

Esclerose Múltipla

Enedina Maria Lobato de Oliveira*
Nilton Amorim de Souza**

RESUMO

Esclerose múltipla é uma doença crônica que afeta o sistema nervoso, causando destruição da mielina, proteína fundamental na transmissão do impulso nervoso. Embora as características clínicas sejam bem conhecidas, os aspectos etiológicos continuam alvo de exaustivos estudos. Com o aprofundamento dos conhecimentos imunopatológicos, têm-se ampliado as perspectivas terapêuticas.

UNITERMOS

Esclerose múltipla, desmielinização.

INTRODUÇÃO E HISTÓRICO

Esclerose múltipla, conhecida na literatura de língua francesa como esclerose em placas, é uma doença que afeta o sistema nervoso, causando destruição da mielina (desmielinização), proteína fundamental na transmissão do impulso nervoso¹.

Embora as características clínicas sejam bem conhecidas, os aspectos etiológicos constituem o alvo principal de exaustivos estudos. Os fatores imunológicos e genéticos, a influência ambiental, enfim, fatores que direta ou indiretamente podem contribuir para a determinação da evolução clínica também têm sido objeto de pesquisas e estudos multicêntricos em diversos países.

A esclerose múltipla é considerada uma enfermidade inflamatória, provavelmente auto-imune¹. A suscetibilidade genética e a influência ambiental talvez sejam responsáveis pelo aparecimento dos primeiros surtos. No entanto, há ainda muitas perguntas sem respostas, especialmente quanto aos mecanismos básicos da doença.

Medaer menciona que, já no século XIV, uma freira alemã, Lidwina van Schiedam, cuja doença começou aos 16 anos, seria o caso mais antigo descrito. Poser conta a lenda de uma jovem na Islândia que, ao perder subitamente a visão e a capacidade de falar, fez uma promessa e, sob a intercessão de Santo Thorlacr, recuperou-se gradativamente em 15 dias.

No século XIX, Jean Cruveillier fez uma descrição clínico-patológica da esclerose múltipla. Coube a Charcot, em 1868, a primeira correlação de achados clínicos com a topografia das lesões desmielinizantes.

As primeiras propostas em relação à etiopatogenia datam do século XIX. Em 1884, Pierre Marie sugeriu a presença de um agente infeccioso no início dos sintomas. Eichhorst, em 1896, chamou a esclerose múltipla de “doença hereditária e transmissível”.

O diagnóstico de esclerose múltipla é clínico. Não há exame laboratorial isolado que o comprove. Entretanto, a evolução, especialmente dos exames de imagem, elevou o papel dos exames subsidiários.

* Pós-graduanda da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

** Pós-graduando da Disciplina de Neurologia da Escola Paulista de Medicina – UNIFESP.

EPIDEMIOLOGIA

Os estudos epidemiológicos realizados entre 1920 e 1940 na Irlanda, Suíça, Estados Unidos da América, Canadá e Itália estabeleceram um gradiente de prevalência mais alta em áreas temperadas².

Estudos realizados por Kurtzke³, quarenta anos depois, sobre a distribuição geográfica e a incidência permitiram dividir o mundo e, especialmente a Europa, em três zonas. Zonas de alta prevalência, com índices acima de 30/100.000 habitantes, incluíam o norte da Europa e dos Estados Unidos da América, o sul do Canadá e da Austrália e a Nova Zelândia. Zonas de média prevalência com taxas de 5 a 25/100.000, compreendiam o sul da Europa e dos Estados Unidos e a maior parte da Austrália. Zonas de baixa prevalência, com taxas inferiores a 5/100.000 habitantes, eram representadas por regiões da Ásia e da África. Esses estudos atribuíam um gradiente relacionado à latitude na distribuição da esclerose múltipla³.

A partir de 1990, novos estudos têm evidenciado que essa distribuição geográfica não é tão real.

O Brasil é considerado um país de baixa prevalência. Segundo Callegaro *et al.*⁴, a estimativa da cidade de São Paulo é de aproximadamente 5/100.000 habitantes. Entretanto, os estudos na América Latina apontam para taxas de prevalência entre 4 a 12/100.000.

Em relação à distribuição por raça, a esclerose múltipla é mais comum em brancos, sendo considerada rara entre os orientais, negros e índios. Entretanto, alguns trabalhos brasileiros demonstraram a presença de 30% de negros entre os doentes⁵.

Quanto à distribuição por sexo, a esclerose múltipla é mais comum nas mulheres e, levando-se em consideração a faixa etária, verificamos que a doença é mais comum nos adultos jovens, sendo rara antes da puberdade e após 60 anos.

ANATOMIA PATOLÓGICA

Do ponto de vista anatômico, existem características gerais bem-definidas em relação ao comprometimento observado na esclerose múltipla. Afeta o sistema nervoso central, predominantemente o nervo óptico, a medula cervical, o tronco cerebral e a substância branca periventricular. Não é conhecida a razão para tal predileção; porém, pode haver relação com a distribuição vascular, o que permitiria maior concentração de citocinas e células inflamatórias nessas regiões⁶. As lesões são multifocais com evolução temporal diferente e variáveis em tamanho.

Macroscopicamente, as placas parecem focos cinzas de tamanhos variados: desde muito pequenas, semelhantes à cabeça de alfinete, até vastas extensões, comprometendo a totalidade de um hemisfério cerebral.

As placas antigas apresentam-se bem demarcadas, enquanto as mais novas, por causa do edema, possuem limites imprecisos⁷. Existe perda axonal e redução dos oligodendrócitos nas lesões crônicas que, de modo geral, se apresentam com poucas células e perda abrupta de mielina, mais intensa no meio da placa. Em casos de longa duração, nota-se atrofia cerebral com alargamento dos ventrículos laterais. A histopatologia da esclerose múltipla compreende a presença de processo inflamatório e áreas confluentes de desmielinização.

Entretanto, há achados *post mortem* compatíveis com esclerose múltipla, sem que o paciente tenha apresentado sintomas ou sinais neurológicos durante a vida⁶.

A atividade inflamatória das lesões pode ser definida pela associação de quatro fatores: a) quebra da barreira hemato-encefálica, caracterizada pela presença de proteínas séricas no espaço extracelular; b) processo inflamatório na parede vascular; c) expressão antigênica caracterizada pela presença de antígenos de histocompatibilidade e moléculas de adesão; d) presença de marcadores da ativação linfocitária traduzidos pela expressão de interleucina.

Nos estágios iniciais, a lesão de esclerose múltipla começa com uma reação imune celular mediada por células T, determinando inflamação e desmielinização. Com a cronicidade do processo, existem reações imunes específicas que determinam lesão do complexo mielina-oligodendrócito⁸.

QUADRO CLÍNICO

A esclerose múltipla pode envolver qualquer parte do sistema nervoso central, de modo que a lista de sintomas e sinais pode ser infinita⁹.

Caracteristicamente a doença é descrita como disseminada no tempo e no espaço, o que implica comprometimento de diversas áreas do sistema nervoso central e em épocas diferentes. Evolui na maioria dos casos com exacerbações e remissões.

De acordo com Lublin e Reingold, a evolução clínica da doença foi subdividida em surto-remissiva, progressiva primária, progressiva secundária e surto-progressiva¹⁰.

A forma surto-remissiva caracteriza-se por apresentar episódios agudos de comprometimento neurológico, com duração de 24 horas ou mais e com intervalo de, no mínimo, trinta dias entre cada surto¹¹.

A forma progressiva apresenta piora contínua e gradual de sinais neurológicos, presentes por seis meses ou mais. Ocasionalmente, pode ocorrer estabilização do quadro. Quando a fase progressiva ocorre após um início em surtos, diz-se progressiva secundária.

A forma surto-progressiva apresenta uma combinação de exacerbações e progressão, mas de acordo com Lublin & Reingold é a forma mais difícil de ser definida¹⁰.

Os sintomas iniciais mais comuns compreendem alterações piramidais, sensitivas e cerebelares, conhecidas como sinais maiores, e manifestações visuais e esfinterianas, ditas menores¹².

Os sinais piramidais englobam fraqueza, espasticidade, sinais de liberação piramidal (hiper-reflexia, sinal de Babinski, clônus uni ou bilateral). As alterações cerebelares podem ser divididas em comprometimento do equilíbrio e da coordenação.

Parestesias, como sintoma sensitivo, são descritas como “formigamento” ou “adormecimento”, podem estar acompanhadas de hipoestesia superficial e profunda em um ou mais membros.

Os principais distúrbios visuais são diminuição da acuidade visual, diplopia e escotomas, quase sempre reconhecidos como embaçamento visual.

O comprometimento esfinteriano apresenta-se sob a forma de incontinência ou retenção urinária e fecal. Além da alteração esfinteriana, observa-se também, disfunção sexual.

Embora menos comuns, existem outros sinais e sintomas que podem estar presentes no início da doença.

Sintomas paroxísticos, tais como distonias ou espasmos tônicos, disartria e ataxia, dores paroxísticas (neuralgia do trigêmeo e outras) são as queixas iniciais dos pacientes em pequena porcentagem dos casos, estimados numa média de 3,8% a 17%. Sintomas raros são as manifestações psiquiátricas.

Fadiga, que pode significar menor tolerância às atividades diárias ou ser um sintoma vago e mal caracterizado, é uma queixa muito comum e pode ser o sintoma mais limitante. Foi relatada em até 87% dos pacientes e piora com a presença de alterações piramidais.

Alterações do sono podem estar presentes e altas taxas de depressão, também foram encontradas em até 50,3% de pacientes com esclerose múltipla¹³.

Alterações cognitivas podem acometer de 13% a 65% dos pacientes com esclerose múltipla. A aplicação sistemática de testes neuropsicológicos revela especialmente alteração de memória.

A frequência de epilepsia varia de 1% a 5% entre os pacientes com esclerose múltipla e é maior que a da população em geral e alguns autores mostraram compro-

metimento do córtex ou áreas subcorticais em pacientes com esclerose múltipla clinicamente definida e que tinham crises generalizadas tônico-clônicas¹⁴.

Existe a possibilidade de haver diferenças raciais dentre os quadros de esclerose múltipla¹⁵. O tipo asiático ou oriental tem maior comprometimento do nervo óptico e da medula espinhal, maior idade de início e menor número de lesões observadas na ressonância nuclear magnética. Também são apontadas diferenças no grupo de pacientes com início dos sintomas após 50 anos, chamado de esclerose múltipla de início tardio. Os pacientes apresentaram comprometimento motor mais acentuado e progressão mais rápida¹⁶.

ETIOPATOGENIA

O modelo animal experimental conhecido, encefalomielite aguda experimental, tem uma diferença básica: o antígeno é conhecido. Entretanto, muitos aspectos da doença puderam ser reproduzidos e estudados.

O processo inicial compreende a resposta do endotélio da barreira hemato-encefálica, que adquire a capacidade de expressar antígenos da classe II do MHC, permitindo a migração de células T CD4⁺ e CD8⁺ para o espaço perivascular¹⁷. A hipótese para a alteração de permeabilidade da barreira é a capacidade de células T ativadas na periferia induzirem a expressão de moléculas de adesão que permitem a interação com as células endoteliais e a migração transbarreira.

As moléculas de adesão envolvidas são ICAM-1 VCAM-1 e seus respectivos receptores^{18,19}.

O processo inflamatório celular envolve células T CD4⁺ e CD8⁺ e macrófagos, dispostos em forma de manguito perivascular. Tanto a encefalomielite aguda experimental como a esclerose múltipla apresentam padrão celular semelhante.

A rede de citocinas na esclerose múltipla foi estudada, sugerindo que as citocinas associadas aos linfócitos com fenótipo TH1 (fator de necrose tumoral alfa, interleucina-2, interferon - γ) promovem a doença. As citocinas associadas ao fenótipo TH2 (Tgf- β , interleucina-10 e interleucina-4) podem estar envolvidas na modulação do processo inflamatório.

Estudos genéticos evidenciaram haplótipos DR e DQ que podem conferir predisposição à doença, assim como um efeito protetor, ressaltando a complexidade do traço genético envolvido²⁰.

Os haplótipos Dw2, Dw12, Dw21 e Dw22 foram associados à doença. O haplótipo Dw2 é o mais comum no norte da Europa e o que tem um papel mais definido. Os demais foram encontrados com maior frequência

entre japoneses e pacientes oriundos do sul da Europa²¹.

A existência de grupos étnicos resistentes à doença contribuiu para evidenciar a importância dos fatores genéticos. No entanto, a suscetibilidade à esclerose múltipla não pode ser apenas explicada por determinantes hereditários. A complexidade do fenótipo reflete fatores ambientais ainda não estabelecidos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de esclerose múltipla ainda é clínico e baseia-se em dados de história e exame físico. Vários esquemas foram propostos para facilitar o diagnóstico e a classificação da doença. Os mais usados são os de Schumacher *et al.* (1965)²² e Poser *et al.* (1983)¹². Ambos têm como propósito a demonstração da disseminação no tempo e no espaço, característicos dessa doença. A acuidade dos vários critérios em identificar pacientes com esclerose múltipla pode variar de 40% a 87%, às vezes, com atraso de alguns anos²³ (Rolak, 1996). Schumacher *et al.* (1965)¹¹ postularam como essencial para o diagnóstico de esclerose múltipla clinicamente definida: a) duas lesões separadas no sistema nervoso central; b) dois ataques ou surtos com duração mínima de 24 horas, separados por um período de, no mínimo, um mês; c) exame neurológico alterado; d) sintomas e sinais de comprometimento da substância branca; e) intervalo de idade entre 10 e 50 anos; f) ausência de qualquer outra doença que possa justificar o quadro.

Os critérios de Poser *et al.* (1983)¹² admitem quatro tipos de situações clínicas: A: Clinicamente definida: A1) dois surtos e evidência clínica de duas lesões separadas; A2) dois surtos; evidência clínica de uma lesão e paraclínica (compreendendo os achados na RNM e nos estudos eletrofisiológicos) de outra. B: Laboratorialmente definida: B1) dois surtos; evidência clínica ou paraclínica de uma lesão e presença de IgG à eletroforese de proteínas líquóricas; B2) um surto; evidência clínica de duas lesões e presença de IgG; B3) um surto; evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra, e presença de IgG. C: Clinicamente provável: C1) dois surtos e evidência clínica de uma lesão; C2) um surto e evidência clínica de duas lesões; C3) um surto; evidência clínica de uma lesão e paraclínica de outra. D: Laboratorialmente provável: D1) dois surtos e presença de IgG.

A avaliação paraclínica é composta de RNM e estudos eletrofisiológicos (potenciais evocados) e identificam o comprometimento neurológico não observado no exame físico. A associação com evidências clínicas e labora-

tórias permite o diagnóstico de esclerose múltipla. As lesões são imagens periventriculares, confluentes às vezes, com aspecto crespo e rugoso, maiores que 6 mm, com localização também infratentorial. São chamadas placas, que têm aspecto iso ou hipointensas nas imagens em T₁ e hiperintensas em T₂. As lesões apresentam realce anelar após a injeção de contraste paramagnético e isso, caracteristicamente, reflete a quebra de barreira hematoencefálica¹⁹. Devido à existência de doenças que podem determinar o mesmo padrão de lesão à RNM, tais como vasculites, sífilis, doenças desmielinizantes agudas, HTLV-1, neoplasias, Paty *et al.* (1988)¹⁵ e Fazekas *et al.*⁶ (1988) criaram critérios para o diagnóstico de esclerose múltipla do ponto de vista de imagens à ressonância nuclear magnética. Fazekas *et al.* (1988)⁶ consideraram sugestivo para o diagnóstico de esclerose múltipla RNM com três ou mais áreas de sinal hiperintenso em T₂ e densidade de próton, acompanhadas de dois dos seguintes critérios: a) tamanho maior ou igual a 5 mm; b) lesão infratentorial; c) lesões adjacentes aos ventrículos laterais. A avaliação do líquido permite diferenciar a esclerose múltipla de outras doenças neurológicas. De rotina, encontra-se um processo inflamatório linfomonocitário. O aumento da taxa de imunoglobulinas, com distribuição oligoclonal, é considerado um aspecto importante, por refletir síntese de imunoglobulinas intratecal.

TRATAMENTO

Vários tratamentos já foram propostos para a esclerose múltipla, nem todos eficazes. O tratamento divide-se em curativo, profilático, sintomático e de reabilitação. Até o momento não há profilaxia ou cura, pois os mecanismos básicos da doença não foram ainda plenamente esclarecidos. Em uma visão multidisciplinar, o tratamento tornou-se mais complexo e engloba diversos outros profissionais, ligados a fonoaudiologia, fisioterapia, terapia ocupacional, psicologia. A tentativa de encontrar um agente capaz de alterar a evolução da esclerose múltipla, fez com que agentes imunossuppressores clássicos fossem usados como tratamento²⁴. Os resultados foram modestos e pouco alteraram a evolução natural. Os resultados promissores com o uso do β -interferon^{25,26} e do copolímero-1²⁷, nas formas surto-remissão da esclerose múltipla, e mais recentemente o β -interferon também nas formas progressivas, abriram novas possibilidades no tratamento. Até o momento, parecem alterar a evolução natural de uma forma mais significativa. Na fase aguda, os pacientes têm sido tratados com corticóides endovenosos sob a forma de

pulsoterapia²⁴, o que pode aumentar o intervalo entre os surtos. Outras tentativas de tratamento com anticorpos monoclonais, sobrecarga de antígeno endovenoso, plasmaferese, imunoglobulina endovenosa não apresentaram resultados satisfatórios e conclusivos nos estudos clínicos e experimentais realizados.

SUMMARY

Multiple sclerosis

Multiple sclerosis is a chronic disease of the central nervous system that causes destruction of myelin, an essential protein related to the conduction of the nervous impulse. Although the clinical features are well recognized, the etiology is the aim of many researches. With the recent studies of immunopathology, new therapies are being attempted.

KEY WORDS

Multiple sclerosis, demyelination.

Referências

- Adams, R.D. & Victor, M. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. In: Principles of Neurology. 4^a ed. New York, McGraw-Hill international editions, 1989. p. 755-774.
- Tachibana, N.; Howard, R.S.; Hirsch, N.P.; Miller, D.H.; Moseley, I.F.; Fish, D. Sleep problems in multiple sclerosis. *Eur Neurol*, 34:320-323, 1994.
- Kurtzke, J.F.; Beebe, G.W.; Nagler, B.; Auth, T.L.; Kurland, L.T.; Neftzger, M.D. Studies on natural history of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scandinav*, 44:467-494, 1968.
- Poser, C. The epidemiology of Multiple Sclerosis: a general overview. *Ann Neurol*, 36:S180-S193, 1994.
- Hartung, H.-P.; Michels, M.; Reiners, K.; Seeltrayes, P.; Archelos, J.J.; Toyka, K.V. Soluble ICAM-1 serum levels in multiple sclerosis and viral encephalitis. *Neurology*, 43:2331-2335, 1993.
- Fazekas, F.; Offenbacher, H.; Fuchs, S.; Schmidt, R.; Niederkorn, K.; Horner, S.; Lechner, H. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology*, 38:1822-1825, 1988.
- Kurtzke, J.F. Epidemiologic contributions to multiple sclerosis: an overview. *Neurology*, 30:61-79, 1980.
- Medaer, R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurol Scand*, 60:189-192, 1979.
- Haegert, D.G.; Swift, F.V.; Benedikz, J. Evidence for a complex role of HLA class II genotypes in susceptibility to multiple sclerosis in Iceland. *Neurology*, 46:1107-1111, 1996.
- Shibasaki, H.; McDonald, W.I.; Kuroiwa, Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J. Neurol Sci*, 49:253-271, 1981.
- Schumacher, G.A.; Beebe, G.; Kibler, R.F.; Kurland, L.T.; Kurtzke, J.F.; McDowell, F.; Nagler, B.; Sibley, W.A.; Tourtellotte, W.W.; Willmon, T.L. 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*, 122:552-568, 1965.
- Poser, S. & Poser, W. Multiple sclerosis and gestation. *Neurology*, 33:1422-1427, 1983.
- Weiner, H.L.; Hohol, M.J.; Khoury, S.J.; Dawson, D.M.; Hafler, D.A. Therapy for Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*, 13:173-96, 1995.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 43:655-661, 1993.
- Paty, D.W.; Oger, J.J.F.; Kastrukoff, L.F.; Hashimoto, S.A.; Hooge, J.P.; Eisen, A.A.; Eisen, K.A.; Purves, S.J.; Low, M.D.; Brandeys, V.; Robertson, W.D.; Li, D.K.B. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology*, 38: 180-185, 1988.
- Sarchielli, P.; Trequattrini, A.; Usai, F.; Muraresco, D.; Gallai, V. Role of viruses in the etiopathogenesis of multiple sclerosis. *Acta Neurol (Napoli)*, 15:363-381, 1993.
- Owens, T. & Sriram, S. The immunology of multiple sclerosis and its animal model, experimental allergic encephalomyelitis. *Neurol Clin*, 13:51-74, 1995.
- Sobel, R.A. The pathology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 13:1-22, 1995.
- Esiri, M.M. Multiple (disseminated) sclerosis. In: Oppenheimer's Diagnostic Neuropathology. 2^a ed. London, Blackwell Science, 1996. p.257-268.
- Papais-Alvarenga, R.M.; Santos, C.M.M.; Abreu, J.S.; Siqueira, H.; Camargo S.M.G.G.; Almeida, A.M.V.; Oliveira, S.; Klajnberg, M. Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Neurol*, 31:75-87, 1995.
- Brück, W.; Porada, P.; Poser, S.; Rieckmann, P.; Hanefeld, F.; Kretschmar, H.A.; Lassmann, H. Monocyte/macrophage differentiation in early multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*, 38:788-796, 1995.
- Osborn, A.G. Acquired metabolic, white matter, and degenerative disease of the brain. In: Diagnostic neuroradiology. St. Louis, Mosby, 1994. p.748-784.
- Rolak, L.A. The diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin*, 14:27-42, 1996.
- Johnson, K.P.; Brooks, B.R.; Cohen, J.A.; Ford, C.C.; Goldstein, J.; Lisak, R.P.; Myers, L.W.; Panitch, H.S.; Rose, J.W.; Schiffer, R.B.; Vollmer, T.; Weiner, L.P.; Wolinsky, J.S. Extended use of glatiramer acetate (Copaxone) is well tolerated and maintain its clinical effect on multiple sclerosis relapse rate and degree of disability. Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*, 50:701-708, 1998.
- Poser, C. Multiple sclerosis: diagnosis and treatment. *Med Principles Pract* 93:1-16, 1992.
- Lublin, F.D. & Reingold, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. *Neurology* 46:907-911, 1996.
- The IFNB Multiple Sclerosis Study Group & University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology*, 45:1277-1285, 1995.

Endereço para correspondência:

Nilton Amorim de Souza
Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina – Disciplina de Neurologia
Rua Botucatu, 740 – Vila Clementino
CEP 04023-900 São Paulo (SP)
E-mail: newas@apm.org.br