

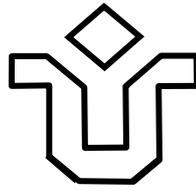
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA NUMA COORTE DE
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

CYNTHIA DUMAS VIVEIROS

**Prof^a. Dr^a. REGINA MARIA PAPAIS ALVARENGA
ORIENTADORA**

Rio de Janeiro, RJ - Brasil
Dezembro/2007



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA NUMA COORTE DE
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

CYNTHIA DUMAS VIVEIROS

Dissertação apresentada ao término do Curso de Pós-Graduação *Stricto-sensu* em Neurologia, Área de Concentração Neurociências, do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro-UNIRIO, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre.

Rio de Janeiro, RJ – Brasil
Dezembro/2007

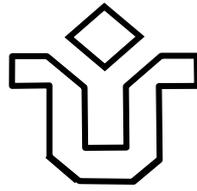
616.8 Viveiros, Cynthia Dumas,
V857p Prevalência de epilepsia numa coorte de pacientes com esclerose múltipla. Rio de Janeiro, 2007.

xiii, 105f.

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

Dissertação (Mestrado). Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia, 2007.

1. Esclerose múltipla. 2. Crises epilépticas. 3. Epilepsia. 4. Epidemiologia.
I. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia. II. Alvarenga, Regina Maria Papais. III. Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO-SENSU
MESTRADO EM NEUROLOGIA

**PREVALÊNCIA DE EPILEPSIA NUMA COORTE DE
PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA**

Por

CYNTHIA DUMAS VIVEIROS

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

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

Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon

Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Zuma de Rosso

Conceito:

Rio de Janeiro, RJ – Brasil, 2007

Ao meu avô, **Gervásio Dumas**, exemplo de coragem e vitória.

Ao meu pai, **João Carlos Leal Viveiros**, exemplo de caráter e honestidade.

Ao meu companheiro, **Marquinho**, pelo amor e dedicação incansável em todos os momentos da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha Professora, amiga e orientadora Regina Maria Papais Alvarenga, pela confiança em mim, e pelo exemplo de fazer o impossível acontecer.

Agradeço aos meus Professores: Paulo César Paravidini e Maria Luiza Amado, pela participação fundamental no meu crescimento pessoal e profissional.

Agradeço as Professoras Soniza Vieira Alves Leon e Ana Lúcia Zuma de Rosso por terem aceitado participar da minha banca examinadora de defesa de dissertação.

Agradeço às amigas Ana Paula Cunha e Vânia Cristina Alexandrino Bernardo, por toda ajuda neste trabalho.

Agradeço às amigas: Solange Camargo e Cláudia Vasconcelos, pela amizade e incentivo.

Agradeço às pacientes, que gentilmente aceitaram participar desta pesquisa.

Agradeço ao Luiz Eduardo da Cruz Veiga e a Heleine Norman Clemente, que colaboraram em todas as etapas do Mestrado.

Agradeço aos meus colegas do Mestrado, especialmente ao Rami Gherson, Ana Beatriz Calmon, Adriano Miranda de Souza, Rubens Pereira Júnior e Sonia Batista Saraiva, pelo companheirismo e amizade.

“Alguns não conseguem afrouxar suas próprias cadeias e, não obstante, conseguem libertar seus amigos. Você tem que estar preparado para se queimar em sua própria chama: como se renovar sem primeiro se tornar cinzas?”.

Nietzsche

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Esclerose Múltipla é uma doença da substância branca, a crise epiléptica é resultante do envolvimento da substância cinzenta. Entretanto, recentemente a presença de lesão juxta-cortical e cortical foi incluída nos critérios de RM de crânio como evidência da disseminação das lesões no sistema nervoso. A presença destas lesões é um dos fatores responsáveis pelo aparecimento da crise epiléptica. **OBJETIVOS:** Estimar a prevalência de crises epilépticas na Esclerose múltipla na cidade do Rio de Janeiro, descrever as características demográficas e clínicas da série e dos pacientes selecionados para o estudo. **MÉTODOS:** Foram revisadas fichas médicas de pacientes com diagnóstico de doença desmielinizante inflamatória idiopática central numa clínica especializada e identificados casos de esclerose múltipla que apresentaram crise epiléptica. Foram coletadas informações sobre características demográficas e clínicas. Pacientes com epilepsia foram contactados pela autora e convidados a participar da pesquisa, assinando consentimento informado sendo submetidos à entrevista, avaliação neurológica, revisão dos exames anteriores e realização de eletroencefalograma e ressonância magnética no aparelho de 3 Tesla. **RESULTADOS:** Foram identificados cinco pacientes com epilepsia entre 160 casos de Esclerose Múltipla. Em quatro, as crises foram relacionadas à doença e em uma foi estabelecido o diagnóstico de esclerose mesial do hipocampo. As características demográficas e clínicas destas pacientes foram similares a da série. As características clínicas e eletrográficas das crises foram variadas. No caso 1, a crise ocorreu como manifestação inicial e única do surto. No caso 2, ocorreram vários tipos de crise na fase crônica da doença. No caso 3, após vários surtos da esclerose múltipla, ocorreu crise parcial complexa associada à lesão pseudotumoral. No caso 4, os sinais de esclerose múltipla só ocorreram após 32 anos da epilepsia. No caso 5, ocorreu crise única e após oito anos, iniciou-se lenta e progressiva incapacidade motora. **CONCLUSÃO:** A prevalência de 2,5% de crises epilépticas nesta série demonstra ser a esclerose múltipla um fator de risco para epilepsia.

Palavras chave: Esclerose múltipla, crise epiléptica, epilepsia, epidemiologia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The Multiple Sclerosis is a disease of white substance, the epileptic seizure is resulting of the covering of the grey substance. Although, the presence of the juxtacortical and cortical lesion has been included in the criteria of magnetic resonance of the skull as an evidence of the spreading of lesion through the nervous system. The presence of those lesions is one of the factors which are responsible for the appearing of the epileptics seizures. **OBJECTIVES:** Estimate the prevalence of the epileptics seizures in Multiple Sclerosis in Rio de Janeiro and compare it with international studies, describe the demographic and clinic characteristics of the series and of the selected patients for the study. **METHODS:** Medical files of patients with a diagnosis of inflammatory demyelinating idiopathic disease have been revised in a specialized clinic and cases of Multiple Sclerosis were identified which presented epileptics seizures. Information have been collected about demographic and clinical characteristics. Patients with epilepsy have been contacted by the author and invited to take part in the research signing down a consent, being interviewed, neurologic evaluation, revision of former tests and performance of electroencephalogram and magnetic resonance an a device with three Tesla. **RESULTS:** Five patients have been identified with epilepsy among 160 cases of multiple sclerosis. Out of four, the seizures were related to the disease and in one it was established a diagnosis of mesial sclerosis of hippocampus. The demographic and clinical characteristics of these patients were similar to the series. The clinic and electrographic characteristics of the seizures were varied. In case 1, the seizures occurred as a starting manifestation and the only of the burst. In case 2, several types of seizures happened in the chronic phase phase of the disease. In case 3, after several bursts of multiple sclerosis, a complex partial seizures took place associated to a pseudotumoral lesion. In case 4, the signs of multiple sclerosis only happened after 32 years of epilepsy. In case 5, an only seizure happened and after eight years, a motor incapability started slowly and crescently. **CONCLUSION:** The prevalence of 2,5% de epileptic seizures in this row shows that multiple sclerosis is a risk factor for epilepsy.

Key Words: Multiple sclerosis. Epileptics seizures. Epilepsy. Epidemiology.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	TC de crânio - caso 1.....	28
Figura 2	Eletroencefalograma - caso 1.....	29
Figura 3	TC de crânio – caso 1.....	30
Figura 4	RM cerebral – caso 1.....	31
Figura 5	RM cervical – caso 1.....	32
Figura 6	RM cerebral – caso 1.....	33
Figura 7	RM cervical – caso 1.....	33
Figura 8	RM cerebral – caso 1.....	34
Figura 9	RM cerebral – caso 1.....	34
Figura 10	Espectroscopia – caso 1.....	35
Figura 11	RM cerebral – caso 1.....	35
Figura 12	RM cervical – caso 1.....	36
Figura 13	RM cerebral – caso 1.....	36
Figura 14	RM cervical – caso 1.....	36
Figura 15	RM cerebral e cervical – caso 1.....	39
Figura 16	RM cerebral – caso 2.....	40
Figura 17	Eletroencefalograma – caso 2.....	41
Figura 18	RM cerebral – caso 2.....	44
Figura 19	RM cervical – caso 2.....	44
Figura 20	RM cerebral – caso 2.....	45
Figura 21	RM cerebral – caso 2.....	46
Figura 22	RM cervical – caso 2.....	49
Figura 23	RM cerebral – caso 3.....	50

Figura 24	RM cerebral – caso 3.....	51
Figura 25	RM cerebral – caso 3.....	52
Figura 26	RM cerebral – caso 3.....	56
Figura 27	RM cerebral – caso 3.....	56
Figura 28	Espectroscopia – caso 3.....	57
Figura 29	RM cervical – caso 3.....	59
Figura 30	RM cerebral – caso 3.....	59
Figura 31	RM cerebral – caso 3.....	60
Figura 32	RM cerebral – caso 3.....	61
Figura 33	RM cerebral – caso 3.....	63
Figura 34	RM cerebral – caso 4.....	65
Figura 35	RM cerebral – caso 4.....	65
Figura 36	Eletroencefalograma – caso 4.....	65
Figura 37	RM cerebral – caso 4.....	66
Figura 38	RM cerebral – caso 4.....	67
Figura 39	RM cerebral – caso 4.....	68
Figura 40	RM cerebral – caso 4.....	69

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Tipos de crises epiléticas segundo a International League Against Epilepsy.....	5
Quadro 2	Critérios de RM de crânio adotados como evidência da disseminação das lesões no espaço.....	16
Quadro 3	Características clínicas da esclerose múltipla e epilepsia.....	23
Quadro 4	Características eletroencefalográficas dos pacientes com esclerose múltipla e crise epilética.....	24
Quadro 5	Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem nos pacientes com epilepsia e EM, que apresentaram lesão dos lobos temporais.....	25
Quadro 6	Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem nos pacientes com epilepsia e EM, que apresentaram lesão dos lobos temporais.....	27

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Estudos de prevalência de crise epiléptica na Esclerose Múltipla.....	9
TABELA 2	Características da série de pacientes com Esclerose Múltipla e análise comparativa entre as formas inicialmente em surto e remissão e progressiva primária.....	21

LISTA DE ABREVIATURAS

DDII	Doença Desmielinizante Inflamatória Idiopática
EM	Esclerose múltipla
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EEG	Eletroencefalograma
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ILAE	International League Against Epilepsy
LCR	Líquido cefalorraqueano
PEV	Potencial evocado visual
PLEDs	Periodic lateralized epileptiform discharges
RM	Ressonância magnética
SNC	Sistema nervoso central
SR	Surto-remissão
TC	Tomografia computadorizada

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	3
2.1	OBJETIVOS GERAIS	3
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3	REVISÃO DA LITERATURA	4
3.1	DEFINIÇÕES	4
3.2	PREVALÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA	5
3.3	TIPOS DE CRISES EPILÉPTICAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	10
3.4	RELAÇÃO TEMPORAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E O APARECIMENTO DA CRISE EPILÉPTICA OU DA EPILEPSIA	12
3.5	ACHADOS DO EEG NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E EPILEPSIA	13
3.6	BASES NEUROFISIOLÓGICAS DA CRISE EPILÉPTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA	14
3.7	ACHADOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E NA EPILEPSIA	16
3.8	ACHADOS NEUROPATOLÓGICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E NA EPILEPSIA	17
4	PACIENTES E MÉTODOS	18
5	RESULTADOS	20
5.1	DESCRIÇÃO DA SÉRIE DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA	20
5.2	PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM CRISE EPILÉPTICA E ESCLEROSE MÚLTIPLA E DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DESTA ENFERMIDADE	21
5.3	DESCRIÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS	22
5.4	DESCRIÇÃO DO ELETROENCEFALOGRAMA	23
5.5	DESCRIÇÃO DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DE CRÂNIO	25
5.6	RELATOS DE CASOS CLÍNICOS COM A DOCUMENTAÇÃO	28
5.6.1	Caso 1	28
5.6.2	Caso 2	38
5.6.3	Caso 3	48
5.6.4	Caso 4	62
5.6.5	Caso 5	70
6	DISCUSSÃO	72
7	CONCLUSÕES	82
8	REFERÊNCIAS	83
	ANEXOS	89

1 INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e inflamatória do sistema nervoso central (SNC) que causa dano à mielina e aos oligodendrócitos (GOODIN & HAUSER, 2001).

Trata-se de enfermidade neurológica crônica imuno-mediada e antígeno leucocitário humano (HLA) associado, com alta prevalência em caucasianos moradores em regiões geográficas do hemisfério norte. Manifesta-se clinicamente por um amplo espectro de sintomas e sinais reunidos por Kurtzke (1983) numa escala de disfunção que analisa sete sistemas funcionais que incluem síndromes motoras, sensitivas, cerebelar, de tronco cerebral, visuais, esfinterianas e mentais. Um oitavo item desta escala destina-se a outras manifestações neurológicas menos comuns que podem estar relacionadas à doença, como crises epiléticas, observadas na fase crônica da doença ou, mais raramente, como manifestação do surto inicial.

O diagnóstico da EM apóia-se em critérios clínicos, sendo o mais recente publicado em 2001 por McDonald et al. (2001), revisto em 2005 por Polman et al. que mantém o paradigma da disseminação das lesões no tempo e no espaço como critério formal para EM. Nestes critérios, Ressonância Magnética (RM), líquido cefalorraquiano (LCR) e potenciais evocados (PEs) são considerados métodos paraclínicos de apoio ao diagnóstico. A RM ganhou maior importância por ser considerado o método mais sensível e específico na identificação de lesões inflamatórias da substância branca. Lesões corticais ou juxta-corticais demonstradas na RM cerebral são confirmadas por estudos anátomo-patológicos (KIDD, 1999).

Além disto, dados de RM seriadas são utilizados no diagnóstico precoce, em especial em pacientes com síndrome clínica isolada (MOREAU et al., 1998).

A prevalência da epilepsia em pacientes com EM tem sido objeto de estudo desde o início deste século, porém o tema permanece controverso, pois os dados são bastante variáveis de acordo com as séries estudadas (GHEZZI et al., 1990; NICOLETTI et al.; 2003; GANGULY et al., 2006).

Há evidências que pacientes com EM possuem maior risco para o desenvolvimento de crise epiléptica que a população geral (0,5 – 1%) (GHEZZI, 1990; GANGULY, 2006). Apesar das crises usualmente se manifestarem no estágio tardio da doença, podem algumas vezes ser precoces ou representar o sintoma de início da doença, precedendo o diagnóstico da EM, ou ainda representarem o único sintoma do surto. Todas as formas de crise podem ocorrer nos pacientes com EM, devido à diversidade anatômica das lesões desmielinizantes. Além disso, vários tipos de crises podem ocorrer no mesmo paciente (OLAFSSON, 1999).

Várias hipóteses fisiopatológicas têm sido sugeridas para as crises como: placas de desmielinização em regiões corticais e juxta-corticais demonstradas por exames de neuroimagem, alterações de eletrólitos nas placas, gliose reativa, edema e perda da atividade da bomba Na-K ATPase (GANGULY, 2006).

Na literatura nacional, não foram identificados estudos a respeito da associação entre as duas patologias, sendo, portanto necessário que estes sejam realizados para demonstrar se nos pacientes brasileiros a prevalência de epilepsia na EM é semelhante à de series internacionais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS:

Estimar a prevalência de crise epilética numa coorte de pacientes com esclerose múltipla.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

A) Descrever as características clínicas e evolutivas da esclerose múltipla nesta coorte.

B) Identificar pacientes com EM e crise epilética, comparando dados demográficos e clínicos com o grupo geral.

C) Descrever as crises epiléticas, correlacionando com dados eletroencefalográficos e de neuroimagem.

D) Analisar os antecedentes pessoais, familiares e patológicos dos pacientes com EM e crise epilética a fim de verificar a possibilidade de outros fatores envolvidos no desenvolvimento das crises.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DEFINIÇÕES

A EM é uma enfermidade neurológica, causada por um processo inflamatório desmielinizante imuno-mediado no SNC, com um amplo espectro de sinais e sintomas clínicos, na qual crise epiléptica pode ser o primeiro sinal, um dos sintomas observados durante sua evolução, ou algumas vezes, representar a única manifestação do surto (SOKIC, 2001).

A ILAE recentemente definiu crise epiléptica, como “a ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade neuronal anormal excessiva ou síncrona no cérebro” (FISHER et al., 2005). De acordo com Engel (2006), as crises resultam de padrões anormais de excitabilidade e sincronia entre neurônios em áreas selecionadas do cérebro, comumente, mas não necessariamente envolvendo o córtex.

Segundo Fisher et al. (2005), “epilepsia é uma desordem do cérebro caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epilépticas e suas conseqüências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais.”

As crises epilépticas são sintomas comuns de doenças neurológicas agudas ou crônicas, tais como meningoencefalite, trauma crânio-encefálico, doenças cérebro-vasculares, assim como também pode ser encontrada na EM, seja antecedendo o diagnóstico de EM, ocorrendo durante sua evolução ou acontecendo como manifestação única do surto.

Segundo a ILAE, a classificação dos tipos de crises epilépticas, encontra-se no quadro a seguir:

1. Crises Parciais (ou focais)

Crises parciais simples (CPS)

- com sinais motores
- com sinais sensitivos somatosensoriais ou especiais
- com sinais ou sintomas autonômicos
- com sintomas psíquicos.

Crises parciais complexas (CPC)

- início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência
- alteração de consciência no início

Crises secundariamente generalizadas

- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG)
- CPC evoluindo para CTCG
- CPS evoluindo para CPC e então para CTCG.

2. Crises Generalizadas (desde o início)

CTCG Crises de ausência

Crises de ausência atípica

Crises mioclônicas

Crises tônicas

Crises clônicas

Crises atônicas.

3. Crises não classificáveis (informações incompletas ou inadequadas)

Quadro 1: Tipos de crises epiléticas segundo a International League Against Epilepsy (ILAE).

Fonte: Engel (2006)

3.2 PREVALÊNCIA DE CRISES EPILÉPTICAS EM PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

A prevalência da epilepsia na EM tem sido de interesse por muitos anos.

Muller et al. (1986) encontraram numa série de 450 pacientes oito que apresentaram crise epilética, com uma prevalência de 1,8%.

Moreau et al. (1998), com o objetivo de determinar os mecanismos potenciais da epilepsia na EM, encontraram entre 402 pacientes com EM definida de acordo

com critérios de Poser (1983) no Hospital Universitário de Dijon, 17 pacientes (4,25%) que apresentaram pelo menos uma crise epiléptica.

Kinnunen e Wilkström (1986) realizaram um estudo na Finlândia, com 599 pacientes com EM clinicamente definida de acordo com os critérios de Schumacher e verificaram que 21 pacientes (3,5%) apresentaram crise epiléptica, chegando à conclusão que existe uma co-morbidade aumentada entre as duas patologias.

Em 330 pacientes da série de Buttner (1989) com diagnóstico de EM definida, 14 pacientes (4,24%) tiveram crise. A epilepsia de seis pacientes se originou da EM, porém, quatro pacientes tiveram epilepsia idiopática ou sintomática causada por outras doenças que não a EM.

Ghezzi et al. (1990), estudaram uma série de 2353 pacientes com EM e verificaram que 40 (1,70%) tiveram crise epiléptica. Dos 1459 pacientes que preenchiam critérios para EM definida, 34 pacientes (2,33%) tiveram crise. Nos 518 casos de EM provável, 3 pacientes (0,58%) apresentaram crise, enquanto nos 376 casos possíveis, 3 pacientes (0,79%) tiveram crise. O estudo confirmou maior risco de epilepsia que na população geral.

Bernt e Marit (1997) consideram que a prevalência exata de crises epilépticas em pacientes com EM é uma questão controversa. Realizaram um estudo retrospectivo, com o objetivo de avaliar a ocorrência de crise epiléptica numa série de 423 pacientes com diagnóstico de EM entre 1958 e 1988. Verificaram que 17 pacientes (4,02%) tiveram crise epiléptica.

Olafsson et al. (1999), com o objetivo de verificar a associação entre EM e epilepsia, conduziram um estudo tipo coorte histórica da população total em Island para determinar o risco dos pacientes com EM desenvolverem crise, comparando com a população total. Analisaram prontuários de 188 casos de EM clinicamente

definida durante um período de 25 anos (1965 – 1989) e verificaram que quatro (2,1%) tiveram crise. Concluíram que, o risco de crise em pacientes com EM foi três vezes maior que na população geral, demonstrando que a EM é uma desordem neurológica potencialmente epileptogênica.

Entre 1990 e 1998, Nyquist et al. (2001), fizeram um estudo de revisão de prontuários de pacientes atendidos na Mayo Clinic. Dos 5715 pacientes com EM segundo critérios de Poser, 51 pacientes (0,89%) apresentaram crise em alguma fase da evolução da doença. Concluíram que a ocorrência de crises nos pacientes com EM não é maior que na população geral, fornecendo evidências que esta enfermidade não é fator de risco significativo para crise. Os autores apontaram que os estudos que demonstram associação entre a EM e epilepsia têm limitações, pelo fato da EM ser doença relativamente rara, e pela baixa frequência de crises nestes pacientes.

Numa série de 268 pacientes com EM definida, hospitalizados no Instituto de Neurologia em Belgrado, Sokic et al. (2001), identificaram 20 (7,5%) pacientes com crise ou epilepsia.

Striano et al. (2003), realizaram um estudo ambispectivo, a fim de determinar se a prevalência de crise epilética foi maior nos pacientes com EM que na população geral. Estudaram 270 pacientes com EM definida segundo os critérios de McDonald (2001), e encontraram que 13 (4,8%) pacientes tiveram crise. Concluíram que crises epiléticas ocorrem mais frequentemente na EM.

Nicoletti et al. (2003), com objetivo de verificar a associação entre epilepsia e EM, analisaram a prevalência de epilepsia numa coorte de pacientes na Sicília. Utilizando os critérios de Poser, identificaram 170 pacientes entre 1975 e 1994 e

quatro tiveram crise epiléptica (2,3%). Concluíram que o risco de desenvolver epilepsia foi três vezes maior que na população geral.

Gambardella et al. (2003) encontraram numa série de 350 pacientes com diagnóstico de EM possível ou provável durante dez anos, 16 pacientes (4,6%) tiveram crise epiléptica, sendo que cinco apresentaram epilepsia do lobo temporal como manifestação única da EM.

Ganguly et al. (2006), realizaram estudo retrospectivo, a fim de verificar a frequência e características clínicas das crises nos pacientes com EM atendidos numa unidade terciária do Instituto de Neurologia na Índia Oriental. Numa série de 70 pacientes com EM definida de acordo com os critérios de Poser num período de 14 anos, verificaram que 12 pacientes (17%) apresentaram crise epiléptica. Apresentaram revisão de outros estudos realizados na Índia entre 1980 e 1989 onde a prevalência de crises epilépticas em EM variou de 3,9 a 9%. Concluíram haver uma frequência aumentada de crise nos pacientes com EM quando comparados à população geral.

Como observado na tabela 1, a prevalência da associação da EM com crise epiléptica ou epilepsia variou entre 0,89 e 17%.

TABELA 1: Estudos de prevalência de crise epiléptica na esclerose múltipla

Autor	Ano	Local	Nº de casos de EM	Nº de casos de epilepsia	%
Kinnunen	1986	Finlândia	599	21	3,5%
Moreau	1986	França	402	17	4,2%
Muller	1986	Alemanha	450	8	1,8%
Buttner	1989	Alemanha	330	14	4,2%
Ghezzi	1990	Itália	1459	34	2,3%
Engelsen	1997	Noruega	423	17	4,0%
Olafsson	1999	Iceland	188	4	2,1%
Nyquist	2001	Minnesota	5715	51	0,89%
Sokic	2001	Servia	268	20	7,5%
Striano	2003	Itália	270	13	4,8%
Nicoletti	2003	Sicília	170	4	2,3%
Gambardella	2003	Itália	350	16	4,3%
Ganguly	2006	Índia	70	12	17,1%

EM: esclerose múltipla

Poser e Brinar (2003) revisaram 29 séries clínicas de pacientes adultos que tiveram crise epiléptica e EM, publicadas entre 1905 e 2001, e encontraram uma prevalência de 2,3%, cerca de três a seis vezes maior que aquela encontrada na população geral. O estudo envolveu um total de 17.239 casos de EM, e destes 389 tiveram epilepsia. Para o autor, muitos destes estudos devem ser interpretados com cautela, primeiro devido à dúvida na acurácia do diagnóstico da EM, depois pela falta de uniformidade em relação à definição da epilepsia e sua diferenciação com manifestações paroxísticas não epileptiformes da EM. Na maioria dos artigos, em particular àqueles antes de 1983, os critérios diagnósticos para EM não foram citados e não havia a possibilidade de investigação complementar por RM, exame de fundamental importância para o diagnóstico das doenças da substância branca que só foi introduzido na década de 80. Além disso, a natureza das crises nem sempre foi claramente descrita em alguns trabalhos. Poser e Brinar consideram difícil concordar com alguns autores que acham que a crise pode ser a única manifestação de recaída. Concluíram que se a associação ocorre, esta não é usual.

3.3 TIPOS DE CRISES EPILÉPTICAS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Diferentes formas de crises epilépticas ou epilepsia foram descritas nos pacientes com EM, devido à diversidade anatômica das lesões desmielinizantes cerebrais. Da mesma forma, vários tipos de crises podem ocorrer num mesmo paciente (SOKIC et al., 2001).

Crise parcial simples com sintomas motores ocorre na maioria dos casos (67%), podendo ocorrer generalização secundária em 11 a 50% dos casos (GHEZZI, 1990).

Foram descritas também, embora mais raramente, crise disfásica, crise mioclônica, *status epilepticus* generalizado ou temporal (LEBRUN, 2006). Maingueneau et al. (1999), relataram dois casos de estado de mal epiléptico parcial não convulsivo. Em um caso, o paciente apresentou fenômeno disfásico, sem alteração de consciência, associado à hemiparesia direita, e a presença de descargas lateralizadas periódicas (PLEDs) à esquerda; no outro paciente, a apresentação clínica foi de sintomas psiquiátricos agudos, com desorientação, sintomas maníacos e mutismo.

Striano et al. (2003), descreveram caso de paciente com epilepsia parcial contínua com sintomas somato-motores, como primeiro sintoma da EM.

Em 10% dos casos, as crises permanecem não classificadas (NYQUIST et al., 2001).

Na série de Ghezzi et al. (1990), 72,5% dos pacientes apresentaram somente crises generalizadas e dos onze pacientes com crises parciais, 27% apresentaram generalização secundária.

Apesar de a crise parcial complexa ser descrita como raramente associada à EM, Gambardella et al. (2003), relataram 16 casos de pacientes com epilepsia e EM, sendo que em cinco desses casos a epilepsia do lobo temporal ocorreu como manifestação única da EM. Bertol et al. (1997) apresentaram dois pacientes com crises epiléticas no curso da EM, e em ambos os casos as crises foram classificadas como parcial complexa, e as lesões encontradas na RM cerebral estavam localizadas no lobo temporal.

3.4 RELAÇÃO TEMPORAL DA ESCLEROSE MÚLTIPLA E O APARECIMENTO DAS CRISES OU EPILEPSIA

As crises que apareceram apenas durante um surto de EM foram reconhecidas como crise epiléptica sintomática, enquanto crises repetindo espontaneamente independentemente da fase clínica foram consideradas epilepsia crônica (SOKIC, 2001).

A frequência de crise epiléptica como primeiro sintoma clínico da EM variou de 11 a 45% dos pacientes. No estudo de Sokic et al. (2001), epilepsia foi o primeiro sintoma da EM nos quatro dos 20 pacientes, aparecendo um a cinco anos antes de outros sinais e sintomas da EM. Murillo et al. (1999), descreveram caso de paciente que apresentou crise epiléptica como primeira manifestação da EM, confirmada pela correlação com lesão aguda na RM e padrão focal do EEG correspondentes à semiologia da crise, demonstrando, com isso, associação causal entre epilepsia e EM.

Mathews (1962) sugeriu que pacientes com EM e epilepsia devem ser classificados em três grupos:

1. Pacientes com crises associadas com surto da EM, que têm raras crises recorrentes;
2. Pacientes com crises infrequentes, cujas crises não são relacionadas com surto da EM; e
3. Pacientes com deterioração cognitiva progressiva onde as crises foram recorrentes e possivelmente complicadas com *status epilepticus*.

Crises têm sido observadas antes da EM se manifestar, marcando o início clínico da doença e durante os surtos. Em alguns casos, as crises são a única

manifestação do surto da EM, mas não existe aceitação de todos os autores de que as crises possam ser o único sintoma da doença (LEBRUN, 2006).

3.5 ACHADOS DO ELETROENCEFALOGRAMA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E EPILEPSIA

Segundo Lebrun (2006), o EEG pode contribuir para o diagnóstico de epilepsia, e é anormal em 75 a 85% dos pacientes. É normal em apenas 11 a 25 % dos casos.

As anormalidades usualmente consistem de variados graus de lentificação inespecífica focal ou difusa, mais comumente encontradas durante períodos de exacerbação e frequentemente se resolvem durante os períodos de remissão (LEBRUN, 2006; NIEDERMEYER, 2004).

Anormalidades focais podem se correlacionar com a área de maior lesão cerebral, porém mais frequentemente, existe pouca correlação entre os achados do EEG e a topografia das lesões (PEDLEY, 2003).

Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDs) também são descritas na EM, relacionadas com exacerbação da doença, acompanhada por estado de mal epilético (CHABOLLA et al., 1996). Westmoreland et al. (1986), relataram caso de paciente que durante dois surtos de EM com intervalo de três anos entre eles, apresentou *status epilepticus* parcial complexo, com EEGs revelando PLEDs que recorreram durante estes surtos.

Em 20% dos casos, lesões ativas subclínicas podem se associar com descarga de ponta-onda focal no EEG ou com PLEDs (LEBRUN, 2006).

Numa pesquisa clínica sobre crises epiléticas na EM, Sokic et al. (2001) encontraram em 20 pacientes com EM, EEG normal em nove pacientes, e anormal

em 11. Entre os achados anormais, quatro pacientes tinham lentificação focal, três lentificação difusa, e quatro descargas epileptiformes localizadas.

No estudo de Drake & Macrae (1961), nos 26 pacientes que apresentaram crise, o EEG foi normal em nove pacientes, apresentou lentificação generalizada em cinco, focal em outros cinco, e achados focais associados a alterações generalizadas em sete pacientes.

Numa série de 40 pacientes, Ghezzi et al. (1990) encontraram descargas paroxísticas em 11 pacientes, anormalidades focais em dois e difusas em nove, atividade na frequência teta ou delta focal ou difusa em 15, enquanto em 14 pacientes o exame foi normal.

3.6 BASES NEUROFISIOLÓGICAS

A relação entre placas desmielinizantes e crise epiléptica pode ter vários mecanismos:

As crises podem ser conseqüências diretas da formação de novas lesões na região córtico-subcortical na presença do surto, enquanto na epilepsia crônica, presumivelmente não relacionada a novos ataques da doença, considera-se o efeito da placa localizada no córtex cerebral (KIDD et al., 1999). Estudos de RM seriados têm demonstrado que novas lesões aumentam em tamanho em quatro a seis semanas e lentamente reduzem depois, implicando um fator epileptogênico potencial do edema na produção da crise (BERTOL, 1999; SOKIC et al., 2001). A epileptogenicidade focal pode se originar em áreas corticais ao redor das placas crônicas, porém o que ainda não se entende é o motivo pelo qual algumas novas

lesões se transformam em placas epileptogênicas crônicas e outras não (SOKIC et al., 2001).

O mecanismo do envolvimento neuronal na EM tem sido ligado ao edema atingindo o córtex, enquanto outra possibilidade foi sugerida por Waxman (2000): “Estudos recentes têm demonstrado padrões anormais da expressão dos canais de sódio dentro de neurônios cujos axônios tenham sido sujeitos a vários insultos, incluindo desmielinização. Estas alterações na expressão do gene resultam do desenvolvimento de repertórios anormais de canais de sódio, alterando sua propriedade de disparo que geram padrões inapropriados da atividade do impulso. Expressão de combinações aberrantes dos canais de sódio pode resultar em anormalidades na eletrogênese, incluindo hipo e hiperexcitabilidade em neurônios patológicos”.

Discutindo os mecanismos fisiopatológicos das desordens paroxísticas, Waxman (2000) levantou a hipótese que diferentes tipos de condução anormal nas fibras desmielinizadas podem agir, principalmente: 1) geração de impulso ectópico; 2) mecanossensibilidade aumentada; 3) “cross talk”, e 4) “impulse reflection”. Os dois primeiros poderiam explicar a geração do impulso, enquanto os dois últimos a propagação do impulso.

Estudos experimentais na encefalomielite alérgica em animais têm demonstrado que alterações paroxísticas no EEG e crises generalizadas podem ocorrer quando há edema, lesão glial e neuronal. A função do edema, reação glial e inflamatória têm sido admitidas em pacientes epiléticos com EM (KIDD, 1999).

Recentemente, tem havido interesse na função da ATPase Na-K na epilepsia. Esta enzima controla a homeostase eletrolítica. Sensibilidade diminuída desta enzima nas placas ativas, enquanto sensibilidade aumentada nas placas crônicas na substância branca não afetada pode explicar a condução anormal nas crises epiléticas na EM (GHEZZI et al., 1990).

3.7 ACHADOS DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E NA EPILEPSIA

A introdução da RM tornou possível visualizar lesões da EM in vivo, não só na substância branca, mas também no córtex cerebral. Os estudos de imagem confirmam a freqüência de lesões corticais e juxtacorticais na EM e fornece bases anatômicas para justificar a ocorrência de crises que ocorrem na EM (POSER & BRINAR, 2003).

A identificação de lesões juxtacorticais na RM foi adicionada aos critérios diagnósticos de Barkoff (1997) (Quadro 1), aumentando a sensibilidade e precisão do diagnóstico da EM. As seqüências mais relevantes para a identificação de lesões potencialmente epileptogênicas são T2 FLAIR, T2 densidade prótons e T1 com injeção de gadolínio.

Três ou quatro das seguintes alterações:

1. Uma lesão realçada pelo gadolínio ou nove lesões hiperintensas em T2
se não houver lesão realçada pelo contraste.
2. No mínimo uma lesão infratentorial
3. No mínimo uma lesão juxtacortical (envolvimento de fibras em “u” subcorticais)
4. No mínimo três lesões periventriculares

Nota: uma lesão da medula espinhal pode ser substituída por uma lesão cerebral

Quadro 2: Critérios de RM de crânio adotados como evidência da disseminação das lesões no espaço.

Fonte: Barkhoff et al. (1997) e Tintoré et al. (2000)

Um dos mais precoces estudos foi feito por Thompson (1993), onde novas placas foram demonstradas no córtex ou substância branca subcortical. Ao analisar a RM de sete pacientes com EM clinicamente definida que apresentaram crise

epiléptica, verificou atividade da doença, confirmada pela presença simultânea de novas lesões captantes de contraste.

3.8 ACHADOS NEUROPATOLÓGICOS NA ESCLEROSE MÚLTIPLA E NA EPILEPSIA

Segundo Kinnunen e Wikstrom (1986), 25% das placas estão situadas na junção do córtex e substância branca ou na substância cinzenta.

Em estudo anátomo-patológico, o envolvimento do córtex e substância branca subcortical é bem demonstrado. Pequenos infiltrados inflamatórios perivascularares podem ser vistos em algumas partes do córtex, confirmando a evidência da existência na EM de foco cortical e subcortical potencialmente epileptogênico (KIDD et al., 1999). 25% das placas da EM estão adjacentes ao córtex cerebral (THOMPSON et al., 1993).

Lesões corticais foram definidas como áreas desmielinizadas agudamente demarcadas com relativa preservação de ambos os axônios e neurônios com ou sem infiltrado celular inflamatório. Mesmo com imagens de alta resolução, o número de lesões corticais identificadas é consideravelmente menor do que quando a peça é examinada. Além disso, na RM as lesões podem aparecer confluentes, enquanto no histopatológico aparecem claramente distintas. Conhecimentos de arquitetura venosa cortical tornaram possível mostrar a relação entre o sítio e características das lesões corticais. Estudos neuropatológicos identificaram associação entre crises e lesões subcorticais, e isto têm sido demonstrado in vivo na RM (KIDD et al., 1999).

4 PACIENTES E MÉTODOS

Tipo de estudo:

Estudo descritivo transversal.

Seleção de pacientes:

No arquivo médico de clínica neurológica privada especializada em doenças desmielinizantes, localizada na cidade do Rio de Janeiro foram selecionados casos de EM e epilepsia. Os pacientes estavam cadastrados no banco de dados SIAPEM e tiveram o diagnóstico de esclerose múltipla feito pelo mesmo profissional.

Definição de casos:

Pacientes com EM que apresentaram crises epilépticas ocorridas nas seguintes situações: antecedentes ao diagnóstico de EM, durante sua evolução ou como manifestação única do surto. Crises ocorrendo apenas durante o surto de EM foram reconhecidas como epilepsia sintomática, enquanto crises repetindo independentemente da fase clínica, considerada epilepsia crônica.

Critérios de inclusão:

Foram incluídos pacientes com esclerose múltipla que preencheram critérios de McDonald et al. (2001), revistos por Polman et al. (2005) e que realizaram investigação complementar dirigida as doenças desmielinizantes, no mínimo com uma RM de crânio. Formas de evolução inicialmente recorrente remitente e progressiva primária foram incluídas.

Critérios de exclusão:

1. Doenças sistêmicas como hipertensão arterial, cardiopatias ou diabetes que possam por si ser a causa das crises epilépticas.

2. Morte

3. Não preenchimento dos critérios atuais de EM
4. Co-morbidades com doença neoplásica, infecção pelo HIV ou HTLV1.

Coleta de dados:

Das fichas médicas foram coletados os seguintes dados clínicos e demográficos: sexo, idade de início, cor da pele, naturalidade, tempo de doença, incapacidade analisada pelo EDSS (KURTZKE, 1983) na última avaliação neurológica. Formas benignas foram definidas por 10 ou mais anos de doença e último EDSS igual ou menor que três (WEINSHENKER, 1995). O nível sócio econômico foi medido utilizando-se o critério de classificação econômica Brasil por renda familiar média (Classe A - > R\$ 2804, Classe B – de R\$ 927 até 2.804, Classe C – de R\$ 424 até 927, Classe D – de R\$ 207 até 424, Classe E – até 207 reais).

Os pacientes com crises epiléticas foram identificados, contactados por telefone pela autora e convidados a participar do estudo (exceto o paciente do caso 5). Após assinarem o termo de consentimento informado (em anexo) foram submetidos ao seguinte protocolo:

a) Avaliação clínica: Revisão da história e avaliação neurológica para análise das crises epiléticas e associação com o curso clínico da esclerose múltipla.

b) Revisão e documentação dos exames complementares:

Ressonância magnética cerebral e medular

Eletroencefalograma (EEG)

Ressonância magnética com espectroscopia

Estudo do Líquido céfalo raquidiano

c) Realização de eletroencefalograma atual

d) Novo estudo por RM num aparelho de 3 Tesla.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DA SÉRIE DE PACIENTES COM ESCLEROSE MÚLTIPLA

Entre 238 fichas médicas de pacientes com DDII foram identificados 160 casos de esclerose múltipla, sendo 133 com a forma inicialmente em surto e remissão dos quais 27 evoluíram para a forma progressiva secundária. Os demais apresentaram a forma progressiva primária, sendo destes cinco com a forma progressiva primária com surtos. Nesta série 120 pacientes (75%) eram do sexo feminino e apenas 15 (9,3%) pardos. A maioria (80,6%) era natural do Rio de Janeiro, sendo os demais provenientes dos seguintes estados: Minas Gerais (nove), São Paulo (sete), Espírito Santo (dois), Maranhão (dois), Rio Grande do Sul, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Paraná, Paraíba e Pará (um de cada). A idade de início da esclerose múltipla variou entre 12 e 54 anos, com média de 30, 20 (desvio padrão de 10,05). A avaliação neurológica na última consulta médica, realizada após um tempo mediano de 10 anos, variando de um a 42 anos, demonstrou que o EDSS mediano foi igual a três, variando de zero a oito. Entre os 94 pacientes com 10 ou mais anos de doença, 43 apresentaram na última avaliação EDSS igual ou menor do que três, correspondendo à forma benigna da doença segundo a definição de Weinshenker (1995). Formas familiares foram encontradas em quatro pacientes da série geral.

Dados demográficos, clínicos e evolutivos dos pacientes com EM inicialmente em surto e remissão (n= 133 – 83,12%) e daqueles com forma progressiva primária inicial (n= 27 – 16,88%) estão apresentados na Tabela 2.

TABELA 2: Características dos pacientes com esclerose múltipla inicialmente em surto e remissão e progressiva primária.

	Surto Remissão	Progressão
	inicial	primária
	N =133	N = 27
Sexo (F:M)	101:32	19:8
Cor: (branco:pardo)	119: 14	26:1
Idade de inicio (*)	28,92 +- 9,77	36,1+-9,04
Tempo de doença (**)	10 anos (1 a 42 anos)	11 anos (4 a 32 anos)
EDSS na ultima avaliação	3	6
(**)	(0 a 8)	(3 a 8)
Formas benignas	58,33%	4,5%
(≥10 anos, EDSS <= 3)	(42 entre 72 pacientes)	(1 entre 22 pacientes)

(*) Média desvio padrão
(**) Mediana (mínimo-máximo)

5.2 PREVALÊNCIA DE PACIENTES COM CRISE EPILÉPTICA E ESCLEROSE MÚLTIPLA E DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DESTA ENFERMIDADE.

Na revisão das 160 fichas médicas de pacientes com EM, foram identificados cinco casos que tiveram epilepsia preenchendo critérios diagnósticos segundo a ILAE. As características demográficas e o perfil clínico e evolutivo da EM nestes pacientes não diferiram da série analisada. O grupo foi constituído de quatro

pacientes do sexo feminino e um do sexo masculino, todos brancos, quatro deles naturais do Rio de Janeiro e um de Minas Gerais, que iniciaram a EM entre 16 e 43 anos (média $28,20 \pm 9,62$). A doença evoluiu em surtos e remissões em quatro e em um observou-se a forma progressiva primária. Na última avaliação neurológica realizada após tempo médio de doença de $16,6 \pm 13,68$ anos apresentavam índice de incapacidade variando de zero a sete com mediana de dois. Os quatro pacientes com a forma surto e remissão se enquadravam na definição de forma benigna. O paciente com forma progressiva primária era dependente a maior parte do tempo de cadeira de rodas. Dos cinco pacientes, duas apresentavam casos de EM na família (irmã e prima em segundo grau).

5.3 DESCRIÇÃO DAS CRISES EPILÉPTICAS

Vários tipos de crises foram encontrados nas pacientes. No quadro 3 estão descritos a idade de início da EM, a idade de início da epilepsia e os tipos de crises apresentados por cada paciente. Uma paciente (caso 2) apresentou os três tipos de crises, enquanto as outras três pacientes apresentaram apenas crise parcial simples ou complexa com ou sem generalização secundária (casos 1, 3 e 4). O paciente do caso cinco apresentou crise tônico-clônica generalizada.

Nenhuma das pacientes apresentou Estado de Mal epilético.

As características semiológicas das crises encontram-se no quadro a seguir.

	TIPOS DE CRISES
CASO 1	Crise parcial complexa com sintomas motores em dimídio direito, seguida de generalização secundária.
CASO 2	Crise parcial simples com sintomas autonômicos, parcial complexa com alteração de consciência no início e crise tônico-clônica generalizada.
CASO 3	Crise parcial complexa, com alteração de consciência no início.
CASO 4	Crise parcial simples com sintomas psíquicos, evoluindo para crise tônico-clônica generalizada e crise tônico-clônica generalizada.
CASO 5	Crise tônico-clônica generalizada.

Quadro 3: Características clínicas da epilepsia

Quanto à frequência das crises, esta variou entre crise única (caso 3 e 5) a crises incontáveis (caso 4).

Nenhum dos pacientes apresentava história familiar de epilepsia.

5.4 DESCRIÇÃO ELETROENCEFALOGRÁFICA

As características do EEG foram bastante variáveis entre as pacientes e estão descritas no quadro 4.

CASO 1	<p><u>Anteriores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupos de ondas agudas difusas. - Normal. <p><u>Atual</u> – Grupos de ondas teta difusos, com predominância nas regiões fronto-temporais bilaterais.</p>
CASO 2	<p><u>Anteriores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupos de ondas agudas nas regiões temporais, predominantes à esquerda. - Normal - Raras ondas agudas, isoladas ou em grupos, nas regiões fronto-temporais, com discreto predomínio à esquerda. <p><u>Atual</u> – Raros grupos de ondas na frequência teta e ondas agudas, nas regiões temporais bilaterais.</p>
CASO 3	<p><u>Atual</u> - Grupos de ondas lentas localizados nas regiões temporais bilaterais.</p>
CASO 4	<p><u>Anteriores:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Lentificação nas regiões temporais. - Ondas agudas na região temporal esquerda. - Normal. <p><u>Atual</u> - Raras ondas agudas localizadas nas regiões temporais.</p>
CASO 5	Não disponível

Quadro 4: Características eletroencefalográficas dos pacientes com esclerose múltipla e crise epiléptica

Em duas pacientes (excluído caso 4, pois apresentava lesão hipocampal não relacionada à EM), foram observadas lesões localizadas nos lobos temporais, demonstradas pelas características semiológicas das crises, eletroencefalográficas e de neuroimagem, como demonstrado no quadro a seguir.

	Tipos de crises	EEG	RM cerebral
CASO 2	Crise parcial simples, parcial complexa.	Grupos de ondas agudas nas regiões temporais, predominantes à esquerda.	Áreas de Sinal hiperintensos nos hipocampos e substância branca dos lobos temporais
CASO 3	Crise parcial complexa.	Grupos de ondas lentas localizados nas regiões temporais bilaterais.	Lesão pseudotumoral de grande volume no lobo temporal esquerdo, com captação anelar do contraste.

Quadro 5: Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem nos pacientes com epilepsia e EM, que apresentaram lesão dos lobos temporais.

5.5 DESCRIÇÃO DA RM DE CRÂNIO

Todas as pacientes preencheram critérios diagnósticos neuroradiológicos para EM, segundo critérios de Barkoff (1997) e Tintorè (2000).

RM foi realizada após cada surto ou no período inter-surto, com objetivo de acompanhar a evolução radiológica da EM, assim como no início da epilepsia, no período entre as crises ou após as crises e na época da última revisão durante o ano de 2007. Os resultados encontram-se no quadro 6.

<p>CASO 1</p>	<p><u>1ª RM</u> (1998) – Lesões de sinal hiperintenso em T2 e Flair periventriculares e subcorticais em ambos os hemisférios cerebrais e no pedúnculo cerebelar médio esquerdo. Lesões com captação anelar do meio de contraste no centro semioval direito.</p> <p><u>RM após crise</u> (2002) – Placa no giro frontal superior esquerdo, com captação de contraste.</p> <p><u>RM atual</u> (2007) – Focos de desmielinização, não captantes de contraste, nos centros semiovais, coroas radiadas, substância branca adjacente aos ventrículos laterais e subcorticais dos lobos fronto-parieto-occipitais,</p>
<p>CASO 2</p>	<p><u>1ª RM</u> (1992)– Lesões hiperintensas em T2, no pedúnculo cerebelar médio esquerdo, tegmento e substância branca periventriculares e perpendiculares ao corpo caloso.</p> <p><u>RM pós crise</u> (1998) – Múltiplas áreas ovais hipointensas em T1 e hiperintensas em T2, na substância branca periventricular, perpendiculares ao eixo do ventrículo, outras lesões com características semelhantes nos pedúnculos cerebelares, mais evidentes à direita, na substância cinzenta periaquedutal, nos braços posteriores das cápsulas internas e no corpo caloso, sem realce pelo contraste.</p> <p><u>RM atual</u> (2007) – Múltiplas áreas hiperintensas em T2 e Flair, no corpo caloso, junção septo-calosa, substância branca periventricular, centro semioval, coroa radiada, não captantes. Focos no tronco cerebral, pedúnculos e hemisférios cerebelares. Sinal hiperintenso nos hipocampos e substância branca dos lobos temporais.</p>
<p>CASO 3</p>	<p><u>1ª RM</u> (1998) – Lesão hiperintensa em T2 na região periventricular do lobo frontal direito e periventriculares.</p> <p><u>RM após crise</u> (2007) – Lesão pseudotumoral de grande volume no lobo temporal esquerdo em T1, com captação anelar do contraste. Múltiplos focos de sinal hiperintensos periventriculares sem realce pelo contraste.</p> <p><u>RM atual</u> (2007) - Lesões hiperintensas, bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, corpo caloso, interface caloso-septal, hemisférios cerebelares, pedúnculo cerebelar médio esquerdo e cerebral direito. Redução da lesão arredondada localizada no lobo temporal esquerdo. Hipocampos discretamente reduzidos de volume.</p>

CASO 4	<p><u>1ª RM após várias crises</u> (1997) – Pequenos focos de hiposinal em T1 e hipersinal em T2 na substância branca periventricular bilateral, perpendicular ao eixo dos ventrículos laterais.</p> <p><u>RM atual</u> (2007) – Múltiplos focos hiperintensos, não captantes na substância branca dos hemisférios cerebrais, periventriculares, regiões cortico-subcorticais dos lobos fronto-parietais e insular à direita e junção caloso-septal.</p>
CASO 5	<p><u>1º RM</u> (1993) - Áreas hiperintensas em T2 e hipointensas em T1 na substância branca dos centros semiovais, periventriculares, subinsulares, cápsulas internas e tronco encefálico.</p> <p><u>RM pós crise e de controle</u>- não foram realizadas (paciente não foi contactado).</p>

Quadro 6: Características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem nos pacientes com epilepsia e EM, que apresentaram lesão dos lobos temporais.

5.6 RELATOS DE CASOS CLÍNICOS COM A DOCUMENTAÇÃO.

5.6.1 Caso 1

D. M. M., sexo feminino, 41 anos (D. N. 20/04/1966), branca, administradora de empresa, natural e moradora do Rio de Janeiro (RJ), morou na França a partir de 1 ano e meio até 8 anos de idade. Avaliação em 05/06/2007.

Em novembro de 1998, aos 30 anos, paciente apresentou crise parcial complexa, com sinais motores em dimídio direito, seguida de generalização secundária. Não havia história prévia de trauma de crânio, infecções ou vacinações.

Foi avaliada pelo clínico geral, que prescreveu Fenobarbital, solicitou TC de crânio e estudo do LCR. A TC de crânio (29/11/98) evidenciou áreas focais hipodensas, uma na região frontal direita e outra na região temporal esquerda, esta última com realce periférico após contraste (Fig. 1).

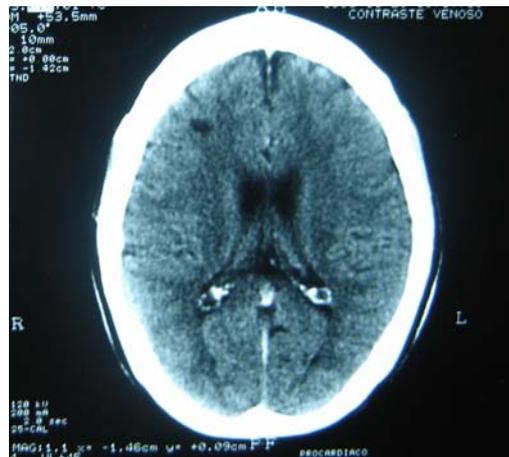


Fig. 1: TC crânio áreas focais hipodensas, na região frontal direita e temporal esquerda.

O LCR (01/12/98) revelou a presença de 10 células, com 62% linfócitos; proteína 46 mg/dl; glicose 62 mg/dl; índice de IgG de 12,4 e presença de Bandas Oligoclonais; os exames bacteriológico, microbacteriológico e micológico foram não reagentes e o exame imunológico com reação de Weinberg foi 1:8 e Elisa reagente para cisticercose.

Após análise destes exames, a paciente foi avaliada pelo Neurologista, que fez hipótese diagnóstica de Neurocisticercose, sendo internada e medicada com

Albendazol. Recebeu alta após o tratamento, em uso da medicação anticonvulsivante e acompanhamento com neurologista, permanecendo sem novas crises. Durante seu acompanhamento, realizou eletroencefalograma que demonstrou grupos de ondas agudas difusas (Fig. 2).

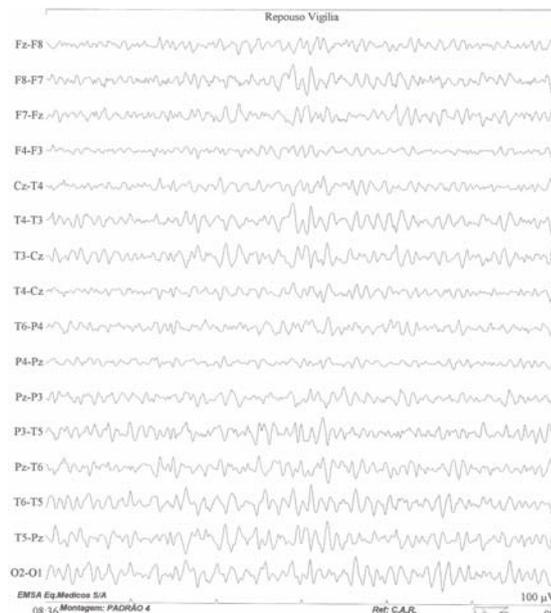


Fig 2: EEG evidência grupos de ondas agudas difusas.

Após um ano do início do quadro, mantinha-se assintomática, fez nova TC de crânio para controle (19/01/99) que mostrou pequena lesão cística com discreto realce periférico no espaço subaracnóide temporal esquerdo, além de imagem focal hipodensa frontal direita com tênue realce homogêneo após a infusão de contraste.

Em 05/01/00, a TC de crânio demonstrava persistência dos focos hipodensos nas regiões frontal direita e temporal esquerda, sem realce significativo após contraste. O EEG (11/01/00) demonstrou padrão semelhante ao anterior.

Em 2001, mantinha-se sem novas crises, o EEG foi normal, suspenso a medicação anticonvulsivante, pois planejava engravidar. Teve seu primeiro filho, de parto normal, sem intercorrências, exceto por iniciar quadro de hipertensão arterial.

Após 9 meses do parto em 2002, durante viagem ao exterior, percebeu dormência nos pés até altura das panturrilhas, abdômen e mãos, além disso, notava que ao fazer flexão brusca do pescoço tinha sensação de choque que se propagava às extremidades inferiores. Retornou ao Brasil procurou seu médico, que solicitou TC de crânio, que mostrou lesão hipodensa ovalada na transição cortico-subcortical do lobo frontal esquerdo sem realce apreciável após contraste, além de outras áreas discretamente hipodensas, mal definidas e de menores dimensões, esparsas na substância branca cerebral (Fig 3).

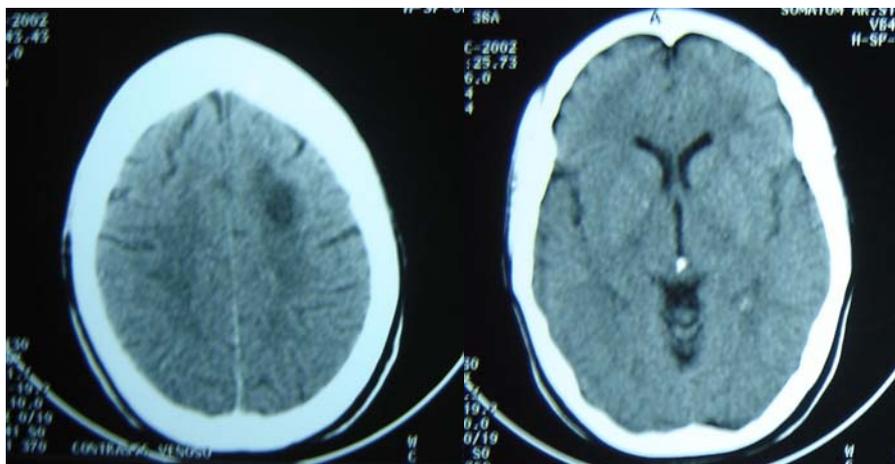


Fig 3: TC crânio com contraste lesão hipodensa ovalada na transição cortico-subcortical do lobo frontal esquerdo, sem realce apreciável após contraste; outras áreas hipodensas, mal definidas e de menores dimensões, esparsas na substância branca cerebral.

A ressonância magnética cerebral (18/02/02) evidenciou a presença de inúmeras lesões de sinal hiperintenso em T2 e Flair, de localização periventricular e subcortical em ambos os hemisférios cerebrais e no pedúnculo cerebelar médio esquerdo. Ao nível do centro semioval direito foram vistas pequenas lesões, que apresentavam captação anelar do meio de contraste. Somente uma das lesões com sinal hipointenso em T1 se localizando na região frontal direita (Fig 4).

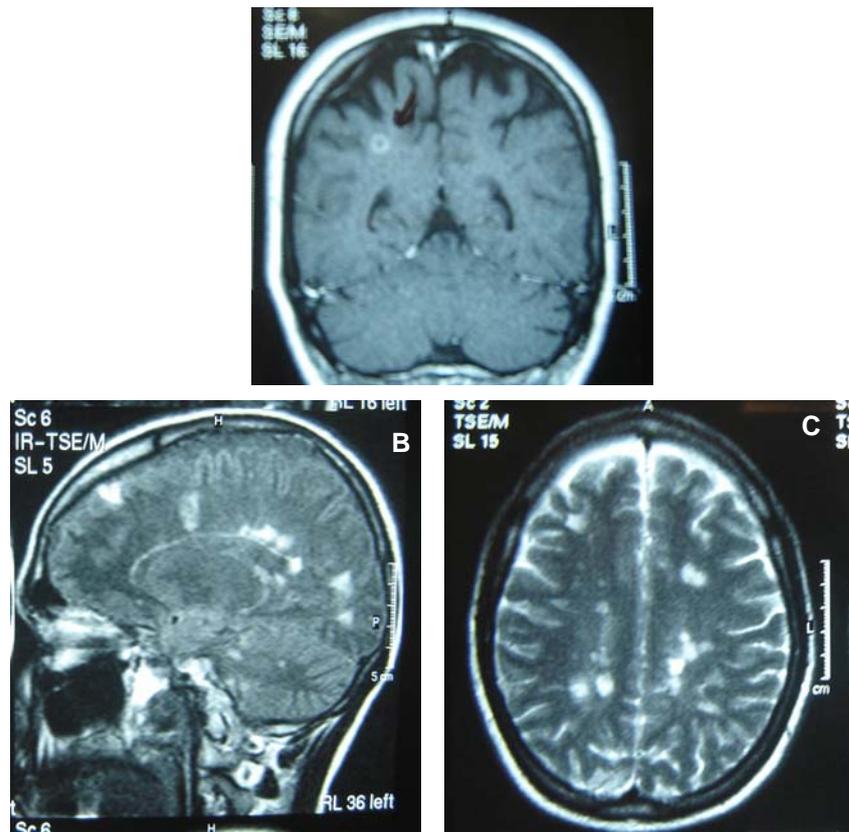


Fig 4: RM cerebral lesões de sinal hiperintenso em T2 (B e C) periventricular e subcortical em ambos os hemisférios cerebrais e no pedúnculo cerebelar médio esquerdo. Pequenas lesões no centro semioval direito com captação anelar do contraste (A).

Com estas características, a possibilidade de esclerose múltipla foi aventada.

Após dois meses do início do quadro, havia apresentado melhora espontânea parcial das manifestações sensitivas.

Novo estudo do LCR (22/02/02) foi realizado, em laboratório diferente do primeiro exame, demonstrou 3 células, com 93% linfócitos; proteína 16 mg/dl; glicose 42 mg/dl; o exame imunológico para cisticercose (Hemaglutinação, Imunofluorescência e ELISA) foi não reagente; índice de IgG 0,43; com ausência de Bandas Oligoclonais.

A RM (13/03/02) de coluna cervical e torácica revelou a presença de área de sinal hiperintenso em T2 e discreto hipsinal em T1 de localização intra-medular no plano de C3, não captante de contraste, com discreta expansão neste nível. O restante da medula cervical, a medula torácica e o cone medular tinham sinal e calibre preservados (Fig 5).



Fig. 5: RM cervical área de sinal hiperintenso em T2 intra-medular em C3. não captante de contraste.

Os Potenciais Evocados (14/03/02) visual, auditivo e somato-sensorial revelaram-se normais.

Submetida à pulsoterapia com Metilprednisolona 1 g IV, por 5 dias no primeiro mês, 4 dias no segundo mês e 3 dias no terceiro mês, apresentou melhora total dos sintomas parestésicos, exceto do sinal de Lhermitte, porém percebia que ao fazer esforços físicos, e ao se expor ao calor apresentava retorno passageiro dos sintomas.

A RM de controle (01/10/02) mostrou lesões focais múltiplas com sinal hiperintenso em T2/Flair e sinal hipointenso em T1, dispersas na substância branca cerebral, algumas ovaladas periventriculares, duas subcorticais parietal e occipital à direita e uma mostrando discreta captação do meio de contraste à direita e uma de aspecto lacunar frontal direita e pequena lesão cerebelar à esquerda (Fig 6). Em comparação ao exame de 18/02/02, observaram-se lesões com sinal mais baixo em T1 e diminuição da área de impregnação do meio de contraste.

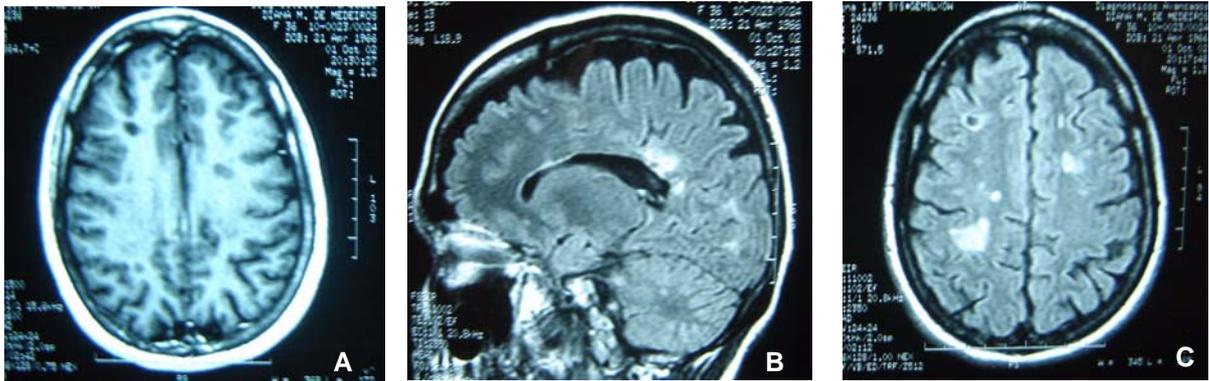


Fig. 6: RM cerebral (01/10/02) lesões focais múltiplas hiperintensas em Flair (B e C) e hipointenso em T1 (A) na substância branca cerebral, algumas ovaladas periventriculares, duas subcortiais parietal e occipital à direita e uma mostrando discreta captação do meio de contraste à direita e uma de aspecto lacunar frontal direita. Observa-se pequena lesão cerebelar à esquerda (B).

RM cervical mostrou área focal de hipersinal na seqüência STIR ao nível de C3, com sinal isointenso em T1, não captante do meio de contraste, sem modificação significativa em relação ao exame de 13/03/02 (Fig 7).



Fig. 7: RM cervical com área focal de hipersinal EM T2 em C3, sem modificação em relação ao exame anterior.

Em dezembro de 2002, teve nova crise parcial complexa, com generalização secundária. A RM cerebral evidenciou lesão arredondada em T1 e hiperintensa em T2, com halo de edema perilesional (Fig 8).

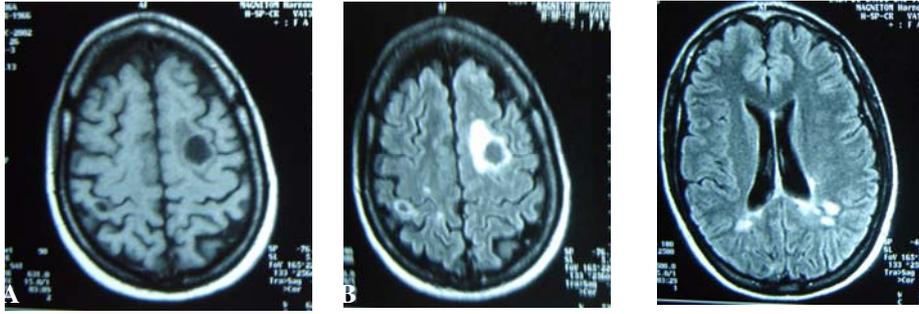


Fig. 8: RM cerebral – Área arredondada hipointensa em T1 (A) e hiperintensa em T2, com edema perilesional (B). Lesões hiperintensas em FLAIR, nas regiões periventriculares posteriores.

O exame do LCR (12/12/02) revelou 1 célula; proteína 22 mg/dl; glicose 43; IgG 1,15; o exame imunológico para cisticercose (Hemaglutinação, Imunofluorescência e ELISA) não se mostrou reagente; índice de IgG 0,34 e ausência de Bandas Oligoclonais.

Reiniciada medicação antiepiléptica, desta vez Oxcarbazepina 600 mg/dia. Internada e submetida à nova pulsoterapia, com ciclos mensais de 5, 4 e 3 dias, que foram associados ao uso de Imunoglobulina 400 mg/Kg em esquema único.

A RM cerebral (25/02/03) demonstrou redução acentuada no volume do foco mielinoelástico localizado no giro frontal superior esquerdo. Houve também discreta redução de outros focos, na região parietal posterior e occipital, assim como redução do realce pelo gadolínio. Discreto aumento volumétrico em foco isolado do giro frontal médio central (Fig 9).

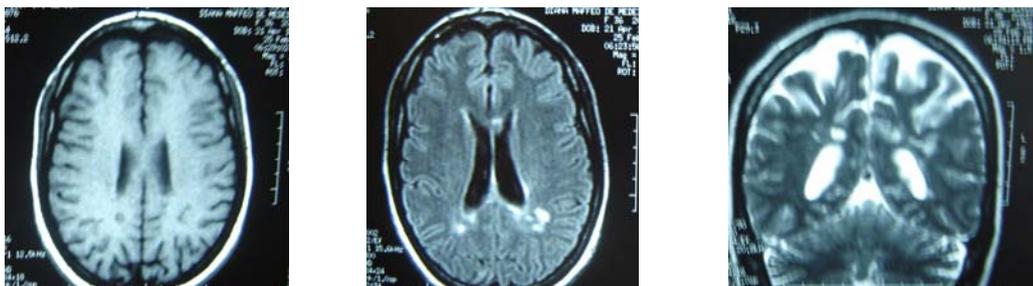


Fig. 9: RM cerebral (25/02/03) em comparação ao exame de 23/12/02, redução acentuada no volume do foco mielinoelástico localizado no giro frontal superior esquerdo. Discreta redução de outros focos na região parietal posterior e occipital.

A RM espectroscópica cerebral não demonstrou redução significativa do N-acetil-aspartato (NAA) nas regiões de alterações de sinal incluídas na área de aquisição, sugerindo ausência de perda neuronal axonal significativas. Há apenas discreto aumento do nível relativo de colina (Col), que deve corresponder a gliose ou colina livre pelo processo mielinoelástico. O mapa metabólico da relação

Colina/Creatina reflete esta pequena alteração. Não se observa presença de lactato (Fig. 10).

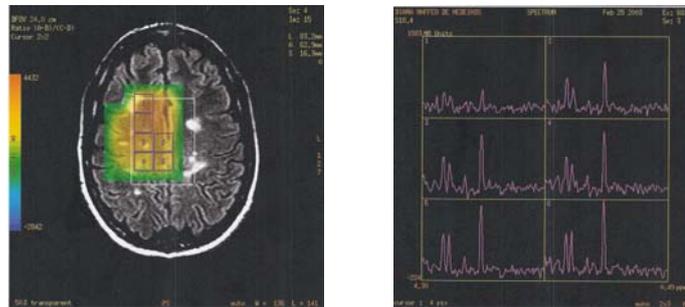


Fig. 10: RM espectroscópica cerebral (25/02/03) ausência de redução do N-acetil-aspartato (NAA) nas regiões de alterações de sinal incluídas na área de aquisição, sugerindo ausência de perda neuronal axonal significativas. Discreto aumento do nível relativo de colina (Col), que corresponde a gliose ou colina livre. O mapa metabólico da relação Colina/Creatinina reflete esta pequena alteração. Não se observa presença de lactato.

Em fevereiro de 2003, engravidou do segundo filho, passou bem durante a gravidez. Fez uso de Imunoglobulina 400 mg/Kg no dia do parto e posteriormente repetida nos três meses seguintes.

Após dez meses do parto (dezembro de 2003), ao parar a amamentação, iniciou uso de Interferon Beta 1-A.

A RM cerebral (06/06/03) demonstrou múltiplos focos ovalados de hipersinal em T2 e Flair, alguns confluentes na substância branca periventricular e dos centros semiovais. Nas análises da anisotropia fraccionada na RM funcional do encéfalo mostrou alterações nos valores nas lesões descritas, indicativo de lesões da bainha de mielina (Fig. 11).

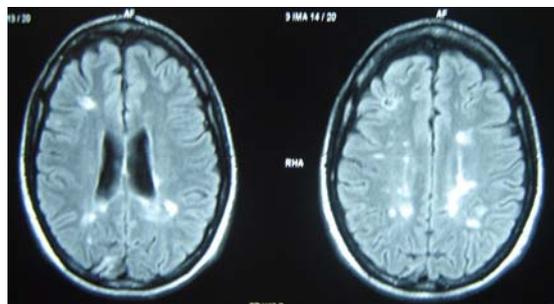


Fig. 11: RM cerebral com múltiplos focos ovalados de hipersinal em Flair, alguns confluentes na substância branca periventricular e dos centros semiovais.

A RM cervical mostrou persistência da lesão com hipersinal em T2 na medula de C3, sem efeito expansivo ou impregnação pelo meio de contraste paramagnético.

Fig. 12

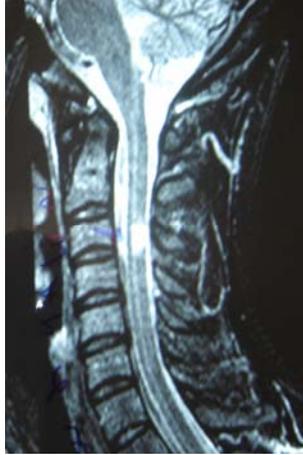


Fig. 12: RM medula cervical persiste a lesão com hipersinal em T2 na medula de C3, sem efeito expansivo.

Os potenciais evocados visual e auditivo mostraram valores normais, porém o somato-sensitivo revelou latências p37 com significativo aumento.

As RMs cerebral e medular de controle demonstraram que os focos de desmielinização permanecem inalterados (Fig. 13 e 14).

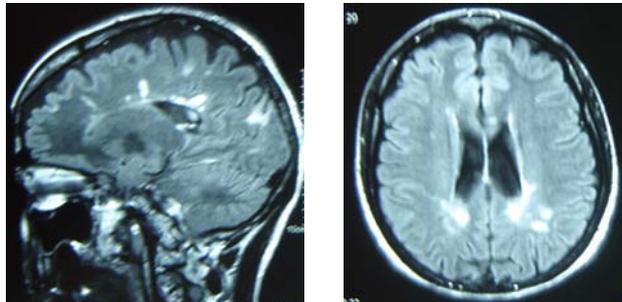


Fig. 13: RM cerebral focos de desmielinização, não captantes de contraste, nos centros semiovais, coroas radiadas, substância branca adjacente aos ventrículos laterais e subcorticais dos lobos fronto-parieto-occipitais,

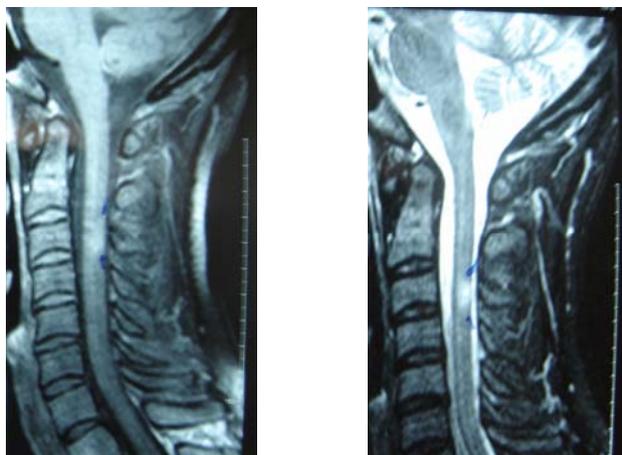


Fig. 14: RM medular placa de desmielinização na porção central e posterior da medula ao nível de C3, sem captação de contraste.

A paciente mantém-se sem novos surtos, em uso da medicação imuno moduladora. Seu último EEG (junho/07) revelou grupos de ondas na frequência teta, difusos, predominantes nas regiões fronto-temporais, bilaterais. O exame neurológico atual é normal.

Em sua história familiar, há uma prima materna com diagnóstico de Esclerose Múltipla.

5.6.2 Caso 2

A.L.C.B., sexo feminino, 45 anos (D.N. 01/06/1962), branca, arquiteta, natural e moradora do Rio de Janeiro (RJ). Avaliação em 16/07/2007.

Aos 16 anos (1978), durante atividade escolar a paciente percebeu dificuldade para escrever, só conseguia fazer rabiscos, permanecendo assim por uma semana, quando teve melhora espontânea e completa. Foi a uma consulta ao pediatra que solicitou eletroencefalograma. Como o resultado foi normal e a paciente estava bem, a mãe foi orientada apenas a observar a filha.

Aos 29 anos (1991) apresentou quadro de déficit visual em olho direito. Atendida pelo oftalmologista, que relacionou à queixa ao estresse devido à proximidade do casamento, prescreveu ansiolítico e solicitou Retinografia (06/02/91) que foi compatível com alteração do folheto nervoso da retina, sem comprometimento do epitélio pigmentar pela Fluorescência. Após 1 semana houve recuperação total do quadro.

No ano seguinte (1992), após acidente automobilístico sem maior gravidade, passou a apresentar dor na região da coluna cervical, que piorava com os movimentos. Foi ao ortopedista, realizou sessões de fisioterapia, sem obter melhora do quadro algico. Procurou, então, neurocirurgião, que solicitou RM de coluna cervical, que evidenciou área de sinal hiperintenso em T2, póstero-lateral direita ao nível de C2, além de outras imagens com características semelhantes localizadas no pedúnculo cerebelar médio esquerdo, tegmento e na substância branca, periventriculares e perpendiculares ao corpo caloso, observadas ao se complementar o exame no sentido cranial (Fig. 15). Após análise das imagens, foi encaminhada ao neurologista.

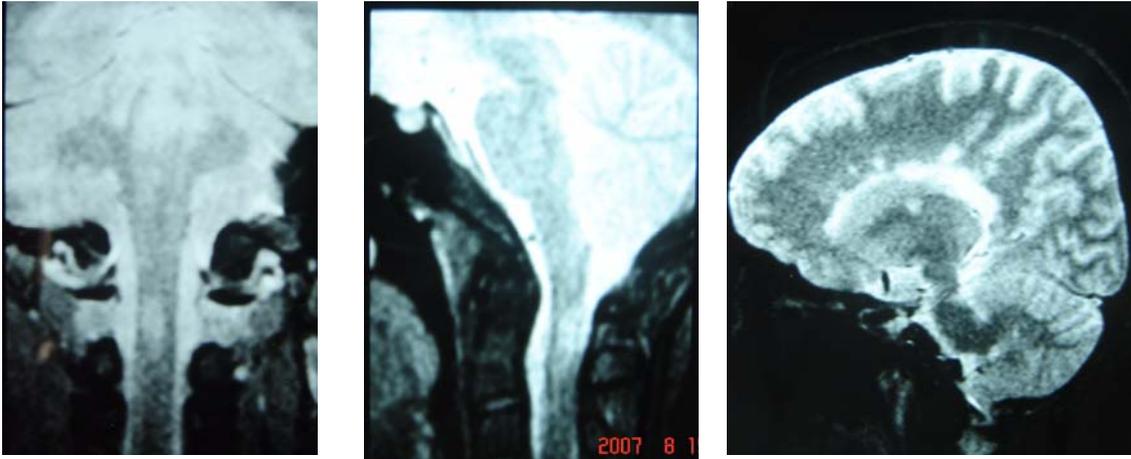


Fig. 15: RM medula cervical e cerebral. Lesões hiperintensas em T2 ao nível de C2 (A e B) pedúnculo cerebelar médio esquerdo, tegmento e na substância branca, periventriculares e perpendiculares ao corpo caloso (C).

Em 1993, teve paralisia facial central à esquerda, com remissão espontânea após alguns dias. Após este surto, iniciou uso de Azatioprina durante quatro anos, sem apresentar complicações relacionadas ao tratamento.

A RM cerebral demonstrou a presença de múltiplos focos de sinal hiperintenso, na substância branca de ambos os hemisférios cerebrais mais evidentes em T2 e DP, algumas com correspondente hiperintensidade em T1, junto aos ventrículos laterais, nas coroas radiadas, centros semi-ovais, sendo vários focos com direção perpendicular ao epêndima dos ventrículos laterais, nos quais houve discreta impregnação do agente paramagnético (Fig. 16).

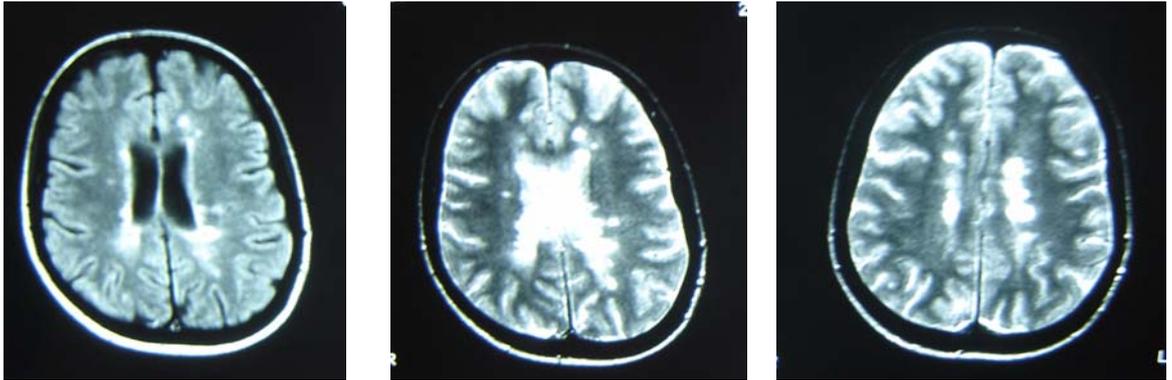


Fig. 16: RM cerebral. Múltiplos focos de sinal hiperintenso, na substância branca de ambos os hemisférios cerebrais T2 (B e C) e FLAIR (A), junto aos ventrículos laterais, nas coroas radiadas, centros semi-ovais.

No ano seguinte (1994), apresentou diminuição de força em membro superior direito, associada à dormência e choques, com melhora completa em uma semana.

O estudo comparativo da RM (02/03/94) mostrou aparecimento de lesões no pedúnculo cerebelar médio direito e no giro frontal superior esquerdo, com acentuação do sinal após contraste, o restante das lesões mantinha o mesmo aspecto.

Em 13/05/96, fez angiografia fluoresceínica que revelou aspecto normal em ambos os olhos.

Em março de 1998, apresentou 1º episódio de crise convulsiva tônico-clônica generalizada, nesta ocasião realizou nova RM cerebral (13/03/98) e eletroencefalograma. A RM demonstrou múltiplas áreas ovais com sinal hipointenso em T1 e hiperintenso em T2, na substância branca periventricular, dispostos perpendicularmente ao eixo do ventrículo, bem como outras lesões com características semelhantes nos pedúnculos cerebelares, mais evidentes à direita, na substância cinzenta periaquedutal, nos braços posteriores das cápsulas internas e no corpo caloso, sem realce pelo meio de contraste. O EEG revelou a presença de

grupos de ondas agudas e ondas na frequência Teta, localizados nas regiões temporais, com discreto predomínio à esquerda.

Em novembro de 1998, durante a madrugada, teve novo episódio convulsivo. Realizou novo EEG que se mostrou dentro dos limites da normalidade.

No ano seguinte teve outra crise, desta vez, parcial simples com generalização secundária, sendo iniciado Carbamazepina. Após alguns meses teve crise parcial complexa, com generalização secundária, que se manteve com controle parcial, apesar do uso da medicação. Nos 2 anos seguintes realizou EEG, que mantinha padrão semelhante com ondas agudas nas regiões temporais, predominantes à esquerda (Fig. 17).

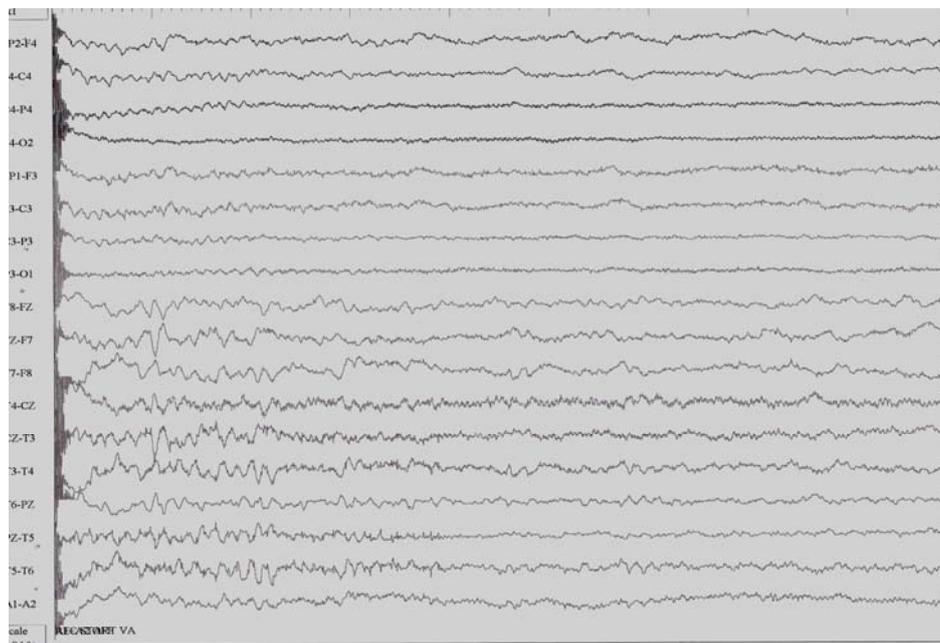


Fig. 17: EEG - Grupos de ondas agudas, localizados nas regiões temporais, predominantes à esquerda.

Em 04/10/99, a RM não mostrou alterações evolutivas em comparação ao exame de 13/03/98.

Nesta ocasião realizou outros exames, como ECG com monitor de eventos, Holter de 24 h, Teste de Inclinação, Ecocardiograma, curva glicêmica, cintilografia de perfusão cerebral, a fim de estabelecer outras possíveis causas que explicassem as crises, porém toda a pesquisa foi normal.

Iniciado em 1999, pulsoterapia com Metilprednisolona 1g IV, por 3 dias consecutivos, sendo repetida a cada 3 meses nos anos seguintes até 2005.

O estudo dos potenciais evocados visuais realizado em 2000, revelou latências de P100 prolongadas e amplitude das respostas corticais diminuídas bilateralmente com discreto predomínio à esquerda.

Em fevereiro de 2001, a RM cerebral evidenciou múltiplas lesões ovulares, na substância branca profunda, dispostas perpendicularmente ao eixo dos ventrículos laterais e no corpo caloso, além de outras áreas focais na substância branca intergiral frontal bilateral e em núcleos da base, sem captação pelo meio de contraste. As RMs de coluna cervical e torácica da mesma época foram normais.

Como a paciente permanecia tendo crises, num total de 14 crises durante este ano, foi trocada Carbamazepina por Oxcarbazepina associado ao Topiramato, com controle total das crises desde 2002.

O EEG (21/07/03) demonstrou raras ondas agudas isoladas ou em pequenos grupos em regiões fronto-temporais, com discreto predomínio à esquerda.

A RM cerebral com espectroscopia (21/07/03) evidenciou acentuação difusa dos sulcos corticais e das fissuras laterais, inúmeros focos ovalados de sinal reduzido em T1 e elevado em T2 e FLAIR observados na substância branca periventricular, com maior eixo perpendicular ao corpo caloso, que não apresentam impregnação pelo gadolínio. Outros pequenos focos com padrão de sinal e morfologia semelhantes ao redor nos cornos temporais, nos ventrículos laterais, um

pouco mais pronunciados à esquerda. Discreta redução volumétrica das formações hipocampais. Na espectroscopia notou-se redução do nível relativo do NAA compatível com diminuição da densidade neuronal no córtex estudado, elevação do nível relativo do mio inositol e do valor obtido na relação MI/NAA.

No ano seguinte (2004), a RM cerebral não demonstrou alterações significativas dos focos com sinal hiperintenso nas imagens em T2 e FLAIR, alguns apresentando sinal hipointenso nas imagens em T1, situados bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, cápsulas internas, interface septo-calosa, corpo caloso, na ponte ao redor do IV ventrículo, e nos pedúnculos cerebelares superiores, não captantes de contraste, com exceção de pequeno foco captante de contraste ao nível da coroa radiada direita.

A RM cerebral com estudo funcional realizada após um ano (24/08/05) demonstrou múltiplos focos com sinal hiperintenso nas seqüências T2 e FLAIR, não captantes de contraste, alguns deles confluentes acometendo bilateralmente o centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente às margens ventriculares, o corpo caloso e a interface septo-calosa, a cápsula interna e os núcleos da base, o tronco cerebral e o cerebelo. Há lesões de localização cortical e outras subcortical. Muitas das lesões descritas acima se encontram localizadas nos lobos temporais, inclusive junto ao hipocampo esquerdo e no giro parahipocampal direito. Atrofia da substância branca bilateralmente (Fig. 18). Ligeiro afilamento difuso do corpo caloso. O mapa da difusão tensorial evidencia redução da anisotropia nas lesões desmielinizantes descritas acima, inclusive na coroa radiada e corpo caloso, bem como nas fibras transversas da ponte e no braço posterior da cápsula interna esquerda.

A RM cervical demonstrou múltiplos focos com sinal hiperintenso na seqüência em T2, não captantes de contraste, situados na medula cervical num plano ao nível de C2, em C3-C4 à direita e em C6-C7 à esquerda, bem como C7-T1, além de outros focos com características semelhantes na medula torácica ao nível de T3-T4 à esquerda em T4-T5 e T8 à direita (Fig. 19).

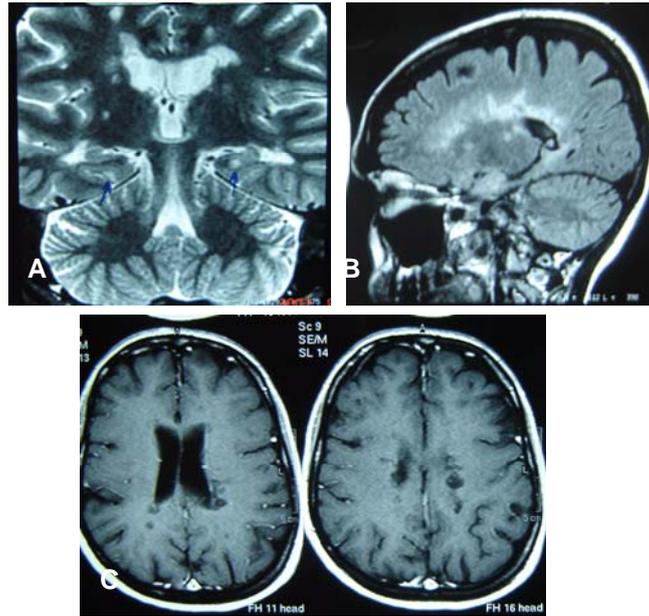


Fig. 18: RM cerebral com múltiplos focos hiperintensos em T2 e FLAIR (A e B), não captantes de contraste (C), bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca periventricular, corpo caloso, interface septo-calosa, cápsula interna, núcleos da base, tronco cerebral, cerebelo, lobos temporais, inclusive junto aos hipocampos. Atrofia da substância branca bilateralmente.



Fig. 19: RM medula cervical com focos hiperintensos em T2 na medula cervical ao nível de C2, em C3-C4 à direita e em C6-C7 à esquerda.

A RM do encéfalo evidenciou áreas com sinal hiperintenso nas seqüências em T2 e Flair, não captantes de contraste, em número maior que nove, dispostos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, na substância branca junto às margens ventriculares, na interface caloso-septal e no corpo caloso, bem como nos núcleos da base, tálamos, cápsula interna e na fossa posterior (pedúnculo cerebelar direito, ponte, pedúnculos cerebelares médios e hemisférios cerebelares, bem como no bulbo à direita). Os hipocampos encontram-se reduzidos de espessura, evidenciando-se placas no esquerdo e junto dos cornos temporais bilateralmente. Além disso, notou-se afilamento difuso do corpo caloso, e ventrículos supratentoriais ligeiramente proeminentes e sulcos corticais marcados (Fig. 20).

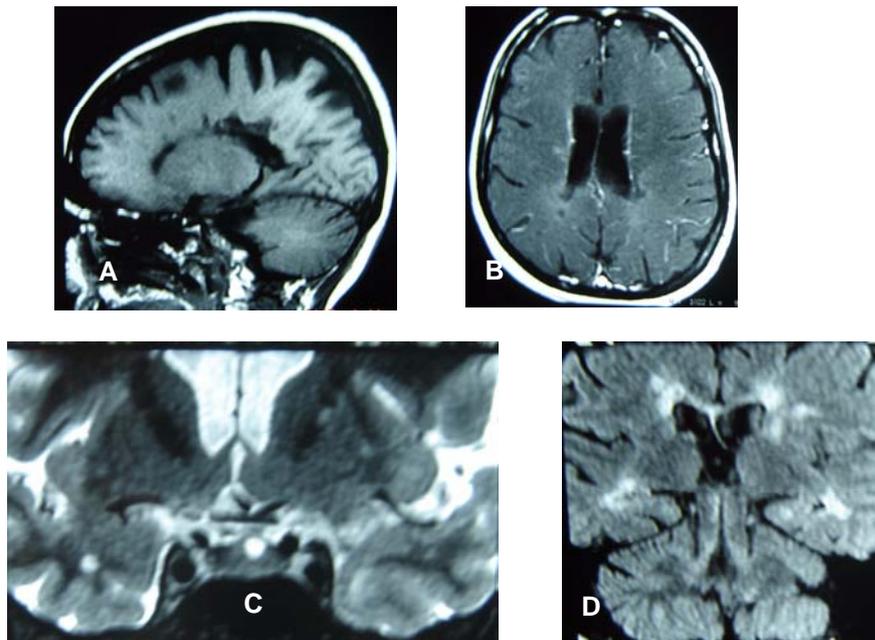


Fig. 20: RM cerebral com áreas hiperintensas nas seqüências em T2 e Flair (C e D), não captantes de contraste (B) bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, na substância branca junto às margens ventriculares na interface caloso-septal e no corpo caloso, núcleos da base, tálamos, cápsula interna e na fossa posterior e córtex. Os hipocampos reduzidos de espessura, com placas no esquerdo (D). Afilamento difuso do corpo caloso, ventrículos supratentoriais ligeiramente proeminentes e sulcos corticais marcados (A).

Em 2007, a RM do encéfalo em aparelho de 3 Tesla e EEG. Na RM, foram observados múltiplos focos e áreas hiperintensas em T2 e FLAIR, alguns confluentes, acometendo o corpo caloso, junção septo-calosa, substância branca periventricular, centro semi-oval, coroa radiada, não captantes de contraste. Além de outros focos semelhantes acometendo o tronco cerebral, pedúnculos e hemisférios cerebelares. Notou-se sinal hiperintenso acometendo os hipocampos e substância branca dos lobos temporais, não captantes de contraste. Mínima ectasia do sistema ventricular supratentorial (Fig. 21).

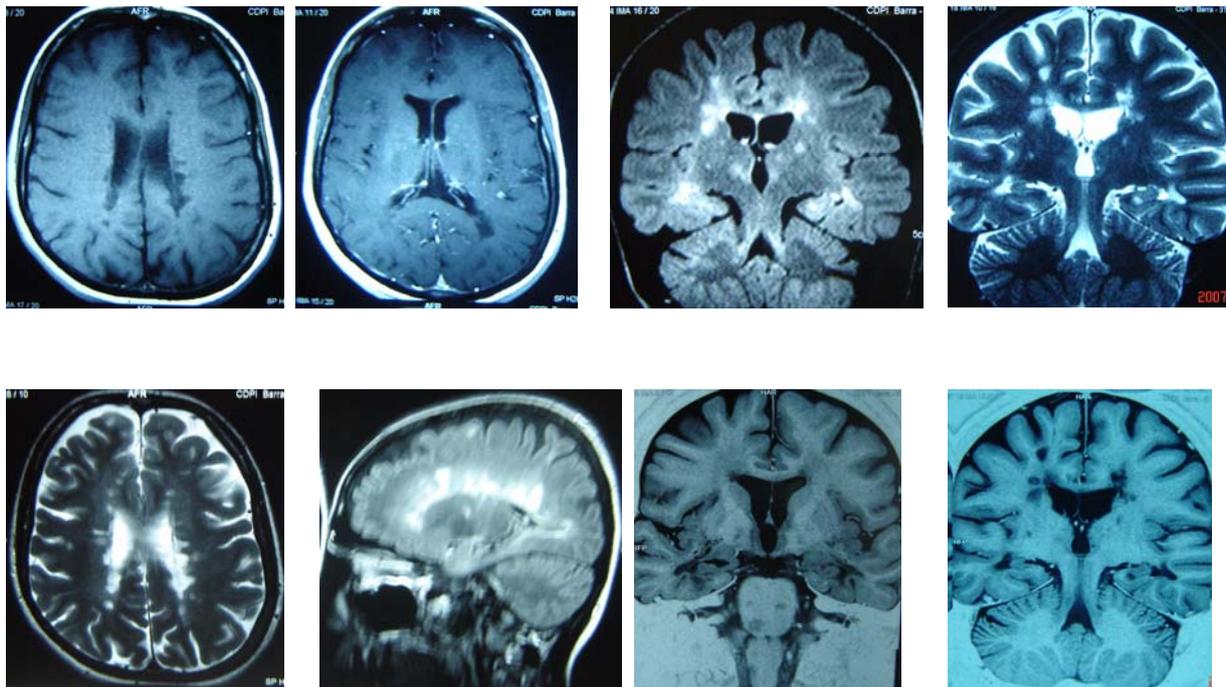


Fig. 21: RM cerebral com áreas hiperintensas em T2 e FLAIR no corpo caloso, junção septo-calosa, substância branca periventricular, centro semi-oval, coroa radiada, não captantes de contraste. Outros focos no tronco cerebral, pedúnculos e hemisférios cerebelares. Sinal hiperintenso nos hipocampos e substância branca dos lobos temporais, não captantes de contraste. Ectasia do sistema ventricular supratentorial.

O EEG atual (16/07/07) evidenciou raros grupos de ondas na frequência teta e ondas agudas, localizados nas regiões temporais bilaterais.

Atualmente, a paciente permanece bem, sem novos surtos ou crise convulsiva, controlada com Topiramato 100 mg/dia e Clobazam 10 mg/dia. O exame neurológico demonstra hiperreflexia nos quatro membros, sinais de Hoffman e de Babinski à direita e marcha parética à direita (EDSS = a três).

5.6.3 Caso 3

A.T.B.P., sexo feminino, 39 anos (D.N. 25/09/1965), branca, arquiteta, natural de Juiz de Fora (MG). Avaliação em 29/08/2007.

Em Maio/1992, iniciou quadro de parestesias com nível em T10; notava dificuldade na escrita devido à parestesia em mãos. Este primeiro sintoma teve início logo após a gravidez de seu primeiro filho. O quadro regrediu espontaneamente até que em Junho/1998, após 6 meses de gravidez do terceiro filho, iniciou dificuldade ao deambular, com diminuição de força em membros inferiores e certa incoordenação ao caminhar; apresentou também uma faixa de hipoestesia até altura de T10. Os sintomas cessaram espontaneamente, sem realização de nenhuma terapia. Após avaliação, foram solicitados RM de coluna lombo-sacra, cervical e dorsal para esclarecimento diagnóstico.

A RM de coluna cervical e dorsal (23/6/98) apresentava focos hiperintensos nas imagens em T2, de limites mal definidos, não captantes de contraste, situados na porção anterior do bulbo e da medula cervical a nível de C2, bem como na porção lateral direita da medula dorsal a nível de D4-D5, compatíveis com focos de desmielinização (Fig.22).

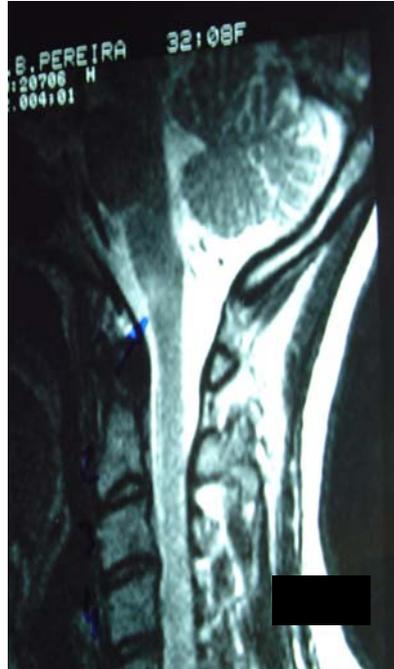


Figura 22: Foco com sinal hiperintenso em T2, captante de contraste, na porção anterior do bulbo.

Com os dados da neuroimagem, foi feita a hipótese de mielite transversa.

Em Agosto/1998, iniciou quadro súbito de neurite óptica em olho esquerdo, com dor retro ocular e alteração visual.

A RM de crânio e órbitas (9/9/98) revelou focos de lesão de sinal hiperintenso em substância branca periventricular em T2/AXT2 contrastado, apresentando uma imagem de foco hiperintenso no lobo frontal, na região periventricular direita que no exame contrastado captou gadolínio de forma anelar; imagens compatíveis com afecção desmielinizante (Fig.23). Na RM de órbitas foi observada imagem compatível com neurite óptica à esquerda (Fig. 23 C).

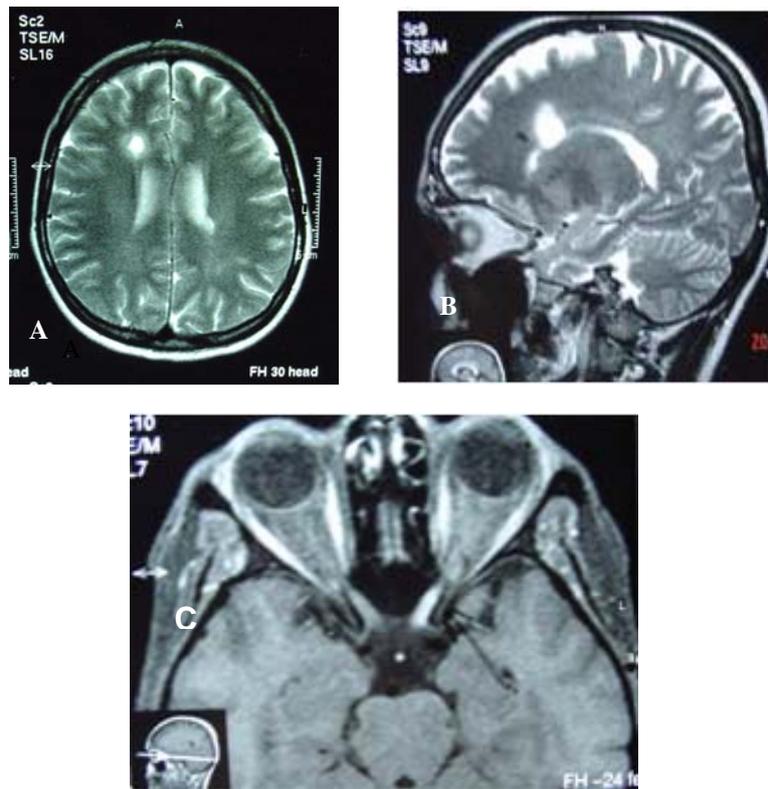


Fig. 23 – RM cerebral com área de sinal hiperintenso em T2 na região periventricular do lobo frontal direito (A) e periventricular (B). Imagem compatível com neurite óptica à esquerda (C).

No LCR foi encontrado imunoliberação de IgG e bandas oligoclonais.

Foi feita a hipótese de esclerose múltipla, e iniciado pulsoterapia venosa com metilprednisolona por três dias. Houve remissão de todas as alterações anteriormente citadas.

No período de agosto/1998 a janeiro/1999 a paciente permaneceu assintomática até que subitamente apresentou dormência em hemiface esquerda e língua. Fez corticoterapia com prednisona via oral havendo total regressão dos sintomas. Neste período não realizou nenhum exame complementar imediato.

Em março/2000 foram realizados Potenciais Evocados que demonstraram comprometimento de vias ópticas à esquerda; potenciais somato-sensitivos de membros superiores e inferiores evidenciando anormalidades sugestivas de comprometimento de vias cordonais posteriores e/ou subcorticais, bilateralmente, mais pronunciadas à esquerda.

focos com características semelhantes, não captantes de contraste, localizados na porção anterior do bulbo e da medula cervical ao nível de C5-C6. Não houve aparecimento de novas lesões.

Na RM de crânio (28/09/00) foram observados focos hiperintensos nas imagens em T2 e flair de tamanhos variados, situados bilateralmente no centro semioval, coroa radiada e substância branca periventricular, na interface caloso-septal, lenticulo-capsular posterior interna à direita, compatíveis com focos de desmielinização (Fig. 25). Observa-se também impregnação de contraste nos focos localizados na região subinsular direita, e na substância branca subcortical inferior do lobo frontal esquerdo, o qual mede cerca de 15mm.



Fig.25: RM cerebral com focos hiperintensos em T1 com contraste (A), de tamanhos variados e em FLAIR nas regiões periventriculares (B).

Na RM de coluna cervical houve aparecimento de foco desmielinizante hiperintenso nas imagens em T2, medindo cerca de 12 mm, situado na porção anterior antero-lateral esquerda da medula a nível de C2. Observou-se também que o foco desmielinizante situado na medula ao nível de C3-C4, notadamente à direita, encontrava-se mais evidente no presente exame, apresentando discreta captação irregular de contraste. Não houve alterações significativas dos discretos focos hiperintensos nas imagens em T2, localizados na porção anterior do bulbo e da medula cervical ao nível de C5-C6.

Em outubro/2000 a paciente apresentou falta de sensibilidade que evoluiu com perda de força nos quatro membros, sendo caracterizada pela paciente como a “pior crise” desde o início da doença. Realizou pulsoterapia por 5 dias, com remissão completa dos sintomas.

Em março/2001 houve quadro de diplopia e oftalmoplegia de terceiro par craniano. Neste episódio fez pulsoterapia por 3 dias em março e por 2 dias em abril, havendo remissão completa do quadro.

Em setembro/2001 notou falta de sensibilidade na ponta dos dedos e na mão direita. Não interferia com as atividades; notava também certo cansaço e que a perna direita “falhava”.

Ao exame objetivo foi observada síndrome piramidal em membro inferior direito com leve paresia.

Fez uso de Citalopram (40mg/ dia) devido a quadro depressivo. Iniciou Pentoxifilina (400mg) por 2 semanas com melhora do quadro.

No período de outubro/2001, a paciente não apresentou novos sintomas, somente os já existentes: alteração de sensibilidade nas pontas dos dedos e pé direito.

Ao exame, apresentava síndrome piramidal em membros inferiores, leve paresia, sinal de Babinski.

Neste mesmo mês fez 5 dias de pulsoterapia.

Nova RM de crânio (26/09/2001) mostrou aparecimento de pequeno foco de desmielinização, não captante de contraste, na substância branca profunda do hemisfério cerebelar direito. Houve também aumento das dimensões de alguns focos de desmielinização, localizados na substância branca adjacente ao corno occipital e átrio do ventrículo lateral direito, na coroa radiada bilateralmente e na substância branca profunda do lobo frontal à direita. Nota-se impregnação de contraste nos focos descritos na substância branca junto ao átrio ventricular direito, na substância branca profunda frontal direita e na coroa radiada à esquerda, sugerindo atividade. Houve redução de alguns focos localizados na coroa radiada à esquerda, bem como no braço posterior da cápsula interna à direita.

Na RM de coluna cervical (26/09/2001) permanece o foco de desmielinização localizado na porção ântero-lateral esquerda da medula cervical ao nível de C1-C2, o qual apresenta impregnação periférica de contraste, sugestivo de atividade. Encontram-se um pouco menos evidentes os focos de desmielinização, localizados na porção lateral direita da medula cervical ao nível de C3-C4 e anterior em situação mediana ao nível de C6. Há ainda pequeno foco de desmielinização, situado na porção lateral direita da medula cervical ao nível de C6-C7, melhor visibilizado no presente exame. Demais aspectos permanecem inalterados.

Em novembro/2001, a paciente apresentava leve dormência na ponta dos dedos das mãos.

Ao exame, apresentava apenas hiperreflexia com Sinal de Babinski à esquerda.

Em janeiro/2002 houve novo surto afetando sensibilidade da hemiface esquerda (V1) e na metade da língua à esquerda; dormência nas mãos e “engasgos”.

Ao exame, apresentava hiperestesia em face e braço esquerdo; leve alteração da força (mais subjetivo).

Realizou pulsoterapia por 3 dias, com remissão completa dos sintomas.

Em fevereiro/2002, paciente queixava-se apenas de hipoestesia nas pontas dos dedos das mãos, em região mentoniana e dimídio esquerdo da língua.

Em março/2002 iniciou uso de Copaxone®; e após cerca de 2 meses (maio/2002), iniciou sensação de dormência que percorria o membro inferior esquerdo e tronco esquerdo. Notava que o chinelo à direita não parava no pé. Além disso, apresentava sensação de gelo na ponta da língua, o que já sentia antes do Copaxone®.

Em junho/2002 notou sensação como câimbra em mão direita e em seguida observou diminuição da sensibilidade dolorosa no tórax e dorso à direita, coxa e joelho direito.

Ao exame, apresentava hiperestesia dolorosa à direita; Sinal de Babinski à direita e hiperreflexia.

A RM de crânio (11/06/02) observou redução das dimensões das lesões desmielinizantes, situadas na substância branca profunda do hemisfério cerebelar direito e junto ao átrio do ventrículo lateral do mesmo lado, não mais evidenciando impregnação de contraste nesta última.

Houve aumento das dimensões das lesões desmielinizantes, situadas na substância branca adjacente aos ventrículos laterais e no centro semioval bilateralmente (Fig. 26), com surgimento de novas lesões no centro semioval à

esquerda, evidenciando-se sinal hiperintenso na periferia de algumas lesões na coroa radiada bilateralmente e no centro semioval à esquerda, bem como impregnação de contraste nas mesmas, indicativo de lesões em atividade (Fig. 27).

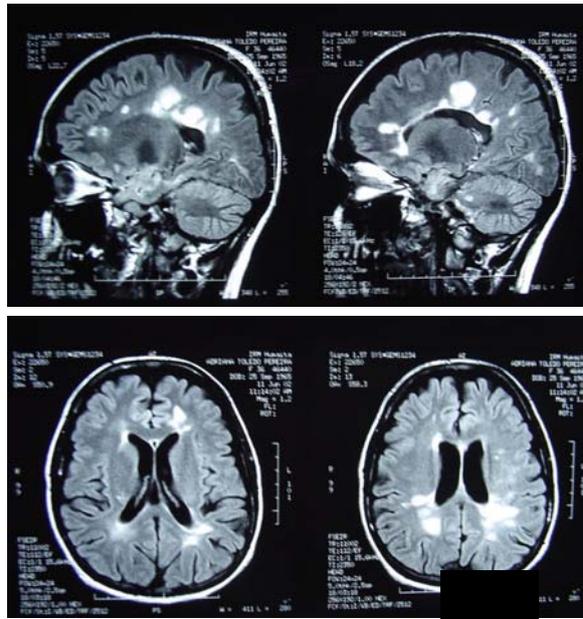


Fig. 26: RM cerebral em FLAIR com aumento das dimensões das lesões



Fig. 27: RM cerebral em FLAIR com impregnação de contraste em lesão em centro semioval à esquerda, sugestivo de atividade com aumento das dimensões das lesões periventriculares.

A análise espectral da lesão situada no centro semioval à esquerda mostra sinais sugestivos de desmielinização em atividade caracterizada pela redução da relação N-acetil-aspartato/colina+ creatina (1.35), associada ao importante aumento

da relação colina/ creatina (1.12), bem como pico de lipídeos e lactato à esquerda do NAA (Fig.28).

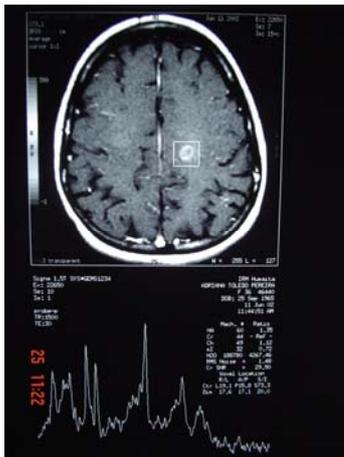


Fig.28: Análise espectral da lesão situada no centro semioval à esquerda mostrando sinais sugestivos de desmielinização em atividade.

Algumas das lesões desmielinizantes, apresentando sinal hipointenso na seqüência em T1, indicativo de perda axonal.

Permanecem inalteradas as lesões situadas no corpo caloso e na interface caloso-septal.

Na RM da coluna cervical (11/06/02) não houve alterações significativas das características e dimensões dos focos de desmielinização situados ao nível da transição bulbo-medular e na porção antero-lateral esquerda da medula cervical ao nível de C1-C2, persistindo discreta impregnação de contraste neste último.

Permanecem também inalterados os focos de desmielinização na medula cervical ao nível de C3 e C3-C4, bem como ao nível de C6-C7.

Não houve surgimento de novas lesões.

No fim de junho/2002 já referia melhora da hipoestesia.

Ao exame apresentava leve hipoestesia tátil e profunda em dimídio direito; leve diminuição de força em membro inferior direito com sinal de Babinski à direita;

leve embaçamento visual em olho direito – campimetria mostrou escotoma junto à mancha cega.

Foi realizada Pulsoterapia por 3 dias; com melhora do quadro.

Permaneceu assintomática até maio/2003, quando apresentou hipoestesia tátil, térmica e dolorosa em membro superior esquerdo. No fim deste mesmo mês já referia considerável melhora, só permanecendo com parestesias em ponta dos dedos da mão. Realizou um dia de Pulsoterapia, com melhora dos sintomas.

Em julho/2003, voltou a perceber hipoestesia em membro superior esquerdo, fez um dia de Pulsoterapia em 19/07, com relativa melhora do quadro.

Em dezembro de 2004, um mês após suspensão do Copaxone, apresentou diminuição de força e dormência na mão direita, além de discreta dormência em membro inferior direito. O exame neurológico demonstrava hemihipoestesia superficial em membro superior direito, associada à abolição da sensibilidade vibratória. Foi realizada pulsoterapia com Solumedrol por 3 dias consecutivos, permanecendo com diminuição da sensibilidade na mão direita.

Em junho de 2006, sentiu peso em membro inferior direito, passando a tropeçar frequentemente, após 15 dias evoluiu com os mesmos sintomas em membro inferior esquerdo. Referiu ter tido infecção urinária 20 dias antes do início dos sintomas, quando foi medicada com antibiótico por 14 dias. A RM de medula cervical demonstrou área de sinal hiperintenso em T2 localizada na medula cervical ao nível de C3 e C3-C4, semelhante aos exames anteriores (Fig. 29).



Fig. 29: RM medular área de sinal hiperintenso em T2 na medula cervical em C3-C4.

Em janeiro de 2007, fez RM cerebral de controle que mostrou a presença lesão arredondada hipointensa em T1 e hiperintensa nas imagens em T2 e FLAIR com captação anelar do contraste paramagnético, localizada no lobo temporal esquerdo. Além de múltiplos focos de sinal hiperintensos em T2 e FLAIR, dispostos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, corpo caloso, interface septo-calosa, bem como nos hemisférios cerebelares, pedúnculo cerebelar médio esquerdo e cerebral direito (Fig. 30).

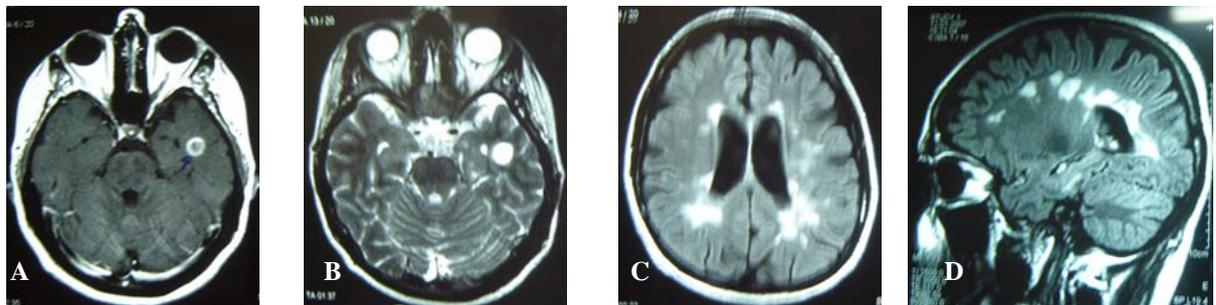


Fig. 30 - RM cerebral: Lesão arredondada com captação anelar do contraste, no lobo temporal esquerdo (A) e hiperintensa em T2 (B). Múltiplos focos de sinal hiperintensos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, corpo caloso, interface septo-calosa, bem como nos hemisférios cerebelares, pedúnculo cerebelar médio esquerdo e cerebral direito (C e D).

Em fevereiro de 2007, dias após a realização daquela RM, apresentou crise convulsiva parcial complexa, com manifestações motoras em membro superior direito. A RM cerebral realizada no dia seguinte à crise demonstrou importante aumento da lesão arredondada localizada no lobo temporal esquerdo. Além de múltiplos focos de sinal hiperintensos descritos no exame anterior (Fig. 31).

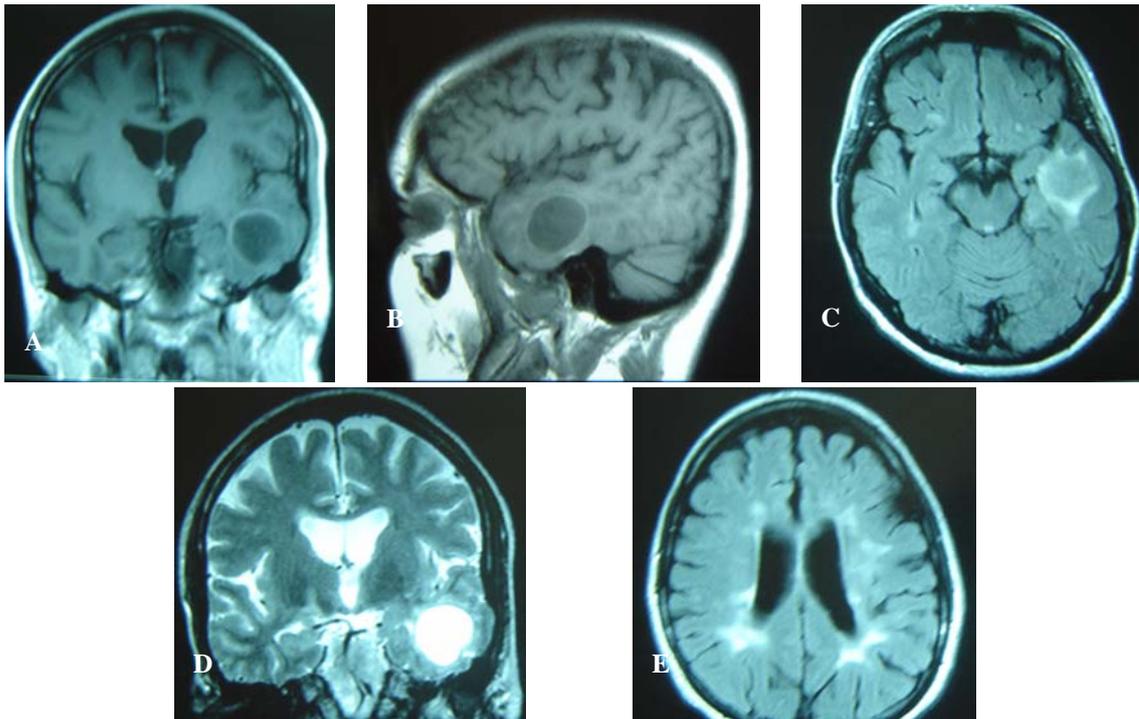


Fig. 31: RM cerebral com acentuado aumento da lesão arredondada localizada no lobo temporal esquerdo em T1 (A e B), com captação anelar do contraste (C). Múltiplos focos de sinal hiperintensos semelhantes aos descritos no exame anterior em FLAIR (D).

Realizou exame neuropsicológico que foi considerado abaixo do esperado segundo sua idade e escolaridade, com alteração de algumas funções cognitivas. A memória recente, velocidade de processamento de informações e funções executivas foram as funções mais comprometidas, compatível com alterações subcorticais e dos lobos frontais.

Atualmente, mantém-se sem novos surtos ou crises convulsivas, em uso de anticonvulsivante. O exame neurológico é normal. O EEG atual evidencia grupos de ondas lentas localizados nas regiões temporais bilaterais. A nova RM cerebral realizada em aparelho de 3 Tesla não demonstrou haver alterações significativas dos múltiplos focos e áreas com sinal hiperintenso nas imagens em T2 e FLAIR, não captantes do contraste, dispostos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, corpo caloso, interface caloso-septal, bem como nos hemisférios cerebelares, pedúnculo cerebelar médio esquerdo

e cerebral direito. Houve importante redução da lesão arredondada localizada no lobo temporal esquerdo. Os hipocampos se mostraram discretamente reduzidos de volume, com acentuação das cissuras coróideas (Fig. 32).

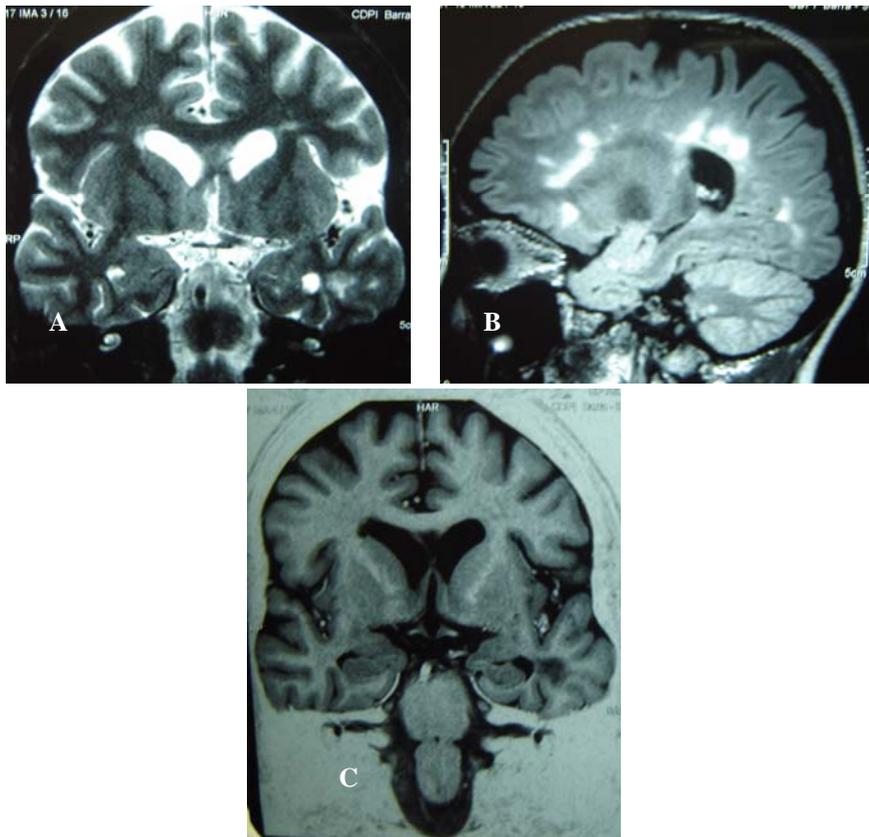


Fig. 32: RM cerebral com múltiplos focos e áreas com sinal hiperintenso, bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, substância branca adjacente aos ventrículos laterais, corpo caloso, interface caloso-septal, bem como nos hemisférios cerebelares, pedúnculo cerebelar médio esquerdo e cerebral direito em T2 e FLAIR (A e B). Redução da lesão arredondada localizada no lobo temporal esquerdo. Hipocampos discretamente reduzidos de volume (A, B e C).

5.6.4 Caso 4

R. G., sexo feminino, 46 anos (D.N. 05/07/1961), branca, administradora de empresa, natural e moradora de Nova Friburgo. Avaliação em 29/10/2007.

Em 1975, aos 14 anos de idade, paciente iniciou episódios em que tinha sensação mal definida, em que percebia que sua voz estava estranha, os objetos lhe pareciam deformados, o mais leve toque em sua pele lhe parecia pesado, com vontade de ficar isolada em silêncio, pois tudo lhe incomodava. Permanecia assim por alguns segundos, e depois apresentava melhora. Relata que este ano foi muito difícil para ela, pois tinha passado por várias mudanças em sua vida pessoal, e apresentou estas crises durante todo este ano.

No ano seguinte, quando sua vida já estava mais tranqüila, não percebeu mais estes sintomas, e ficou assintomática por vários anos.

Em 1984, aos 23 anos, voltou a ter os mesmos sintomas anteriores, porém desta vez “as sensações” foram seguidas por crise tônico-clônica generalizada. O EEG evidenciou raras ondas agudas isoladas, localizadas na região temporal direita.

Após dois anos, aos 25 anos, teve nova crise parcial simples, com as sensações desagradáveis, seguindo de generalização secundária.

No ano seguinte, durante o sono teve crise tônico-clônica generalizada. Procurou neurologista, que solicitou EEG e TC de crânio, lhe prescreveu droga antiepiléptica, o que lhe causou muita sonolência, e resolveu suspender a medicação por conta própria. O EEG e a TC de crânio foram normais.

Aos 28 anos (1989), estava dirigindo, sozinha, e teve uma crise parcial simples, culminando com acidente automobilístico. Fez nova TC de crânio normal.

Nos anos seguintes, continuou a apresentar crises parciais simples.

EM 1993, o EEG mostrou lentificação nas regiões temporais, bilaterais.

Em 1995, o EEG foi compatível com lentificação nas regiões temporais, associada a raras ondas agudas na região temporal esquerda.

Em 1996, o EEG mostrou ondas teta nas regiões temporais.

Medicada com Ácido Valpróico e Fenobarbital, porém mantinha-se com controle parcial das crises.

Em 1997, realizou RM cerebral que demonstrou a presença de focos hiperintensos em T2 e Flair, localizados na substância branca periventricular bilateralmente, orientados perpendicularmente ao eixo dos ventrículos laterais, além de redução volumétrica do hipocampo direito, com área de sinal hiperintenso nesta região. A RM de medula cervical foi normal (Fig. 33).

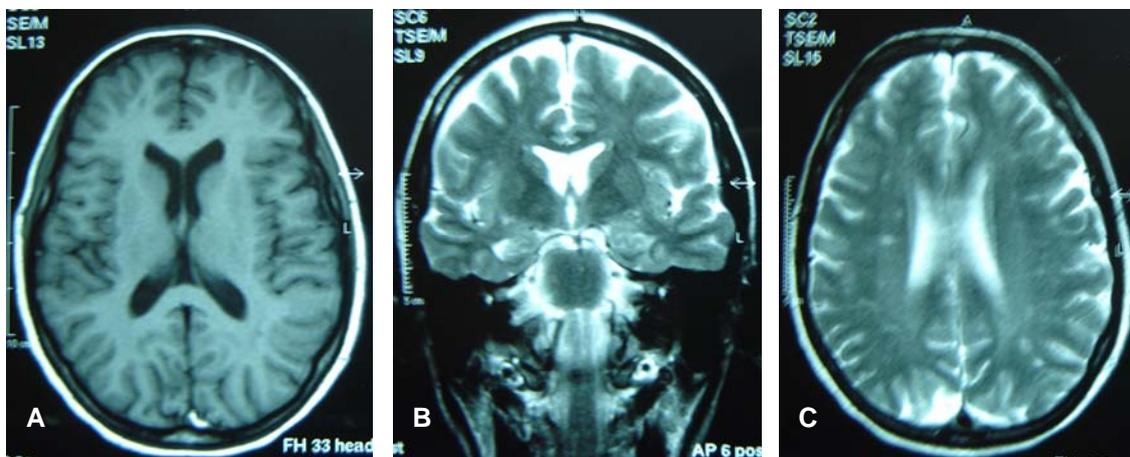


Fig. 33: RM cerebral com diminutos focos de hiposinal em T1 (A) e hipersinal em T2 (B e C) na substância branca periventricular bilateral, perpendicular ao eixo dos ventrículos laterais.

O perfil líquido cefalorraquidiano foi sugestivo de imunoprodução local de anticorpos, índice de IgG igual a 1,90, com Bandas Oligoclonais restritas ao LCR.

Em 1998, a RM demonstrou redução volumétrica do hipocampo direito, associada ao alargamento da cissura coróidea e discreta dilatação do corno

temporal do ventrículo lateral adjacentes, bem como sinal hiperintenso nas imagens em DP, T2 e Flair nesta topografia, não captante de contraste, compatível com esclerose mesial hipocampal. Observaram-se também, focos hiperintensos em T2 e FLAIR, não captantes de contraste, dispostos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada e substância branca adjacente aos ventrículos laterais (Fig. 34). O EEG foi normal.

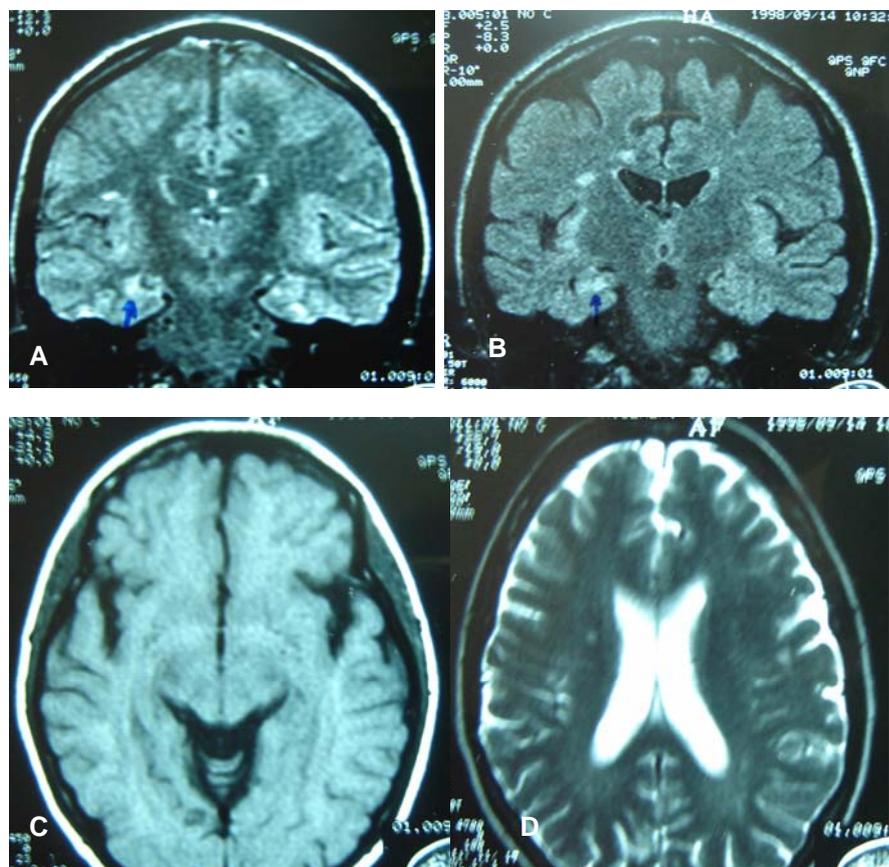


Fig. 34: RM cerebral com esclerose mesial hipocampal à direita (A e B). Focos hipointensos em T1 e hiperintensos no centro semioval, coroa radiada e substância branca adjacente aos ventrículos laterais (D).

Após três anos (2001), repetiu a RM, que revelou focos hiperintensos em T2 e FLAIR, dispostos na substância branca periventricular e centros semiovais bilateralmente, mais evidenciado à direita. Deformidade com hiperintensidade de sinal em T2, interessando o hipocampo direito, associado à proeminência da cissura

coróideia homóloga (Fig. 35). O EEG evidenciou ondas agudas localizadas na região têmporo-parieto-occipital esquerda (Fig. 36).

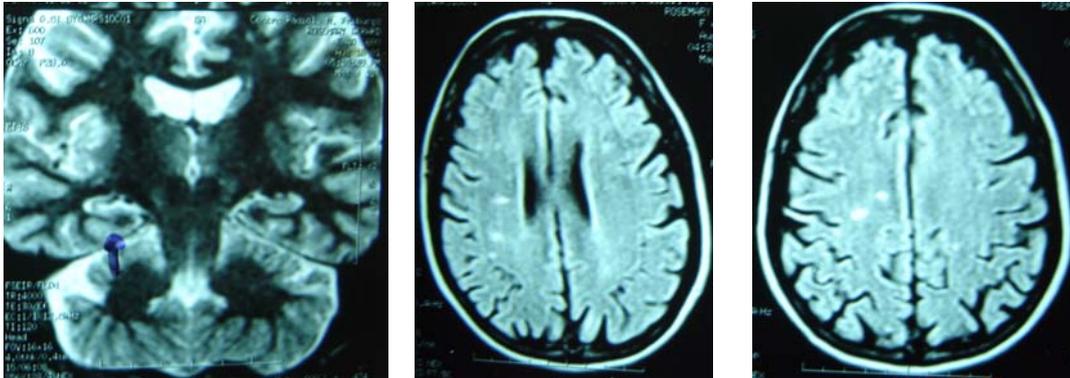


Fig. 35: RM cerebral demonstra focos hiperintensos na substância branca periventricular e centros semiovais (B e C). Esclerose hipocampal direita (A).

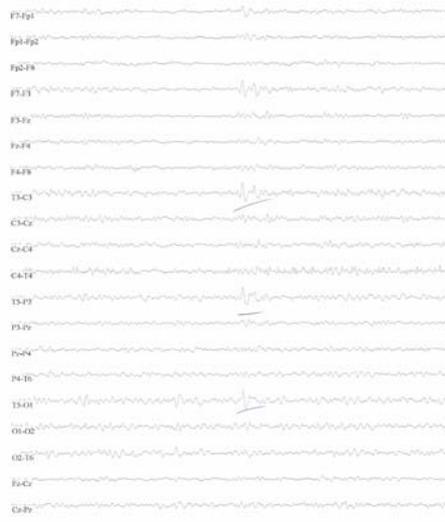


Fig. 36: Ondas agudas na região têmporo-patieto-occipital esquerda.

Continua tendo as crises parciais, na freqüência de uma crise ao mês, sendo, apesar da medicação que faz uso até o momento (Lamotrigina 200 mg/dia e Ácido Valpróico 1000 mg/dia).

A partir de 2002, passou a perceber alterações de memória recente, dificuldade para lembrar-se de fatos do cotidiano e nomes. A avaliação

neuropsicológica demonstrou funcionamento cognitivo global preservado com déficit específico e acentuado de processos atencionais envolvendo atenção seletiva e memória operacional, sugerindo disfunção cerebral bilateral com características fronto-temporais.

Em 2005, o EEG mostrou ondas agudas nas regiões temporais, bilaterais.

Aos 45 anos, em fevereiro de 2006, apresentou quadro agudo de diplopia e desequilíbrio de marcha, que foram piorando progressivamente durante alguns dias, necessitando deambular com apoio. Foi prescrito Prednisona 60 mg/dia por via oral, e após 20 dias houve recuperação completa destes sintomas, ficando assintomática, porém mantinha crises parciais esporádicas. Nos meses seguintes foi realizada diminuição progressiva da corticoterapia.

Realizou RM cerebral que demonstrou aumento dos focos hiperintensos na substância branca periventricular e centro semiovais (Fig. 37).

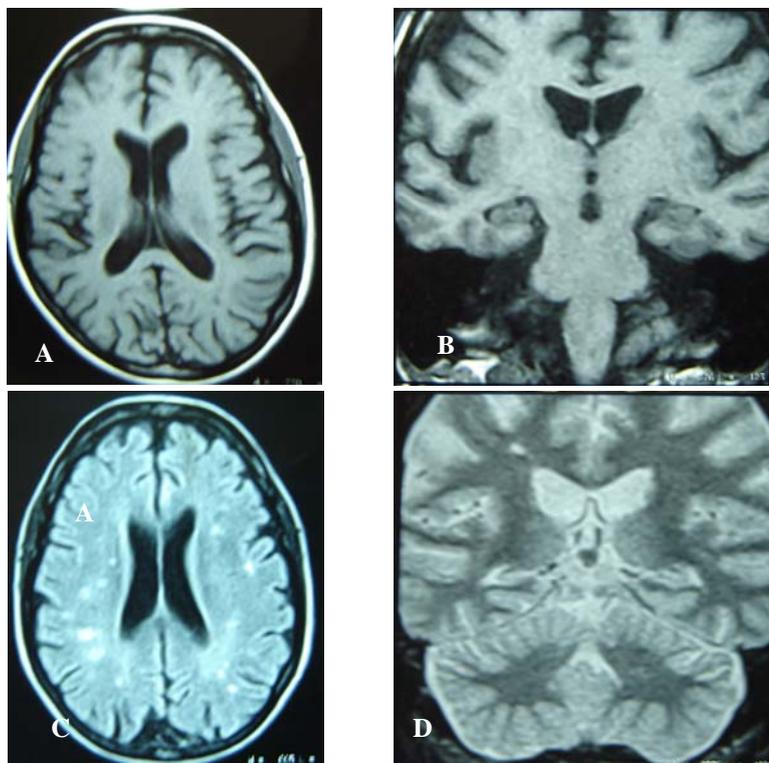


Fig. 37: RM cerebral com aumento dos focos de sinal hipointensos em T1 (A e B) e hiperintensos em FLAIR (C) e T2 (D) nas regiões periventriculares e centros semiovais.

Os potenciais evocados visuais, auditivos e somatosensitivos encontraram-se dentro dos limites normais de variação.

Após oito meses deste quadro, apresentou novamente diplopia e ataxia de marcha, sendo desta vez mais intensa que o episódio anterior. Medicada com Prednisona oral, com recuperação completa após cinco meses.

A RM demonstrou padrão semelhante ao exame anterior (Fig. 38).

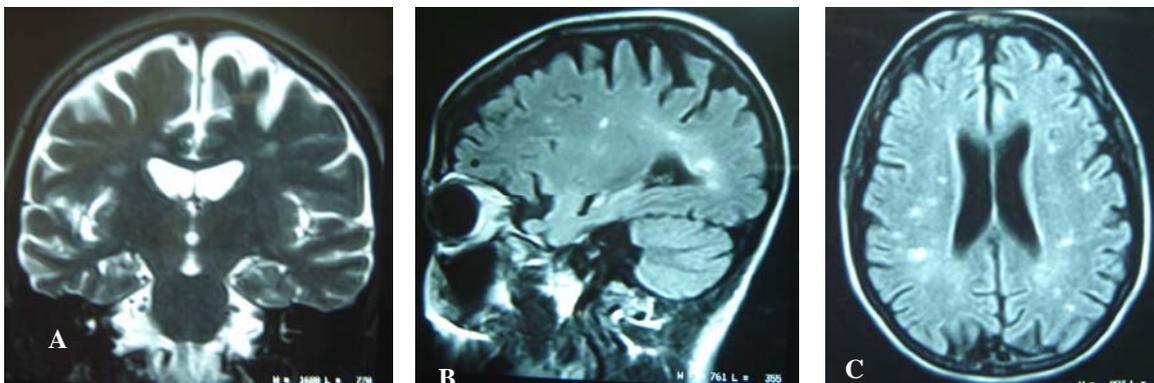
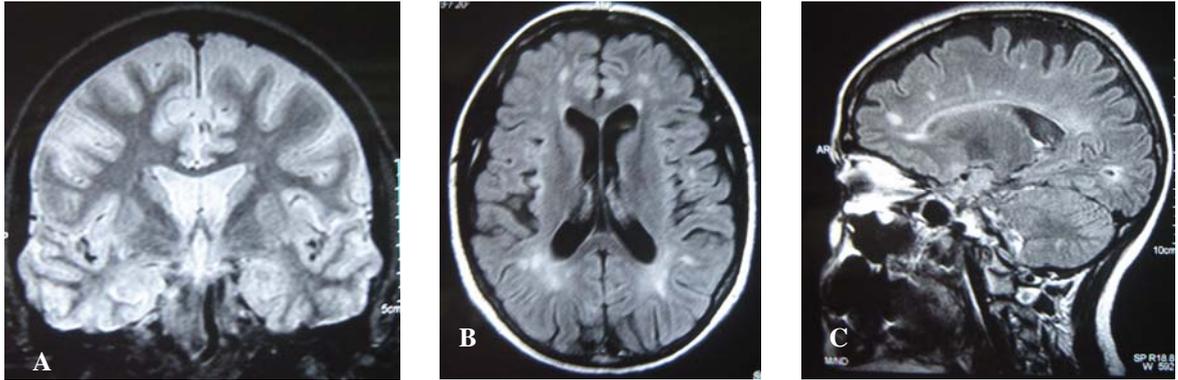


Fig. 38: RM cerebral com focos de sinal hiperintenso nas regiões periventriculares e centros semiovais em T2 (A) e FLAIR (B e C).

Atualmente, refere episódios esporádicos de visão dupla e desequilíbrio com duração de menos de 24 horas.

A RM cerebral de 2007 evidencia focos com sinal hiperintenso em T2 e FLAIR, não captantes de contraste, situados na substância branca adjacente aos ventrículos laterais, transição caloso septal, bem como na substância branca subcortical das regiões fronto-parietais, devendo corresponder a focos de desmielinização. Há também tênues focos com características semelhantes aos descritos nos hemisférios cerebelares. Observam-se hipocampos assimétricos, reduzido de volume à direita, o qual representa sinal hiperintenso nas seqüências FLAIR e T2 (Fig. 39). A RM cervical foi normal.



Fig, 39: RM cerebral com áreas de sinal hiperintenso em T2 (A) e FLAIR (B e C) na substância branca adjacente aos ventrículos laterais, substância branca subcortical das regiões fronto-parietais. Esclerose mesial hipocampal à direita (A).

O exame de LCR realizado três meses após este último surto demonstrou ausência de Bandas Oligoclonais.

Em sua história patológica progressa, há relato de episódio único de crise convulsiva com sintomas motores de início em membro superior direito, seguida de abalos nos quatro membros, em vigência de pico febril.

Em sua história familiar, há uma irmã com diagnóstico de Doença do Colágeno. Nega história familiar de epilepsia ou doenças desmielinizantes.

No exame neurológico realizado em junho de 2007, apresentava oftalmoplegia Internuclear e sinal de Babinski bilateral.

O exame neurológico atual demonstrou pares cranianos sem alterações, exceto por uma discreta palidez da papila óptica à direita; no exame da motricidade, a força se mantinha normal nos quatro segmentos, com hiperreflexia global, com reflexos patelares policinéticos, sem sinal de Babinski; os exames da sensibilidade, coordenação, estática e marcha foram normais.

A RM cerebral atual, realizada no aparelho de 3 Tesla demonstrou a presença de múltiplos focos hiperintensos em T2 e FLAIR, não captantes de contraste, alguns com sinal hipointenso em T1, distribuídos difusamente na substância branca dos hemisférios cerebrais, notadamente fronto-parietais, substância branca periventricular, bem como nas regiões cortico-subcortical dos lobos fronto-parietais

e insular à direita, além da junção caloso-septal. A análise do tensor de difusão mostrou redução dos valores de anisotropia fracionada nas placas descritas, bem como na substância branca periplaca, indicando extensão das lesões além das margens visíveis nas seqüências convencionais da RM (Fig. 40).

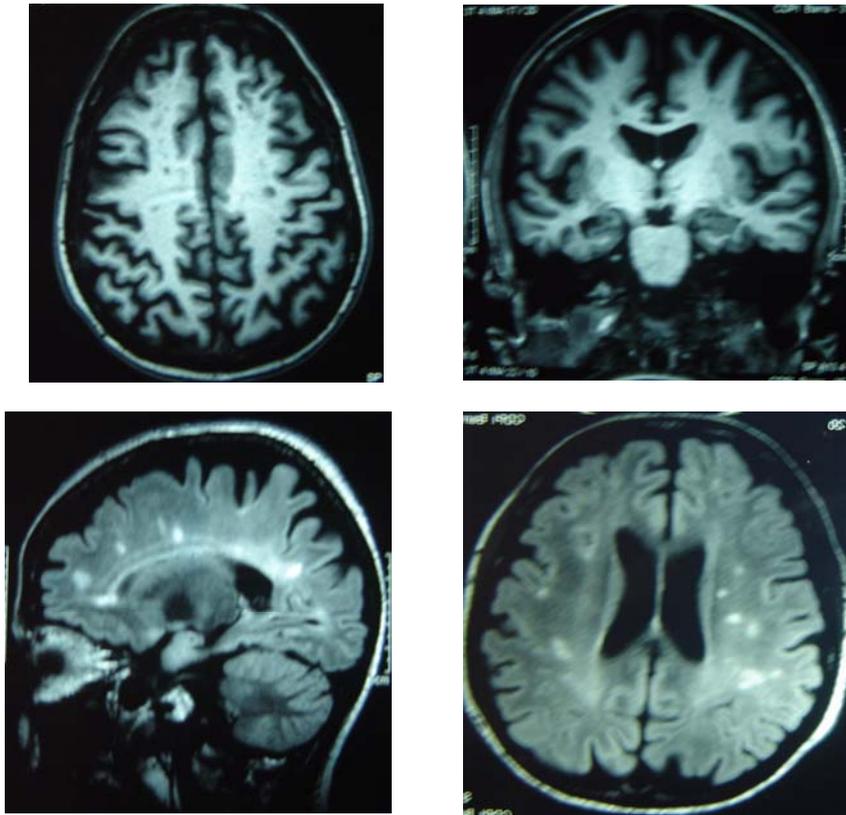


Fig. 40: RM cerebral com múltiplos focos hiperintensos, não captantes na substância branca dos hemisférios cerebrais, periventriculares, regiões cortico-subcorticais dos lobos fronto-parietais e insular à direita e junção caloso-septal.

O EEG atual demonstrou raras ondas agudas localizadas nas regiões temporais.

5.6.5 Caso 5

M. B. S., sexo masculino, 64 anos (D.N. 16/05/1943), branco, engenheiro, natural e moradora de Além Paraíba. Não foi feita avaliação atual.

Em 1971, aos 27 anos, paciente apresentou crise convulsiva tônico-clônica generalizada. Procurou neurologista, que solicitou arteriografia cerebral com resultado normal e prescreveu anticonvulsivante (Fenitoína), permanecendo sem novas crises.

Em 1978, aos 35 anos, começou a observar que estava com as “pernas fracas”, passando a deambular com dificuldade. Este sintoma foi se agravando progressivamente nos seis meses seguintes. Medicado com ciclos de corticóide via oral, apresentava alguma melhora, porém depois voltava a piorar.

Nos anos seguintes, passou a apresentar alterações esfinterianas, caracterizadas por incontinência urinária e constipação intestinal, além de grande piora da marcha, passando a necessitar de cadeira de rodas.

Em 1993, a RM cerebral demonstrou áreas hiperintensas em T2 e hipointensas em T1, localizadas na substância branca dos centros semiovais, periventriculares, subinsulares, cápsula interna e tronco cerebral.

Após dois anos, repetiu a RM cerebral que evidenciou lesões semelhantes as descritas no exame anterior, porém notava-se impregnação de contraste em alguns focos situados no centro semioval e coroa radiada.

A RM do encéfalo, realizada em 2002, demonstrava lesões com sinal hiperintenso em T2 e FLAIR, não captantes de contraste, confluentes acometendo a substância branca adjacente aos ventrículos laterais, estendendo-se ao centro semioval bilateralmente. Outros focos com características semelhantes, dispostos bilateralmente no centro semioval, coroa radiada, núcleos da base e braço posterior

da cápsula interna bilateralmente, bem como na ponte. Nenhuma das lesões demonstrava captação do meio de contraste.

Na RM medular de 2002, notavam-se múltiplos focos com sinal hiperintenso em T2, não captantes de contraste, esparsos na medula cervical e torácica, visibilizados desde um plano ao nível da transição bulbo-cervical até o nível de T10 – T11, sem captação do contraste.

Não foi possível fazer a documentação radiológica e eletroencefalográfica, pois não foi possível contactar o paciente.

6 DISCUSSÃO

Charles Poser, em 1994, já chamava a atenção para a necessidade de maior acurácia no diagnóstico da EM para fins de pesquisa clínica, enfatizando a necessidade do diagnóstico diferencial clínico e por exames complementares com outras doenças desmielinizantes idiopáticas em especial as encefalomielite agudas disseminadas e a neuromielite óptica. Afirmou que o correto diagnóstico de EM é o mais importante pilar de estudos epidemiológicos.

O estudo atual teve por objetivo relacionar crises epiléticas à esclerose múltipla e para isto analisou 160 fichas médicas de pacientes com EM atendidos e acompanhados longitudinalmente por especialista com experiência neste campo de conhecimento neurológico, exigência esta explicitada nos critérios diagnósticos de EM de 1983 e 2001. Além disto, foram revistos laudos de RM e LCR para afastar outras doenças que cursam com epilepsia e são freqüentes num país tropical como o Brasil. Trata-se da primeira série de casos não hospitalares de EM analisada no Rio de Janeiro, com pacientes dos grupos econômicos A e B. A baixa freqüência de afro brasileiros (9,5%) difere de estudos anteriores onde variou de 31,8% entre 88 casos atendidos no Hospital da Lagoa (ALVARENGA et al., 1995) a 33% na série do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ (MALFITANO et al, 2007). Outra diferença significativa foi quanto à freqüência de formas benignas, segundo a classificação de Weinshenker, que na série hospitalar do HUCCF/UFRJ foi 13,93% e na série em estudo, de 46,23%.

Clinicamente, o diagnóstico de EM requer ao menos dois surtos indicando comprometimento de diferentes topografias do SNC em diferentes épocas, isto é, disseminação no tempo e no espaço. O curso da doença é variável de indivíduo para indivíduo, porém a história natural das formas evolutivas em surto e remissão e

progressiva primária já estão definidas. A forma em surto e remissão é a de melhor prognóstico podendo, no entanto, evoluir para progressão secundária. Na série aqui analisada entre os pacientes com EM iniciada por surtos e remissões, 57% dos que tinham 10 ou mais anos de doença apresentavam a forma benigna. Esta característica da EM em pacientes brasileiros vem sendo apontada por estudos brasileiros (TILBERY, et al. 2000; ALVARENGA et. al., 2004). A forma progressiva primária ocorre de 10 a 20% dos casos, diferencia-se por afetar com maior similaridade mulheres e homens, pelo início mais tardio e por determinar maior incapacidade (VASCONCELOS, 2004). Confirmando estes dados a freqüência da forma progressiva primária foi de 16% e apenas um entre 27 pacientes apresentava incapacidade leve após 10 anos de doença. A freqüência de 2,9% de casos familiares foi semelhante à encontrada por Pereira (2006) entre 640 pacientes com EM matriculados no Hospital da Lagoa (Rio de Janeiro). Os sistemas funcionais mais atingidos na EM também já estão bem definidos, e são o motor e o sensitivo (ALVARENGA et al., 2002) sendo crises epiléticas manifestações muito raras, e de prevalência ainda não definida na população do Rio de Janeiro.

Cinco pacientes desta série apresentaram crises epiléticas. Em quatro casos (três mulheres e um homem) foi possível associar a crise epilética ao quadro clínico da EM. A doença evoluiu em surtos e remissões e com curso benigno nas pacientes do sexo feminino e de forma progressiva primária levando a grave incapacidade no paciente do sexo masculino. Ao contrário, na paciente do caso 4, as crises epiléticas foram relacionadas à esclerose hipocampal, iniciando-se os sintomas da EM 32 anos após o início das crises epiléticas.

A prevalência exata das crises epiléticas em pacientes com EM é questão de controvérsia quando se analisa os estudos de séries. Na população geral, a

epilepsia ocorre de 0,5 a 1%. Estudos sobre a relação entre epilepsia e EM têm sugerido um risco de três a seis vezes maior de crise epiléptica entre pacientes com EM que na população geral (OLAFSSON, et al., 1999; NICOLETTI, et al., 2003; LEBRUN, 2006).

Diferenças metodológicas tais como seleção de pacientes, diferenças de terminologia, critérios diagnósticos da EM, definição da epilepsia e falta da diferenciação entre crises evento-relacionados e crises na epilepsia podem ser responsáveis pela diferença nos índices de prevalência mostrados nos diversos estudos, que variaram entre 0,89 (NYQUIST, et al., 2001) a 17% (GANGULY, et al., 2006). Críticas são justificadas, quando critérios diagnósticos para seleção de pacientes com EM não são explicados e uniformizados.

No presente estudo, caso fossem considerados apenas dados clínicos, a prevalência de crise epiléptica e EM seria de 3,1%. No entanto a análise de estudos seriados de RM cerebral e de EEGs, possibilitou o estabelecimento de uma relação causal entre o diagnóstico de epilepsia mesial hipocampal e crises convulsivas de controle parcial em uma das pacientes (caso 4) caindo a prevalência para 2,5%. Este resultado foi semelhante aos encontrados nos estudos de Ghezzi et al. (1990) realizado na Itália, Olafsson et al. (1999) em Island e Nicoletti et al. (2003) na Sicília. Na série de Ghezzi et al. (1990) a prevalência foi estimada em 2,3% sendo excluídos deste índice pacientes com outras etiologias. Em 13 pacientes, a epilepsia iniciou antes da EM, em quatro, as duas doenças iniciaram na mesma época, e em 23 pacientes, a epilepsia sucedeu o início da EM. Todos os pacientes analisados preenchem critérios de EM definida e foram submetidos à investigação complementar com EEG e RM. Olafsson et al. (1999), analisaram prontuários médicos de 188 casos de EM clinicamente definida, e encontraram cinco pacientes

(2,1%) com crise epiléptica. Um dos pacientes apresentou crise parcial complexa 27 anos antes do diagnóstico da EM, à semelhança do caso 5. Na série de Nicoletti et al. (2003), dos 170 pacientes com EM, quatro desenvolveram epilepsia após o início dos sintomas e diagnóstico da EM.

Os mais discrepantes resultados foram encontrados por Nyquist et al. (2001 e 2002) e Ganguly et al. (2006). No primeiro, os autores revisaram prontuários médicos e excluíram casos em que não havia relato sobre idade de início da doença desmielinizante e da crise, excluíram casos que tiveram crise antes do diagnóstico da EM, assim como casos que pudessem ter outra possibilidade etiológica. Estimaram a prevalência em 0,69% e concluíram que doença desmielinizante não é um fator de risco significativo para crise. Ganguly et al. (2006), encontraram num estudo retrospectivo de uma série de 70 pacientes com EM clinicamente definida assistidos num período de 14 anos na Índia Oriental, que 12 pacientes apresentaram crise, com uma prevalência de 17%, maior que a de outros estudos também realizados neste país. Exames complementares fundamentais para complementação do diagnóstico de EM, como RM, não foram realizados em todos pacientes, o que pode justificar esta elevada prevalência, pois outras doenças inflamatórias do SNC podem ter sido incluídas na série geral.

Identificamos nas pacientes deste estudo com EM e crises epilépticas, vários aspectos descritos na literatura, relacionados aos dados clínicos, aos variados padrões de crises, à ocorrência das crises em diferentes fases evolutivas da enfermidade, aos achados eletroencefalográficos e de neuroimagem.

Em relação ao padrão das crises, observamos que na maioria dos casos a crise foi do tipo parcial com ou sem generalização secundária o que é de se esperar

considerando a relação com as lesões inflamatórias subcorticais e juxtacorticais como demonstrado nos exames de neuroimagem.

Na paciente do caso 1, a primeira crise epilética foi investigada apenas com TC de crânio sendo levantada a hipótese de neurocisticercose. Este diagnóstico inicial levanta algumas discussões: analisando os critérios diagnósticos de Del Brutto et al. (2001), poderia se fazer o diagnóstico provável de neurocisticercose, justificado pela presença de um critério maior, como a evidência de lesão altamente sugestiva da doença na TC de crânio e dois critérios menores, como manifestação clínica de crise convulsiva e ELISA positivo no LCR, aliado ao fato de ser a neurocisticercose uma doença bem freqüente em nosso país. Porém, após quatro anos deste primeiro sintoma, a paciente apresentou no puerpério manifestações sensitivas nos quatro membros e sinal de Lhermitte, sendo o diagnóstico de EM confirmado pela evolução clínica e radiológica. Poderia se pensar também na hipótese da neurocisticercose abrir caminho para outra doença como a EM, devido à ativação da cascata de eventos inflamatórios.

A atividade inflamatória recorrente durante os surtos da EM, pode ser fator precipitante para o aparecimento da epilepsia. Reações inflamatórias ocorrem no cérebro em várias doenças do SNC, incluindo doenças auto-imunes, neurodegenerativas e desordens epiléticas. Citocinas pró e antiinflamatórias e moléculas relacionadas têm sido descritas no SNC e plasma. Estudos experimentais em ratos mostraram que reações inflamatórias no cérebro podem aumentar a excitabilidade neuronal, diminuir a sobrevivência celular e aumentar a permeabilidade da BHE (VEZZANI & GRANATA, 2005).

Foi estabelecida relação crise/surto nos casos 1 e 3 confirmados pelos dados de neuroimagem que demonstraram lesões extensas cerebrais. Gambardella et al. (2003), relataram pela primeira vez que a EM pode se apresentar com epilepsia sem outras manifestações e que esta pode constituir a única manifestação por vários anos. Os autores descreveram cinco pacientes que apresentaram crise parcial, sendo o diagnóstico sugerido por meio da RM cerebral, que revelou lesão desmielinizante crônica envolvendo a região temporal. Estes achados sugerem que o diagnóstico de EM deve ser considerado em todos pacientes com epilepsia focal de início na idade adulta. Segundo Demirci et al. (2003), a possibilidade de EM deve ser lembrada na etiologia do estado de mal epiléptico tardio. A outra paciente do estudo com crise epiléptica relacionada ao surto apresentou a forma pseudotumoral com grande lesão inflamatória ocupando o lobo temporal (Figs. 32 e 33). Estudos de Bertol et al. (1997) demonstraram que na análise de RM seriadas as lesões novas aumentam de tamanho num período de quatro a seis semanas, e posteriormente se reduzem lentamente.

A epilepsia crônica presumivelmente não está relacionada a novos surtos da doença, mas ao efeito da placa cortical crônica. Neste estudo foi descrita uma única paciente (caso 2) com crises recorrentes onde a RM cerebral não demonstrou lesão em atividade, porém demonstrou grande número de lesões confluentes e atrofia cortical importante. RMs de crânio seriadas, incluindo exame realizado em aparelho de 3 Tesla demonstraram afinamento do hipocampo e lesões com sinal hiperintenso acometendo a substância branca dos lobos temporais (Fig. 22 e 23). Segundo Lebrun (2006), a crise pode iniciar durante a fase crônica, sem inflamação ativa, sendo geralmente associado com atrofia cerebral e elevado número de lesões, como encontrado nesta paciente.

Smith et al. (1998) demonstraram em estudo eletroclínico e neuropatológico, após tratamento cirúrgico de epilepsia intratável atribuída à EM, que uma placa desmielinizante crônica situada na região temporal na junção da substância branca e cinzenta pode ser, por si só, epileptogênica. A epileptogenicidade focal pode originar em áreas corticais ao redor das placas crônicas. Ainda não é bem explicado porque algumas novas lesões da EM se transformam em placas epileptogênicas crônicas e outras não. Pesquisas futuras são necessárias para resolver esta questão.

Uma questão levantada pela literatura é de que forma relacionar crises epiléticas ocorridas muitos anos antes dos primeiros sintomas da EM com esta enfermidade. Alguns autores consideram a possibilidade de haver uma associação coincidental. Outros, no entanto, relacionam o evento epilético à EM se apoiando em estudos de neuroimagem e anátomo-patológicos que demonstram lesões clinicamente silenciosas na EM. Em dois pacientes, este questionamento foi considerado. A paciente do caso 4 iniciou crises epiléticas durante adolescência, com controle parcial com medicação antiepilética, e só após 32 anos apresentou sinais e sintomas de EM. No paciente do caso 5 ocorreu crise epilética generalizada única aos 27 anos, tendo sido submetido à angiografia cerebral com resultado normal e iniciado tratamento com medicação antiepilética. Oito anos após iniciou lenta e progressiva disfunção motora em membros inferiores. Em ambos os pacientes o diagnóstico de EM foi estabelecido por critérios clínicos, radiológicos e laboratoriais. No entanto, a RM de crânio no caso 4 identificou esclerose mesial do hipocampo (fig. 41) possibilitando assim, a comprovação de dupla patologia.

A epilepsia do lobo temporal mesial (ELTM) associada com esclerose hipocampal, têm como características histopatológicas a perda neuronal e gliose. Os estudos em epilepsia de pacientes com ELT trazem evidências sobre a existência de

um estado inflamatório crônico mantido pela micróglia, astrócitos e neurônios no foco epiléptico.

A susceptibilidade do hipocampo, amígdala e lobo temporal nas doenças inflamatórias é bem demonstrada neste estudo, onde duas pacientes apresentaram lesão nos lobos temporais, sendo num caso (caso 2) ocorrendo após vários surtos da EM, e em outro caso (caso 3) como manifestação aguda da forma pseudotumoral da EM.

Abordando outro aspecto da dificuldade do diagnóstico de EM em paciente apenas com crise epiléptica, levanta-se a seguinte questão: pacientes que apresentem crise epiléptica sem concomitante investigação com RM cerebral podem ter lesões silenciosas da EM, só sendo possível estabelecer este diagnóstico após a evidência de outras manifestações clínicas, complementadas com estudos laboratoriais.

Assim como na série de Ghezzi (1990), não encontramos nenhuma correlação entre a frequência das crises epiléticas e a gravidade da EM analisada pelo índice de incapacidade. Mesmo naquela paciente (caso 2) com a forma surto-remissão que apresentou grande número de crises epiléticas e EDSS igual a três após 29 anos de doença, a EM evoluiu de forma benigna, segundo a definição de Weinshenker (1995). Outros autores utilizam diferentes critérios para definir a forma benigna: Perini et al. (2001) considera que a EM benigna é aquela que apresenta evolução em surto-remissão, EDSS menor ou igual a três, após 15 anos, associado a teste neuropsicológico normal, Lublin e Reingold (2005) definem a forma benigna naqueles pacientes que permanecem totalmente capacitados em todos os sistemas funcionais com tempo de doença maior ou igual a 15 anos.

Uma relevante, mas ainda não resolvida questão nas desordens epiléticas, é se a inflamação tem função na epileptogênese e na progressão da doença. Estudos experimentais evidenciam que a inflamação crônica em cérebro de ratos pode predispor a crises e morte celular, alterar a permeabilidade da barreira sangue-cérebro, afetar a plasticidade e neurogênese, função potencialmente epileptogênica da inflamação, que é certamente conhecida também em humanos (VEZZANI & GRANATA, 2005).

Estudos retrospectivos de séries cirúrgicas têm demonstrado alta incidência de fatores precipitantes iniciais, incluindo crise febril. Na paciente com diagnóstico prévio de esclerose hipocampal, foi relatada a existência de crise febril única. Segundo Wieser (2004), em apenas 6% dos pacientes com crise febril única, esclerose mesial temporal associado à esclerose hipocampal pode se desenvolver.

O tratamento com droga antiepilética após a primeira crise em pacientes com EM é justificado. Sokic et al. (2001) iniciaram o tratamento após a primeira crise em todos os pacientes com EM. Nos pacientes deste estudo foi iniciado uso de droga antiepilética após a primeira crise, o que está de acordo com a definição atual de epilepsia segundo a ILAE (“desordem cerebral caracterizada por uma predisposição duradoura para gerar crises epiléticas”). Na EM, a presença de uma única crise já é o bastante para que o diagnóstico de epilepsia seja feito.

Nenhum dos pacientes estava em uso de medicação que pudesse levar à diminuição do limiar convulsivo, como por exemplo, Baclofen, Interferon beta, Metilprednisolona, Azatioprina.

É bem conhecido que lesões na EM ocorrem predominantemente na substância branca profunda e periventricular, mas elas também são detectadas na região subcortical e dentro do córtex. Brownell e Hughes (1962) encontraram no

exame histopatológico de 22 pacientes com EM um total de 1594 placas, das quais 80 (5%) foram no córtex e 265 (17%) estavam na junção do córtex e substância branca. Foi demonstrado que o acúmulo de lesões cortico-subcortical foi maior em casos de EM com epilepsia que naqueles sem epilepsia.

Os aspectos neuroradiológicos dos pacientes desta série foram bastante variáveis durante a evolução da doença. Todos, exceto um (caso 5), apresentaram lesão medular e cerebral, preenchendo critérios de neuroimagem para EM sugeridos por Barkhoff et al. (1997) e Tintoré et al. (2000).

Este estudo demonstra um aumento no risco para desenvolver epilepsia entre pacientes com EM comparado com o esperado na população geral. Cinco entre 160 pacientes apresentaram crises epiléticas em alguma fase da doença, porém somente em quatro pode-se inferir estar a crise relacionada à EM, com uma prevalência de 2,5%. Além disto, este estudo evidencia que outras etiologias podem explicar a presença de crise epilética em pacientes com EM, como exemplificado num dos casos desta série.

7 CONCLUSÕES

1. A prevalência de crises epiléticas numa coorte de pacientes com esclerose múltipla do Rio de Janeiro foi de 2,5%.
2. Estudos anteriores indicaram índices de prevalência discrepantes, variando entre 0,89 a 17,1% na dependência dos critérios utilizados e do tipo de estudo.
3. O perfil clínico e evolutivo da EM não diferiu quanto à idade de início, sexo, e forma clínica de outras séries do Rio de Janeiro, porém houve diferença significativa quanto a etnia e a frequência de formas benignas podendo estas diferenças serem explicadas por tratar-se de série não hospitalar.
4. As características clínicas, eletroencefalográficas e de neuroimagem dos pacientes com esclerose múltipla que apresentaram crise epilética estão de acordo com as descritas na literatura.
5. Foram encontradas alterações eletrográficas localizadas nos lobos temporais correlacionadas com as alterações estruturais descritas na Ressonância Magnética cerebral.
6. Houve grande frequência de forma familiar (40%) da esclerose múltipla nesta série de pacientes.

8 REFERÊNCIAS

ALVARENGA, M. P.; SIQUEIRA, H. H.; NEGREIROS, M. A.; PAPAIS-ALVARENGA, R. M. **Forma benigna da esclerose múltipla**. Cadernos Brasileiros de Medicina, v. XVII, 2004.

BARKOFF, F.; FILIPPI, M.; MILLER, D. H.. **Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis**. Brain, v. 12, p. 2059-2069, 1997.

BERTOL, V; GROS, M. B.; ARA, J. R.; USÓN, M.; PÉREZ, M. I.; OLIVEROS, A. **Esclerosis múltiple como causa de crisis parciales complejas**. Rev Neurol, v. 25(137), p. 78 - 79, 1997, Nota Clínica.

BROWNELL, B.; HUGHES, J. T. **The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis**. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 25, p. 315-320, 1962.

CHABOLLA, D. R.; MOORE, J. L.; WESTMORELAND, B. F. **Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis**. Electroencephalography and clinical neurophysiology, v. 98, p. 5 – 8, 1996.

DEL BRUTTO, O. H.; RAJSHEKHAR, V.; WHITE, A. C. **Proposed diagnostic criteria for neurocysticercosis**. Neurology, v. 57, p. 177-183, 2001.

DEMIRCI, S.; EREN, N. **Late onset status epilepticus as a sign of multiple sclerosis**. Turk J Med Sci, v. 33, p. 409-411, 2003.

ENGEL, J.. **Report of the ILAE classification core group**. Epilepsia, v. 47, n.9, p. 1558-1568, 2006.

ENGELSEN, B. A.; GRONNING, M. **Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated?** Seizure, v. 6, p. 377-382, 1997.

FISHER, R. S.; EMDE BOAS, W.; BLUME, W.; ELGER, C.; GENTON, P.; LEE, P.; ENGEL, J. **Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)**. Epilepsia, v. 46, n.4, p. 470-472, 2005.

GAMBARDELLA, A.; VALENTINO, P.; LABATE, A; SIBILIA, G.; RUSCICA, F.; COLOSIMO, E.; NISTICO, R.; MESSINA, D.; ZAPPIA, M.; QUATTRONE, A. **Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis**. *Can. J. Neurol. Sci*, v. 30, 2003.

GANGULY, G.; BARMA, P.; DAS, S. K.; ROY, T. **Seizures in multiple sclerosis in Eastern India**. *Neurology Asia*, v. 11, p. 123-127, 2006.

GHEZZI, A.; MONTANINI, R.; BASSO, P. F.; ZAFFARONI, M.; MASSIMO, E.; CAZZULLO, C. L. **Epilepsy in multiple sclerosis**. *Eur Neurol*, v. 30, p. 218-223, 1990.

GOODIN D. S.; HAUSER, S. L. **MULTIPLE SCLEROSIS**. In: *Rakel: Conn's Current Therapy*. 53rd ed. [S.I.]: W.B. Saunders Company, 2001.

GUTURBAY, L. G. ; GILA, L. ; MORALES, G. ; CULLERÉ, J. G. ; AYUSO, M. T. ; MANUBENS, J. M. **Esclerosis múltiple y crisis epilépticas**. *Rev Neurol*, v. 30, n.9, p. 827-832, 2000.

KIDD, D; BARKHOF, R.; McCONNELL, R.; ALGRA, P.R.; ALLEN, I. V.; REVESZ, T. **Cortical lesions in multiple sclerosis**. *Brain*, v. 122, p. 17-26, 1999.

KINNUNEN, E.; WIKSTRÖM, J. **Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis**. *Epilepsia*, v. 27, n.6, p. 729-733, 1986.

KURTZKE, J. F. **Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS)**. *Neurology*, v. 33, p. 1444-52, 1983.

LEBRUN, C. **Epilepsy and multiple sclerosis**. *Epileptic Disord*, v. 8, n.51, p. 555-558, 2006.

LUBLIN, F. **Clinical features and diagnosis of Multiple Sclerosis**. *Neurol. Clin*, v. 23, p. 1-15, 2005.

MALFETANO, F. R; ALVES-LEON, S. V.; PIMENTEL, M. L. V.; ESTRADA, C. L. D.; COELHO, V. S. R.; LIEM, A. M.; ALVES-LEON, S.V. **Multiple sclerosis outcome and morbi-mortality of a Brazilian cohort**. *Multiple Sclerosis*, v. 13, n.2, 2007. S105

MAINGUENEAU, F.; HONNORAT, J.; ISNARD, J.; TOMMASI-DAVENAS, C.; DEREX, L.; NIGHOGHOSSIAN, N.; TROUILLAS, P. **Sclérose en plaques et état de mal épileptique partiel non convulsif**. *Neurophysiol Clin*, v. 29, p. 463-472, 1999.

McDONALD, W. I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; HANGTUNG, H.; LUBLIN, F.; McFARLAND, H.; PATY, D.; POLMAN, C.; REINGOLD, S.; SANDBERG-WOLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S. **Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis**. *Ann Neurol.*, v. 50, p. 121-127, 2001.

MOREAU, Th.; SOCHURKOVA, D.; LEMESLE, M.; MADINIER, G.; BILLIAR, Th.; GIROUD, M.; DUMAS, R. **Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations**. *Epilepsia*, v. 39, n.8, p. 893-896, 1998.

MURILLO, M. J.; ALADRO, Y; MOMPEÓ, J. A.; RAMÍREZ, J. A.; RODRIGUEZ, F.; CALLICÓ, A.; NAVARRO, B.; CUBERO, A. **Crisis convulsiva y esclerosis múltiple: correlación anatomoclínica**. *Rev Neurol*, v. 29, n.6, p. 508-510, 1999.

NICOLETTI, A.; SOFIA, V.; BIONDI, R.; LO FERMO, S.; REGGIO, E.; PATTI, F.; REGGIO, A. **Epilepsy and multiple sclerosis in Scily: a population-based study**. *Epilepsia*, v. 44, n.11, p. 1445-1448, 2003.

NIEDERMEYER, E. **Epileptic seizures disorders**. In Niedermeyer E., Lopez, S. F. *Basic principles, clinical applications, and related fields*, p. 461-564, 2004.

NYQUIST, P. A.; CASCINO, G. D.; RODRIGUEZ, M. **Seizures in patients with multiple sclerosis seen at Mayo Clinic, Rochester, Minn, 1990-1998**. *Mayo Clin Proc.*, v. 76, p. 983-986, 2001.

NYQUIST, P. A.; CASCINO, G. D.; McCLELLAND, R. L.; ANNEGERS, J. F.; RODRIGUEZ, M. **Incidence of seizures in patients with multiple sclerosis: a population-based study**. *Mayo Clin Proc.*, v. 77, p. 910-912, 2002.

OLAFSSON, E; BENEDIKZ, J.; HAUSER, W. A. **Risk of epilepsy in patients with multiple sclerosis: a population-based study in Iceland**. *Epilepsia*, v. 40, n.6, p. 745-747, 1999.

PAPAI-ALVARENGA, R. M.; SANTOS, C. M. M.; ABREU, J. S.; SIQUEIRA, H.; CAMARGO, S. M. M. G.; ALMEIDA, A. M. V.; OLIVEIRA, S.; KLAJNBERG, M.

Esclerose múltipla: perfil clínico e evolutivo no município do Rio de Janeiro. Análise das manifestações neurológicas prevalentes em 291 surtos de 88 pacientes. Rev Bras Neurol, v. 31, p. 75-87, 1995.

PAPAI-ALVARENGA, R. M.; SANTOS, C. M. M.; COLIN, D. D.; PEIXOTO, E. C.; CAMARGO, S. M. G. G. **Esclerose múltipla: influência do sexo e da etnia no perfil clínico de 88 pacientes no município do Rio de Janeiro.** Rev Bras Neurol, v. 31, p. 89-98, 1995.

PAPAI –ALVARENGA, R. M., ALVES-LEON, S. V., MIRANDA-SANTOS, C. M. et al. **South Atlantic Project: a Brazilian multiple sclerosis Trial.** Em ARRIAGADA, C. R.; NOGALES-GAETE, J., editors. Esclerosis multiple: una Mirada ibero-panamericana. Santiago-Chile: Arrynog-ediciones, p. 129-154, 2002.

PEDLEY, T. A.. **Metabolic, infectious, and hereditary encephalopathies.** In PEDLEY, T. A.; EBERSOLE, J. S. Current practice of clinical electroencephalography, p. 348-375, 2003.

PERINI P.; TAGLIAFERRI C.; BELLONI M.; BIASI, G.; GALLO, P. **The HLA-DR13 haplotype is associated with benign Multiple Sclerosis in northeast Italy.** Neurology, v. 57, p.158-159, 2001.

POLMAN, C. H.; REINGOLD, S. C.; EDAN, G. **Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”.** Ann neurol., v.58, n.5, p. 840-806, 2005.

POSER, C. M. et al. **New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols.** *Ann Neurol*, v. 13, n. 3, p. 227-231, 1983.

POSER, C. M. **The epidemiology of multiple sclerosis: A general overview.** Ann Neurol., v. 36, p. 180-193, 1994.

POSER, C. M.; BRINAR, V. V.. **Epilepsy and multiple sclerosis.** Epilepsy & Behavior, v. 4, p. 6-12, 2003.

SCHUMACHER, G.; BEEBE, G.; KIBLER, R; KURLAND, L.; KURTZKE, J. F.; McDOWELL, F.; NAGER, B.; SIBLEY, W. A.; TOURTELLOTTE, W.; WILLMAN, T. L. **Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis.** Ann NY Acad Sci, v.122, p. 552-568, 1965.

PAPAI ALVARENGA, R. M., ALVES LEON, S., TILBERY, C. P.; POSER, C. M; MIRANDA, C. M. S. **Siapem - Brazilian software database for multiple sclerosis research in tropical countries**. African Journal of neurological sciences, v.2, 2003.

PEREIRA, F. F. C. C. **Aspectos demográficos, clínicos e evolutivos da forma familiar de esclerose múltipla em pacientes brasileiros atendidos no hospital da lagoa/ centro de referência de doenças desmielinizantes**. 2006. Dissertação (Mestrado em Neurociências), Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro.

SOKIC, D. V.; STOJSAVLJEVIC, N.; DRULOVIC, J.; DUJMOVIC, I.; MESAROS, S.; ERCEGOVAC, M.; PERIC, V.; DRAGUTINOVIC, G.; LEVIC, Z. **Seizures in multiple sclerosis**. Epilepsia, v. 42, n.1, p. 72-79, 2001.

SRIDHARAN, R. **Epidemiology of epilepsy**. Current Science, v. 82, p.664-670, 2002.

STRIANO, P; STRIANO G.; CARRIERI, P. B. **Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case**. Multiple Sclerosis, v. 9, p. 199-203, 2003.

STRIANO, P.; OREFICE, G.; MORRA, V. B.; BOCCELLA, P.; SARAPPA, C.; LANZILLO, R.; VACCA, G.; STRIANO, S. **Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations**. Neurol Sci, v. 24, p. 322-328, 2003.

THOMPSON, A. J.; KERMODE, A. G.; MOSELEY, I. F.; MACMANUS, D. G.; McDONALD, W. I. **Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations**. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 56, p. 1317-1320, 1993.

TINTORÈ, M.; ROVIRA, A.; MARTINEZ, M. J. **Isolated demyelinating syndrome: comparison of different MRI criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis**. Am J Neuroradiol, v. 1, p. 702-706, 2000.

TILBERY, C. P.; MENDES, M. F.; MOREIRA, E. F. **Esclerose múltipla: estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos**. Arq Neuropsiquiatr, v. 58, p. 460-466, 2000.

VASCONCELOS, C. C. F.. **Esclerose múltipla forma inicialmente progressiva: estudo clínico e evolutivo de 26 casos da cidade do Rio de Janeiro**. 2004. 100 f. Dissertação (Mestrado em Neurologia), Universidade Federal Fluminense.

VEZZANI, A.; MONETA, D.; RICHICHI, C.; ALIPRANDI, M.; BURROWS, S. J.; RAVIZZA, T.; PEREGO, C.; DE SIMONI, G. **Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis.** *Epilepsia*, v. 43, p. 30-35, 2002.

VEZZANI, A; TIZIANA, G. **Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence.** *Epilepsia*, v. 46, p. 1724-1743, 2005.

WAXMAN, S. **Multiple Sclerosis as a neuronal disease.** *Arch Neurol*, v. 37, p. 22-23, 2000.

WEINSHENKER, B. **The natural history of multiple sclerosis.** *Neurol Clin*, v. 13, p. 119-146, 1996.

WESTMORELAND, B. F.; KLASS, D. W.; SHARBROUGH, F. H.. **Chronic periodic lateralized epileptiform discharges.** *Arch. Neurol.*, v. 43, p. 494-496, 1986.

WIESER, H-G. **Mesial Temporal Lobe Epilepsy with hippocampal sclerosis. ILAE Commission Report.** *Epilepsia*, v. 45, p. 695-714, 2004.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO/UNIRIO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO GAFRÉ E GUINLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
RESOLUÇÃO 196/96 DO MS

Prezado (a) Senhor (a)-----

O Curso de Mestrado em Neurologia tem como objetivo a formação em Docência e Pesquisa de neurologistas, médicos ou profissionais da área de saúde já vinculados a Universidades ou que demonstrem aptidão para a carreira docente e desejem desenvolver projetos de pesquisas em Neurociências.

Um dos projetos de pesquisa deste Curso diz respeito ao estudo da associação da Esclerose Múltipla e Epilepsia. Neste sentido, serão identificados dentre os pacientes com diagnóstico de Esclerose Múltipla, aqueles que tenham apresentado crise epiléptica em alguma fase da evolução de sua doença. Estes pacientes serão submetidos à entrevista e análise dos exames complementares. Este projeto tem o objetivo de verificar se existe associação entre as duas patologias e determinar a prevalência desta associação no Brasil.

Esclareço que durante o trabalho, não haverá riscos, desconfortos, gastos, nem remuneração para o (a) Sr (a), que possui a liberdade, a qualquer momento, de retirar o seu consentimento e deixar de participar do trabalho. Os dados levantados e utilizados não serão identificados, a fim de garantir a sua privacidade. Entretanto, há necessidade da sua autorização para publicação de fotografias, para melhor demonstração do trabalho em eventos científicos, como Jornada Científica e Congressos médicos.

A Coordenação do Mestrado estará sempre à disposição para qualquer esclarecimento acerca dos assuntos relacionados ao trabalho, no momento que desejar através do telefone (21) 2264-2123 (Profª Regina Maria Papais Alvarenga/Coordenadora) e (22) 9988-8006 (Cynthia Dumas Viveiros/Mestranda).

Para que se firme a sua compreensão em relação a este convite e seu interesse em contribuir para realização deste trabalho, em concordância com a Resolução 196/96-MS que regulamenta a realização de pesquisas envolvendo seres humanos a sua assinatura é fundamental neste consentimento informado.

Desde já, agradeço a sua atenção,

(responsável pela pesquisa)

Eu, -----,
após a leitura deste consentimento, confirmo meu interesse em participar desta
pesquisa, na qualidade de participante do Grupo de pacientes com Esclerose
Múltipla.

Rio de Janeiro, de de 200 .

(assinatura do participante)



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

MEMO CEP / Nº 104 / 2007

Rio de Janeiro, 08 de novembro de 2007

À

Ilm^a. Sr^a Cynthia Dumas Viveiros
Pesquisador Responsável
Mestrado em Neurologia

Conforme decisão do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, em reunião realizada em 08 de novembro de 2007, o projeto “*Associação da esclerose múltipla e epilepsia*”, de número 44/2007 - CEP/HUGG, foi analisado após o cumprimento da pendência e **APROVADO**, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96.

Informamos que, de acordo com a Resolução CNS nº 196/96, cabe ao pesquisador apresentar ao CEP/HUGG os **relatórios parciais (semestrais) e final** do projeto aprovado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Pedro Eder Portari Filho
Coordenador do CEP/HUGG