



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROLOGIA
DOUTORADO EM NEUROLOGIA

CLAUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS

**ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA INICIALMENTE PROGRESSIVA: A
INFLUÊNCIA DE FATORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E
GENÉTICOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

RIO DE JANEIRO
2009

CLAUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS

**ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA INICIALMENTE PROGRESSIVA: A
INFLUÊNCIA DE FATORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E
GENÉTICOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria
Papais Alvarenga

Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio
Santos Thuler

RIO DE JANEIRO
2009

616.8
V331e

Vasconcelos, Claudia Cristina Ferreira,
Esclerose múltipla forma inicialmente progressiva: a
influência de fatores demográficos, clínicos e genéticos na
progressão da doença. / Claudia Cristina Ferreira
Vasconcelos - Rio de Janeiro, 2009.

160 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga.
Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Claudio Santos Thuler.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Estado do Rio
de Janeiro, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde,
Mestrado em Neurologia, 2009.

1. Esclerose múltipla. 2. Progressiva primária. 3.
Progressão. 4. HLA. 5. Alelo DRB1. 6. Incapacidade. 7.
Afro-descendentes. I. Alvarenga, Regina Maria Papais. II.
Thuler, Luiz Claudio Santos. III. Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro. IV. Título.

CLAUDIA CRISTINA FERREIRA VASCONCELOS

**ESCLEROSE MÚLTIPLA FORMA INICIALMENTE PROGRESSIVA: A
INFLUÊNCIA DE FATORES DEMOGRÁFICOS, CLÍNICOS E
GENÉTICOS NA PROGRESSÃO DA DOENÇA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Neurologia, área de concentração Neurociências.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Regina Maria Papais Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof. Dr. Helcio Alvarenga
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon
Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro - UNIRIO

Prof^a. Dr^a. Anke Bergmann
Instituto Nacional de Câncer - INCA

Prof^a. Dr^a. Rosana Herminia Scola
Universidade Federal do Paraná - UFPR

DEDICATÓRIA

A minha professora, com todo meu carinho.

AGRADECIMENTOS

Ao longo desses quatro anos, pude contar com o apoio de muitas pessoas, e por isso faço questão de agradecer a todos nominalmente.

Em tudo que faço tento sentir a presença da força de Deus, e com toda minha fé, sei que ele esteve presente em todos os bons momentos e naqueles, digamos, um pouco mais difíceis, porque se acreditei que ele estava ao meu lado, então nada seria impossível:

“Tudo posso naquele que me fortalece”.
(Filipenses 4,13)

Aos meus pais, Agnaldo e Elina, agradeço todo o amor que sempre me deram e a oportunidade de estudar.

Aos meus irmãos, Vera, José Augusto e Fátima, obrigada pelo carinho e incentivo.

Ao Osvaldo, meu marido querido, meu amor e minha gratidão por sua dedicação, compreensão e estímulo.

Aos meus filhos, Gabriel e Larissa, só tenho a agradecer por existirem, preencherem minha vida, e por aceitarem me dividir com a neurologia.

Aos meus queridos e grandes amigos de vida e profissão, Kito, Gut, Marinha, So, Cris, Paty e Claudinha, obrigada pelo companheirismo e incentivo.

As queridas Luzia e Orminda, que tantos prontuários subiram e desceram; Zeca, Martinha e Solange, pela boa vontade nas coletas de sangue. Marilza, querida professora de hematologia, que gentilmente cedeu o espaço para armazenar as amostras. Muito obrigada a todos.

Luizinho e Heleine, eu não sei como agradecê-los pela paciência, ajuda e carinho dentro e fora da UNIRIO.

Ao Dr. Romeu, Dr. Celso Hygino e Dr. Emerson Gaspareto, agradeço o apoio, gentilmente realizando estudo por neuroimagem de todos os pacientes.

A todos os professores e alunos do PPGNEURO, obrigada por tornarem o Mestrado e o Doutorado em Neurologia da UNIRIO uma realidade e sucesso.

Muchas gracias ao Professor Oscar Fernandez Fernandez e a Laura Levy, pela colaboração tornando possível a investigação do HLA.

Meu muito obrigado ao querido e admirável co-orientador Luiz Claudio Thuler, que entrou nesta jornada me ensinando, estimulando e apoiando.

Aos meus pacientes, agradeço muito a confiança que depositam em mim.

Enfim, a quem deu asas aos meus sonhos, acreditou em mim e me convidou para esta jornada, esteve sempre ao meu lado, me deu oportunidades, e junto comigo construiu cada parte desta tese e da minha carreira, serei eternamente grata a você, minha querida Professora Regina Maria Papais Alvarenga.

*“Diz-me e eu esquecerei.
Ensina-me e eu lembrar-me-ei.
Envolve-me e eu aprenderei”.*
(autor desconhecido)

RESUMO

Introdução: A Esclerose múltipla é uma enfermidade crônica e imunomediada, cuja etiologia, ainda desconhecida, é influenciada por fatores genéticos e ambientais. A doença é mais prevalente em adultos jovens, e sua taxa de progressão tem uma significativa variabilidade, podendo levar a incapacidade permanente. O curso inicial desta enfermidade segue dois modelos principais de evolução com distintas características demográficas e clínico-evolutivas: forma surto-remissão-EMSR, a mais comum e forma progressiva primária- EMPP, presente em 10 a 15% dos pacientes. **Objetivos:** O principal objetivo desta tese foi avaliar a influência de fatores demográficos, clínicos e genéticos na progressão e incapacidade dos pacientes com a forma EMPP. **Material e métodos:** Uma coorte composta por pacientes classificados como forma primariamente progressiva, de acordo com Lublin e Reingold (1996), foi acompanhada longitudinalmente desde 1999, no ambulatório de doenças desmielinizantes do Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro. Os pacientes incluídos foram submetidos à investigação complementar para exclusão de outras enfermidades. Todos preencheram pelo menos um de três critérios específicos para esclerose múltipla progressiva primária: Thompson, 2000; McDonald 2001 e McDonald revisados 2005. Os critérios diagnósticos aplicados foram comparados quanto ao preenchimento e concordância, as variáveis demográficas, clínico-evolutivas e genéticas foram investigadas e correlacionadas com a progressão (tempo em anos para alcançar graus 3,6 e 8 da escala do EDSS. Quatro tipos de estudos foram conduzidos: estudo observacional longitudinal ambispectivo para análise das características demográficas e clínico-evolutivas em 37 pacientes; estudo seccional de diagnóstico para avaliar confiabilidade dos critérios diagnósticos aplicados em 52 pacientes; estudo de caso-controle para investigar associação entre alelos do sistema HLA-II e a forma clínica estudada em 33 pacientes, e estudo de prognóstico para estimativa da progressão de incapacidade no tempo em 65 pacientes. Os dados foram analisados no programa estatístico SPSS 13.0. **Resultados:** As publicações no livro *Multiple sclerosis una mirada ibero-americana* e nos periódicos internacionais: *Journal of the Neurological Sciences* e *Journal of Neuroimmunology*, e o artigo submetido à revista *Multiple sclerosis* mostraram os seguintes resultados: concordância estatisticamente significativa entre os critérios específicos para EMPP aplicados na coorte estudada. Semelhança do perfil demográfico e clínico evolutivo da doença primariamente progressiva em nossa população e região com aquelas de outras populações de áreas de alta prevalência. A frequência estatisticamente significativa do haplótipo DR2 e alelos HLA DRB1*1501 e DQB1*0602 do sistema HLA-II nos pacientes estudados, e a maior e mais rápida progressão dos casos DRB1*1501 positivos comparado aos negativos. Uma diferença estatisticamente significativa na progressão e incapacidade dos pacientes afro-descendentes, que alcançaram EDSS 3, 6 e 8 mais rápido que os pacientes brancos. **Conclusões:** Critérios diagnósticos específicos para EMPP, que se mostraram aplicáveis e concordantes, forneceram confiabilidade diagnóstica à coorte avaliada. A semelhança entre os perfis demográfico e clínico-evolutivo dos pacientes estudados e das populações de áreas de maior prevalência da doença, sugere que fatores capazes de influenciar a sua ocorrência não necessariamente afetam sua evolução natural. A pior evolução observada nos pacientes DRB1*1501 positivos, da mesma forma que nos pacientes

Afro-descendentes sugere que características demográficas e genéticas podem influenciar na progressão da doença.

Palavras-chaves: Esclerose múltipla. Progressiva primária. Progressão. HLA. Alelo DRB1. Incapacidade. Afro-descendentes.

ABSTRACT

Introduction: Multiple sclerosis (MS) is a chronic immunomediated disease of unknown etiology; however, it is known to be affected by genetic and environmental factors. Prevalence is higher in young adults and its progression rate varies significantly, potentially leading to permanent disability. Its initial clinical course follows two principal models with distinct demographic and clinical course characteristics: relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS), the most common form, and primary progressive multiple sclerosis (PPMS), which is found in 10-15% of patients. **Objectives:** The principal objective was to evaluate the effect of demographic, clinical and genetic factors on disease progression and disability in PPMS patients. **Material and Methods:** A cohort of patients diagnosed with PPMS according to Lublin and Reingold (1996) has been followed-up longitudinally since 1999 in the demyelinating diseases outpatient clinic at the *Hospital da Lagoa*, Rio de Janeiro. Sixty-five patients were included in the study up to 2009 and submitted to supplementary investigation to exclude other diseases. All cases fulfilled at least one of three specific criteria for PPMS: Thompson, 2000; McDonald 2001; and McDonald revised, 2005. The diagnostic criteria were compared with respect to fulfillment and agreement. Demographic, clinical course and genetic variables were investigated and correlated with progression (time in years until reaching EDSS stages 3, 6 and 8). Four studies were conducted: an observational, longitudinal, ambispective study to analyze demographic and clinical course characteristics in 37 patients; a cross-sectional diagnostic study conducted in 52 patients to evaluate the reliability of the diagnostic criteria; a case-control study performed with 33 patients and 188 healthy controls to investigate the association between alleles of the HLA-II system and PPMS; and a prognostic study on progression to disability over time in 65 patients. Data were analyzed using the SPSS statistical software package, version 13.0. **Results:** The publications in the book: *Multiple sclerosis: una mirada ibero-americana* and in the international journals: *Journal of the Neurological Sciences* and *Journal of Neuroimmunology*, and the paper submitted to *Multiple Sclerosis* describe the following results: a statistically significant agreement between the specific PPMS criteria; similarity between the demographic and clinical course characteristics in this cohort and in other populations in high prevalence areas; the statistically significant frequency of the DR2 haplotype and the HLA DRB1*1501 and DQB1*0602 alleles of the HLA-II system in the patients studied; more severe and faster progression of DRB1*1501-positive cases compared to negative cases; and a statistically significant difference in progression and disability in patients of African descent, who reached EDSS 3, 6 and 8 faster than white patients. **Conclusion:** Specific diagnostic criteria for PPMS, which proved applicable and concordant, provided diagnostic reliability to the cohort evaluated. The similarity between the demographic and clinical course characteristics in this cohort and in populations in areas in which the disease is more prevalent suggests that factors capable of influencing its occurrence do not necessarily affect its natural progression. The more severe progression found in DRB1*1501-positive patients, and likewise in the patients of African descent, suggests that demographic and genetic characteristics may affect progression of the disease.

Key words: Multiple sclerosis. Primary progressive. Progression. HLA. DRB1 allele. Disability. Afro descent.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	Comparação entre as principais características das formas clínicas surto-remissão e progressiva primária	17
Quadro 2	Principais diagnósticos diferenciais com a forma progressiva primária da EM	26
Quadro 3	Crítérios diagnósticos específicos para EMPP (THOMPSON et al., 2000)	27
Quadro 4	Crítérios diagnósticos para forma progressiva primária da EMPP (MCDONALD et al., 2001)	28
Quadro 5	Crítérios diagnósticos revisados para forma progressiva primária da EMPP (POLMAN et al., 2005)	28
ARTIGO	A CONFIABILIDADE DE CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM UMA POPULAÇÃO ETNICAMENTE DIVERSA	
Figura 1	Comparação a respeito do preenchimento de todos os critérios para EMPP	43
Figura 2	Comparação entre os critérios para EM progressiva primária	45
CAPÍTULO	ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DA LAGOA - RIO DE JANEIRO - BRASIL	
Figura 1	Curvas de Progressão por KAPLAN MAYER - média de tempo (em anos) para alcançar EDSS 3, 6 e 8 para o total de 26 pacientes distribuídos no subgrupos EMPP e EMPP-R	55
Figura 2	Gráfico da freqüência de manifestações clínicas iniciais da doença nos 37 pacientes	57
Figura 3	Gráfico de freqüência de manifestações clínicas na última avaliação dos 37 pacientes	58
Figura 4	Gráfico da distribuição dos pacientes monossintomáticos e polissintomáticos por idade de início da doença (p=0.01)	59
Figura 5	RM de crânio e coluna vertebral (cervical) positivas de acordo com critérios de Thompson. A) Nove lesões hiperintensas em T2. B) Mínimo de duas lesões em níveis diferentes	60

ARTIGO	O ALELO DRB1*1501 CONFERE PROGRESSÃO MAIS RÁPIDA E PIOR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA? HLA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	
Figura 1	Pacientes DRB1*1501 positivos e negativos distribuídos de acordo com tempo para alcançar EDSS 6	68
ARTIGO	DIFERENÇAS NA PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM PACIENTES BRASILEIROS AFRO-DESCENDENTES VERSUS PACIENTES BRASILEIROS BRANCOS. PROGRESSÃO E INCAPACIDADE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	
Figura 1	Probabilidade cumulativa- Kaplan-Meier para alcançar EDSS 3,6 e 8	80

LISTA DE TABELAS

ARTIGO	A CONFIABILIDADE DE CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM UMA POPULAÇÃO ETNICAMENTE DIVERSA	
Tabela 1	Critérios diagnósticos e freqüência dos pacientes	42
Tabela 2	Concordância entre os três critérios analisada de acordo com índice de Kappa	44
Tabela 3	Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com EMPP provável de acordo com critérios de Thompson et al., que preencheram os critérios de McDonald et al., mas não preencheram os critérios de Polman et al.	45
CAPÍTULO	ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DA LAGOA - RIO DE JANEIRO - BRASIL	
Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos 26 pacientes para cada subgrupo, gênero e raça	54
Tabela 2	Comparação dos resultados da amostra de 26 pacientes do Hospital da Lagoa com resultados dos estudos em regiões de alta prevalência da EM	55
Tabela 3	Dados demográficos dos 37 pacientes com EM inicialmente progressiva	56
Tabela 4	Características evolutivas de todo o grupo analisadas por sexo e etnia	56
Tabela 5	Suporte laboratorial para classificação da EMPP (Thompson et al., 2000)	61
ARTIGO	O ALELO DRB1*1501 CONFERE PROGRESSÃO MAIS RÁPIDA E PIOR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA? HLA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	
Tabela 1	Comparação dos alelos HLA DRB1*1501/1503, DQA1*0102 e DQB1*0602 entre controles e pacientes EMPP de acordo com grupo étnico	67

ARTIGO	DIFERENÇAS NA PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM PACIENTES BRASILEIROS AFRO-DESCENDENTES VERSUS PACIENTES BRASILEIROS BRANCOS. PROGRESSÃO E INCAPACIDADE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	
Tabela 1	Características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com o grupo étnico	79
Tabela 2	Correlação entre o tempo até alcançar EDSS 3, 6 e 8 e as características demográficas e clínicas de acordo com o grupo étnico	81

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EM	Esclerose múltipla
EMSR	Esclerose múltipla surto-remissão
EMPS	Esclerose múltipla progressiva secundária
EMPP	Esclerose múltipla progressiva primária
EMPSU	Esclerose múltipla progressiva surto
SR	Surto-remissão
RM	Ressonância magnética
SBAN	Substância branca aparentemente normal
SCAN	Substância cinzenta aparentemente normal
LCR	Líquido cefalorraquidiano
MHC	Major Histocompatibility Complex (complexo maior de histocompatibilidade humana)
APOE	Apolipoproteína E
EDSS	Expanded Disability Status Scale (Escala expandida do estado de incapacidade)
SNC	Sistema nervoso central
LES	Lupus eritematoso sistêmico
SJ	Síndrome de Sjögren
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
PEV	Potencial evocado visual
PAS	Projeto Atlântico Sul
HL	Hospital da Lagoa
FS	Function System (sistema funcional)
BOC	Bandas oligoclonais
IgG	Imunoglobulina tipo G
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
2	OBJETIVOS	31
2.1	GERAL	31
2.2	ESPECÍFICOS	31
3	METODOLOGIA	32
3.1	DESENHO DOS ESTUDOS	32
3.2	SUJEITOS DA PESQUISA	32
3.3	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	32
3.4	INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR	33
3.5	INVESTIGAÇÃO GENÉTICA	33
3.6	DADOS COLETADOS	34
3.6.1	Variáveis demográficas	34
3.6.2	Variáveis clínicas	35
3.6.3	Variáveis genéticas	36
3.7	ANÁLISES ESTATÍSTICAS	36
3.8	CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	36
4	RESULTADOS	37
4.1	A CONFIABILIDADE DE CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM UMA POPULAÇÃO ETNICAMENTE DIVERSA	37
4.2	ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DA LAGOA - RIO DE JANEIRO/ BRASIL	52
4.3	O ALELO DRB1*1501 CONFERE PROGRESSÃO MAIS RÁPIDA E PIOR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA? HLA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	64
4.4	DIFERENÇAS NA PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM PACIENTES BRASILEIROS AFRO- DESCENDENTES VERSUS PACIENTES BRASILEIROS BRANCOS. PROGRESSÃO E INCAPACIDADE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA	75

5	CONSIDERAÇÕES	87
6	CONCLUSÕES	88
	REFERÊNCIAS	89
	APÊNDICE A - <i>Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients</i>	101
	APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	109
	APÊNDICE C - <i>The reliability of specific primary progressive MS criteria in an ethnically diverse population</i>	112
	APÊNDICE D - <i>Esclerose múltipla primariamente progressiva. Experiência Del Hospital de Lagoa - Rio de Janeiro - Brasil</i>	119
	APÊNDICE E - <i>Does the DRB1*1501 allele confer more severe and faster progression in primary progressive multiple sclerosis patients? HLA in primary progressive multiple sclerosis</i>	129
	APÊNDICE F - <i>Differences in the progression of primary progressive multiple sclerosis in brazilians of african descent versus white brazilian patients</i>	133
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO CEP/HUGG	159

1 INTRODUÇÃO

A Esclerose múltipla (EM) é uma enfermidade imunomediada de evolução crônica, cuja etiologia ainda é desconhecida, porém influenciada por fatores genéticos e ambientais. A doença tem grande prevalência em populações caucasianas do hemisfério norte, e afeta indivíduos numa faixa de idade produtiva (MARRIE, 2004). Esta enfermidade tem diferentes desfechos entre os indivíduos acometidos, com espectro clínico variando entre uma doença benigna (WEINSHENKER, 1995; LUBLIN, 2005) ou mesmo assintomática (HAKIKI et al., 2008; MILLER et al., 2008), até casos considerados malignos (PERINI et al., 2001). Na história natural da doença, a maioria dos pacientes apresenta incapacidade física no decorrer dos anos (NOSEWORTHY et al., 2000), caracterizada pela dificuldade de marcha, necessidade de apoio unilateral para caminhar ou restrição a cadeira de rodas (CONFAVREUX; VUKUSIC; ADELEINE, 2003).

O curso inicial da EM é marcado por dois modelos definidos de evolução, surto e remissão e/ou progressão (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2006). No fenótipo clínico inicial mais freqüente, forma surto/remissão (EMSR), os pacientes iniciam a doença com surtos recorrentes seguidos de remissão completa ou parcial. Ao longo do tempo, a progressão pode sobrepor aos surtos, e a doença se tornar secundariamente progressiva (EMPS) (WEINSHENKER et al., 1989a, 1989b). O segundo fenótipo clínico mais comum é a forma progressiva primária (EMPP), cuja progressão dos sintomas está presente desde o início, sem presença de surtos definidos e períodos de remissão (ANDERSSON et al., 1999); cerca de 5% ou menos dos pacientes (VASCONCELOS, 2003), apesar de uma evolução inicialmente progressiva apresentam no decorrer do tempo eventuais surtos (forma progressiva/surto). No entanto, a ocorrências de surtos sobrepostos a evolução progressiva, não modifica a história natural destas duas formas primariamente progressivas, que são consideradas similares do ponto de vista demográfico e clínico-evolutivo (ANDERSSON et al., 1999; COTTREEL et al., 1999; KREMENCHUTZKY et al., 1999; VASCONCELOS; MIRANDA-SANTOS; ALVARENGA, 2006).

Para atender as necessidades de padronização nas diversas pesquisas sobre a Esclerose múltipla, seus modelos de evolução foram internacionalmente definidos em 1996 por Lublin e Reingold, da seguinte forma:

Esclerose múltipla surto-remissão (EMSR): Doença com presença de surtos claramente definidos, com recuperação total ou com seqüela residual após recuperação; períodos entre surtos da doença caracterizados por ausência de progressão.

Esclerose múltipla progressiva primária (EMPP): Doença progressiva desde o início com ocasional platô e melhora mínima temporária aceita, sem ocorrência de surtos definidos.

Esclerose múltipla progressiva secundária (EMPS): Doença inicialmente com curso surto-remissão seguido de progressão com ou sem surtos ocasionais, recuperações mínimas, e platô.

Esclerose múltipla progressiva-surto (EMPSU): Doença progressiva desde o início, com claros surtos agudos, com ou sem recuperação total, períodos entre surtos caracterizados por contínua progressão.

Na literatura, por mais de 20 anos tem sido observado que a forma clínica progressiva primária se diferencia da forma surto-remissão, em vários aspectos, que estão expostos a seguir (Quadro 1):

Características	EMSR	EMPP
Frequencia	Mais comum (85 a 90%)	Mais rara (10 a 15%)
Idade de início	Mais jovem	Mais velha
Gênero	Predomínio de mulheres	Sem predomínio de gênero
Manifestações clínicas iniciais	Neurite óptica e alterações sensitivas	Mielopatia, seguida por ataxia cerebelar
Genética	Alelos HLA DR2	Alelos HLA DR2
Fisiopatologia	Maior inflamação e desmielinização	Maior perda axonal e degeneração de oligodendrócitos
Número de lesões e captação de contraste na RM de crânio	Moderado	Pequeno
Atrofia medular precoce	Discreta	Maior e freqüente
Bandas oligoclonais no LCR	Freqüente	Freqüente
Taxa de Progressão	Leve a moderada	Acentuada
Resposta ao tratamento	Sim	Não

Quadro 1: Comparação entre as principais características das formas clínicas surto-remissão e progressiva primária

Freqüência

A forma progressiva primária ocorre com menor freqüência que a EMSR, de um modo geral, em torno de 10 a 15% dos pacientes (LUBLIN; REINGOLD, 1996; MCDONNELL; HAWKINS, 1998; COTTRELL et al., 1999; CONFAYREUX et al., 2000; CASANOVA et al., 2002; TREMLETT; PATY; DEVONSHIRE, 2005), embora taxas menores tenham sido observadas principalmente após a publicação do consenso de 1996 (LUBLIN; REINGOLD, 1996; MCDONNELL; HAWKINS, 1998; ANDERSSON et al., 1999; CASANOVA et al. 2002).

Na pesquisa multicêntrica nacional (PAPAI-ALVARENGA et al., 2002), a freqüência da EMPP relatada foi de 10,4%. Dados regionais brasileiros mostraram taxas variáveis, 8% (ARRUDA et al., 2001), 13,5% (MOREIRA et al., 2000) e 10,9% (VASCONCELOS; MIRANDA-SANTOS; ALVARENGA, 2006) e 13,1% (ALVES-LEON et al., 2008).

Idade de início

A idade em que a doença se inicia é uma das diferenças marcantes entre os dois fenótipos clínicos da EM. A média de idade no início da doença EMPP é maior que na EMSR (CONFRAVEUX; AIRMAD; DEVIC, 1980; MINDERHOUD; VAN DER HOEVEN; PRANGE, 1988; OLERUP et al., 1989; WEINSHENKER et al., 1989a; TREMLETT, PATY, DEVONSHIRE, 2005), em geral 10 anos a mais (MILLER; LEARY, 2007).

Gênero

Embora na EMSR as mulheres sejam mais acometidas, na EMPP não se observa esta predominância, a razão mulher: homem é em torno de 1:1 (MINDERHOUD; VAN DER HOEVEN; PRANGE, 1988; WEINSHENKER et al., 1989a; MCDONNELL; HAWKINS, 1998; BASHIR; WHITAKER, 1999; STEVENSON

et al., 1999; CASANOVA et al., 2002; TREMLETT; PATY; DEVONSHIRE, 2005; VASCONCELOS et al., 2006).

Manifestações clínicas iniciais

Ao contrário da EMSR, na qual os sintomas sensitivos e visuais são manifestações clínicas iniciais mais comuns, na EMPP o comprometimento motor é mais freqüente (MCDONNELL; HAWKINS, 1998; ANDERSSON et al., 1999; COTTRELL et al., 1999; KREMENCHUTZKY et al., 1999; CASANOVA et al., 2002; VASCONCELOS, 2003; TREMLETT; PATY; DEVONSHIRE, 2005; VASCONCELOS et al., 2006), ocorrendo em até de 80% dos pacientes (LARSEN et al., 1985; VASCONCELOS; MIRANDA-SANTOS; ALVARENGA, 2006). Geralmente a fraqueza está relacionada à mielopatia e surge primeiro nos membros inferiores, evoluindo de forma gradual para tetraparesia. No decorrer da progressão, distúrbios sensitivos, alterações cerebelares, síndromes de tronco cerebral, perda visual, disfunção esfíncteriana e sexual, além do comprometimento cognitivo podem se desenvolver, demonstrando a evolução da doença no espaço e no tempo.

Alterações cognitivas foram inicialmente consideradas mais raras na EMPP devido a menor extensão de lesões na substância branca (THOMPSON et al., 1997). Posteriormente alterações na atenção, memória, processamento da informação, orientação espacial e fluência verbal (CAMP et al., 1999; DENNEY et al., 2004; DENNEY; SWOROWSKI; LYNCH, 2005) passaram a ser mencionadas na forma inicialmente progressiva da EM (FOONG et al., 2000; KRAUS et al., 2005; WACHOWIUS et al., 2005) com uma ampla variação na freqüência. Comi e colaboradores (1995) encontraram taxa de 7% enquanto Solari e colaboradores (2002) indicaram taxa de 50%. Na análise das funções cognitivas numa coorte brasileira de pacientes EMPP, foi indicada uma freqüência de 50% de alterações, sendo as mais freqüentes: memória recente (60%), fluência verbal (40%) e velocidade do processamento das informações (40%) (PAES et al., 2009).

Neuroimagem

Os pacientes com EMPP quando comparados aos pacientes com EMSR apresentam na ressonância magnética (RM) convencional menor número de lesões e menor captação de contraste (SILVER et al., 1997; FILIPPI et al., 1998). Nos pacientes com EMPP, alterações na substância branca cerebral aparentemente normal (SBAN) podem ser detectadas por novas técnicas de neuroimagem, demonstrando que as diferenças na inflamação entre as duas formas são mais quantitativas que qualitativas (MILLER; LEARY, 2007).

Nos estudos de RM com espectroscopia foram observados atrofia cerebral e redução nos níveis de N-acetil-aspartato em todo o cérebro de pacientes com EMPP (ROVARIS et al., 2005a). A avaliação da SBAN e da substância cinzenta aparentemente normal (SCAN) utilizando a transferência de magnetização também mostrou anormalidades (DEHMESHKI et al., 2003, RAMIO-TORRENTA et al., 2006). Da mesma forma o uso da RM com tensor de difusão foi capaz de detectar alterações na SBAN (SCHMIERER et al., 2004, ROVARIS et al., 2005b).

Na RM de coluna cervical e torácica, alterações medulares, como atrofia, são maiores e mais precoces na EMPP quando comparada a EMSR (LOSSEFF et al., 1996). Correlações entre atrofia e aumento da incapacidade foram observadas (INGLE et al., 2003). Bieniek e outros (2006) avaliaram o grau de atrofia na substância cinzenta cerebral e substância branca cerebral e medular. Além disso, mediram a taxa de transferência de magnetização nas SBAN e SCAN cerebrais de pacientes com EMPP e EMSR. Anormalidades foram observadas em ambas as formas, mas atrofia medular foi detectada somente nos pacientes com EMPP.

Tratamento

Nos últimos vinte anos ocorreram avanços na elucidação do processo imunopatogênico da doença, novas técnicas de neuroimagem foram desenvolvidas, e as novas drogas imunomoduladoras testadas mostraram alterar parcialmente a história natural da EMSR. Na forma inicialmente progressiva estes avanços não se mostraram tão evidentes. O tratamento com imunossupressores e imunomoduladores não se mostrou eficaz nesta forma clínica (COMI et al., 1995;

LEARY et al., 1999; WOLINSKY; NARAYANA, 2001; LEARY et al., 2003). Nenhum tratamento proposto foi capaz de modificar seu curso clínico (LEARY; THOMPSON, 2005).

Fisiopatogenia

As evidências sobre diferenças demográficas, clínico-evolutivas e radiológicas entre a EMPP e EMSR levantaram a suspeita quanto a mecanismos patogênicos distintos (MCDONNELL; HAWKINS, 1996), mas apesar dos relatos com relação a características imunológicas diferenciadas, nenhum modelo individualizado foi definido (HOHLFELD, 2004).

Achados anatomopatológicos e imunohistoquímicos indicaram que na EMPP ocorre uma maior degeneração primária dos oligodendrócitos (LUCCHINETTI et al., 2000), e um processo inflamatório não restrito às placas, mais difuso que na forma surto/remissão (KUTZELNIGG et al., 2005) justificando uma evolução mais grave. Apesar da observação na EMPP de menor grau de inflamação, maior alteração difusa com desmielinização e perda axonal, sugestivas de imunomediação por anticorpos (PENDER, 2004); não foram encontradas diferenças significantes quanto à concentração de anticorpos anti-glicoproteína da mielina do oligodendrocito no soro ou no líquido cefalorraquidiano (LCR) entre pacientes com EMPP e EMSR (ZADRO et al., 2007).

Genética

Apesar da influência do complexo principal de histocompatibilidade humana (MHC-“*Major Histocompatibility Complex*”) na patogênese da EM (COMPSTON et al., 1995; EBERS et al., 1996; COMPSTON, 1999), ainda não foram comprovadas diferenças genéticas entre os dois fenótipos clínicos iniciais da doença (MCDONNELL et al., 1999; GIORDONO; D’ALFONSO; MOMIGLIANO-RICHARDI, 2002; MCDONNELL; HAWKINS, 2002), ao contrário, foram relatadas associações similares entre EMPP e EMSR com o haplótipo DR2 e o alelo DRB1*1501 na região classe II do cromossoma 6 (MCDONNELL et al., 1999; GREER; PENDER, 2005;

BARCELLOS et al., 2006). Associações com alelos HLA DQA1*0301, DQB1*0302 (OLERUP et al., 1989; HILLERT et al., 1992), e com haplótipo DR4 (RUNMARKER et al., 1994; WEINSHENKER et al., 1998) também foram descritas na EMPP, porém não foram posteriormente reproduzidas. Embora tenha sido descrito que, em mulheres, a combinação entre o HLA classe II e o genótipo da apolipoproteína E (APOE) aumentou o risco para EMPP (COCCO et al., 2005), a influência genética da APOE na EM não foi comprovada. (EVANGELOU et al., 1999; RAMSARANSING; HEERSEMA; DE KEYSER, 2005; BURWICK et al., 2006).

Prognóstico

EM é uma doença com significativa variabilidade em sua taxa de progressão, o que torna a prevenção da incapacidade irreversível um ponto crítico nos tratamentos atualmente disponíveis. Anat Achiron em seu artigo de 2006 *“Measuring disability progression in multiple sclerosis”* chama atenção para o fato que a variação nas taxas de progressão entre diferentes indivíduos está intrinsecamente ligada à fisiopatologia da doença, em especial a intensidade do processo autoimune. Além disso, a progressão pode ser influenciada por variáveis paciente-relacionadas, como idade de início, gênero, manifestações neurológicas iniciais, etnia e alelos do sistema HLA.

A degeneração axonal é reconhecida como determinante da progressão e incapacidade irreversível em pacientes com EM. Segundo Bjartmar e Trapp (2001), a injúria axonal presente no início da doença se correlaciona com grau de inflamação, e permanece clinicamente silenciosa por muitos anos. A irreversibilidade do prejuízo neurológico ocorre quando a perda axonal é alcançada e mecanismos compensatórios são esgotados.

Estudos da história natural confirmaram que a taxa de progressão observada na EMPP, quando comparada com a forma surto-remissão, é mais acentuada (CONFAVREUX; AIRMAD; DEVIC 1980; MINDERHOUD; HOEVEN; PRANGE, 1988; RUNMARKER; ANDERSEN, 1993; CONFAVREUX et al., 2000).

Estudos iniciais comparativos entre EMPP e EMPS indicaram que a progressão é maior no primeiro subtipo. No entanto, utilizaram como cálculo da taxa de progressão a divisão do valor na escala expandida do estado de incapacidade

(EDSS-“*Expanded Disability Status Scale*”) pelo tempo total de doença. Por ser maior o tempo de evolução total na EMPS, o quociente desta divisão, ou seja, a taxa de progressão foi menor neste subtipo. Quando no cálculo desta taxa foi levado em consideração somente o período progressivo, foi observado que não havia diferença entre as duas formas; e em alguns estudos a progressão foi maior na EMPS (CONFAVREUX; AIRMAD; DEVIC 1980; MINDERHOUD; HOEVEN; PRANGE, 1988; RUNMARKER; ANDERSEN, 1993; CONFAVREUX et al.,2000).

Cottrell e outros (1999) avaliaram a influência na progressão da doença de fatores como sexo, idade de início, tipo e número de sistemas funcionais comprometidos inicialmente. Os pacientes com EMPP, quando comparados aos EMSR, alcançaram mais rapidamente o EDSS 6 e 8. O tempo médio para o EDSS 10 foi menor nos pacientes com três ou mais sistemas neurológicos afetados no início da doença. O gênero, a idade de início e o tipo de sistema afetado tiveram pouca influência no prognóstico. A progressão foi mais rápida na EMPS que na EMPP a partir do início da fase progressiva.

Em estudos canadenses sobre a história natural da forma progressiva primária (TREMLETT; PATY; DEVONSHIRE, 2005; KREMENCHUTZKY et al., 2006) a taxa de progressão foi similar entre EMPP e EMPS. O gênero, a idade ou o modo de apresentação inicial não foram observados como indicadores prognósticos, embora o tempo para alcançar EDSS 6 (apoio unilateral para caminhar) tenha sido determinante do tempo para EDSS 8 (uso de cadeira de rodas). Em um estudo multicêntrico com 122 pacientes EMPP, acompanhados clinicamente por cinco anos, a duração da doença, o EDSS de base e o volume cerebral influenciaram no desfecho (SASTRE-GARRIGA et al., 2005).

Segundo Kremenchutzky e outros (2006), a fase progressiva da doença é um processo degenerativo idade-dependente. Confavreux e Vukusic (2006) também consideram que, a idade na qual a fase de progressão se inicia e o tempo para alcançar a incapacidade são pré-definidos, e não sofrem influência de surtos ou do curso inicial da doença. De acordo com estes autores (CONFAVREUX; VUKUSIC, 2006; KREMENCHUTZKY et al.,2006) a fase progressiva, se iniciaria em torno da mesma época, por volta dos 40 anos, em ambas as formas clínicas, progressiva primária e SR com progressão secundária. Confavreux e Vukusic (2006) consideram que a doença SR seria a forma evolutiva na qual o tempo não foi ainda suficiente para se iniciar a progressão, a EMPS seria a doença SR “amadurecida ou adulta”, e

a doença progressiva primária é aquela na qual foi “amputada” a fase inicial de surtos e remissões. Outros autores (COMPSTON; COLES, 2008) têm opinião que a progressão da EM é devido à perda axonal iniciada e mantida pela resposta inflamatória em indivíduos susceptíveis a neurodegeneração.

Diagnóstico diferencial

O reconhecimento precoce de casos EMPP é dificultado pela ausência de surtos definidos e pela instalação de sintomas e sinais de forma lenta e progressiva. O diagnóstico diferencial é mais complexo, uma vez que inclui uma variedade de condições neurológicas com evolução lenta e progressiva (MILLER; LEARY, 2007), além de doenças sistêmicas que podem determinar manifestações no Sistema nervoso central (SNC) (Quadro 2).

A paraparesia progressiva, modelo de manifestação inicial mais comum na EMPP, impõe a investigação adicional de lesões compressivas (mielopatia espondilótica, malformações da transição crânio-cervical, tumores medulares (meningiomas e neurofibromas) e lesões medulares intrínsecas como angioma. Lesões inflamatórias da medula podem ser causadas por doenças como sarcoidose e colagenoses (lupus eritematoso sistêmico-LES, síndrome de Sjögren-SJ). Cerca de 20% dos pacientes com SJ tem envolvimento do SNC e podem erroneamente receber o diagnóstico de EM (ALEXANDER et al., 1981). Seze e outros (2001) aplicaram critérios diagnósticos para SJ em 60 pacientes com EMPP, e encontraram uma frequência de 16,6%, taxa considerada mais alta que na população geral (1 a 5%). No estudo de Alhomoud e outros (2009) sobre Síndrome de Sjögren primária com envolvimento do sistema nervoso central, foi observado que sintomas neurológicos precederam os sintomas clássicos de *Sicca* em 33% dos pacientes avaliados. Mielopatia ocorreu em 66% e neurite óptica em 75%, alterações na substância branca cerebral e medular foram observadas respectivamente em 50% e 58% dos pacientes. Os autores sugerem que a investigação de síndrome de Sjögren seja realizada sistematicamente nos pacientes com EMPP.

A mielopatia associada ao vírus-1 do linfoma de células-T humanas, o HTLV-1 (“*Human T cell lymphoma vírus-1*”), é comum em países de clima equatorial e tropical, como o Brasil, e deve ser sistematicamente afastada. Os pacientes

infectados pelo HTLV-1 apresentam distúrbios relativos ao primeiro neurônio motor, de evolução lenta e progressiva (paraparesia ou paraplegia com espasticidade dos membros inferiores), acompanhados de disfunção esfinteriana (incontinência urinária) e moderados distúrbios sensitivos, quadro clínico bem semelhante aquele observado na EMPP. A borreliose e sífilis são outras causas de mielopatia infecciosa, sendo a primeira pouco comum em nosso meio, e a segunda mais freqüente entre pessoas infectadas pelo vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA). Atenção deve ser dada ao fato que, a neurosífilis e a infecção pelo HTLV-1 podem cursar com aumento da síntese intratecal de IgG e presença de bandas oligoclonais no LCR, portanto, diante de pacientes com história epidemiológica para essas infecções, é pertinente a realização de testes específicos no soro e no LCR (PUCCIONI-SOHLER et al., 2007).

Doenças hereditárias e degenerativas como paraparesia espástica hereditária e ataxia progressiva com início numa idade jovem devem ser lembradas no diagnóstico diferencial, e questionado a ocorrência de casos semelhantes na família, como por exemplo, o acometimento de homens jovens, para excluir a adrenomieloneuropatia. A deficiência de vitamina B12 pode provocar degeneração subaguda combinada da medula de evolução progressiva, e também deve ser excluída (THOMPSON et al., 1997).

Doenças do neurônio motor como esclerose lateral primária e principalmente a esclerose lateral amiotrófica, em uma fase inicial, podem ocasionalmente levar a dificuldades no diagnóstico, na ausência de sinais do acometimento do segundo neurônio motor (THOMPSON et al., 1997). Da mesma forma, síndromes paraneoplásicas podem se manifestar como mielopatia antes mesmo da identificação do sítio primário de malignidade (MCDONNELL; HAWKINS, 2002).

Compressivas	Tumor medular Espondiloartrose cervical Malformação de Arnold Chiari
Inflamatórias	Sarcoidose Vasculite do SNC
Colagenoses	LES Síndrome de Sjögren
Infecciosas	HTLV-1 HIV Sífilis Esquistossomose Borreliose
Metabólicas	Deficiência de vitamina B12 Deficiência de vitamina E
Hereditárias	Paraplegia espástica hereditária Ataxia de Friedreich Leucodistrofias
Vasculares	Doença cerebrovascular Cadasil Malformação arterio-venosa
Degenerativas Paraneoplasia	Doença do neurônio motor Mielopatia

Quadro 2: Principais diagnósticos diferenciais com a forma progressiva primária da EM
Fonte: Adaptado de Miller e Leary (2007).

Critérios diagnósticos

Até duas décadas atrás os critérios diagnósticos para EM não contemplavam de modo satisfatório a forma EMPP (SCHUMAKER et al., 1965, POSER et al., 1983). As limitações dos critérios de Poser e outros (1983) foram realçadas em um estudo retrospectivo com 11 pacientes EMPP (MCDONNELL; HAWKINS, 1997), no qual 17% casos não puderam ser classificados.

Somente em 2000, Thompson e outros elaboraram critérios mais específicos para forma EMPP (Quadro 3) com três níveis de certeza diagnóstica: definida, provável e possível. Os pacientes deveriam ter uma evolução clínica inicial de pelo menos 12 meses de progressão livre de surtos e presença de anormalidade nos

exames complementares (RM, análise de LCR e Potencial evocado visual-PEV). Para que os pacientes pudessem receber a classificação de EMPP definida deveriam apresentar evidências nos exames complementares, especialmente no LCR (aumento do índice de IgG e/ ou bandas oligoclonais). Casos com forte suspeita clínica e com alguma alteração de neuroimagem e/ou laboratorial seriam considerados como prováveis, enquanto aqueles com evidências limitadas nos exames complementares receberiam a classificação de EMPP possível. Um ano após sua publicação, os critérios de Thompson e outros foram incluídos nos critérios gerais para EM (MCDONALD et al., 2001). Foi mantido a importância da identificação no LCR da síntese aumentada de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais, e acrescentado critérios de RM para comprovar evolução no tempo (Quadro 4).

Levando em consideração que 10 a 15% dos pacientes com EM podem ter LCR normal, e, portanto, pacientes com EMPP poderiam ser subdiagnosticados, novos critérios foram lançados em 2005 (POLMAN et al., 2005) (Quadro 5). Nestes últimos, alteração do LCR, apesar de importante, deixou de ser uma condição fundamental, e a imagem da RM de coluna vertebral passou a ser mais valorizada.

Categorias	Condições
EMPP definida	Progressão por um ano livre de surtos 1. LCR positivo ^a e RM positiva ^b 2. LCR positivo e RM duvidosa e PEV alterado
EMPP Provável	Progressão por um ano livre de surtos 1. LCR positivo ^a e RM duvidosa ^c 2. LCR positivo e PEV alterado ^d 3. RM positiva ^b
EMPP Possível	Progressão por um ano livre de surtos RM duvidosa ^c e PEV alterado ^d

Quadro 3: Critérios diagnósticos específicos para EMPP (THOMPSON et al., 2000)

^a aumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais; ^b mínimo de nove lesões cerebrais em T2 ou duas lesões medulares em níveis diferentes ou 4 a 8 lesões cerebrais em T2 associadas a uma lesão da medular; ^c menos que 4 lesões cerebrais em T2 ou sem associação com 1 lesão medular; ^d prolongamento da latência da onda P100 com preservação do formato.

Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico
Progressão neurológica insidiosa	<p>LCR positivo ^a e disseminação no espaço sugestiva de EM demonstrada por:</p> <p>1) Nove ou mais lesões cerebrais em T2</p> <p>ou</p> <p>2) 2 ou mais lesões na medula espinhal</p> <p>ou</p> <p>3) 4-8 lesões cerebrais mais 1 lesão na medula espinhal ou PEV ^b anormal associado a 4-8 lesões cerebrais, ou menos que 4 lesões cerebrais e 1 lesão medular</p> <p>e</p> <p>distribuição no tempo, demonstrada pela RM ^c</p> <p>ou</p> <p>progressão contínua por 1 ano</p>

Quadro 4: Critérios diagnósticos para forma progressiva primária da EMPP (MCDONALD et al., 2001)

^a aumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais (método de focalização isométrica); ^c De acordo com os critérios de RM para disseminação das lesões no tempo; ^b Prolongamento da amplitude da onda P100 com preservação do formato; ^c ocorrência de uma nova lesão em T2 ou uma lesão realçada pelo gadolínio 3 meses após a RM prévia.

Apresentação clínica	Dados adicionais para o diagnóstico
Progressão determinada retrospectivamente ou prospectivamente	<p>Pelo menos duas entre as três condições:</p> <p>1 - RM de crânio com 9 lesões em T2</p> <p>ou</p> <p>mínimo de 4 lesões em T2 e PEV alterado^a</p> <p>2 - RM de coluna vertebral com no mínimo 2 lesões focais em T2</p> <p>3-LCR com imunoprodução intratecal^b</p>

Quadro 5: Critérios diagnósticos revisados para forma progressiva primária da EMPP (POLMAN et al., 2005)

^a Prolongamento da amplitude da onda P100 com preservação do formato; ^b aumento do índice de IgG e/ou presença de bandas oligoclonais.

Embora a EM tenha sido descrita pela primeira vez por Jean Martin Charcot em 1868, até 1990 a comunidade científica acreditava ser a EM praticamente inexistente no Brasil e América Latina, tanto pela localização geográfica quanto pela miscigenação da população (VINKEN; BRUYN, 1970). Na primeira metade do século XX havia sido publicado somente o estudo de Austregésilo e Pernambuco (1939), no Rio de Janeiro, descrevendo 22 possíveis casos da doença, dois com

estudo anatomopatológico. Após estudos de séries publicados em Minas Gerais (LANA-PEIXOTO; LANA-PEIXOTO, 1992), Rio de Janeiro (PAPAI-ALVARENGA et al, 1995), São Paulo (OLIVEIRA et al., 1999) e Curitiba (ARRUDA et al., 2001) a pesquisa da EM no Brasil foi implementada com a criação do Projeto Atlântico Sul (PAPAI-ALVARENGA; ALVES-LEON; MIRANDA SANTOS, 2002), estudo multicêntrico nacional organizado pelo Grupo de Neuroimunologia da Academia Brasileira de Neurologia, e coordenado pelos neurologistas Regina Maria Papais Alvarenga (UNIRIO - Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro) e Charles Peter Tilbery (PUC - Santa Casa de Misericórdia, São Paulo). Entre as propostas do PAS estava a criação de centros de referência para acompanhamento a longo prazo dos pacientes com doenças desmielinizantes primárias do sistema nervoso central (SNC), o que efetivamente ocorreu em alguns estados, entre os quais o Rio de Janeiro.

Organizou-se a partir de então no Hospital da Lagoa, hospital terciário atualmente subordinado ao Ministério da Saúde, um setor especializado para diagnóstico, tratamento e pesquisa na EM. O intercâmbio com a UNIRIO propiciou o desenvolvimento e participação de alunos em projetos de pesquisa nas diferentes áreas clínicas e básicas de Neurociências. Acordos interinstitucionais nacionais e internacionais foram firmados ampliando os recursos para investigação da doença.

Dados do PAS (PAPAI-ALVARENGA; ALVES-LEON; MIRANDA SANTOS, 2002) após análise de 61 pacientes brasileiros com EMPP comparados a 501 pacientes EMSR indicaram ser a forma progressiva primária mais incapacitante tanto em brancos quanto em afro-brasileiros.

O reconhecimento da maior gravidade da EMPP e das dificuldades no seu diagnóstico e tratamento motivou a autora desta tese a iniciar, no Hospital da Lagoa, a partir de 1999, um atendimento padronizado a pacientes com a forma inicialmente progressiva, sob orientação da Prof^a. Regina Maria Papais Alvarenga.

A descrição de dados demográficos e clínicos dos 26 primeiros pacientes protocolados entre 1999 e 2002 foi tema da dissertação de mestrado “Esclerose múltipla forma inicialmente progressiva: estudo clínico e evolutivo de 26 casos da cidade do Rio de Janeiro”. Os resultados foram publicados na revista *Neuroepidemiology* em maio de 2006, “*Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients*” (APÊNDICE A).

A partir do delineamento clínico-evolutivo e crescimento da coorte, as seguintes questões relacionadas a progressão e incapacidade foram formuladas:

- Critérios diagnósticos específicos primariamente destinados a populações caucasianas seriam aplicáveis em brasileiros com EMPP? Qual seria a o grau de confiabilidade?

- Os alelos de histocompatibilidade que conferem susceptibilidade para EM nas populações caucasianas do hemisfério norte, e também em pacientes brasileiros com EMSR, estariam presentes em pacientes brasileiros com EMPP?

- Haveria diferenças na progressão e incapacidade relacionada a genética ou etnia?

A influência de fatores demográficos, clínicos e genéticos na progressão da esclerose múltipla forma inicialmente progressiva foi o tema central da pesquisa desenvolvida pela autora no curso de doutorado, cujos resultados serão apresentados nesta tese, sob a forma de capítulo de livro internacional, dois artigos originais publicados em periódicos internacionais indexados, e um terceiro artigo original submetido à revista *Multiple sclerosis*.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

Descrever e analisar a progressão da esclerose múltipla numa coorte de pacientes do Rio de Janeiro com a forma evolutiva inicialmente progressiva da doença.

2.2 ESPECÍFICOS

- Avaliar o grau de concordância dos critérios diagnósticos específicos para forma EMPP.
- Investigar a frequência dos alelos de histocompatibilidade DR2 em brancos e Afro-brasileiros.
- Estimar o tempo de progressão para alcançar índices de incapacidade.
- Investigar a influência de aspectos clínicos na progressão.
- Investigar a influência do HLA e da etnia na progressão.

3 METODOLOGIA

3.1 DESENHO DOS ESTUDOS

Estudo observacional longitudinal ambispectivo para análise das características demográficas e clínico-evolutivas de pacientes com EMPP.

Estudo seccional de diagnóstico para avaliar confiabilidade de critérios diagnósticos na coorte EMPP.

Estudo de caso-controle para investigar associação entre alelos do sistema HLA e a doença EMPP.

Estudo de prognóstico para estimativa da progressão de incapacidade no tempo.

3.2 SUJEITOS DA PESQUISA

A coorte de pacientes estudada foi composta por pacientes com esclerose múltipla progressiva primária ou progressiva surto de acordo com a definição de Lublin e Reingold, acompanhados entre 1999 e 2009 em um Centro de referência do Rio de Janeiro para doenças desmielinizantes (Hospital da Lagoa -HL).

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Tanto para grupo de pacientes com EMPP quanto para o grupo EMP-surto foi necessário a confirmação de um período mínimo de progressão inicial, livre se surtos, e que preencheram pelo menos um dos seguintes critérios diagnósticos: Thompson e outros (2000) (Quadro 3), McDonald e outros (2001) (Quadro 4) e McDonald revisados por Polman e outros (2005) (Quadro 5).

Na aplicação dos critérios os autores levaram em consideração os seguintes aspectos: tempo de progressão inicial mínima de 12 meses livre de surtos, número de lesões compatíveis com desmielinização presentes na ressonância magnética de crânio e coluna cervical, evidência de síntese intratecal de IgG (índice de IgG maior

que 0,7 e/ou presença de bandas oligoclonais) no estudo do LCR, e atraso na latência da onda P100 no potencial evocado visual.

3.4 INVESTIGAÇÃO COMPLEMENTAR

O protocolo de investigação complementar constou de ressonância magnética de crânio e coluna vertebral, análise do LCR, estudo dos potenciais evocados visuais (PEV), exame laboratoriais gerais.

3.5 INVESTIGAÇÃO GENÉTICA

Foi coletado sangue de 33 pacientes, de forma aleatória, que compareceram consecutivamente a consulta durante o ano de 2008. O volume coletado foi suficiente para dois tubos de 5 ml com EDTA. A coleta foi realizada por um profissional capacitado, técnico de laboratório ou técnico de enfermagem.

Os pacientes compareceram ao local da coleta, Hospital da Lagoa ou no Hospital Universitário Gaffrée e Guinle.

As amostras foram conservadas em freezer a 20° C negativos, no laboratório de Hematologia do Hospital Universitário Gaffrée Guinle - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), até o dia do envio para o Laboratório de Imunologia do Hospital Carlos Haya, em Málaga-Espanha.

A técnica de tipagem genômica HLA classe II (DRB1, DQB1, DQA1) consistiu das seguintes etapas:

1. Extração do ácido desoxirribonucléico (DNA) por método “salting-out”.
2. Quantificação do DNA com “picogreen (sondas de cianina) em fluorímetro” (material fluorescente que se liga ao ácido nucléico sem interferência com proteínas)
3. Amplificação mediante reação polimeraze em cadeia (PCR).
4. Desnaturação e Hibridização reversa com séries específicas de sondas de oligonucleotídeos (SSOP, do inglês “*series-specific oligonucleotide probes*”).
5. Leitura dos resultados pelo Software de interpretação LIRAS™.

Para tipagem molecular de alta resolução dos grupos de alelos DRB1 (DRB1*01 a DRB1*16) e DQB1 do antígeno leucocitário humano (HLA) foi utilizado o

INNO-LiPA HLA-DRB1 Plus (PCR/SSO, Inno-Lipa®, Innogenetics, Gent, Belgium), um ensaio de sondas em linha (LIPA), para uso *in vitro*. Na tipagem molecular de alta resolução dos grupos de alelos DQA1 e dos subtipos DRB1*15/16 foram utilizados os ensaios, para uso *in vitro*, UniTray e Dynal AllSetTM (DQA1 SSP UniTray® and Dynal AllSetTM SSP DRB1*15/16, Dynal Biotech Ltd, Bromborough, UK).

3.6 DADOS COLETADOS

Os dados demográficos, clínicos e evolutivos foram obtidos por análise de prontuário e no momento do primeiro atendimento e nas consultas de revisão durante todo o período do estudo. Os pacientes foram avaliados pela autora da pesquisa, a fim do exercício de diagnóstico diferencial, e análise dos exames utilizados como apoio ao diagnóstico. Para investigação dos alelos HLA foram coletadas amostras de sangue periférico.

3.6.1 Variáveis demográficas

- Idade no início da doença: corresponde a idade do paciente, calculada de acordo com a data de nascimento, na ocasião em que surgiram os primeiros sintomas relacionados à doença.
- Sexo: classificado como feminino e masculino de acordo com características biológicas.
- Grupos étnicos: brancos, indivíduos sem ancestrais africanos identificados em até três gerações anteriores, e afro-brasileiros, indivíduos com ancestrais africanos identificados em até três gerações anteriores.

3.6.2 Variáveis clínicas

Manifestações iniciais

- a) Tipo: classificada de acordo com os Sistemas funcionais de Kurtzke (1983), que incluem: FS Piramidal (alterações piramidais), FS Sensitivo (alterações da sensibilidade superficial e profunda) FS Cerebelar (alterações cerebelares), FS de Tronco cerebral (alterações de nervos cranianos e tronco encefálico), FS Visual (alterações do nervo e vias ópticas), FS esfíncteriano (alterações relativas aos esfíncteres vesical e retal) e FS Mental (alterações relativas a função cognitiva e mental).
- b) Número: quantificação dos FS afetados no início da doença.

Duração da doença

Mensurada em anos a partir do ano de início até o ano da última avaliação.

Manifestações clínicas ao final do estudo

- a) Tipo: classificada de acordo com os Sistemas funcionais (FS) de Kurtzke (1983), que incluem: FS Piramidal (alterações piramidais), FS Sensitivo (alterações da sensibilidade superficial e profunda) FS Cerebelar (alterações cerebelares), FS de Tronco cerebral (alterações de nervos cranianos e tronco encefálico), FS Visual (alterações do nervo e vias ópticas), FS esfíncteriano (alterações relativas aos esfíncteres vesical e retal) e FS Mental (alterações relativas a função cognitiva e mental).
- b) Número: quantificação dos FS afetados na data da última avaliação.

Progressão da incapacidade

Quantificada pelo tempo em anos desde a época do início da doença até a época em que paciente alcançou os escores 3,6, 8 e 10 da “Expanded Disability Status Scale” (EDSS). Esses valores foram escolhidos por marcarem respectivamente o início da incapacidade moderada (EDSS 3), a assistência unilateral constante ou

intermitente para deambular (EDSS 6), restrição a cadeiras de rodas ou ao leito durante a maior parte do dia (EDSS 8) e morte devido à Esclerose múltipla (EDSS 10).

3.6.3 Variáveis genéticas

Freqüência dos alelos HLA reconhecidamente associados à susceptibilidade para EM: DRB1, DQA1 e DQB1 e o haplótipo DR2.

3.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

A análise estatística de cada trabalho desta tese está inserida nos artigos.

3.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto para realização deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, e recebeu aprovação, MEMO CEP Nº 48/2007 (ANEXO A). Os pacientes foram devidamente informados e esclarecidos quanto aos fins de utilização de suas amostras biológicas (sangue) e de seus dados clínicos, através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE B).

4 RESULTADOS

4.1 A CONFIABILIDADE DE CRITÉRIOS ESPECÍFICOS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM UMA POPULAÇÃO ETNICAMENTE DIVERSA

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos, Claudia Maria Miranda Santos, Marcos Papais Alvarenga, Solange M.G. Camargo, Regina Maria Papais Alvarenga

Journal of the Neurological Sciences 270 (2008) 159-164

(Versão em inglês - APÊNDICE C)

Resumo

Três diferentes critérios diagnósticos para EM progressiva primária foram recentemente propostos para populações caucasianas das regiões do oeste europeu. Objetivo: O objetivo do estudo foi aplicar estes critérios numa série de pacientes brasileiros de origem étnica diversificada para avaliar a reprodutibilidade e confiabilidade. Métodos: foram incluídos 52 pacientes classificados com forma da doença que é progressiva desde o início e acompanhados entre 2000 e 2006. Critérios de Thompson, McDonald e Polman foram aplicados com bases em dados clínicos e de exames complementares. Resultados: 72% preencheram todos os critérios com moderada concordância ($p < 0.001$). Dez pacientes preencheram no mínimo um critério e quatro não preencheram qualquer um dos três critérios. Uma forte concordância foi observada entre os critérios de Thompson e McDonald ($p < 0.001$), concordância moderada entre os critérios de Thompson e Polman ($p < 0.001$) e fraca concordância entre os critérios de McDonald e Polman ($p = 0.042$). Conclusão: A principal diferença entre estes critérios é a mudança no papel do LCR, que anteriormente era um pré-requisito para o diagnóstico. Critérios rígidos como os de Thompson, com maior especificidade, devem ser usados em protocolos clínicos, enquanto critérios mais flexíveis como os de Polman facilitam o diagnóstico da EMPP na prática neurológica, particularmente nos estágios iniciais da doença, devido a sua sensibilidade potencialmente alta.

Palavras-chaves: Confiabilidade; Progressiva primária; Esclerose múltipla; Critérios diagnósticos.

1. Introdução

A esclerose múltipla (EM) que é primariamente progressiva desde o início é o segundo mais freqüente fenótipo da doença em pacientes caucasianos do hemisfério norte [1], e de acordo com Lublin e Reingold [2] pode ter dois subtipos: esclerose múltipla progressiva primária (EMPP), observada in 7-15% dos casos, os pacientes experimentam uma gradual progressão da incapacidade desde o início da doença sem ocorrência de surtos, e esclerose múltipla progressiva-surto (EMP-SU), que ocorre em menos de 5% dos casos, e na qual o curso progressivo é posteriormente é acompanhado por um ou mais surtos [3-5].

O perfil demográfico e clínico da EMPP é bem definido: a proporção homem/mulher é similar; os pacientes têm idade mais velha no início da doença; a maioria dos pacientes desenvolve déficit motor relacionado ao comprometimento medular; com alta taxa de progressão [3-13]. Além disso, na EMPP, existem poucas lesões na ressonância magnética (RM) de crânio e com menor captação de contraste comparada a esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) [14-16], forma clínica mais comum, que está presente em 80% dos pacientes [2].

Nos estudos neuropatológicos mais recentes, observações da presença de degeneração primária de oligodendrócitos nas lesões de pacientes com EMPP [17] poderiam explicar a inexorável progressão da doença nestes pacientes e a falta de resposta terapêutica [18].

Historicamente, o primeiro relato deste modelo de evolução foi descrito em 1868, quando Charcot [19] reconheceu que pacientes com "*sclerosis in plaques*", a doença poderia ter um curso clínico progressivo desde o início. A distinção entre progressão primária e secundária foi estabelecida por McAlpine et al. em 1955 [20]. Mais tarde, Schumacher em 1965 [21] e Poser et al. em 1983 [22] enfatizaram o insidioso ou progressivo acúmulo sintomas e sinais neurológicos e definiram seis meses como critério de tempo mínimo para definição de progressão primária. Poser et al. [22] também sugeriram a ausência de remissões e exacerbações, manifestações indicando lesão única e nenhuma evidência paraclínica de lesões em outros pontos do sistema nervoso central (SNC) como requerimentos para o diagnóstico.

Critérios diagnósticos mais específicos para forma progressiva primária da doença foram originalmente propostos por investigadores europeus em 2000 [23].

Três categorias foram definidas, baseadas no requerimento de um período mínimo de progressão de 12 meses, exclusão rigorosa de outras condições, presença de líquido cefalorraquiano (LCR), assim como alterações na imagem da RM e anormalidades no potencial evocado visual (PEV). Em 2001, estes critérios foram adotados por um comitê internacional liderado por McDonald [24], que também incluiu o requerimento de ressonância magnética seriadas para confirmar a distribuição de lesões no tempo. Os critérios para EM [24] foram revisados e simplificados por Polman et al. [25] in 2005. O LCR anormal deixou de ser uma condição obrigatória, passando a ter valor igual à RM [25].

Esta série de critérios estabelecidos para definir a forma progressiva primária da EM [23-25] foram propostos para populações caucasianas adultas de origens étnicas do oeste da Europa. Em vista da ausência de publicações sobre a utilização destes critérios em populações etnicamente diversas, o objetivo deste estudo foi aplicá-los em uma série de pacientes brasileiros com forma progressiva da doença que residem em uma região tropical, onde a prevalência da EM é baixa.

2. Pacientes e métodos

2.1. Seleção de pacientes

Uma amostra de conveniência com 52 pacientes selecionados entre 600 casos de doença desmielinizante do SNC recebem atendimento em um centro de referência para esclerose múltipla no Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil. A coorte foi acompanhada de 1995 até 2006. Dados clínicos e demográficos foram obtidos dos prontuários médicos e do database SIAPEM [26]. Vinte e seis casos foram descritos em um estudo prévio [5], e casos adicionais foram identificados e também acompanhados por um dos autores (CCVF). Nesta amostra foram incluídos pacientes classificados como forma progressiva primária da [2] com um mínimo de 12 meses de progressão sem surtos ou remissões, e que foram submetidos à avaliação laboratorial definida nos critérios diagnósticos para EMPP [23-25].

A amostra do estudo consistiu de 52 brasileiros nativos (30 mulheres e 22 homens), com média de duração da doença de igual a 10,5 anos (média de idade no início: 37 anos). Com relação às características étnicas desta amostra, 35 eram caucasianos (25 mulheres e 10 homens cuja ancestralidade européia foi identificada

até a terceira geração), e 17 eram não-caucasianos (cinco mulheres e 12 homens cuja descendência africana foi identificada até três gerações).

2.2. Investigação diagnóstica

Todos os pacientes foram avaliados seguindo um protocolo padrão para excluir desordens familiares e outras doenças de início insidioso e curso progressivo. Este protocolo incluiu testes hematológicos, análise bioquímicas, nível sérico de vitamina B12, testes imunológicos para investigação das doenças do colágeno, pesquisa de anticorpos antifosfolipídios, e testes sorológicos para sífilis, HIV e HTLV I e II. Testes suplementares (potencial evocado visual, análise do LCR incluindo índice de IgG e bandas oligoclonais (BOC), e RM de crânio e coluna vertebral), que serviram como suporte diagnóstico aos três critérios em questão, foram meticulosamente analisados e, quando necessário, repetidos com o objetivo de confirmar os resultados. Os exames de RM foram realizados em aparelho de 1.5-Tesla (Avanto, Siemens, Germany) com software Eastman-Kodak. O estudo por RM convencional incluiu imagens axial nas fases densidade próton pesada e T2-pesado. A análise padrão do LCR foi realizada no laboratório Neurolife, e incluiu dosagem do índice de imunoglobulina humana tipo G (IgG) e pesquisa de bandas oligoclonais (BOC) usando a técnica de focalização isoeletrica. A imagem da RM foi classificada de acordo com orientações descritas nos três critérios [23-25] em: positiva quando RM de crânio detectou no mínimo nove lesões em T2 ou quando a RM da coluna vertebral identificou duas lesões em níveis diferentes. Nos casos em que os requerimentos acima descritos não estavam presentes, a ocorrência de 4 a 8 lesões cerebrais associadas a uma lesão da medula espinhal foi suficiente para o exame de imagem também ser considerado positivo. RM de crânio ou coluna vertebral com padrões diferentes daqueles previamente descritos foi considerada como duvidosa (diagnóstico de EM não confirmada). Resultados do LCR mostrando presença de BOC ou índice de IgG acima de 0,7 foram considerados anormais.

O PEV foi classificado como anormal se a latência da onda P100 estava prolongada.

2.3. Classificação de acordo com os critérios

Os critérios diagnósticos aplicados foram de Thompson et al. [23], McDonald et al. [24] e Polman et al. [25].

De acordo com os dados clínicos e laboratoriais, os pacientes foram classificados nas categorias definida, provável ou possível da EMPP segundo os critérios estabelecidos por Thompson et al. [23]; e como EMPP ou não EMPP de acordo com os critérios estabelecidos por McDonald et al. [24] e Polman et al. [25].

2.4. Ética

Segundo as regras da boa prática clínica, e de acordo com regulamentos e padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinki, o consentimento informado e esclarecido foi concedido por todos os pacientes, permitindo o uso dos dados demográficos, história médica, incluindo detalhes antigos e atuais do curso da doença e resultados dos exames complementares.

2.5. Análise estatística

Os pacientes considerados como EMPP definida de acordo com os critérios estabelecidos por Thompson et al. [23] e os pacientes que preencheram os critérios estabelecidos por McDonald et al. [24] e Polman et al. [25] foram classificados como “sim”. Os pacientes considerados como casos prováveis de EMPP Segundo critérios de Thompson et al. [23] e aqueles que não preencheram os outros dois critérios foram classificados como “não”.

A taxa de concordância entre os três critérios foi calculada usando o teste estatístico Kappa, e interpretada de acordo com os índices como: 0.00 a 0.20-pobre concordância; 0.21 a 0.40-fracas concordância; 0.41 a 0.60-moderada concordância; 0.61a 0.80-forte concordância e 0.81 a 1-quase total concordância. O valor de $p < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo.

3. Resultados

Na Tabela 1 estão descritos os critérios estabelecidos por Thompson et al. [23], McDonald et al. [24] e Polman et al. [25], respectivamente, e a distribuição da frequência dos pacientes por cada categoria e requerimento. Os critérios mais

freqüentemente preenchidos pelos pacientes foram aqueles de Polman et al. [25] (88.4%) seguidos pelos de McDonald et al. [24] (80.7%) e por último de Thompson et al. [23] (73%). Entre os 52 pacientes, 72% (38/52) preencheram todos os três critérios, com uma concordância moderada (Kappa=0.54; 95% intervalo de confiança [95% CI]: 0.389–0.703; $p < 0.001$). Dez pacientes (19%) preencheram no mínimo um dos critérios (três para McDonald et al. [24] e sete para Polman et al. [25]) e quatro (7.7%) não preencheram qualquer critério (Figura 1).

Tabela 1. Critérios diagnósticos e freqüência dos pacientes

Suporte laboratorial: LCR, RM de crânio ou medula, PEV	Freqüência N=52 (100%)
Critérios de Thompson et al. (2000)	72%
EMPP definida	(38/52 pacientes)
Progressão por um ano livre de surtos	
2. LCR positivo e RM positiva	38/52 (72%)
3. LCR positivo e RM duvidosa e PEV alterado.	0
EMPP Provável	(14/52 pacientes)
Progressão por um ano livre de surtos	
1. LCR positivo e RM duvidosa	2 (4%)
2. LCR positivo e PEV alterado	0
3. RM positiva	12 (24%)
EMPP Possível	(0/52 pacientes)
Progressão por um ano livre de surtos	
1. RM duvidosa	0
2. PEV alterado	0
Critérios de Mcdonald et al. (2001)	80,7%
Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM	35 (68%)
1-LCR positivo e RM de crânio com evidência de 9 ou mais lesões em T2 (35/52)	
2-LCR positivo e RM de coluna com evidência de 2 ou mais lesões medulares (2/52)	2 (4%)
3-LCR positivo e RM com evidência de 4 a 8 lesões cerebrais e 1 lesão medular (2/52)	2 (4%)
4-LCR positivo e PEV alterado com 4 a 8 lesões na RM de crânio (0/52)	0
5-LCR positivo e PEV alterado com menos de 4 lesões cerebrais e 1 lesão medular (2/52)	
E	2 (3,8%)
Distribuição no tempo pela RM ou progressão contínua por 1 ano (52/52)	52 (100%)

Suporte laboratorial: LCR, RM de crânio ou medula, PEV	Frequência N=52 (100%)
Critérios de Polman et al. (2005)	88,4%
Progressão determinada retrospectivamente ou prospectivamente	
1-RM de crânio positiva (9 lesões me T2) e LCR positivo (36/52)	36 (69%)
OU	
2- RM de crânio positiva (no mínimo 4 lesões em T2 com PEV alterado) e LCR positivo (0/52)	0
OU	
3-RM de coluna positiva (2 lesões focais em T2) e LCR positivo (2/52)	2 (3,8%)
OU	
4-RM de crânio positiva (9 lesões me T2 ou no mínimo 4 lesões em T2 com PEV alterado) e RM de coluna positiva (2 lesões focais em T2) (8/52)	8 (15%)

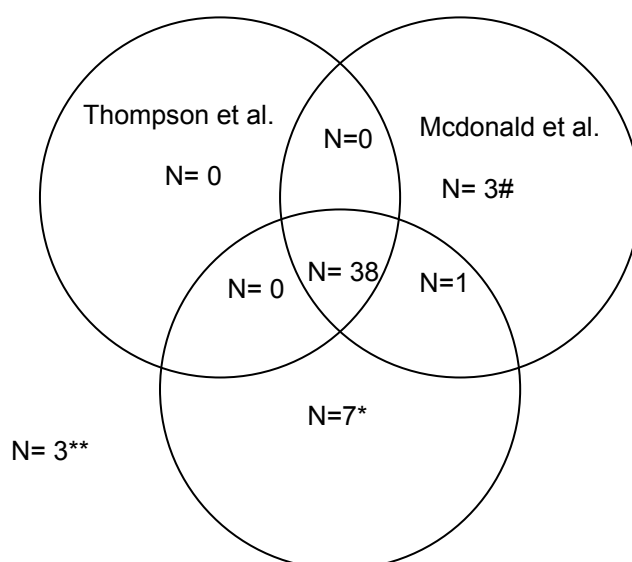


Figura 1. Comparação a respeito do preenchimento de todos os critérios para EMPP

*Sete pacientes não preencheram os critérios estabelecidos por Thompson et al. e McDonald et al., mas preencheram os critérios estabelecidos por Polman et al. porque, apesar do LCR negativo, as ressonâncias magnéticas de crânio e coluna vertebral eram positivas. # Três pacientes não preencheram os critérios de Thompson et al, mas preencheram os critérios de McDonald et al. porque, apesar do LCR negativo, a distribuição no tempo foi demonstrada. **Falharam em preencher qualquer dos três critérios: 1 pacientes somente com RM de crânio positiva e PEV alterado; 1 paciente com RM de coluna vertebral positiva e PEV alterado, 1 paciente com LCR alterado e RM duvidosa.

A análise concordância entre os três critérios está demonstrada na tabela 2. Forte concordância foi observada entre os critérios de Thompson et al. [23] e de McDonald et al. [24] (Kappa=0.78; 95% CI: 0.52–1.0; p<0.001), enquanto a concordância foi moderada entre os critérios de Thompson et al. [23] e de Polman et

al. [25] (Kappa=0.52; 95% CI: 0.28–0.76; $p < 0.001$) e fraca entre os critérios de McDonald et al. [24] e de Polman et al. [25] (Kappa=0.27; 95% CI: 0.01–0.53; $p = 0.042$).

Na tabela 3 estão expostas as características clínicas e laboratoriais dos três pacientes com EMPP provável, que preencheram somente os critérios de McDonald [24]. Dos 14 pacientes que não puderam ser definidos como EMPP de acordo com os critérios de Thompson et al. [23] (Fig. 2), isto é, considerados prováveis EMPP, sete foram classificados de acordo com os critérios de Polman et al. [25] e três de acordo com os critérios de McDonald et al. [24]. Quatro pacientes com uma média de duração da doença igual a 19,5 anos na preencheram, qualquer dos três critérios.

Com relação aos exames complementares utilizados na aplicação dos critérios, a RM de crânio foi realizada em todos os pacientes, com resultado anormal em 90% (47/52). A RM da coluna vertebral foi anormal em 97% (33/34), LCR em 85% (40/47) e PEV em 87.5% (21/24).

Tabela 2. Concordância entre os três critérios analisada de acordo com índice de Kappa

Critérios	Índice de Kappa para Concordância	Intervalo de confiança de 95%	P
Thompson et al. e McDonald et al.	0,78	0,52-1,0	0,001
Thompson et al. e Polman et al.	0,52	0,28-0,76	< 0,001
McDonald et al. e Polman et al.	0,27	0,01-0,53	0,042
Thompson et al, McDonald et al. e Polman et al.	0,54	0,39-0,70	< 0,001

Tabela 3. Características clínicas e laboratoriais dos pacientes com EMPP provável de acordo com critérios de Thompson et al., que preencheram os critérios de McDonald et al., mas não preencheram os critérios de Polman et al.

	Thompson (2000) EMPP provável	McDonald (2001) EMPP	Polman (2005) EMPP	
	Categoria RM	PEV LCR	Critério laboratorial	
Caso 1	(1)	Duvidosa NR +	(3) LCR positivo e 2ª RM crânio com 4-8 lesões e 1 lesão medular	Não (*)
Caso 2	(1)	Duvidosa NR +	(3) LCR positivo e 2ª RM crânio com 4-8 lesões e 1 lesão medular	Não (*)
Caso 3	(2)	Normal + +	(5) LCR positivo e PEV anormal, na RM crânio menos que 4 lesões mais 1 lesão medular	Não (**)

Thompson: RM duvidosa: <4 lesões; LCR (+) = bandas oligoclonais de IgG positivas;

Categoria: (1) LCR + e RM duvidosa; (2) LCR + e PEV + (PEV prolongado).

Polman: (*) LCR e RM positivos, PEV normal; somente uma lesão medular; (**) LCR + e PEV alterado, mas somente uma lesão medular.

Caso	Thompson	McDonald	Polman
1	Provável	Negativo	Positivo
2	Provável	Negativo	Negativo
3	Provável	Negativo	Negativo
4	Provável	Negativo	Negativo
5	Provável	Positivo	Negativo
6	Provável	Positivo	Negativo
7	Provável	Negativo	Negativo
8	Provável	Negativo	Negativo
9	Provável	Negativo	Negativo
10	Provável	Positivo	Negativo
11	Provável	Negativo	Positivo
12	Provável	Negativo	Positivo
13	Provável	Negativo	Positivo
14	Provável	Negativo	Positivo
	Provável	Negativo	Positivo
	Provável	Negativo	Positivo
	Provável	Negativo	Positivo
	Provável	Negativo	Positivo

Provável
Positivo
Negativo

Figura 2. Comparação entre os critérios para EM progressiva primária

4. Discussão

EM é considerada rara nas regiões tropicais e nas populações negras. A população brasileira é o resultado da combinação de nativos indígenas, europeus e negros africanos [27]. No primeiro estudo realizado sobre a EM na população brasileira (O Projeto Atlântico Sul), 30% dos pacientes eram brasileiros de descendência africana e 10% tinham EM progressiva [28].

Um estudo prévio mostrou que a história natural da EMPP nos pacientes brasileiros é muito similar àquela observada em pacientes caucasianos que vivem em áreas de alta prevalência, sugerindo a partir do momento que a doença se inicia, fatores que afetam sua frequência não interferem no seu curso clínico, desfecho ou progressão [5].

A taxa de 78% de pacientes (38/52) preenchendo todos os três critérios para EMP indicou que critérios internacionais são aplicáveis na população brasileira, com características genéticas, raciais e ambientais diferentes daquelas de populações da Europa ocidental.

Estes dados apontam para uma boa reprodutibilidade, e conseqüentemente boa confiabilidade. Entretanto, é questionável se o uso de qualquer um dos três critérios conferiria a mesma confiabilidade diagnóstica. Um estudo prospectivo poderia esclarecer esta questão.

A forte concordância entre os critérios de Thompson et al.[23] e aqueles de McDonald et al. [24] era esperada, visto que o segundo foi derivado do primeiro. Três pacientes que não foram classificados como EMPP definida [23] preencheram os critérios de McDonald [24]. Dois pacientes tinham LCR com alterações, RM de crânio duvidosa no início da doença, e a distribuição no tempo foi confirmada por novos exames de imagem realizados durante a evolução; o terceiro paciente tinha PEV alterado mostrando distribuição da doença no espaço (Tabela 3).

Os critérios estabelecidos por Thompson et al. [23] são exigentes, e o LCR anormal é um pré-requisito para que o paciente seja classificado como EMPP definida. Apesar dos avanços no campo da RM que têm contribuído para diagnóstico mais precoce da EM, outras condições podem mimetizar a progressão insidiosa da EMPP e apresentar perfil radiológico semelhante. A presença de resposta imune com produção de IgG intratecal reflete a ocorrência de um processo autoimune adjacente, que é uma característica típica da EM e auxilia a excluir causas como

doenças compressivas, metabólicas e degenerativas. O LCR pode até mesmo ajudar em casos nos quais o número de lesões é insuficiente, nas apresentações clínicas atípicas e na ausência de especificidade, como nos casos de pacientes mais velhos [29].

Um LCR anormal é também pré-requisito para o ser classificado como EMPP de acordo com critérios definidos por McDonald et al. [24], mas não é exigência maior pelos critérios de Polman et al. [25], que se basearam no estudo “*PROMiSe*” [30], no qual, 20.2% de 938 pacientes EMPP não tiveram LCR anormal apesar dos achados da RM e PEV compatíveis com a doença.

O LCR foi positivo em 85% dos 47 pacientes brasileiros com EMPP. Taxas estas similares àquelas encontradas em outras séries (Dujmovic et al. 96.7% [31] e Khan et al. 75.4% [32]).

Outra modificação sugerida por Polman et al. [25] foi a maior atenção dada a RM de coluna vertebral. No presente estudo, 10 entre 46 pacientes (21.7%), que preencheram os critérios definidos por Polman et al. [25], apresentaram na RM no mínimo duas lesões medulares, e estes achados serviram como confirmação complementar ao diagnóstico.

Os critérios radiológicos adotados no diagnóstico da EMPP [23–25] requerem no mínimo nove lesões em T2. Estes pacientes são geralmente mais velhos e anormalidades devido à microangiopatia são mais comuns após os 50 anos de idade. Um estudo conduzido no Canadá [33] mostrou que a sensibilidade de dois critérios radiológicos para EM (Paty [34] e Fazekas [35]) são similares para os dois principais subtipos da doença (EMSR e EMPP). A RM de crânio foi positiva em 90% dos pacientes brasileiros EMPP. Numa série EMPP acompanhada em Belgrado, antiga Jugoslávia [31], RM de crânio foi positiva em 74.6% dos pacientes.

O papel do PEV permaneceu o mesmo nos três critérios, isto é, é usado como suporte ao diagnóstico quando 4–8 lesões cerebrais são detectadas na RM ou quando as anormalidades da RM são inconclusivas; porém, o PEV não pode ser usado como substituto da avaliação radiológica. Anormalidades no PEV foram achadas em 84% dos 25 pacientes do presente estudo, em concordância com os resultados da série descrita por Dujmovic et al. (82.5%) [31].

Uma das limitações deste estudo foi o tamanho da amostra. O Brasil é considerado uma área de baixa prevalência para EM e a forma progressiva primária ocorre em 10–15% dos pacientes. Outra limitação foi a impossibilidade de realizar

todos os exames complementares em alguns pacientes. Entre os três pacientes que não preencheram qualquer dos três critérios diagnósticos, apesar do curso clínico típico da doença e achados anormais de neuroimagem, dois não foram submetidos à avaliação completa do LCR e o outro não pode realizar o exame de PEV. Se estes pacientes de fato preenchessem os critérios, a taxa de concordância entre os critérios de McDonald et al. [24] e Polman et al. [25] poderia ser maior.

A proporção razoavelmente alta de preenchimento dos três critérios [23–25] no presente estudo indica uma confiabilidade diagnóstica relativamente boa, ratificando o diagnóstico dos pacientes inicialmente definidos como forma progressiva primária da EM baseado nas definições estabelecidas no consenso de 1996 e pela exclusão de outras etiologias.

Critérios mais rígidos tais como de Thompson et al. [23], que têm uma especificidade mais alta (poucos casos falso-positivos) poderiam ser usados nos protocolos de pesquisas clínicas, enquanto critérios mais flexíveis, os de Polman et al. [25] facilitariam o diagnóstico da EMPP na neurológica, particularmente nos estágios iniciais da doença, pois têm potencialmente maior sensibilidade.

Agradecimentos

Nós agradecemos em particular ao Professor Luiz Claudio Thuler por sua importante contribuição neste trabalho com sua opinião e revisão do manuscrito.

Referencias

- [1] Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23(1):17-38.
- [2] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Apr; 46(4):907-11.
- [3] Anderson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999; 56(9):1138-94.
- [4] Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122: 1941-9.
- [5] Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006;26:233-9.
- [6] Larsen JP, Kvaale G, Riise T, et al. Multiple sclerosis-more than one disease? *Acta Neurol Scand* 1985; 72:145-50.
- [7] Minderhoud JM, Van der Hoeven JH, Prange AJ. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988; 78:10-5.
- [8] Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86; 1989. p. 7113-7.
- [9] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112(Pt 1):133-46.
- [10] McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(4):451-4.
- [11] Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999;53:765-71.
- [12] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:625-39.

- [13] Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;52:839-45.
- [14] Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29(1):53-62.
- [15] McDonald WI, Miller DH, Barnes D. The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18(4):319-34.
- [16] Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, et al. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994;117: 759-65.
- [17] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999;122:2279-95.
- [18] Thompson A. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mul Scler* 2004 Jun;10(1):S2-7.
- [19] Charcot JM. Séance du 14 mars. *Cr Soc Biol (Paris)* 1868;20:13-4.
- [20] McAlpine D, Compston ND, Lumsden CE. *Multiple sclerosis*. Livingstone: Edinburgh; 1955.
- [21] Schumacher G, Beebe G, Kibler R, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552-68.
- [22] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
- [23] Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47(6):31-835.
- [24] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121-7.
- [25] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58(6):840-6.
- [26] Papais-Alvarenga RM, Leon-Alves SV, Tilbery CP, et al. SIAPEM-Brazilian software database for multiple sclerosis research in tropical countries. *Afr J Neurol Sci* 2003;22.

- [27] Ribeiro D. O Povo Brasileiro - A formação e o sentido do Brasil. São Paulo: Companhia das Letras; 1995.
- [28] Papais-Alvarenga RM, Alves-Leon SV, Miranda-Santos CM, Tilbery CP. South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial. In: Arriaga Camilo, Nogales-Gaete Jorge, editors. Esclerosis múltiple uma mirada ibero_panamericana. Santiago-Chile: ARRYNOG Ediciones; 2002. p. 129-54.
- [29] Freedman M. Primary progressive multiple sclerosis: cerebrospinal fluid considerations. *Mult Scler* 2004;10:S31-5.
- [30] Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:145-52.
- [31] Dujmovic I, Mesaros S, Pekmezovic T, et al. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur neurol* 2003;50(1):25-9.
- [32] Khan O, Caon C, Ching W, et al. Clinical profile and application of diagnostic criteria in primary progressive multiple sclerosis; 2005. Available from: URL: <http://www.multiple-sclerosis.org/news/oct2002/actrimsectri.ms2002speakersAbstract.html>. Accessed in: 18 nov.
- [33] Kremenchutzky M, Lee D, Rice GPA, et al. Diagnostic brain MRI findings in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(2): 81-5.
- [34] Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al. MRI diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1998;38:180-5.
- [35] Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1998;38:1822-1825.

4.2 ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMARIAMENTE PROGRESSIVA. EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DA LAGOA - RIO DE JANEIRO/BRASIL

Capítulo 19

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos e Regina Maria Papais Alvarenga

(Versão em espanhol - APÊNDICE D)

1. Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) com evolução inicialmente progressiva é o segundo fenótipo clínico mais freqüente. Tem características epidemiológicas e clinico-evolutivas diferentes da forma surto-remissão (SR) como: equivalência entre os sexos, início mais tardio e insidioso, na maioria das vezes de déficit motor, índice de progressão mais acentuado^{1,2,3,4,5,6}, pouca resposta ao tratamento imunossupressor e imunomodulador^{7,8,9}, e, do ponto de vista radiológico, o número de lesões e a captação de contraste na ressonância magnética de crânio são menos freqüentes¹⁰. As questões relacionadas ao paradoxo clínico-radiológico e a falência terapêutica podem ser, no mínimo, explicadas por observações anátomo-patológicas e imunohistoquímicas de degeneração primária dos oligodendrócitos¹¹ e de processo inflamatório difuso, não restrito as placas, mas estendendo-se a substância branca aparentemente normal¹². Essas evidências levantam a suspeita de um mecanismo patogênico diferente para esta forma da doença. Apesar da conhecida influência do complexo de histocompatibilidade sobre o mecanismo imunopatogênico da EM¹³, até o momento não foi comprovado diferenças genéticas entre pacientes EMPP e EMSR.

O objetivo deste capítulo será o de descrever características demográficas, clinico-evolutivas e laboratoriais de uma coorte de pacientes brasileiros com EMPP atendidos no Centro de referência para tratamento de esclerose múltipla no Rio de Janeiro (Brasil).

2. Descrição da Coorte Brasileira

Pacientes com Esclerose múltipla com evolução inicialmente progressiva são acompanhados no Hospital da Lagoa-Rio de Janeiro desde 1999. Até 2000, 26 casos entre 238 (10,9 %) foram identificados para um estudo descritivo³ (tabela 1). A partir de 2000 até 2007 mais 27 casos foram diagnosticados e estão sendo acompanhados por um dos autores (VASCONCELOS).

O Hospital da Lagoa pertence ao Ministério da Saúde, está localizado na cidade do Rio de Janeiro, no sudeste do Brasil, situada ao nível do mar, na costa do Oceano Atlântico, a 22° de latitude sul e 43° de longitude oeste. O clima é tropical atlântico, com temperaturas variando de 25 a 35° C. Sua população atual é 6.136.652 habitantes. No setor de neurologia, funciona um centro de referência com singular experiência no diagnóstico e tratamento da Esclerose múltipla e doenças similares. Os médicos neurologistas trabalham em associação com a Faculdade de Medicina, Programa de Residência Médica e Pós-Graduação da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Os pacientes com suspeita de EM, correspondem em 60% a uma demanda espontânea e 40% são referenciados de outros serviços. O atendimento ambulatorial oferecido a pacientes externos registra em média 1.200 consultas/ano, cerca de 35 a 40 atendimentos semanais com suspeita da doença.

Os pacientes reconhecidos como EM inicialmente progressiva são direcionados ao médico responsável por essa linha de pesquisa, a fim de aplicar critérios diagnósticos específicos, avaliar os exames complementares para suporte diagnóstico, como Ressonância magnética de crânio e coluna, análise do LCR com índice de imunoglobulina do tipo G e bandas oligoclonais, e potencial evocado visual. Um rastreamento padrão para exercício do diagnóstico diferencial é realizado, e consta de exames hematológicos, análise bioquímica, níveis séricos de vitamina B12, testes imunológicos para colagenoses, síndrome de anticorpos antifosfolípídeos, e testes sorológicos para Sífilis, HIV, HTLV I e II.

3. ESCLEROSE MÚLTIPLA INICIALMENTE PROGRESSIVA

3.1. Características dos subtipos

A EM que é progressiva desde o início de acordo com Lublin e Reingold (1996)¹⁴ pode ter dois subtipos: progressiva primária (EMPP), observada em 7 a 15% dos pacientes e progressiva surto (EMP-SU), em menos de 5%^{1, 2, 3}. Em estudos clínicos e epidemiológicos realizados em países do hemisfério norte^{2, 6}, e no Brasil³, estes subtipos com início progressivo, foram considerados similares do ponto de vista clínico e evolutivo (tabela 1 e Figura 1). No primeiro estudo desenvolvido no Hospital da Lagoa a respeito da EM inicialmente progressiva, os resultados foram parecidos àqueles de áreas com alta prevalência para a doença, demonstrando que uma vez a doença manifesta, fatores que afetam a sua frequência não influenciam suas características clínicas e evolutivas³ (tabela 2).

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos 26 pacientes para cada subgrupo, gênero e raça

	<i>Subgrupos</i>			<i>Gênero</i>		<i>Raça</i>	
	<i>Total</i>	<i>EMPP</i>	<i>EMP-S</i>	<i>Mulher</i>	<i>Homem</i>	<i>Caucasiano</i>	<i>Não Caucasiano</i>
N	26	14	12	12	14	19	7
Frequência	10.92% ^a	5.88% ^a	5% ^a	46% ^b	54% ^b	73% ^b	27% ^b
Mulher : Homem	1.0 : 1.2	1.0 : 1.7 M-36% ^c H-64% ^c	1.4 : 1.0 M-58% ^d H-42% ^d	-	-	-	-
Caucasiano: Não-caucasiano	1 : 0.37	1: 0.56 C-64% ^c NC-36% ^c	1: 0.2 C-83% ^c NC-17% ^c	-	-	-	-
Idade em anos no início da doença (média ± DP)	34.0±7.9	32.8±8.3	35.4±7.7	-	-	-	-
SF alterado no início (média ± DP)	1.73±0.82	1.79±0.89	1.67±0.78	1.58±0.79	1.85±0.86	1.73± 0.87	1.71±0.75
SF alterado na última avaliação (média ± DP)	4.42±1.67	4.5±1.65	4.5±1.75	4.33±1.55	4.5±1.82	4.52±1.57	4.14±2.03
Duração da doença em anos (média ± DP)	11.3±6.35	10.64±6.96	12.08±5.78	11.08±4.67	11.5±7.68	12.63±6.70	7.71±3.59

Frequência entre (a) 238 pacientes, (b)26 pacientes, (c)14 pacientes, (d)12 pacientes; M-mulher, H-homem, C- Caucasiano e NC-Não-caucasiano; DP-desvio padrão.

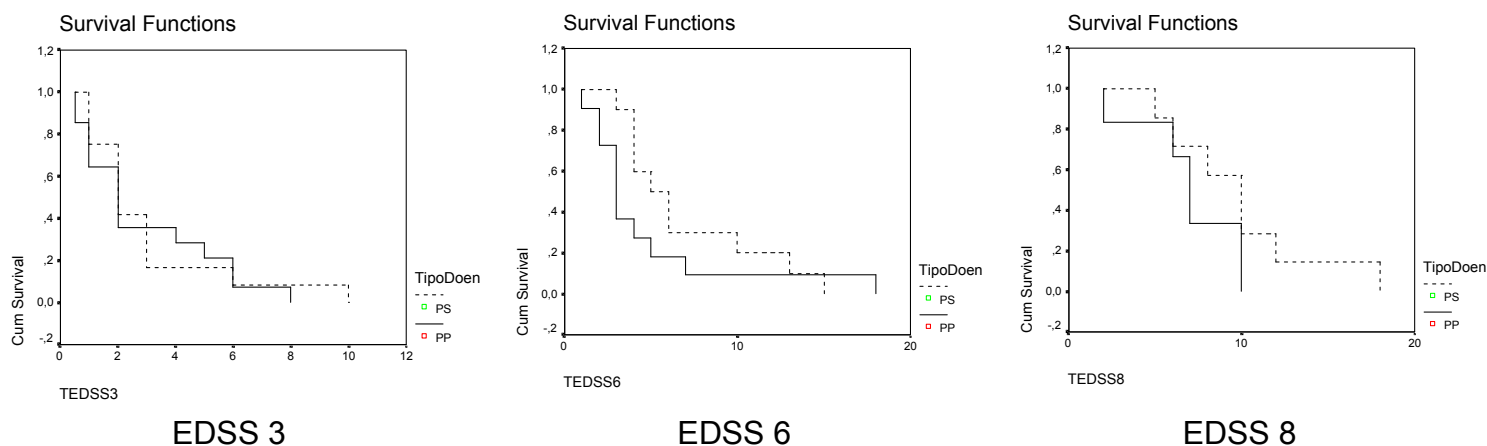


Figura 1. Curvas de Progressão por KAPLAN MAYER - média de tempo (em anos) para alcançar EDSS 3, 6 e 8 para o total de 26 pacientes distribuídos no subgrupos EMPP e EMPM-R.

Tabela 2. Comparação dos resultados da amostra de 26 pacientes do Hospital da Lagoa com resultados dos estudos em regiões de alta prevalência da EM

<i>Referência</i>	<i>Frequência (%)</i>	<i>Gênero (Mulher/Homem)</i>	<i>Média de Idade no início (anos)</i>	<i>Manifestações iniciais</i>
CONFAVREUX, AIRMAD e DEVIC (1980) ¹⁷	18.0	-	37.3	-
RUNMARKER ANDERSEN (1993) ¹⁸	e 11.0	-	39.5 (EMPP)	-
KIRA et al. (1993) ¹⁹	23.0	1 : 1.2	-	-
McDONNELL HAWKINS (1998) ²⁰	e 12.5 (EMPP)	1.3 : 1	39.5 (EMPP)	Piramidal – 67.6%
CASANOVA et al. (2002) ²¹	7.5 (EMPP)	1 : 1	-	-
WEINSHENKER et al. (1989) ⁴	7.7 (EMPP)	1.3 : 1	38.5	-
ANDERSSON et al. (1999) ¹	6.9 (EMPP) 1.0 (EMP-S)	1.4 : 1	41.2 (EMPP) 38 (EMP-S)	Piramidal - 59% Visual - 7%
COTTRELL et al. (1999) ⁶	19.8 (PPMS+RPMS)	1.3 : 1	38.5 (EMPP+ EMP-S)	Piramidal - 38.9% Visual - 4.3%
VASCONCELOS et al. (2006)- Estudo Hospital de Lagoa ³	10.9 (total) 5.8 (EMPP) 5.0 (EMP-S)	1 : 1.2	34 (total) 32.7 (EMPP) 35.4 (EMP-S)	Piramidal - 80% Visual - 15%

3.2. Características demográficas e clínicas

Um segundo estudo descritivo sobre EM inicialmente progressiva com amostra de 37 pacientes acompanhados no Hospital da Lagoa foi apresentado no Congresso Mundial de Neurologia, em Sidney-Austrália, 2005. Características demográficas, clínico-evolutivas e laboratoriais foram analisadas (Tabelas 3 e 4)

Tabela 3. Dados demográficos dos 37 pacientes com EM inicialmente progressiva

	<i>N</i>	<i>Frequência</i>	<i>Média de Idade no início da doença</i>
Geral	37		32
Mulher	19	51.35%	35
Homem	18	48.64%	32
Taxa mulher:homem	1:1		
Branco	24	64.9%	34.5
Afro-brasileiro	13	35.1%	30
Taxa branco: afro brasileiro	1.8:1		

Tabela 4. Características evolutivas de todo o grupo analisadas por sexo e etnia

<i>Características evolutivas</i>	<i>Geral</i>	<i>Varição</i>	<i>Mulher</i>	<i>Homem</i>	<i>Caucasiano</i>	<i>Não Caucasiano</i>
Média em anos de duração total da doença	10	(3-34)	9	10,5	12	7 *
Média de SF afetados no início da doença	1	(1-3)	1	1,5	1	1
Média de SF afetados Na avaliação final	4	(1-7)	3,5	4,5	4,5	3,5
Média do tempo em anos para EDSS 3	2	(0,5-10)	2	1,5	2	0,5
Média do tempo em anos para EDSS 6	3	(1-18)	3	3,5	4	1,25 **
Média do tempo em anos para EDSS 8	7	(2-33)	10	7	10	5,5 ***

p= *0.02; **0.03; ***0.04

3.2.1. Perfil demográfico

A taxa mulher: homem foi 1:1, o número de pacientes brancos foi quase o dobro de afro-brasileiros. As mulheres e os pacientes brancos iniciaram a doença com uma idade maior, no entanto sem significância estatística (tabela 3).

3.2.2. Manifestações iniciais

As manifestações clínicas iniciais mais freqüentes foram síndrome piramidal (78.4%) e síndrome cerebelar (35.1%), sem diferença significativa entre gênero e raça (Figuras 2 e 3).

A doença teve início como síndrome isolada visual em 13.5%, síndrome de tronco cerebral em 8.1% e alteração esfinteriana em 5.4%. Não ocorreu alteração mental. A média de sistemas funcionais afetados no início da doença foi um (máximo três) no grupo geral e sem diferença quanto ao gênero e raça. Alteração sensitiva como sintoma inicial foi rara entre as mulheres (1/19) enquanto nos homens foi o terceiro FS mais afetado (7/18) ($p=0.019$) (Figura 2).

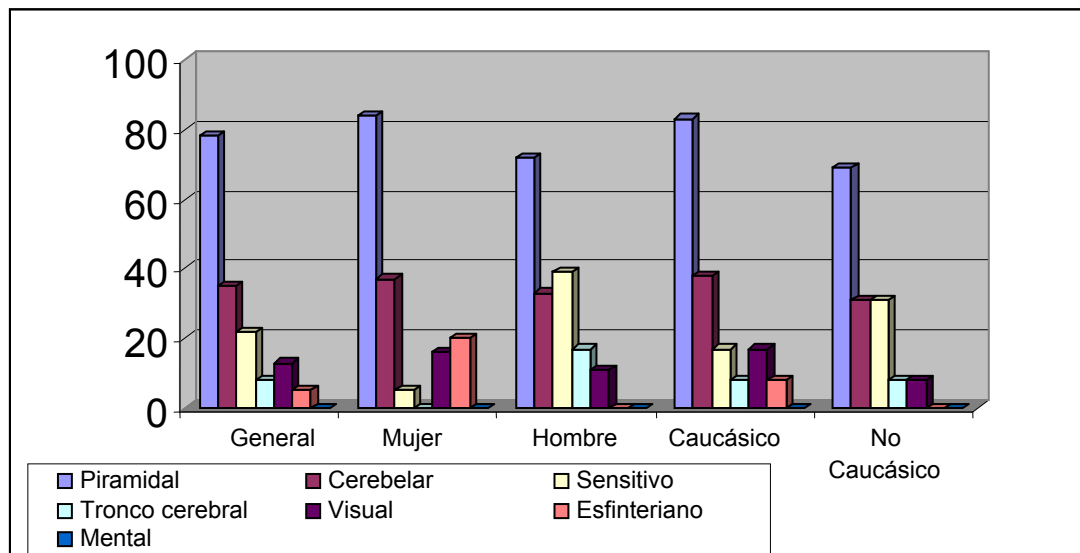


Figura 2. Gráfico da freqüência de manifestações clínicas iniciais da doença nos 37 pacientes

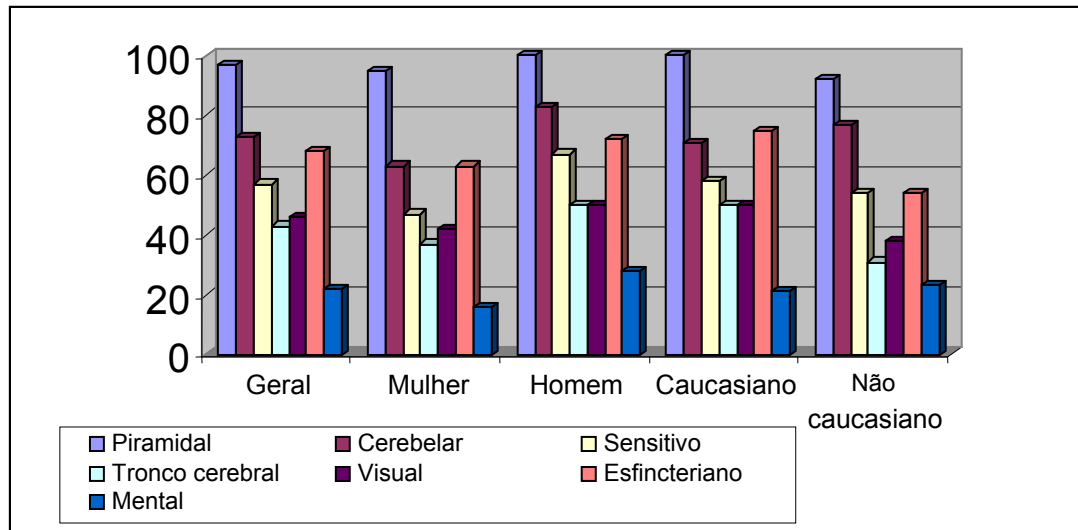


Figura 3. Gráfico de frequência de manifestações clínicas na última avaliação dos 37 pacientes

3.3.3. Disfunção neurológica e incapacidade

Após uma média de duração da doença de 10 anos (mínimo três e máximo 34 anos) mais que 40% dos pacientes tiveram todos os FS, com exceção do mental, comprometidos. (Figura 3). Na última avaliação, em média quatro FS estavam afetados (mínimo 3 e máximo 7). O FS piramidal foi o mais comprometido (97.5%), depois o FS cerebelar (73%), esfinteriano (67.6%) e sensitivo (56.8%). Alterações visuais (45.9%), do tronco cerebral (43.2%) e mentais (21.6%) foram menos frequentes. Nenhuma diferença estatística foi constatada comparando-se gênero e raça (Figura 3).

3.3.4. Progressão

A progressão da enfermidade foi analisada na Tabela 4. Na comparação entre os grupos raciais houve diferença significativa na progressão da incapacidade nos afro-brasileiros.

3.3.5. Formas de início monossintomáticas versus formas polissintomáticas

Entre os 37 pacientes, 21 tinham um FS alterado ao iniciarem a doença, e 16 tinham comprometimento de dois ou mais FS. A média de idade no início da doença no primeiro grupo foi significativamente maior (36,5 anos) que no grupo com dois ou mais FS (30 anos) ($p= 0.01$) (Figura 4). Nos pacientes com dois ou mais FS

alterados no início da doença, houve um maior acometimento piramidal ($p= 0.006$). Na última avaliação neurológica, não houve diferença significativa nos grupos inicialmente monossintomáticos e polissintomáticos, exceto quanto à frequência de sinais cerebelares, que foi maior nos pacientes que iniciaram a doença com dois ou mais FS comprometidos ($p= 0.002$). A comparação entre pacientes inicialmente monossintomáticos e polissintomáticos não mostrou diferença em relação ao gênero, raça, progressão e frequência categorias definida e provável.

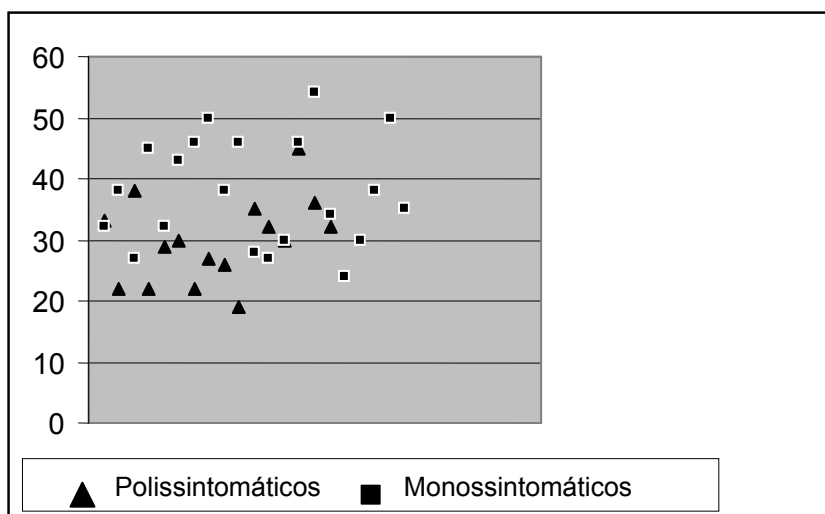


Figura 4. Gráfico da distribuição dos pacientes monossintomáticos e polissintomáticos por idade de início da doença ($p=0.01$)

3.3.5. Doença de início precoce versus início tardio

A média de idade de 32 anos no início da doença foi o corte para a organização de dois grupos: 19 pacientes com idade igual ou abaixo de 32 anos, e 18 pacientes acima da média. Não houve diferença significativa entre o grupo mais jovem e o mais velho quanto às alterações neurológicas iniciais, mas na última avaliação foram encontradas diferenças significativas: predominando no grupo mais novo sinais cerebelares (95% versus 50%, $p= 0.003$) manifestações sensitivas (73% versus 39%, $p= 0.049$), e comprometimento cognitivo (37% versus 6%, $p= 0.042$). Na última avaliação, o grupo mais jovem teve quatro FS comprometidos e o grupo mais velho, apenas dois FS ($p= 0.025$). Não foi observada diferença com relação à progressão.

4. Investigação Complementar

RM de crânio realizada em 34 pacientes foi anormal em 81%, enquanto a RM de medula, realizada em 20 pacientes, foi alterada em 95% (Figura 5). A análise do LCR realizada em 35 pacientes teve em 85.7% produção intratecal de anticorpos (aumento do índice de IgG e/ou presença de BOC). PEV realizado em 20 pacientes, estava anormal em 85%.

Houve diferença significativa entre estes dois grupos com relação à Ressonância magnética de crânio. Todos os pacientes com idade igual ou menor que 32 anos e 11/18 pacientes com idade acima de 32 anos tiveram RM alterada ($p=0.005$).

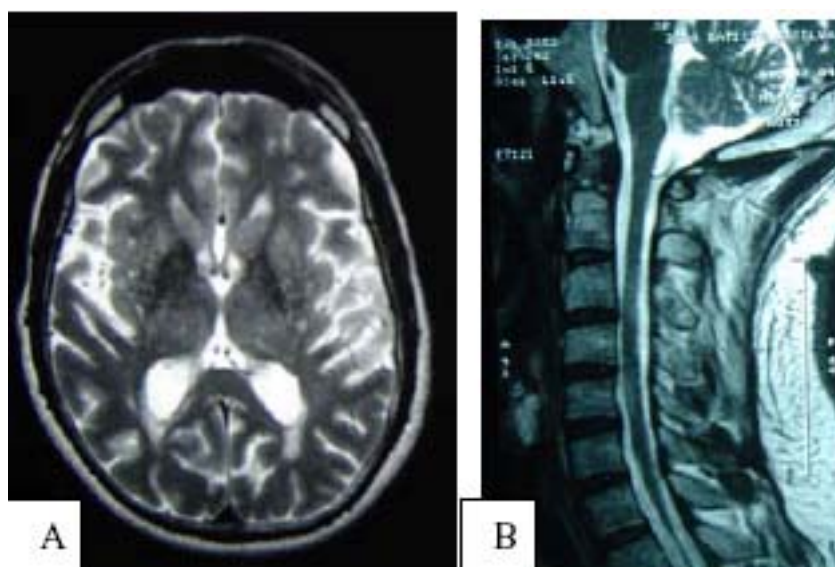


Figura 5. RM de crânio e coluna vertebral (cervical) positivas de acordo com critérios de Thompson. A) Nove lesões hiperintensas em T2. B) Mínimo de duas lesões em níveis diferentes.

5. Aplicação dos Critérios de Diagnóstico de EMPP segundo Thompson et al., 2000

Na tabela 5, estão apresentados dados de neuroimagem, LCR e PEV utilizados para classificação dos pacientes nas formas definida e provável segundo proposta de THOMPSON et al. (2000). Entre 37 pacientes com evolução EMPP, 73% (27) preencheram critérios para forma definida e 27% (10) para a categoria provável.

Tabela 5. Suporte laboratorial para classificação da EMPP (Thompson et al., 2000¹⁵)

	<i>Geral</i>	<i>Mulher</i>	<i>Homem</i>	<i>Caucasiano</i>	<i>Não Caucasiano</i>
Resonância Magnética					
crânio positiva ^a	14 (37.8)	9 (47)	5 (13.5)	10 (41.6)	4 (30.7)
coluna vertebral positiva ^b	3 (8)	1 (4)	2 (11)	2 (8)	1(7.7)
crânio e coluna vertebral positiva	16 (43)	8 (42)	8 (44)	9 (38)	7 (54)
Duvidosa	4 (10.8)	1(4)	3 (16.6)	3 (12.5)	1 (7.7)
LCR ^c					
Banda oligoclonal	2 (5.7)	2 (10.5)	0	0	2 (15)
IgG>0.7	16 (45.7)	14 (73)	14 (78)	19 (79)	9 (69)
Banda oligoclona elgG>0.7	12 (34.3)	8 (42)	5 (28)	10 (42)	3 (23)
LCR sem imunoprodução	5 (14,3)	2 (10.5)	3 (16.6)	5 (20.8)	---
LCR não realizado	2 (5)	1(5)	1(5.5)	---	2 (15)
PEV ^d					
Alterado ^e	17 (46)	10 (52)	7 (39)	10 (42)	7 (54)
Normal	3 (8)	1 (5)	2 (11)	1 (4)	2 (15)
Não investigado	17 (46)	8 (42)	9 (50)	13 (54)	4 (31)
Classificação					
EMPP ^f definida	27 (73)	15 (79)	12 (67)	16 (67)	11 (85)
EMPP ^f provável	10 (27)	4 (21)	6 (33)	8 (33)	2 (15)

(a) 9 lesões hiper intensas em T2; (b) 2 lesões cervicais; (c)Líquido cefalorraquidiano; (d)Potencial evocado visual; (e) onda P100 com forma preservada e com latência prolongada; (f)Esclerose múltipla primariamente progressiva.

Quanto ao preenchimento dos critérios de THOMPSON et al. (21) para EMPP, houve diferença significativa: 17/19 com idade abaixo ou igual a 32 anos e 10/18 dos pacientes acima de 32 anos foram considerados definidos, ($p= 0.029$).

Apesar da população etnicamente miscigenada original de uma área considerada de baixa prevalência para EM, a análise longitudinal comprovou que a história natural da forma inicialmente progressiva guarda as mesmas características observadas em populações caucasianas de áreas com prevalência maior.

A aplicação dos critérios mais específicos para este fenótipo clínico, com 73% dos casos preenchendo a categoria definida e 27% a categoria provável, indica confiabilidade clínica e diagnóstica a série. A frequência de 70% ou mais de positividade nos exames de neuroimagem e na análise do LCR reforça a importância dos métodos complementares no diagnóstico desta forma clínica, que é mais rara, e tem um reconhecimento mais difícil.

Referências

1. Anderson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56:1138-1144.
2. Kremenutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999; 122:1941-1949.
3. Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006; 26:233-239.
4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-146.
5. McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 451-454.
6. Cottrell DA, Kremenutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-639.
7. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive múltiple sclerosis. *J. Neurol Sci*, 1995;132:.222-227.
8. Leary SM, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ. Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 562-568.
9. Leary SM. Interferon β -1a in primary progressive MS. An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44-51.
10. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ et al. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117:759-765.
11. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999; 122:2279-2295.
12. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
13. Compston DAS. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 161: 43-51.

14. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907-911.
15. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47:831-835.
16. Thompson A. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Multiple sclerosis* 2004; 10 (Supp 11):S2-S7.
17. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
18. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993;116:117-134.
19. Kira J, Tobimatsu S, Goto I, Hasuo K. Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients: a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*. 1993;117:179-85.
20. McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 64:451-454.
21. Casanova B, Coret F, Valero C, Landete L, Pascual A, Vilchez JJ. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Mult Scler*. 2002; 8:59-63.

4.3. O ALELO DRB1*1501 CONFERE PROGRESSÃO MAIS RÁPIDA E PIOR NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA? HLA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^{1,2}, Oscar Fernández³, Laura Leyva³,
Luiz Claudio Santos Thuler¹, Regina Maria Papais Alvarenga^{1,2}

1. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
2. Hospital da Lagoa
3. Hospital Unversitário Carlos Haya

(Versão em inglês - APÊNDICE E)

Resumo

O efeito dos alelos HLA no desfecho da esclerose múltipla (EM) tem sido amplamente investigado; porém, os resultados são conflitantes e nenhuma relação consistente foi estabelecida. Este estudo avaliou a associação entre o haplótipo HLA DR2 em pacientes com EM progressiva primária (EMPP) e o efeito dos alelos na progressão. Uma associação foi achada entre a EMPP, DR2 e os alelos DRB1*1501 e DQB1*0602. Maior morbidade foi achada nos pacientes EMPP DRB1*1501 positivos. Este estudo exploratório levanta novas hipóteses para futura pesquisa e enfatiza a necessidade de investigar possíveis genes candidatos além daqueles HLA que possam contribuir para heterogeneidade no curso da doença.

Palavras-chaves: HLA, alelos, progressiva primária, esclerose múltipla, susceptibilidade genética.

1. Introdução

A heterogeneidade na apresentação clínica e progressão temporal observada nos pacientes com esclerose múltipla (Weinshenker et al., 1989; Kantarci e Weinshenker, 2005) pode ser atribuída à complexa interação entre os fatores genéticos e ambientais que afetam sua prevalência (Kantarci e Wingerchuk, 2006), distribuição geográfica e gravidade.

Nos europeus e caucasianos da América do Norte, a mais freqüente associação genética é com sistema HLA, particularmente alelos DRB1, DQA1 e DQB1 (Olerup and Hillert, 1991; Francis et al., 1991; Runmarker et al., 1994; Dymment et al., 1997; Weinshenker et al., 1998; Masterman et al., 2000; Weatherby et al., 2001; Fernández et al., 2004; Barcellos et al., 2006; Silva et al., 2007).

O efeito dos alelos HLA no desfecho da doença tem sido investigado em vários estudos; entretanto, os resultados são conflitantes e nenhuma correlação consistente foi estabelecida (Ramagopalan et al., 2008). Este estudo avaliou a associação entre o haplótipo DR2 nos pacientes e EM progressiva primária (EMPP) e o efeito dos alelos na progressão.

2. Metodologia

Entre 620 pacientes com EM atendidos no Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil, 56 casos (9%) que preencheram critérios específicos para EMPP (Thompson et al., 2000; McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005) foram acompanhados longitudinalmente. A genotipagem para alelos HLA DR2 foi realizada em 33 pacientes (DRB1; DQA1 e DQB1). Nove destes pacientes (quatro afro descendentes e cinco brancos), e 180 controles saudáveis (84 afro descendentes e 92 brancos) nascidos e residentes na cidade do Rio de Janeiro (Brasil) foram genotipados em estudos prévios (Caballero et al., 1999; Alves-Leon et al., 2007). Nestes estudos, alelos DRB1*1503, DQB1*0602 e DQA1*0102 foram encontrados nos Afro descendentes, enquanto alelos DRB1*1501, DQA1*0101 e DQB1*0602 nos pacientes brancos.

Prontuários médicos foram revisados por um dos autores (CCFV) e a progressão da doença foi calculada de acordo com o tempo (em anos) até o paciente alcançar os graus 3,6 e 8 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) (Kurtzke, 1983). Os pacientes foram classificados como Afro-descendentes

(n=10) ou brancos (n=23), na proporção de 1,1 mulheres para cada homem. O início da doença ocorreu com uma mediana de idade igual a 36 anos (22 a 54 anos).

Após uma mediana de 11 anos (4 a 27 anos), o valor mediano do EDSS foi igual a 7.5, (3 a 10), com taxa de progressão mediana de 0.66, (0.31 a 1.5).

2.1. Tipagem do HLA

Os testes imunogenéticos foram realizados no Laboratório de Imunologia do Hospital Universitário Regional Carlos Haya, em Málaga, Espanha.

A tipagem de alta resolução do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) classe (DRB1 e DQB1) foi realizada através da reação polimerase em cadeia (PCR) seguida por hibridização reversa com séries específicas de sondas de oligonucleotídeos (PCR/SSO, Inno-Lipa®, Innogenetics, Gent, Belgium). Tipagem de alta resolução para DQA1 e subtipos DRB1*15/16 foram identified usando seqüência- primers específicos (DQA1 SSP UniTray® and Dynal AllSet+™ SSP DRB1*15/16, Dynal Biotech Ltd, Bromborough, UK).

2.2. Análise das variáveis

A freqüência de cada alelo DR e DQ e do haplótipo DR2 (DRB*1501, DQA1*0102 e DQB1*0602) foram analisadas nos pacientes EMPP, que foram separados em grupos de acordo com a positividade para o haplótipo DR2 e seus alelos. O tempo até alcançar EDSS 3,6 e 8 foi analisado em cada grupo (Kurtzke, 1983).

2.3. Estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa estatístico computadorizado SPSS 14. Para comparação das variáveis dos pacientes EMPP e controles, os testes Pearson ou Fisher exato foram utilizados, conforme apropriado. O teste não paramétrico Mann-Whitney foi usado para analisar a correlação entre alelos e o tempo até o paciente alcançar EDSS 3,6 e 8. A significância estatística foi definida como $p < 0,05$.

2.4. Ética

O protocolo de estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa (CEP) da Instituição, Todos os pacientes foram devidamente informados e esclarecidos quanto à utilização de informações clínicas e dados genéticos.

3. Resultados

Quando pacientes e controles foram comparados, o haplótipo DR2 foi significativamente associado com EMPP (OR: 8.0; 95% CI: 2.9–22.17; $p < 0.001$). Com relação aos alelos HLA, uma associação foi achada PPMS e DRB1*1501 (OR: 8.0; 95% CI: 2.9–22.17; $p < 0.001$) e DQB1*0602 (OR: 4.18; 95% CI: 1.74–10.03; $p < 0.001$). Nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada entre alelos HLA e gênero ou idade de início. A estratificação de acordo com o grupo étnico mostrou que DRB1*1501 foi significativamente associado com EMPP independentemente da etnia ($p < 0.001$) (Tabela 1). Quando os pacientes foram classificados como positivos ou negativos de acordo com a presença do haplótipo DR2 e seus alelos, foi observado que os pacientes DR2 e DRB1*1501-positivos alcançaram EDSS 6 mais rápido que os pacientes DR2 e DRB1*1501-negativos ($p=0.039$) (Figura 1).

Tabela 1. Comparação dos alelos HLA DRB1*1501/1503, DQA1*0102 e DQB1*0602 entre controles e pacientes EMPP de acordo com grupo étnico

		DRB1*1501	DRB1*1503	DQA1*0102	DQB1*0602
Todos	Pacientes(n%) N=33	12 (36,0)	1 (3,0)	15 (48,0)	14 (42,0)
	Controles (n%)	12 (6,6)	14 (7,7)	67 (37,2)	27 (15,0)
	OR	8,0 (2,91-22,17)	0,37 (0,02-2,85)	1,41 (0,52-3,16)	4,18 (1,74-10,03)
	p valor	0,000021	0,47	0,37	0,0001
Afro- descendentes	Pacientes N=10	2 (20,0)	1 (10,0)	5 (50,0)	4 (40,0)
	Controles N=88	1 (1,10)	14 (15,9)	36 (41,0)	15 (17,0)
	OR	21,75 (1,31-689,04)	0,59 (0,03-5,25)	1,44 (0,33-6,32)	3,4 (0,56-15,41)
	p valor	0,027	0,52	0,41	0,098
Branços	Pacientes N=23	10 (43,47)	0	11 (47,82)	10 (43,47)
	Controles N=92	11 (12,0)	0	36 (41,0)	15 (17,0)
	OR	5,66 (1,79-18,20)	-	1,43 (0,52-3,93)	3,95 (1,31-11,96)
	p valor	0,0014	-	0,60	0,0047

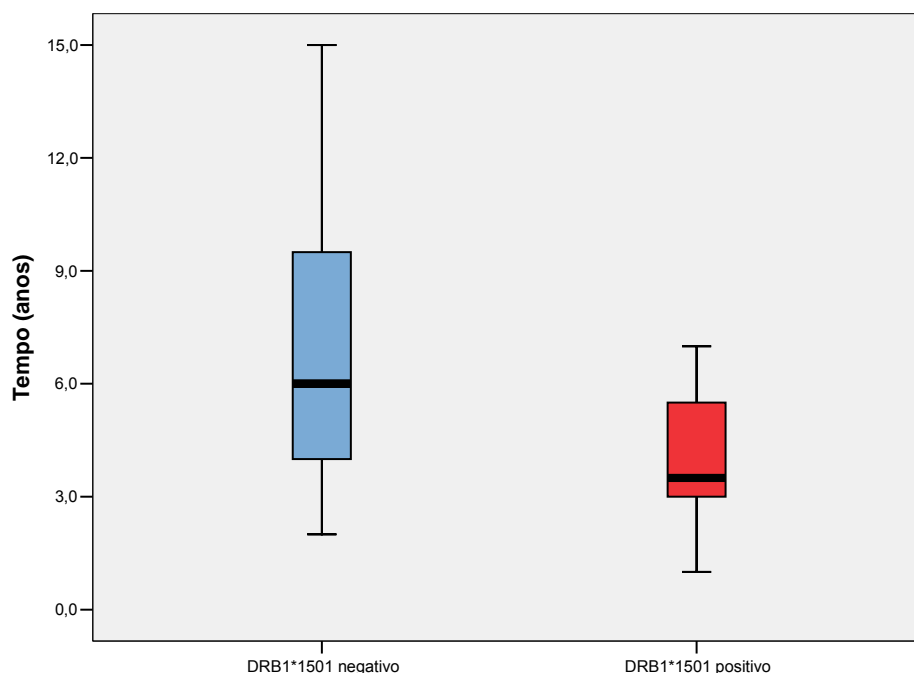


Figure 1-Pacientes DRB1*1501 positivos e negativos distribuídos de acordo com tempo para alcançar EDSS 6

4. Discussão

No primeiro estudo genético realizado nos pacientes do Rio de Janeiro, Brasil, área de baixa prevalência para EM, uma associação foi achada entre alelos HLA DR2 e etnia. A maioria dos pacientes era EM surto-remissão (EMSR) e a susceptibilidade da EM foi ligada aos alelos DRB1*1501 e DQB1*0602 em pacientes brancos e DRB181503 e DQB1*0602 nos Afro descendentes (Caballero et al., 1999; Papais-Alvarenga et al., 2002; Alves-Leon et al., 2007). Entretanto, na série EMPP aqui relatada, uma associação HLA DRB*1501 positiva foi encontrada independentemente do grupo étnico.

O alelo DRB*1501 tem sido relacionado ao gênero e idade mais jovem no início da doença (Weatherby et al., 2001; Masterman et al., 2000; Hensiek et al., 2002). A proporção homem/mulher mais equilibrada e a idade de início mais velha observada em pacientes EMPP poderiam explicar a falta de associação alélica com variáveis demográficas avaliadas no presente estudo.

O efeito da variabilidade genética na gravidade das doenças auto-imunes tais como artrite reumatóide (MacGregor et al., 1995) e a concordância na progressão clínica da EM nos gêmeos monozigóticos (Willer et al., 2003) sugerem que fatores genéticos poderiam afetar a expressão clínica da doença. Alguns estudos não

relataram efeito do alelo HLA DRB1*1501 na morbidade da EM (Weinshenker et al., 1998; Runmarker et al., 1994; Masterman et al., 2000; Hensiek et al., 2002), enquanto outros referiram um melhor prognóstico para pacientes EMSR DRB1*1501-positivos (de la Concha et al., 1997; Weatherby et al., 2001; Silva et al., 2007).

DeLuca et al. (2007) falharam em achar qualquer risco significativo ou proteção associada com alelos HLA-DRB1 na progressão da EM esporádica. No entanto, uma frequência do alelo HLADRB1*01 estatisticamente baixa foi encontrada nos casos malignos (EDSS >6 em até cinco anos do início da doença), onde muitos pacientes tinham EMPP ou EM progressiva-surto, comparado aos casos benignos com EMSR (EDSS ≤3 após 20 anos de progressão), sugerindo um possível papel atenuante do alelo na incapacidade a longo prazo. A confirmação desta observação numa coorte de irmãos pareados, nos qual o índice de progressão foi significativamente menor nos casos HLADRB1*01-positivos, sugeriu um possível efeito do locus HLA-DRB1 na progressão de formas familiares da doença.

A EMPP está relacionada à pior evolução e maior incapacidade, e no presente estudo uma significativa diferença foi achada na gravidade da doença entre pacientes DRB1*1501-positivos e negativos. O primeiro grupo alcançou EDSS 6 mais rápido ($p=0.039$) e houve uma tendência para alcançar EDSS 8 também mais rápido ($p=0.06$). Uma análise multivariada da associação entre progressão e DRB1*1501 ajustada pela etnia não pode ser feita devido ao tamanho do subgrupo de pacientes Afro-descendentes.

De acordo com Rasmussen et al. (2001), uma razoável explicação para o pior prognóstico de pacientes DRB1*1501-positivos poderia ser a presença do genótipo DR15 homozigoto capaz de ativar um mais células-T auto-reativas, acentuando a progressão.

A gravidade da doença nos casos DRB1*1501-positivos descrita no presente estudo não pode ser atribuída a homozigose, uma vez que a maioria foi heterozigótica. Estudos adicionais com uma amostra maior de pacientes EMPP são necessários para promover mais informações com relação a este achado e confirmar a hipótese da força do genótipo.

Barcellos et al. (2003, 2006) encontraram uma associação entre a DR2 “*homozygous dose*” e gravidade; porém quando essa investigação foi realizada em um população maior, nenhuma diferença foi achada.

Em um recente estudo prospectivo, Okuda et al. (2009) relataram uma significativa associação entre o alelo HLA DRB1*1501 e a gravidade em quarto domínios da EM: redução nos níveis de N-acetyl aspartato na substância branca aparentemente normal, aumento do volume de lesões em T2, redução do volume cerebral e comprometimento cognitivo.

O aumento da progressão observado nos pacientes EMPP HLADRB1*1501-positivos poderia sugerir um possível efeito deste alelo na gravidade da EMPP. Este estudo exploratório com uma amostra de tamanho limitado requer confirmação e validação. É importante enfatizar que a progressão foi cuidadosamente acompanhada nesta coorte etnicamente heterogênea, mas com fenótipo clínico homogêneo, todos os casos consistindo de EMPP. Rasmussen et al. (2001) especularam que o efeito dos alelos HLA-DRB1 poderia diferir de acordo com o background étnico da população e poderia ser modulado por fatores ambientais presentes em algumas localidades.

Em vista dos conflitantes resultados, é razoável presumir, como suposto em vários estudos genéticos, que a ocorrência de outros possíveis genes candidatos além daqueles HLA classe II, como alelos da região central do HLA classe III e/ou de regiões classe I (Barcellos et al., 2006) ou mesmo o efeito epistático entre alelos HLA-DRB1 (Ramagopalan e Ebers, 2009) poderiam contribuir para heterogeneidade clínica e progressão da doença.

Em conclusão, futuros estudos com amostras de tamanho maior são necessários para confirmar a associação entre progressão mais rápida no pacientes EMPP e a presença de alelos HLA DRB1*1501, e para avaliar possíveis correlações com fatores étnicos e ambientais.

Referências

- Alves-Leon, S.V., Papais-Alvarenga, R., Magalhães, M., Alvarenga, M., Thuler, L.C., Fernández y Fenández, O., 2007. Ethnicity-dependent association of HLA DRB1-DQA1–DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 115, 306-311.
- Barcellos, L.F., Oksenberg, J.R., Begovich, A.B., Martin, E.R., Schmidt, S., Vittinghoff, E., Goodin, D.S., Pelletier, D., Lincoln, R.R., Bucher, P., Swerdlin, A., Pericak-Vance, M.A., Haines, J.L., Hauser, S.L., Multiple Sclerosis Genetics Group, 2003. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 710-716.
- Barcellos, L.F., Sawcer, S., Ramsay, P.P., Baranzini, S.E., Thomson, G., Briggs, F., Cree, B.C., Begovich, A.B., Villoslada, P., Montalban, X., Uccelli, A., Savettieri, G., Lincoln, R.R., DeLoa, C., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Compston, A., Hauser, S.L., Oksenberg, J.R., 2006. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 15, 2813-2824.
- Caballero, A., Alvéz-León, S., Papais-Alvarenga, R., Fernández, O., Navarro, G., Alonso, A., 1999. DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens* 54, 524-526.
- de la Concha, E.G., Arroyo, R., Crusius, J.B., Campillo, J.A., Martin, C., Varela de Seijas, E., Peña, A.S., Clavería, L.E., Fernandez-Arquero, M., 1997. Combined effect of HLADRB1*1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 80, 172-178.
- DeLuca, G.C., Ramagopalan, S.V., Herrera, B.M., Dyment, D.A., Lincoln, M.R., Montpetit, A., Pugliatti, M., Barnardo, M.C., Risch, N.J., Sadovnick, A.D., Chao, M., Sotgiu, S., Hudson, T.J., Ebers, G.C., 2007. An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 20896-20901.
- Dyment, D.A., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., 1997. Genetics of multiple

sclerosis. *Hum.Mol. Genet.* 6, 1693-1698.

Fernández, O., Fernández, V., Alonso, A., Caballero, A., Luque, G., Bravo, M., León, A., Mayorga, C., Leyva, L., de Ramón, E., 2004. DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis inpatients in Malaga, Spain. *J.Neurol.* 251, 440-444.

Francis, D.A., Thompson, A.J., Brookes, P., Davey, N., Lechler, R.I., McDonald, W.I., Batchelor, J.R., 1991. Multiple sclerosis and HLA: is the susceptibility gene really HLA-DR or -DQ? *Hum. Immunol.* 32, 119-124.

Hensiek, A.E., Sawcer, S.J., Feakes, R., Deans, J., Mander, A., Akesson, E., Roxburgh, R., Corradu, F., Smith, S., Compston, D.A., 2002. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 184-187.

Kantarci, O.H., Weinshenker, B.G., 2005. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 23, 17-38.

Kantarci, O., Wingerchuk, D., 2006. Epidemiology and natural history of

multiple sclerosis: new insights. *Curr. Opin. Neurol.* 19, 248-254.

Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444-1452.

MacGregor, A., Ollier, W., Thomson, W., Jawaheer, D., Silman, A., 1995. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J. Rheumatol.* 22, 1032-1036.

Masterman, T., Ligers, A., Olsson, T., Andersson, M., Olerup, O., Hillert, J., 2000. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 48, 211-219.

McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky, J.S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121-127.

- Okuda, D.T., Srinivasan, R., Oksenberg, J.R., Goodin, D.S., Baranzini, S.E., Beheshtian, A., Waubant, E., Zamvil, S.S., Leppert, D., Qualley, P., Lincoln, R., Gomez, R., Caillier, S., George, M., Wang, J., Nelson, S.J., Cree, B.A., Hauser, S.L., Pelletier, D., 2009. Genotype-phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain* 132 (Pt 1), 250-259.
- Olerup, O., Hillert, J., 1991. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 38, 1-15.
- Papais-Alvarenga, R.M., Alves-Leon, S.V., Miranda Santos, C.M., 2002. South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial. In: Arriaga, R.C., Nogales-Gaete, J. (Eds.), *Esclerosis múltiple. Una mirada ibero-panamericana*. In Arrynog-Ediciones, Santiago, pp. 129-154.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 58, 840-846.
- Ramagopalan, S.V., Ebers, G.C., 2009. Epistasis: multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Neurology* 72, 566-567.
- Ramagopalan, S.V., Deluca, G.C., Degenhardt, A., Ebers, G.C., 2008. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 201-202, 183-199.
- Rasmussen, H.B., Kelly, M.A., Clausen, J., 2001. Additive effect the HLA-DR15 haplotype on susceptibility to multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 7, 91-93.
- Runmarker, B., Martinsson, T., Wahlström, J., Andersen, O., 1994. HLA and prognosis in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 241, 385-390.
- Silva, A.M., Pereira, C., Bettencourt, A., Carvalho, C., Couto, A.R., Leite, M.I., Marta, M., Freijo, M., Costa, P.P., Mendonça, D., Monteiro, L., Armas, J.B., Martins, B., 2007. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and outcome of a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J. Neurol. Sci.* 258, 69-74.

- Thompson, A.J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D.H., Polman, C.H., Stevenson, V.L., McDonald, W.I., 2000. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann. Neurol.* 47, 831-835.
- Weatherby, S.J., Thomson, W., Pepper, L., Donn, R., Worthington, J., Mann, C.L., Davies, M.B., Fryer, A.A., Boggild, M.D., Young, C.A., Jones, P.W., Strange, R.C., Ollier, W.E., Hawkins, C.P., 2001. HLA-DRB1 and disease outcome in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 248, 304-310.
- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C., 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112, 133-146.
- Weinshenker, B.G., Santrach, P., Bissonet, A.S., McDonnell, S.K., Schaid, D., Moore, S.B., Rodriguez, M., 1998. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology* 51, 742-747.
- Willer, C.J., Dyment, D.A., Risch, N.J., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., Canadian Collaborative Study Group, 2003. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 12877-12882.

4.4. DIFERENÇAS NA PROGRESSÃO DA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA EM PACIENTES BRASILEIROS AFRO-DESCENDENTES VERSUS PACIENTES BRASILEIROS BRANCOS. PROGRESSÃO E INCAPACIDADE NA ESCLEROSE MÚLTIPLA PROGRESSIVA PRIMÁRIA

Submetido a revista *Multiple Sclerosis* em 25/10/2009

(Versão em inglês - APÊNDICE F)

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos, Luiz Claudio Santos Thuler, Gutemberg Augusto Crus dos Santos, Marcos Papais Alvarenga, Marina Papais Alvarenga, Solange Maria das Graças Gomes Camargo, Regina Maria Papais Alvarenga.

Resumo: Estudos recentes têm sugerido progressão clínica mais rápida e maior incapacidade da esclerose múltipla (EM) nos pacientes Afro-descendentes. Este estudo analisou o efeito da etnia na progressão e incapacidade. Métodos: 65 pacientes com EM progressiva primária foram selecionados e classificados como Afro-descendentes ou brancos. O tempo desde o início da doença até alcançar EDSS 3, 6 e 8 foi avaliado, assim como a incapacidade irreversível (grau do EDSS mantido por ≥ 6 meses). Resultados: entre os Afro-descendentes, 91,3% alcançaram EDSS 3 após mediana de um ano comparado a 95,2% de pacientes brancos após dois anos ($p=0,02$). Além disso, 78,3% de pacientes afro-descendentes alcançaram EDSS 6 após mediana de três anos comparado a 78,6% de pacientes brancos após cinco anos ($p=0,01$). De acordo com as curvas de sobrevivência de Kaplan Méier, pacientes afro-descendentes alcançaram cada estágio da incapacidade mais rápido que os pacientes brancos ($p=0,03$; $p=0,04$; $p=0,03$, respectivamente, para EDSS 3, 6 e 8). Conclusões: assim como nos pacientes americanos e europeus de descendência africana, a progressão mais rápida e mais grave observada nos pacientes brasileiros EMPP de descendência africana sugere possivelmente um efeito maior da etnia do que o ambiental na progressão da EM.

Palavras chaves: Esclerose múltipla progressiva primária. Progressão. Incapacidade. Descendência africana. Etnia.

Introdução

A EM foi inicialmente definida como uma doença com processo imunopatológico marcado por inflamação da mielina e oligodendrócito. Entretanto, com o desenvolvimento de sofisticadas técnicas de neuroimagem e estudos imunopatológicos [1,2], novos aspectos da patogênese da doença foram ressaltados: perda axonal precoce e neurodegeneração. A degeneração axonal é reconhecida como maior determinante da progressão e da incapacidade irreversível em pacientes com EM.

A prevalência da EM é menor em populações não caucasianas [3]. Além disso, estudos publicados nos últimos cinco anos sugeriram pior progressão clínica e maior incapacidade nos indivíduos Afro-descendentes [4-7].

No Brasil, cuja população tem etnia heterogênea, a história natural da forma progressiva primária da EM (EMPP) se mostrou similar àquela observada em países de maior prevalência [8]. Da mesma forma, critérios diagnósticos específicos, primariamente destinados a populações caucasianas se mostraram aplicáveis [9] em brasileiros com EMPP. Possíveis diferenças quanto à progressão da incapacidade entre pacientes brasileiros brancos e Afro-brasileiros ainda não foram testadas. O objetivo principal deste artigo é analisar a influência da etnia na progressão da EMPP e incapacidade relacionadas com esta doença.

Materiais e Métodos

População e coleta dos dados

A População estudada é a coorte de pacientes classificados como EMPP de acordo com as definições de Lublin e Reingold [10], acompanhada no Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brasil, entre 1999 em 2009. Informações demográficas, clínicas-evolutivas e mensurações da progressão da doença e grau da incapacidade foram extraídas dos prontuários médicos, atualizados trimestralmente durante as reavaliações clínicas dos pacientes.

Critérios de inclusão e medidas de avaliação

A coorte inteira constitui-se de 65 casos. Todos com no mínimo cinco anos de duração total de doença e submetidos à investigação diagnóstica padrão para exclusão de outras causas. Estes pacientes preencheram os critérios definidos por Polman[11], uma vez que não apresentaram um ano inicial de progressão livre de surtos, e no mínimo dois dos seguintes exames complementares de suporte compatíveis com a doença: ressonância magnética (RM) de crânio, RM de coluna vertebral, análise do líquido cefalorraquiano (dosagem do índice de IgG e pesquisa de bandas oligoclonais), ou estudo eletrofisiológico (potencial evocado visual). Os pacientes foram classificados como Afro-descendentes ou brancos, respectivamente de acordo com a presença ou não de negros na família até a terceira geração. Para cada grupo étnico, foram analisadas as variáveis demográficas (sexo e idade no início da doença) e variáveis clínicas (duração total da doença, número e tipo de sistemas funcionais de Kurtzke [FS] comprometidos no início da doença). A avaliação da progressão consistiu no tempo em anos entre o início da doença até o paciente alcançar graus 3,6 e 8 da escala EDSS de Kurtzke[12]. A incapacidade foi considerada irreversível quando os graus do EDSS foram mantidos por no mínimo seis meses.

Considerações éticas

Este estudo faz parte do protocolo de pesquisa avaliado e aprovado pelo comitê de ética da instituição na qual a pesquisa foi conduzida. Todos os pacientes foram devidamente informados e consentiram na utilização de seus dados demográficos e clínico-evolutivos, de acordo com os princípios contidos na Declaração de Helsinki.

Análise estatística

O programa estatístico utilizado foi SPSS for Windows versão 13.0. O teste não paramétrico Mann-Whitney foi aplicado para comparação entre os grupos étnicos da idade de início e duração da doença, tempo para alcançar EDSS 3,6 e 8 e número de sistemas funcionais acometidos. O teste χ^2 foi utilizado na comparação

das freqüências de homens e mulheres em cada grupo e tipo de FS comprometido no início da doença.

Curvas de sobrevivência de Kaplan Meier foram usadas para avaliar variáveis tempo dependentes, e o teste de log-rank usado para comparar as curvas de progressão. P-valor<0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Do total de 65 pacientes, 42 foram classificados como brancos (64,61%) e 23 como Afro-descendentes (35,38%). Trinta e seis (55,38%) eram mulheres e 29 (44,61%) eram homens. Na tabela 1 estão expostas as características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com o grupo étnico. Uma diferença estatisticamente significativa quanto à proporção homem/mulher foi achada entre os dois grupos ($p=0,02$), com maior número de homens no grupo de Afro-descendentes e de mulheres no grupo de pacientes brancos. A média de duração da doença foi menor no grupo Afro-descendentes (10 anos nos pacientes brancos versus 7 anos nos pacientes de descendência africana; $p=0,03$).

No grupo de pacientes Afro-descendentes, 91,3% alcançaram EDSS 3 após mediana de tempo de doença igual a um ano, enquanto no grupo de pacientes brancos, 95,2% dos pacientes somente alcançaram EDSS 3 após uma mediana de dois anos ($p=0,02$). Além disso, 78,3% dos pacientes de descendência africana necessitaram de apoio unilateral para caminhar (EDSS 6) após mediana de três anos de doença, enquanto 78,6% dos pacientes brancos somente alcançaram este estágio após mediana de cinco anos de doença ($p=0,01$). Com relação ao EDSS 8 (uso de cadeira de rodas) 17,4% dos pacientes de descendência africana alcançaram este estágio após uma mediana de 5,5 anos de doença, e 38,1% dos pacientes brancos somente alcançaram este estágio de incapacidade após uma mediana de 9,0 anos ($p=0,09$) (tabela 1). As curvas de Kaplan Meier para o tempo levado para alcançar cada grau de EDSS estão expostas na figura 1, demonstrando que os pacientes Afro-descendentes alcançaram cada estágio da incapacidade mais rápido que os pacientes brancos ($p=0,03$; $p=0,04$ e $p=0,03$) respectivamente para EDSS 3,6 e 8.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas dos pacientes de acordo com o grupo étnico

	Grupo étnico				p-valor
	Branco		Afro-descendentes		
	N	(%)	N	(%)	
	42	(64,61)	23	(35,38)	
Gênero					
Mulher	28	(66,7)	8	(34,8)	0,02
Homem	14	(33,3)	15	(65,2)	
Proporção Mulher/Homem		2/1		0,5/1	
Mediana de idade no início da doença (variação)	38	(19-59)	38	(22-50)	-----
Mediana da duração total de doença (variação)	10	(3-34)	7	(3-18)	0,03
Tipos de sintomas iniciais (%)					
Função Piramidal	34	(81)	18	(78,3)	1,0
Função Cerebelar	12	(28,6)	8	(34,8)	0,61
Função sensitiva	7	(16,7)	7	(30,4)	0,22
Função de Tronco cerebral	2	(4,8)	2	(8,7)	0,61
Função Visual	4	(9,5)	1	(4,3)	0,65
Função Esfincteriana	2	(4,8)	0		0,54
Função Mental	0	0	0		-----
Número de sintomas iniciais (%)					
1	28	(66,7)	13	(56,5)	
2-3	8	(19,0)	7	(30,4)	0,58
>3	6	(14,3)	3	(13,0)	
Mediana do tempo para EDSS (variação)					
EDSS 3	2,0	(0,5-10,0)	1,0	(0,2-8,0)	0,02
EDSS 6	5,0	(1,0-18,0)	3,0	(1,0-13,0)	0,01
EDSS 8	9,0	(1,0-33,0)	5,5	(2,0-7,0)	0,09

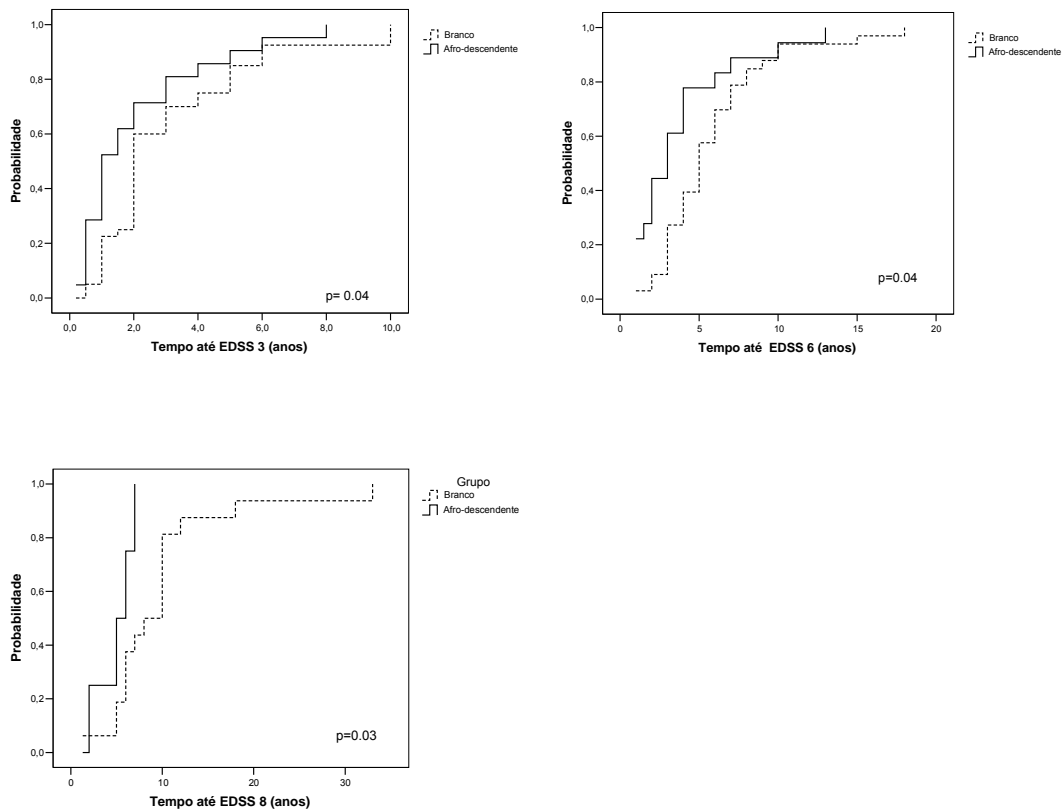


Figura 1. Probabilidade cumulativa- Kaplan-Meier para alcançar EDSS 3,6 e 8

Na tabela 2 está exposta a associação entre características demográficas e clínicas e o tempo para alcançar os estágios do EDSS 3, 6 e 8 de acordo com os grupos étnicos. Nos pacientes de descendência africana, em que mais de um FS foi afetado no início da doença ou que alterações cerebelares constituíram a primeira manifestação clínica da doença, foi observada uma tendência para alcançar o EDSS 3 mais rápido ($p=0.09$); entretanto, esta associação não foi estatisticamente significativa.

Tabela 2: Correlação entre o tempo até alcançar EDSS 3, 6 e 8 e as características demográficas e clínicas de acordo com o grupo étnico

	Tempo até EDSS 3		Tempo até EDSS 6		Tempo até EDSS 8	
	Mediana	(variação)	Mediana	(variação)	Mediana	(variação)
<u>PACIENTES BRANCOS</u>						
Gênero						
Mulheres	2,0	(0,5-10,0)	5,0	(1,0-15,0)	10,0	(1,0-18,0)
Homens	3,0	(1,0-6,0)	5,5	(3,0-18,0)	8,0	(5,0-33,0)
Idade de início						
< 38 anos	2,0	(0,5-10,0)	5,0	(2,0-15,0)	10,0	(6,0-18,0)
> 38 anos	2,0	(0,5-10,0)	5,0	(1,0-18,0)	5,5	(1,0-33,0)
Tipo de FS afetado no início						
Função Piramidal	2,0	(0,5-20,0)	6,0	(2,0-18,0)	10,0	(5,0-33,0)
Função Cerebelar	2,0	(1,0-5,0)	5,0	(2,0-10,0)	6,5	(6,0-10,0)
Outros	2,0	(0,5-10,0)	5,0	(1,0-15,0)	7,5	(1,0-18,0)
Número de FS afetados no início						
1	2,0	(0,5-10,0)	5,0	(1,0-18,0)	8,5	(1,0-33,0)
2 ou mais	2,0	(1,0-5,0)	5,5	(2,0-10,0)	9,0	(6,0-12,0)
<u>PACIENTES BRANCOS</u>						
Gênero						
Mulheres	0,75	(0,2-3,0)	2,5	(1,0-7,0)	6,0	(6,0-6,0)
Homens	1,5	(0,5-8,0)	3,5	(1,0-13,0)	5,0	(2,0-7,0)
Idade de início						
< 38 anos	1,0	(0,2-8,0)	2,5	(1,0-13,0)	5,5	(2,0-7,0)
> 38 anos	1,5	(0,5-5,0)	3,5	(1,0-7,0)		-----
Tipo de FS afetado no início						
Função Piramidal	1,0	(0,2-5,0)	2,0	(1,0-7,0)	6,0	(2,-7,0)
Função Cerebelar	1,0*	(0,2-2,0)	3,0	(1,0-4,0)	4,5	(2,0-7,0)
Outros	6,0	(0,5-8,0)	10,0	(1,0-13,0)	5,0	(5,0-5,0)
Número de FS afetados no início						
1	2,0	(0,5-8,0)	3,0	(1,0-13,0)	5,0	(5,0-5,0)
2 ou mais	1,0**	(0,2-4,0)	3,0	(1,0-7,0)	6,0	(2,0-7,0)

Todos os p-valores foram > 0,05, exceto para * p=0,09 e p=0,09

Discussão

O curso clínico da esclerose múltipla (EM) é marcado por dois modelos definidos de evolução, surto-remissão ou progressão, que levam a variável taxa de incapacidade [13]. A progressão, ou seja, a piora sustentada e irreversível dos sinais e sintomas por mais de seis meses [14], é reflexo do processo contínuo e silencioso de desmielinização crônica com gliose e degeneração axonal irreversível, levando a neurodegeneração e progressivo acúmulo da incapacidade na EM [15].

Os resultados aqui apresentados mostraram que a progressão da EMPP é pior nos pacientes Afro-descendentes, constatado pela observação que eles alcançaram significativamente mais rápido o EDSS 3 e usaram apoio unilateral para caminhar (EDSS 6) mais precocemente que os pacientes EMPP brancos. Em adição, houve uma tendência para os pacientes Afro-descendentes necessitarem de cadeira de rodas mais cedo que os pacientes brancos. Nos estudos realizados com pacientes Afro-descendentes nas áreas de maior prevalência para EM, a progressão foi mais rápida e a incapacidade foi alcançada num espaço de tempo menor [4-7].

Em 2003, Weinstock-Guttman et al.[4] estudaram as características clínicas da EM em 5602 pacientes, 329 (6%) foram classificados como Afro-americanos de Nesta coorte, 12,8% tinham o fenótipo clínico progressiva primária e houve uma significativa associação entre sexo e raça, com uma porcentagem maior de mulheres no grupo Afro-americano. Neste caso, a inclusão de pacientes tanto com EM surto-remissão quanto EM progressiva primária no mesmo grupo poderia explicar o predomínio de mulheres. Ao contrário, os achados do presente estudo mostram que a frequência de mulheres foi maior no grupo de pacientes brancos. A alta razão de homens Afro-descendentes com EMPP no estudo aqui apresentado justificaria a mais rápida progressão clínica, uma vez que o sexo masculino é reconhecido como fator de pior prognóstico nas formas surto-remissão e progressiva primária da doença [16-18]. Khaleeli et al.[19], observaram que homens com EMPP foram duas vezes mais prováveis ter deterioração na escala do EDSS. Quando, no presente estudo, uma análise estratificada foi realizada, diferenças não foram encontradas entre homens e mulheres quanto à progressão. No estudo realizado na América do Norte [4], rápida e pronunciada alteração cognitiva foi observada no grupo de Afro-americanos e o grau do EDSS foi maior comparado ao grupo de pacientes brancos à medida que a duração da doença aumentou.

Um segundo estudo, realizado na América do Norte recrutou 375 Afro-americanos e 427 americanos caucasianos do “*Multiple Sclerosis Genetics Group*” [5]. Os pacientes foram classificados de acordo com os tipos de manifestações em “EM óptico-espinhal” (surtos restritos aos nervos ópticos e medula espinhal) e “EM típica” (nos quais a doença afetava cérebro, cerebelo, ou tronco cerebral). As médias de tempo até que os Afro-americanos necessitassem de apoio unilateral para caminhar e até eles se tornarem dependentes da cadeira de rodas foram significativamente menores (16 e 30 anos, respectivamente) comparado ao grupo de americanos caucasianos (22 e 38 anos). Nos pacientes Afro-americanos, a probabilidade de necessitar de apoio unilateral para caminhar após curto espaço de tempo foi maior que nos pacientes americanos caucasianos, e houve uma tendência na probabilidade para depender mais precocemente da cadeira de rodas. A análise ajustada sugeriu o sexo masculino como fator preditivo de incapacidade. Da mesma forma quando foram analisados separadamente os 66 pacientes com doença progressiva desde o início, a etnia africana mostrou-se um fator preditivo para necessidade de caminhar com bengala. É importante enfatizar que a forma clínica da doença essencialmente restrita ao nervo óptico e medula espinhal foi significativamente mais prevalente no grupo dos Afro-americanos. Estes casos poderiam corresponder a neuromielite óptica (NMO). Os próprios autores admitem que por ser a NMO uma doença de curso clínico mais agressivo que a EM, há risco de viés de classificação nesse grupo étnico.

Em 2006, em um estudo conduzido em Washington[6], 79 pacientes Afro-americanos foram comparados a 80 americanos caucasianos. Houve maior prevalência da forma progressiva primária entre os Afro-americanos comparados aos Americanos caucasianos. Os pacientes Afro-americanos tiveram dificuldade de marcha após um curto tempo de doença e, em maior porcentagem necessitaram do uso de bengala e cadeira de rodas. Além disso, houve uma incidência mais alta de alteração cerebelar e acúmulo mais rápido de incapacidades em comparação ao grupo de americanos caucasianos. Da mesma forma, no presente estudo foi observado que, os pacientes de descendência africana com manifestações iniciais do tipo cerebelar alcançaram o EDSS 3 em 1 ano enquanto os brancos demoraram 2 anos para alcançar o mesmo estágio. Esta diferença não foi, entretanto, estatisticamente significativa. De acordo com Kremenutzky et al.[19], a perda axonal, especificamente no trato corticoespinhal, quando presente numa fase

precoce, até antes das manifestações clínicas, é o substrato patológico para progressão. Curiosamente apesar da maior frequência de comprometimento piramidal no início da doença, não houve interferência na velocidade da progressão.

Um estudo europeu com 76 pacientes de etnia africana foi realizado em Nice, na França (2007)[7]. Estes foram comparados com a coorte regional (n=968) do banco de dados EDMUS, e nos resultados foi observado curso mais desfavorável para pacientes com etnia africana.

Em dois [4,6] dos quatro [4,5,6,7] estudos acima mencionados, os pacientes afro descendentes tinham com maior frequência a forma progressiva primária, fenótipo clínico conhecidamente de pior prognóstico quanto ao acúmulo de incapacidade, o que seria suficiente para justificar a maior e mais rápida progressão e incapacidade. Por outro lado, no presente estudo, todos os pacientes eram da forma progressiva primária, e ainda assim o acúmulo de incapacidade foi mais rápido entre os Afro-descendentes. Além disso, em estudos nacionais sobre a NMO também foi observado pior desfecho em Afro-brasileiros [21].

Em outras desordens neurológicas, a raça e a etnia também têm correlação prognóstica. Na doença cérebro vascular [22,23], Lúpus eritematoso sistêmico (LES)[24,25], e também no câncer de pulmão, de cólon e reto[26,27] a evolução é pior nos Afro-descendentes.

A complexa associação entre fatores imunogenéticos e raciais ainda não foi totalmente elucidada. A evolução pior e mais rápida observada nos pacientes Afro-brasileiros, assim como nos Afro-americanos [4,5,6] e Afro-europeus[7], sugere haver maior influência racial do que ambiental na progressão da EM.

Referências

1. Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1675-86.
2. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24:S265-S267.
3. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis Aetiology. *Lancet Neuro* 2004;3(12):709-18.
4. Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownschidle CM, Baier M, Rea DF, Apatoff BR et al. and The New York State Multiple Sclerosis Consortium. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 293-298.
5. Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA et al. Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:2039-45.
6. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Mult Scler* 2006; 12:775-81.
7. Jeannin S, Bourg V, Berthier F, Lebrun C. [Phenotypical aspects and clinical course of multiple sclerosis in 76 patients with a North African ethnic background followed at the Nice University Hospital]. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163:440-7.
8. Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006; 26:233-9.
9. Ferreira Vasconcelos CC, Miranda Santos CM, Papais Alvarenga M, Camargo SM, Papais Alvarenga RM. The reliability of specific primary progressive MS criteria in an ethnically diverse population. *J Neurol Sci* 2008 270:159-64.
10. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907-11.
11. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58:840-6.
12. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
13. Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain* 2006; 129:606-16.
14. Compston A. Making progress on the natural history of multiple sclerosis *Brain* 2006; 129:561-3.
15. Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14: 271-8.

16. Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114(Pt 2):1045-56.
17. Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlas N, Ağaoğlu J *et al.* Survival and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study Group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51:765-72.
18. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-82.
19. Khaleeli Z, Cicarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M *et al.* Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study. *Ann Neurol* 2008; 63:790-3.
20. Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129:584-94.
21. Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA *et al.* Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:429-35.
22. Howard G, Howard VJ; Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) Investigators. Ethnic disparities in stroke: the scope of the problem. *Ethn Dis* 2001; 11:761-8.
23. Lynch GF, Gorelick PB. Stroke in African Americans. *Neurol Clin* 2000; 18: 273-90.
24. Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR *et al.* Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:99-106.
25. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ *et al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11:52-60.
26. De Jesus MA, Fujita M, Kim KS, Goldson AL. Retrospective analysis of breast cancer among young African American females. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78:81-7.
27. Govindarajan R, Shah RV, Erkman LG, Hutchins LF. Racial differences in the outcome of patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97:493-8.

5 CONSIDERAÇÕES

Exceto os dados gerais fornecidos pelo Projeto Atlântico Sul (PAPAI-ALVARENGA; ALVES-LEON; MIRANDA SANTOS, 2002), poucos são os estudos sobre forma progressiva primária no Brasil (OLIVEIRA et al., 1999; MOREIRA et al., 2000; ARRUDA et al., 2001). Também na revisão da literatura internacional se percebe que poucos grupos se dedicam a pesquisa clínico-epidemiológica da EMPP.

Características inerentes a esta forma clínica como a menor frequência, dificuldade no diagnóstico diferencial e pouca resposta a terapêutica vigente impõem limitações aos estudos. Ainda assim, os resultados apresentados nesta tese ampliaram os conhecimentos sobre a história natural, e a influência de fatores de risco genéticos na susceptibilidade e evolução clínica nos pacientes brasileiros com EMPP.

Seguramente entre os resultados, aqueles de maior impacto foram: a influência do alelo HLA DRB1*1501 na progressão mais rápida da doença e a pior morbidade nos pacientes com ancestralidade africana.

O estudo genético, embora inédito, contou com número pequeno de amostras (n=33), e seguramente deverá ser replicado com um número maior de casos EMPP e EMSR da nossa população, e também em outras amostras populacionais, a fim de ser confirmada tal inferência.

A maior gravidade da doença entre indivíduos afro descendentes, previamente descrita em Afro americanos e Afro europeus, pode ser comprovada nos pacientes EMPP. Estudos posteriores deverão analisar esta observação em outras formas evolutivas da EM em nossa população.

O acompanhamento longitudinal por 10 anos de uma coorte exclusiva de casos de EMPP forneceu além de subsídios para um diagnóstico precoce e seguro, dados sobre o prognóstico da doença; que além de contribuírem para avanços do conhecimento científico, servirão de fundamentação para esclarecimentos sobre esta enfermidade aos pacientes, seus familiares e membros da equipe de saúde.

6 CONCLUSÕES

- Critérios diagnósticos específicos para EMPP foram aplicáveis em nossa população, e se mostraram concordantes e confiáveis.

- O perfil demográfico, clínico e evolutivo dos pacientes EMPP brasileiros assemelha-se aquele observado em populações caucasianas do hemisfério norte, portanto fatores que influenciam sua ocorrência não necessariamente afetam sua evolução natural.

- Alelos DRB1 *1501 e DQB1*0602 do sistema HLA tipo II, identificados como associados a doença nas populações caucasianas do hemisfério norte e a pacientes brasileiros surto-remissão, foram também identificados com significância estatística nos pacientes EMPP.

- A presença do alelo DRB1*1501 conferiu pior e mais rápida progressão aos pacientes com EMPP, sugerindo que alelos do sistema HLA podem além de influenciar a ocorrência interferir na evolução.

- A progressão da incapacidade foi pior nos pacientes EMPP com ancestralidade africana, assim como observado em populações de áreas de maior prevalência, indicando que independente de fatores ambientais, características raciais podem influenciar o curso da doença.

REFERÊNCIAS

- ACHIRON, A. Measuring disability progression in multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.I.], v. 253, n. Supl 6, p. 31-36, 2006.
- ALEXANDER, G.E. ; PROVOST, T.T.; STEVENS, M.B.; ALEXANDER, E.L. Sjögren syndrome: central nervous system manifestation. *Neurology*, [S.I.], v. 31, n. 11, p. 1391-1396, 1981.
- ALHOMOUD, I.A.; BOHLEGA, S.A.; ALKAWI, M.Z.; ALSEMARI, A.M.; OMER, S.M.; ALSENANI, F.M. Primary Sjogren's syndrome with central nervous system involvement. *Saudi Med J.*, [S.I.], v. 30, n. 8, p. 1067-1072, 2009.
- ALVES-LEON, S.V.; Malfetano, F.R.; PIMENTEL, M.L.V.; ESTRADA, C.L.Q.; PEREIRA, V.C.S.R.; LIEM, A.M.; NOVIS, S.A.P. Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort patients. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo, v. 66, n. 3B, 2008.
- ANDERSSON, P.B.; WAUBANT, E.; GEE, L.; GOODKIN, K.E. Multiple Sclerosis. That is Progressive From the Time of Onset: Clinical Characteristics and Progression of Disability. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 56, n. 9, p. 1138-1142, Sept. 1999.
- AUSTREGÉSILO, A.; PERNAMBUCO, J.A. *Frequência da Esclerose em Placas no Brasil*. Recife: Separata de Neurologia, 1939.
- ARRUDA, W.O.; SCOLA, R.H.; TEIVE, H.A.; WERNECK, L.C. Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 59, p. 165-170, 2001.
- BARCELLOS, L.F.; SAWCER, S.; RAMSAY, P.P.; BARANZINI, S.E.; THOMSON, G.; BRIGGS, F.; CREE, B.C.; BEGOVICH, A.B.; VILLOSLADA, P.; MONTALBAN, X.; UCCELLI, A.; SAVETTIERI, G.; LINCOLN, R.R.; DELOA, C.; HAINES, J.L.; PERICAK-VANCE, M.A.; COMPSTON, A.; HAUSER, S.L.; OKSENBERG, Jr. Heterogeneity at the HLADRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum Mol Genet.*, [S.I.], v. 15, n. 18, p. 2813-2824, sept. 2006.
- BASHIR, K.; WHITAKER, J.N. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology*, [S.I.], v. 53, p. 765-771, Sept. 1999.

BJARTMAR, C.; TRAPP, B.D. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol.*, [S.I.], v. 14, n. 3, p. 271-278, 2001.

BIENIEK, M.; ALTMANN, D.R.; DAVIES, G.R.; INGLE, G.T.; RASHID, W.; SASTRE-GARRIGA, J.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H. Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 77, n. 9, p. 1036-1039, 2006.

BURWICK, R.M.; RAMSAY, P.P.; HAINES, J.L.; HAUSER, S.L.; OKSENBERG, J.R.; PERICAK-VANCE, M.A.; SCHMIDT, S.; COMPSTON, A.; SAWCER, S.; CITTADELLA, R.; SAVETTIERI, G.; QUATTRONE, A.; POLMAN, C.H.; UITDEHAAG, B.M.J.; ZWEMMER, J.N.P.; HAWKINS, C.P.; OLLIER, W.E.R.; WEATHERBY, S.; ENZINGER, C.; FAZEKAS, F.; SCHMIDT, H.; SCHMIDT, R.; HILLERT, J.; MASTERMAN, T.; HOGH, P.; NIINO, M.; KIKUCHI, S.; MACIEL, P.; SANTOS, M.; RIO, M.E.; KWIECINSKI, H.; ZAKRZEWSKA-PNIEWSKA, B.; EVANGELOU, N.; PALACE, J.; BARCELLOS, L.F. APOE epsilon variation in multiple sclerosis susceptibility and disease severity. Some answers. *Neurology*, [S.I.], v. 66, p. 1373-1383, 2006.

CAMP, S.J.; STEVENSON, V.L.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H.; BORRAS, C.; AURIACOMBE, S.; BROCHET, B.; FALAUTANO, M.; FILIPPI, M.; HERISSE-DULO, L.; MONTALBAN, X.; PARRCIRA, E.; POLMAN, C.H.; DE SA, J.; LANGDON, D.W. Cognitive function in primary progressive and transitional progressive multiple sclerosis: a controlled study with MRI correlates. *Brain*, [S.I.], v. 122, n. Pt. 7, p. 1341-1348, 1999.

CASANOVA, B.; CORET, F.; VALERO, C.; LANDETE, L.; PASCUAL, A.; VILCHEZ, J.J. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 8, n. 1, p. 59-63, feb. 2002.

CHARCOT, J.M. Séance du 14 mars. *Cr Soc Biol.*, Paris, v. 20, p. 13-14, 1868.

COCCO, E.; SOTGIU, A.; COSTA, G.; MURRU, M.R.; MANCOSU, C.; MURRU, R.; LAI, M.; CONTU, P.; MARROSU, M.G. HLA-DR,DQ and APOE genotypes and gender influence in Sardinian primary progressive MS. *Neurology*, [S.I.], v. 64, p. 564-566, 2005.

COMI, G.; FILIPPI, M.; MARTINELLI, V.; CAMPI, A.; RODEGHER, M.; ALBERONI, M.; SIRABIAN, G.; CANAL, N. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 132, n. 2, p. 222-227, oct. 1995.

COMPSTON, A. The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans Soc Lond B Biol Sci.*, [S.I.], v. 354, n. 1390, p. 1623-1634, nov. 1999.

COMPSTON, A.; COLES, A. Multiple sclerosis. *Lancet*, [S.I.], v. 372, p. 1502-1517, 2008.

COMPSTON, D.A.; KELLAR WOOD, H.; ROBERTSON, N.; SAWCER, S.; WOOD, N.W. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl.*, [S.I.], v. 161, p. 43-51, 1995.

CONFRAVEUX, C.; AIRMAD, G.; DEVIC, M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain*, [S.I.], v. 103, n. 2, p. 281-300, jun. 1980.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 129, p. 595-605, 2006.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*, [S.I.], v. 129, n. (Pt. 3), p. 606-616, Mar. 2006.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; ADELEINE, P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain*, [S.I.], v. 126, n. (Pt. 4), p. 770-782, Apr. 2003.

CONFAVREUX, C.; VUKUSIC, S.; MOREAU, T.; ADELEINE, P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 343, n. 20, p. 1430-1438, nov. 2000.

COTTRELL, D.A.; KREMENCHUTZKY, M.; RICE, G.P.; KOOPMAN, W.J.; HADER, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, v. 122, n. (Pt.4), p. 625-639, Apr. 1999.

EBERS, G.C.; KUKAY, K.; BULMAN, D.E.; SADOVNICK, A.D.; RICE, G.; ANDERSON, C.; ARMSTRONG, H.; COUSIN, K.; BELL, R.B.; HADER, W.; PATY, D.W.; HASHIMOTO, S.; OGER, J.; DUQUETTE, P.; WARREN, S.; GRAY, T.; O'CONNOR, P.; NATH, A.; AUTY, A.; METZ, L.; FRANCIS, G.; PAULSETH, J.E.; MURRAY, T.J.; PRYSE-PHILLIPS, W.; NELSON, R.; FREEDMAN, M.; BRUNET, D.; BOUCHARD, J.P.; HINDS, D.; RISCH, N. A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet.*, [S.I.], v. 13, n. 4, p. 472-476, Aug. 1996.

DEHMESHKI, J.; CHARD, D.T.; LEARY, S.M.; WATT, H.C.; SILVER, N.C.; TOFTS, P.S.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H. The normal-appearing grey matter in primary progressive multiple sclerosis: a magnetisation transfer imaging study. *J Neurol.*, [S.I.], p. 250, n. 1, p. 67-74, jan. 2003.

DENNEY, D.R.; LYNCH, S.G.; PARMENTER, B.A.; HORNE, N. Cognitive impairment in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: mostly a matter of speed. *J Int Neuropsychol Soc.*, [S.I.], v. 10, p. 948-956, 2004.

DENNEY, D.R.; SWOROWSKI, L.A.; LYNCH, S.G. Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol.*, [S.I.], v. 20, p. 967-981, 2005.

EVANGELOU, N.; JACKSON, M.; BEESON, D.; PALACE, J. Association of the APOE epsilon4 allele with disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 67, n. 2, p. 203-205, aug. 1999.

FILIPPI, M.; ROVARIS, M.; GASPERINI, C.; CAPRA, R.; BASTIANELLO, S.; KUHNE, I.; YOUSRY, T.A. A preliminary study comparing the sensitivity of serial monthly enhanced MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in primary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, [S.I.], v. 8, n. 2, p. 88-93, apr. 1998.

FOONG, J.; ROZEWICZ, L.; CHONG, W.K.; THOMPSON, A.J.; MILLER, D.H.; RON, M.A. A comparison of neuropsychological deficits in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.I.], v. 247, p. 97-101, 2000.

GREER, J.M.; PENDER, M.P. The presence of glutamic acid at positions 71 or 74 in pocket 4 of the HLA-DR β 1 chain is associated with the clinical course of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 76, p. 656-62, 2005.

GIORDONO, M.; D'ALFONSO, S.; MOMIGLIANO-RICHARDI, P. Genetics of multiple sclerosis: linkage and association studies. *Am J Pharmacogenomics.*, v. 2, n. 1, p. 37-58, 2002.

HAKIKI, B.; GORETTI, B.; PORTACCIO, E.; ZIPOLI, V.; AMATO, M.P. Subclinical MS: follow-up of four cases. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 15, n. 8, p. 858-861, aug. 2008.

HILLERT, J.; GRÖNNING, M.; NYLAND, H.; LINK, H.; OLERUP, O. An immunogenetic heterogeneity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 55, n.10, p. 887-890, oct. 1992.

HOHLFELD, R. Immunological factors in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 10, n. (suppl 1), p. S16-S21, 2004.

INGLE, G.T.; STEVENSON, V.; MILLER, D.H.; THOMPSON, A.J. Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain*, [S.I.], v. 126, p. 2528-2536, 2003.

KRAUS, J.A.; SCHÜTZE, C.; BROKATE, B.; KRÖGER, B.; SCHWENDEMANN, G.; HILDEBRANDT, H. Discriminant analysis of the cognitive performance profile of MS patients differentiates their clinical course. *J Neurol.*, [S.I.], v. 252, n. 7, p. 808-813, jul. 2005.

KREMENCHUTZKY, M.; COTTRELL, D.; RICE, G.; HADER, W.; BASKERVILLE, J.; KOOPMAN, W.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain*, [S.I.], v. 122, n. (Pt. 10), p. 1941-1950, oct. 1999.

KREMENCHUTZKY, M.; RICE, G.P.; BASKERVILLE, J.; WINGERCHUK, D.M.; EBERS, G.C. THE natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the progressive phase of the disease. *Brain*, [S.I.], v. 129, n. Pt. 3, p. 584-594, mar. 2006.

KURTZKE, J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, [S.I.], v. 33, p. 1444-1452, 1983.

KUTZELNIGG, A.; LUCCHINETTI, C.F.; STADELMANN, C.; BRÜCK, W.; RAUSCHKA, H.; BERGMANN, M.; SCHMIDBAUER, M.; PARISI, J.E.; LASSMANN, H. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 128, n. (Pt. 11), p. 2705-2712, nov. 2005.

LARSEN, J.P.; KVAALE, G.; RIISE, T.; NYLAND, H.; AARLI, J.A. Multiple sclerosis - more than one disease? *Acta neurol Scand.*, [S.I.], v. 72, n. 2, p. 145-150, aug. 1985.

LANA-PEIXOTO, M.A.; LANA-PEIXOTO, M.I. Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 419-425, dec. 1992.

LEARY, S.M.; MILLER, D.H.; STEVENSON, V.L.; BREX, P.A.; CHARD, D.T.; THOMPSON, A.J. Interferon β -1a in primary progressive MS. An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, [S.I.], v. 60, p. 44-51, jan. 2003.

LEARY, S.M.; STEVENSON, V.L.; MILLER, D.H.; THOMPSON, A.J. Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.I.], v. 246, n. 7, p. 562-568, jul. 1999.

LEARY, S.M.; THOMPSON, A.J. Primary Progressive Multiple Sclerosis Current and Future Treatment Options. *CNS Drugs.*, [S.I.], v. 19, n. 5, p. 369-376, 2005.

LOSSEFF, N.A.; WEBB, S.L.; O'RIORDAN, J.I.; PAGE, R.; WANG, L.; BARKER, G.J.; TOFTS, P.S.; MCDONALD, W.I.; MILLER, D.H.; THOMPSON, A.J. Spinal cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a new reproducible and sensitive MRI method with potential to monitor disease progression. *Brain*, [S.I.], v. 119, n. Pt. 3, p. 701-708, jun. 1996.

LUBLIN, F.D. Clinical features and diagnosis of multiple sclerosis. *Neurol Clin.*, [S.I.], v. 23, n. 1, p. 1-15, feb. 2005.

LUBLIN, F.D.; REINGOLD, S.C. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 46, n. 4, p. 907-911, apr. 1996.

LUCCHINETTI, C.; BRUCK, W.; PARISI, J.; SCHEITHAUER, B.; RODRIGUEZ, M.; LASSMANN, H. Heterogeneity of Multiple Sclerosis Lesions: Implications for the pathogenesis of Demyelination. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 47, n. 6, p. 707-717, jun. 2000.

MARRIE, R.A. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 3, n. 12, p. 709-718, dec. 2004.

MCDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S.; WEINSHENKER, B.Y.; WOLINSKY, J.S. Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 50, n.1, p. 121-127, jul. 2001.

MCDONNELL, G.V.; HAWKINS, S.A. Application of the Poser criteria in primary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 42, p. 982-983, 1997.

MCDONNELL, G.V.; HAWKINS, S.A. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, [S.I.], v. 64, n. 4, p. 451-454, apr. 1998.

MCDONNELL, G.V.; HAWKINS, S.A. Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Mult Scler.*, [S.I.], v. 2, n. 3, p. 137-141, oct. 1996.

MCDONNELL, G.V.; HAWKINS, S.A. Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 199, n. (1-2), p. 1-15, jul. 2002.

MCDONNELL, G.V.; MAWHINNEY, H.; GRAHAM, C.A.; HAWKINS, S.A.; MIDDLETON, D. A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis. *J Neurol Sci.*, [S.I.], v. 165, p. 77-83, 1999.

MCDONNELL, G.V.; MCMILLAN, S.A.; DOUGLAS, J.P.; DROOGAN, A.G.; HAWKINS, S.A. Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: raised sVCAM-1, sLCAM-1 and sE-selectin in primary progressive disease. *J Neurol.*, [S.I.], v. 246, n. 2, p. 87-92, feb. 1999.

MILLER, D.H.; LEARY, S.M. Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol.*, [S.I.], v. 6, n. 10, p. 903-912, oct. 2007.

MILLER, D.H.; WEINSHENKER, B.G.; FILIPPI, M.; BANWELL, B.L.; COHEN, J.A.; FREEDMAN, M.S.; GALETTA, S.L.; HUTCHINSON, M.; JOHNSON, R.T.; KAPPOS, L.; KIRA, J.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; MONTALBAN, X.; PANITCH, H.; RICHERT, J.R.; REINGOLD, S.C.; POLMAN, C.H. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 14, p. 1157-1174, 2008.

MINDERHOUD, J.M.; VAN DER HOEVEN, J.H.; PRANGE, A.J. A. Course and prognosis of progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.*, [S.I.], v. 78, n. 1, p. 10-15, jul. 1988.

MOREIRA, M.A.; FELIPE, E.; MENDES, M.F.; TILBERY, C.P. Esclerose Múltipla. Estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 58, n. 2B, p. 460-466, jun. 2000.

NOSEWORTHY, J.H.; LUCCHINETTI, C.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, B.G. Multiple sclerosis. *N Engl J Med.*, [S.I.], v. 343, n. 13, p. 938-952, sept. 2000.

OLIVEIRA, E.M.L.; ANNES, M.; OLIVEIRA, A.S.B.; GABBAI, A.A. Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM. *Arq Neuropsiquiatr.*, São Paulo, v. 57, p. 51-55, 1999.

OLERUP, O.; HILLERT, J.; FREDRIKSON, S.; OLSSON, T.; KAM-HANSEN, S.; MÖLLER, E.; CARLSSON, B.; WALLIN, J. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA.*, [S.I.], v. 86, n. 18, p. 7113-7117, sep. 1989.

PAES, R.A.; ALVARENGA, R.M.P.; VASCONCELOS, C.C.F.; NEGREIROS, M.A.; LANDEIRA-FERNÁNDEZ, J. Neuropsicología de la esclerosis múltiple primaria progresiva. *Rev Neurol.*, [S.I.], v. 49, n. 7, p. 343-348, 2009.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; ALVES-LEON, S.V.; MIRANDA SANTOS, C.M. South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial. In: ARRIAGA R.C.; NOGALES-GAETE, J. (Orgs.). *Esclerosis múltiple. Una mirada ibero-panamericana*. Santiago: Arrynog-Ediciones, 2002. p. 129-154.

PAPAI-ALVARENGA, R.M.; SANTOS, C.M.M.; CAMARGO, S.; ALMEIDA, A.M.V. Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. *Rev Bras Neurol.*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 2, p. 75-87, 1995.

PENDER MP. The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *J Clin Neurosci.*, [S.I.], v. 11, p. 689-92, 2004.

PERINI, P.; TAGLIAFERRI, C.; BELLONI, M.; BIASI, G.; GALLO, P. The HLA-DR13 haplotype is associated with "benign" multiple sclerosis in northeast Italy. *Neurology*, [S.I.], v. 57, n. 1, p. 158-159, jul. 2001.

POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, H.P.; KAPPOS, L.; LUBLIN, F.D.; METZ, L.M.; MCFARLAND, H.F.; O'CONNOR, P.W.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, A.J.; WEINSHENKER, B.G.; WOLINSKY, J.S. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "Mc Donald Criteria". *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 58, n. 6, p. 840-846, dec. 2005.

POSER, C.M.; PATY, D.W.; SCHEINBERG, L.; MCDONALD, W.I.; DAVIS, F.A.; EBERS, G.C.; JOHNSON, K.P.; SIBLEY, W.A.; SILBERBERG, D.H.; TOURTELLOTTE, W.W. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 13, n. 3, p. 227-231, mar. 1983.

PUCCIONI-SOHLER, M.; VASCONCELOS, C.C.F.; PAPAI-ALVARENGA, R.M.; JACOBSEN, S. Differentiation of HAM/TSP from patients with multiple sclerosis infected with HTLV-1. *Neurology*, [S.I.], v. 68, p. 206-213, 2007.

RAMIÓ-TORRENTÀ, L.; SASTRE-GARRIGA, J.; INGLE, G.T.; DAVIES, G.R.; AMEEN, V.; MILLER, D.H.; THOMPSON, A.J. Abnormalities in normal-appearing tissues in early primary progressive multiple sclerosis and their relation to disability: a tissue-specific magnetisation transfer study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*, [S.I.], v. 77, n. 1, p. 40-45, jan. 2006.

RAMSARANSING, G.S.; HEERSEMA, D.J.; DE KEYSER, J. Serum uric acid, dehydroepiandrosterone sulphate, and apolipoprotein E genotype in benign vs. progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol.*, [S.I.], v. 12, n. 7, p. 514-518, jul. 2005.

ROVARIS, M.; GALLO, A.; FALINI, A.; BENEDETTI, B.; ROSSI, P.; COMOLA, M.; SCOTTI, G.; COMI, G.; FILIPPI, M. Axonal injury and overall tissue loss are not related in primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol.*, [S.I.], v. 62, n. 6, p. 898-902, jun. 2005a.

ROVARIS, M.; GALLO, A.; VALSASINA, P.; BENEDETTI, B.; CAPUTO, D.; GHEZZI, A.; MONTANARI, E.; SORMANI, M.P.; BERTOLOTTO, A.; MANCARDI, G.; BERGAMASCHI, R.; MARTINELLI, V.; COMI, G.; FILIPPI, M. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *Neuroimage.*, [S.I.], v. 24, n. 4, p. 1139-1146, fev. 2005b.

RUNMARKER, B.; ANDERSEN, O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*, [S.I.], v. 116, n. 1, p. 117-134, feb. 1993.

RUNMARKER, B.; MARTINSSON, T.; WAHLSTROM, J.; ANDERSEN, O. HLA and prognosis in multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.I.], v. 241, p. 385-390, 1994.
SASTRE-GARRIGA, J.; INGLE, G.T.; ROVARIS, M.; TÉLLEZ, N.; JASPERSE, B.; ALTMANN, D.R.; BENEDETTI, B.; STEVENSON, V.L.; CERCIGNANI, M.; LEARY, S.M.; BARKHOF, F.; BROCHET, B.; DOUSSET, V.; FILIPPI, M.; MONTALBAN, X.; KALKERS, N.F.; POLMAN, C.H.; ROVIRA, A.; MILLER, D.H.; THOMPSON, A.J. Long-term clinical outcome of primary progressive MS: predictive value of clinical and MRI data. *Neurology*, [S.I.], v. 65, n. 4, p. 633-635, 2005.

SCHMIERER, K.; ALTMANN, D.R.; KASSIM, N.; KITZLER, H.; KERSKENS, C.M.; DOEGE, C.A.; AKTAS, O.; LÜNEMANN, J.D.; MILLER, D.H.; ZIPP, F.; KLINIK, V.A. Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance imaging study. *Mult Scler.*, [S.I.], v. 10, n. 2, p. 182-187, 2004.

SCHUMACKER, 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 the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.*, [S.I.], v. 122, 552-568, mar. 1965.

SEZE, J.; DEVOS, D.; CASTELNOVO, G.; LABAUGE, P.; DUBUCQUOI, S.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; VERMERSCH, P. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*, [S.I.], v. 57, n. 8, p.1359-1363, oct. 2001.

SILVER, N.C.; GOOD, C.D.; BARKER, G.J.; MACMANUS, D.G.; THOMPSON, A.J.; MOSELEY, I.F.; MCDONALD, W.I.; MILLER, D.H. Sensitivity of contrast enhanced MRI in Multiple Sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain*, [S.I.], v. 120, n. (Pt. 7), p. 1149-1161, jul. 1997.

SOLARI, A.; MANCUSO, L.; MENDOZZI, L.; SERRATI, C. Comparison of two brief neuropsychological batteries in people with multiple sclerosis. *Mult Scler.*, v. 8, p. 169-176, 2002.

STEVENSON, V.L.; MILLER, D.H. ; ROVARIS, M.; BARKHOF, F.; BROCHET, B.; DOUSSET, V.; DOUSSET, V.; FILIPPI, M.; MONTALBAN, X.; POLMAN, C.H.; ROVIRA, A.; DE SA, J.; THOMPSON, A.J. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*, [S.I.], v. 52, n. 4, p. 839-845, mar. 1999.

THOMPSON, A.J.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; BROCHET, B.; FILIPPI, M.; MILLER, D.H.; POLMAN, C.H.; STEVENSON, V.L.; MCDONALD, W.I. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol.*, [S.I.], v. 47, n. 6, p. 831-835, jul. 2000.

THOMPSON, A.J.; POLMAN, C.H.; MILLER, D.H.; MCDONALD, W.I.; BROCHET, B.; FILIPPI, M.; MONTALBAN, X.; DE SA, J. Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, [S.I.], v. 120, n. Pt. 6, p. 1085-1096, jun. 1997.

TREMLETT, H.; PATY, D.; DEVONSHIRE, V. The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*, [S.I.], v. 65, p. 1919-1923, 2005.

VASCONCELOS, C.C.F. *Esclerose múltipla forma inicialmente progressiva: estudo clínico e evolutivo de 26 casos da cidade do Rio de Janeiro*. 2001. 127f. Dissertação (Mestrado em Neurologia) - Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói. 2003.

VASCONCELOS, C.C.F.; MIRANDA-SANTOS, C.M.; ALVARENGA, R.M.P. Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients. *Neuroepidemiology*, [S.I.], v. 26, p. 233-239, 2006.

VINKEN, P.J.; BRUYN, G.W. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North Holland, 1970, p. 203-211.

WACHOWIUS, U.; TALLEY, M.; SILVER, N.; HEINZE, H.J.; SAILER, M. Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol.*, [S.I.], v. 27, n. 1, p. 65-77, jan. 2005.

WEINSHENKER, B.G. The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin.*, [S.I.], v. 13, n. 1, p. 119-146, feb. 1995.

WEINSHENKER, B.G.; BASS, B.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain*, [S.I.], v. 112, n. (Pt. 1), p. 133-146, feb. 1989a.

WEINSHENKER, B.G.; BASS, B.; RICE, G.P.; NOSEWORTHY, J.; CARRIERE, W.; BASKERVILLE, J.; EBERS, G.C. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain*, [S.I.], v. 112, n. Pt. 6, p. 1419-1428, dec. 1989b.

WEINSHENKER, B.G.; SANTRACH, P.; BISSONET, A.S.; MCDONNELL, S.K.; SCHAID, D.; MOORE, S.B.; RODRIGUEZ, M. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS. *Neurology*, [S.I.], v. 51, p. 742-747, 1988.

WEINSHENKER, B.G.; SANTRACH, P.; BISSONET, A.S.; MCDONNELL, S.K.; SCHAID, D.; MOORE, S.B.; RODRIGUEZ, M. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology*, [S.I.], v. 51, n. 3, p. 742-747, sep. 1998.

WOLINSKY, J.S.; NARAYANA, P. The promise trial study group. Characteristics at entry into the glatiramer acetate study of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.*, [S.l.], v. 248, n. 2, p. 134, 2001.

ZADRO, I.; BRINAR, V.; HORVAT, G.; BRINAR, M. Clinical relevance of antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein in different clinical types of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.*, [S.l.], v. 109, p. 23-26, 2007.

APÊNDICE A

Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients

Clinical Course of Progressive Multiple Sclerosis in Brazilian Patients

C.C.F. Vasconcelos^{a, b} C.M. Miranda-Santos^{a, b} R.M.P. Alvarenga^{b, c}

^aPós-graduação em Neurologia da Universidade Federal Fluminense; ^bServiço de Neurologia do Hospital da Lagoa, and ^cServiço de Neurologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO), Rio de Janeiro, Brazil

Key Words

Multiple sclerosis · Progression

Abstract

Objective: To describe the clinical course and outcome of multiple sclerosis with progressive onset in Brazilian patients. A total of 238 medical records were reviewed, 26 cases (10.9%) fulfilled Thompson criteria (2000), and 5.80% classified as primary progressive and 5.04% relapsing progressive according to Lublin and Reingold. **Study Population:** 19 Caucasians and 7 non-Caucasians; male:female ratio 1.2:1, mean age at onset was 34 ± 7.9 years. **Results:** Non-Caucasian patients had earlier onset of disease. The most common manifestations at onset were pyramidal and cerebellar (89% and 34.6%). After 11.3 ± 6.35 years of disease more than 50% of the patients had involvement of most of their functional systems. No statistically significant differences were observed between the subgroups. **Conclusion:** The clinical course and outcome of progressive multiple sclerosis in Brazil, a tropical country with low prevalence, were very similar to those in the multiple sclerosis high prevalence areas.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic illness of the central nervous system (CNS), with no definite etiology and whose physiopathological mechanism involves immunological damage to myelin and oligodendrocytes [1]. Clinically, the disease is characterized by two main clinical courses: the relapsing-remitting (RR), the most frequent type, and the primary progressive (PP) which affects around 10–15% of the patients.

Patients with ‘Sclerose en plaques’, with progressive clinical course were reported by Charcot [2] in 1868 but it was only in 1955 that McAlpine et al. [3] differentiated between primary and secondary progression. The latter condition is an evolutive stage with progressive disability in patients whose onset was relapsing remitting.

Different denominations, such as ‘chronic multiple sclerosis’, ‘chronically progressive multiple sclerosis’ and ‘malignant progressive multiple sclerosis’, were used until 1995 when an international study for the standardization of definitions and terminology for MS was held by the USA National MS Society. The Consensus of that study was published by Lublin and Reingold [4], and progressive MS from onset was classified as primary progressive multiple sclerosis (PPMS) or relapsing progressive MS

Copyright © 2006 S. Karger AG, Basel

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2006 S. Karger AG, Basel
0251-5350/06/0264-0233\$23.50/0

Accessible online at:
www.karger.com/med

R.M.P. Alvarenga, PhD
Pós-Graduação em Neurologia, UNIRIO, Rua Mariz e Barros, 775 – HUGG
1º andar – Neurologia, CEP: 20.270-004, Tijuca, Rio de Janeiro, RJ (Brazil)
Tel. +55 21 2568 9615 R. 274, Fax +55 21 2569 5787
E-Mail regina_alvarenga@hotmail.com

(RPMS). In PPMS, the disease progresses continuously since onset, with occasional plateau and minimal temporary remission but without well-defined relapses. In RPMS, despite continuous progression, well-defined acute relapses occur, with or without complete remission.

From 1954 to 2000, a variety of diagnostic criteria for MS has been proposed [5], mainly focusing on the typical relapsing remitting course and the ‘dissemination on time and space’ of the disease. Specific criteria for progressive MS since onset were only published recently by Thompson et al. [6]. A neurological deficit that worsened without relapse for at least 12 months is the main clinical evidence of the disease. Analysis of cerebral spinal fluid (CSF), MRI and visual-evoked potential are laboratory supportive criteria for defined, possible and probable categories of PPMS [6]. The exclusion of several progressive neurological disorders, particularly tropical spastic paraparesis (HAM/TSP), spinal and cerebellar hereditary diseases and compressive syndromes is mandatory. Few studies have focused on the natural history of primary progressive MS in Brazil [7–9] or South America. The South Atlantic Project (SAP), a nationwide multicenter research, was conducted during 1995–1998 to study MS in Brazilians [10].

Objectives

The objective of this study was to describe the demographics, clinical characteristics and outcome of progressive MS since onset in patients from Rio de Janeiro, comparing the results with series from high prevalence areas elsewhere.

Patients and Methods

The research was approved by the Ethics Committee, according to the National Health Council and resolution 196/96. Before participating in the study, patients signed an informed consent.

MS patients with progressive course since onset according to Thompson’s criteria [6] were identified among 240 patients included in a MS population survey held from 1995 to 1998 which was classified by Poser’s criteria [11] and registered at the Brazilian database SIAPEM [12]. All the patients lived in Rio de Janeiro, Brazil, and were treated in Hospital da Lagoa, a reference center for attention to patients with demyelinating diseases, from January 1985 to March 2000.

The Neurology Department has a singular expertise in multiple sclerosis and other similar diseases. The clinical staff works together with MD faculty, PhD faculty, resident fellows and research postgraduate fellows from Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNI-RIO). The MS patients are primarily walk-in (60%

Table 1. Complementary standardized neurological evaluation

Complementary examinations	Tests
Hematological	hemogram, coagulogram proteins C and S, antithrombin III
Biochemical	glucose, urea, creatinine AST, ALT, alkaline phosphatase and gamma GT serum vitamin B12
Immunological	anti-nuclear factor, latex, anti-streptolisin, Waller-Rose, C-reactive protein anti-Sm and LE cell anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antiphospholipid antibodies (IgG and IgM)
Infectious diseases antibodies	serologic testing for syphilis (VDRL/ FTA-ABS), anti-HIV, anti-HTLV 1 and 2
Electrophysiological	visual-evoked potential (VEP)
CSF analysis	IgG index and oligoclonal bands (OCB)
Radiological	brain MRI spinal cord MRI

spontaneous demand) and referrals from other centers (40%). They are treated by experts in various areas such as neurobehavior, neuropsychology, neuro-ophthalmology, urology and general neurology. Clinical care activities include a large outpatient service with over 1,200 consultations/year, a day hospital room and an inpatient unit with intensive care. MS immunomodulators such as beta interferons or glatiramer acetate are available for every MS patient with relapsing remitting course and EDSS below 6.

All MS patients in the study were contacted by telephone or regular mail and were re-examined by one of the authors (Vasconcelos). Medical records and SIAPEM database were reviewed and retrospective and prospective data were pooled for analysis. Complementary standardized evaluation was performed as shown in table 1. Patients were classified into RPMS and PPMS subgroups [4]. Demographic (gender, ethnic group and age at onset) and clinical characteristics (number and functional system affected at onset and in the last evaluation), as well as progression curve (time to reach EDSS 3, EDSS 6 and EDSS 8 scores on the Kurtzke disability scale) [13] were analyzed concerning each subtype.

Patients were treated only with corticosteroids. Immunomodulating drugs such as interferon or glatiramer acetate were not used.

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software was used to perform the statistical analysis. Demographic and clinical data were compared with Student’s t test, and medians obtained from evolutive data were compared with the χ^2 test. The time curves to reach the EDSS scores of the Kurtzke scale [13] were analyzed with the Kaplan-Meier method, with use of the log-rank test to evaluate their homogeneity. Results were considered positive when $p \leq 0.05$.

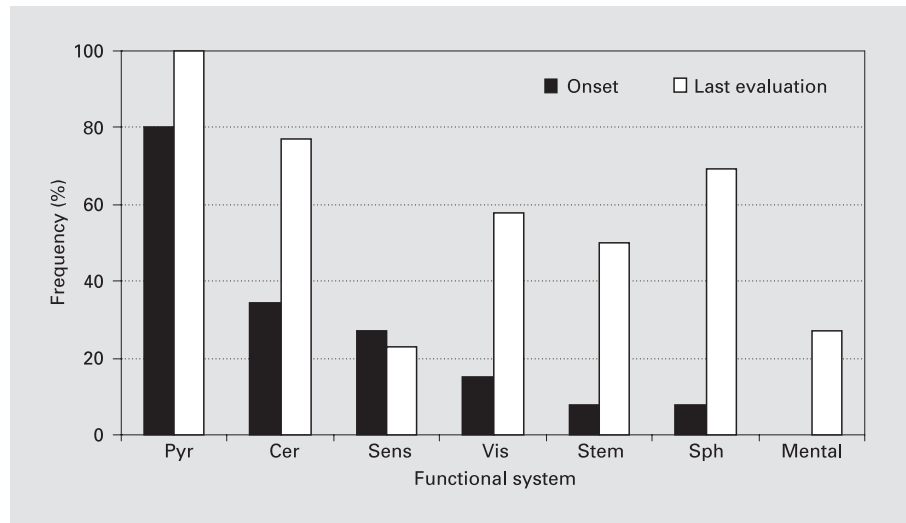


Fig. 1. Frequency of functional systems affected at onset and at last follow-up (mean duration of disease 11.3 ± 6.3 years).

Table 2. Demographic characteristics of the 26 patients (total) and PPMS and RPMS subgroups

	Total	PPMS	RPMS
Patients	26 (10.92%) ^a	14 (5.88%) ^a	12 (5%) ^a
Men	14 (54%) ^b	9 (64%) ^c	5 (42%) ^d
Women	12 (46%) ^b	5 (36%) ^c	7 (58%) ^d
Male:female ratio	1.2:1.0	1.7:1.0	1.0:1.4
Caucasian	19 (73%) ^b	9 (64%) ^c	10 (83%) ^d
Non-Caucasian	7 (27%) ^b	5 (36%) ^c	2 (17%) ^d
Caucasian: non-Caucasian ratio	1:0.37	1:0.56	1:0.2
Age at onset, years (mean \pm SD)	34.0 \pm 7.9	32.8 \pm 8.3	35.4 \pm 7.7
Age at onset, years (median)	32.5	32.0	35.4

Frequency among ^a 238 patients, ^b 26 patients, ^c 14 patients, and ^d 12 patients.

Results

Patient Classification

Thirty patients among 240 cases with progressive MS since onset were identified by their medical records. Four patients were excluded due to incomplete information ($n = 2$) or wrong initial diagnosis ($n = 2$) – one with anti-HTLV-1-positive antibodies in serum and CSF and other with Arnold-Chiari type I craniocervical malformation. The remaining 26 patients (10.9%) fulfilled the Thompson criteria for defined or probable progressive MS. They were grouped into 14 patients (5.9%) with PPMS and 12 patients (5%) with RPMS.

Demographics

Table 2 presents the demographic characteristics of the whole series and MS subtypes. Male patients were

predominant considering all patients and in the PPMS subtype. Most of the patients were Caucasian. Age at onset ranged between 22 and 54 years, without statistically different distribution of mean age at onset among PPMS and RPMS patients ($p = 0.413$).

No gender-related differences were observed, although we did notice a trend for earlier onset among non-Caucasians (Caucasian 35.8 ± 8.0 ; non-Caucasian 29.0 ± 5.6 ; $p = 0.05$).

Clinical Characteristics

Most of the patients had three functional systems affected during the first year of the disease. The frequency of functional systems affected at onset and at the last follow-up is presented in figure 1. Pyramidal syndrome was the presenting feature in both subtypes. Early manifestations such as sensorial alterations were more frequent among

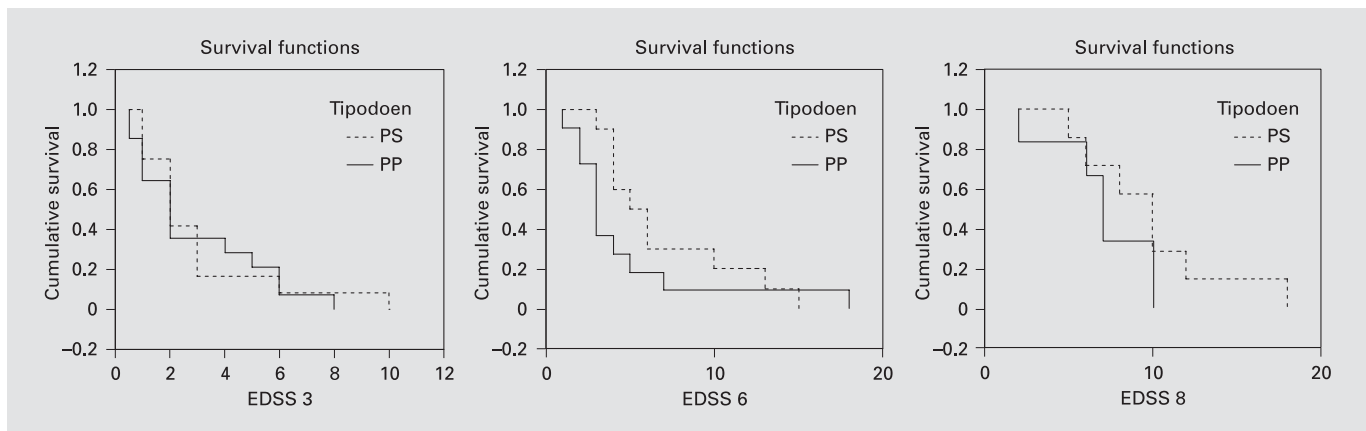


Fig. 2. Progression by Kaplan-Meier – median time (in years) for reaching EDSS 3, 6 and 8 for a total of 26 patients distributed in subgroups PPMS and RPMS.

Table 3. Clinical characteristics by subgroup, sex and ethnic group

	Total	Subgroup		Sex		Ethnic group	
		PPMS	RPMS	female	male	Caucasian	non-Caucasian
Patients	26	14	12	12	14	19	7
FS at onset, mean \pm SD	1.73 \pm 0.82	1.79 \pm 0.89	1.67 \pm 0.78	1.58 \pm 0.79	1.85 \pm 0.86	1.73 \pm 0.87	1.71 \pm 0.75
FS at onset, median	1.5	1.5	1.5	1	2	1	2
FS in last evaluation, mean \pm SD	4.42 \pm 1.67	4.5 \pm 1.65	4.5 \pm 1.75	4.33 \pm 1.55	4.5 \pm 1.82	4.52 \pm 1.57	4.14 \pm 2.03
FS in last evaluation, median	4.5	5	4.25	4.5	4.5	5	4
Duration in years, mean \pm SD	11.3 \pm 6.35	10.64 \pm 6.96	12.08 \pm 5.78	11.08 \pm 4.67	11.5 \pm 7.68	12.63 \pm 6.70	7.71 \pm 3.59
Duration in years, median	10	9	11.5	10.5	9	12	7

Clinical characteristics included the number of functional systems (FS) affected as evaluated at onset and in the last examination, as well as the duration of the disease in years.

PPMS patients than in RPMS. None of the patients presented with mental disorders at onset of the disease.

The mean duration of disease at the last available assessment was 11.33 ± 6.3 years. At that time, all the patients presented pyramidal syndrome, and 50% had all functional systems >0 , except for the mentation functional system. As pointed out in table 3, there were no significant differences concerning the number of affected functional systems in the two subtypes when they were analyzed according to gender and ethnic group ($p > 0.05$).

Progression

Table 4 presents the median time (in years) for reaching EDSS 3, 6 and 8, from which the progression curves were established (fig. 2). No statistically significant differ-

Table 4. Time (in years) to score EDSS in the two subgroups

Subgroup	Variable	EDSS 3	EDSS 6	EDSS 8
PPMS	Patients	14	11	6
	Median	2.0	3.0	7.0
	SE	0.45	0.40	0.58
RPMS	Patients	12	10	7
	Median	2.0	5.5	10.0
	SE	0.43	1.05	1.20
	p*	1.00	0.19	0.59
	p value ^a	0.72	0.25	0.22

* Result of χ^2 test of medians. ^a p value used to test the homogeneity of the evolutive curves between subgroups by the log-rank test.

Table 5. Comparison of demographic results of the present work with studies in regions of high prevalence of MS

Study	Frequency %	Sex female:male	Mean age at onset years	Manifestations at onset
Confavreux, Airmad and Devic (1980)	18.0	–	37.3	–
Runmarker and Andersen (1993)	11.0	–	39.5 (PPMS)	–
Kira et al. (1992)	23.0	1:1.2	–	–
McDonnell and Hawkins (1998)	12.5 (PPMS)	1.3:1	39.5 (PPMS)	pyramidal – 67.6%
Casanova et al. (2002)	7.5 (PPMS)	1:1	–	–
Weinshenker et al. (1989)	7.7 (PPMS)	1.3:1	38.5	–
Andersson et al. (1999)	6.9 (PPMS)	1.4:1	41.2 (PPMS)	pyramidal – 59%
	1.0 (RPMS)		38 (RPMS)	visual – 7%
Cottrell et al. (1999)	19.8 (PPMS+RPMS)	1.3:1	38.5 (PPMS + RPMS)	pyramidal – 38.9%
				visual – 4.3%
Present study	10.9 (total)	1:1.2	34 (total)	pyramidal – 80%
	5.8 (PPMS)		32.7 (PPMS)	visual – 15%
	5.0 (RPMS)		35.4 (RPMS)	

ences were observed in the progression of the disease in the comparison PPMS/RPMS ($p > 0.05$).

The results were compared with those from studies performed in MS high prevalence areas and are indicated in table 5.

Discussion

Before the Lublin and Reingold Consensus in 1996, there was much controversy in defining progressive MS from the time of onset. The standardization of terminology for MS by the Consensus [4] motivated an increasing number of studies in which the limits of PPMS and RPMS were set for the selection of patients for epidemiological, clinical and therapeutic research [14–17].

Rio de Janeiro City is a developed urban city on the Atlantic Ocean coast, at latitude 22°, located in the southeast region of Brazil. The climate is hot all year round (varying from 25 to 33°C) and 40% of the population is non-Caucasian [10]. The frequency of patients with progressive MS from onset from Rio de Janeiro was 10.9% and 27% of them were non-Caucasians. A nationwide study showed a frequency of 10.4% PPMS among a total of 577 individuals with MS, 29% of them being of African descent [10]. The proportion of non-Caucasian patients in the progressive MS since onset subgroups was different (PPMS, 35%; RPMS, 16%), although we did not find any statistical difference, possibly because of the small number of patients. In an MS low prevalence area such as Brazil, it is difficult to obtain a significant sample of pa-

tients to analyze the progressive clinical course and outcome. The PPMS in Brazil has been estimated, in regional studies, to be between 8% [9] and 13.5% [8]. In São Paulo (southeastern Brazil), a frequency of 13.5% was reported for PPMS in a study with 302 MS patients [8], while in Curitiba (southern Brazil), the frequency was 8% among 200 patients [9]. Only one study indicated a frequency of 30% [7].

Epidemiological trials held before 1996 [4] reported frequencies of 18% [18], 11% [19] and 23.9% [20]. After the consensus, the researchers who applied the new definitions have reported lower frequency MS cases which were progressive from onset: 12.5% [21] and 7.5% [22].

The frequency of PPMS subtypes as low as 5.8% is similar to results from areas with MS high prevalence, although the RPMS frequency (5.5%) is higher than that reported in the USA [15], where 95 among 1,200 patients with progressive MS-83 were PPMS (6.9%) and only 12 were RPMS (1%).

The analysis of demographic characteristics of progressive MS from onset showed a slight prevalence of male patients, with a female:male ratio of 1:1.2, similar to that described in a Japanese population [20]. A balanced, near 1:1 gender distribution, has also been described in different countries: 1.3:1 [14, 21, 23], 1.4:1 [15], 1:1 [16, 22].

For more than a decade it has been reported that progressive MS has a later onset in comparison to the RRMS, as well as differences in the mean age at onset: 37.3 vs. 29.2 years [16], 35.7 vs. 28.8 years [24] and 40 vs. 33 years [25]. In the present study, the analysis of patients older

than 30 years at onset confirmed this observation (table 5). Weinshenker et al. [23] observed that the mean age at onset for progressive disease was 38.5 years and concluded that 75% of the patients older than 50 years at disease onset had PPMS.

Pyramidal involvement occurred in 80%, as seen by the ratios reported in different countries: 59% [15], 67.6% [21] and 79.9% [26]. Visual alterations were less frequent (15%), as described in the literature: 4.3% [14], 7% [15].

Among the studies on PPMS in Brazil [8, 10], only two separately analyzed the initial symptoms according to the clinical course. In Sao Paulo, frequencies of 56% for spinal symptoms and 9.7% for optic symptoms were observed among PPMS patients [8]. The nationwide survey South Atlantic Project [10] compared the first bout of 161 patients with RRMS and 24 patients with PPMS. Monosymptomatic manifestations at onset were observed in 31% of the RRMS. Optic neuritis was the most frequent first symptom (30%), followed by sensorial deficit (28%), brain stem (22%) and motor deficit (18%). The most frequent association was sensorial and pyramidal syndromes (14.9%). For PPMS patients, the first monosymptomatic manifestation was motor deficit present in 20% of patients. In the polysymptomatic manifestations, the pyramidal and cerebellar association was the most frequent (16%).

The results of the South Atlantic Project [10] reinforce the general idea that progressive MS from onset has a more severe evolution than the RRMS. Among the 501 patients with RRMS, 64% presented mild, 14.6% moderate and 21.3% severe impairment (EDSS disability score ≥ 6) after a mean disease duration of 7.5 years. Among the 61 patients with primary progressive MS, the frequencies were 21.3%, 21.3% and 57.4% for slight, moderate and severe impairment, respectively, after a mean disease duration of 8.72 years.

Our research showed the high morbidity of progressive MS from onset in a Brazilian population – analyzing progression with the Kaplan-Meier method, 80% of the patients presented EDSS ≥ 6 after a mean disease duration of 5.7 ± 4.5 years. None of the patients had a benign course of the disease according to the criteria of Weinshenker [27]: ‘after 10 years of disease, EDSS disability score smaller than 3’.

The frequency of MS differs substantially around the world but few studies focalized and compared the clinical characteristics of the disease in tropical and temperate areas. Our analysis showed that the clinical course and outcome of primary progressive disease in Rio de Janeiro, a tropical city with a highly mixed population, is very

similar to that observed in Caucasians living in high prevalence areas [14]. We also found no differences between PPMS and RPMS subtypes as did Ebers et al. [17] in Canada.

The inference that may be drawn is that once the disease manifests, factors that affect frequency do not influence the clinical features studied.

The PPMS is distinguished from the RRMS in terms of both clinical evolutive and epidemiological patterns. In the PPMS subtype the woman:man ratio is approximate to 1:1; the age at onset is later than in RRMS; the onset symptoms are reflex of the spinal cord lesions; the progression index is more pronounced [14, 15, 17, 21, 22]; there is little if any recovery or stabilization after the treatment with immunosuppressants or immunomodulating drugs [28–31]; and, finally, concerning the imaging analysis there are fewer enhancement lesions and a lower lesion load [32, 33]. All this evidence points to a different physiopathogenic mechanism in these two MS subtypes [34]. Anatomopathological and immunohistochemical data indicate that in PPMS there is a primary degeneration of the oligodendrocytes [35] and a more diffuse inflammation than in the RRMS, not restricted to the plaques (normal-appearing white matter – NAWM) [36] thus leading to a more severe evolution in the PPMS subtype. Although the HLA system has some influence in the immunopathogenesis of MS [37–39], no proven genetic differences were found in populations from the northern hemisphere concerning the two MS subtypes [40–42].

As in other studies comparing PPMS and relapsing progressive MS [14, 17], this research emphasizes their similarity as well as the inclusion into the same group.

Finally, we call attention to the importance of applying the diagnostic criteria for progressive MS and the definitions for the clinical course of MS to allow a better selection of patients for treatment or clinical trials.

References

- 1 Keegan BM, Noseworthy JH: Multiple sclerosis. *Annu Rev Med* 2002;53:285–302.
- 2 Charcot JM: Séance du 14 mars. *Cr Soc Biol (Paris)* 1868;20:13–14.
- 3 Mcalpine D, Compston ND, Lumsden CE: Multiple Sclerosis. Livingstone, Edinburgh, 1955.
- 4 Lublin FD, Reingold SC: Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;46:907–911.
- 5 Poser CM, Brinar VV: Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2001;103:1–11.
- 6 Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI: Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47:831–835.
- 7 Oliveira EML, Annes M, Oliveira ASB, Gabbai AA: Esclerose múltipla: estudo clínico de 50 pacientes acompanhados no Ambulatório de Neurologia UNIFESP-EPM. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:51–55.
- 8 Moreira MA, Felipe E, Mendes MF, Tilbery CP: Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos. *Arq Neuropsiquiatr* 2000;58:460–466.
- 9 Arruda WO, Scola RH, Teive HA, Werneck LC: Multiple sclerosis: report on 200 cases from Curitiba, Southern Brazil and comparison with other Brazilian series. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59:165–170.
- 10 Papais-Alvarenga RM, Alves-Leon SV, Miranda Santos CM: South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial; in Arriaga RC, Nogales-Gaete J (eds): *Esclerose múltipla. Una mirada ibero-panamericana*. Santiago, Arrynog – Ediciones 2002, pp 129–154.
- 11 Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–231.
- 12 Papais-Alvarenga RM, Leon-Alves SV, Tilbery CP, Poser CM, Miranda-Santos CM: SIAPEM – Brazilian software database for multiple sclerosis research in tropical countries. *Am J Neurol Sci* 2003;22.
- 13 Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444–1452.
- 14 Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:625–639.
- 15 Anderson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE: Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56:1138–1142.
- 16 Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, Barkhof F, Brochet B, Dousset V, Dousset V, Filippi M, Montalban X, Polman CH, Rovira A, de Sa J, Thompson AJ: Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;52:839–845.
- 17 Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, Hader W, Baskerville J, Koopman W, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122:1941–1949.
- 18 Confavreux C, Aimard G, Devic M: Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281–300.
- 19 Runmarker B, Andersen O: Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain* 1993;116:117–134.
- 20 Kira J, Tobimatsu S, Goto I, Hasuo K: Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients: a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci* 1993;117:179–185.
- 21 McDonnell GV, Hawkins SA: Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:451–454.
- 22 Casanova B, Coret F, Valero C, Landete L, Pascual A, Vilchez JJ: High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Multiple Scler* 2002;8:59–63.
- 23 Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC: The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 2. Predictive value of the early clinical course. *Brain* 1989;112:1419–1428.
- 24 Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ: Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis: results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988;78:10–15.
- 25 Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S, Moller E, Carlsson B, Wallin J: Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:7113–7117.
- 26 Larsen JP, Kvaale G, Riise T, Nyland H, Aarli JA: Multiple sclerosis: more than one disease? *Acta Neurol Scand* 1985;72:145–150.
- 27 Weinshenker BG: The natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1995;13:119–146.
- 28 Comi G, Filippi M, Martinelli V, Campi A, Rodegher M, Alberoni M, Sirabian G, Canal N: Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1995;132:222–227.
- 29 Leary SM, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ: Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1999;246:562–568.
- 30 Leary SM, Miller DH, Stevenson VL, Brex PA, Chard DT, Thompson AJ: Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:44–51.
- 31 Wolinsky JS, Narayana PA, The PROMiSe trial Study Group: Characteristics at entry into the glatiramer acetate study of primary progressive multiple sclerosis: The PROMiSe Trial. *J Neurol* 2001;248(suppl 2):134.
- 32 Silver NC, Good CD, Barker GJ, MacManus DG, Thompson AJ, Moseley IF, McDonald WI, Miller DH: Sensitivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization transfer contrast and delayed imaging. *Brain* 1997;120:1149–1161.
- 33 Filippi M, Rovaris M, Gasperini C, Capra R, Bastianello S, Kuhne I, Yousry TA: A preliminary study comparing the sensitivity of serial monthly enhanced MRI after standard and triple dose gadolinium-DTPA for monitoring disease activity in primary progressive multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 1998;8:88–93.
- 34 McDonnell GV, Hawkins SA: Primary progressive multiple sclerosis: a distinct syndrome? *Multiple Scler* 1996;2:137–141.
- 35 Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H: Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707–717.
- 36 Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H: Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705–2712.
- 37 Compston DA, Kellar Wood H, Robertson N, Sawcer S, Wood NW: Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 1995;161:43–51.
- 38 Ebers GC, Kukay K, Bulman DE, Sadovnick AD, Rice G, Anderson C, Armstrong H, Cousin K, Bell RB, Hader W, Paty DW, Hashimoto S, Oger J, Duquette P, Warren S, Gray T, O'Connor P, Nath A, Autey A, Metz L, Francis G, Paulseth JE, Murray TJ, Pryse-Phillips W, Nelson R, Freedman M, Brunet D, Bouchard JP, Hinds D, Risch N: A full genome search in multiple sclerosis. *Nat Genet* 1996;13:472–476.
- 39 Compston A: The genetic epidemiology of multiple sclerosis. *Philos Trans R Soc Lond [B]* 1999;354:1623–1634.
- 40 McDonnell GV, McMillan SA, Douglas JP, Droogan AG, Hawkins SA: Serum soluble adhesion molecules in multiple sclerosis: raised sVCAM-1, sICAM-1 and sE-selectin in primary progressive disease. *J Neurol* 1999;246:87–92.
- 41 McDonnell GV, Hawkins SA: Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci* 2002;199:1–15.
- 42 Giordano M, D'Alfonso S, Momigliano-Richardi P: Genetics of multiple sclerosis: linkage and association studies. *Am J Pharmacogenomics* 2002;2:37–58.

APÊNDICE B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo: *Investigação de HLA em pacientes com doença desmielinizante primária do Sistema Nervoso Central.*

Pesquisador Responsável: Regina Maria Papais Alvarenga

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Telefones para contato:

Secretaria de Neurologia: (21) 2264-2123

Comitê de Ética em Pesquisa: (21) 2264-5177

Prezado Paciente,

O Sr(a). está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa de responsabilidade dos pesquisadores Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga e Dra. Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos, que tem como finalidade Investigar a influência dos fatores clínicos, genéticos e radiológicos na incapacidade gerada pela esclerose múltipla.

Antes de concordar em participar deste estudo o Sr(a). deverá ler este termo de "consentimento livre e esclarecido" que lhe informará sobre o estudo. Qualquer dúvida pergunte aos seus médicos.

Os Participantes da pesquisa serão pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla, atendidos e acompanhados no Hospital da Lagoa, na cidade do Rio de Janeiro. Você foi selecionado pelo seu médico assistente e sua participação não é obrigatória. A qualquer momento você pode desistir de participar e retirar seu consentimento sem qualquer prejuízo para ao seu acompanhamento/assistência/tratamento. O sr (sra) sempre que quiser poderá pedir mais informações sobre a pesquisa através do telefone do (a) pesquisador (a) do projeto e, se necessário através do telefone do Comitê de Ética em Pesquisa.

Os objetivos deste estudo são: pesquisar a frequência de alelos genéticos relacionados à Esclerose múltipla numa amostra de pacientes brasileiros com a doença; e correlacionar possíveis diferenças da incapacidade gerada pela enfermidade nos pacientes classificados em dois grupos genealógicos: caucasianos brasileiros, indivíduos sem ancestrais africanos identificados em três gerações anteriores; e afro-brasileiros indivíduos sem ancestrais brancos identificados em três gerações anteriores.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em permitir a coleta de dez mililitros de seu sangue, que será enviado ao Laboratório de genética do Hospital Universitário Carlos Haya, em Málaga, na Espanha; e autorizar a consulta de seus dados clínicos registros em seu prontuário

médico, e uso dos resultados dos exames de ressonância magnética de crânio e coluna cervical e dorsal.

A participação nesta pesquisa não traz complicações legais. Os procedimentos adotados para coleta da amostra sanguínea e análise do material genético obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução no. 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. A punção venosa e coleta do sangue para análise do DNA a fim de identificar os alelos genéticos associados a esclerose múltipla não oferecem riscos à sua dignidade ou saúde, uma vez que você não fará uso de qualquer substância química ou de qualquer medicamento. A punção venosa e coleta de seu sangue será realizada por profissional capacitado, um técnico em patologia clínica ou técnico de enfermagem, e todo material utilizado será descartável.

Todas as informações coletadas neste estudo são estritamente confidenciais. Somente o (a) pesquisador (a) e o (a) orientador (a) terão conhecimento dos dados. As informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação.

O Sr(a). não terá nenhum tipo de despesa para participar desta pesquisa, bem como nada será pago por sua participação. Entretanto, esperamos que este estudo forneça informações importantes e esclarecedoras quanto à influência genética na evolução clínica da esclerose múltipla em nossa população, de forma que o conhecimento construído a partir deste estudo possa ajudar em pesquisas futuras sobre o diagnóstico e tratamento da enfermidade. Os pesquisadores se comprometem a divulgar os resultados obtidos de forma ética e científica.

Tendo em vista os itens acima apresentados, eu ou meu responsável, de forma livre e esclarecida, manifestamos meu consentimento em participar da pesquisa.

Nome do Participante da Pesquisa

Assinatura do Participante da Pesquisa

Nome do responsável pelo participante

Assinatura do responsável pelo participante

Assinatura do Pesquisador

APÊNDICE C

*The reliability of specific primary progressive MS criteria
in an ethnically diverse population*

The reliability of specific primary progressive MS criteria in an ethnically diverse population

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^{a,b,*}, Claudia Maria Miranda Santos^b,
Marcos Papais Alvarenga^{a,b}, Solange M.G. Camargo^b, Regina Maria Papais Alvarenga^{a,b}

^a Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO, RJ — Brazil

^b Hospital da Lagoa-Ministério da Saúde-Rio de Janeiro, RJ — Brazil

Received 5 November 2007; received in revised form 20 February 2008; accepted 7 March 2008

Available online 12 May 2008

Abstract

Three different diagnostic criteria for primary progressive MS were recently proposed for Caucasian population of Western European region. Objective: The objective of the study was to apply these criteria to a series of Brazilian patients with high ethnic diversity background to evaluate reproducibility and reliability. Methods: 52 patients classified as form of the disease that is progressive from onset and followed between 2000 and 2006 were included. Thompson, McDonald and Polman criteria were applied based in clinical date and complementary exams. Results: 72% fulfilled all three criteria with moderate agreement ($p < 0.001$). Ten patients fulfilled at least one criterion and four failed to fulfill any of the three criteria. Strong agreement was found between Thompson and McDonald criteria ($p < 0.001$), agreement was moderate between Thompson and Polman criteria ($p < 0.001$) and weak agreement occurred between McDonald and Polman criteria ($p = 0.042$). Conclusion: The main difference between these criteria is the change in the role of CSF, previously a prerequisite for diagnosis. Rigid diagnostic criteria as Thompson have higher specificity, should be used in clinical research protocols, while more flexible criteria as Polman facilitate the diagnosis of PPMS in neurological practice, particularly in initial stages of the disease, because of their potentially higher sensitivity.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Reliability; Primary progressive; Multiple sclerosis; Diagnostic criteria

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) that is primarily progressive at onset is the second most frequent MS phenotype in Caucasian patients of the northern hemisphere [1], and according to Lublin and Reingold [2] may have two subtypes: primary progressive multiple sclerosis (PPMS), observed in 7–15% of patients, who experience a gradual progression of disability from the onset of disease with no exacerbations; and progressive-relapsing multiple sclerosis (PRMS), which occurs in fewer than 5% and in whom the initial progressive course is later accompanied by one or more relapses [3–5].

The demographic and clinical profile of PPMS is well-defined: the male/female ratio is similar; patients are older at onset of the disease; the majority of patients develop motor deficit related to spinal cord involvement; and there is a high progression rate [3–13]. Furthermore, in PPMS, there are fewer lesions at brain magnetic resonance imaging (MRI) and contrast enhancement is less compared to relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) [14–16], the more common clinical form, which is present in 80% of patients [2].

In recent neuropathological studies, observations of the presence of primary degeneration of oligodendrocytes in the lesions of patients with PPMS [17] may explain the inexorable progression of the disease in these patients and the lack of therapeutic response [18].

Historically, the first report of this model of evolution was described in 1868 when Charcot [19] recognized that in

* Corresponding author. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO, RJ — Brazil. Tel./fax: +55 21 22642123.

E-mail address: cfvas@hotmail.com (C.C. Ferreira Vasconcelos).

patients with “sclerosis in plaques”, the disease may have a progressive clinical course at onset. The distinction between primary and secondary progression was established by McAlpine et al. in 1955 [20]. Later, Schumacher in 1965 [21] and Poser et al. in 1983 [22] emphasized the steady or stepwise accumulation of neurological signs and symptoms and defined six months as the minimum time criterion for the definition of primary progression. Poser et al. [22] also suggested the absence of remissions and exacerbations, manifestations indicating a single lesion and no paraclinical evidence of lesions at other points of the central nervous system (CNS) as being requirements for diagnosis.

More specific diagnostic criteria for the primary progressive form of the disease were originally proposed by European investigators in 2000 [23]. Three categories were defined, based on the requirement of a minimum period of progression of 12 months, rigorous exclusion of other conditions, presence of abnormal cerebral spinal fluid (CSF), as well as irregularities in magnetic resonance imaging and abnormalities in visual evoked potential (VEP). In 2001, these criteria were adopted by an international committee led by McDonald [24], who also included the requirement for serial magnetic resonance imaging to confirm the dissemination of demyelinating lesions in time. The MS criteria [24] were reviewed and simplified by Polman et al. [25] in 2005. Abnormal CSF was no longer an obligatory condition, now having the same value as that of magnetic resonance imaging [25].

These various sets of criteria established to define the primary progressive form [23–25] of MS were proposed for Caucasian adult populations of Western European ethnic origins. In view of the scarcity of publications on the use of these criteria in ethnically diverse populations, the objective of this study was to apply them to a series of Brazilian patients with the progressive form of the disease living in a tropical region where the prevalence of MS is low.

2. Patients and methods

2.1. Patient selection

A convenience sample of 52 patients was selected from among 600 cases of demyelinating disease of the CNS receiving care at a referral center for multiple sclerosis in the *Hospital da Lagoa*, Rio de Janeiro, Brazil.

The cohort was followed up from 1995 to 2006. Demographic and clinical data were obtained from medical records and from the SIAPEM database [26]. Twenty-six cases had been described in a previous study [5]. Further cases were identified and also followed up by one of the authors (CCVF).

Patients classified as having the primary progressive form of MS [2] with at least 12 months of progression without relapses or remissions and who had been submitted to the laboratory evaluation defined in the diagnostic criteria for PPMS [23–25] were included in this sample.

The study sample consisted of 52 native Brazilians (30 women and 22 men), who had had the disease for a mean of 10.5 years (mean age at onset: 37 years). With respect to the ethnic characteristics of this sample, 35 were Caucasians (25 women and 10 men whose European background was identified for up to three generations), and 17 were non-Caucasians (5 women and 12 men of African descent whose background was identified for up to three generations).

2.2. Diagnostic investigation

All patients were evaluated following a standardized protocol to exclude familial disorders and other illnesses of insidious onset and progressive course. This protocol included hematological tests, biochemical analysis, serum levels of vitamin B12, immunological tests to screen for collagen disease, evaluation of antiphospholipid antibodies, and serological tests for syphilis, HIV, and HTLV I and II. Supplementary tests (visual evoked potential, analysis of CSF including IgG index and oligoclonal bands, and MRI of the brain and spinal cord), which served as diagnostic support in the three sets of criteria in question, were meticulously analyzed and, whenever necessary, repeated in order to confirm the results.

MRI scans were carried out using a 1.5-Tesla scanner (Avanto, Siemens, Germany) and Eastman-Kodak software. The conventional MRI included axial proton density-weighted and T2-weighted images. Standard analysis of CSF was carried out by *NeuroLifeLaboratory* and included quantification of the IgG index and evaluation of the oligoclonal bands using an isoelectric focalization technique.

MRI images were classified according to specific guidelines described in the three criteria [23–25] as: positive when brain MRI detected at least nine T2 lesions or when spinal cord MRI identified two lesions at different levels. In the cases in which the MRI images of the brain or spinal cord failed to comply with the requirements described above, the presence of 4–8 brain lesions together with one lesion of the spinal cord were considered positive. MRI images of the brain or spinal cord that had patterns different from those previously described were considered equivocal (diagnosis of MS unconfirmed).

CSF results showing oligoclonal bands (OCB) according to isoelectric focusing or an IgG index >0.7 were considered abnormal.

VEP was considered abnormal when the latency of the P100 wave was delayed.

2.3. Classification according to diagnostic criteria

Diagnostic criteria were from Thompson et al. [23], McDonald et al. [24] and Polman et al. [25]. Patients were classified into categories of PPMS diagnosis according to their clinical and laboratory data and in accordance with the criteria established by Thompson et al. [23] as: definite, probable or possible; and as PPMS or not PPMS according to the criteria established by McDonald et al. [24] and Polman et al. [25].

2.4. Ethics

According to the regulations for Good Clinical Practice, applicable regulatory requirements and the ethical standards established in the Declaration of Helsinki, signed informed consent was obtained from all patients, permitting the use of their demographic data and medical history, including details

Table 1
Diagnostic criteria and frequency of patients

Laboratory support: CSF, MRI of the brain or spinal cord, VEP	Frequency
	<i>N</i> =52 (100%)
Thompson et al. criteria (2000)	73%
Definite PPMS	(38/52 patients)
Progression for one year without bouts	
1. Positive CSF and positive MRI	38/52 (72%)
2. Positive CSF and equivocal MRI and delayed VEP	0
Probable PPMS	(14/52 patients)
Progression for one year without bouts	
1. Positive CSF and equivocal MRI	2 (4%)
2. Positive CSF and delayed VEP	0
3. Positive MRI	12 (24%)
4. Equivocal MRI and delayed VEP	0
Possible PPMS	(0/52 patients)
Progression for one year without bouts	
1. Equivocal MRI	0
2. Delayed VEP	0
McDonald et al. criteria (2001)	80.7%
Insidious neurological progression suggestive of MS	
1 — Positive CSF and MRI evidence of 9 or more T2 lesions (35/52)	35 (68%)
2 — Positive CSF and MRI evidence of 2 or more cord lesions (2/52)	2(4%)
3 — Positive CSF and MRI evidence of 4–8 brain lesions and 1 cord lesion (2/52)	2 (4%)
4 — Positive CSF and positive VEP with 4–8 MRI brain lesions	0
5 — Positive CSF and positive VEP with fewer than 4 brain lesions plus 1 cord lesion (1/52)	
and	
Dissemination in time by MRI or continued progression for 1 year (52/52)	2 (3.8%) 52 (100%)
Polman et al. criteria (2005)	88.4%
Progression determined retrospectively or prospectively	
1 — Positive brain MRI scan (nine T2 lesions) and positive CSF findings (36/52)	36 (69%)
or	
2 — Positive brain MRI scan (at least four T2 lesions with positive Visual Evoked Potential) and positive CSF findings (0/52)	0
or	
3 — Positive spinal cord MRI scan (two focal T2 lesions) and positive CSF findings (2/52)	2 (3.8%)
or	
4 — Positive brain MRI scan (nine T2 lesions or at least four T2 lesions with positive Visual Evoked Potential) and positive spinal cord MRI scan (two focal T2 lesions) (8/52).	8 (15%)

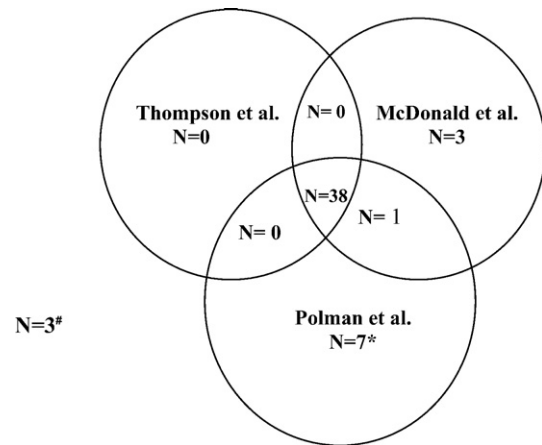


Fig. 1. Comparison with respect to fulfilling all three PPMS criteria. *Seven patients failed to fulfill the criteria established by Thompson et al. and McDonald et al., but fulfilled the criteria of Polman et al. because, despite negative CSF, brain or spinal cord MRI was positive. # Three patients failed to fulfill the criteria of Thompson et al. but fulfilled the criteria of McDonald et al. because, despite negative CSF, dissemination in time was demonstrated. **Failed to fulfill any of the 3 criteria: 1 patient with only brain MRI + positive VEP; 1 patient with spinal cord MRI positive + VEP positive.

of the past and current course of their disease and results of any supplementary exams.

2.5. Statistical analysis

According to their status with respect to each one of the sets of criteria, patients were classified as follows: Patients considered as having definite PPMS according to the criteria established by Thompson et al. [23] and the patients who fulfilled the criteria established by McDonald et al. [24] and Polman et al. [25] were classified as “yes”. Patients considered as probable cases of PPMS according to the criteria of Thompson et al. [23] and those who did not fulfill the other two criteria were classified as “no”. The rate of agreement among the three criteria was calculated using Kappa statistics and interpreted according to the scores as: 0.00–0.20 — poor agreement; 0.21–0.40 — weak agreement; 0.41–0.60 — moderate agreement; 0.61–0.80 — strong agreement; and

Table 2
Agreement between the three sets of criteria analyzed according to the Kappa index

Criteria	Kappa index for agreement	95% Confidence interval	<i>p</i>
Thompson et al. and McDonald et al.	0.78	0.52–1.0	0.001
Thompson et al. and Polman et al.	0.52	0.28–0.76	<0.001
McDonald et al. and Polman et al.	0.27	0.01–0.53	0.042
Thompson et al., McDonald et al. and Polman et al.	0.54	0.39–0.70	<0.001

Table 3

Clinical and laboratory features of patients with probable PPMS according to the criteria of Thompson et al. who fulfilled the McDonald criteria but did not fulfill the Polman criteria

Case	Thompson (1999) Probable PPMS			McDonald (2001) PPMS	Polman (2005) PPMS	
	Category	MRI	VEP	CSF	Laboratory criteria	
Case 1	(1)	Equivocal	ND	+	(3) Positive CSF and 2nd MRI evidence of 4–8 brain lesions and one cord lesion	No (*)
Case 2	(1)	Equivocal	ND	+	(3) Positive CSF and 2nd MRI evidence of 4–8 brain lesions and one cord lesion	No (*)
Case 3	(2)	Normal	+	+	(5) Positive CSF and positive VEP with fewer than 4 brain lesions plus 1 cord lesion	No (**)

Thompson: equivocal MRI: <4 brain lesions; CSF (+) = positive oligoclonal IgG bands; Category: (1) CSF (+) and equivocal MRI; (2) CSF + and VEP + (delayed VEP).

Polman: (*) CSF and positive MRI but no evidence of delayed VEP; only one spinal cord lesion; (**) CSF + and delayed VEP but only one spinal cord lesion.

0.81–1 — almost total agreement. A *p*-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

Table 1 describes the criteria established by Thompson et al. [23], McDonald et al. [24] and Polman et al. [25], respectively, and the distribution frequency of patients for each category and requirement. The set of criteria most frequently met by patients was that of Polman et al. [25] (88.4%) followed by that of McDonald et al. [24] (80.7%) and then Thompson et al. [23] (73%). Of the 52 patients, 72% (38/52) fulfilled all three sets of criteria and agreement was moderate (Kappa=0.54; 95% confidence interval [95% CI]: 0.389–0.703; *p*<0.001). Ten patients (19%) fulfilled at least one of the criteria (3 for McDonald et al. [24] and 7 for Polman et al. [25]) and four (7.7%) failed to fulfill

any of the criteria (Fig. 1). The analysis of the agreement among the three sets of criteria is shown in Table 2.

Strong agreement was found between the criteria of Thompson et al. [23] and those of McDonald et al. [24] (Kappa=0.78; 95% CI: 0.52–1.0; *p*<0.001), whereas agreement was moderate between the criteria of Thompson et al. [23] and those of Polman et al. [25] (Kappa=0.52; 95% CI: 0.28–0.76; *p*<0.001) and weak between the criteria of McDonald et al. [24] and those of Polman et al. [25] (Kappa=0.27; 95% CI: 0.01–0.53; *p*=0.042).

Table 3 shows the clinical and laboratory characteristics of the three patients with probable PPMS, who fulfilled only the McDonald criteria [24].

Of the 14 patients who were undefined according to the criteria of Thompson et al. [23] (Fig. 2), i.e. considered probable PPMS, seven were classified according to the criteria of Polman et al. [25] and three according to the criteria of McDonald et al. [24]. Four patients with a mean duration of disease of 19.5 years failed to fulfill any of the three sets of diagnostic criteria.

With respect to the supplementary tests used in the application of the criteria, brain MRI was carried out in all patients, results being abnormal in 90% (47/52). MRI of the spinal cord was abnormal in 97% (33/34), CSF in 85% (40/47) and VEP in 87.5% (21/24).

4. Discussion

MS is considered rare in tropical regions of the world and in black populations. The Brazilian population is the result of a combination of native Indians, European immigrants and African Negroes [27]. In the first study to be carried out on MS in the Brazilian population (the South Atlantic Project), 30% of patients were found to be Brazilians of African descent and 10% had progressive MS [28].

A previous study showed that the natural history of PPMS in Brazilian patients was very similar to that found in Caucasian patients living in areas of high prevalence, suggesting that when the disease is present, factors that affect its frequency have no effect on its clinical course, outcome or progression [5].

The rate of 78% of patients (38/52) fulfilling all three sets of criteria for PPMS shows that the international criteria are applicable to the Brazilian population, the genetic, racial and

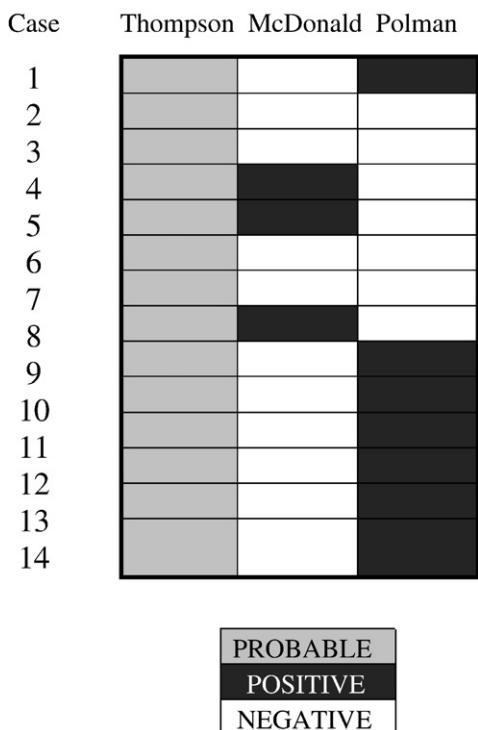


Fig. 2. Comparison among primary progressive MS criteria.

environmental characteristics of whom are quite different from those of the Caucasian population of Western Europe. These data were found to have good reproducibility and, consequently, good reliability. Nevertheless, it is questionable whether the use of any one of these sets of criteria confers the same diagnostic accuracy. A prospective study may be able to clarify this question.

Strong agreement between the criteria of Thompson et al. [23] and those of McDonald et al. [24] was expected because the latter were directly derived from the former. Three patients who did not classify as definite PPMS [23] fulfilled the McDonald criteria [24]. Two patients had abnormal CSF, equivocal brain MRI at onset and dissemination confirmed by new scans at follow up; the third patient had abnormal VEP showing dissemination in space (Table 3).

The criteria established by Thompson et al. [23] are stricter, and abnormal CSF is a prerequisite for the patient to be classified as definite PPMS. Despite the advances made in brain MRI that have contributed towards reaching a diagnosis of MS at increasingly early stages, other conditions may mimic the insidious progress of PPMS and provoke a similar radiological profile. The presence of intrathecal IgG immune response reflects the occurrence of a subjacent inflammatory and autoimmune process, which is a typical characteristic of MS and helps exclude causes such as compressive, nutritional and degenerative diseases. CSF may even be of some help in cases in which the number of lesions is insufficient, in atypical clinical presentations and in the absence of specificity, such as in the case of older patients [29].

An abnormal CSF is also a prerequisite for the patient to be classified as PPMS according to the criteria defined by McDonald et al. [24] but not according to the criteria of Polman et al. [25], who took the PROMiSe study [30] into consideration in which 20.2% of 938 PPMS patients did not have abnormal CSF despite the fact that MRI and VEP findings were compatible with the presence of the disease. CSF was positive in 85% of 47 Brazilian PPMS patients, similar rates to those found in other series (Dujmovic et al. 96.7% [31] and Khan et al. 75.4% [32]).

Another modification suggested by Polman et al. [25] was to give greater emphasis to spinal cord MRI. In the current study, 10 of the 46 patients (21.7%) who fulfilled the criteria defined by Polman et al. [25] were found to have at least two spinal cord lesions at MRI, and these findings served as laboratory confirmation of diagnosis.

The radiological criteria adopted in the diagnosis of PPMS [23–25] require a minimum of nine T2 brain lesions. These patients are generally older and brain abnormalities due to microangiopathy are more common after 50 years of age. A study carried out in Canada [33] showed that the sensitivity of the two radiological criteria for MS (Paty [34] and Fazekas [35]) is similar for the two main clinical subtypes of MS (RRMS and PPMS). Brain MRI was positive in 90% of Brazilian PPMS patients. In PPMS series carried out in Belgrade, Yugoslavia [31], brain MRI was positive in 74.6% of patients.

The role of VEP is the same in the three sets of PPMS criteria, i.e. it is used to support diagnosis when 4–8 brain lesions are detected at MRI or when MRI results are inconclusive; however, VEP cannot be used as a substitute for radiological evaluation. Abnormalities in VEP were found in 84% of the 25 patients in the current study in agreement with the results found in the Yugoslavian series (82.5%) [31].

One of the limitations of this study was the sample size. Brazil is considered an area of low prevalence for MS and the primary progressive form occurs in 10–15% of patients. Another limitation was the impossibility of carrying out all the supplementary tests in a few patients. Of the four patients who did not fulfill any of the three diagnostic criteria despite the typical clinical course of the disease and positive neuroimaging findings, two had not been submitted to complete CSF evaluation and the other two had not been submitted to VEP assessment. If these patients indeed fulfilled the criteria, this may increase the agreement rate between the criteria of McDonald et al. [24] and those of Polman et al. [25].

The reasonably high rate of fulfillment of the three criteria [23–25] in the present study resulted in relatively good diagnostic reliability, initially defined as the patient having the primary progressive form of MS based on the definitions established in the 1996 consensus and excluding other etiologies.

More rigid diagnostic criteria such as those of Thompson et al. [23], which have higher specificity (fewer false-positive results), could be used in clinical research protocols, while more flexible sets of criteria such as those of Polman et al. [25] facilitate the diagnosis of PPMS in neurological practice, particularly in initial stages of the disease, because of their potentially higher sensitivity.

Acknowledgements

We acknowledge in particular Professor Luiz Claudio Thuler for his important contribution to this work with his opinion and revision of the manuscript.

References

- [1] Kantarci OH, Weinshenker BG. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2005;23(1):17–38.
- [2] Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in multiple sclerosis. *Neurology* 1996 Apr;46(4):907–11.
- [3] Anderson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56(9):1138–94.
- [4] Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999;122: 1941–9.
- [5] Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006;26:233–9.
- [6] Larsen JP, Kvaale G, Riise T, et al. Multiple sclerosis — more than one disease? *Acta Neurol Scand* 1985;72:145–50.

- [7] Minderhoud JM, Van der Hoeven JH, Prange AJ. Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study. *Acta Neurol Scand* 1988;78:10–5.
- [8] Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 86; 1989. p. 7113–7.
- [9] Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989;112(Pt 1):133–46.
- [10] McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(4):451–4.
- [11] Bashir K, Whitaker JN. Clinical and laboratory features of primary progressive and secondary progressive MS. *Neurology* 1999;53:765–71.
- [12] Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999;122:625–39.
- [13] Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology* 1999;52:839–45.
- [14] Thompson AJ, Kermod AG, Wicks D, et al. Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1991;29(1):53–62.
- [15] McDonald WI, Miller DH, Barnes D. The pathological evolution of multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18(4):319–34.
- [16] Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, et al. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994;117:759–65.
- [17] Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999;122:2279–95.
- [18] Thompson A. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* 2004 Jun;10(1):S2–7.
- [19] Charcot JM. Séance du 14 mars. *Cr Soc Biol (Paris)* 1868;20:13–4.
- [20] McAlpine D, Compston ND, Lumsden CE. Multiple sclerosis. Livingstone: Edinburgh; 1955.
- [21] Schumacher G, Beebe G, Kibler R, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1965;122:552–68.
- [22] Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227–31.
- [23] Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000;47(6):831–835.
- [24] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(1):121–7.
- [25] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria”. *Ann Neurol* 2005;58(6):840–6.
- [26] Papais-Alvarenga RM, Leon-Alves SV, Tilbery CP, et al. SIAPEM — Brazilian software database for multiple sclerosis research in tropical countries. *Afr J Neurol Sci* 2003;22.
- [27] Ribeiro D. O Povo Brasileiro-A formação e o sentido do Brasil. São Paulo: Companhia das Letras; 1995.
- [28] Papais-Alvarenga RM, Alves-Leon SV, Miranda-Santos CM, Tilbery CP. South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial. In: Arriaga Camilo, Nogales-Gaete Jorge, editors. *Esclerosis múltiple uma mirada ibero_panamericana*. Santiago-Chile: ARRYNOG Ediciones; 2002. p. 129–54.
- [29] Freedman M. Primary progressive multiple sclerosis: cerebrospinal fluid considerations. *Mult Scler* 2004;10:S31–5.
- [30] Wolinsky JS. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2003;206:145–52.
- [31] Dujmovic I, Mesáros S, Pekmezovic T, et al. Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria. *Eur Neurol* 2003;50(1):25–9.
- [32] Khan O, Caon C, Ching W, et al. Clinical profile and application of diagnostic criteria in primary progressive multiple sclerosis; 2005. Available from: URL: <http://www.multiple-sclerosis.org/news/oct2002/actrimsectrims2002speakersAbstract.html>. Accessed in: 18 nov.
- [33] Kremenchutzky M, Lee D, Rice GPA, et al. Diagnostic brain MRI findings in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6(2):81–5.
- [34] Paty DW, Oger JF, Kastrukoff LF, et al. MRI diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1998;38:180–5.
- [35] Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1998;38:1822–1825.

APÊNDICE D

***Esclerosis múltiple primariamente progressiva. Experiência
Del Hospital de Lagoa - Rio de Janeiro - Brasil***

CAPÍTULO 19

ESCLEROSIS MÚLTIPLE PRIMARIAMENTE PROGRESIVA. EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE LAGOA-RIO DE JANEIRO-BRASIL

CLAUDIA CRISTINA FERREIRA-VASCONCELOS Y REGINA MARÍA PAPAI-ALVARENGA

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) con evolución inicialmente progresiva es el segundo fenotipo clínico más frecuente. Tiene características epidemiológicas y clínico-evolutivas diferentes de la forma Remitente-Recidivante (EMRR) como: equivalencia entre los sexos, inicio más tardío y con apariencia benigna, la mayoría de las veces con déficit motor, índice de progresión más acentuado^{1,2,3,4,5,6}, poca respuesta al tratamiento inmunosupresor e inmunomodulador^{7,8,9} y del punto de vista radiológico, en la resonancia magnética de cerebro es menos frecuente el número de lesiones y la captación de contraste¹⁰. Los aspectos relacionados a las observaciones clínicas y radiológicas y a la falencia terapéutica pueden ser explicadas al menos por observaciones anatómo-patológicas e inmunohistoquímicas de la degeneración primaria de los oligodendrocitos¹¹ y, del proceso inflamatorio difuso no limitado a las placas, pero que se extiende a la sustancia blanca aparentemente normal¹². Esas evidencias hacen sospechar de un mecanismo patogénico diferente para esta forma de la enfermedad. A pesar de la conocida influencia del complejo de histocompatibilidad sobre el mecanismo inmunopatogénico de la EM¹³, hasta el momento no se detectaron diferencias genéticas entre pacientes con Esclerosis Múltiple

Primariamente Progresiva (EMPP) y EMRR.

El objetivo de este capítulo será describir características demográficas, clínico-evolutivas y de laboratorio de una cohorte de pacientes brasileños con EMPP atendidos en el Centro de referencia para tratamiento de EM en Rio de Janeiro (Brasil).

DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE BRASILEÑA

Pacientes con EM con evolución inicialmente progresiva atendidos en el Hospital de Lagoa-Rio de Janeiro desde 1999 hasta el año 2000, fueron identificados 26 casos entre 238 (10.9%) para un estudio descriptivo³ (Tabla 1). Desde 2000 hasta 2007, 27 casos más fueron diagnosticados y están siendo atendidos por uno de los autores (CV).

El Hospital de Lagoa pertenece al Ministerio de la Salud, está localizado en la ciudad de Rio de Janeiro, en el sudeste de Brasil, ciudad situada al nivel del mar en la costa del Océano Atlántico, a 22° de latitud sur y 43° de longitud oeste. El clima es tropical atlántico, con temperaturas que varían de 25 a 35° C. Su población actual es de 6.136.652 habitantes. En el sector de neurología funciona un centro de referencia con amplia experiencia en el diagnós-

TABLA 1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS 26 PACIENTES PARA CADA SUBGRUPO, GÉNERO Y RAZA

	Subgrupos			Género		Raza	
	Total	EMPP	EMP-S	Mujer	Hombre	Caucásico	No-Caucásico
n	26	14	12	12	14	19	7
Frecuencia	10.92% ^a	5.88% ^a	5% ^a	46% ^b	54% ^b	73% ^b	27% ^b
Mujer : Hombre	1.0 : 1.2	1.0 : 1.7 M-36% ^c H-64% ^c	1.4 : 1.0 M-58% ^d H-42% ^d				
Caucásico: No- Cauásico	1 : 0.37	1: 0.56 C-64% ^c NC-36% ^c	1: 0.2 C-83% ^c NC-17% ^c				
Edad en años al inicio de la enfermedad (media ± DP)	34.0±7.9	32.8±8.3	35.4±7.7				
SF alterado al inicio (media ± DP)	1.73±0.82	1.79±0.89	1.67±0.78	1.58±0.79	1.85±0.86	1.73± 0.87	1.71±0.75
SF alterado en la última evaluación (media ± DP)	4.42±1.67	4.5±1.65	4.5±1.75	4.33±1.55	4.5±1.82	4.52±1.57	4.14±2.03
Duración de la enfermedad en años (media ± DP)	11.3±6.35	10.64±6.96	12.08±5.78	11.08±4.67	11.5±7.68	12.63±6.70	7.71±3.59

Frecuencia entre (a) 238 pacientes, (b) 26 pacientes, (c) 14 pacientes, (d) 12 pacientes; M-mujer, H-hombre, C-Caucásico y NC-No Cauásico; DP-desvío padrón.

tico y tratamiento de la EM y enfermedades similares. Los médicos neurólogos trabajan asociados con la Facultad de Medicina, Programa de Residencia Médica y Post-graduación de la Universidad Federal del Estado de Rio de Janeiro (UNI-Rio). De los pacientes con sospecha de EM, 60% corresponden a demanda espontánea y 40% son enviados por otros servicios. El servicio de consultas ofrecido a pacientes externos registra en promedio 1.200 consultas/año, cerca de 35 a 40 consultas semanales con indicios de la enfermedad.

Los pacientes con diagnóstico de EM inicialmente progresiva son enviados al médico responsable por esta línea de inves-

tigación, para aplicar criterios diagnósticos específicos y evaluar los exámenes complementarios que confirmen del diagnóstico, como Resonancia Magnética (RM) de cerebro y columna, análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) con índice de inmunoglobulina del tipo G y bandas oligoclonales y potencial evocado visual. Se sigue un protocolo padrón para realizar el diagnóstico diferencial, que consta de exámenes hematológicos, análisis bioquímicos, niveles séricos de vitamina B12, exámenes inmunológicos para colagenasas, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, y test para Sífilis, HIV, HTLV I y II.

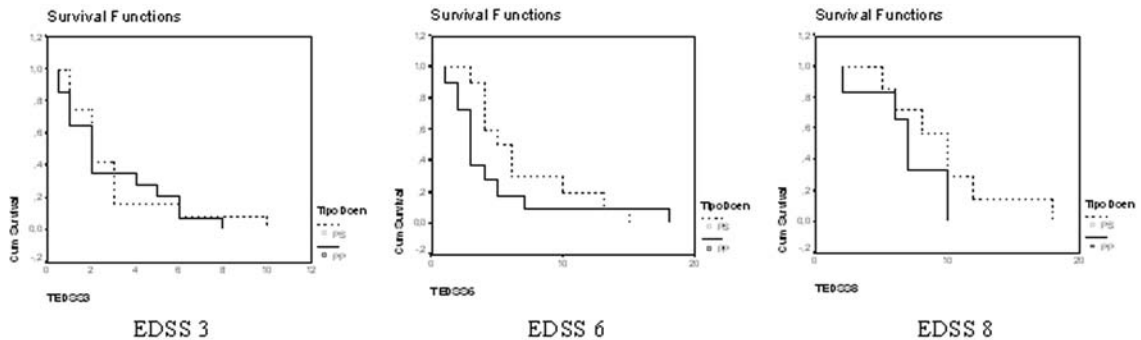


Figura 1 Curvas de Progresión por KAPLAN MAYER – media de tiempo (en años) para alcanzar EDSS 3, 6 y 8 para el total de 26 pacientes distribuidos en los subgrupos EMPP e EMPPM-R.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE INICIALMENTE PROGRESIVA

CARACTERÍSTICAS DE LOS SUBTIPOS

La EM progresiva desde su inicio, de acuerdo con Lublin y Reingold¹⁴ puede ser de dos subtipos: EMPP, observada en 7 a 15% de los pacientes y esclerosis múltiple recurrente progresiva (EMPS), en menos del 5%^{1,2,3}. En estudios clínicos y epidemiológicos realizados en países del hemisferio norte 2, 6 y en Brasil 3, estos subtipos con inicio progresivo, fueron considerados similares del punto de vista clínico y evolutivo (Tabla 1 y Figura 1). En el primer estudio realizado en el Hospital de Lagoa sobre la EM inicialmente progresiva, los resultados fueron parecidos a aquellos observados en áreas con alta prevalencia de la enfermedad, demostrando que una vez que la enfermedad se manifiesta, los factores que afectan su frecuencia no influyen las características clínicas y evolutivas de la misma³ (Tabla 2).

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS

Un segundo estudio descriptivo sobre EM inicialmente progresiva con una muestra de

37 pacientes acompañados en el Hospital de Lagoa fue presentado en el Congreso Mundial de Neurología, en Sidney-Australia, en 2005. Características demográficas, clínico-evolutivas y de laboratorio fueron analizadas (Tablas 3 y 4).

A) PERFIL DEMOGRÁFICO

La tasa mujer:hombre fue 1:1 y el número de pacientes blancos fue casi el doble que el de afro-brasileños. Las mujeres y los pacientes blancos tuvieron el inicio de la enfermedad a una edad más avanzada, sin embargo sin significancia estadística (Tabla 3).

B) MANIFESTACIONES INICIALES

Las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron síndrome piramidal (78.4%) y síndrome cerebelar (35.1%), sin diferencia significativa entre género y raza (Figuras 2 y 3).

La enfermedad se inició como un síndrome visual separado en 13.5%, síndrome de tronco cerebral en 8.1% y alteración esfinteriana en 5.4%. No hubo alteración mental. La media de los sistemas funcionales (SF) afectados al inicio de la enfermedad fue de uno (máximo tres) en el grupo general y sin diferencia en cuanto a género y raza. La alteración sensitiva,

TABLA 2 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LAS MUESTRAS DE 26 PACIENTES DEL HOSPITAL DE LAGOA CON RESULTADOS DE ESTUDIOS EN REGIONES DE ALTA PREVALENCIA DE EM

Referencia	Frecuencia (%)	Género (Mujer/Hombre)	Edad media al inicio (años)	Manifestaciones iniciales
CONFAVREUX, AIRMAD y DEVIC (1980) ¹⁷	18.0	—	37.3	—
RUNMARKER y ANDERSEN (1993) ¹⁸	11.0	—	39.5 (EMPP)	—
KIRA et al. (1993) ¹⁹	23.0	1 : 1.2	—	—
McDONNELL y HAWKINS (1998) ²⁰	12.5 (EMPP)	1.3 : 1	39.5 (EMPP)	Piramidal - 67.6%
CASANOVA et al. (2002) ²¹	7.5 (EMPP)	1 : 1	—	—
WEINSHENKER et al. (1989) ⁴	7.7 (EMPP)	1.3 : 1	38.5	—
ANDERSSON et al. (1999) ¹	6.9 (EMPP) 1.0 (EMP-S)	1.4 : 1	41.2 (EMPP) 38 (EMP-S)	Piramidal - 59% Visual - 7%
COTTRELL et al. (1999) ⁶	19.8 (PPMS+RPMS)	1.3 : 1	38.5 (EMPP+ EMP-S)	Piramidal - 38.9% Visual - 4.3%
Vasconcelos et al, (2006)– estudio del Hospital de Lagoa ³	10.9 (total) 5.8 (EMPP) 5.0 (EMP-S)	1 : 1.2	34 (total) 32.7 (EMPP) 35.4 (EMP-S)	Piramidal - 80% Visual - 15%

como síntoma inicial, fue rara entre las mujeres (1/19) mientras que en los hombres fue el tercer SF más afectado (7/18) ($p=0.019$) (Figura 2).

C) DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA E INCAPACIDAD

Después de 10 años en media de duración de la enfermedad (mínimo tres y máximo

34 años) más de 40% de los pacientes tuvieron todos los SF comprometidos, con excepción del mental (Figura 3). En la última evaluación, cuatro SF estaban afectados en promedio (mínimo 3 y máximo 7). El SF piramidal fue el más comprometido (97.5%), después el SF cerebelar (73%), esfinteriano (67.6%) y sensitivo (56.8%). Alteraciones visuales (45.9%), de tronco cerebral (43.2%) y mentales (21.6%)

TABLA 3 DATOS DEMOGRÁFICOS DE 37 PACIENTES CON EM INICIALMENTE PROGRESIVA

	N	Frecuencia	Edad media al inicio de la enfermedad
General	37		32
Mujer	19	51.35%	35
Hombre	18	48.64%	32
Tasa mujer:hombre	1:1		
Blanco	24	64.9%	34.5
Afro brasileño	13	35.1%	30
Tasa blanco: afro brasileño	1.8:1		

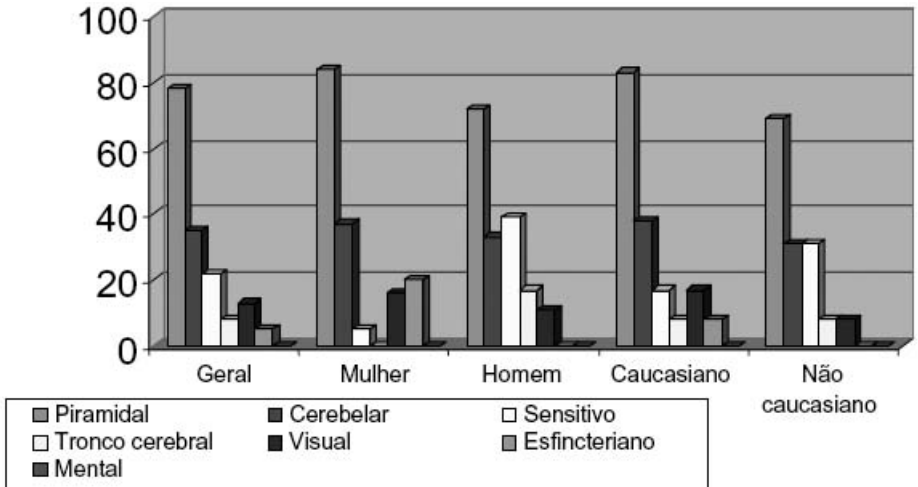


Figura 2 Gráfico de frecuencia de manifestaciones clínicas iniciales de la enfermedad en 37 pacientes.

fueron menos frecuentes. Ninguna diferencia estadística fue constatada cuando se comparó género y raza (Figura 3).

D) PROGRESIÓN

La progresión de la enfermedad fue analizada en la Tabla 4. Cuando se compararon los grupos raciales se verificó diferencia significativa en la progresión de la incapacidad en los afro-brasileños.

E) FORMAS DE INICIO MONOSINTOMÁTICAS VERSUS FORMAS POLISINTOMÁTICAS

Entre los 37 pacientes, 21 tenían un SF alterado al inicio de la enfermedad, y 16 tenían alteraciones de dos o más SF. El promedio de edad al inicio de la enfermedad en el primer grupo fue significativamente mayor (36.5 años) que en el grupo con dos o más SF (30 años) (p= 0.01)

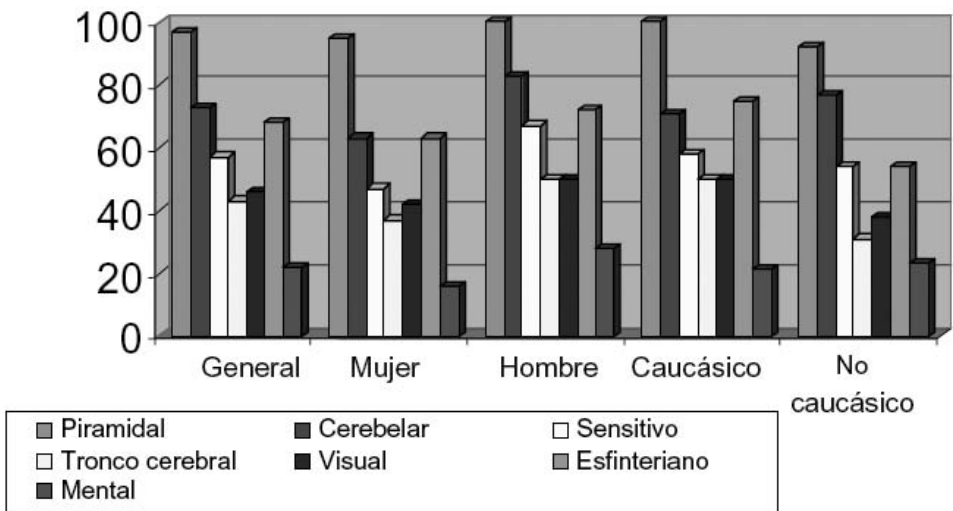


Figura 3 Gráfico de frecuencia de manifestaciones clínicas en la última evaluación de los 37 pacientes.

TABLA 4 CARACTERÍSTICAS EVOLUTIVAS DEL TODO EL GRUPO ANALIZADAS POR SEXO Y ETNIA

Características evolutivas	General	Variación	Mujer	Hombre	Caucásico	No Caucásico
Media en años de duración total de la enfermedad	10	(3-34)	9	10,5	12	7*
Media de SF afectados en el inicio de la enfermedad	1	(1-3)	1	1,5	1	1
Media de SF afectados en la evaluación final	4	(1-7)	3,5	4,5	4,5	3,5
Media del tiempo en años para EDSS 3	2	(0,5-10)	2	1,5	2	0,5
Media del tiempo en años para EDSS 6	3	(1-18)	3	3,5	4	1,25**
Media del tiempo en años para EDSS 8	7	(2-33)	10	7	10	5,5***

p= *0.02; **0.03; ***0.04

(Figura 4). En los pacientes con dos o más SF alterados al inicio de la enfermedad, se observó un mayor acometimiento piramidal ($p= 0.006$). En la última evaluación neurológica, no hubo diferencia significativa entre los grupos inicialmente monosintomáticos y polisintomáticos, excepto en la frecuencia de señales cerebrales, que fue mayor en los pacientes que

iniciaron la enfermedad con dos o más SF comprometidos ($p= 0.002$). La comparación entre pacientes inicialmente monosintomáticos y polisintomáticos no mostró diferencia con relación al género, raza, progresión y frecuencia como categorías definidas y probables.

F) ENFERMEDAD DE INICIO PRECOZ VERSUS DE INICIO TARDÍO

La media de edad de 32 años al inicio de la enfermedad fue el corte para la organización de los dos grupos: 19 pacientes con edad igual o menor que 32 años y 18 pacientes arriba de esta media. No hubo diferencia significativa entre el grupo más joven y el de más edad en cuanto a las alteraciones neurológicas iniciales, pero en la última evaluación se encontraron diferencias significativas, predominando en el grupo más joven señales cerebrales (95% versus 50%, $p= 0.003$) manifestaciones sensitivas (73% versus 39%, $p= 0.049$), y compromiso cognoscitivo (37% versus 6%, $p= 0.042$). En la última evaluación, el grupo más joven tuvo cuatro SF compro-

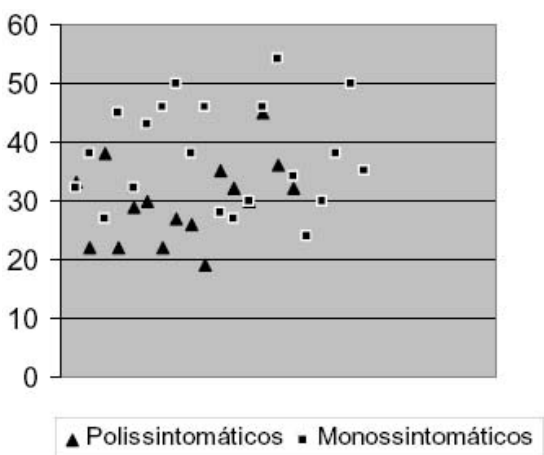


Figura 4 Gráfico de distribución de los pacientes polisintomáticos y monosintomáticos por edad de inicio de la enfermedad ($p=0.01$).

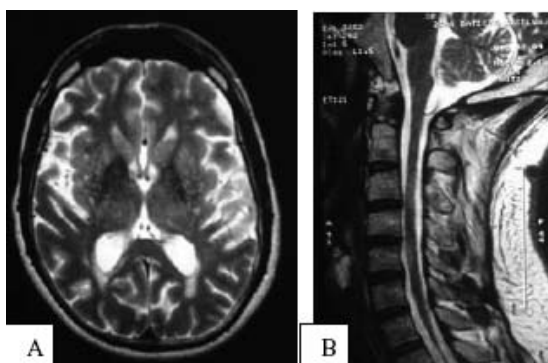


Figura 5 RM de cerebro y médula cervical positivas de acuerdo con criterios de Thompson. A) Nueve lesiones hiperintensas en T2. B) Un mínimo de dos lesiones en niveles diferentes.

metidos y el grupo más viejo, apenas dos ($p= 0.025$). No se observó diferencia con relación a la progresión.

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

La RM de cerebro de los 34 pacientes fue anormal en 81%, mientras que la RM de médula realizada en 20 pacientes, estaba alterada en 95% (Figura 5). El análisis del LCR realizado en 35 pacientes mostró que en 85.7% había producción intratecal de anticuerpos (aumento del índice de IgG y/o presencia de BOC). El potencial evocado visual (PEV) realizado en 20 pacientes, estaba anormal en 85%.

Hubo diferencia significativa entre estos dos grupos con relación a la RM de cerebro. Todos los pacientes con edad igual o menor que 32 años y 11/18 pacientes con edad mayor que 32 años tuvieron RM alterada ($p= 0.005$).

TABLA 5 SOPORTE DE LABORATORIO PARA LA CLASIFICACIÓN DE EMPP (THOMPSON ET AL, 2000¹⁵)

	General	Mujer	Hombre	Caucásico	No Caucásico
Resonancia Magnética					
cráneo positiva ^a	14 (37.8)	9 (47)	5 (13.5)	10 (41.6)	4 (30.7)
médula positiva ^b	3 (8)	1 (4)	2 (11)	2 (8)	1(7.7)
cráneo y médula positiva	16 (43)	8 (42)	8 (44)	9 (38)	7 (54)
dudosa	4 (10.8)	1(4)	3 (16.6)	3 (12.5)	1 (7.7)
LCR^c					
Sólo Banda oligoclonal	2 (5.7)	2 (10.5)	0	0	2 (15)
Sólo IgG>0.7	16 (45.7)	14 (73)	14 (78)	19 (79)	9 (69)
Banda oligoclonal+IgG>0.7	12 (34.3)	8 (42)	5 (28)	10 (42)	3 (23)
LCR sin inmunoproducción	5 (14,3)	2 (10.5)	3 (16.6)	5 (20.8)	—
LCR no realizado	2 (5)	1(5)	1(5.5)	—	2 (15)
PEV^d					
Alterado ^e	17 (46)	10 (52)	7 (39)	10 (42)	7 (54)
Normal	3 (8)	1 (5)	2 (11)	1 (4)	2 (15)
No investigado	17 (46)	8 (42)	9 (50)	13 (54)	4 (31)
Clasificación					
EMPP ^f definida	27 (73)	15 (79)	12 (67)	16 (67)	11 (85)
EMPP ^f probable	10 (27)	4 (21)	6 (33)	8 (33)	2 (15)

(a) 9 lesiones hiperintensas en T2; (b) 2 lesiones cervicales; (c) líquido cefalorraquídeo; (d) Potencial evocado visual; (e) onda P100 con forma preservada y con latencia prolongada; (f) Esclerosis Múltiple Primariamente Progresiva.

APLICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE EMPP SEGÚN THOMPSON¹⁵

En la Tabla 5, están presentados datos de neuroimagen, LCR y PEV utilizados para la clasificación de los pacientes en las formas definida y probable como propuesto por Thompson et al.^{15,16}. Entre 37 pacientes con evolución EMPP, 73%²⁷ presentaron los criterios de la forma definida y 27%¹⁰ de la categoría probable.

Sobre la observación de los criterios de Thompson et al.^{15,16} para EMPP, hubo diferencias significativas, 17/19 con edad menor o igual a 32 años y 10/18 de los pacientes mayores que 32 años fueron considerados definidos, ($p = 0.029$).

A pesar de la población étnicamente variada, originaria de un área considerada de baja prevalencia de EM, el análisis longitudinal comprobó que la historia natural de la forma inicialmente progresiva conserva las mismas características observadas en poblaciones caucásicas de áreas con prevalencia mayor.

La aplicación de los criterios más específicos para este fenotipo clínico, coloca 73% de los casos en la categoría definida y 27% en la categoría probable, indicando confiabilidad clínica y diagnóstica a la serie. La frecuencia de positividad de 70% o más en los exámenes de neuroimagen y en el análisis del LCR refuerza la importancia de los métodos complementarios para el diagnóstico de esta forma clínica, que es más rara y más difícil de identificar.

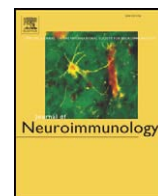
REFERENCIAS

1. Anderson PB, Waubant E, Gee L, Goodkin DE. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset: clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol* 1999;56:1138-1144.
2. Kremenchutzky M, Cottrell D, Rice G, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 7. Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis: a re-evaluation. *Brain* 1999; 122:1941-1949.
3. Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006; 26:233-239.
4. Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112:133-146.
5. McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 451-454.
6. Cottrell DA, Kremenchutzky M, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 625-639.
7. Comi G, Filippi M, Martinelli V, et al. Brain MRI correlates of cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J. Neurol Sci* 1995;132: 222-227.
8. Leary SM, Stevenson VL, Miller DH, Thompson AJ. Problems in designing and recruiting to therapeutic trials in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol* 1999; 246: 562-568.
9. Leary SM. Interferon β -1a in primary progressive MS. An exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 44-51.
10. Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, et al. A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117:759-765.
11. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. A study of 113 cases. *Brain* 1999; 122:2279-2295.
12. Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse

- white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 2005;128:2705-2712.
13. Compston DAS. Genes and susceptibility to multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 161: 43-51.
 14. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907-911.
 15. Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, et al. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann Neurol* 2000; 47:831-835.
 16. Thompson A. Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Multiple sclerosis* 2004; 10 (Supp 11):S2-S7.
 17. Confavreux C, Aimard G, Devic M. Course and prognosis of multiple sclerosis assessed by the computerized data processing of 349 patients. *Brain* 1980;103:281-300.
 18. Runmarker B, Andersen O. Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up. *Brain*. 1993;116:117-134.
 19. Kira J, Tobimatsu S, Goto I, Hasuo K. Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients: a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci.* 1993;117:179-85.
 20. McDonnell GV, Hawkins SA. Clinical study of primary progressive multiple sclerosis in Northern Ireland, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64:451-454.
 21. Casanova B, Coret F, Valero C, Landete L, Pascual A, Vilchez JJ. High clinical inflammatory activity prior to the development of secondary progression: a prospective 5-year follow-up study. *Mult Scler.* 2002; 8:59-63.

APÉNDICE E

Does the DRB1*1501 allele confer more severe and faster progression in primary progressive multiple sclerosis patients? HLA in primary progressive multiple sclerosis



Short communication

Does the DRB1*1501 allele confer more severe and faster progression in primary progressive multiple sclerosis patients? HLA in primary progressive multiple sclerosis

Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^{a,b}, Oscar Fernández^c, Laura Leyva^c, Luiz Claudio Santos Thuler^a, Regina Maria Papais Alvarenga^{a,b,*}

^a Federal University of the State of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

^b Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brazil

^c Institute of Clinical Neurosciences, Carlos Haya Regional University Teaching Hospital, Malaga, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 27 December 2008

Received in revised form 23 May 2009

Accepted 11 June 2009

Keywords:

Alleles

Genetic susceptibility

HLA

Multiple sclerosis

Primary progressive

ABSTRACT

The effect of HLA alleles on the outcome of multiple sclerosis (MS) has been widely investigated; however, results are conflicting and no consistent correlation has been established. This study evaluated the association between the HLA DR2 haplotype in patients with primary progressive MS (PPMS) and the effect of alleles on progression. An association was found between PPMS and the DR2 and DRB1*1501 and DQB1*0602 alleles. Severe morbidity was found in DRB1*1501-positive PPMS patients. This exploratory study raises new hypotheses for future research and emphasizes the need to investigate possible candidate genes other than HLA that may contribute towards heterogeneity in the course of the disease.

© 2009 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The heterogeneity found in multiple sclerosis patients with respect to clinical presentation and temporal progression (Weinshenker et al., 1989; Kantarci and Weinshenker, 2005) may be a consequence of the complex interaction between the genetic and environmental factors affecting its prevalence (Kantarci and Wingerchuk, 2006), geographical distribution and severity. In European and North American Caucasians, the most frequent genetic association is with the HLA system, particularly the DRB1, DQA1 and DQB1 alleles (Olerup and Hillert, 1991; Francis et al., 1991; Runmarker et al., 1994; Dymant et al., 1997; Weinshenker et al., 1998; Masterman et al., 2000; Weatherby et al., 2001; Fernández et al., 2004; Barcellos et al., 2006; Silva et al., 2007). The effect of HLA alleles on the outcome of the disease has been investigated in several studies; however, results are conflicting and no consistent correlation has been established (Ramagopalan et al., 2008). This study evaluated the association between the HLA DR2 haplotype in patients

with primary progressive MS (PPMS) and the effect of alleles on progression.

2. Method

Of the 620 MS patients attending the Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brazil, 56 cases (9%) that fulfilled the specific diagnostic criteria for PPMS (Thompson et al., 2000; McDonald et al., 2001; Polman et al., 2005) were followed up longitudinally. Thirty-three patients were genotyped for HLA DR2 alleles (DRB1; DQA1 and DQB1). Nine of these patients (4 of African descent and 5 whites) and 180 healthy Brazilian controls (84 of African descent and 92 whites), born and living in the city of Rio de Janeiro (Brazil), had been genotyped in earlier studies (Caballero et al., 1999; Alves-Leon et al., 2007). In those previous studies, DRB1*1503, DQB1*0602 and DQA1*0102 alleles were found in patients of African descent, while DRB1*1501, DQA1*0102 and DQB1*0602 alleles were found in white patients.

The medical records were reviewed by one of the authors (CCFV) and progression of the disease was calculated according to the time (in years) until the patient reached Expanded Disability Status Scale (EDSS) 3, 6 and 8 (Kurtzke, 1983). The patients were either of African descent ($n = 10$) or white ($n = 23$), in a proportion of 1.1 females for every male. Onset of the disease occurred at a median age of 36 (range

* Corresponding author. Departamento de Neurologia do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle - UNIRIO, Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, 20270-004 Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel./fax: +55 21 2264 2123.

E-mail address: regina_alvarenga@hotmail.com (R.M.P. Alvarenga).

Table 1
Comparison of the HLA DRB1*1501/*1503, DQA1*0102 and DQB1*0602 alleles between controls and PPMS patients according to ethnic group.

		DRB1*1501	DRB1*1503	DQA1*0102	DQB1*0602
All	Patients (n%) N=33	12 (36.0)	1 (3.0)	15 (48.0)	14 (42.0)
	Controls (n%) N=180	12 (6.6)	14 (7.7)	67 (37.2)	27 (15.0)
	OR	8.0 (2.91–22.17)	0.37 (0.02–2.86)	1.41 (0.62–3.16)	4.18 (1.74–10.03)
	p value	0.000021	0.47	0.37	0.0001
African	Patients N=10	2 (20.0)	1 (10.0)	5 (50.0)	4 (40.0)
	Controls N=88	1 (1.10)	14 (15.9)	36 (41.0)	15 (17.0)
	OR	21.75 (1.31–689.04)	0.59 (0.03–5.25)	1.44 (0.33–6.32)	3.4 (0.66–15.41)
	p value	0.027	0.52	0.41	0.098
White	Patients N=23	10 (43.47)	0	11 (47.82)	10 (43.47)
	Controls N=92	11 (12.0)	0	36 (41.0)	15 (17.0)
	OR	5.66 (1.79–18.20)	–	1.43 (0.52–3.93)	3.95 (1.31–11.96)
	p value	0.0014	–	0.60	0.0047

22–54) years. After a median of 11 years (range 4–27), median EDSS score was 7.5 (range 3–10) and median progression rate 0.66 (range 0.31–1.5).

2.1. HLA typing

All immunogenetic studies were performed at the Immunology Laboratory of the Carlos Haya Regional Teaching Hospital in Malaga, Spain. High-resolution human leukocyte antigen (HLA) class II (DRB1 and DQB1) allele typing was performed using polymerase chain reaction (PCR) followed by sequence-specific oligonucleotide probe hybridization (PCR/SSO, Inno-Lipa®, Innogenetics, Gent, Belgium). High-resolution DQA1 typing and DRB1*15/16 subtypes were identified using sequence-specific primers (DQA1 SSP UniTray® and Dynal AllSet+™ SSP DRB1*15/16, Dynal Biotech Ltd, Bromborough, UK).

2.2. Analysis of variables

The frequencies of each DR and DQ allele and DR2 haplotype (DRB1*1501, DQA1*0102 and DQB1*0602) were analyzed in the PPMS patients, who were divided into groups according to positivity for the DR2 haplotype and its alleles. Time until reaching EDSS 3, 6 and 8 was analyzed in each group (Kurtzke, 1983).

2.3. Statistics

Statistical analysis was performed using the SPSS 14.0 statistical software program. To compare the variables of the PPMS patients and controls, Pearson's test or Fisher's exact test were used, as appropriate. The Mann–Whitney nonparametric test was used to analyze the correlation between the alleles and the time until the patient reached EDSS 3, 6 and 8. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

2.4. Ethics

In accordance with the study protocol, which was approved by the Internal Review Board of the institution, all patients were duly informed with respect to the use of their clinical and genetic data.

3. Results

When patients and controls were compared, the DR2 haplotype was found to be significantly associated with PPMS (OR: 8.0; 95% CI: 2.9–22.17; $p < 0.001$). With respect to the HLA alleles, an association was found between PPMS and DRB1*1501 (OR: 8.0; 95% CI: 2.9–22.17; $p < 0.001$) and DQB1*0602 (OR: 4.18; 95% CI: 1.74–10.03; $p < 0.001$). No statistically significant association was found between HLA alleles and gender or age at onset. Stratification according to ethnic group showed

DRB1*1501 to be significantly associated with PPMS irrespective of ethnicity ($p < 0.001$) (Table 1).

When the patients were classified as positive or negative according to the presence of the DR2 haplotype and its alleles, the DR2 and DRB1*1501-positive patients were found to have reached EDSS 6 faster than the DR2 and DRB1*1501-negative patients ($p = 0.039$) (Fig. 1).

4. Discussion

In the first genetic study performed in patients in Rio de Janeiro, Brazil, a low prevalence region for MS, an association was found between HLA DR2 alleles and ethnicity. The majority of the patients had relapsing–remitting MS (RRMS) and susceptibility of MS was linked to the DRB1*1501 and DQB1*0602 alleles in white patients and to the DRB1*1503 and DQB1*0602 alleles in those of African descent (Caballero et al., 1999; Papais-Alvarenga et al., 2002; Alves-Leon et al., 2007). However, in the PPMS series reported here, a HLA DRB*1501-positive association was found irrespective of ethnic group.

The DRB*1501 allele has been linked to gender and younger age at onset (Weatherby et al., 2001; Masterman et al., 2000; Hensiek et al., 2002). The evenly balanced male/female ratio and late onset observed in PPMS patients may explain the lack of allelic association with the demographic variables evaluated in the present study.

The effect of genetic variability on the severity of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (MacGregor et al., 1995) and the agreement in the clinical progression of MS in monozygotic twins (Willer et al., 2003) suggest that genetic factors may affect the clinical expression of the disease.

Some studies have reported no effect of the HLA DRB1*1501 allele on the morbidity of MS (Weinshenker et al., 1998; Runmarker et al., 1994; Masterman et al., 2000; Hensiek et al., 2002), while others have reported a better prognosis for DRB1*1501-positive RRMS patients (de la Concha et al., 1997; Weatherby et al., 2001; Silva et al., 2007).

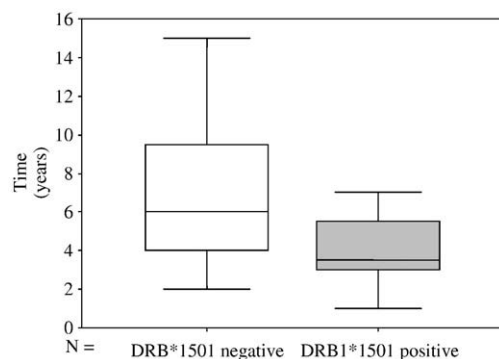


Fig. 1. Time until reaching EDSS 6 according to DRB1*1501 positive and negative.

DeLuca et al. (2007) failed to find any significant risk or protection associated with the HLA-DRB1 alleles in the progression of sporadic MS. Nevertheless, a statistically lower frequency of the HLA DRB1*01 allele was found in malignant cases where most patients had PPMS or progressive relapsing MS (EDSS >6 within 5 years of onset of the disease) compared to benign cases with relapsing–remitting MS (EDSS ≤3 after 20 years of progression), suggesting a possible attenuating role of the allele in long-term disability. Confirmation of this observation in a cohort of paired siblings in which the progression index was significantly lower in HLA DRB1*01-positive cases suggested a possible effect of the HLA-DRB1 locus on the progression of the familial form of the disease.

PPMS is related to poorer evolution and greater disability, and in the present study a significant difference was found in the severity of the disease between DRB1*1501-positive and negative patients. The former group reached EDSS 6 faster ($p = 0.039$) and there was a trend towards reaching EDSS 8 faster ($p = 0.06$). It was impossible to perform a multivariate analysis of the association between progression and DRB1*1501 adjusted for ethnicity in view of the size of the sub-group of patients of African descent.

According to Rasmussen et al. (2001), a reasonable explanation for the poorer prognosis of DRB1*1501-positive patients may be the presence of a homozygous DR15 genotype capable of activating more autoreactive t-cells, thereby affecting progression. The severity of the disease in the DRB1*1501-positive cases described in the present study could not be attributed to homozygosity since the majority were heterozygote. Additional studies with larger sample sizes of PPMS patients are required in order to provide more data on this finding and to confirm the hypothesis of the strength of the genotype.

Barcellos et al. (2003, 2006) found an association between the DR2 “homozygous dose” and severity; however when this investigation was conducted in a larger group no difference was found. In a recent prospective study, Okuda et al. (2009) reported a significant association between the HLA DRB1*1501 allele and the severity of MS in four domains: a reduction in N-acetyl aspartate levels in apparently normal white matter, increased volume of T2 lesions, reduced cerebral volume and impaired cognition.

The increased progression found in the HLA DRB1*1501-positive PPMS patients may suggest a possible effect of this allele on the severity of PPMS. This exploratory study with a limited sample size requires confirmation and validation. It should be emphasized that progression was carefully followed-up in this ethnically heterogeneous cohort, and the clinical phenotype was homogenous, all cases consisting of PPMS. Rasmussen et al. (2001) speculated that the effect of the HLA-DRB1 alleles may differ according to the ethnic background of the population and may be modulated by environmental factors present in some localities.

In view of the conflicting results, it is reasonable to presume, as speculated in various genetic studies, that the occurrence of possible gene candidates other than HLA class II, including those in the HLA class III central region and/or in the class I regions (Barcellos et al., 2006) or even the negative epistatic effect between the HLA-DRB1 alleles (Ramagopalan and Ebers, 2009) may contribute towards the clinical heterogeneity and progression of the disease.

In conclusion, future studies with larger sample sizes will be required to confirm the association between faster progression in PPMS patients and the HLA DRB1*1501 allele, and to evaluate possible correlations with ethnic and environmental factors.

References

- Alves-Leon, S.V., Papais-Alvarenga, R., Magalhães, M., Alvarenga, M., Thuler, L.C., Fernández y Fernández, O., 2007. Ethnicity-dependent association of HLA DRB1–DQA1–DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. *Acta Neurol. Scand.* 115, 306–311.
- Barcellos, L.F., Oksenberg, J.R., Begovich, A.B., Martin, E.R., Schmidt, S., Vittinghoff, E., Goodin, D.S., Pelletier, D., Lincoln, R.R., Bucher, P., Swerdlow, A., Pericak-Vance, M.A., Haines, J.L., Hauser, S.L., Multiple Sclerosis Genetics Group, 2003. HLA-DR2 dose effect on susceptibility to multiple sclerosis and influence on disease course. *Am. J. Hum. Genet.* 72, 710–716.
- Barcellos, L.F., Sawcer, S., Ramsay, P.P., Baranzini, S.E., Thomson, G., Briggs, F., Cree, B.C., Begovich, A.B., Villoslada, P., Montalban, X., Uccelli, A., Savettieri, G., Lincoln, R.R., DeLoa, C., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A., Compston, A., Hauser, S.L., Oksenberg, J.R., 2006. Heterogeneity at the HLA-DRB1 locus and risk for multiple sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 15, 2813–2824.
- Caballero, A., Alvés-León, S., Papais-Alvarenga, R., Fernández, O., Navarro, G., Alonso, A., 1999. DQB1*0602 confers genetic susceptibility to multiple sclerosis in Afro-Brazilians. *Tissue Antigens* 54, 524–526.
- de la Concha, E.G., Arroyo, R., Crusius, J.B., Campillo, J.A., Martin, C., Varela de Seijas, E., Peña, A.S., Clavería, L.E., Fernandez-Arquero, M., 1997. Combined effect of HLA-DRB1*1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 80, 172–178.
- DeLuca, G.C., Ramagopalan, S.V., Herrera, B.M., Dymment, D.A., Lincoln, M.R., Montpetit, A., Pugliatti, M., Barnardo, M.C., Risch, N.J., Sadovnick, A.D., Chao, M., Sotgiu, S., Hudson, T.J., Ebers, G.C., 2007. An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 20896–20901.
- Dymment, D.A., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., 1997. Genetics of multiple sclerosis. *Hum. Mol. Genet.* 6, 1693–1698.
- Fernández, O., Fernández, V., Alonso, A., Caballero, A., Luque, G., Bravo, M., León, A., Mayorga, C., Leyva, L., de Ramón, E., 2004. DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *J. Neurol.* 251, 440–444.
- Francis, D.A., Thompson, A.J., Brookes, P., Davey, N., Lehler, R.L., McDonald, W.I., Batchelor, J.R., 1991. Multiple sclerosis and HLA: is the susceptibility gene really HLA-DR or -DQ? *Hum. Immunol.* 32, 119–124.
- Hensiek, A.E., Sawcer, S.J., Feakes, R., Deans, J., Mander, A., Akesson, E., Roxburgh, R., Coraddu, F., Smith, S., Compston, D.A., 2002. HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 72, 184–187.
- Kantarci, O.H., Weinshenker, B.G., 2005. Natural history of multiple sclerosis. *Neurol. Clin.* 23, 17–38.
- Kantarci, O., Wingerchuk, D., 2006. Epidemiology and natural history of multiple sclerosis: new insights. *Curr. Opin. Neurol.* 19, 248–254.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–1452.
- MacGregor, A., Ollier, W., Thomson, W., Jawaheer, D., Silman, A., 1995. HLA-DRB1*0401/0404 genotype and rheumatoid arthritis: increased association in men, young age at onset, and disease severity. *J. Rheumatol.* 22, 1032–1036.
- Masterman, T., Ligers, A., Olsson, T., Andersson, M., Olerup, O., Hillert, J., 2000. HLA-DR15 is associated with lower age at onset in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 48, 211–219.
- McDonald, W.I., Compston, A., Edan, G., Goodkin, D., Hartung, H.P., Lublin, F.D., McFarland, H.F., Paty, D.W., Polman, C.H., Reingold, S.C., Sandberg-Wollheim, M., Sibley, W., Thompson, A., van den Noort, S., Weinshenker, B.Y., Wolinsky, J.S., 2001. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 50, 121–127.
- Okuda, D.T., Srinivasan, R., Oksenberg, J.R., Goodin, D.S., Baranzini, S.E., Beheshtian, A., Waubant, E., Zamvil, S.S., Leppert, D., Qualley, P., Lincoln, R., Gomez, R., Caillier, S., George, M., Wang, J., Nelson, S.J., Cree, B.A., Hauser, S.L., Pelletier, D., 2009. Genotype-phenotype correlations in multiple sclerosis: HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain* 132 (Pt 1), 250–259.
- Olerup, O., Hillert, J., 1991. HLA class II-associated genetic susceptibility in multiple sclerosis: a critical evaluation. *Tissue Antigens* 38, 1–15.
- Papais-Alvarenga, R.M., Alves-Leon, S.V., Miranda Santos, C.M., 2002. South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis trial. In: Arriaga, R.C., Nogales-Gaete, J. (Eds.), *Esclerosis múltiple. Una mirada ibero-panamericana*. In Arriaga-Ediciones, Santiago, pp. 129–154.
- Polman, C.H., Reingold, S.C., Edan, G., Filippi, M., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Metz, L.M., McFarland, H.F., O'Connor, P.W., Sandberg-Wollheim, M., Thompson, A.J., Weinshenker, B.G., Wolinsky, J.S., 2005. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann. Neurol.* 58, 840–846.
- Ramagopalan, S.V., Ebers, G.C., 2009. Epistasis: multiple sclerosis and the major histocompatibility complex. *Neurology* 72, 566–567.
- Ramagopalan, S.V., DeLuca, G.C., Degenhardt, A., Ebers, G.C., 2008. The genetics of clinical outcome in multiple sclerosis. *J. Neuroimmunol.* 201–202, 183–199.
- Rasmussen, H.B., Kelly, M.A., Clausen, J., 2001. Additive effect of the HLA-DR15 haplotype on susceptibility to multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 7, 91–93.
- Runmarker, B., Martinsson, T., Wahlström, J., Andersen, O., 1994. HLA and prognosis in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 241, 385–390.
- Silva, A.M., Pereira, C., Bettencourt, A., Carvalho, C., Couto, A.R., Leite, M.I., Marta, M., Freijo, M., Costa, P.P., Mendonça, D., Monteiro, L., Armas, J.B., Martins, B., 2007. The role of HLA-DRB1 alleles on susceptibility and outcome of a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J. Neurol. Sci.* 258, 69–74.
- Thompson, A.J., Montalban, X., Barkhof, F., Brochet, B., Filippi, M., Miller, D.H., Polman, C.H., Stevenson, V.L., McDonald, W.I., 2000. Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper. *Ann. Neurol.* 47, 831–835.
- Weatherby, S.J., Thomson, W., Pepper, L., Donn, R., Worthington, J., Mann, C.L., Davies, M.B., Fryer, A.A., Boggild, M.D., Young, C.A., Jones, P.W., Strange, R.C., Ollier, W.E., Hawkins, C.P., 2001. HLA-DRB1 and disease outcome in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 248, 304–310.
- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C., 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112, 133–146.
- Weinshenker, B.G., Santrach, P., Bissonet, A.S., McDonnell, S.K., Schaid, D., Moore, S.B., Rodriguez, M., 1998. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology* 51, 742–747.
- Willer, C.J., Dymment, D.A., Risch, N.J., Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., Canadian Collaborative Study Group, 2003. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 12877–12882.

APÊNDICE F

*Differences in the progression of primary progressive multiple sclerosis in
brazilians of african descent versus white brazilian patients*

Multiple Sclerosis

DIFFERENCES IN THE PROGRESSION OF PRIMARY PROGRESSIVE MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZILIANS OF AFRICAN DESCENT VERSUS WHITE BRAZILIAN PATIENTS

Journal:	<i>Multiple Sclerosis</i>
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Research Paper
Date Submitted by the Author:	
Complete List of Authors:	Vasconcelos, Claudia Cristina; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia Thuler, Luiz Claudio; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia dos Santos, Gutemberg Augusto; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia Alvarenga, Marcos; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia Alvarenga, Marina; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia Camargo, Solange Maria das Graças; Hospital da Lagoa, Neurologia Alvarenga, Regina Maria; Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Neurologia
Keywords:	Multiple sclerosis, Progressive, Outcome measurement
Abstract:	Background: Recent studies have suggested faster clinical progression and greater disability in multiple sclerosis (MS) patients of African descent. Objective: to study and to analyze the effect of ethnicity on progression and disability. Methods: Sixty-five patients with primary progressive MS were selected and classified as being of African descent or white. Time from onset of the disease until reaching EDSS grades 3, 6 and 8 was assessed, as well as irreversible disability (EDSS grade maintained for ≥ 6 months). Results: Of the patients of African descent, 91.3% reached EDSS 3 after a median of one year compared to 95.2% of white patients after two years ($p=0.02$). Moreover, 78.3% of patients of African descent reached EDSS 6 after a median of three years compared to 78.6% of white patients after five years ($p=0.01$). According to the Kaplan Meier survival curves, patients of African descent reached every disability stage faster than white patients ($p=0.03$; $p=0.04$ and $p=0.03$, respectively, for EDSS 3, 6 and 8). Conclusions: As in US and European patients of African descent, the more severe and

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

	faster progression of MS seen in Brazilian PPMS patients of African descent suggests a possibly greater effect of ethnicity rather than environment on the progression of MS.



For Peer Review

Title Page:

**DIFFERENCES IN THE PROGRESSION OF PRIMARY PROGRESSIVE
MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZILIANS OF AFRICAN DESCENT VERSUS
WHITE BRAZILIAN PATIENTS**

Running Title: Progression and disability in primary progressive multiple sclerosis

For Peer Review

Title Page:**DIFFERENCES IN THE PROGRESSION OF PRIMARY PROGRESSIVE
MULTIPLE SCLEROSIS IN BRAZILIANS OF AFRICAN DESCENT VERSUS
WHITE BRAZILIAN PATIENTS****Running Title:** Progression and disability in primary progressive multiple sclerosis

**Claudia Cristina Ferreira Vasconcelos^{1,2}, Luiz Claudio Santos Thuler^{1,3},
Gutemberg Augusto Cruz dos Santos^{1,2}, Marcos Papais Alvarenga^{1,2}, Marina
Papais Alvarenga^{1,2}, Solange Maria das Graças Gomes Camargo², Regina Maria
Papais Alvarenga^{1,2} ***

**1-Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro,
Brazil**

2- Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, Brazil

3-Instituto Nacional do Câncer, Rio de Janeiro, Brazil

*Corresponding author: Regina Maria Papais Alvarenga

Departamento de Neurologia do Hospital Universitário

Gaffrée e Guinle - UNIRIO, Rua Mariz e Barros 775, Tijuca, 20270-004 Rio de Janeiro,

RJ,

Brazil.

Telephone/fax: +55 21 2264 2123.

E-mail address: regina_alvarenga@hotmail.com (R.M.P. Alvarenga).

Abstract:

Background: Recent studies have suggested faster clinical progression and greater disability in multiple sclerosis (MS) patients of African descent. This study analyzed the effect of ethnicity on progression and disability. **Methods:** Sixty-five patients with primary progressive MS were selected and classified as being of African descent or white. Time from onset of the disease until reaching EDSS grades 3, 6 and 8 was assessed, as well as irreversible disability (EDSS grade maintained for ≥ 6 months).

Results: Of the patients of African descent, 91.3% reached EDSS 3 after a median of one year compared to 95.2% of white patients after two years ($p=0.02$). Moreover, 78.3% of patients of African descent reached EDSS 6 after a median of three years compared to 78.6% of white patients after five years ($p=0.01$). According to the Kaplan Meier survival curves, patients of African descent reached every disability stage faster than white patients ($p=0.03$; $p=0.04$ and $p=0.03$, respectively, for EDSS 3, 6 and 8).

Conclusions: As in US and European patients of African descent, the more severe and faster progression of MS seen in Brazilian PPMS patients of African descent suggests a possibly greater effect of ethnicity rather than environment on the progression of MS.

Keywords: primary progressive multiple sclerosis; progression; disability; African descent; ethnicity.

Introduction

Multiple sclerosis (MS) was initially defined as a disease in which the immunopathological process was marked by inflammation of the myelin and oligodendrocyte. Nevertheless, with the advent of sophisticated neuroimaging techniques and following immunopathological studies [1,2], new aspects of the pathogenesis of this disease have come to light: early axonal loss and neurodegeneration. Axonal degeneration is recognized as the main determinant of progression and of the irreversible disability found in patients with MS.

The prevalence of MS is lower in non-Caucasian populations [3]. However, studies carried out in the past five years have suggested a more rapid clinical progression and greater disability in individuals of African descent [4-7].

In Brazil, where the population is ethnically heterogenous, the natural history of the primary progressive form of MS (PPMS) has been found to be similar to that reported in countries in which prevalence is higher [8]. Likewise, specific diagnostic criteria aimed at Caucasian populations have been found to be applicable to Brazilian PPMS patients [9]. Possible differences with respect to the progression of disability between white Brazilian patients and those of African descent have yet to be evaluated. The principal objective of the current study was to analyze the effect of ethnicity on the progression of PPMS and the disability associated with this disease.

Materials and Methods

Population and data collection

The study population consisted of the cohort of patients classified as having PPMS according to the definitions established by Lublin and Reingold [10] and who were followed up at the *Hospital da Lagoa*, Rio de Janeiro, Brazil between 1999 and 2009. Demographic and clinical data, as well as data on the progression of the disease and the patients' degree of disability were extracted from patient charts, which were updated during clinical reevaluation of the patients.

Inclusion criteria and evaluation measurements

The entire cohort consisted of 65 cases. All patients had had the disease for a minimum of five years and had been submitted to standard diagnostic investigation to exclude all other possible causes. These patients fulfilled the criteria defined by Polman [11] in that no attacks had occurred during the initial year of the disease and at least two of the following supplementary support tests were compatible with MS: magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, spinal MRI, evaluation of cerebrospinal fluid (IgG index and evaluation of oligoclonal bands) or electrophysiological study (visual evoked potential). The patients were classified as being of African descent if there were blacks in the family as far back as the third generation. For each ethnic group, demographic variables (gender and age at onset of the disease) and clinical variables (total duration of the disease and the number and type of Kurtzke's functional systems [FS] affected at onset of the disease) were analyzed. The measurement of progression consisted of the time in years between onset of the disease and the patient reaching grades 3, 6 and 8 of Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS) [12]. Disability was considered irreversible when any EDSS grade was maintained for at least six months.

Ethical aspects

The present study is part of a research protocol evaluated and approved by the Internal Review Board of the institution in which the trial was conducted. All the patients were duly informed regarding the study and gave their signed consent to the use of their demographic and clinical data in accordance with the principles laid out in the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

The software program used for the statistical analysis was SPSS for Windows, version 13.0. The Mann-Whitney nonparametric test was used to compare the age of the patient at onset of the disease, the duration of the disease, the time taken for the patient to reach EDSS stages 3, 6 and 8, and the number of functional systems affected between the two ethnic groups. To compare the proportions of males and females in each group and the type of functional system affected at onset of the disease, the chi-square test was applied. Kaplan Meier survival curves were used to evaluate time-dependent variables, while the log-rank test was used to compare progression curves. P-values <0.05 were considered to be statistically significant.

Results

Of the total of 65 patients, 42 (64.61%) were classified as white and 23 (35.38%) as being of African descent. Thirty-six were female (55.38%) and 29 (44.61%) were male. Table 1 shows the demographic and clinical characteristics of the patients according to ethnic group. A statistically significant difference in the male/female ratio was found between the two groups ($p=0.02$), there being a predominance of males in the group of

1
2
3 patients of African descent and a predominance of females in the group of white
4
5 patients. The mean duration of the disease was shorter in the group of patients of
6
7 African descent (10 years in white patients versus 7 years in patients of African descent;
8
9 $p=0.03$).

10
11
12 In the group of patients of African descent, 91.3% reached EDSS 3 after a median time
13
14 of one year of the disease, whereas in the group of white patients, 95.2% of patients
15
16 only reached EDSS 3 after a median of two years ($p=0.02$). Furthermore, 78.3% of the
17
18 patients of African descent required unilateral support for walking (EDSS 6) after a
19
20 median of three years of the disease, while 78.6% of the white patients only reached this
21
22 stage after a median of five years of the disease ($p=0.01$). With respect to EDSS 8 (use
23
24 of a wheelchair), 17.4% of the patients of African descent reached this stage after a
25
26 median time of 5.5 years, whereas 38.1% of the white patients only reached this stage of
27
28 disability after a median of 9 years ($p=0.09$) (Table 1). The Kaplan Meier survival
29
30 curves for the time taken to reach each EDSS stage are depicted in Figure 1, showing
31
32 that the patients of African descent reached each stage of disability faster than the white
33
34 patients ($p=0.03$; $p=0.04$ and $p=0.03$, respectively for EDSS 3, 6 and 8).
35
36
37
38
39
40
41
42

43
44 Table 2 shows the association between demographic and clinical characteristics and the
45
46 time taken to reach EDSS stages 3, 6 and 8 in accordance with the patient's ethnic
47
48 group. Patients of African descent in whom more than one functional system was
49
50 affected at onset of the disease and in whom cerebellar alterations constituted the first
51
52 manifestation of the disease, tended to reach EDSS 3 faster ($p=0.09$); however, this
53
54 association was not statistically significant.
55
56
57
58
59
60

Discussion

1
2
3
4
5
6 The clinical course of multiple sclerosis (MS) is marked by two defined models of
7
8 progression, relapsing-remitting and primary progressive, resulting in a varying rate of
9
10 disability [13]. Progression, i.e. the sustained and irreversible exacerbation of the signs
11
12 and symptoms of the disease for more than six months [14], reflects the continuous and
13
14 silent process of chronic demyelination with gliosis and irreversible axonal
15
16 degeneration, leading to neurodegeneration and a progressive accrual of disability in
17
18 MS [15].
19
20
21
22
23

24
25 The results presented here show that the progression of PPMS is worse in patients of
26
27 African descent, as reflected by the fact that they advanced significantly faster to reach
28
29 EDSS 3 and required unilateral support for walking (EDSS 6) much earlier than white
30
31 PPMS patients. In addition, there was a trend for patients of African descent to require
32
33 a wheelchair earlier than white patients. In the studies carried out in patients of African
34
35 descent in areas of greater prevalence for MS, progression was also found to be faster in
36
37 the patients of African descent and disability stages were reached within a shorter space
38
39 of time [4-7].
40
41
42
43
44

45
46 In 2003, Weinstock-Guttman et al.[4] studied the clinical characteristics of MS in 5602
47
48 patients with the disease, 329 (6%) of whom were classified as Americans of African
49
50 descent. In that cohort, 12.8% had the primary progressive clinical phenotype and there
51
52 was a significant association between gender and race, with a higher percentage of
53
54 females in the African American group. In this case, the inclusion of patients both with
55
56 relapsing-remitting MS and primary progressive MS in a single study group may
57
58 explain the predominance of women. In contrast, the present findings show that the
59
60

1
2
3 percentage of females was higher in the group of white patients. The higher proportion
4
5 of men of African descent with PPMS in the present study would justify their more
6
7 rapid clinical progression, since being male is known to be a factor indicative of poorer
8
9 prognosis in the relapsing-remitting or primary progressive forms of the disease [16-
10
11 18]. Khaleeli et al. [19] observed that men with PPMS were twice as likely to progress
12
13 on the EDSS scale. When, in the present study, a stratified analysis was performed, no
14
15 differences were found between males and females with respect to progression. In the
16
17 study carried out in the US [4], a rapid and pronounced change in cognition was found
18
19 in the group of African Americans and EDSS stage was more advanced compared to
20
21 that of white patients as the disease progressed.
22
23
24
25
26
27
28

29 A second study carried out in the US recruited 375 African Americans and 427
30
31 Caucasian Americans of the Multiple Sclerosis Genetics Group [5]. According to the
32
33 types of manifestation of the disease, the patients were classified as “optical-spinal MS”
34
35 (attacks restricted to the optic nerves and spinal column) and “typical MS” (in which the
36
37 disease affects the brain, cerebellum or brainstem). The mean time until the African
38
39 American patients required unilateral support for walking and until they became
40
41 dependent on a wheelchair was significantly shorter (16 and 30 years, respectively)
42
43 compared to the group of Caucasian Americans (22 and 38 years). The likelihood was
44
45 greater that an African American patient would require unilateral support for walking
46
47 after a shorter time of the disease compared to a Caucasian American patient and there
48
49 was a trend towards a likelihood of also requiring a wheelchair earlier. Adjusted
50
51 analysis suggested that being male was a factor predictive of disability. Likewise, when
52
53 the 66 patients with the primary progressive form of the disease were analyzed
54
55 separately, being of African origin was found to constitute a predictive factor for
56
57
58
59
60

1
2
3 requiring a cane for walking. It is important to emphasize that the clinical form of the
4 disease essentially restricted to the optic nerve and spinal cord was significantly more
5 prevalent in the group of African Americans. These cases may in fact correspond to
6 neuromyelitis optica (NMO). The authors themselves admit that since NMO is a
7 disease with a more aggressive clinical course compared to MS, there is a risk of a
8 classification bias in this ethnic group.
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

20 In 2006, in a study conducted in Washington [6], 79 African American MS patients
21 were compared with 80 Caucasian Americans. There was a greater prevalence of the
22 primary progressive form of MS in the African American patients compared to the
23 Caucasian Americans. The African Americans had difficulty in walking after a shorter
24 time of the disease and a greater percentage required the use of a cane or a wheelchair.
25 In addition, there was a higher incidence of cerebellar alterations and a faster
26 progression to disability in this group compared to the Caucasian Americans. Likewise,
27 in the present study, the patients of African origin in whom initial manifestations of the
28 disease consisted of cerebellar abnormalities were found to reach EDSS 3 in one year
29 compared to the two years taken by the white patients to reach the same stage. This
30 difference was not, however, statistically significant. According to Kremenchutzky et
31 al. [20], axonal loss, specifically in the corticospinal tract, when present at an early
32 stage, even prior to the clinical manifestations, is the pathological substrate for
33 progression. Curiously, despite the greater frequency of pyramidal involvement at the
34 onset of the disease, this appeared to exert no effect on the speed of progression.
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57

58 A European study of 76 patients of African origin was conducted in Nice, France (2007)
59 [7]. The patients were compared with a regional cohort (n=968) from the European
60

1
2
3 Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) and results showed a less favorable course of
4
5 the disease in the patients of African origin.
6
7

8
9
10 In two [4,6] of the four [4-7] above-mentioned studies, the patients of African descent
11
12 were more likely to have the primary progressive form of MS, a clinical phenotype
13
14 known to have a poorer prognosis with respect to the development of disability, which
15
16 would in itself be sufficient to justify the greater and more rapid progression to
17
18 disability. On the other hand, in the present study all the patients had the primary
19
20 progressive form of the disease and even so the accumulation of disability was faster in
21
22 the group of patients of African descent. Moreover, in studies carried out in Brazil on
23
24 NMO, outcome was also found to be worse in patients of African descent [21].
25
26
27

28
29
30 In other neurological disorders, race and ethnicity have also been correlated with
31
32 prognosis. In cerebrovascular disease [22,23], systemic lupus erythematosus (SLE)
33
34 [24,25] and also in lung, colon and rectal cancer [26,27] progression has been found to
35
36 be faster in patients of African origin.
37
38
39

40
41
42 Cree et al. [5] highlighted studies on genetic miscegenation as representing a new
43
44 method of discovering genes that contribute towards susceptibility to a disease or
45
46 towards modifying its expression, particularly in the case of MS. These authors [5]
47
48 even suggest that it may be possible that in patients of African descent susceptibility
49
50 genes for MS may be located in chromosomal regions of Caucasian origin, whereas the
51
52 genes that confer greater severity to the disease or produce optical-spinal symptoms
53
54 may be located within chromosomal regions of African origin.
55
56
57
58
59
60

1
2
3 The complex association between immunogenetic and racial factors remains to be fully
4 clarified. The more severe and faster progression of MS seen in Brazilian patients of
5 African origin, as in the American [4-6] and European [7] patients of African descent,
6 suggests a possibly greater effect of race rather than the environment on the progression
7 of MS.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

References

- 1- Barkhof F, van Walderveen M. Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1675-86.
- 2-. Brück W, Stadelmann C. Inflammation and degeneration in multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2003; 24:S265–S267.
- 3 -Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis Aetiology. *Lancet Neurol* 2004;3(12):709-18
- 4- Weinstock-Guttman B, Jacobs LD, Brownscheidle CM, Baier M, Rea DF, Apatoff BR et al. and The New York State Multiple Sclerosis Consortium. Multiple sclerosis characteristics in African American patients in the New York State Multiple Sclerosis Consortium. *Multiple Sclerosis* 2003; 9: 293-298.
- 5- Cree BA, Khan O, Bourdette D, Goodin DS, Cohen JA, Marrie RA *et al.* Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 63:2039-45.
- 6- Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH. Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review. *Mult Scler* 2006; 12:775-81.
- 7- Jeannin S, Bourg V, Berthier F, Lebrun C. [Phenotypical aspects and clinical course of multiple sclerosis in 76 patients with a North African ethnic background followed at the Nice University Hospital]. *Rev Neurol (Paris)* 2007; 163:440-7.
- 8- Vasconcelos CC, Miranda-Santos CM, Alvarenga RM. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 2006; 26:233-9.
- 9- Ferreira Vasconcelos CC, Miranda Santos CM, Papais Alvarenga M, Camargo SM, Papais Alvarenga RM. The reliability of specific primary progressive MS criteria in an ethnically diverse population. *J Neurol Sci* 2008 270:159–64.

- 1
2
3 10- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results
4 of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory
5 Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996;
6 46:907–11.
7
8
9
10
11
12 11- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L *et al.*
13 Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “Mc Donald Criteria”.
14 *Ann Neurol* 2005; 58:840-6.
15
16
17
18
19
20 12- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded
21 disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33:1444-52.
22
23
24
25 13- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept.
26 *Brain* 2006; 129:606-16.
27
28
29
30 14- Compston A. Making progress on the natural history of multiple sclerosis *Brain*
31 2006; 129:561-3.
32
33
34 15- Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis:
35 mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol.* 2001; 14: 271-8.
36
37
38
39 16- Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC.
40 The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate
41 analysis of predictive factors and models of outcome. *Brain* 1991; 114(Pt 2):1045-56.
42
43
44
45 17- Kantarci O, Siva A, Eraksoy M, Karabudak R, Sütlaş N, Ağaoğlu J *et al.* Survival
46 and predictors of disability in Turkish MS patients. Turkish Multiple Sclerosis Study
47 Group (TUMSSG). *Neurology* 1998; 51:765-72.
48
49
50
51
52
53 18- Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of
54 irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003; 126:770-
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 19- Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, Barkhof F, Brochet B, Cercignani M *et al.*
4
5 Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter
6
7 study. *Ann Neurol* 2008; 63:790-3.
8
9
10 20- Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, Wingerchuk DM, Ebers GC. The
11
12 natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 9: observations on the
13
14 progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129:584-94.
15
16
17 21- Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM,
18
19 Oliveira S, Basilio De Oliveira CA *et al.* Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian
20
21 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73:429-35.
22
23
24 22- Howard G, Howard VJ; Reasons for Geographic And Racial Differences in Stroke
25
26 (REGARDS) Investigators. Ethnic disparities in stroke: the scope of the problem. *Ethn*
27
28 *Dis* 2001; 11:761-8.
29
30
31 23- Lynch GF, Gorelick PB. Stroke in African Americans. *Neurol Clin* 2000; 18: 273-
32
33 90.
34
35
36 24- Arbuckle MR, James JA, Dennis GJ, Rubertone MV, McClain MT, Kim XR *et al.*
37
38 Rapid clinical progression to diagnosis among African-American men with systemic
39
40 lupus erythematosus. *Lupus* 2003; 12:99-106.
41
42
43 25- Bastian HM, Roseman JM, McGwin G Jr, Alarcón GS, Friedman AW, Fessler BJ *et*
44
45 *al.* Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus
46
47 nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002; 11:52-60.
48
49
50 26- De Jesus MA, Fujita M, Kim KS, Goldson AL. Retrospective analysis of breast
51
52 cancer among young African American females. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 78:81-
53
54 7.
55
56
57 27- Govindarajan R, Shah RV, Erkman LG, Hutchins LF. Racial differences in the
58
59 outcome of patients with colorectal carcinoma. *Cancer* 2003; 97:493-8.
60

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients according to ethnic group

	Ethnic Group				p-value
	Whites		African descent		
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
	42	(64.61)	23	(35.38)	
Gender (%)					
Female	28	(66.7)	8	(34.8)	0.02
Male	14	(33.3)	15	(65.2)	
Female/male ratio	2:1		0.5/1		
Median age at onset of the disease (range)	38	(19-59)	38	(22-50)	---
Median total duration of the disease (range)	10	(3-34)	7	(3-18)	0.03
Type of initial symptoms (%)					
Pyramidal function	34	(81)	18	(78.3)	1.0
Cerebellar function	12	(28.6)	8	(34.8)	0.61
Sensitive function	7	(16.7)	7	(30.4)	0.22
Brainstem function	2	(4.8)	2	(8.7)	0.61
Visual function	4	(9.5)	1	(4.3)	0.65
Sphincter function	2	(4.8)	0		0.54
Mental status	0		0		---
Number of initial symptoms (%)					
1	28	(66.7)	13	(56.5)	
2-3	8	(19.0)	7	(30.4)	0.58
> 3	6	(14.3)	3	(13.0)	
Median time until reaching EDSS stage (range)					
EDSS 3	2.0 (0.5-10.0)		1.0 (0.2-8.0)		0.02
EDSS 6	5.0 (1.0-18.0)		3.0 (1.0-13.0)		0.01
EDSS 8	9.0 (1.0-33.0)		5.5 (2.0-7.0)		0.09

Table 2: Correlation between time until reaching EDSS 3, 6 and 8 and demographic and clinical characteristics according to ethnic group

	Time until EDSS 3		Time until EDSS 6		Time until EDSS 8	
	Median	(range)	Median	(range)	Median	(range)
<u>WHITE PATIENTS</u>						
Gender						
Females	2.0	(0.5-10.0)	5.0	(1.0-15.0)	10.0	(1.0-18.0)
Males	3.0	(1.0-6.0)	5.5	(3.0-18.0)	8.0	(5.0-33.0)
Age at onset						
< 38 years	2.0	(0.5-10.0)	5.0	(2.0-15.0)	10.0	(6.0-18.0)
> 38 years	2.0	(0.5-10.0)	5.0	(1.0-18.0)	5.5	(1.0-33.0)
Type of FS affected at onset						
Pyramidal function	2.0	(0.5-20.0)	6.0	(2.0-18.0)	10.0	(5.0-33.0)
Cerebellar function	2.0	(1.0-5.0)	5.0	(2.0-10.0)	6.5	(6.0-10.0)
Others	2.0	(0.5-10.0)	5.0	(1.0-15.0)	7.5	(1.0-18.0)
Number of FS affected at onset						
< 1	2.0	(0.5-10.0)	5.0	(1.0-18.0)	8.5	(1.0-33.0)
≥ 1	2.0	(1.0-5.0)	5.5	(2.0-10.0)	9.0	(6.0-12.0)
<u>PATIENTS OF AFRICAN DESCENT</u>						
Gender						
Females	0.75	(0.2-3.0)	2.50	(1.0-7.0)	6.0	(6.0-6.0)
Males	1.50	(0.5-8.0)	3.50	(1.0-13.0)	5.0	(2.0-7.0)
Age at onset						
< 38 years	1.0	(0.2-8.0)	2.50	(1.0-13.0)	5.50	(2.0-7.0)
> 38 years	1.5	(0.5-5.0)	3.50	(1.0-7.0)	—	
Type of FS affected at onset						
Pyramidal function	1.0	(0.2-5.0)	2.0	(1.0-7.0)	6.0	(2.0-7.0)
Cerebellar function	1.0 *	(0.2-2.0)	3.0	(1.0-4.0)	4.5	(2.0-7.0)
Others	6.0	(0.5-8.0)	10.0	(1.0-13.0)	5.0	(5.0-5.0)
Number of FS affected at onset						
1	2.0	(0.5-8.0)	3.0	1.0-13.0)	5.0	(5.0-5.0)
2 or more	1.0 **	(0.2-4.0)	3.0	(1.0-7.0)	6.0	(2.0-7.0)

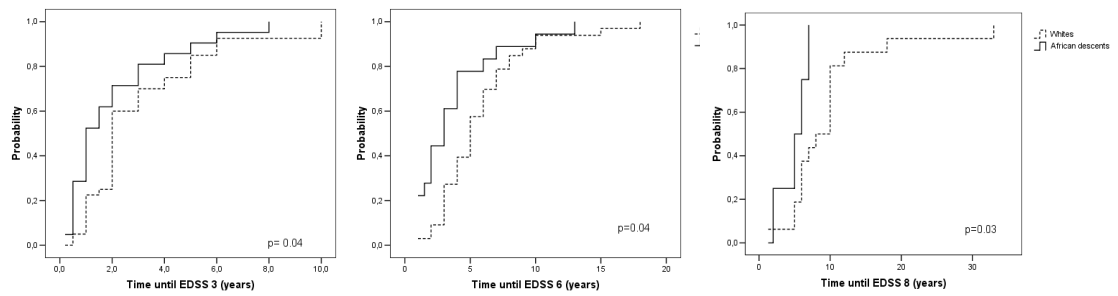
All p-values were < 0.05 except for * p=0.09 and **p=0.09

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review

Figure 1: Kaplan-Meier cumulative probability of reaching EDSS 3, 6 and 8

For Peer Review

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients according to ethnic group

For Peer Review

1 **Table 2: Correlation between time until reaching EDSS 3, 6 and 8 and demographic and**
2
3 **clinical characteristics according to ethnic group**
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

22 All p-values were < 0.05 except for * p=0.09 and **p=0.09
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47

48 **Figure 1: Kaplan-Meier cumulative probability of reaching EDSS 3, 6 and 8**
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

ANEXO A

APROVAÇÃO DO CEP/HUGG



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFFRÉE E GUINLE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

MEMO CEP / N° 48 / 2007

Rio de Janeiro, 14 de junho de 2007

A

Ilm^a Prof^a Dr^a Regina Alvarenga

Mestrado em Neurologia

Conforme determinação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrêe e Guinle, em reunião realizada em 14 de junho de 2007, o projeto "*Investigação de HLA em pacientes com doença desmielinizante primária do Sistema Nervoso Central*" foi analisado e **aprovado**, de acordo com a Resolução 196/96.

Informamos que, de acordo com norma elaborada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP, torna-se obrigatória a entrega ao CEP/HUGG de relatório parcial e final do projeto aprovado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Portari
Coordenador Interino do CEP-HUGG
Portaria UNIRIO n° 149/2007