a anatomia patológica da EM, e as diferenças entre os fenótipos clínicos até o momento são mais quantitativas que qualitativas, o curso clínico é, usualmente, a única forma de classificar os pacientes.<sup>12,18,26</sup> Não há exame laboratorial para a EM que de forma isolada conclua para o seu diagnóstico, podendo, atual e usualmente, ser obtido pelos critérios de Poser, integrando dados clínicos, laboratoriais e por imagem.<sup>37</sup>

## Conclusão

Não há ainda um consenso se as diferenças entre as formas clínicas da esclerose múltipla são fundamentalmente quantitativas ou qualitativas em relação ao substrato patológico, e, mais estudos sobre autópsias utilizando exame histopatológico e técnicas de imunistoquímica são necessários para dirimir esta questão. Um melhor entendimento sobre a heterogeneidade das lesões da esclerose múltipla proporcionará o desenvolvimento de métodos terapêuticos mais direcionados e eficazes.

## Referências

1. Cruveilhier, J. Anatomiepathologique du corps humain. Liv.38. Paris. JB Bailliere, 1842.
2. Charcot, J.M. Histologie de la sclerose on plaques. Gaz Hop (Paris), 41: 554, 1868.
3. Ranvier, Louis-Antoine. 1878. Leçonssurl’histologiedusystème nerveux, par M. L. Ranvier, recueillies par M. Ed. Weber. Paris.
4. Roncaroli F. Neuropathology of Multiple Sclerosis. ACNR 2005; v.5 n.2: 16-22.
5. Sherman DL; Brophy PJ. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth. Neuroscience 2005; v.6:683-690.
6. Lassmann H. Axonal and neuronal pathology in multiple sclerosis: What have we learnt from animal models. Experimental Neurology 225 (2010) 2–8.
7. Putnam TJ: Lesions of ‘encephalomyelitis’ and multiple sclerosis. Venous thrombosis as the primary alteration. JAMA 1937, 1477.
8. Titford M. Progress in the Development of Microscopical Techniques for Diagnostic Pathology. The Journal of Histotechnology. V. 32, No. 1, 2009.
9. Lumsden CE. The neuropathology of multiple sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. Handbookofclinicalneurology. Vol.9. Amsterdam: North Holland; 1970. P. 217-309.
10. Lucchinetti, C.F.; Brück, W.; Parisi, J.E.; Scheithauer, B.; Rodriguez, M.; Lassmann, H. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. Brain., 122:2279-2295, 1999.
11. Lucchinetti, C.F.; Brück, W.; Parisi, J.E.; Scheithauer, B.; Rodriguez, M.; Lassmann, H. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the Pathogenesis of Demyelination. Ann Neurol., 47:707–717, 2000.
12. Lucchinetti, C.F.; Brück, W. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal. Jun;10Suppl 1:S23-30, 2004.
13. Perry, A.; Brat, D. J. Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach. Churchill Livingstone, 2010.
14. Prayson, R.A. Neuropathology. Saunders; 2nd edition, 2011.
15. Brück, W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage. J Neurol., 252 [Suppl 5]: V/3–V/9, 2005.
16. Pender, P.M. The Pathogenesis of Primary Progressive Multiple Sclerosis: Antibody-Mediated Attack and No Repair? Journal of Clinical Neuroscience., 11 (7), pp. 689-692, 2004.
17. Bramow, S.; Frischer, J. M.; Lassmann, H.; Koch-Henriksen, N.; Lucchinetti, C.F.; Sorensen, P.S.; Laursen, H. Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. Brain., 133; 2983–2998, 2010.
18. Brück, W.; Lucchinetti, C.F.; Lassmann, H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Journal., Apr;8(2):93-7, 2002.
19. Waschbisch et al.: Vascular pathology in multiple sclerosis: mind boosting or myth busting? Experimental & Translational Stroke Medicine 2011 3:7.
20. RosaiAnd Ackerman’s. Surgical pathology. Edinburgh; New York: Mosby, 2011.
21. Peterson JW, Bo L, Mork S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. Ann.Neurol. 2001; 50: 389-400.
22. Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. Neurology 2007; 68: S22-S31.
23. Kutzelnigg, A.; Lucchinetti, C.F.; Stadelmann, C.; Brück, W.; Rauschka, H.; Bergmann, M.; Schmidbauer, M.; Parisi, J.E.; Lassmann, H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain., 128, 2705–2712, 2005.
24. Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis - the plaque and its pathogenesis. N.Engl.J.Med. 2006; 354: 942-955.
25. Herndon, R.M. Multiple Sclerosis. Immunology, Pathology and Pathophysiology. Demos, 2003.
26. Kremenchutzky, M. Primary Progressive MS. The International MS Journal., 10: 89–95, 2003.
27. Frischer, J. M.; B. Stephan; Dal-Bianco, A.; Lucchinetti, C.F.; Rauschka, H.; Schmidbauer, M.; Laursen, H.; Sorensen, P.S.; Lassmann, H. The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. Brain., 132; 1175–1189, 2009.
28. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. Brain 1994; 117 (Pt 4): 759-765.
29. Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis: pathology of the newly forming lesion. Ann Neurol 2004; 55: 458-468.
30. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R et al. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. Ann Neurol. 2008; 63: 16-25.
31. Magliozzi R, Howell O, Vora A et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain 2007; 130: 1089-1104.
32. Prineas JW, Kwon EE, Cho ES et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50: 646-657.
33. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. Brain 2005; 128: 2705-2712.
34. Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J et al. Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. Brain Pathol. 2007; 17: 38-44.
35. Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. N Engl J Med 1998;338:278-85.
36. Trapp BD. Pathogenesis of Multiple Sclerosis: The Eyes Only See What the Mind Is Prepared to Comprehend. Ann Neurol 2004;55:455-57.
37. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. Ann Neurol 1983;13:227-231.