

ESCLEROSE MÚLTIPLA

DEFINIÇÃO: Doença desmielinizante que apresenta um curso clínico com flutuações (exacerbações e remissões ou acometimento progressivo) e um exame físico consistente com múltiplas lesões na substância branca do SNC, havendo disseminação das lesões no tempo e no espaço.

EPIDEMIOLOGIA:

- Quanto maior a latitude maior é o risco de se desenvolver EM.
- Incidência em áreas equatoriais = 1:100000.
- Incidência no Canadá = $\geq 30:100000$.
- Faixa etária mais acometida = entre os 30 e 40 anos.
- Sexo mais acometido = incidência maior no sexo feminino (2:1).
- Etnia mais acometida = caucasiano.
- A incidência da doença em parentes de primeiro grau de pacientes com EM é vinte vezes maior do que na população comum.

ETIOLOGIA:

- Fatores genéticos = Existe uma taxa de concordância de 31% entre gêmeos monozigóticos que é aproximadamente 6 vezes a taxa entre gêmeos dizigóticos (5%); A presença do HLA-DR2 aumenta muito o risco de esclerose múltipla.
- Em um estudo a *Chlamydia pneumoniae* foi isolada de 64% dos pacientes com Esclerose Múltipla.
- O Herpes vírus humano nº6 pode mimetizar a EM e aparece em oligodendrócitos de alguns pacientes com EM.
- Considerar a hipótese de desmielinização imunomediada desencadeada por infecção viral, em decorrência de mimetismo molecular, pois existe homologia entre as proteínas da mielina humana normal e polipeptídios virais.

PATOLOGIA:

- Ilhas de inflamação e desmielinização no SNC com relativa preservação dos axônios.
- Lesões multifocais predominantemente em substância branca.
- As lesões se localizam comumente em região periventricular.
- Ocorrem linfócitos T e B, bem como monócitos infiltrando os espaços perivascularares e parênquima.
- As bainhas de mielina são lesadas e destruídas ou ficam mais finas e fragmentadas.
- Nas lesões mais severas e nas crônicas pode ocorrer lesão axonal.
- Os oligodendrócitos são destruídos (considerar a infecção destas células por vírus, causando lesão direta ou por resposta imunomediada).

CLÍNICA E SEMIOLOGIA:

- Sintomas iniciais ocorrem geralmente sob a forma de um surto, de forma polissintomática.

- A neurite óptica é freqüentemente visto como o primeiro episódio desmielinizante em pacientes com EM, sendo que a doença se desenvolve em 74% das mulheres e 34% dos homens até 15 anos após um ataque de neurite óptica
- A oftalmoplegia Internuclear se caracteriza por lesão do fascículo longitudinal medial, com paresia incompleta na adução de um dos olhos, homolateral à lesão, associado a um nistágmo atáxico no olhar conjugado lateral. A paresia pode ser uni ou bilateral.
- A neuralgia do nervo trigêmeo ocorre em 1 a 2% dos pacientes com EM, geralmente nas fases avançadas da doença, podendo também ser o sintoma inaugural.
- Sinais cerebelares não ocorrem comumente nas fases iniciais da doença, estando presentes quando a doença tem evolução desfavorável ou é longa, nunca estando sozinhos. É comum, por exemplo, encontrar pacientes com marcha atáxica e paraparesia. O comprometimento cerebelar é o mais incapacitante em pacientes com EM.
- O comprometimento motor é um dos mais freqüentes sintomas de pacientes com EM, sendo a sua ocorrência de 80% no curso da doença, principalmente as paraparesias assimétricas. A intensidade da paresia é muito variável, podendo ser discreta ou acentuada, ocorrendo, por exemplo, após exercício ou ao final do dia, ou ainda quando a temperatura ambiente está elevada.
- A maioria dos pacientes apresenta distúrbios sensitivos, sob a forma de parestesias, disestesias ou percepções sensitivas alteradas. Durante o exame clínico, o mais comum é a diminuição ou abolição da sensibilidade profunda, principalmente em membros inferiores, com dissociação das sensibilidades propioceptivas e vibratórias.
- Sintomas paroxísticos sensitivos ou dolorosos = Ocorrem em 1 a 4% dos pacientes, com sintomas tais como parestesias, dores em queimação, dores acompanhadas de sensação de prurido (com duração de dias a meses), sensações de calafrio e sinal de Lhermitte.
- Espasmos tônicos, que se iniciam no membro ou no tronco e migram para o lado oposto, com duração de segundos ou minutos de duração, ocorrendo espontaneamente ou desencadeados por movimentos, estimulação sensorial ou hiperventilação. Geralmente são dolorosos.
- Vertigem pode ocorrer por lesão do assoalho do IV ventrículo.
- Sintomas urinários são comuns durante a evolução da doença (incontinência, urgência, retenção urinária).
- Perda da libido e impotência são comuns no sexo masculino.
- Depressão é a alteração psiquiátrica mais freqüente.
- A queixa de fadiga é habitual, principalmente quando o paciente está exposto a temperaturas mais elevadas.
- O sinal de Lhermitte ocorre em 40% dos casos, com sensação de choque que desce pela coluna vertebral quando de rápida flexão ou extensão da coluna cervical, em decorrência de lesões nas colunas posteriores.
- Dores ocorrem em até 65% dos pacientes, sendo mais comum em membros inferiores e naqueles com mielopatia ou espasticidade.

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS:

Critérios de Schumacher (1965) →

1. Exame neurológico deve evidenciar objetivamente anormalidades que podem ser atribuídas à disfunção do SNC.
2. História clínica deve fornecer evidências de que 2 ou mais partes do SNC estão envolvidas.
3. As evidências de doença do SNC devem refletir predominantemente envolvimento de substância branca.
4. Envolvimento do neuroeixo deve seguir um destes padrões: 2 ou mais episódios de piora, cada qual durando pelo menos 24 horas e separados por pelo menos 1 mês; lenta progressão dos sinais e sintomas durante pelo menos 6 meses.
5. No início do quadro do paciente deve ter entre 10 e 50 anos de idade.
6. Um neurologista deve decidir se a condição do paciente não pode ser atribuída à outra doença.

Critérios de McAlpine (1972) →

1. Grupo I - EM provável latente: sem comprometimento neurológico, porém com histórico de déficit neurológico reversível (diplopia, vertigem, fadiga, ataxia, paresias e parestesias)
2. Grupo II - EM provável: sinais de disfunção neurológica.
3. Grupo III - EM possível: sinais de comprometimento da substância branca em diversos níveis do neuro-eixo.

Critérios de Poser (1983) → Exige um segundo evento clínico para o diagnóstico definitivo.

A) EM clinicamente definida:

1. Dois ataques e evidência clínica de duas lesões separadas
 2. Dois ataques; evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada
- ⇒ Informação histórica pode substituir evidência clínica

B) EM laboratorialmente definida: LCR com bandas de IgG oligoclonal ou com aumentada síntese de IgG (bandas oligoclonais não podem ser encontradas no soro e a IgG sérica deve ser normal)

1. Dois ataques; evidência clínica ou paraclínica de uma lesão; bandas oligoclonais e IgG no LCR
 2. Um ataque; evidência clínica de duas lesões separadas; bandas oligoclonais e IgG no LCR
 3. Um ataque; evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada; bandas oligoclonais e IgG no LCR
- ⇒ Informação histórica não substitui a evidência clínica

C) EM clinicamente provável:

1. Dois ataques e evidência clínica de uma lesão (os dois ataques devem envolver regiões separadas do SNC e a informação histórica não é substituta de evidência clínica)
2. Um ataque e evidência clínica de duas lesões separadas
3. Um ataque; evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão separada.

D) EM laboratorialmente provável:

1. Dois ataques e LCR com bandas oligoclonais e IgG

Considerar que:

- Os dois ataques devem envolver diferentes partes do SNC e serem separados pelo período de pelo menos um mês, com duração mínima de 24 horas cada um.
- Evidência paraclínica = teste do banho quente, potencial evocado, neuroimagem e testes urológicos específicos.
- Idade de início entre os 10 e 59 anos.

Critérios de McDonald (2002) → têm por objetivo diagnosticar os pacientes em seu primeiro surto, considerando-se a disseminação da doença no tempo e no espaço. Ocorrem três categorias: EM, não EM e possível EM.

Determinação da disseminação temporal da EM por RNM →

- Primeira RNM após três ou mais meses do evento clínico
 - Gd + = confirma disseminação temporal se fora do evento inicial.
 - Gd - = repetir RNM em três meses. Se Gd + ou nova lesão T2 confirma disseminação temporal.
- Primeira RNM antes de três meses do evento clínico inicial →
 - Repetir RNM três ou mais meses depois
 - Nova lesão Gd + significa disseminação temporal.
 - Se não houver novas lesões T2 ou Gd + repetir RNM após três meses.

Critérios de RNM para EM → O diagnóstico ocorrerá com a presença de três dos quatro critérios abaixo.

- Uma lesão Gd + ou nove lesões T2 (Gd -).
- Pelo menos uma lesão infratentorial.
- Pelo menos uma lesão justacortical.
- Pelo menos três lesões periventriculares.

CURSO CLÍNICO:

1. Surto - remissão → Evolução paroxística com períodos de recidiva e de remissão, com total recuperação ou, mais raramente, com déficits residuais. Corresponde a 80% dos casos iniciais de EM.
2. Primariamente progressiva → A doença progride desde o início com plateaus ocasionais e pequenas melhoras temporárias; o elemento fundamental aqui é a piora contínua e gradual com pequenas flutuações, sem recaídas distinguíveis; o

envolvimento medular tende a ser maior que o cerebral. A idade de início da doença é ao redor dos 40 anos.

3. Secundariamente progressiva → Curso inicial tipo recaída - remissão, seguida por uma progressão com ou sem recaídas ocasionais, pequenas remissões ou plateaus. Aproximadamente 70% dos pacientes evoluem com a forma secundariamente progressiva em até 5 a 10 anos após o início da doença.
4. Progressiva - recorrente → Doença progressiva que se inicia com surto que remite parcialmente, seguida de surtos e remissões progressivas e graus crescentes de incapacidade funcional.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- Desordens Metabólicas → Leucodistrofias, Desordens do metabolismo da Vitamina B12.
- Doenças auto-imunes → Angiite Granulomatosa, LES, doença de Sjögren, doença de Behçet, Poliarterite Nodosa, encefalomielopatias paraneoplásicas, encefalomielite disseminada aguda, encefalomielite pós-infecciosas.
- Doenças neurovasculares.
- Doenças infecciosas → Doença de Lyme, infecção por HTLV-1, infecção por HIV, leucoencefalopatia multifocal progressiva, neurosífilis.
- Neoplasias → tumores medulares, linfoma de SNC, desordens paraneoplásicas.
- Lesões de fossa posterior e medula → Arnold-Chiari, ataxias não hereditárias.

EXAMES COMPLEMENTARES:

1. LCR → 50% dos pacientes com discreta pleocitose; 75% com ↑ γ globulinas, sendo que IgG > 12% das proteínas totais; discreto aumento das proteínas em 25% dos pacientes. Índice de IgG = $(\text{IgG lcr}/\text{Albumina lcr})/(\text{IgG sérica}/\text{Albumina sérica}) > 0.68$. Bandas oligoclonais (IgG) aparecem em 75-85% casos.
2. Resposta evocada visual → é anormal em 70% dos pacientes com EM
3. Resposta evocada auditiva de tronco cerebral → é anormal em 30% dos pacientes com EM
4. Resposta evocada somatosensorial → é anormal em 80% dos pacientes com EM
5. Ressonância Magnética → Tão sensível quanto o estudo do LCR, evidenciando as lesões preferentemente em região periventricular. As anormalidades são evidenciadas em aproximadamente 90% dos pacientes com diagnóstico de EM definida, em 70% dos casos prováveis e entre 30 e 50% dos pacientes com EM possível. Não se deve esquecer que o paciente pode ter EM e mesmo assim não ter achados de imagem na RM. As imagens de RM devem ser interpretadas com cuidado, principalmente em pacientes com mais de 50 anos ou portadores de doença crônica. Um padrão de imagem característico da EM são os assim chamados “**Dedos de Dawson**”. Estas imagens de aspecto ovóide refletem a presença de lesões inflamatórias que consistem em infiltrado linfocítico ao longo de veias medulares periventriculares (estas veias radiam da superfície ventricular) previamente a desmielinização do tecido. Cabe aqui ainda considerar a dificuldade em se diferenciar as imagens de doença vascular encefálica e de EM. Um bom diferencial é a estrutura do corpo caloso, que é bastante resistente a alterações ateroscleróticas na sua junção com o septo pelúcido, porque as

suas porções centrais recebem a partir das artérias pericalosas e esplênica inúmeras arteríolas penetrantes que são resistentes a hipertrofia de íntima e hialinólise, o que gera um fator de proteção para o corpo caloso. Este fato não ocorre com as porções mais laterais da substância branca periventricular, que são suscetíveis a injúria dos pequenos vasos. Assim sendo, imagens sagitais e coronais de RM demonstrando lesões na interface caloso-septal apresentam um alto grau de sensibilidade (93%) e de especificidade (98%) na diferenciação entre EM e doença vascular encefálica. Deve ser lembrado que as lesões são isointensas ou hipointensas nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensas naquelas ponderadas na densidade de prótons e em T2.

PROGNÓSTICO:

- 10% dos pacientes evoluem muito bem em 20 anos (EM benigna)
- 70% dos pacientes apresentam progressão secundária
- Fatores de mau prognóstico → recidivas frequentes nos primeiros 2 anos da doença + doença com evolução progressiva desde o início + sexo masculino + comprometimento motor ou cerebelar permanente.
- Fatores de bom prognóstico → presença de sintomas predominantemente sensoriais e neurite óptica
- Lembrar o Índice de Kurtzke: déficit mínimo em 5 anos implica em déficit mínimo em 15 anos.

TRATAMENTO:

- **Surto – Remissão**
 - Interferon β -1b (BETAFERON[®]) = 8 milhões IU em dias alternados.
 - Interferon β -1a (REBIF[®]) = 22 OU 44 μ g SC 3x por semana.
 - Interferon β -1a (AVONEX[®]) = 30 μ g/semana IM.
 - Acetato de glatiramer (COPAXONE[®]) = 20 μ g SC/dia todo dia.
 - Gamaglobulina hiperimune = 0,15-0,20 mg/Kg/mês/EV/2 anos.
- **Secundariamente Progressiva**
 - Interferon β -1b (BETAFERON[®]) = 8 milhões IU em dias alternados.
 - Mitoxantrone = 5 a 12mg/m² de superfície corporal EV a cada 3 meses por 2 anos.
- **Primariamente Progressiva**
 - Sem tratamento claramente definido.
 - Uso do mitoxantrone pode ser uma opção.
- **Recidivas da EM**
 - Metilprednisolona = indicada durante as *exacerbações* agudas na dose de 500mg EV/12-12 horas/3-5dias.