

## ESCLEROSE MÚLTIPLA

### ESTUDO CLÍNICO E PATOLÓGICO DE UM CASO

CARMEN L. PENTEADO LANCELOTTI\* — ELIANA A. LUCKNER PASLAR\*\*  
CARLOS D'ANDRETTA NETO\*\*\* — MAURO ATRA\*\*\*\* — CHARLES P. TILBERY\*\*\*\*\*

---

**RESUMO** — Apresentamos um caso com diagnóstico definido de esclerose múltipla confirmado pelos achados necroscópicos. Os aspectos anatomopatológicos nessa doença são bem conhecidos e têm sido referidos por vários autores. O objetivo desta apresentação é a divulgação do primeiro caso de esclerose múltipla autopsiado na Santa Casa de São Paulo, onde já foram realizadas cerca de 30500 autópsias. Os achados macro e microscópicos observados no sistema nervoso central, com placas de desmielinização em fases diferentes de atividade, são características da doença. A detecção de imunoglobulinas nessas placas, pelo método de imunohistoquímica, adicionou aos achados morfológicos a hipótese patogênica de uma doença imunologicamente mediada.

**Multiple sclerosis: clinical and pathological study of one case.**

**SUMMARY** — We present a case with diagnosis of multiple sclerosis done on clinical criteria and proved by autopsy. The morphological aspects of the lesions are well known and often related in the literature. Our objective is to describe the first necropsy among 30500 done at Santa Casa de São Paulo in a patient with the disease. The morphological aspects in the CNS with the characteristic plaques in different grades of activity and the detection of immunoglobulins in these plaques confirm the pathogenic hypothesis about a disease immunologically mediated.

---

A esclerose múltipla (EM) é dentre as doenças desmielinizantes a mais frequente<sup>17,18</sup>. Os aspectos anatomopatológicos da EM foram descritos por vários autores, geralmente baseados em grandes casuísticas<sup>1,3,9</sup>.

O motivo desta publicação é a oportunidade da correlação anatomo-clínica, já que este é o nosso primeiro caso de paciente com EM em cerca de 30500 autópsias realizadas no Departamento de Patologia da Santa Casa de São Paulo.

#### OBSERVAÇÃO

JAMB, paciente com 35 anos de idade, do sexo masculino, natural da Bahia, RG 518828. Admitido na Santa Casa em agosto de 1984, relatando há aproximadamente 6 meses quadro lentamente progressivo de parestesias em ambos os membros inferiores e fraqueza progressiva nos 4 membros há 4 meses. Concomitantemente a essas manifestações, referia diminuição da visão em ambos os olhos há aproximadamente 3 meses. O exame neuroológico revelava marcha atáxica e alterações de coordenação nas provas índex-nariz e calcanhar-joelho bila-

---

Trabalho da Disciplina de Neurologia (DN) e do Departamento de Patologia (DP) da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: \* Professor Associado do DP; \*\* Ex-Residente do DP; \*\*\* Professor Assistente do DP; \*\*\*\* Ex-Residente da DN; \*\*\*\*\* Professor Associado da DN.

teralmente. Tetraparesia com hiperreflexia profunda e generalizada, presença do sinal de Babinski bilateralmente. Diminuição da sensibilidade artrestésica nos membros inferiores bilateralmente. Sensibilidade superficial normal. Exame do fundo de olho mostrava atrofia bilateral de papila. Demais nervos cranianos sem alterações. Exames complementares — Hemograma, glicemia, uréia, urina tipo I, eletroforese e imunoeletroforese séricas e ionograma normais. Tomografia axial computadorizada de crânio mostrando atrofia cerebral moderada e difusa. Líquido cefalorraquidiano (LCR) com celularidade e proteínas normais, mas com eletroforese de proteínas mostrando todos os componentes normais, com exceção da gamaglobulina, cuja taxa era de 20,1% (normal  $11,2 \pm 2,7\%$ ) e a de IgG de 8,2mg% (normal de  $1,18 \pm 3,56\text{mg}\%$ ). Evolução — Foi medicado com corticoesteróides, obtendo melhora do quadro neurológico. Entretanto abandonou o tratamento durante dois anos, retornando à Santa Casa em 11-03-86, com quadro piorado e com broncopneumonia, constatada ao exame clínico e radiológico, vindo a falecer 4 dias após a reinternação.

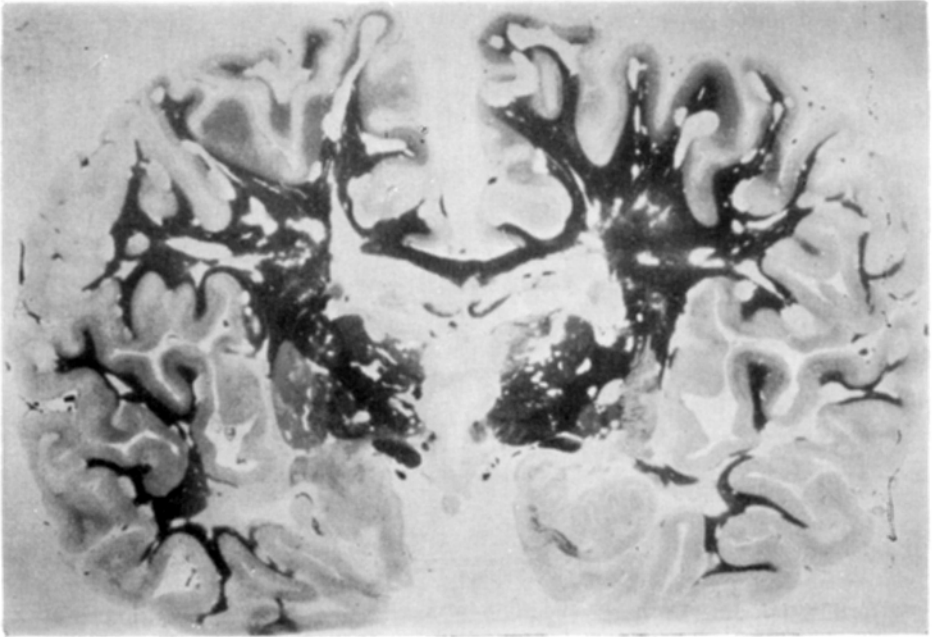
Necrópsia — Foi realizada necrópsia completa (nº 29059) e constatou-se que o paciente estava emagrecido e com atrofia muscular generalizada. A causa do óbito foi broncopneumonia. O encéfalo pesou 1245g, estando a leptomeninge da convexidade discretamente espessada e opacificada. Havia atrofia cerebral generalizada, mais evidente na região fronto-parietal alta e também assimetria entre os hemisférios cerebrais, com predomínio do esquerdo. Cortes romboencefálicos: mostraram que no tronco cerebral havia placas de contornos definidos e de formas irregulares, a maior delas com 1,5cm, amarelo-acinzentada, situada na linha média da ponte (Fig. 1). Foram também vistas lesões semelhantes nos pedúnculos cerebrais,



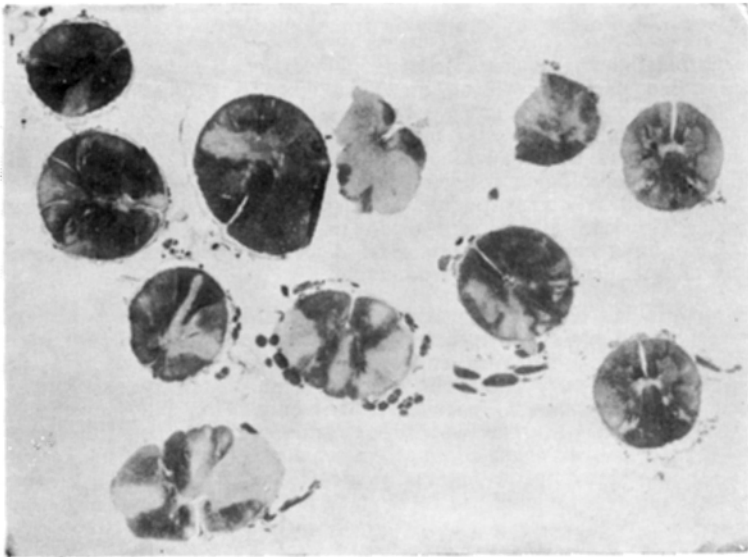
Fig. 1 — Placas de desmielinização confluentes na ponte. Método de Spielmeyer.

com cavitações de até 0,7cm na sua porção mais alta. Havia ainda lesões semelhantes periaquedutais e no assoalho do IV ventrículo. Cortes do cérebro: mostraram inúmeras placas de forma e tamanhos variados, não simétricas, localizadas aleatoriamente nas substâncias branca e cinzenta, nos núcleos basais, com interrupção da cápsula interna bilateralmente. O III ventrículo e os ventrículos laterais estavam moderadamente dilatados, com presença de placas periventriculares confluentes (Fig. 2). A medula espinhal, em todos os níveis, também apresentava placas idênticas e aleatórias (Fig. 3). Foram colhidas amostras do sistema nervoso central (SNC) para exames histológicos em microscopia de luz convencional, que foram processadas segundo técnicas habituais de fixação, inclusão e corte. Além das colorações rotineiras, foram utilizados: hematoxilina-fosfotúngstica, métodos de coloração para a bainha de mielina (Weil e Spielmeyer) e imunohistoquímica (PAP), para detecção de imunoglobulinas. Os cortes histológicos nos mais variados níveis do SNC mostraram inúmeras placas de desmielinização localizadas predominantemente na substância branca cerebral, núcleos cinzentos basais, hipocampo, tronco cerebral e medula espinhal. Estas placas eram confluentes, com contornos ora nítidos, ora pouco precisos e no seu interior apresentavam astrogliose de discreta a acentuada, 'foam cells' e proliferação de oligodendrócitos, com placas

em graus variados de atividade, desde crônicas a agudas. Frequentemente eram centradas por vênulas, que exibiam infiltrado linfohistiocitário perivascular, em intensidade variável, dependendo da atividade da placa (Fig. 4). Foi detectada presença de IgG e IgM nas placas de desmielinização. A leptomeninge estava espessada por fibrose, com infiltrado inflamatório perivascular. No cerebello havia nítida despopulação dos grãos e das células de Purkinje.



*Fig. 2 — Placas de desmielinização cerebrais de distribuição assimétrica e aleatória. Desmielinização periventricular. Método de Spielmeyer.*



*Fig. 3 — Placas de desmielinização assimétricas e aleatórias na medula espinhal. Método de Spielmeyer.*

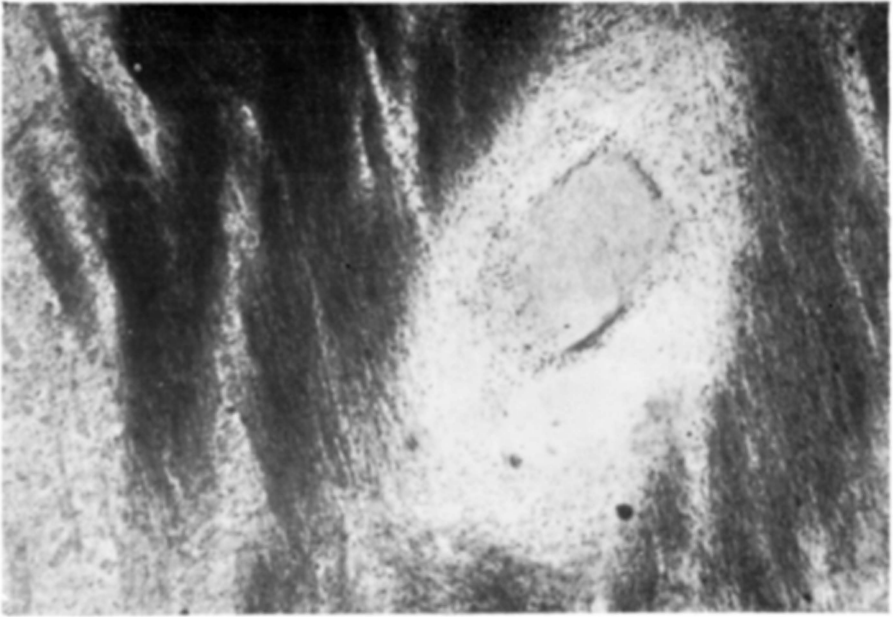


Fig. 4 — Placa de desmielinização centrada por vênula, em atividade, localizada na ponte. Método de Spielmeyer.  $\times 200$ .

#### COMENTÁRIOS

A EM foi descrita pela primeira vez na literatura médica entre 1794 e 1848, mas foram Cruveilhier e Carswell, os primeiros que relataram os aspectos clínicos e patológicos da doença. É atribuída a Charcot (1877) a caracterização dos seus aspectos clínicos principais<sup>16,17</sup>. Inicia-se geralmente no adulto jovem e, embora seu curso seja variável, evolui em surtos e remissões<sup>10,17</sup>. Suas formas clínicas principais são a benigna, clássica e progressiva. Os critérios de diagnóstico utilizados são os de Schumacker e col.<sup>32</sup>, Rose e col.<sup>29</sup> e, mais recentemente, os de Poser e col.<sup>24</sup>.

O comprometimento neurológico lentamente evolutivo de 4 sistemas anatómicos distintos em nosso paciente (visual, piramidal, cerebelar e sensitivo), associado ao achado do LCR (aumento da gamaglobulina e da fração IgG), permitem firmar o diagnóstico de certeza de esclerose múltipla, forma rapidamente progressiva<sup>36</sup>. As lesões neuropatológicas observadas na necrópsia confirmam o diagnóstico clínico e explicam o quadro neurológico referido, principalmente o descrito no tronco cerebral. Foram detectadas ainda outras placas de desmielinização, que não se manifestaram clinicamente. Este fato é bem conhecido na literatura<sup>4</sup> e não difere de outros relatos<sup>8,15,20</sup>, porém a cada sintoma e sinal detectado clinicamente correspondia uma lesão neuropatológica em área correspondente.

Várias etiologias têm sido sugeridas para a EM, entre elas a do agente infeccioso<sup>10,23</sup>. Os fatos mais convincentes favoráveis a esta hipótese etiológica estão baseados na distribuição geográfica da doença e em estudos de migração de pacientes de região de alto risco para baixo risco e vice-versa<sup>11</sup>. Inúmeros vírus podem produzir doenças neurológicas em modelos experimentais<sup>38</sup>. No homem, encontramos aumento significativo de alguns anticorpos antivirais no soro de pacientes com EM<sup>2,5,6,21,30</sup> e inclusões de paramixovírus em tecidos cerebrais de pacientes que foram estudados do ponto de vista anatomopatológico<sup>22,25,27,34,35</sup>. Apesar destes achados, até a presente data não foi confirmada de fato a presença de um vírus na patogenia da doença<sup>25,30,35</sup>.

A detecção de IgG, vista em nosso material, tem sido observada, tanto por técnicas de imunoperoxidase<sup>7</sup> quanto pela imunofluorescência<sup>14,26,33</sup>. O significado da presença de IgG em torno e no interior da placa ainda é desconhecido. Não há

relatos sobre a detecção de outras classes de imunoglobulinas, como as observadas em nosso caso. Quanto ao infiltrado linfocitário na placa, parece que estaria relacionado com a atividade da mesma<sup>1,9</sup>. Esse infiltrado perivenular e na leptomeninge suscitou muito interesse em vista da possível implicação com doença viral ou autoimune. A hipótese de a EM ser doença auto-imune se originou a partir da produção de encefalomielite alérgica experimental, desencadeada por inoculação do tecido nervoso<sup>9,13</sup>. De fato, não apenas essa doença experimentalmente determinada mas, também, a encefalomielite viral perivenular e a encefalomielite pós-vacinação anti-rábica<sup>12,19</sup> exibem aspectos histológicos semelhantes à EM ativa. Assim, a freqüência de lesões justaventriculares e a continuidade do infiltrado inflamatório meningeo com os perivenulares sugerem a possibilidade de que algo se difunda, via LCR ou sangue, para o cérebro e seja responsável por essa lesão. Inicialmente poderia ocorrer uma reação imune mediada por células talvez contra um vírus e a mielina seria envolvida incidentalmente<sup>1,28,31,37</sup>.

Apesar da variabilidade de sintomatologia clínica e da falência de identificação de um agente etiológico biológico ou metabólico na EM, acredita-se que ocorreria na EM um distúrbio imunológico, que seria causado por fatores relativamente banais num organismo susceptível. Em vista desses achados, a EM vem sendo considerada doença inflamatória crônica do SNC, imunologicamente mediada, cuja sintomatologia flutuante reflete os locais de desmielinização e onde uma incapacitação mais duradoura é decorrente da severidade intrínseca do processo lesional em um determinado paciente.

#### REFERÊNCIAS

1. Adams CWM — Pathology of multiple sclerosis: progression of the lesion. *Br Med Bull* 33:15, 1977.
2. Adams JM, Imagawa DT — Measles antibodies in multiple sclerosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 111:562, 1962.
3. Adams RD, Kubrok CS — The morbid anatomy of the demyelinating diseases. *Am J Med* 12:510, 1952.
4. Allen IV, Millar JHD, Hutchinson MJ — General diseases in 120 necropsy-proven cases of multiple sclerosis. *Neuropath Appl Neurobiol* 4:279, 1978.
5. Brody JA, Server JL, Henson TE — Virus antibody titres in multiple sclerosis patients, siblings and controls. *J Am Med Assoc* 216:1441, 1971.
6. Cendrowski W, Niedzielska K — Multiple sclerosis: etiologic and diagnostic significance of measles virus antibodies in the cerebrospinal fluid and serum. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 114:215, 1974.
7. Esiri MM — Multiple sclerosis: a quantitative and qualitative study of immunoglobulin-containing cells in the central nervous system. *Neuropath Appl Neurobiol* 6:9, 1980.
8. Gilbert JJ, Sadler M — Unsuspected multiple sclerosis. *Arch Neurol* 40:533, 1983.
9. Guseo A, Jellinger A — The significance of perivascular infiltrations in multiple sclerosis. *J Neurol* 211:51, 1975.
10. Hallpike JF — Clinical aspects of multiple sclerosis. In Hallpike JF, Adams CWM, Tourtelotte WW (eds): *Multiple Sclerosis*. Chapman and Hall, London, 1983, pg 129.
11. Kurtze JF — The geographic distribution of multiple sclerosis: an update with special reference to Europe and the Mediterranean region. *Acta Neurol Scand* 62:65, 1980.
12. Lancelotti CLP — Estudo anatomopatológico do sistema nervoso central no sarampo. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. São Paulo, 1982.
13. Lassman H, Wisniewski HM — Chronic relapsing experimental allergic encephalomyelitis: clinicopathological comparison with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 36:490, 1979.
14. Lumsden CE — The immunogenesis of the multiple sclerosis plaque. *Brain Res* 28:365, 1971.

15. Mackay RP, Hirano A — Forms of benign multiple sclerosis: report of two clinically silent cases discovered at autopsy. *Arch Neurol* 17:588, 1967.
16. McDonald WI — Multiple sclerosis: the present position. *Acta Neurol Scand* 68:65, 1983.
17. McDonald WI, Halliday AM — Diagnosis and classification of multiple sclerosis. *Br Med Bull* 33:4, 1977.
18. McFarlin, McFarland HF — Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 307:1183, 1982.
19. Miller HG, Stanton JB, Gibbons JL — Parainfectious encephalomyelitis and related syndromes. *Quart J Med* 25:427, 1956.
20. Moravín M, Klutzow WF — Subclinical multiple sclerosis. *J Neurol* 213:71, 1976.
21. Norrby E, Link H, Olsson JE — Comparison of measles virus antibody titers in cerebrospinal fluid and serum from patients with multiple sclerosis and from controls. *Arch Neurol* 30:285, 1974.
22. Pathak S, Webb HE — Paramyxovirus-like inclusions in brain of patients with severe multiple sclerosis. *Lancet* 30:311, 1976.
23. Porterfield JS — Multiple sclerosis. *Br Med Bull* 33:1, 1977.
24. Poser CM, Paty DW, Scheimberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebels GC, Johnson FP, Sibley WA, Silberberg DM, Tourtellotte WW — New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227, 1983.
25. Prineas J — Paramyxovirus like tubules in multiple sclerosis biopsy material. *Acta Neuropath* 25:281, 1972.
26. Prineas J, Raine CS — Electron microscopy and immunoperoxidase studies of early multiple sclerosis lesions. *Neurology* 26:29, 1976.
27. Raine CS, Powers JM, Suzuki K — Acute multiple sclerosis: confirmation of paramyxovirus-like intranuclear inclusions. *Arch Neurol* 30:39, 1974.
28. Riekkinen PJ, Rinne UK, Savolainen H, Palo J, Kovalo E, Arstila A — Studies on the pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 5:229, 1971.
29. Rose AS, Ellison GW, Meyers LW, Tourtellotte WW — Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 26:20, 1976.
30. Ross CAC, Lemman JAR, Melville ID — Virus antibody levels in multiple sclerosis. *Br Med J* 26:511, 1969.
31. Røyttá M, Frey H, Riekkinen P, Rinne UK — Pathogenesis of multiple sclerosis. *Eur Neurol* 14:209, 1976.
32. Schumacker GA, Bube G, Kibler RE, Kurland LT, Kurtze JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW, Willmon TL — Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 122:552, 1965.
33. Simpson JF, Tourtellotte WW, Kokmen E, Parker JA, Itabashi HH — Fluorescent protein tracing in multiple sclerosis brain tissue. *Arch Neurol* 20:373, 1969.
34. Tanaka R, Iwasaki Y, Koprowski H — Ultrastructural studies of perivascular cuffs cells in multiple sclerosis brain. *Am J Path* 81:467, 1975.
35. Tanaka R, Santoli D, Koprowski H — Unusual intranuclear filaments in the circulating lymphocytes of patients with multiple sclerosis and optic neuritis. *Am J Path* 83:245, 1976.
36. Thompson AJ, Brazil J, Hutchinson M, Feighery C — Three possible laboratory indexes of disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 37:515, 1987.
37. Wisniewski HM — Immunopathology of demyelination in autoimmune disease and virus infection. *Br Med Bull* 33:54, 1977.
38. Wisniewski HM, Bloom BR — Primary demyelination as a cell-mediated immune reaction. *J Exp Med* 141:346, 1975.