

## MIELINIZAÇÃO, DESMIELINIZAÇÃO E REMIELINIZAÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

DOMINGUITA LÜHERS GRAÇA \*

---

RESUMO — As bainhas de mielina que envolvem axônios no SNC são feitas e mantidas por oligodendrócitos. Estas células gliais formam um número variável de segmentos de mielina (internódulos): entre 1 e 200, de modo que quando uma célula é lesada junto com ela podem ser destruídos numerosos internódulos, constituindo um processo desmielinizante. Como consequência da destruição da célula-bainha e internódulos relacionados há uma resposta celular rápida e abundante. Esta resposta é feita por fagócitos residentes (microglia) e hematógenos. Ambas as células fagocitam os detritos celulares e de mielina, deixando os axônios desmielinizados. Estes axônios podem permanecer desprovidos de suas bainhas e aglutinados, podem ser separados por processos de astrócitos ou podem ser remielinizados. A ocorrência do processo de remielinização depende da intensidade e tempo de exposição ao agente desmielinizante. A remielinização, com total restabelecimento da condução, pode ser realizada por oligodendrócito ou por célula de Schwann que invade o SNC sempre que os astrócitos são destruídos.

### Myelination, demyelination and remyelination in the central nervous system.

SUMMARY — The myelin sheaths that surround axons in the CNS are made and maintained by oligodendrocytes. These glial cells can form variable numbers of myelin segments (internodes): from 1 to 200 so that when one oligodendrocyte is destroyed with preservation of the axon, many internodes can be lost, constituting a demyelinating process. As a consequence of the destruction of myelin and sheath cells a rapid and abundant cell response takes place. The response is made up by resident (microglia) and haematogenous phagocytes which phagocytose myelin and cellular debris leaving the axons demyelinated. Demyelinated axons may either stay demyelinated and clumped together or they may be separated by astrocytic processes, yet they can be remyelinated. The occurrence of remyelination depends upon the intensity and time of exposition to the demyelinating agent. Remyelination in the CNS with complete restoration of conduction may be made by oligodendrocytes or Schwann cells which invade the CNS when astrocytes are destroyed.

---

A bainha de mielina, estrutura lipoproteica depositada ao redor de axônios selecionados em *internódulos*, interrompidos periodicamente pelos *nódulos de Ranvier* (Fig. 1), permite a condução saltatória, rápida e eficaz no sistema nervoso dos vertebrados. As células que constroem a mielina são o oligodendrócito no sistema nervoso central (SNC) e a célula de Schwann no sistema nervoso periférico (SNP). Um oligodendrócito mieliniza um ou vários axônios, até 200<sup>43</sup>, enquanto a célula de Schwann forma sempre um único internódulo de mielina. Assim, conclui-se que sempre é mais grave uma lesão que atinja um oligodendrócito que a causada pela destruição de uma célula de Schwann<sup>27,39</sup>.

---

Departamento de Patologia da Universidade Federal de Santa Maria: \*Professor Adjunto, DMV, PhD.

Processo de mielinização — A mielinização envolve estreitas e complexas interações entre os axônios e suas células-bainha. A interação começa com um sinal do axônio que age no recrutamento de populações celulares potencialmente mielinizantes, na sua diferenciação e proliferação e na iniciação da síntese e manutenção das moléculas específicas da mielina<sup>1,8,33</sup>.

Além dos fatores axônio e célula-bainha, existe a exigência de um terceiro fator para a estabilização das relações entre ambos; no SNP esse terceiro fator é consistido de fibras colágenas preformadas<sup>10,11</sup>. Foi sugerido que no SNC tal função estabilizadora seja realizada pelo elemento estrutural mais importante do tecido, o astrócito fibroso tipo 2<sup>5,11,35</sup>. Hoje está comprovada a especialização da linhagem oligodendrócito-astrócito tipo 2 para mielinização no SNC<sup>14</sup>.

Formação da bainha de mielina — O processo de mielinização se inicia quando uma projeção da célula-bainha envolve o axônio e forma espiral frouxa ao seu redor. Com o tempo as camadas formadas se compactam pela expulsão do citoplasma e formam estrutura lamelar com bandas eletrodensas espessas — derivadas da aposição das fases citoplasmáticas das membranas — e menos eletrodensas — derivadas da aposição das fases externas das membranas. Ambas as bandas recebem a denominação de linha densa principal (LDP) e linha intraperiódica (LI) respectivamente<sup>23,24,36,39</sup> (Fig. 1).

Desmielinização — No processo de desmielinização há dano segmentar à mielina sem lesão axonal<sup>6,7,27,45</sup>, sendo assim distinguido da degeneração walleriana, processo no qual ocorre degradação da mielina como consequência da degeneração axonal. A desmielinização é observada em muitas doenças espontâneas do homem e de animais. O processo pode ocorrer como principal componente da doença tal como na esclerose múltipla no homem<sup>2</sup>, e cinomose nos cães<sup>42,48</sup>, ou como alteração secundária a reações inflamatórias ou imunomediadas<sup>7,44,47</sup>. Com a finalidade de esclarecer esses processos, têm sido desenvolvidos modelos experimentais de desmielinização pelo uso de técnicas tais como: inoculação de vírus que lisam oligodendrócitos, como por exemplo o da hepatite do camundongo (JHM)<sup>17,37</sup>; indução de reações imunológicas contra células que expressam antígenos virais<sup>25</sup>; indução de reações imunológicas *in vivo* pela inoculação intradérmica de cérebro emulsionado<sup>27,29</sup> e *in vitro* pela adição de soro mielinotóxico a culturas de células gliais<sup>26,40</sup>; injeção local ou sistêmica de agentes mielinotóxicos<sup>8,18-20</sup>; pelo uso de pressão sobre a mielina<sup>12,13,15,16,22</sup>. Após a exposição da substância branca a agentes lesivos, a mielina sofre degradação associada a infiltração macrofágica na área. As bainhas podem sofrer alterações antes de ser fagocitadas, tais como vesiculação e formação de favos<sup>46</sup>, micropinocitose vermiforme<sup>38,41</sup> e desnudamento, associado a profusa infiltração macrofágica<sup>28</sup>. Os axônios desmielinizados podem ser remielinizados (veja a seguir) ou permanecer desprovidos de suas bainhas, separados por processos de astrócitos (Fig. 2). Nos casos em que os astrócitos estão ausentes da área da lesão, os axônios se aglutinam<sup>20</sup>.

Remielinização — O termo remielinização significa reconstrução das bainhas perdidas. Como na esclerose múltipla, a doença desmielinizante mais importante do homem, há falha na remielinização, por muito tempo foi pensado que este processo não tinha lugar no SNC. A remielinização no SNC foi descrita pela primeira vez por Bunge et al<sup>9</sup> após induzir desmielinização no gato por barbotagem do líquido céfalo-raquidiano. Embora o processo de remielinização seja possível, ele depende de fatores tais como a intensidade e o tempo de exposição ao agente desmielinizante, como ficou provado no modelo do cuprizon<sup>3,31,32</sup>. A remielinização no SNC pode ser efetivada pelo oligodendrócito ou pela célula de Schwann desde que os astrócitos também tenham desaparecido da área da lesão<sup>18</sup>. Os internódulos reconstruídos no SNC são reconhecidos principalmente pela espessura da bainha de mielina, que é mais fina que o normal para o diâmetro do axônio<sup>4,21,34</sup>. A distinção entre um internódulo reconstruído por um oligodendrócito ou por uma célula de Schwann se faz pela periodicidade das lamelas de mielina — que é maior no SNP — e pela presença de membrana basal ao redor da célula de Schwann. Quando o processo de remielinização é feito pelas duas células-bainha, os oligodendrócitos se localizam adjacentes à substância branca normal enquanto as células de Schwann se distribuem nas áreas perivasculares e subpiaias (Fig 3). Em conclusão, sabe-se hoje que a substância branca do SNC tem capacidade de reparação, a partir de oligodendrócitos e/ou células de Schwann que invadem o SNC sempre que os astrócitos são destruídos. Este fato não representa desvantagem para o tecido desde que a condução se resta-belece apropriadamente, seja através de uma bainha central ou de uma periférica.

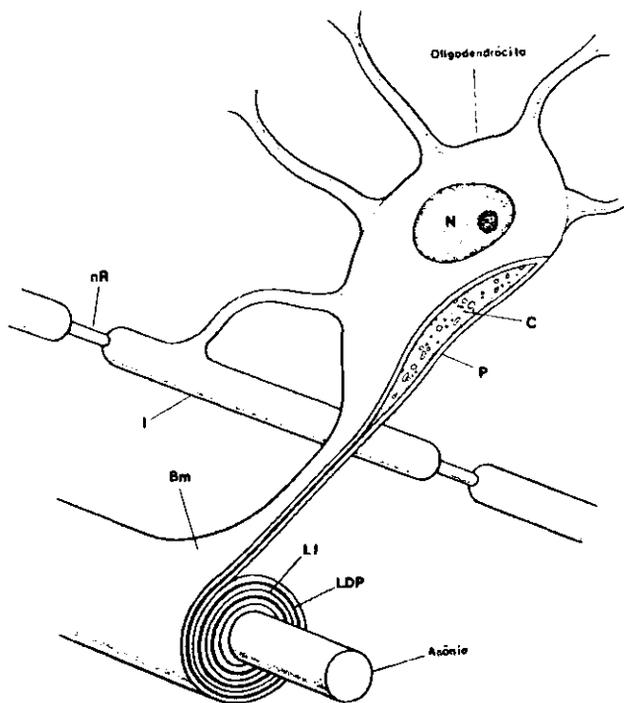
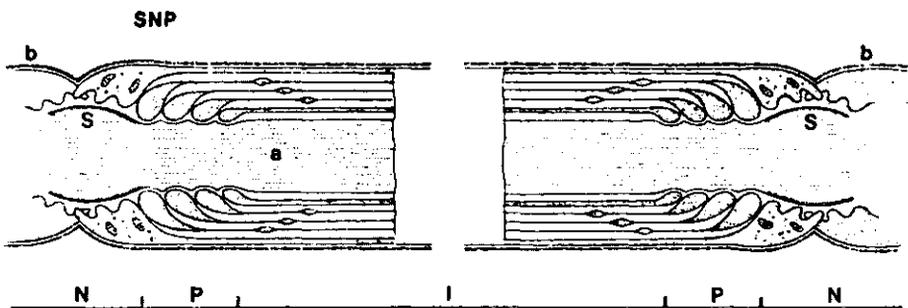
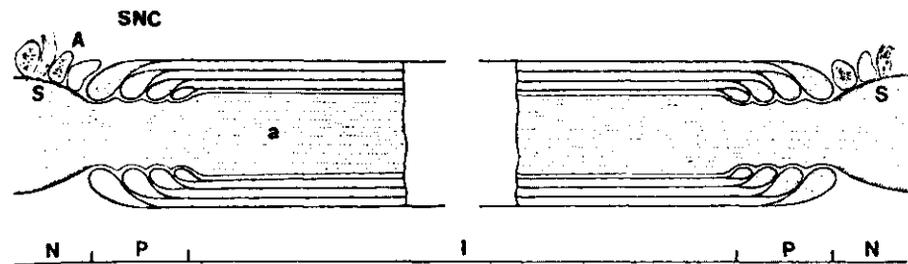
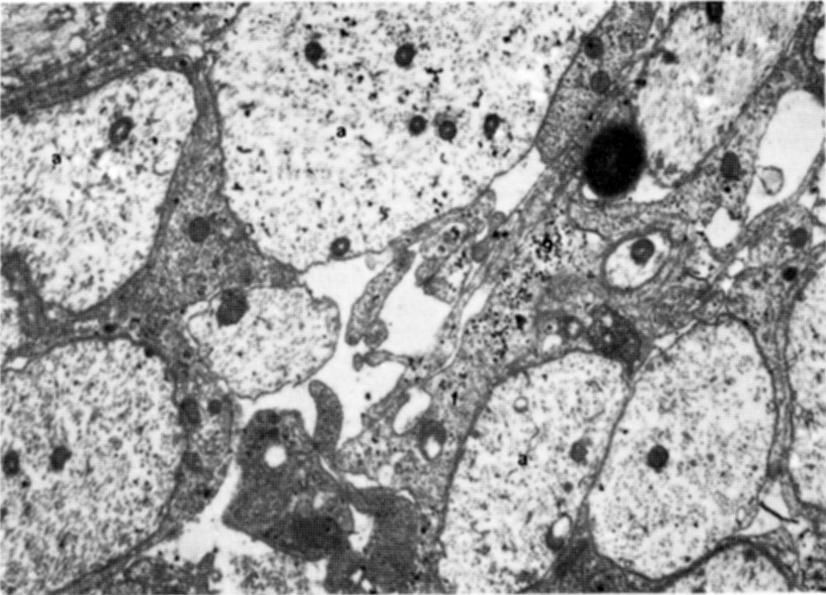
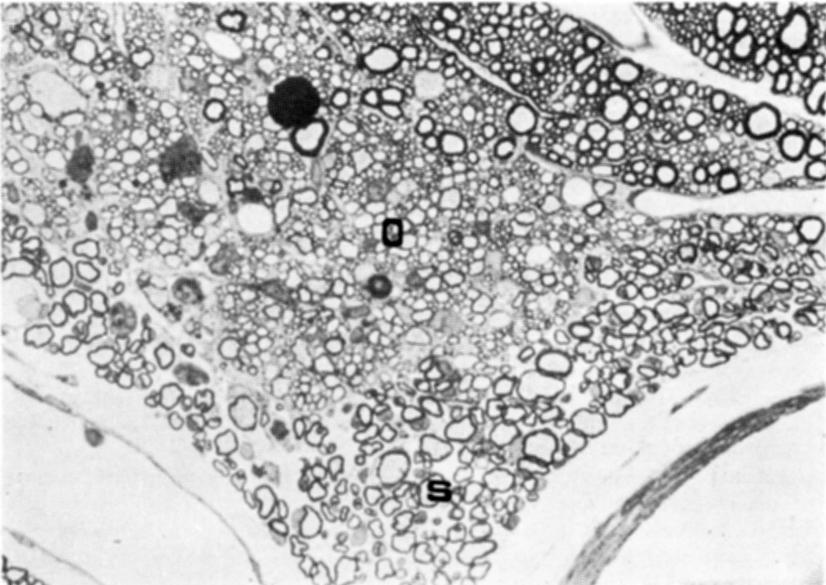


Fig. 1 — No alto, internódulos de mielina nos sistemas nervosos central (SNC) e periférico (SNP): a, axônio; S, densidades subaxolemais; A, processos de astrócitos; N, nódulo de Ranvier; P, região paranodal; I, internódulo; b, membrana basal da célula de Schwann. Em baixo, mielinização pelo oligodendrócito no SNC: N, núcleo; C, citoplasma; P, membrana citoplasmática; nR, nódulo de Ranvier; Bm, bainha de mielina; I, internódulo; LI, linha intraperiódica; LDP, linha densa principal (30).



*Fig. 2* — Substância branca da medula espinhal de rato 7 dias após injeção de brometo de etídio: axônios desmielinizados(a) são separados por processos de astrócitos ricos em filamentos gliais(f) e grânulos de glicogênio(g) ( $\times 16000$ ).



*Fig. 3* — Coluna ventral da medula espinhal de rato 120 dias após injeção local de brometo de etídio: a área remielinizada por oligodendrócitos(O) é extensa e adjacente à substância branca normal; a área remielinizada por células de Schwann(S) ocupa estreita faixa subpial ( $\times 300$ ).

## REFERÊNCIAS

1. Aguayo AJ, Bray GM — Developmental disorders of myelination in mouse mutants. In Sears TA (ed): *Neuronal-Glial Cell Interrelationships*. Springer, Berlin, 1982, pg 57.
2. Allen IV — The pathology of multiple sclerosis: fact, fiction and hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 7:169, 1981.
3. Blakemore WF — Remyelination of the superior cerebellar peduncle in the mouse following demyelination induced by feeding cuprizone. *J Neurol Sci* 20:73, 1973.
4. Blakemore WF — Pattern of demyelination in the CNS. *Nature* 249:577, 1974.
5. Blakemore WF — Observations on remyelination in the rabbit spinal cord following demyelination induced by lysolecithin. *Neuropathol Appl Neurobiol* 4:47, 1978.
6. Blakemore WF — Myelination, demyelination and remyelination in the central nervous system. In Philipson AF, Hall LW, Pritchard WR (eds): *Scientific Foundations of Veterinary Medicine*. Heineman, London, 1980, pg 61.
7. Blakemore WF — Myelination, demyelination and remyelination in the CNS. In Cavanagh JB, Smith WT (eds): *Recent Advances in Neuropathology*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1982, pg 53.
8. Blakemore WF, Crang AJ, Evans RJ — The effect of chemical injury on oligodendrocytes. In Mims CA, Cuzner ML, Kelly RE (eds): *Viruses and Demyelinating Diseases*. Academic Press, London, 1983, pg 167.
9. Bunge MB, Bunge RP, Ris H — Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord. *J Biophys Biochem Cytol* 10:67, 1961.
10. Bunge RP, Bunge MB — Evidence that contact with connective tissue matrix is required for normal interaction between Schwann cells and nerve fibres. *J Cell Biol* 78:943, 1978.
11. Bunge RP, Bunge MB, Cochran M — Some factors influencing the proliferation and differentiation of myelin-forming cells. *Neurology* 28:59, 1978.
12. Clifford-Jones RE, Landon DN, McDonald WI — Remyelination during optic nerve compression. *J Neurol Sci* 46:239, 1980.
13. Clifford-Jones RE, McDonald WI, Landon DN — Chronic optic nerve compression: an experimental study. *Brain* 108:241, 1985.
14. French-Constant C, Raff MC — The oligodendrocyte-type-2 astrocyte cell lineage is specialized for myelination. *Nature* 323:335, 1986.
15. Fish CJ — Partial demyelination in the spinal cord. Tese. University of Cambridge, 1984.
16. Fish CJ, Blakemore WF — A model of chronic spinal cord compression in the cat. *Neuropathol Appl Neurobiol* 9:109, 1983.
17. Fleury, HJA, Sheppard RD, Bornstein MB, Raine CS — Further ultrastructural observations of virus morphogenesis and myelin pathology in JHM virus encephalomyelitis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 6:165, 1980.
18. Graça DL — Investigation into ethidium bromide induced demyelination in the central nervous system. Tese. University of Cambridge, 1986.
19. Graça DL, Blakemore WF — The formation of intracytoplasmic «scrolls» following local injections of ethidium bromide. *Neuropathol Appl Neurobiol* 11:73, 1985.
20. Graça DL, Blakemore WF — Delayed remyelination in rat spinal cord following ethidium bromide injection. *Neuropathol Appl Neurobiol* 12:593, 1986.
21. Harrison BM — Remyelination in the central nervous system. In Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds): *Multiple Sclerosis: Pathology, Diagnosis and Treatment*. Chapman, London, 1983, pg 461.
22. Harrison BM, McDonald WI — Remyelination after transient experimental compression of the spinal cord. *Ann Neurol* 1:542, 1977.
23. Hirano A, Dembitzer HM — A structural analysis of the myelin sheath in the central nervous system. *J Cell Biol* 34:555, 1967.
24. Hirano A, Dembitzer HM — Morphology of normal central myelinated axons. In Waxman SG (ed): *Physiology and Pathobiology of Axons*. Raven, New York, 1978, pg 65.
25. Kelly WR, Blakemore WF, Jagelman S, Webb HE — Demyelination induced in mice by avirulent Semliki Forest Virus: II. An ultrastructural study of focal demyelination in the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 8:43, 1982.

26. Kusaka H, Hirano A, Bornstein MB, Raine CS — Fine structure of astrocyte processes during serum-induced demyelination in vitro. *J Neurol Sci* 69:255, 1985.
27. Lampert PW — Autoimmune and virus-induced demyelinating diseases: a review. *Am J Pathol* 91:176, 1978.
28. Lampert PW — Fine structure of the demyelinating process. In Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds): *Multiple Sclerosis: Pathology, Diagnosis and Management*. Chapman, London, 1983, pg 29.
29. Lampert PW, Carpenter S — Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol* 24:11, 1965.
30. Leibowitz S, Hughes RAC — *Immunology of the Nervous System*. Edward Arnold, London, 1983.
31. Ludwin SK — Central nervous system demyelination and remyelination in the mouse: an ultrastructural study of cuprizone toxicity. *Lab Invest* 39:597, 1978.
32. Ludwin SK — Chronic demyelination inhibits remyelination in the central nervous system: an analysis of contributing factors. *Lab Invest* 43:332, 1980.
33. Mirsky R, Winter J, Abney ER, Pruss RM, Gavrilocic J, Raff MC — Myelin-specific proteins and glycolipids in rat Schwann cells and oligodendrocytes in culture. *J Cell Biol* 84:483, 1980.
34. McDonald WI — Remyelination in relation to clinical lesions in the central nervous system. *Br Med Bull* 30:186, 1974.
35. Nagashima K — Ultrastructural study of myelinating cells and sub-pial astrocytes in developing rat spinal cord. *J Neurol Sci* 44:1, 1979.
36. Peters A, Palay SL, Webster H deF — *The Fine Structure of the Nervous System: the Neurons and Supporting Glia*. WB Saunders, Philadelphia, 1976.
37. Powell HC, Lampert PW — Oligodendrocytes and their myelin-plasma membrane connections in JHM mouse hepatitis virus encephalomyelitis. *Lab Invest* 33:440, 1975.
38. Prineas JW, Raine CS — Mechanism of myelin breakdown in multiple sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 38:336, 1979.
39. Raine CS — Morphology of myelin and myelination. In Morell P (ed): *Myelin*. Ed 2. Plenum, New York, 1984, pg 1.
40. Raine CS, Hummelgard A, Swanson E, Bornstein MB — Multiple sclerosis: serum-induced demyelination in vitro. A light and electron microscopic study. *J Neurol Sci* 20:127, 1973.
41. Töro I, Ruzsa F, Röhlich P — Ultrastructure of early phagocytic stages in sinus endothelial and Kupffer cells of the liver. *Exp Cell Res* 26:601, 1962.
42. Vandevelde M, Zurbriggen A, Higgins RJ, Palmer D — Spread and distribution of viral antigen in nervous system canine distemper. *Acta Neuropathol (Berlin)* 67:211, 1985.
43. Waxman SG — Conduction in normal and demyelinated axons. In Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurological Pathophysiology*. Oxford Univ Press, 1984, pg 13.
44. Weller RO — Experimental demyelinating diseases and their relevance to the study of multiple sclerosis. In Matthew WB (ed): *McAlpine's Multiple Sclerosis*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1985, pg 344.
45. Whitaker JN — Demyelinating diseases. In Pearlman AL, Collins RC (eds): *Neurological Pathophysiology*. Oxford Univ Press, 1984, pg 274.
46. Wisniewski H, Raine CS — An ultrastructural study of experimental demyelination and remyelination: V. Central and peripheral nervous system lesions caused by diphtheria toxin. *Lab Invest* 25:73, 1971.
47. Wisniewski H, Bloom BR — Primary demyelination as a non-specific consequence of a cell-mediated immune reaction. *J Exp Med* 141:346, 1975.
48. Wisniewski H, Raine CS, Kay WJ — Observations on viral demyelinating encephalomyelitis: canine distemper. *Lab Invest* 26:589, 1972.