

ESTUDO HISTOQUÍMICO DO MÚSCULO ESQUELÉTICO NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

CHARLES P. TILBERY* — MAURO ATRA** — ACARY S. BULLE OLIVEIRA***
LEANDRO A. CALIA**** — BENY SCHMIDT*****

RESUMO — O estudo histoquímico do músculo esquelético em 10 pacientes com esclerose múltipla e atrofia muscular revelou comprometimento em todos eles. As alterações histológicas observadas mostraram padrão histológico homogêneo, não se observando diferenças entre as formas clássica e progressiva. Foram observadas: vasculite do tipo linfoplasmocitário, aumento da porcentagem de fibras do tipo IIB, alterações inflamatórias ao nível dos ramos nervosos periféricos terminais, acúmulo lipídico intrassarcoplasmático e presença de fibras 'moth-eaten'. As características do infiltrado perivascular observado em nossos casos é fato que contribui para a hipótese etiopatogênica de uma lesão autoimune na esclerose múltipla.

Histochemistry study of the muscle in multiple sclerosis.

SUMMARY — The authors present muscle histochemistry of ten patients of multiple sclerosis. The clinical diagnosis was based on criteria established by Poser et al. (1983). The main pathological findings observed were: lymphoplasmocitary vasculitis, increase in the number of 2B type fibers, inflammatory cells (macrophages) in the intramuscular ends of the motor nerves, amounts of lipids and 'moth-eaten' fibers. The presence of vasculitis observed in our cases contributes with the etiopathogenic hypothesis of an autoimmune lesion in multiple sclerosis. There is no correlation between the clinical and histological atrophy observed.

A esclerose múltipla (EM) é doença caracterizada por desmielinização do sistema nervoso central (SNC), preservando o sistema nervoso periférico^{8,18,21}. A presença de atrofia muscular na EM é rara^{6,7} e foi atribuída a placas de desmielinização comprometendo as células anteriores da coluna ventral da medula, neuropatia por desmielinização ou caquexia generalizada^{10,12}.

O exame neurológico em pacientes com EM, por nós efetuado, mostrou a presença de atrofia muscular relevante em 10 pacientes, motivando-nos a estudar este aspecto.

PACIENTES E MÉTODOS

Pacientes com atrofia muscular nos membros superiores e/ou inferiores foram selecionados entre 100 casos de EM, por nós examinados, no período de 1982 a 1987. (Tabela 1). Os pacientes foram examinados por dois neurologistas independentemente e estudados no sentido de detectar a presença de outras doenças neurológicas associadas que justificassem a atrofia muscular. O estado nutricional também foi avaliado e nenhum paciente apresentava menos que 10% do peso ideal para a idade. Em todos foi estabelecido o diagnóstico de certeza da doença, segundo critérios estabelecidos recentemente por Poser e col. (16). Os pacientes foram classificados clinicamente de acordo com as normas preconizadas inicialmente por Halpike (11) e Weiner e col. (23) e, ultimamente, por Martin-Mondière e col. (14) (Tabela 1).

Trabalho realizado na Disciplina de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas (DNFCM) da Santa Casa de São Paulo e no Setor de Patologia Neuro-Muscular (SPNM) da Escola Paulista de Medicina (EPM): * Professor Associado Doutor da DNFCM; ** Ex-Residente da DNFCM; *** Pós-Graduando do SPNM; **** Sextanista da EPM; ***** Chefe do SPNM.

A biópsia muscular foi obtida ao nível do músculo deltóide superficial, segundo a nova metodologia de Schmidt e col. (20). As técnicas histoquímicas de coloração foram realizadas segundo Dubowitz e Brooke (7).

Caso	Iniciais	Sexo	Idade	Cor	Forma clínica
1	N.B.	M	34	B	P.L.
2	P.S.S.C.	M	31	B	P.L.
3	J.P.	M	55	B	P.A.
4	D.F.	M	40	B	P.A.
5	A.E.G.I.	F	29	B	P.A.
6	W.M.B.N.	F	35	B	P.A.
7	A.G.G.	F	45	B	P.L.
8	E.L.L.	F	39	B	C.
9	S.G.F.C.	F	21	B	C.
10	C.X.F.	F	31	B	C.

Tabela 1 — Identificação (sexo, idade e cor) e classificação dos pacientes com esclerose múltipla segundo a forma clínica: P.L., progressiva lenta; P.A., progressiva ativa; C., clássica. Forma progressiva lenta — o estado neurológico do paciente não se modifica durante 6 meses, de acordo com a escala de incapacidade de Kurtze; forma progressiva ativa — o estado neurológico do paciente se modifica em pelo menos um percentil durante os últimos 6 meses, de acordo com a escala de incapacidade de Kurtze(14).

RESULTADOS

As queixas iniciais relatadas pelos pacientes e os achados neurológicos musculares estão sumariados na Tabela 2. O intervalo entre o aparecimento dos sintomas da doença e o início da atrofia muscular variou entre 1 ano no caso 10 e 12 anos no caso 5. Atrofia da musculatura nos membros foi observada em todos os pacientes, não se constatando, entretanto, comprometimento facial em qualquer dos casos. Não havia correlação, em muitos, do grau desta atrofia entre os membros superiores e inferiores. Variou de discreta, nos membros superiores, principalmente na região tenar e hipotenar nos casos 6, 8 e 9, moderada nos casos 2, 7 e 10 e intensa nos casos 1, 3, 4 e 5. Nos membros inferiores predominou na musculatura proximal. Foi discreta nos casos 5, 8, 9 e 10, moderada nos casos 1 e 6 e acentuada nos casos 2, 3, 4 e 7. Houve predomínio da atrofia nos membros superiores nos casos 1, 5 e 10, predomínio nos inferiores sobre os superiores nos casos 2, 6 e 7 e semelhante nos casos 3, 4, 8 e 9.

Os padrões histológicos observados nos 10 casos estão resumidos na tabela 3. Observou-se em todos comprometimento do músculo esquelético. As principais alterações histológicas observadas foram presença de vasculite e aumento da porcentagem de fibras do tipo IIB.

Caso	Sintoma	Início	Músculos		Início
			MMSS	MMII	
1	1 e 2	1980	ADS +++	ADF ++	1984
2	2 e 3	1974	ADS ++	ADS +++	1982
3	2 e 4	1985	ADF +++	ADF +++	1986
4	4 e 5	1982	ADS +++	ADF +++	1985
5	2 e 3	1972	ADS +++	AP +	1984
6	3 e 4	1975	AP +	AP ++	1985
7	2 e 4	1982	AP ++	ADS +++	1985
8	4	1982	ADS +	ADF +	1986
9	1	1981	AP +	AP +	1985
10	1 e 5	1985	ADS ++	ADF +	1986

Tabela 2 — Dados clínicos e musculares em pacientes com esclerose múltipla em relação ao sintoma inicial da doença: 1, parêntesis; 2, diminuição da acuidade visual; 3, incoordenação motora; 4, parestia; 5, incontinência urinária; MMSS, membros superiores; MMII, membros inferiores; ADS, atrofia muscular distal; ADF, atrofia muscular difusa; +, atrofia muscular leve; ++, atrofia muscular moderada; +++, atrofia muscular acentuada.

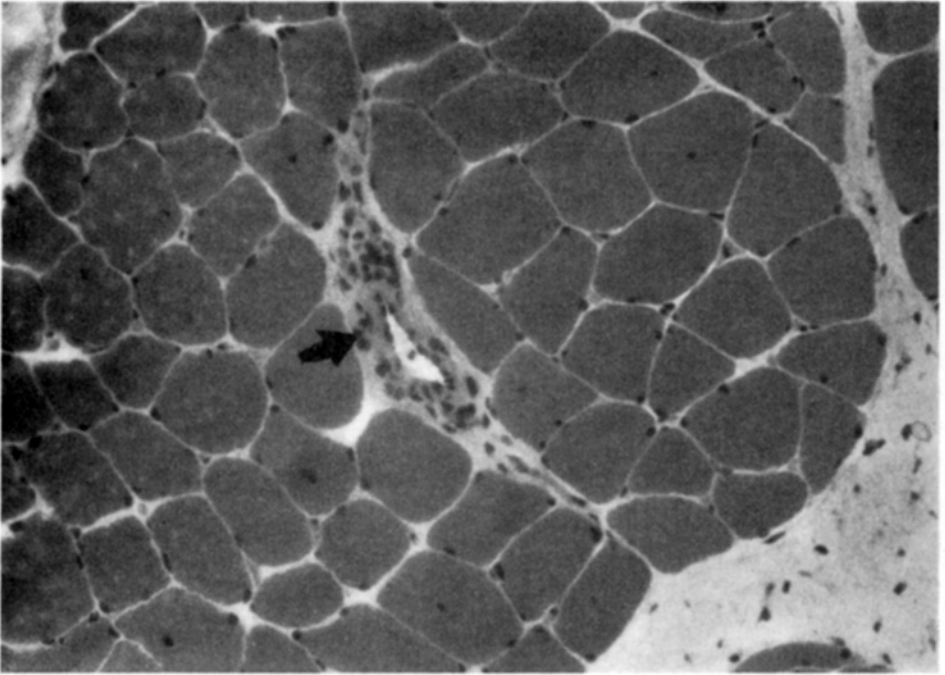


Fig. 1 — Presença de infiltrado linfo-plasmocitário em torno de um vaso sangüíneo localizado no perímio (H.E. $\times 125$).

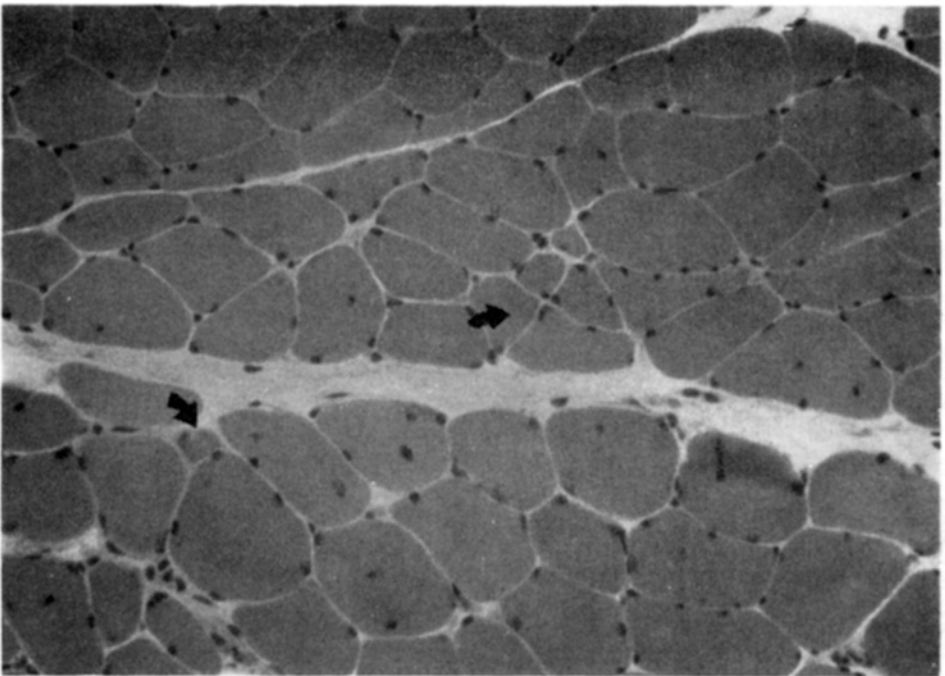


Fig. 2 — Presença de fibras atróficas que mantêm sua forma poligonal, observando-se ainda numerosas imagens de centralização nuclear (H.E. $\times 125$).

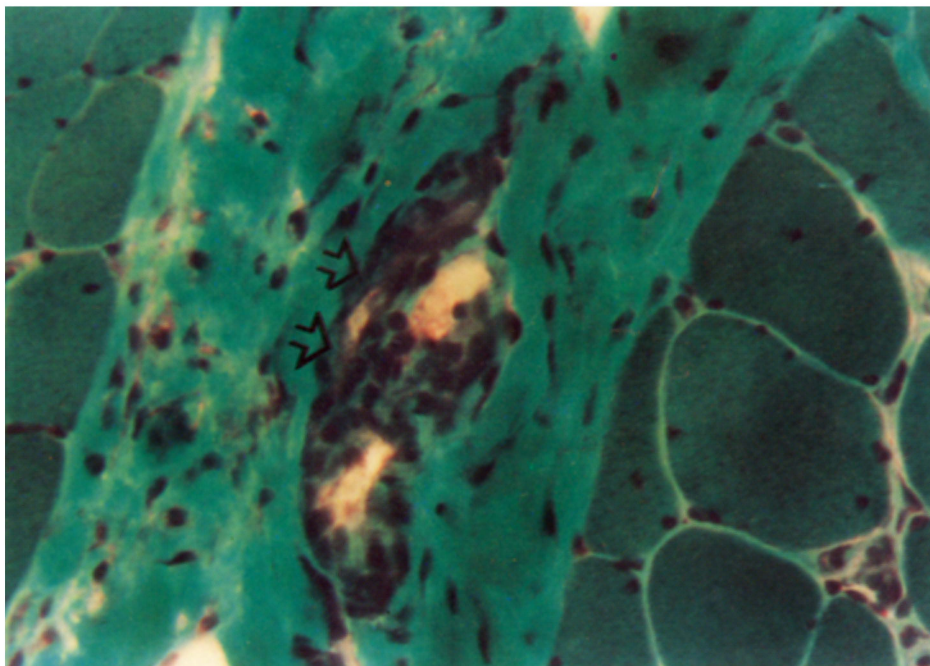


Fig. 3 — Detalhe do infiltrado inflamatório ao redor de vasos sanguíneos perimisiais (Gomori $\times 500$).

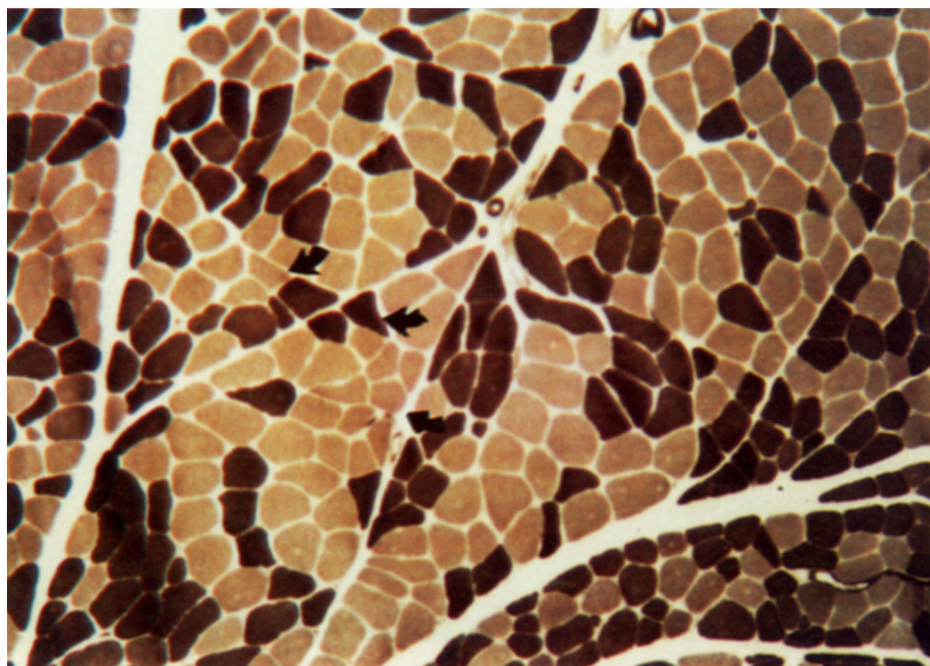


Fig. 4 — A atrofia não é seletiva para determinado tipo de fibra. ATPase pH 9,4 (fibras escuras são do tipo II; fibras claras, do tipo I) ($\times 125$).

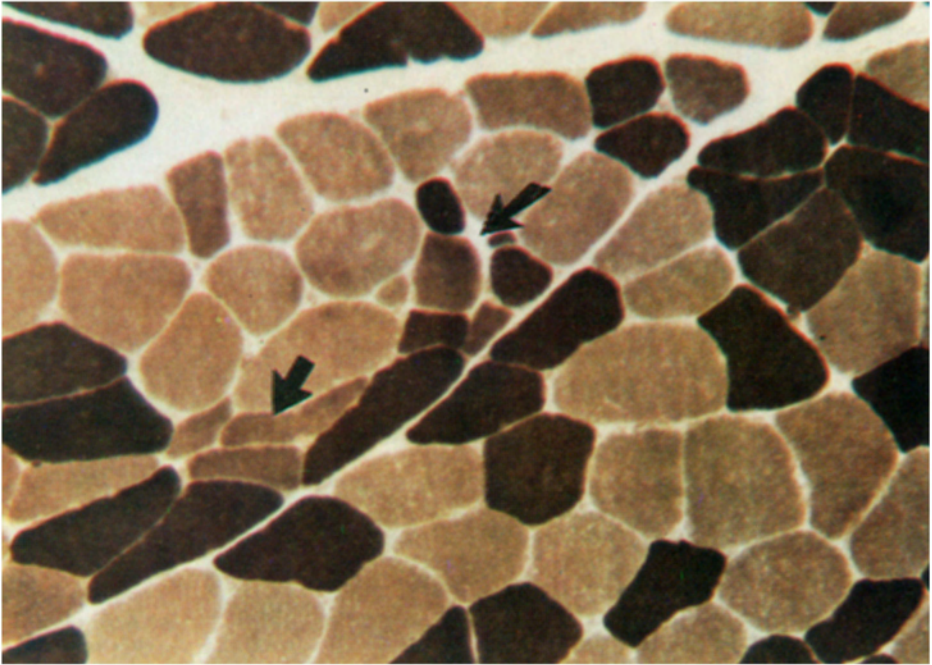


Fig. 5 — ATPase pH 4,63 (fibras escuras são do tipo I; claras, do tipo II; intermediárias (setas), do tipo IIB ($\times 500$)).

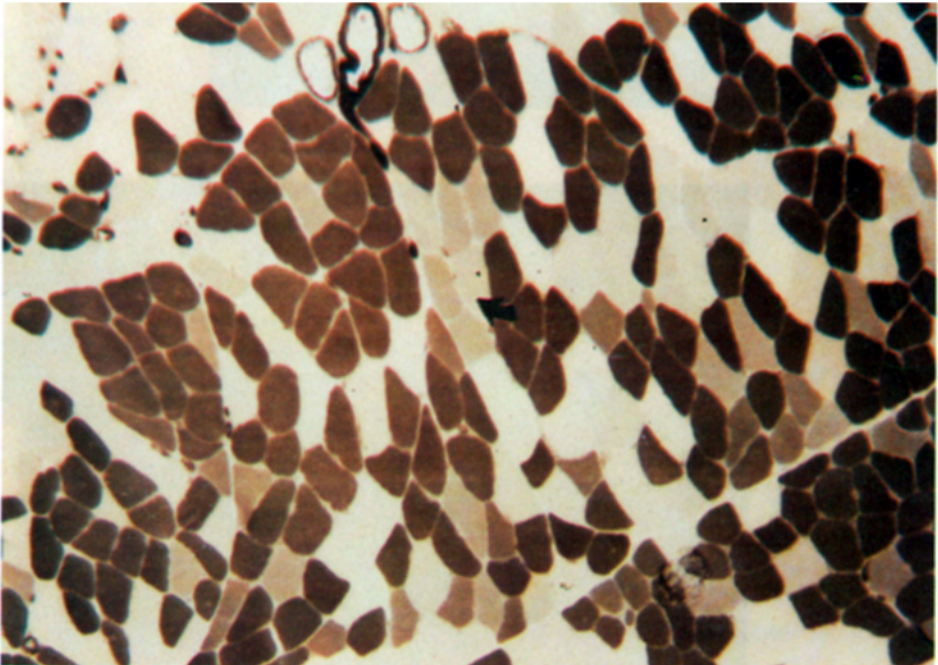
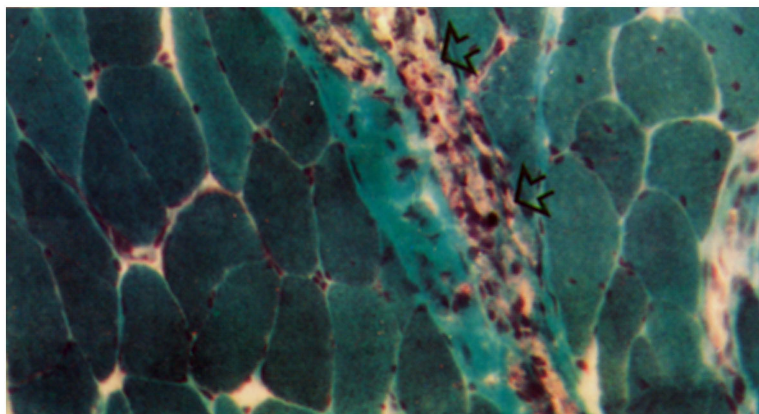
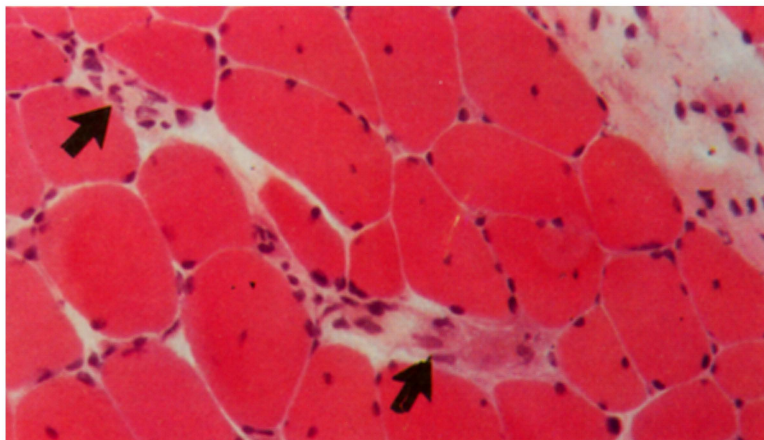
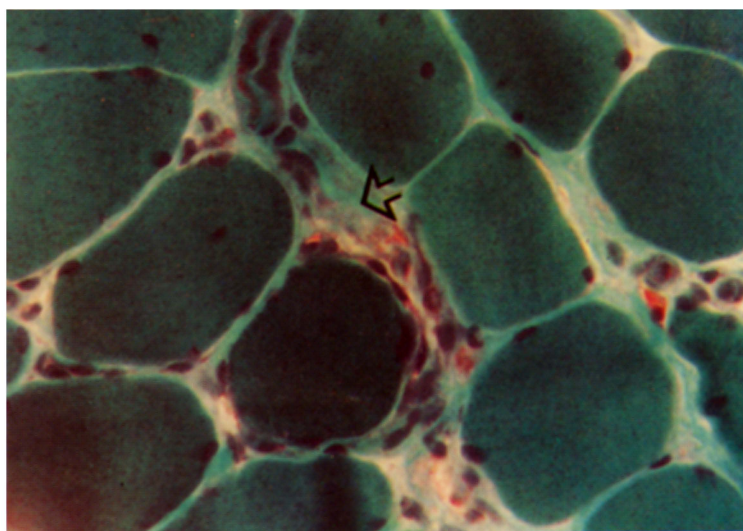


Fig. 6 — Em se tratando do músculo deltóide, a quantidade de fibras do tipo IIB está aumentada (10%). (ATPase 4,63 $\times 125$).

Fig. 7 — Dois ramos terminais do nervo motor apresentam poucos núcleos schwannianos e degeneração axoplasmática. Paralelamente, observam-se fibras atróficas poligonais e imagens de centralização nuclear.



Figs. 8 e 9 — Presença de importante desmielinização ao longo do nervo terminal com reação macrofágica. Gomori
Fig. 8 ×125,
Fig. 9 ×500.



Caso	Vasculite	Atrofia	Lipídeos	Nervo terminal	Diferenciação de fibras	Alterações arquitetura
1	+	+++	—	C	MP IIB	—
2	+	+	+	N	MP IIB	—
3	+	+++	—	C	MP IIB	—
4	+	+	—	C	MP IIB	M.E.
5	+	+	+	N	MP IIB	—
6	+	+++	—	N	MP IIB	M.E.
7	+	+	+	N	MP IIB	M.E.
8	+	+	+	N	MP IIB	M.E.
9	+	+	+	N	MP IIB	—
10	+	+	+	N	P.I. IIB	—

Tabela 3 — Estudo histoquímico do músculo esquelético na esclerose múltipla. Vasculite: + presença; Atrofia: + leve (raras fibras esparsas), ++ moderada (50% de fibras atroficas), +++ grave (mais de 50% de fibras atroficas); Lipídeos: — ausente, + presente; Nervo terminal: C comprometido, N não comprometido; Diferenciação de fibras: MP mosaico preservado, IIB aumento do número de fibras do tipo IIB, P.I. predomínio de fibras I; Alterações arquitetura: — ausente, M.E. fibras 'moth-eaten'.

Vasculite — Estava presente em todos casos. O infiltrado inflamatório perivascular era representado por linfócitos e plasmócitos, não havendo comprometimento da parede vascular. Este infiltrado não tendia a invadir as fibras musculares adjacentes, não se observando, portanto, imagem de miosite (Figs. 1 e 3).

Atrofia — As fibras atroficas mantêm sua forma poligonal. Em 7 pacientes (casos 2, 4, 5, 7, 8, 9 e 10) observou-se apenas pequeno número de fibras atroficas dispostas isoladamente, em meio aos fascículos (Fig. 2). Observou-se que a atrofia não era seletiva para determinado tipo de fibra (Fig. 4). Nos outros pacientes (casos 1, 3 e 6) a quantidade de fibras atroficas era mais importante, formando em certos campos pequenos agrupamentos.

Diferenciação de fibras — Em nenhum dos casos evidenciou-se alteração do padrão em mosaico, observado habitualmente nas fibras dos tipos I e II. É digno de nota o grande número de fibras do tipo IIB, observado em todos os casos (maior de 30% em 400 fibras examinadas) (Figs. 5 e 6). No caso 10 verificamos predominância de fibras do tipo I; entretanto, as fibras do tipo II estão dispostas aleatoriamente, não havendo formação do que se denomina 'type grouping'.

Arquitetura interna — Alterações na arquitetura interna foram observadas em 5 pacientes (casos 4, 6, 7, 8 e 10) e consistiam na perda irregular do poder oxidativo do sarcoplasma configurando as imagens classicamente denominadas como 'moth-eaten fibers'.

Conteúdo lipídico — Foi verificado aumento do conteúdo lipídico intrassarcoplasmático em 6 pacientes (casos 2, 5, 7, 8, 9 e 10).

Nervo terminal — Em três pacientes (casos 1, 3 e 4) observou-se comprometimento dos vasos terminais do nervo periférico motor às custas de processo inflamatório caracterizado por infiltrado macrófágico (Fig. 7). Observou-se ainda diminuição no número de núcleos schwannianos e degeneração axoplasmática (Figs. 8 e 9). Pelo tricrômio de Gomori modificado, evidenciou-se perda do número de mitocôndrias pela diminuição da quantidade de reação fucsínofila.

COMENTARIOS

Admite-se habitualmente que na EM não existe comprometimento do sistema nervoso periférico e do músculo esquelético. Entretanto, alguns autores referem a presença de atrofia muscular^{3,6,8}. Contrariando o conceito da EM, alguns já demonstraram alterações do nervo periférico^{9,15,18,19,21,22}, em raízes motoras¹³ e no músculo esquelético^{8,17}. Fisher e col.⁸ descreveram 9 pacientes com EM e atrofia muscular, eletromiograficamente não tendo sido evidenciadas alterações nos neurônios do corno

anterior da medula ou no nervo periférico; eles atribuem essa atrofia ao desuso que esses pacientes experimentam no curso da doença; os autores não realizaram biópsia muscular nesses casos. Riggs e col.¹⁷ foram os únicos autores a realizarem biópsia muscular na EM descrevendo, num paciente com tetraparesia espástica, a presença de 'target fibers'; atribuem esse achado a lesão neurogênica, pois estas lesões predominavam nas fibras do tipo I, não estando portanto relacionadas ao desuso.

Em nossos casos o músculo esquelético sempre mostrou-se alterado. A biópsia muscular nunca foi considerada normal. A presença de infiltrado linfoplasmocitário perivascular observado no tecido conjuntivo endomisial é semelhante àquele descrito no SNC¹ e nas lesões inflamatórias perivasculares em doenças do colágeno⁴. A presença desse infiltrado em todos os nossos casos é outro argumento que contribui para a hipótese etiopatogênica de um mecanismo autoimune na EM. A atrofia muscular também esteve presente em todos os casos e não foi seletiva para fibras do tipo II, sugerindo que o desuso não é o único responsável pela perda de massa muscular. Por outro lado, a biópsia muscular não se mostrou um exame fidedigno para correlação anátomo-clínica. Pacientes com atrofias musculares importantes observadas ao exame clínico, por exemplo, apresentavam poucas fibras atroficas esparsas. Assim sendo, a biópsia muscular não permite classificar a forma do comprometimento desses pacientes. Estes fatos são verdadeiros tanto para a forma progressiva, como para a forma clássica da doença. O acúmulo lipídico observado em 6 casos pode ser atribuído à própria presença da vasculite com conseqüente discreta lesão isquêmica muscular, como se observa habitualmente em outros tipos de vasculite⁵.

As alterações descritas na literatura, ao nível do nervo periférico, mostram principalmente uma neuropatia hipertrófica^{18,19,21,22}. Descreve-se presença de proliferação schwanniana, com formação de imagens em 'casca de cebola'¹⁸. Os autores acreditam que em alguns casos de EM ocorra processo desmielinizante ao nível do sistema nervoso periférico¹³. A causa desta lesão no nervo periférico tem sido atribuída a processo de compressão ou inflamatório¹⁷. Petajan¹⁵ encontrou em 29 pacientes, no exame eletromiográfico, alterações do traçado em apenas dois casos e estas não parecem estar relacionadas a compressão, motivo pelo qual não realizamos exame eletromiográfico em nossos pacientes. Em três pacientes observamos processo inflamatório ao nível dos ramos terminais motores. Essa lesão inflamatória ao nível dos nervos periféricos é, pela primeira vez, descrita na literatura e corrobora as alterações ultraestruturais descritas na EM ao nível do nervo periférico^{18,19,21}.

A presença de 'moth-eaten fibers', observada em 5 casos, é achado absolutamente inespecífico em biópsias musculares, podendo estar presente tanto em amiotrofias neurogênicas, miopatias inflamatórias e distrofias musculares², parecendo-nos alteração secundária. Mais difícil é explicar o aumento da porcentagem de fibras tipo IIB em todos os casos. As fibras do tipo IIB estão aumentadas raramente nas biópsias musculares na rotina de laboratórios especializados. Por exemplo, a distrofia muscular progressiva de Becker é uma das raras enfermidades que cursa com porcentagem discretamente aumentada dessas fibras⁷.

Em conclusão: 1. pode haver comprometimento do músculo esquelético na esclerose múltipla; 2. esse comprometimento é homogêneo, não se observando diferenças histológicas entre as formas clássica e progressiva; 3. o grau clínico da atrofia muscular não se relaciona com a atrofia observada histologicamente; 4. as principais alterações histológicas observadas foram: vasculite do tipo linfoplasmocitário, aumento da porcentagem de fibras do tipo IIB, alterações ao nível dos ramos nervosos periféricos terminais, acúmulo lipídico intrassarcoplasmático e presença de fibras 'moth-eaten'.

REFERÊNCIAS

1. Adams CWM — The general pathology of multiple sclerosis: morphological and chemical aspects of the lesions. In Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds): Multiple Sclerosis. Chapman and Hall, London, 1983, pg 203.
2. Banker BQ, Engel AG — Basic reactions of muscle. In Engel AG, Banker BQ (eds): Myology. McGraw-Hill, New York, 1986, pg 845.
3. Bonduelle M, Bouygues P, Chaumont P — Amyotrophies et abolition des reflexes dans la sclérose en plaque. Sem Hop Paris 13:814, 1964.
4. Brooke MH, Kaplan H — Muscle pathology in reumathoid arthritis, polymyalgia reumathica and polymyosites. Arch Pathol 94:101, 1972.

5. Da Cunha MFL — O músculo na artrite reumatóide: estudo anatomo-clínico-laboratorial. Tese mestrado. Escola Paulista de Medicina. São Paulo, 1987.
6. Davison C, Goodhart SP, Lander J — Multiple sclerosis and amyotrophies. *Arch Neurol Psychiat* 31:270, 1984.
7. Dubowitz V, Brooke MH — Muscle biopsy: a modern approach. WB Saunders, London, 1983.
8. Fisher M, Long RR, Drachman DA — Hand muscle atrophy in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 40:811, 1983.
9. Forrester C, Lascelles G — Association between polyneuritis and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 42:864, 1979.
10. Garcin R, Lapresle J, Fardeau M — Documents pour servir à l'étude des amyotrophies et des abolitions durables des reflexes tendineux observées dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 107:417, 1962.
11. Hallpike JF — Clinical aspects of multiple sclerosis. In Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW (eds): *Multiple Sclerosis*. Chapman and Hall, London, 1983, pg 129.
12. Hasson J, Terry RD, Zimmerman H — Peripheral neuropathy in multiple sclerosis. *Neurology* 8:503, 1958.
13. Lassmann H, Budka H, Schnaberth G — Inflammatory demyelinating polyradiculitis in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 38:99, 1981.
14. Martin-Mondière C, Jacque C, Delassalle A, Cesaro P, Carydakis C, Degos JP — Cerebrospinal myelin basic protein in multiple sclerosis: identification of two groups of patients with acute exacerbation. *Arch Neurol* 44:276, 1987.
15. Petajan JH — Eletromyographic findings in multiple sclerosis: remitting signs of denervation. *Muscle & Nerve* 5:157, 1982.
16. Poser CM, Paty D, Scheinberg L, McDonald W, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW — New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13:227, 1983.
17. Riggs JE, Schochet SS, Kopitnik TA, Gutmann L — Target fibers in multiple sclerosis: implications for pathogenesis. *Neurology* 36:297, 1986.
18. Ro YI, Alexander CB, Oh SJ — Multiple sclerosis and hypertrophic demyelinating peripheral neuropathy. *Muscle & Nerve* 6:312, 1983.
19. Rosenberg NL, Bourdette D — Hypertrophic neuropathy and multiple esclerose. *Neurology* 33:1361, 1983.
20. Schmidt B, Gabbai AA, Oliveira ASB, Braga MB Jr, Castelo A Filho, Laredo J Filho — A biopsia muscular: a nova metodologia 'a dança dos farabeufs'. *Rev Bras Ortop* 23:21, 1988.
21. Schoene WC, Carpenter S, Behan PO, Geschwind N — Onion bulb formation in the central and peripheral nervous system in association with multiple sclerosis and hypertrophic polyneuropathy. *Brain* 100:755, 1977.
22. Tachi N, Ishikawa Y, Tsuzuki A, Minami R, Sasaki K, Shinoda M — A case of childhood multiple sclerosis with peripheral neuropathy. *Neuropediatrics* 16:231, 1985.
23. Weiner HL, Ellison GW — A working protocol to be used as a guideline for trials in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 40:704, 1983.