

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

**PREVALÊNCIA DE SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL EM
PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE**
Análise de uma coorte do Rio de Janeiro

MARCOS PAPAIS ALVARENGA

Profa. Dra. Soniza Vieira Alves Leon

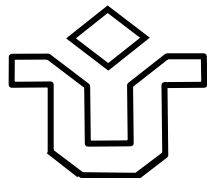
Orientadora

Profa. Dra. Regina Maria Papais Alvarenga

Orientadora

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007



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

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

2007

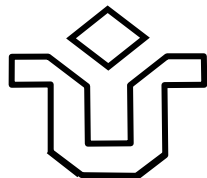
616.8 Alvarenga, Marcos Papais
A473p Prevalência de síndrome de tronco cerebral em pacientes com neuromielite óptica
recorrente. Análise de uma coorte do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2007.

ix, 90f.

Orientadoras: Prof^a. Dr^a. Soniza Vieira Alves Leon e
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. Neuromielite óptica. 2. Tronco cerebral. I. Universidade Federal do Estado do
Rio de Janeiro. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Mestrado em Neurologia. II.
Leon, Soniza Vieira Alves Leon. III. Alvarenga, Regina Maria Papais. IV. 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 SINDROME DE TRONCO CEREBRAL EM
PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE**
Análise de uma coorte do Rio de Janeiro

Por

MARCOS PAPAIS ALVARENGA

Dissertação de Mestrado

BANCA EXAMINADORA

Professora Dra. Soniza Vieira Alves Leon

Professor Dr. José Maurício Godoy

Professor Dr. Carlos Alberto Basílio de Oliveira

Conceito:.....

Rio de Janeiro, RJ – Brasil

2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Helcio e Regina,
meus maiores mestres,
pelo incentivo, apoio e amor eterno;
e sem os quais nada teria sido possível.

À minha querida irmã Marina,
companheira de todos os momentos
e que em breve estará ao meu lado nesta
apaixonante especialidade: a Neurologia.

Ao meu irmão Helcio,
meu verdadeiro e leal amigo
agradeço por sempre estar ao meu lado.

Às minhas orientadoras
Professora Soniza Vieira Alves Leon e
Professora Regina Maria Papais Alvarenga
exemplos de sabedoria, competência e dedicação ao ensino.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar deixo gravado meu imenso orgulho e honra de ser filho de **Helcio Alvarenga** e **Regina Maria Papais Alvarenga**, inigualáveis na arte de ensinar, médicos competentes e seres humanos maravilhosos, com os quais tenho o prazer de aprender a cada dia um pouco mais sobre esta misteriosa e intrigante especialidade, a Neurologia.

À **Dra. Soniza Vieira Alves Leon**, professora que fez parte de minha formação neurológica, que apesar de todas as dificuldades aceitou me orientar com toda paciência e dedicação.

A todos os docentes do mestrado, principalmente aos professores **Drs. Luiz Cláudio Santos Thuler** e **Lucia Marques Alves Vianna** pelo aprendizado durante o curso.

Aos meus amigos do coração **Dra. Claudia Vasconcelos** e **Dr. Gutemberg Augusto** que me apoiaram, me acalmaram nos momentos de estresse e nunca duvidaram do meu sucesso neste trabalho.

À minha querida namorada **Luciana** que entrou na minha vida de uma forma inesperada, enchendo meu mundo de alegria.

A toda equipe do Hospital da Lagoa do ambulatório de Esclerose Múltipla que contribuiu, cada um em seu modo, para a seleção dos pacientes.

Aos companheiros de turma do mestrado, principalmente **Dra. Nazaré** e **Dr. Adriano**, que fizeram meus dias mais alegres neste período.

Ao **Luiz Eduardo**, secretário do mestrado, pela disponibilidade, iniciativa e principalmente amizade.

À **Heleine** por sua ajuda incansável na organização das bibliografias.

“Quand on ne sait pas ce que l'on cherche,
on ne voit pas ce que l'on trouve.”

Claude Bernard.

RESUMO
PREVALÊNCIA DE SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL
EM PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE

Análise de uma coorte do Rio de Janeiro

INTRODUÇÃO: A neuromielite óptica é atualmente definida por dois eventos índices, neurite óptica e mielite transversa aguda de instalação simultânea, separados por dias, meses ou anos, de curso evolutivo monofásico ou recorrente. Os novos critérios de diagnóstico (2006) permitem manifestações neurológicas fora do nervo óptico e da medula espinhal. Poucos dados foram publicados sobre síndrome de tronco cerebral nesta doença.

OBJETIVOS: Analisar a prevalência do envolvimento clínico e radiológico do tronco cerebral na neuromielite óptica recorrente.

METODOLOGIA: Casos de neuromielite óptica foram selecionados entre 640 pacientes com doença desmielinizante inflamatória idiopática atendidos entre 1990 e 2006. Foram incluídas formas recorrentes e analisados dados demográficos, clínicos, radiológicos e laboratoriais. Os critérios de diagnóstico da Clínica Mayo (1999, 2006) foram aplicados analisando-se a concordância. Sinais e sintomas de tronco foram descritos e correlacionados com a ressonância magnética.

RESULTADOS: 95 pacientes foram selecionados, 89,5% mulheres e 56,9% afro brasileiros. Envolvimento do tronco cerebral ocorreu em 18, caracterizados por vertigem (7), síndrome trigeminal (6), oftalmoplegia (6), síndrome bulbar (4), hipoacusia (2), paralisia facial (2), vômitos (5), soluços (3), hemi-hipoestesia dimidiada (3), triplegia (1) e ataxia (1); Houve comprovação por ressonância magnética em 11: extensão da lesão cervical ao tronco em 7/11 e lesões isoladas em 8/11. Em 634 eventos, 36 foram de tronco cerebral. O grupo com síndrome de tronco cerebral foi quase similar ao grupo com doença restrita ao nervo óptico e a medula. Em 58 pacientes (61%) ambos os critérios da Clínica Mayo (1999 e 2006) foram preenchidos.

CONCLUSÃO: Síndrome de tronco cerebral ocorreu em 18,95% dos pacientes com neuromielite óptica. A ressonância magnética de crânio demonstrou lesão de tronco cerebral na maioria destes casos.

Palavras chaves: neuromielite óptica, síndrome de tronco cerebral, ressonância magnética, epidemiologia.

ABSTRACT

BRAINSTEM SYNDROME PREVALENCE IN RECURRENT NEUROMYELITIS OPTICA PATIENTS

Analysis of a cohort of Rio de Janeiro

INTRODUCTION: Neuromyelitis optica is characterized by optic neuritis and transverse myelitis separated by days, months or years with monophasic or recurrent clinical course. New diagnostic criteria (2006) allow clinical findings out of optic nerve and spinal cord. Very few data were published about the association of brainstem syndrome in this condition.

OBJECTIVES: To analyze clinical and radiological involvement of the brainstem in a cohort of recurrent neuromyelitis optica.

METHODS: From 640 medical records of patients with primary demyelinating disease assisted in Hospital da Lagoa from 1985 to 2006, cases with NMO with recurrent course were selected. Demographics, clinical and radiological data were reviewed. Brainstem signs and symptoms were analyzed. The diagnostic criteria proposed by Mayo Clinic (1999,2006) were applied. Patients with NMOR restricted to optic nerve and the spinal cord were compared to patients with NMOR with brainstem syndrome.

RESULTS: 95 patients were included in the study 89,5% women and 56,9% Afro Brazilians. Brainstem involvement occurred in 18 patients and were characterized by vertigo (7), trigeminal syndrome (6), ophthalmoplegia (6) bulbar syndrome (4), hypoacusia (2), facial palsy (2), vomiting (5), hiccups (3), hemi hypoesthesia (3), pyramidal syndrome (1) and ataxia (1). Patients with brainstem syndrome were almost similar to those with the disease restricted to the optic nerve and spinal. In a median time of ten years 634 acute events occurred, 36 were brainstem syndrome. Fifty eight patients (61%) full filled both Mayo Clinic criteria (1999, 2006).

CONCLUSION: Brainstem syndrome occurred in 18,95 % in the cohort. Cranial magnetic resonance showed brainstem lesions in the majority of these cases.

Key words: neuromyelitis optica, brainstem syndrome, magnetic resonance, epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – FIGURAS

| | | |
|-------|---|----|
| 3.1 | Classificação das doenças desmielinizantes idiopáticas inflamatórias do SNC. | 5 |
| 5.1 | Paciente #3 – documentação por RM de NO, MTA e STC. | 44 |
| 5.2.1 | Paciente #4 – Documentação por RM de mielite cervical e NO. | 45 |
| 5.2.2 | Paciente #4 – Documentação por RM de STC. | 46 |
| 5.3 | Paciente #5 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo. | 47 |
| 5.4.1 | Paciente #6 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo. | 48 |
| 5.4.2 | Paciente #6 – Documentação por RM da NO, de lesões no tronco cerebral e de atrofia na medula cervical. | 49 |
| 5.5 | Paciente #8 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e na medula cervical. | 50 |
| 5.6 | Paciente #14 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e na medula cervical. | 51 |
| 5.7.1 | Paciente #15 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo (fase inicial da doença). | 52 |
| 5.7.2 | Paciente #15 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e de atrofia na medula cervical. | 53 |
| 5.8 | Freqüência de critérios absolutos e de suporte (1999) na coorte. | 60 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – QUADROS

| | | |
|------------|---|----|
| Quadro 3.1 | Dados de ressonância magnética nos critérios de diagnóstico das doenças desmielinizantes idiopáticas inflamatórias. | 7 |
| Quadro 3.2 | Definições de neuromielite óptica (1970-1995). | 20 |
| Quadro 3.3 | Critérios de diagnóstico de NMO (Wingerchuk et al., 1999). | 28 |
| Quadro 3.4 | Critérios de NMO definida (WINGERCHUK et al., 2006). | 30 |
| Quadro 5.1 | NMOR com síndrome de tronco cerebral como evento inicial (n=7). | 39 |
| Quadro 5.2 | NMOR com síndrome de tronco cerebral após um evento índice (n=3). | 41 |
| Quadro 5.3 | NMOR com síndrome de tronco cerebral após os eventos índices (n=8). | 42 |

LISTA DE ILUSTRAÇÕES – TABELAS

| | | |
|------------|--|----|
| Tabela 3.1 | Tese de Gault – NMO: casos típicos, sem autópsia. | 16 |
| Tabela 3.2 | Tese de Gault – NMO: casos menos típicos, sem autópsia. | 17 |
| Tabela 3.3 | Tese de Gault – NMO: casos com autópsia. | 18 |
| Tabela 3.4 | Estudos de séries de pacientes com NMO recorrente (1996 - 2004). | 21 |
| Tabela 3.5 | Estudos de séries de NMO recorrente que utilizaram os critérios de Wingerchuk et al. (1999) – (2001/2006). | 29 |
| Tabela 3.6 | Manifestações de tronco cerebral na série de Wingerchuk et al., 2006. | 30 |
| Tabela 5.1 | Análise demográfica da NMO recorrente (n=95). | 36 |
| Tabela 5.2 | Análise clínica da NMO recorrente (n=95). | 37 |
| Tabela 5.3 | Análise demográfica da NMOR associada à STC (n=18). | 54 |
| Tabela 5.4 | Análise clínica da NMOR associada à STC (n=18). | 55 |
| Tabela 5.5 | Tipo e frequência dos sinais e sintomas de tronco cerebral. | 57 |
| Tabela 5.6 | Correlação clínico-laboratorial na NMOR com STC. | 58 |
| Tabela 5.7 | Comparação de dados demográficos e clínicos nos grupos NMOR. | 59 |
| Tabela 5.8 | Comparação da frequência de critérios absolutos e de suporte (1999) nos grupos NMOR. | 60 |
| Tabela 5.9 | Comparação da frequência de critérios absolutos e de suporte (2006) nos grupos NMOR. | 61 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--|--|
| ADEM – acute disseminated encephalomyelitis | MSE – membro superior esquerdo |
| AQP4 – aquaporina 4 | MT – mielite transversa |
| AV – acuidade visual | MTA – mielite transversa aguda |
| DDII – doença desmielinizante inflamatória idiopática | MTAc – mielite transversa aguda cervical |
| DN – data de nascimento | MTAt – mielite transversa aguda torácica |
| EAE – encefalite alérgica experimental | ND – não disponível |
| EDSS – expanded disability status score | NOB – neurite óptica bilateral |
| Ei – evento índice | NOD – neurite óptica direita |
| EM – esclerose múltipla | NOE – neurite óptica esquerda |
| EM-OM – esclerose múltipla asiática – forma óptico medular | NMO – neuromielite óptica |
| EM-RR – esclerose múltipla remitente recorrente | NMOR – neuromielite óptica |
| EM-PP – esclerose múltipla primária progressiva | NO – neurite óptica |
| FS – functional system | NR – não realizado (a) |
| GFAP – proteína glial fibrilar ácida | OE – olho esquerdo |
| IDESG – Italian Devic's study group | OD – olho direito |
| IgA – imunoglobulina A | OSE – optic spinal encephalitis |
| IGE – imunoglobulina humana endovenosa | PLP – proteolipid protein |
| IgG – Imunoglobulina G | RM – ressonância magnética |
| IgH – imunoglobulina H | RMC – ressonância magnética de crânio |
| IgM – Imunoglobulina M | RMmc – ressonância magnética medula cervical |
| INF- γ – interferon gama | SNC – sistema nervoso central |
| IRA – insuficiência respiratória aguda | STC – síndrome de tronco cerebral |
| HLA – human leucocyte antigen | TC – tronco cerebral |
| HUGG – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle | VMI – ventilação mecânica invasiva |
| LCR – líquido céfalo raquidiano | TD – tempo de doença |
| MBP – myelin basic protein | Δt – intervalo de tempo |
| ME – medula espinhal | |
| MMII – membros inferiores | |
| MMSS – membros superiores | |
| MOG – myelin oligodendrocyte glycoprotein | |
| MPN-EV – metilprednisolona endovenosa | |
| MSD – membro superior direito | |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | OBJETIVOS | 4 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 5 |
| 3.1 | A NEUROMIELITE ÓPTICA NO CONTEXTO DAS DOENÇAS DESMIELINIZANTES INFLAMATÓRIAS IDIOPÁTICAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL..... | 5 |
| 3.2 | FISIOPATOGENIA..... | 8 |
| 3.3 | EVOLUÇÃO DOS CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA NEUROMIELITE ÓPTICA..... | 13 |
| 3.3.1 | Descrição da série histórica | 13 |
| 3.3.2 | Neuromielite óptica: uma doença de evolução monofásica | 19 |
| 3.3.3 | Neuromielite óptica: uma doença de evolução recorrente | 21 |
| 3.3.4 | Critérios de diagnóstico da Clínica Mayo (1999 e 2006) | 28 |
| 4 | METODOLOGIA | 32 |
| 5 | RESULTADOS | 36 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS DA NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE (N=95) | 36 |
| 5.2 | DESCRIÇÃO DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL..... | 38 |
| 5.3 | CARACTERÍSTICAS DA NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE COM SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL (N=18)..... | 54 |
| 5.4 | ENVOLVIMENTO DO TRONCO CEREBRAL NA NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE..... | 56 |
| 5.5 | COMPARAÇÃO DOS GRUPOS NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE RESTRITA E NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE COM SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL..... | 59 |
| 5.6 | APLICAÇÃO DOS CRITÉRIOS DE NEUROMIELITE ÓPTICA (WINGERCHUK et al. 1999, 2006)..... | 60 |
| 6 | DISCUSSÃO | 62 |
| 7 | CONCLUSÕES | 68 |
| 8 | REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 69 |
| 9 | ANEXO | 76 |

1 – INTRODUÇÃO

Neuromielite óptica (NMO) é uma doença inflamatória, desmielinizante, imunomediada e necrotizante do sistema nervoso central (SNC), clinicamente caracterizada por envolvimento do nervo óptico e da medula espinhal (ME) (MISU, 2007).

Desde sua descrição no final do século XIX na França (DEVIC, 1894) existe uma controvérsia sobre a classificação da NMO: trata-se de uma forma variante da esclerose múltipla (EM), doença “*disseminada no tempo e no espaço*”, ou uma doença diferente caracterizada por episódios de neurite óptica (NO) e mielite transversa aguda (MTA).

Dados epidemiológicos indicam grandes diferenças entre a NMO e a EM quanto à prevalência de acordo com a região geográfica e a etnia. A NMO é rara em caucasianos, sendo estimada em 1% sua freqüência entre as demais doenças desmielinizantes primárias nos USA (CREE, GOODIN e HAUSER, 2002), onde a EM tem alta prevalência de 129 casos/100.000 habitantes (POSER, 1994). No entanto, no Japão é freqüente o envolvimento seletivo do nervo óptico e da ME, recebendo a denominação de forma óptico medular da EM asiática (EM-OM). A EM-OM ocorre em 25% dos casos de EM neste país (KIRA et al., 1999), onde a prevalência desta enfermidade é de 1.9 - 2.5 casos/100.000 habitantes (POSER, 1994).

Kira (2003) ao analisar a EM no Japão afirmou que, NMO e EM-OM são condições desmielinizantes similares, e diferem apenas quanto à ocorrência de sintomas fora do nervo óptico e da ME. Somente nos critérios de EM-OM é admitida a possibilidade de ocorrência de leves sintomas de tronco cerebral em associação ao predominante envolvimento óptico medular.

Todos os critérios de NMO a partir da descrição de Devic admitiam somente pacientes com episódios agudos ou subagudos de NO e MTA, separados por curto período de tempo e evolução monofásica. No final do século XX, a NMO passou a ser definida por dois eventos clínicos índices (NO e MTA), separados por dias, meses ou anos, com evolução monofásica ou recorrente; e nos critérios de diagnóstico foram incluídos dados de ressonância magnética (RM) e do líquido céfalo raquidiano (LCR), auxiliando desta forma o diagnóstico diferencial com a EM (WINGERCHUK et al., 1999). Permaneceu, porém, a obrigatoriedade da doença estar restrita ao nervo óptico e a ME.

A identificação por RM de lesões do SNC fora do nervo óptico e da ME em casos de NMO (PITTOCK et al., 2006a), e a descoberta de um marcador biológico, o anticorpo IgG NMO, no sangue de pacientes com NMO (LENNON et al., 2004) levaram a uma modificação nos critérios de diagnóstico desta enfermidade (WINGERCHUK et al., 2006). Atualmente a NMO é definida por NO e mielite aguda, e dois de três critérios de suporte: RM de crânio normal ou não sugestiva de EM, RM de medula espinhal com anormalidade de sinal estendendo-se por mais que três segmentos vertebrais e positividade do anticorpo IgG NMO.

O IgG NMO é um anticorpo com alta sensibilidade e especificidade para esta doença, e tem como antígeno alvo, a aquaporina – 4 (AQP4), uma proteína existente nos canais de água, principalmente expressa nos processos distais dos astrócitos. A demonstração de anticorpos IgG NMO também em pacientes com EM-OM fortaleceu o conceito de similaridade entre estas condições (TANAKA et al., 2007). A frequência de positividade do IgG NMO em diferentes séries de pacientes no entanto tem sido variável (27% a 73%), demonstrando associação com lesões extensas na ME (LENNON et al., 2004; MATSUOKA et al., 2007; SAIZ et al., 2007; TANAKA et

al., 2007). A presença deste anticorpo fortalece a teoria de um maior envolvimento do sistema de imunidade humoral na NMO, porém a sua influência na patogenia ainda não está esclarecida (WINGERCHUK et al., 2007). O estudo da distribuição dos canais de AQP4 no encéfalo, presentes em grande proporção no nervo óptico e na ME, mas encontrados também no diencéfalo e em regiões periventriculares passou a explicar as manifestações fora destas estruturas (PITTOCK et al., 2006b).

A história natural da NMO em pacientes do Rio de Janeiro vem sendo estudada numa coorte de pacientes acompanhados pela equipe neurológica do Hospital da Lagoa (HL/Ministério da Saúde) em associação com a Pós-Graduação em Neurologia da UNIRIO. Em artigos publicados a partir de 2002 foram descritas características demográficas, clínicas e evolutivas desta condição, demonstrando a maior morbidade e mortalidade da NMO quando comparada a EM (PAPAIIS ALVARENGA et al., 2002, 2005). A observação clínica e radiológica de uma paciente com eventos agudos e reversíveis de NO, MTA e síndrome de tronco cerebral (STC), HLA DR2 negativo, foi apresentada pelo autor como caso atípico de doença desmielinizante no XIX Congresso Europeu de Investigação e Tratamento de Esclerose Múltipla – ECTRIMS (ALVARENGA e PAPAIIS-ALVARENGA, 2003). Pelos critérios atuais o diagnóstico desta paciente é de NMO definida. Recentes observações clínicas e radiológicas por RM trouxeram novas evidências do comprometimento do tronco cerebral em pacientes com NMO (ALVARENGA et al., 2005).

O presente estudo tem como objetivo descrever síndromes de tronco cerebral numa extensa série de pacientes com NMO do Rio de Janeiro.

2 – OBJETIVOS

2.1 – Objetivo geral

Analisar numa coorte de pacientes com NMO recorrente (NMOR) o envolvimento do tronco cerebral por dados clínicos e de RM.

2.2 – Objetivos específicos

- Estimar, nesta coorte, a prevalência de NMOR associada à síndrome de tronco cerebral;
- Descrever e comparar dados demográficos, clínicos e de neuroimagem nos grupos: NMOR com distribuição restrita ao nervo óptico e a medula espinhal e NMOR associada à síndrome de tronco cerebral;
- Aplicar critérios de NMO propostos pela Clínica Mayo (WINGERCHUK et al., 1999, 2006), analisar a concordância na coorte e comparar os resultados nos dois grupos;
- Descrever e analisar o tipo, frequência e o momento de ocorrência das manifestações de tronco cerebral;

3 – REVISÃO DA LITERATURA

3.1 – A NMO no contexto das doenças desmielinizantes idiopáticas inflamatórias do SNC

Sob a denominação de doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (DDII) do SNC, agrupam-se síndromes clínicas de etiologia desconhecida, agudas e crônicas, definidas pelo tipo de manifestação neurológica, distribuição espacial das alterações inflamatórias (sítio único, distribuição restrita ou disseminada), tipo de evolução clínica (monofásico, recorrente ou progressivo) e gravidade (KANTARCI e WEINSHENKER, 2005) (Figura 3.1).

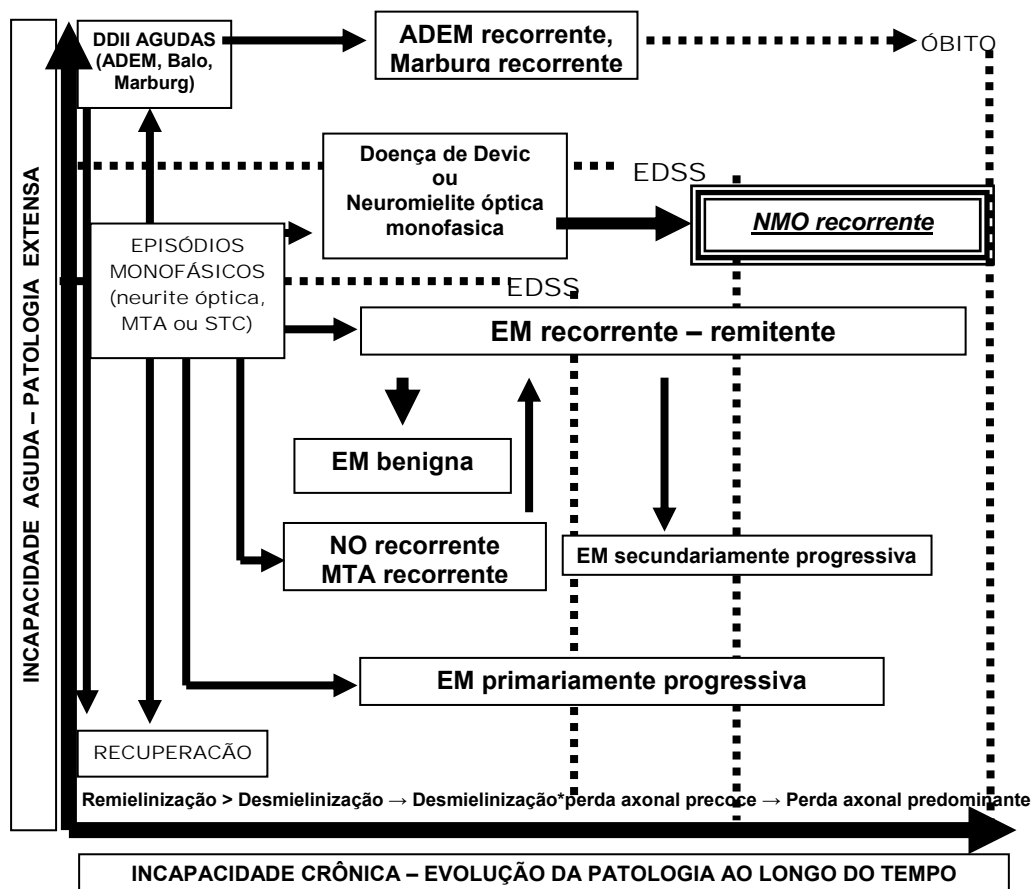


Figura 3.1: Classificação das doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas do SNC.

*Adaptação de Kantarci e Weinschenker (2005)

As formas monofásicas das DDII são representadas por episódios únicos de NO, MTA, NMO ou doença de Devic, encefalomyelites agudas disseminadas pós-infecciosas, pós-vacinais ou idiopáticas (Acute disseminated encephalomyelitis – ADEM) e outras formas agudas mais raras. As manifestações neurológicas da ADEM são habitualmente agudas, graves e polissintomáticas, com alteração do nível da consciência, sinais cerebrais como afasia, mudança de comportamento, convulsões e déficit visual, indicando múltiplas lesões inflamatórias no neuro eixo. Nos relatos de NMO pós-infecção, foi sugerido tratar-se de casos de ADEM com sintomatologia restrita ao nervo óptico e a ME (MIRANDA et al., 2006; POSER, 1994). As síndromes clínicas resultantes de formas especiais de desmielinização, como a esclerose concêntrica de Balo e a variante de Marburg, são muito raras e atingem grandes áreas de substância branca dos hemisférios cerebrais.

A EM é o protótipo da forma crônica das DDII, e está representada na figura 3.1, por três apresentações clínicas: a forma recorrente – remitente (EM-RR), a forma progressiva primária (EM-PP) e a forma progressiva secundária (EM-PS). A EM é a mais freqüente e estudada DDII, e é classicamente reconhecida por sua “disseminação no tempo e no espaço”. As disfunções neurológicas relacionadas à EM foram categorizadas por Kurtzke (1983) em sete sistemas funcionais (SF): piramidal, cerebelar, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual e mental (Anexo).

A NMO está incluída entre as síndromes de distribuição restrita. Caracteriza-se pela associação de dois eventos agudos: NO uni ou bilateral e MTA completa ou parcial. Evolui de forma monofásica ou recorrente (NMOR), com novos eventos subseqüentes restritos ao nervo óptico e a ME. A associação de STC e encefalopatia têm sido recentemente descrita (WINGERCHUK et al., 2006).

O diagnóstico das DDII é clínico, apóia-se em exames complementares, em especial a RM, e é feito após a exclusão de doenças que afetam secundariamente a mielina. Os mais recentes critérios de diagnóstico de EM (MCDONALD et al., 2001; POLMAN et al., 2005; THOMPSON et al., 2000) e NMO (WINGERCHUK et al., 1999, 2006) utilizam dados de RM como suporte laboratorial (Quadro 3.1).

| Esclerose múltipla | | | | | Neuro mielite óptica | |
|---|---|--|--|---|-----------------------------|--|
| McDonald et al. (2001) | | | Polman et al. (2005) | | Wngerchuk et al. (1999) | Wingerchuk et al. (2006) |
| Surto-remissão | | Progressiva primária | Novas condições adicionadas aos critérios radiológicos de McDonald et al. para EM forma surto- remissão | | | <i>RM de crânio normal no início da doença ou não preenchendo critérios radiológicos para EMSR ou EMPP</i> <i>RM da medula espinhal com extenso sinal anormal em T2, estendendo-se por de três ou mais segmentos vertebrais</i> |
| Critérios distribuição das lesões no espaço (Barkhof et al.) | Critérios de distribuição das lesões no tempo | Critérios de Thompson et al. (2000) | Critérios distribuição das lesões no espaço | Critérios distribuição das lesões no tempo | | |
| 3 das 4 condições: Uma lesão captando contraste ou nove lesões hiperintensas em T2 Uma lesão justacortical Uma lesão infratentorial Três lesões periventriculares Uma lesão medular pode substituir uma lesão cerebral | Numa RM realizada a partir de três meses do início do 1º evento clínico a presença de 1 lesão captante não relacionada a este evento demonstra disseminação no tempo. Caso isto não ocorra nova RM após 3 meses que demonstre lesão nova em T2 ou captante confirma a disseminação Se a 1ª RM for realizada em menos de 3 meses após o início do 1º evento, um segundo exame feito após três meses que demonstre nova lesão captante irá demonstrar a disseminação. Todavia, se nenhuma lesão captante estiver presente uma nova RM num período mínimo de três meses após o primeiro exame que mostre nova lesão em T2 ou captante será suficiente | Nove lesões cerebrais hiperintensas em T2 Duas lesões medulares Quatro a oito lesões cerebrais hiperintensas em T2 e uma lesão medular | Uma lesão medular é equivalente e pode substituir uma lesão cerebral, mas não substitui uma lesão periventricular ou justacortical Uma lesão medular captante de contraste é equivalente a uma lesão cerebral captante de contraste | Lesões cerebrais captantes de contraste ou lesões hiperintensas em T2 ocorrendo nas primeiras semanas após o início do 1º evento clínico podem ser parte dos critérios de distribuição das lesões no tempo Lesões hiperintensas em T2 ocorrendo dentro de poucas semanas do 1º episódio pode ser considerada critério de disseminação no tempo Qualquer nova lesão hiperintensa em T2 ocorrendo após a RM realizada no mínimo 30 dias após o episódio clínico inicial pode ser útil no preenchimento do critério de tempo | | |

Quadro 3.1: Dados de ressonância magnética nos critérios de diagnóstico das doenças desmielinizantes idiopáticas inflamatórias do SNC.

3.2 – Fisiopatogenia

A NMO é uma doença inflamatória desmielinizante idiopática do SNC, cujos mecanismos que resultam na da seletividade dos ataques aos nervos ópticos e à medula espinhal só agora começam a ser compreendidos (LENNON et al., 2004), no entanto, os mecanismos imunológicos ainda não são inteiramente conhecidos (LUCCHINETTI et al., 2002). Evidências clínicas e sorológicas da auto-imunidade associadas às células B têm sido observadas em pacientes com NMO (CORREALE e FIOL, 2004 e LUCCHINETTI et al., 2002), nos quais lesões desmielinizantes apresentam depósito perivascular de imunoglobulina, ativação local da cascata do complemento e infiltração eosinofílica, sugerindo a participação da imunidade humoral na sua patogenia (CORREALE e FIOL, 2004). Outros mecanismos envolvidos nesta resposta humoral seriam a produção de anticorpo anti-mielina do glicoproteína associada ao oligodendrócito (anti-MOG) e a secreção de IL-2, uma citocina associada à auto-imunidade mediada pelas células T (CORREALE e FIOL, 2004; LUCCHINETTI et al., 2002; NARIKAWA et al., 2004).

No estudo do mecanismo humoral na produção da desmielinização necrotizante encontrada nos nervos ópticos e na medula espinhal de pacientes com NMO foi observada presença de cavitações, necrose e dano axonal agudo tanto na substância cinzenta quanto na substância branca, com importante perda de oligodendrócitos dentro das lesões; o processo inflamatório das lesões foi caracterizado por infiltração de macrófagos associada a um grande número de eosinófilos e granulócitos perivasculares e raras células T CD3+ e CD8+. Nas lesões ativas havia profuso depósito de imunoglobulina perivascular, com especial destaque para IgM e complemento C9neo associado à fibrose e hialinização

vascular nas lesões ativas e inativas. A ativação do complemento, a infiltração eosinofílica e a fibrose vascular observadas na NMO corroboram a participação da imunidade humoral na sua patogênese (LUCCHINETTI, BRUCK e LASSMANN, 2004). O espaço perivascular seria o sítio primário de lesão na NMO, consistente com a localização no SNC da AQP-4 que está envolvida no desenvolvimento, função e integridade da interface entre cérebro e sangue e entre cérebro e LCR (PITTOCK et al., 2006b).

A base imunológica de diferentes formas de doenças desmielinizantes como EM e NMO, investigadas experimentalmente, mostra resposta distinta quando estuda modelos de camundongos transgênicos para auto-antígenos encefalitogênicos. A imunização com altas doses de solução de MOG e toxina pertussis induz Encefalite alérgica experimental (EAE) geralmente fatal, enquanto doses moderadas de MOG, parcialmente agregadas à toxina pertussis, induzem a forma secundariamente progressiva da EAE. Nestes, o envolvimento do nervo óptico ocorreu em 60% dos camundongos e a medula espinhal em 100 % deles ao mesmo tempo, tanto clínica quanto patologicamente, sem nenhuma lesão cerebral. Os subtipos clínicos independem da progressão do processo patológico que é uniforme, caracterizado por inflamação com desmielinização discreta, seguida de desmielinização importante com mínima infiltração linfocitária, sugerindo que os estágios avançados são mantidos por fatores humorais (SAKUMA et al., 2004). Os autores consideram que esse experimento possa servir como modelo da NMO. Modelos experimentais da NMO passaram a ter em comum a participação de MOG.

A geração do modelo de camundongo TCR transgênico MOG-específico, (camundongo TCR^{MOG}), também referido como camundongo 2D2, mostrou que um grande número destes animais desenvolvia espontaneamente NO isolada

(BETTELLI et al., 2006). O cruzamento do camundongo TCR^{MOG} com camundongos *knock-in*, para cadeia pesada de imunoglobulina (IgH) MOG-específica, conhecidos como camundongos IgH^{MOG} ou camundongos Th (nos quais um terço das células B são específicas para MOG), mostrou que 60% dos camundongos $\text{TCR}^{\text{MOG}} \times \text{IgH}^{\text{MOG}}$ desenvolveram uma forma grave de EAE caracterizada pela distribuição seletiva das lesões inflamatórias nos nervos ópticos e na medula espinhal. Os autores mostraram assim, que antígenos específicos do SNC para células B e T contribuem na indução de uma forma de EAE com características clínico-patológicas distintas que replica, de forma muito próxima, a NMO (BETTELLI et al., 2006).

Recentemente, um novo camundongo duplamente transgênico foi desenvolvido, e ao contrário dos anteriores desenvolveu espontaneamente a EAE com síndrome neurológica de NMO. Esse modelo foi denominado encefalite alérgica experimental óptico-medular (OSE = *óptico spinal encephalitis*). Como na NMO, as lesões desmielinizantes inflamatórias estão localizadas na medula e nos nervos ópticos poupando o cérebro e o cerebelo, e as lesões mostram semelhança histológica com a encontrada em seres humanos.

A MOG representa 0,01-0,05% das proteínas da mielina, e está localizada nos corpos celulares e processos oligodendrócitos, na camada mais externa da bainha de mielina. A sua expressão com dois domínios transmembranares, na superfície externa da mielina e membrana plasmática dos oligodendrócitos, a transforma em um antígeno alvo. Entre os antígenos não específicos da mielina estão incluídos a proteína S100beta e proteína glial fibrilar ácida (GFAP), presente nos astrócitos, embora seu potencial encefalitogênico, na resposta auto-imune, ainda seja obscuro (ROSBO & BEN-NUM, 1998). A investigação da resposta aos auto-anticorpos para componentes e epítomos da mielina, proteína básica da mielina

(MBP) e antígenos astrogliais (S100beta) em pacientes com NMO mostrou resposta anti-MOG positiva em 100% dos casos (um caso com reação a MOG 63-87), de auto-anticorpos para MBP em 50% dos casos e de anticorpos-S100beta em um caso (25%), o que sugere predomínio de anti-MOG na NMO, preservando a ativação imune aguda e importante resposta mediada por células B (HAASE E LINNINGTON, 2001).

As células B e auto-anticorpos encefalitogênicos podem contribuir na fisiopatogenia da NMO. Um aspecto importante da participação de linfócitos B na desmielinização refere-se à sua capacidade de funcionar como célula acessória na apresentação de antígenos solúveis durante a resposta imune inicial. Em modelos de EAE, imunoglobulinas reativas para proteínas específicas da superfície da bainha de mielina como MOG e proteolípídeo (PLP) exercem papel importante na citotoxicidade de oligodendrócitos e contribuem com o desenvolvimento e manutenção da desmielinização em roedores e primatas (ABDUL-MAJID et al., 2002). Experimentos in vivo de depleção de células B com anti-IgM e no modelo do camundongo *knock-out* foram capazes de proteger animais susceptíveis de desmielinização experimental induzida por MOG (BRUCK e STADELMANN, 2005; CORREALE et al., 2002; LASSMANN, 1998; LUCCHINETTI et al., 2002).

Pacientes brasileiros com NMO apresentaram níveis significativamente elevados de imunoglobulinas reativas dos isotipos IgG para MOG 92-106 ($p < 0,0001$), ao PLP 95-116 ($p = 0,0002$) e MBP ($p < 0,0001$) e IgA somente para MBP ($p < 0,0001$), e produção elevada de interleucina 4 (IL-4) ($p = 0,0084$) indicando um papel importante na ativação de células regulatórias Th2 e linfócitos B produtores de IgA, sem participação de interferon gama (INF- γ) ($p = 0,61$) que foi semelhante ao grupo controle. Esses resultados indicam que a ativação da imunidade humoral, com

produção de imunoglobulinas reativas para determinados antígenos encefalitogênicos da mielina têm uma participação importante na fisiopatologia da neuro inflamação nos pacientes com NMO (PIMENTEL, 2007).

O conhecimento de alguns mecanismos da NMO, como a maior participação de células B e da imunidade humoral na sua fisiopatogenia, e das alterações de canal da AQP-4, vem contribuindo para uma maior compreensão da distribuição das lesões no curso da doença e para a construção de critérios de diagnóstico e estratégias terapêuticas que levam em conta sua base fisiopatológica.

O tratamento da NMO na fase aguda é feito com metilprednisolona endovenosa (MPN-EV) ou imunoglobulina humana endovenosa (IGEV). Pacientes que não respondem ao tratamento com MPN-EV e/ou IGEV deverão ser submetidos a plasmafêrese (KEEGAN et al., 2002). Na NMO é recomendado, ainda sem evidência de estudos randomizados, o tratamento com drogas imunossupressoras desde o início do diagnóstico da doença, com o objetivo de intervir na grave evolução que incide na maioria dos casos. Ensaio com mitoxantrone no tratamento da NMO estão em andamento (WEINSTOCK-GUTTMANN et al., 2006). A participação de linfócitos B e da imunidade humoral na fisiopatogenia da NMO levaram ao uso drogas voltadas para um mecanismo mais específico da doença. O anticorpo monoclonal RITUXIMAB, um anticorpo monoclonal anti-CD20 que depleta células B CD20 (+) eficaz no tratamento de doenças do sistema nervoso periférico mediadas por células B, vem sendo indicado no tratamento da NMO (CREE et al., 2005).

3.3 – Evolução dos critérios de diagnóstico de neuromielite óptica

3.3.1 – Descrição da série histórica

O marco da descrição de uma nova síndrome grave e de evolução fatal afetando a medula espinhal e o nervo óptico ocorreu com a comunicação de Eugene Devic durante o congresso de medicina interna de Lyon, em 1894:

“... a paciente havia sido internada no Hospital Hotel Dieu de Lyon, em 21 de dezembro de 1892. Tratava-se de uma mulher francesa de 45 anos de idade, queixando-se de cefaléia e depressão, associada à fraqueza generalizada. Em 30 de janeiro do ano seguinte instalou-se retenção urinária associada a monoparesia crural, a direita, com conservação do reflexo tendinoso. Não existia alteração pupilar, porém a fundoscopia demonstrava edema papilar bilateral pronunciado. O membro inferior esquerdo foi afetado quatro dias após, quando os reflexos tendinosos desapareceram ao mesmo tempo em que todas as modalidades de sensibilidade se mostraram profundamente alteradas. A progressão das manifestações sensitivas e motoras foi rápida e em 6 de fevereiro foi constatado paralisia total dos membros inferiores. Em 8 de fevereiro foi observado hemorragias retinianas e o desaparecimento quase total do reflexo fotomotor. Em 16 fevereiro a visão consideravelmente diminuiu, as pupilas permaneciam dilatadas e no exame fundoscópico mantinha-se o edema papilar com hemorragias retinianas. Em 27 fevereiro a paciente ficou completamente cega. Desenvolveu uma extensa escara sacra, febre alta indo a óbito em 4 de março. O resultado da autópsia não revelou nenhuma particularidade fora do sistema nervoso. Na cavidade craniana o córtex estava intacto e os nervos ópticos mais volumosos que o normal. A medula e meninges mostravam certo grau de hiperemia. Ao nível dorso lombar havia uma ligeira diminuição da consistência da substância medular e ao corte desta região notava-se uma coloração cinza que não era encontrada em nenhuma outra região. O exame do material fresco deste segmento permitia encontrar corpos granulados, glóbulos vermelhos e granulações gordurosas livres. Após coloração com carmim e hematoxilina foram constadas lesões inflamatórias e destrutivas. O estudo dos nervos ópticos mostrou o desaparecimento quase completo da bainha de mielina que se apresentava fragmentada. Uma biopsia do nervo ciático foi normal ...”

O conceito de NMO ao final do século XIX, foi discutido na tese *“De la Neuromyéélite optique aigue”* (GAULT, 1894). Fernand Gault era aluno de Eugene Devic na Faculdade de Medicina e Farmácia de Lyon. Incentivado pelo professor, decidiu em sua tese para obtenção do grau de doutor em medicina,

estudar neurites ópticas concomitantes a mielites agudas. Neste trabalho descreveu dezessete observações publicadas na França, Alemanha e Inglaterra entre 1876 e 1894 incluindo o caso acompanhado por Devic, dividindo-as em três grupos: casos com curso clínico típico sem autópsia (casos I a VI), casos com curso menos típico, apresentados sob a forma de análise descritiva (casos VII a XI) e casos com autópsia (casos XII a XVII). Nas Tabelas 3.1, 3.2 e 3.3 estão resumidas estas observações.

O diagnóstico de NMO no final do século XIX baseava-se na identificação da NO aguda com grave comprometimento bilateral da visão, sendo indicado exame fundoscópico para diferenciar papilite de neurite retro bulbar. A associação de manifestações motoras e anestesia em membros inferiores com nível marcado torácico e distúrbios esfinterianos caracterizavam a mielite aguda. O prognóstico da síndrome foi considerado grave, com morte pelas complicações da mielite a longo prazo: infecção urinária, sepse e escaras sacras, ou ainda por paralisia dos músculos intercostais e diafragma em casos agudos. Os tratamentos utilizados na época eram: ventosas, eletricidade em diversas formas (galvânico, estático, farádico), sudação, pomadas, salicilato de sódio, mercúrio, iodeto de potássio e estricnina.

Os achados anatomopatológicos da NMO foram descritos por Gault considerando dois dos sete estudos de autópsia - Observação XVII de Devic (1894) e Observação XVI de Achard e Ginon (1889). Em ambos o acometimento do nervo óptico tinha características inflamatórias com desmielinização extensa da bainha de mielina. A medula espinhal, na macroscopia, apresentava-se com características semelhantes a das mielites agudas com extensos segmentos atingidos, e aos cortes havia comprometimento dos cordões posteriores, laterais e anteriores. Na

microscopia, os dois estudos demonstravam diferentes achados. No caso de Devic, os vasos espinhais eram sede de alterações importantes com endoperiarterite, enquanto que, no de Achard e Guinon, os vasos eram inteiramente normais. Quanto ao cérebro e TC, em ambas as necropsias, as estruturas eram normais, contrariando assim, segundo Gault, a teoria da propagação direta da lesão da ME ao nervo óptico. Não foi demonstrado acometimento do sistema nervoso periférico.

Na discussão da etiopatogenia, Gault apresentou as principais teorias da época: a teoria da meningite espinhal, a teoria da propagação direta e a teoria de que a mielite representaria um estágio agudo da “sclérose en plaques”. Gault se contrapôs, a todas elas, baseando-se em dados clínicos e anatomopatológicos, defendendo a hipótese de Devic em que um mesmo processo patológico atinge duas partes diferentes e distantes do SNC. Quanto à natureza do processo (etiopatogenia) todos os diferentes antecedentes patológicos apresentados pelos pacientes como intoxicação, infecção, tabagismo, alcoolismo, sífilis, angina de garganta, e traumatismos foram levados em consideração como potenciais agentes etiológicos. A possibilidade de infecção foi cogitada apesar da ausência de evidência de infecção nas necropsias realizadas. A escassez de testes bacteriológicos foi referida como argumento de que a ausência de bacilos não pudesse ser uma prova de não infecção. Gault defendia a teoria de inflamação, apoiando-se em “**corpos granulosos**”, achados patológicos de Devic e Archon e Guinon, caracterizados por abundantes elementos celulares nos espaços perivasculares, possivelmente resultantes da proliferação de glóbulos brancos transformados por diapedese em resposta a agentes patogênicos causadores da mielite.

Na conclusão, Gault afirma que a neurite óptica bilateral precede a mielite em quase todos os casos e que a perda visual é completa, porém passageira, salvo

quando há uma evolução rápida ao óbito. Denomina a síndrome de neuromielite óptica aguda, e sugere uma origem infecciosa comum tendo como alvo dois locais diferentes no SNC: o nervo óptico e a ME.

Tabela 3.1: Tese de Gault – NMO: casos típicos, sem autópsia.

| Observações – Autor (local) Publicação - data | Dados Antecedentes | Primeiro Evento | Outros eventos | Evolução | Tratamento |
|---|--|---|--|---|--|
| Observação I – Chaveau (Val de Grace) Bulletin de la Societe de chirurgie, 1880 | Homem, 23 anos sem doenças anteriores | 01/1880 NOE com papilite | 02/80 NOB 03/80 MTA completa 06/80 Novo NOD | Ependimite 06/80 – Alta melhorado | Ventosas Heurteloup, Sublimé, 4 grs. Iodeto de potássio Cateterismo vesical intermitente |
| Observação II - Erb (Heidelberg) Archiv fur psychiatrie und neurenkrank X. band 3 heft.p.146, 1880 | Homem, 50 anos sem sífilis | 02/1877 NOE com amaurose | 03/77 NOD com amaurose 04/77 NOB completa 07/77 MTA Brown Sequard | 07/77 Infecção urinaria 03/79 Paciente caminha 7 km e lê jornal | Iodeto de potássio Purgativos Morfina Cateterismo vesical Ventosas Medicina galvânica |
| Observação III - Noyes (Nova York) Archiv fur augenheilkunde 1881, p.331 | Homem, padre Idade Nunca teve sífilis Fumante há 10 anos | 09/1879 Retenção de urina+ Disestusias MMII | Dias após: NOD- 20/200 NOE – 20/40 | 20/12/79 Acuidade visual normal 24/01/80 Somente mantinha seqüela urinaria | Cateterismo vesical |
| Observação IV - Rumpf (Dusseldorf) Deutsche medicinische Wochenschrift, 1881 | Mulher, 37 anos Regras regulares Em 01/78 morte da mãe, seguindo-se grande miséria | 06/1878 NOB | Quase ao mesmo tempo MTA completa paraplegia | Recuperação completa, lê com lente | Cateterismo vesical Eletrização farádica Tratamento Galvânico |
| Observação V – Schanz (Dresde) Deutsche medicinische Wochenschrift, p.615, 1893 | Mulher, 19 anos Pai, mãe e irmã saudáveis, na infância, convulsão e ambliopia no OD. Abscesso de garganta 15 dias antes da NO | 01/1893 NOE com amaurose | Após melhorar do OE MTA completa | Infecção urinaria Alta melhorada | Cateterismo vesical |
| Observação VI – Drake-Brokman (UK) Brit Medical Journal 1892 | Homem, 19 anos, estudante de medicina Interna-se no Hospital de doenças dos olhos, após um mês de febre | 02/1891 NOB AV - 6/24 OD AV - 6/35 OE Edema de papila | Diplopia, paralisia da abdução E e ptose E + vômitos, Fraqueza nos membros superiores e inferiores, espasmos | 03/91 Febre Vômitos, convulsão coma Morte | Vesicatorio na 3ª vértebra Iodeto de potássio; Óleo de fígado de morue Xarope de iodeto de Ferro; Purgação; Gelo |

Abreviações: MS = membro superior; MI= membro inferior; E= esquerdo; D=direito; AV = acuidade visual; OD=olho direito; OE= olho esquerdo; NO= neurite óptica, NOB=neurite óptica bilateral; MTA = mielite transversa completa.

Tabela 3.2: Tese de Gault – NMO: casos menos típicos sem autópsia.

| Observações – autor (local) Publicação-data | Dados Antecedentes | Primeiro Evento | Outros eventos | Evolução | Observações |
|---|---|---|---|---|--|
| Observação VII - Firth Practitioner, p426, 1886 | Homem, 33 anos Alcoolismo crônico 24/09 - Historia de trauma sobre a nuca; | 24/09/1880 Contusão ao nível 3ª vértebra dorsal Fraqueza MSD e nas pernas pos trauma. | Dias após déficit visual bilateral com papilite | 28/11/1880 Exame da AV normal | Fomentações quentes na coluna; Beladona; Corrente farádica |
| Observação VIII – Dreschesfeld The Lancet, 1882 | Mulher, 34 anos, boa saúde prévia | 9/02/1874 – paraplegia precedida três semanas antes por fraqueza nas pernas e quedas, cefaléia e vômito sem convulsão | 09/02/74 – Visão boa, porém, edema de papila bilateral | Progressiva fraqueza em MMSS e escaras. Não desenvolveu febre Final de fevereiro Paralisia do diafragma, convulsões e morte | Macroscopia: Cérebro com pontos hemorrágicos e ventrículos laterais com aumento do LCR Grande quantidade de LCR no nervo óptico Lesão extensa na medula cervical |
| Observação IX - Abadie Bulletin de la Soc.chirurg, 1876 | Homem, 17 anos | 1870 aos 12 anos após queda de costas evoluiu com cefaléia, vômitos convulsões e contratura da nuca, por nove meses | 10/1874 – cefaléia, convulsão, contratura na nuca com distúrbios visuais bilaterais | 01/1874 - restrito ao leito, melhorou da cefaléia, estava cego, com atrofia óptica bilateral 10/1975 – Amaurose bilat e edema e dor a palpação das vértebras | Não há referência a tratamento |
| Observação X – Seguin Journal of mental and nervous disease, p 177, 1880 | Não há referencia a sexo ou idade | Hemianopsia OE com AV ¾. Melhora mantendo escotoma central | Seguiram-se fenômenos medulares que nunca foram graves | Melhora espontânea tanto visual como medular deixando seqüelas leves | Não há referência a tratamento |
| Observação XI- Stephan Analyse dans Jahresbericht, p.138, 1879 | Não há referência a sexo ou idade | Amaurose OE de duração de 24 dias, seguindo-se amaurose no OD | Após recuperação da visão se instalou mielite dorsal transversa aguda de Erb. | Não há referência a evolução | Não há referência a tratamento |

Abreviações: MS = membro superior; MI= membro inferior; E= esquerdo; D=direito; AV = acuidade visual; OD=olho direito; OE= olho esquerdo; NO= neurite óptica, NOB=neurite óptica bilateral; MTA = mielite transversa completa.

Tabela 3.3: Tese de Gault – NMO: casos com autópsia.

| Observações – autor (local) Publicação-data | Dados Antecedentes | Primeiro Evento | Outros eventos | Evolução | Dados de necropsia |
|---|---|--|--|--|--|
| Observação XII - Knappe Berliner (Nova York) Klinische Wochenschrift, p 835, 1886 | Homem sem idade identificada, sífilis há 8 anos + alcoolismo | Início por amaurose | 10º dia - paralisia ascendente 15º dia - paralisia nuclear dos músculos dos olhos 17º dia - paralisia bulbar | Morte no 21º dia | Hiperemia das meninges Amolecimento da medula dorsal e lombar Quiasma e nervo óptico edemaciados |
| Observação XIII Fuchs Deutsche Z.Neureukrank, 1893 | Mulher 33 anos | Dores, parestesias e em dois meses paralisia ascendente e progressiva membros com atrofia, muscular grave, fasciculação e fibrilação | amaurose bilateral e atrofia óptica | Morte após cinco meses por pneumotórax. | Microscopia NO: neurite semelhante ao alcoolismo crônico Medula - atrofia do corno anterior, poliomielite crônica |
| Observação XIV Scharkey Méd Times 1884 | Mulher 17 anos | 09/11/1883 deficit visual 13/11/1883 - NOB completa | 09/12/1883 MTA cervical | Cistite, peritonite e morte 1 mês após a paralisia | Medula cervical por 5 segmentos congesta e com amolecimento Inflamação na medula cervical, lombar, nervo óptico e quiasma |
| Observação XV – Dreschefeld Lancet, I, p2, 1882 | Homem, 41 anos sífilis há 8 anos | 21/09/1880 NOB seguindo-se de dificuldade para deambular | 22/10/1880 – atrofia óptica completa e paraplegia, quando foi internado | 28/10/1880 alterações no comportamento, delírio, agitação 01/11/1880 coma, febre, infecção urinária, morte. | Cérebro e meninges sem alterações. Mielite central nas regiões dorsal media e lombar superior Ns ópticos com, massa de tecido fibroso |
| Observação XVI Achard e Guinon Archiv de médecine experimentale, 1889 | Homem, 30 anos Sem antecedentes familiares, nunca ficou doente, Sífilis negativo, excesso de álcool e absinto | 27/05/1887 - NOD precedida 4 dias antes de cefaléia orbitária 01/06/87 - NOB, OD não contava dedos | 9/06/87 - dificuldade de subir escadas, 12/06/87 - dificuldade de preensão mão direita dores na coluna, incontinência fecal e urinária. 15/06/87 -paraplegia ascendente 30/06/87-paralisia dos movimentos anestesia nível cervical 19/07/87-disfagia | Foi melhorando tanto da NO como da MTA 25/07 - Infecção urinária e escara sacra e tuberculose pulmonar 11/87 - morte | Pulmão com cavernas Bexiga inflamada e ulcerada. Macroscopia: SNC sem alterações, porém cortes histológicos de bulbo com alterações na substância branca e nos cordões sensitivos proprioceptivos esclerose ascendente, além de extensas lesões na medula cervico-torácica e nervos ópticos. Na microscopia: infiltração eosinofílica. |
| Observação XVII Eugene Devic 1893 | Mulher, 45 anos sã, sem alcoolismo, sífilis, intoxicação ou infecção. Antecedente de neurastenia | 30/01/93 retenção urinária com globo vesical e paresia MID, edema de papila sem queixa visual | 03/02/93 – Reflexo fotomotor diminuído 6/02/93 - paraplegia 09/02/93 – reflexo luminoso ausente; Escara sacra 27/02/93 – amaurose completa | 04/03/03 – Morte | Cérebro, tronco e cerebelo normais. Medula dorso lombar com alteração de consistência e coloração Nervos Ópticos atrofiados, sem mielina. Boncopneumonia |

Abreviações: MS = membro superior; MI= membro inferior; E= esquerdo; D=direito; AV = acuidade visual; OD=olho direito; OE= olho esquerdo; NO= neurite óptica, NOB=neurite óptica bilateral; MTA = mielite transversa completa.

3.3.2 – NMO: uma doença de evolução monofásica

Devic e Gault, em 1894, descreveram a NMO como uma nova entidade nosológica baseados em observações de pacientes com neurite retrobulbar ou papilite seguida após curto intervalo de tempo de MTA, associadas a outras eventuais manifestações neurológicas. A nova condição logo passou a ser denominada de doença de Devic (ACHIOTE *apud* MIYAZAWA, 2000), e com base nestes critérios clínicos amplos, que permitiam a inclusão de pacientes afetados por diversas enfermidades ou condições comuns na época, como infecções (sífilis e sarampo) e intoxicações (envenenamento por cádmio e chumbo), casos adicionais foram sendo descritos, chegando a mais de 300 na década de 1950 (PETERS *apud* CLOYS e NETSKY, 1970). Na análise deste grupo de pacientes provenientes de diferentes regiões do mundo, foi encontrada igual frequência entre os sexos, variando o início da doença entre cinco e 66 anos, com distribuição similar nas cinco décadas, diminuindo após 50 anos. Nenhuma predileção racial ou ocupacional foi encontrada, e não houve evidência de hereditariedade. História de infecção do trato respiratório, febre, cefaléia e mialgia, precederam a doença em 1/3 dos casos. Não houve predomínio de NO ou MTA como primeira manifestação. Em 40% a visão foi afetada inicialmente de forma aguda, bilateral e completa, e em 85% ocorreu em algum momento da doença perda de visão bilateral. O exame do fundo de olho foi freqüentemente normal ou evidenciava papilite. Paralisias dos músculos extra-oculares foram consideradas raras, sendo citadas em publicações dos seguintes autores: Stanburg (1949), que descreveu seis casos de oftalmoplegia, uma delas completa, e Walsh (1935), que publicou casos com ptose transitória, síndrome de Horner e diminuição dos movimentos conjugados do olhar. Nistagmo foi reportado ainda em outras três publicações. As principais manifestações medulares

caracterizaram-se por manifestações sensitivas e motoras agudas, usualmente afetando os membros inferiores, podendo ascender rapidamente causando tetraplegia e morte. Disfunções vesicais eram comuns e permanentes. Sinais cerebrais associados com NMO incluíram: crises epilépticas parciais, confusão mental, cefaléia, afasia, alteração de nível de consciência, delirium, perda de consciência, ataxia, tremor, vômitos, disartria e paroxismos de dor facial. O curso da doença em cerca de 20% foi rápido, com fulminante amaurose bilateral, e uma ascensão da disfunção medular progredindo para morte por parada respiratória dentro de três meses. Em outros 30% os sintomas neurológicos iniciais não tiveram melhora com posterior deterioração do estado geral devido a pneumonias, úlceras de decúbito e/ou infecções urinárias e morte por estas complicações. Por fim, os 50% restantes, sobreviveram com diferentes graus de seqüelas (CLOYS e NETSKY, 1970).

Com base nestas descrições, na segunda metade do século XX, diferentes critérios de diagnóstico de NMO foram utilizados na prática neurológica e na seleção de pacientes para estudos clínicos (Quadro 3.2). Definia-se a doença como uma condição aguda ou subaguda, associando simultânea ou sucessivamente NO e mielite, sem outros sinais de envolvimento do SNC e com curso monofásico.

| Autor | Ano | Definição |
|-------------------------------------|------------|---|
| CLOYS e NETSKY | 1970 | <i>“Amaurose completa de instalação aguda, mais freqüentemente bilateral, e sinais de mielopatia normalmente com paraplegia”</i> |
| SHIBASAKI, McDONALD, KUROIWA | 1981 | <i>“Déficit visual agudo bilateral (neurite óptica) e mielite transversa ocorrendo sucessivamente com intervalo de quatro semanas, seguindo curso monofásico”</i> |
| KUROIWA | 1982. | <i>“Déficit visual agudo bilateral e mielite transversa ocorrendo quase simultaneamente sem outros sinais de envolvimento do SNC”</i> |
| ADAMS e VICTOR | 1993 | <i>“Déficit visual agudo ou subagudo unilateral ou bilateral precedendo ou seguido de mielite transversa”</i> |
| POSER | 1994 | <i>“Neurite óptica e mielite transversa ocorrendo em no máximo seis meses”</i> |
| SADIQ e MILLER | 1995 | <i>“Neurite óptica aguda bilateral e mielite transversa sem ocorrência de sintomas sugestivos de EM; os eventos poderiam ocorrer simultaneamente ou separados por dias, semanas ou meses”</i> |

Quadro 3.2: Definições de neuromielite óptica (1970-1995).

3.3.3 – NMO: uma doença de evolução recorrente

Deve-se a Mandler et al. (1993), a publicação do primeiro estudo onde é admitido o diagnóstico de NMO para pacientes com eventos de NO e MTA separados por longo período de tempo, e com exames de RM e LCR diferentes da EM. Os autores sugeriram os seguintes critérios para a NMO: envolvimento agudo da medula e do nervo óptico simultâneo ou separado por meses ou anos, sem características progressivas, e sem evidência de manifestações de tronco cerebral, cerebelo ou córtex cerebral; RM de crânio normal e RM de medula com edema e cavitação; diminuição do coeficiente de albumina (sangue/LCR), síntese de IgG normal e ausência de bandas oligoclonais de IgG no LCR.

Descreveremos, a seguir, cinco estudos de séries de casos, publicados em revistas indexadas entre 1996 e 2004 que relataram de forma não controlada, características demográficas, clínicas e laboratoriais de 183 pacientes com NMO dos quais 143 de curso recorrente. Na Tabela 3.4 estão apresentados os autores dos estudos, o ano da publicação e país, o número de casos estudados por sexo e forma evolutiva.

Tabela 3.4: Estudos de séries de pacientes com NMO recorrente (1996 - 2004).

| Autores | Ano | País | Casos n (♀/♂) | Evolução M/R |
|---|------------|-------------|--------------------------|-------------------------|
| O'Riordan JI; Gallagher HL; Thompson AJ; Howard RS; Kingsley DP; Thompson EJ; McDonald WI; Miller DH. | 1996 | UK | 12(11/1) | 3/9 |
| Wingerchuk DM, Hogancamp W, O'Brien P, Weinshenker BG | 1999 | USA | 71(51/20) | 23/48 |
| Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio de Oliveira CA, Alvarenga H, Poser CM | 2002 | Brasil | 24(20/4) | 2/22 |
| de Seze J, Lebrun C, Stojkovic T, Ferriby D, Chatel M, Vermersch P. | 2003 | Franca | 30(24/6) | 12/18 |
| Ghezzi A, Bergamaschi G, Martinelli V, Trojano M, Tola MR, Merelli E, Mancardi L, Gallo P, Filippi M, Zaffaroni M, Comi G. | 2004 | Itália | 46(37/9) | 0/46 |
| Total | | | 183(143/40) | 40/143 |

Legenda: n – número de casos, M – monofásicos, R – recorrentes.

EXPERIÊNCIA DE LONDRES (UK)

No artigo “*Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis*” foi descrito o perfil clínico e laboratorial da NMO em 12 pacientes, nove deles com evoluções recorrentes, assistidos em dois hospitais de Londres/UK (Queen Square e Moorfield’s Eye Hospital) entre 1986 e 1994. A série era composta de onze mulheres e um homem, com uma média de idade de início de doença de 35,1 anos e de diferentes etnias: quatro pacientes de origem asiática, um africano, um afro-indiano, um mediterrâneo e somente cinco caucasianos. A seleção de pacientes obedeceu aos seguintes critérios: MTA completa de instalação aguda, com grave paraparesia ou tetraparesia, comprometendo vias motoras e sensitivas com ou sem envolvimento esfinteriano evoluindo de um a quatorze dias, com nível sensitivo e sem compressão medular; NO aguda uni ou bilateral; nenhum envolvimento neurológico clínico além da medula espinhal ou nervo óptico, e doença multifásica ou monofásica.

A medida da disfunção neurológica na última avaliação indicou tratar-se de uma síndrome grave, considerando-se que a função visual estava reduzida a contagem de dedos em dez pacientes, e sete estavam restritos a cadeira de rodas por grave disfunção motora.

Exames de LCR mostraram-se alterados em quatro pacientes. Foi encontrado síntese local de IgG (presença de bandas oligoclonais) em dois casos e neutrofilia com pleocitose nos outros dois. Na RM da medula espinhal, foi demonstrado em 10 casos, alterações difusas envolvendo medula torácica e cervical com extensa área de edema na fase aguda. A RM de crânio foi normal em cinco pacientes, foram

observadas lesões múltiplas na substância branca profunda em outros cinco, e pequenas alterações possivelmente relacionadas com a idade em um caso.

Os autores concluíram que a NMO é uma enfermidade distinta da EM, diferenciada por padrões clínicos, de LCR e de neuroimagem, chamando a atenção para diferentes etiologias associadas.

EXPERIÊNCIA DE ROCHESTER (USA)

O curso clínico da NMO foi descrito por pesquisadores da Clínica Mayo no artigo "*The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome)*", baseado em dados clínicos e laboratoriais retrospectivos de uma série de 71 pacientes com exclusivo acometimento óptico e medular atendidos entre 1950 e 1993.

Os autores definiram a síndrome por dois eventos índices: neurite óptica e mielite, ocorridos de forma simultânea (nas 24 horas) ou separados entre si por dias, semanas, meses ou anos. Classificaram retrospectivamente os pacientes em monofásicos quando, após os eventos índices, nenhum outro surto houvesse ocorrido num tempo mínimo de observação de três anos, e em recorrentes aqueles que, na evolução, tivessem apresentado novos surtos visuais e/ou medulares.

Os autores compararam características demográficas e clínicas entre os grupos NMO monofásico (23 pacientes com mediana de início de doença de 29 anos variando de 1 – 59 anos) e NMOR (48 pacientes com mediana de início de doença de 39 anos variando de 6 – 72 anos). Em ambos o primeiro evento índice foi NO com frequência de 44% na forma monofásica e 56% na forma recorrente. Outras características demográficas e/ou clínicas foram diversas. No grupo NMOR houve predominância de mulheres e o intervalo de tempo entre os dois eventos índices foi significativamente maior do que no grupo monofásico. Na fase mais grave (at nadir)

dos dois eventos índices (neurite e mielite), pacientes monofásicos apresentaram manifestações neurológicas mais graves do que os recorrentes, porém a longo prazo, evoluíam com menos seqüelas visuais e motoras.

Outra comparação foi feita entre pacientes com NMO agrupados em critérios restritos "*strict criteria*" e não restritos "*not meeting strict criteria*", baseando esta denominação na descrição histórica de DEVIC de uma síndrome grave e rapidamente fatal, associando paraplegia seguida, após determinado espaço de tempo, por amaurose bilateral. No primeiro grupo ("*strict criteria*"), foram incluídos arbitrariamente pacientes com NMO que apresentaram amaurose bilateral e intervalo de tempo menor do que dois anos entre os eventos índices, e no segundo grupo ("*not meeting strict criteria*"), aqueles com amaurose unilateral e/ou intervalo de tempo maior do que dois anos entre a neurite e a mielite. Não foi encontrada diferença significativa clínica ou laboratorial entre estes grupos, concluindo os autores que amaurose bilateral, embora freqüente, não é fundamental para o diagnóstico, e que curtos ou longos intervalos de tempo entre os eventos índices não modificam o prognóstico da enfermidade.

EXPERIÊNCIA DO RIO DE JANEIRO (BRASIL)

O objetivo dos autores no artigo "*Optic neuromyelitis syndrome in brazilian patients*" foi avaliar as características clínicas e evolução de 24 pacientes com NMO brasileiros, tratados no Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro. Dados demográficos, clínicos, de ressonância, exame de LCR e estudos anátomo patológicos foram analisados.

Definiram-se critérios de inclusão por ocorrência de um ou mais surtos de NO e MTA, sem evidência clínica de outro envolvimento no SNC; LCR e RM de crânio

normais ou achados claramente compatíveis com o evento desmielinizante.

O estudo incluiu 20 mulheres e 4 homens, dentre os quais 10 brancos e 14 Afro brasileiros, 22 com curso recorrente e 2 monofásicos. A média de idade de início de doença foi de 32,8 anos, ± 10 , variando de 14 e 55 anos. As manifestações neurológicas na inclusão eram: déficit sensitivo (66%), amaurose unilateral (20.8%) ou bilateral (41.6%), paraplegia ou quadriplegia (37.5%). O EDSS foi moderado ou severo em 70.8%. LCR normal foi identificado em 52% e perfil inflamatório em 48%. Somente quatro pacientes brancos com NMOR apresentaram ressonância de crânio e medula e LCR compatíveis com diagnóstico de EM. Grandes lesões foram achadas em 62% das imagens de ressonância de medula. Seis em doze pacientes Afro brasileiros NMOR, morreram. Não foram encontradas nos dados demográficos diferenças estatísticas entre os dois grupos étnicos. Afros brasileiros foram significativamente mais acometidos e apresentaram maior mortalidade comparada aos brancos.

Os autores concluíram que NMO é uma síndrome, podendo estar associada a diferentes enfermidades.

EXPERIÊNCIA DE LILLE e NICE (FRANÇA)

No artigo "*Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease?*", os autores realizaram estudo retrospectivo de 30 pacientes com NMO (18 recorrentes), 80% de mulheres, quase todos caucasianos, atendidos nas Universidades de Lille e de Nice (França) e descrevem achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem, comparando esses resultados com os de 50 pacientes com Esclerose Múltipla.

Para a seleção de pacientes, definiram NMO por síndrome clínica caracterizada por mielopatia transversa de desenvolvimento agudo e NO aguda uni ou bilateral,

sem envolvimento neurológico clínico além da ME ou nervo óptico.

O evento inicial mais freqüente foi MTA, que ocorreu em 40%, seguindo-se NO em 33,3%, e por último MTA e NO associados em 26,7%. A média de idade no início da doença foi de 38,4 anos.

O LCR foi normal em 16.6%. Foi demonstrada presença de bandas oligoclonais de IgG em 23% e proteínorraquia acima de $>0,6\text{g/l}$ em 30%. Celularidade acima de 50 células/mm^3 foi detectada em apenas 13,3%. Em relação à RM, os autores observaram, em 67%, lesões medulares se estendendo por três ou mais níveis vertebrais. Foram encontradas alterações na RM cerebral sugestivas de EM pelos critérios de Barkhof (1997) em 10%.

Os autores concluem que EM e NMO são diferentes síndromes e enfatizam o valor da RM de medula espinhal para este diagnóstico.

EXPERIÊNCIA DO GRUPO DE ESTUDO ITALIANO PARA DOENÇA DE DEVIC

The Italian Devic's Study Group (IDESG) realizou em 2004 um estudo prospectivo com a participação de 15 centros especializados em EM, e no artigo "*Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica*", utilizou os seguintes critérios para inclusão de pacientes: dois ou mais episódios agudos de disfunção neurológica indicando envolvimento do nervo óptico e medula, com relação temporal simultânea ou subsequente; nenhuma evidência de lesão exceto na ME ou nervo óptico; RM de crânio no início normal ou não específica para EM.

Foram descritos características clínicas, cursos e prognósticos de 46 pacientes italianos com NMO de DEVIC com evolução recorrente, 37 mulheres e 9 homens, todos caucasianos, com média de idade de início da doença de 40.1 anos.

O evento índice inicial mais freqüente foi NO 56,6%, seguindo-se MTA 39,1% e NO concomitante NO e MTA em 4,3%.

Nos resultados dos exames complementares, RM de crânio foi normal em 91,3%, e RM medular com lesões se estendendo por três ou mais segmentos em 84,7%. 75 amostras de LCR foram obtidas, em 13,3% havia pleocitose >50 células/mm³. Bandas oligoclonais foram encontradas em 34,1% dos pacientes.

A conclusão do trabalho foi que a síndrome de Devic tem um prognóstico ruim na maioria dos pacientes, e comparada a EM inicia-se mais tardiamente, é mais freqüente em mulheres e de curso mais grave. A RM de crânio e medula permitem a diferenciação entre a síndrome e a EM, e os achados de LCR dão suporte ao diagnóstico se demonstram aumento de células e de proteínas.

3.3.4 – Critérios de diagnóstico da Clínica Mayo (1999 e 2006)

Após analisar as características clínicas, de neuroimagem e de LCR de 71 pacientes, Wingerchuk et al. (1999) propuseram critérios para a NMO utilizando dados clínicos e laboratoriais. O diagnóstico seria estabelecido pelos três critérios absolutos e um critério de suporte maior ou dois menores (Quadro 3.3).

| Neuromielite óptica |
|---|
| <p>Critérios absolutos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neurite óptica 2. Mielite aguda 3. Nenhuma evidência clínica de <u>doença</u> fora do nervo óptico e da medula espinhal <p>Critérios de suporte</p> <p>Maiores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. RM cerebral negativa no início ou que não preencham os critérios I / II de Paty 2. RM da medula espinhal com anormalidades de sinais estendendo-se por mais que 3 segmentos vertebrais 3. Pleocitose no LCR maior que 50 cels/mm³ ou mais que 5 neutrófilos/mm³ <p>Menores</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Neurite óptica bilateral 2. Grave neurite óptica com perda fixa de acuidade visual maior que 20/200 pelo menos em 1 olho. 3. Grave, mantido, déficit motor relacionado ao surto (MRC grau; 2) em 1 ou mais membros. |

Quadro 3.3: Critérios de diagnóstico de NMO (WINGERCHUK et al., 1999).

A partir da publicação, diferentes autores utilizaram estes critérios como método de seleção de pacientes para estudos de séries a fim de analisar aspectos clínicos, radiológicos, laboratoriais e epidemiológicos da NMO.

Na Tabela 3.5 estão apresentados os autores destes estudos, o ano da publicação, o título do trabalho, o tipo de estudo, as características e número de casos da amostra.

Tabela 3.5: Estudos de séries de NMO recorrente que utilizaram os critérios de Wingerchuk et al. (1999) – 2001/2006.

| n | Autor e ano da publicação | Título do artigo | País | Tipo de estudo | Amostra |
|---|----------------------------|---|----------------|-----------------------|--|
| 1 | Benedetti B. et al (2006) | Grading cervical cord damage in neuromyelitis optica and MS by diffusion tensor MRI. | Itália | Estudo de série | 10 Pacientes NMO, 10 EM e 10 controles sadios |
| 2 | Bonnan M. et al (2006) | Neuroradiological aspects of Devic's neuromyelitis optica | Martinica | Estudo de série | 32 pacientes NMO |
| 3 | Lennon VA et al (2004) | A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. | Estados Unidos | Estudo de série | 45 pacientes NMO (37 recorrentes e 8 monofásicos) e 11 pacientes OS MS |
| 4 | Rocca MA et al (2004a) | A functional MRI study of movement-associated cortical changes in patients with Devic's neuromyelitis optica. | Itália | Estudo de série | 10 pacientes NMO e 15 controles sadios |
| 5 | Rocca MA et al (2004b) | Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. | Itália | Estudo de série | 10 pacientes com NMO |
| 6 | Wingerchuk DM et al (2003) | Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. | Estados Unidos | Estudo de sobrevida | 80 pacientes NMO (57 recorrente e 23 monofásicos) |
| 7 | Keegan M et al (2002) | Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. | Estados Unidos | Estudo de série | 10 pacientes NMO |
| 8 | Cabre P et al (2001) | MS and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). | Martinica | Estudo de prevalência | 17 pacientes NMO recorrentes |

Recentemente Wingerchuk et al. (2006), propuseram uma revisão dos critérios propostos em 1999, na qual incluíram pela primeira vez na historia das DDII, como um dos critérios de suporte, o marcador biológico denominado IgG NMO descrito por Lennon et al. (2004).

Nesta revisão, o diagnóstico de NMO passou a ser definido por dois critérios absolutos e dois entre três critérios de suporte (Quadro 3.4).

Neuromielite óptica definida

Critérios absolutos

1. Neurite óptica
2. Mielite aguda

Critérios de suporte

1. RM da medula espinhal com anormalidades de sinais estendendo-se a mais do que 3 segmentos vertebrais
2. RM cerebral que não preencha critérios de Paty I/II para EM
3. Positividade para o anticorpo IgG-NMO

Quadro 3.4: Critérios de NMO definida (WINGERCHUK et al., 2006).

Os autores aplicaram os critérios de NMO definida numa população de 96 pacientes da Clínica Mayo com NMO recorrente, sendo 85,1 % do sexo feminino, 38,5% não caucasianos, com média de início de doença de 37,8 anos e apresentando 76,1% positividade para o IgG NMO. Neste grupo, 14 pacientes apresentaram manifestações neurológicas fora do nervo óptico e da ME, sendo nove indicativas de envolvimento do tronco cerebral (Tabela 3.6).

Tabela 3.6: Manifestações de tronco cerebral na série de Wingerchuk et al., 2006.

| Sinais e sintomas | RM de crânio exploratória | Lesão Medular | IgG NMO |
|---|----------------------------|---------------|----------|
| Neuralgia do trigêmeo | Sem lesão | Desconhecida | Positivo |
| Encefalopatia, vômitos, diplopia, tonteiras | Sem lesão | 4 segmentos | Positivo |
| Nistagmo, ptose e paresia em MI | Pedúnculo cerebral e bulbo | > 5 segmentos | Positivo |
| Vertigem | Sem lesão | > 5 segmentos | Positivo |
| Ataxia | Cerebelo | > 4 segmentos | Negativo |
| Surdez unilateral, vertigem e vômitos | Sem lesão | > 4 segmentos | Positivo |
| Surdez, vertigem e ataxia | Sem lesão | > 5 segmentos | Negativo |
| Vômitos | Bulbo | > 3 segmentos | Positivo |
| Vômitos | Sem lesão | > 3 segmentos | Positivo |

MI= membro inferior

A retirada da obrigatoriedade de ausência de lesão fora do nervo óptico e da ME dos critérios de NMO, baseou-se na comprovação por RM de lesões inflamatórias em outras regiões do SNC (PITTOCK et al., 2006a). Ao analisar 60 pacientes da Clínica Mayo, os autores demonstraram em 36 (60%) anormalidades na RM de crânio, destes, seis (17%) eram sintomáticas. Para realizar o estudo os pacientes foram selecionados de acordo com critérios de Wingerchuk et al. (1999), não sendo considerada a obrigatoriedade de ausência de sintomas fora do nervo óptico e ME. Todos os pacientes tinham lesões extensas na medula espinhal, e 68% eram soropositivos para o IgG NMO. As imagens cerebrais em T2 – pesado foram analisadas quanto ao número, localização (frontal, parietal, temporal, occipital, infratentorial, justa cortical, pericalosa ou periventricular), tamanho, aspecto, número e localização pós-contraste. Os pacientes foram classificados em quatro subgrupos: RM de crânio normal, lesões inespecíficas, lesões sugestivas de EM e lesões atípicas. Lesões cerebrais foram detectadas em 60%, a maioria inespecíficas. Lesões sugestivas de EM ocorreram em 10%. Apenas cinco pacientes (8%), com positividade para o IgG NMO, apresentaram lesões atípicas com envolvimento diencefálico, talâmico ou hipotalâmico (n=3), do tronco cerebral (n=4), extensas lesões cerebrais sub-corticais (n=2) e extensão da lesão cervical para o bulbo (n=1). Sintomas neurológicos fora do nervo óptico e da ME ocorreram em 6/60 pacientes (10%): encefalopatia fulminante (n=1), náuseas, diplopia transitória e nistagmo (n=2), dois episódios de neuralgia do trigêmeo (n=1), diplopia (n=1) e dormência na face (n=1). Os autores concluíram que lesões sintomáticas cerebrais não excluía o diagnóstico de NMO, e que estas observações justificavam a revisão dos critérios diagnósticos propostos em 1999, a fim de permitir a inclusão de pacientes com envolvimento clínico fora do nervo óptico e da ME.

4 – METODOLOGIA

Tipo de estudo

Estudo descritivo populacional ambidirecional.

Seleção de pacientes

No arquivo médico do serviço de neurologia do Hospital da Lagoa – Rio de Janeiro (HL-Ministério da Saúde), casos foram identificados com diagnóstico de NMO entre 640 fichas médicas de pacientes com doença desmielinizante inflamatória idiopática, atendidos a partir de 1990, e acompanhados longitudinalmente até dezembro de 2006 pela equipe neurológica. O autor acompanhou os pacientes com NMO atendidos no período de 2004 a 2006.

Definição de casos

A NMO foi definida por dois eventos índices (Eis), NO e MTA de instalação simultânea (no mesmo dia), ou separados por dias, meses ou anos, de curso evolutivo monofásico ou recorrente. Foram considerados pacientes com curso monofásico, aqueles que apresentaram exclusivamente dois eventos índices (NO e mielite) num período mínimo de observação de três anos. O curso recorrente foi identificado em pacientes que após os dois eventos índices (NO e MTA) apresentaram novos episódios de NO ou MTA, ou naqueles que apresentaram NO recorrente ou MTA recorrente antes da conversão para NMO.

Critérios de inclusão e de exclusão

Foram incluídos pacientes com NMO recorrente e que realizaram investigação complementar dirigida às doenças desmielinizantes, no mínimo, com estudo de RM de crânio e LCR e exclusão de doenças infecciosas, compressivas e degenerativas.

Foram excluídas formas monofásicas e formas de NMO associadas a comprometimento cerebral.

Organização de grupos NMOR

Pacientes com eventos neurológicos agudos somente afetando o nervo óptico e a ME, foram denominados de NMOR de distribuição restrita (NMOR restrita) e casos com NMOR associada a sinais e sintomas indicativos de envolvimento do tronco cerebral, foram denominados de NMOR associado à síndrome de tronco cerebral (NMOR com STC).

Coleta de dados

Dos prontuários médicos foram retirados os seguintes dados demográficos: sexo, idade de início, cor da pele, naturalidade, e nível sócio econômico 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).

A análise clínica incluiu: tipo de evento clínico inicial (NO, MTA ou STC), tipo de evento índice (NO ou MTA) inicial, intervalo de tempo entre os eventos índices (NO e MTA), tempo total de doença e frequência de eventos ocorridos ao longo da doença (NO, MTA, STC). Foram considerados eventos associados àqueles

ocorridos no período de 24 horas. A morbidade foi estabelecida considerando-se dados da última avaliação neurológica, sendo as seqüelas estadiadas pela escala de disfunção neurológica e incapacidade (FS/EDSS) de Kurtzke (1983) (Anexo).

Aplicação de critérios de diagnóstico de NMO (Wingerchuk et al., 1999, 2006)

Foram analisados laudos e exames de RM de crânio pelos critérios de Paty, considerando-se sugestivas de EM as categorias I e II. As RM de medula espinhal foram classificadas pela extensão das lesões em dois tipos: maior ou menor do que três segmentos vertebrais. Somente foram considerados exames de LCR realizados em até 30 dias após o início do evento.

Comparação entre os grupos

Resultados de dados demográficos, clínicos e a frequência de positividade dos critérios absolutos e de suporte foram comparados nos grupos NMOR restrita e NMOR com STC.

Descrição do grupo NMOR com STC

Casos com NMOR e sintomas e sinais de tronco foram descritos e agrupados em três categorias: NMOR com STC como evento inicial, NMOR com STC após um evento índice (NO ou MTA) e NMOR com STC após os eventos índices (NO e MTA). RM de crânio comprovando a STC foram documentadas. As manifestações clínicas de envolvimento do tronco cerebral foram classificadas em: síndromes de nervos cranianos, síndromes de vias longas, ataxia, soluços e vômitos.

Análise estatística

Análise estatística dos dados incluiu análise univariada (médias, medianas e proporções). Os dados clínicos e de exames complementares foram inseridos numa planilha informatizada tipo SSPS 14, onde foi realizada análise estatística. Na comparação dos grupos, utilizou-se o teste de qui-quadrado, considerando-se significativa $p < 0,05$.

A medida Kappa foi utilizada para analisar o grau de concordância entre os critérios de diagnóstico da NMO. Os valores indicados para analisar a concordância são: < 0 (falta de concordância); $0 - 0,19$ (concordância fraca); $0,20 - 0,39$ (concordância leve); $0,40 - 0,59$ (concordância moderada); $0,60 - 0,79$ (concordância substancial); $0,80 - 1,00$ (concordância quase perfeita).

Aspectos éticos

A pesquisa sobre história natural e fatores de risco na NMO foi aprovada pelo Comitê de Ética e Pesquisa do HUGG em 2003. Todos os pacientes com NMO atendidos a partir desta data assinaram termo de consentimento livre e esclarecido, e aceitaram fazer parte do estudo. Os pacientes atendidos anteriormente tiveram suas informações coletadas no arquivo médico do HL.

5 – RESULTADOS

Foram identificados 114 pacientes com NMO entre 1990 e 2006, que correspondem a 15% do total de casos de DDII. Destes, 95 apresentaram curso recorrente sendo selecionados para o estudo. Entre os demais 19 pacientes, onze foram excluídos pelo curso monofásico, quatro por apresentarem somente STC após a conversão para NMO e quatro com NMOR associada a extensas lesões cerebrais.

5.1 – Características da NMO recorrente (n=95)

Dados demográficos e clínicos desta coorte estão apresentados nas Tabelas 5.1 e 5.2. A maioria é natural do Rio de Janeiro (85%). A média de idade de início da doença foi de 31,51 anos ($\pm 13,2$) e mediana de 29 anos (mínima 7 e máxima 70). O tempo de doença variou de seis meses a 30 anos, numa mediana de 8 anos, com média de 10,22 ($\pm 7,54$) anos.

Tabela 5.1: Análise demográfica da NMO recorrente (n=95).

| Características | n | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| Sexo | | |
| Masculino | 10 | 10,5 |
| Feminino | 85 | 89,5 |
| Idade do início da doença | | |
| 0 – 10 anos | 3 | 3,2 |
| 11 – 20 anos | 18 | 19 |
| 21 – 30 anos | 31 | 32,5 |
| 31 – 40 anos | 20 | 21,1 |
| 41 – 50 anos | 16 | 16,9 |
| 51 – 60 anos | 5 | 5,2 |
| 61 – 70 anos | 2 | 2,1 |
| Cor da pele | | |
| Branca | 41 | 43,2 |
| Parda | 32 | 33,7 |
| Negra | 22 | 23,2 |
| Nível sócio econômico | | |
| A (maior faixa de renda) | 13 | 13,8 |
| B | 30 | 31,5 |
| C | 32 | 33,7 |
| D | 16 | 16,8 |
| E (menor faixa de renda) | 4 | 4,2 |

Legenda: 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.

Tabela 5.2: Análise clínica da NMO recorrente (n=95).

| Características | | |
|--|----------------------------|-------------|
| Evento clínico inicial (n/%) | | |
| Mielite transversa aguda | 49 | 51,6 |
| Neurite óptica unilateral | 30 | 31,6 |
| Neurite óptica bilateral | 16 | 16,8 |
| Síndrome de tronco cerebral | 7 | 7,3 |
| Neurite óptica unilateral + Mielite transversa aguda | 2 | 2,1 |
| Neurite óptica bilateral + Mielite transversa aguda | 1 | 1,05 |
| Evento Índice inicial (n/%) | | |
| Neurite óptica | 51 | 53,7 |
| Mielite transversa aguda | 41 | 43,1 |
| Neurite óptica + Mielite transversa aguda (*) | 3 | 3,2 |
| Intervalo de tempo entre os eventos índices (mediana, mín. e máx.) | 22 meses (1 dia – 20 anos) | |
| Tipos de eventos ao longo da doença (n/%) | | |
| Mielite transversa aguda | 340 | 53,6 |
| Neurite óptica | 199 | 31,4 |
| Neurite óptica + Mielite transversa aguda (*) | 59 | 9,3 |
| Síndrome de tronco cerebral | 28 | 4,4 |
| Mielite transversa aguda + S. tronco cerebral (*) | 7 | 1,1 |
| Neurite óptica + S. tronco cerebral (*) | 1 | 0,15 |
| Total de eventos | 634 | 100% |
| Última avaliação neurológica | | |
| EDSS (mediana/ mínimo e máximo) | 5 | (0 – 9,5) |
| EDSS (n/%) (**) | | |
| EDSS leve (0 – 3,5) | 18 | 19,4 |
| EDSS moderado (4 – 5,5) | 35 | 37,6 |
| EDSS grave (= ou > 6) | 40 | 43 |
| FS (mediana/ mínimo e máximo) (**) | | |
| FS motor | 3 | (0 – 6) |
| FS tronco | 0 | (0 – 4) |
| FS sensitivo | 2 | (0 – 6) |
| FS esfíncteriano | 2 | (0 – 5) |
| FS visual | 5 | (0 – 6) |
| Disfunção visual unilateral (n/%) | 27 | 29 |
| Disfunção visual bilateral (n/%) | 56 | 60 |
| Acuidade visual normal (n/%) | 10 | 11 |
| Mortalidade (n/%) | | |
| Sim | 21 | 22,1 |
| Não | 74 | 77,9 |

Legenda: (*) - eventos ocorridos de forma simultânea;
 (**) - número total de pacientes analisados = 93

5.2 – Descrição dos pacientes com síndrome de tronco cerebral

Sinais e sintomas indicativos de envolvimento de tronco cerebral ocorreram em 18 dos 95 pacientes, conferindo uma prevalência de 18,95 % de casos de NMOR com STC. Em 39 % o 1º evento foi STC, em 16,6 % STC ocorreu após o 1º evento índice (NO ou MT) e em 44,4 % STC ocorreu após o diagnóstico de NMO. Nos Quadros 5.1, 5.2 e 3.3, apresentados a seguir, estão resumidas as histórias clínicas e morbi mortalidade dos pacientes com NMOR com STC.

Na primeira e na segunda coluna, estão apresentados dados gerais incluindo número do caso (#), iniciais, sexo, cor da pele, naturalidade, data de nascimento (DN), idade de início da doença (Início), tempo de doença (TD), número total de eventos, tipo e data dos eventos índices (Ei1 e Ei2) e intervalo de tempo (em meses) entre eles (Δt 1-2).

Na terceira e quarta colunas, estão descritos todos os eventos agudos numerados e classificados nos seguintes tipos: neurite óptica unilateral esquerda (NOE), direita (NOD) ou bilateral (NOB), mielite transversa aguda torácica (MTAt) ou cervical (MTAc). Nas descrições dos eventos de STC estão incluídas informações sobre a origem destes dados: anamnese, comprovação objetiva ao exame neurológico e/ou confirmação radiológica por RM de crânio (RMC). Os **eventos índices (neurite e mielite)** estão destacados em negrito e sublinhados.

Na quinta coluna, estão apresentados os escores de disfunção neurológica e incapacidade (FS/EDSS), pontuados pela escala de Kurtzke (1983), e referentes ao último exame neurológico. Os casos de óbito estão também identificados nesta coluna.

| Caso # | Dados gerais | Evento inicial (SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL) | Eventos índices e outros eventos visuais e medulares | FS/EDSS Última avaliação neurológica |
|---------------|---|---|--|---|
| # 1 | AG Mulher, negra, RJ DN: 14.10.71 Início - 22 anos TD - 13 anos Nº de eventos = 6 Ei 1 (NO) - 07/2004 Ei 2 (MT) - 12/1996 Δt 1-2: 29 meses | Evento 1 - 12/1993 - visão dupla, tonteiras de duração de quinze dias. <i>Dados anamnésticos</i> RMC NR | Evento 2 - 07/1994 - NOE Evento 3 - 01/1995 - NOE Evento 4 - 07/1995 - NOB Evento 5 - 12/1995 - NOB Evento 6 - 12/1996 - MTAc | FS motor = 5 FS sensitivo = 4 FS esfínter = 3 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 7.5 |
| # 2 | PFS Mulher, branca, MG DN: 22.05.75 Início - 17 anos TD - 14 anos Nº de eventos = 5 Ei 1 (NO) - 08/1993 Ei 2 (MT) - 08/2003 Δt 1-2: 120 meses | Evento 1 - 05/1992 - dificuldade de movimentação ocular OE, estrabismo e visão dupla. <i>Dados anamnésticos</i> RMC NR. | Evento 2 - 08/1993 - NOD Evento 3 - 08/2003 - MTAt Evento 4 - 2005 - MTAt Evento 5 - 2006 - MTAt | FS motor = 0 FS sensitivo = 2 FS esfínter = 0 FS visual = 0 FS tronco = 0 EDSS = 2 |
| # 3 | AHO Mulher, negra, RJ DN: 24.05.83 Início - 17 anos TD - 6 anos Nº de eventos = 5 Eis (NMO) -01/2001 | Evento 1 - 12/2000 - tonteiras e zumbidos, vômitos e soluços. <i>Dados anamnésticos</i> RMC NR Evento 4 - 01/11/2004 - zumbidos, desvio da boca, oftalmoplegia bilateral completa. <i>STC confirmada ao exame e por RMC (26/01/2005) (Figura V.1)</i> | Evento 2 - 01/2001 - MTAt + NOB Evento 3 - 10/2003 - MTAt Evento 5 - 15/11/2004 - MTAt | FS motor = 4 FS sensitivo = 3 FS esfínter = 3 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 3 Zumbidos persistentes e oftalmoplegia internuclear bilateral EDSS = 7.5 |
| # 4 | NAA Mulher, branca, BA DN: 12.07.39 Início - 52 anos TD - 14 anos Nº de eventos= 15 Ei 1 (NO) - 03/1996 Ei 2 (MT) - 10/2000 Δt 1-2: 55 meses | Evento 1 - 05/1992 - Hemihipoestesia E, tonteiras <i>Dados anamnésticos</i> RMC NR Evento 2 - 04/1996 - Hemihipoestesia D e tonteiras Evento 7 - 01/1998 - Tonteiras, ataxia, parestesias na face bilateral Evento 10 - 01/2001 - Ataxia, tonteiras Evento 12 - 10/2001 - ataxia, vertigens + MTAc Evento 15 - 10/2004 - vertigens, ataxia, parestesias face bilateral <i>STC confirmadas ao exame e por RMC (26/01/2005) (Figuras V.2.1 e V.2.2)</i> | Evento 3 - 03/1996 - NOB Evento 4 - 06/1996 - NOE Evento 5 - 07/1996 - NOD Evento 6 - 09/1997 - NOD Evento 8 - 03/1998 - NOD Evento 09 - 10/2000 - MTAc Evento 11 - 06/2001 - MTAc Evento 13 - 08/2002 - NOE + MTAc Evento 14 - 08/2003 - MTAc | FS motor = 1 FS visual = 4 (NOE) FS sensitivo = 1 FS esfínter = 1 FS tronco = 0 EDSS = 4 |
| # 5 | LBM Mulher, parda, RJ DN: 24.11.69 Início - 30 anos TD - 7 anos Nº de eventos= 12 Ei 1 (MT) - 07/1999 Ei 2 (NO) - 08/1999 Δt 1-2: 1 mês | Evento 1 - 01/07/1999 - vômitos e náuseas por 15 dias <i>STC confirmada ao exame</i> RMC NR Evento 3 - 08/1999 - disfagia e desvio de língua <i>STC confirmadas ao exame</i> RMC (07/2001) - lesão cervical (nível C1-C4) ao bulbo. (Figura V.3) | Evento 2 - 15/07/1999 - MTAc Evento 4 - 08/1999 - NOD Evento 5 - 05/2001 - NOE Evento 6 - 01/2002 - MTAt Evento 7 - 01/2004 - NOB Evento 8 - 03/2005 - MTAt Evento 9 - 12/2005 - NOB Evento 10 - 03/2006 - MTAt Evento 11 - 06/2006 - MTAt Evento 12 - 10/2006 - MTAc | FS motor = 3 FS visual = 4 (NOE) FS sensitivo = 2 FS esfínter = 2 FS tronco = 0 EDSS = 5 Óbito em 10/2006 Hepatite auto-imune |
| # 6 | MSP Mulher, parda, RJ DN: 17.04.89 Início - 13 anos TD - 4 anos Nº de eventos = 6 Ei 1 (NO) - 03/2002 Ei 2 (MT) - 05/2002 Δt 1-2: 2 meses | Evento 1 - 01/2002 - vômitos por um mês <i>STC confirmada ao exame</i> RMC NR (Figuras V.4.1 e V.4.2) | Evento 2 - 03/2002 - NOB Evento 3 - 05/2002 - MTAc Evento 4 - 05/2002 - NOB Evento 5 - 11/2002 - MTAc + NOB Evento 6 - 07/2003 - MTAc | FS motor = 5 FS visual = 5 (NOB) FS sensitivo = 3 FS esfínter = 3 FS tronco = 0 EDSS = 7,5 |

| Caso # | Dados gerais | Evento inicial (SÍNDROME DE TRONCO CEREBRAL) | Eventos índices e outros eventos visuais e medulares | FS/EDSS Última avaliação neurológica |
|--------|--|---|---|--|
| # 7 | WLSL Mulher, branca, RJ DN: 17.03.59 Início – 37 anos TD – 10 anos Nº de eventos= 12 Ei 1 (NO) – 04/1996 Ei 2 (MT) – 05/1996 Δt 1-2: 1 mês | Evento 1 – 03/1996 – Vômitos, intensa cefaléia, tonteira, disfagia e dispnéia <i>Dados anamnéticos</i> <i>RMC NR</i> Evento 4 – 10/1999 – Tonteiras <i>Dados anamnéticos</i> <i>RMC normal (15/10/1999)</i> Evento 5 – 09/2001 – diplopia e estrabismo <i>Dados anamnéticos</i> <i>RMC normal (02/09/2001)</i> | Evento 2 – 04/1996 – NOB Evento 3 – 05/1996 –MTAc Evento 6 – 10/2001 – MTAc Evento 7 – 07/2003 – MTAc Evento 8 – 11/2004- MTAc Evento 9 – 02/2005 – MTAc Evento 10 – 03/2005 – NOB Evento 11 – 08/2005 – MTAc <i>RM (03/08/2005) – Lesão cervical (nível C6-C1) e pirâmides bulbares bilateralmente</i> Evento 12 – 04/2006-MTAc | FS motor = 4 FS visual = 2 (NOB) FS sensitivo= 3 FS esfínter = 3 FS tronco = 0 EDSS = 6 |

Abreviaturas:RJ= Rio de Janeiro; DN=data de nascimento; TD=tempo de doença; Ei=evento índice; NO=neurite óptica; MT=mielite transversa; Δt 1-2= intervalo de tempo entre evento índice 1 e 2; Eis=eventos índices simultâneos; RMC=ressonância magnética de crânio; NR= não realizada; OE=olho esquerdo; STC=síndrome de tronco cerebral; E=esquerda; D=direita; C=cervical; NOE=neurite óptica esquerda; NOD=neurite óptica direita; NOB=neurite óptica bilateral; MTAc=mielite transversa aguda cervical; MTAt=mielite transversa aguda torácica; IRA (VMI) = insuficiência respiratória aguda (ventilação mecânica invasiva); taFS=sistemas funcionais; EDSS=escala de incapacidade expandida.

Quadro 5.1: NMOR com síndrome de tronco cerebral como evento inicial (n=7).

| Caso # | Dados gerais | Evento Índice 1 (NO ou MTAc) Eventos de tronco cerebral | Evento Índice 2 Outros eventos visuais e medulares | FS/EDSS Última avaliação neurológica |
|---------------|---|---|---|---|
| # 8 | AFC Homem, branco, RJ DN: 02.02.71 Início – 16 anos TD – 9 anos Nº de eventos = 7 Evento 1 – após infecção Ei 1 (MT) – 09/1987 Ei 2 (NO) – 10/1987 Δt 1-2: 1 mês | Evento 1 – 05/09/1987 – MTAc Evento 2 – 20/09/1987 – disestesias na face bilateralmente <i>Dados anamnésicos</i> <i>1ª RMC (05/07/96) – áreas de sinal aumentado na ponte. Cérebro sem lesões.</i> <i>RMC (22/01/2005) – sem alterações evolutivas (Figura V.5)</i> | Evento 3 – 10/1987 – NOD Evento 4 – 10/1995 – MTAt Evento 5 – 07/2001 – NOE Evento 6 – 09/2003 – MTAt Evento 7 – 10/2005 – MTAt | FS motor = 3 FS visual = 4 (NOD) FS sensitivo = 0 FS esfinc = 0 FS tronco = 0 EDSS = 4 |
| # 9 | JBGF Homem, pardo, RO DN: 23.09.1951 Início – 45 anos TD – 10 anos Nº de eventos = 15 Ei 1 (MT) – 09/1996 Ei 2 (NMO) – 10/1996 Δt 1-2: 1 mês | Evento 1 – 01/09/1996 – MTAc Evento 2 – 15/09/1996 – Dormência na face bilateralmente, nos ramos mandibulares do nervo trigêmeo <i>Dados anamnésicos</i> <i>RMC normal (09/1996)</i> Evento 4 – 03/1997 – dormência na face bilateralmente + MTAc <i>Dados anamnésicos</i> <i>RMC normal (03/1997)</i> | Evento 3 – 21/10/1996 – NOB + MTAt Evento 5 – 09/1997 – NOD Evento 6 – 10/1997 – NOD Evento 7 – 03/1998 – MTAc Evento 8 – 05/1998 – NOE Evento 9 – 04/1999 – MTAt Evento 10 – 10/2001 – NOD Evento 11 – 01/2003 – MTAt Evento 12 – 08/2004 – NOE + MTAt Evento 13 – 09/2005 – NOB Evento 14 – 11/2005 – MTAt Evento 15 – 06/2006 – MTAc | FS motor = 3 FS visual = 6 (NOB) FS sensitivo = 2 FS esfinc = 2 FS tronco = 0 EDSS = 5 |
| # 10 | MSMS Mulher, parda, RJ DN: 26/11/63 Início – 37 anos TD – 6 anos Nº de eventos = 5 Ei 1 (NO) – 03/2000 Ei 2 (MT) – 09/2003 Δt 1-2: 42 meses | Evento 1 – 03/2000 – NOE Evento 2 – 06/2000 – NOD Evento 4 – 12/2004 – NOB Evento 5 – 04/2005 – MTAc | Evento 3 – 09/2003 – diminuição da audição do ouvido E, parestesia em hemiface E + MTAc <i>STC confirmada ao exame</i> <i>RMC (10/2003) – normal</i> | FS motor = 0 FS sensitivo = 0 FS esfinc = 0 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 5 |

Abreviaturas: RJ= Rio de Janeiro; DN=data de nascimento; TD=tempo de doença; Ei=evento índice; NO=neurite óptica; MT=mielite transversa; Δt 1-2= intervalo de tempo entre evento índice 1 e 2; Eis=eventos índices simultâneos; RMC=ressonância magnética de crânio; NR= não realizada; OE=olho esquerdo; STC=síndrome de tronco cerebral; E=esquerda; D=direita; C=cervical; NOE=neurite óptica esquerda; NOD=neurite óptica direita; NOB=neurite óptica bilateral; MTAc=mielite transversa aguda cervical; MTAt=mielite transversa aguda torácica; IRA (VMI) = insuficiência respiratória aguda (ventilação mecânica invasiva); FS=sistemas funcionais; EDSS=escala de incapacidade expandida.

Quadro 5.2: NMOR com síndrome de tronco cerebral após um evento índice (n=3).

| Caso # | Dados gerais | Eventos índices (NO e MTA) | Evento de tronco cerebral | FS/EDSS Última avaliação neurológica |
|---------------|--|--|--|--|
| # 11 | ACA Homem, pardo, RO DN: 05.05.1956 Início – 43 anos Tempo – 7 anos Nº de eventos = 10 Ei 1 (NO) – 01/05/1999 Ei 2 (MT) – 10/05/1999 Δt 1-2: 10 dias | <u>Evento 1 – 01/05/1999 – NOE</u> <u>Evento 2 – 10/05/1999 – MTAc</u> Evento 3 – 20/05/1999 – NOD Evento 5 – 01/2000 – NOB Evento 7 – 06/2000 – MTAc Evento 9 – 15/08/2000 – NOB + MTAC | Evento 4 – 09/1999 – soluções e vômitos + NOD <i>STC confirmada ao exame RMC normal</i> Evento 6 – 03/2000 – soluções incontroláveis + MTAc <i>STC confirmada ao exame RMC NR</i> Evento 8 – 01/08/2000 – soluções incontroláveis e vômitos <i>STC confirmada ao exame RMC NR</i> Evento 10 – 09/2000 – soluções incontroláveis e vômitos <i>STC confirmada ao exame RMM (20/10/2000) – lesão extensa de T4 ao bulbo.</i> | FS motor = 5 FS sensitivo = 4 FS esfínter = 4 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 8 |
| # 12 | AQS Mulher, negra, RJ DN: 25.02.83 Início – 16 anos TD – 8 anos Nº de eventos = 8 Ei 1 (NO) – 12/1998 Ei 2 (MT) – 01/1996 Δt 1-2: 85 meses | <u>Evento 1 – 12/1998 – NOB</u> Evento 2 – 04/2004 – NOE <u>Evento 3 – 01/2006 – MTAt</u> Evento 4 – 02/2006 – NOD Evento 5 – 03/2006 – MTAt Evento 6 – 05/2006 – MTAt Evento 7 – 06/2006 – NOB + MTAt | Evento 8 – 09/2006 – disestesias com hipoestesia na face bilateralmente + MTAc <i>STC confirmada ao exame RMC (09/2006) – lesão na região bulbo medular.</i> | FS motor = 2 FS sensitivo = 2 FS esfínter = 1 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 5.5 |
| # 13 | ETAP Mulher, negra, RJ DN: 14.08.77 Início – 21 anos TD – 8 anos Nº de eventos = 9 Ei 1 (NO) – 05/1998 Ei 2 (MT) – 09/2005 Δt 1-2: 89 meses | <u>Evento 1 – 05/1998 – NOD</u> <u>Evento 2 – 01/09/2005 – MTAc</u> Evento 4 – 01/2006 – MTAt Evento 6 – 02/2006 – MTAt Evento 7 – 29/02/006 – MTAc Evento 9 – 09/2006 – MTAc+IRA (VMI) | Evento 3 – 10/09/2005 – Vômitos, vertigens e nistagmo <i>STC confirmada ao exame RMC NR</i> Evento 5 – 02/2006 – disartria + MTAc <i>STC confirmada ao exame RMC NR</i> Evento 8 – 03/2006 – Disartria, nistagmo horizontal e vertical, desvio da úvula e desvio da língua <i>STC confirmada ao exame RMC (03/2006) – lesões no tronco cerebral com cérebro sem lesões.</i> | FS motor = 4 FS sensitivo = 2 FS esfínter = 4 FS visual = 4 (NOD) FS tronco = 4 Nistagmo horizontal e vertical, desvio da língua e da úvula e acentuada disartria EDSS = 5 Óbito em 10/2006 |
| # 14 | EMP Mulher, parda, RJ DN: 11.03.42 Início – 55 anos TD – 9 anos Nº de eventos = 10 Ei 1 (NO) – 01/05/1997 Ei 2 (MT) – 07/05/1999 Δt 1-2: 7 dias | <u>Evento 1 – 01/05/1997 – NOD</u> <u>Evento 2 – 07/05/1997 – MTAt</u> Evento 3 – 05/1998 – MTAt Evento 4 – 05/1999 – MTAt Evento 5 – 12/1999 – MTAt Evento 6 – 07/2000 – MTAt Evento 7 – 09/2001 – MTAt Evento 8 – 07/2006 – MTAt Evento 10 – 12/2006 – NOD | Evento 9 – 10/2006 – Vômitos, vertigens, nistagmo + triplegia. <i>STC confirmada ao exame RMC (10/2006) – extensa lesão bulbar predominantemente unilateral captante de contraste (Figura V.6)</i> | FS motor = 5 FS sensitivo = 4 FS esfínter = 4 FS visual = 4 (NOD) FS tronco = 0 EDSS = 8,5 |

| Caso # | Dados gerais | Eventos índices (NO e MTA) | Evento de tronco cerebral | FS/EDSS Última avaliação neurológica |
|---------------|---|--|---|---|
| # 15 | LMNS Mulher, branca, RJ DN: 09.08.1959 Início – 43 anos TD – 3 anos e meio Nº de eventos = 11 Ei 1 (NO) – 12/2002 Ei 2 (MT) – 05/2003 Δt 1-2: 5 meses | Evento 1 – 12/2002 – NOB Evento 2 – 05/2003 – MTAc Evento 3 – 09/2003 – MTAc Evento 5 – 12/2003 – MTAt + NOD Evento 6 – 02/2004 – NOE Evento 7 – 04/2004 – MTAc Evento 8 – 05/2004 – MTAc Evento 9 – 06/2004 – NOB Evento 11 – 05/2005 – MTAc + IRA (VMI) RMC (05/2005) – lesões em mesencéfalo, ponte, face anterior do bulbo captantes de contraste e hemisférios cerebrais (Figuras V.7.1 e V.7.2) | Evento 4 – 11/2003 – Vômitos STC confirmada ao exame RMmc (11/2003) – extensa lesão medular estendendo-se ao bulbo Evento 10 – 18/10/2004 – surdez esquerda, PFP à esquerda STC confirmada ao exame RMmc (20/10/2004) – focos em pedúnculo cerebral E, hemisférios cerebrais | FS motor = 6 FS sensitivo = 6 FS esfínter = 5 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 9.5 Óbito em 08/2006 |
| # 16 | MCP Mulher, parda, RJ DN: 22.01.69 Início – 07 anos TD – 30 anos Nº de eventos = 13 Ei 1 (MT) – 05/1976 Ei 2 (NO) – 10/05/1999 Δt 1-2: 198 meses | Evento 1 – 05/1976 – MTAt Evento 2 – 10/1990 – MTAt Evento 3 – 11/1992 – MTAc Evento 4 – 11/1992 – NOB Evento 6 – 07/1993 – NOE e MTAt Evento 7 – 09/1993 – MTAc Evento 10 – 03/1996 – MTAt Evento 12 – 10/1997 – NOE + MTAc Evento 13 – 06/1999 – NOE | Evento 5 – 12/1992 – Oftalmoplegia internuclear bilateral + hemihipoestesia em dimídio esquerdo (incluindo face) STC confirmada ao exame RMC NR Evento 8 – 07/1995 – engasgos + MTAc STC confirmada ao exame RMC NR Evento 9 – 11/1995 – anestesia em dimídio esquerdo e face STC confirmada ao exame RMC NR Evento 11 – 08/1996 – Vertigens + MTAc STC confirmada ao exame RMC NR | FS motor = 2 FS sensitivo = 4 FS esfínter = 3 FS visual = 5 (NOB) FS tronco = 3 Hipoestesia na face E, oftalmoparesia internuclear bilateral EDSS = 5 |
| # 17 | GCG Homem, branco, RJ DN: 05/05/1965 Início – 27 anos TD – 14 anos Nº de eventos = 17 Ei 1 (MT) – 04/1992 Ei 2 (NO) – 05/1992 Δt 1-2: 1 mês | Evento 1 – 04/1992 – MTAc Evento 2 – 05/1992 – NOE Evento 3 – 06/1992 – MTAt Evento 5 – 07/1992 – MTAt Evento 6 – 05/1993 – MTAc Evento 7 – 1994 – MTAc Evento 8 – 1999 – NOE Evento 9 – 09/2000 – MTAc Evento 10 – 01/2001 – MTAc Evento 11 – 08/2001 – MTAt Evento 12 – 11/2001 – MTAc Evento 13 – 06/2002 – MTAt Evento 14 – 08/2002 – NOD Evento 15 – 09/2002 – NOD Evento 16 – 02/2003 – MTAt Evento 17 – 05/2004 – MTAt | Evento 4 – 06/1992 – oftalmoplegia do VI nervo à direita e hemihipoestesia superficial em dimídio esquerdo incluindo face (síndrome alterna) STC confirmada ao exame RMC NR | FS motor = 0 FS sensitivo = 2 FS esfínter = 3 FS visual = 2 (NOD) FS tronco = 0 EDSS = 3 |
| # 18 | JMSB Mulher, parda, MG DN: 23.12.58 Início – 37 anos TD – 11 anos Nº de eventos = 4 Ei 1 (NO) – 01/01/1995 Ei 2 (MT) – 10/01/1995 Δt 1-2: 10 dias | Evento 1 – 01/01/1995 – NOE Evento 2 – 15/01/1995 – MTAc Evento 3 – 05/2000 – NOD | Evento 4 – 05/2004 – vômitos, soluços e parestesias na face STC confirmada ao exame RMC (06/2004) – lesão captante de contraste no bulbo e cérebro normal | FS motor = 0 FS sensitivo = 0 FS esfínter = 0 FS visual = 6 (NOB) FS tronco = 0 EDSS = 5 |

Abreviaturas: RJ= Rio de Janeiro; DN=data de nascimento; TD=tempo de doença; Ei=evento índice; NO=neurite óptica; MT= mielite transversa; Δt 1-2= intervalo de tempo entre evento índice 1 e 2; Eis=eventos índices simultâneos; RMC=ressonância magnética de crânio; NR= não realizada; OE=olho esquerdo; STC=síndrome de tronco cerebral; E=esquerda; D=direita; C=cervical; NOE=neurite óptica esquerda; NOD=neurite óptica direita; NOB=neurite óptica bilateral; MTAc=mielite transversa aguda cervical; MTAt=mielite transversa aguda torácica; IRA (VMI) = insuficiência respiratória aguda (ventilação mecânica invasiva); FS=sistemas funcionais; EDSS=escala de incapacidade expandida.

Quadro 5.3: NMOR com síndrome de tronco cerebral após os eventos índices (n=8).

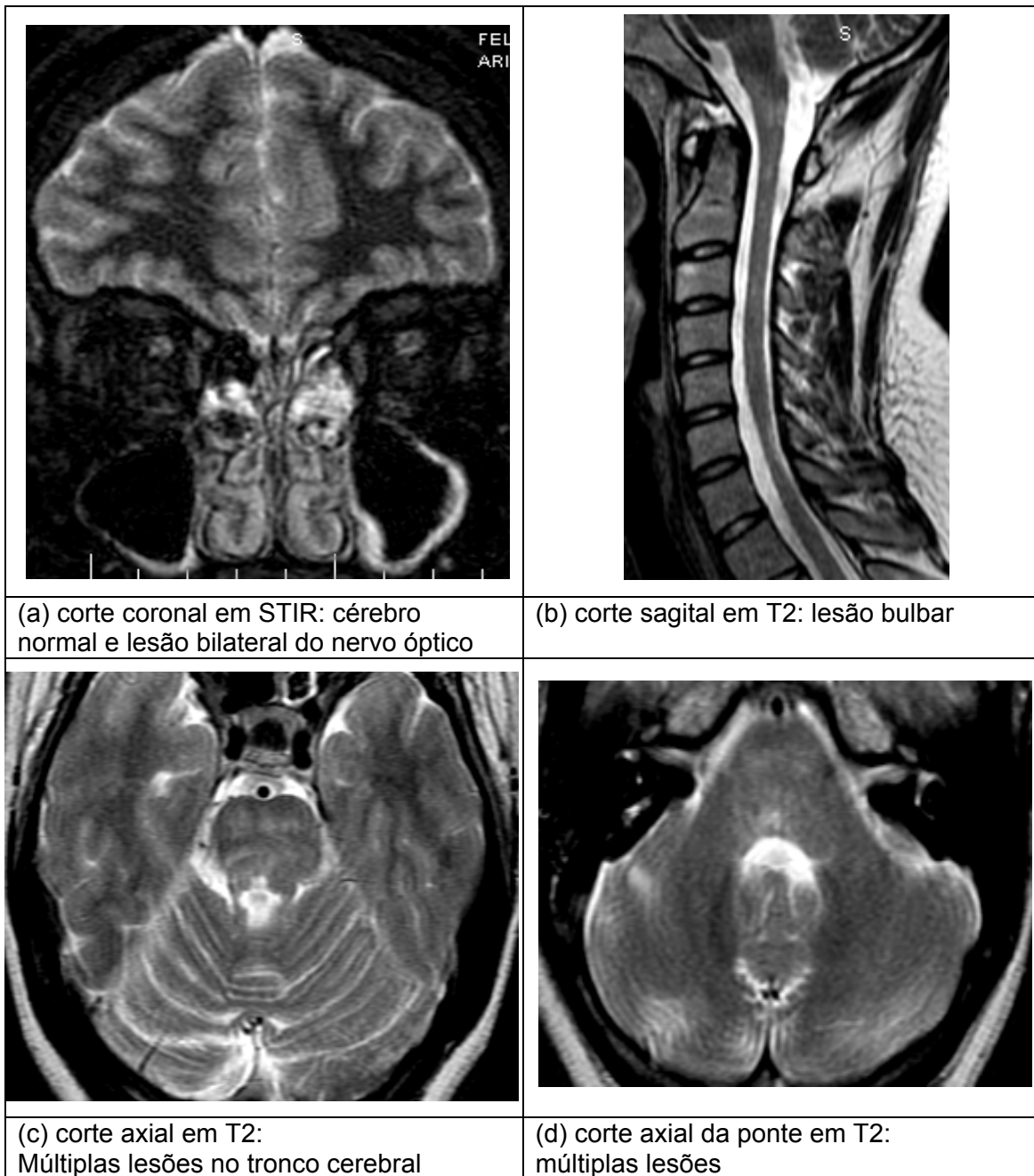


Figura 5.1: Paciente #3 - Documentação por RM de NO, MTA e STC.

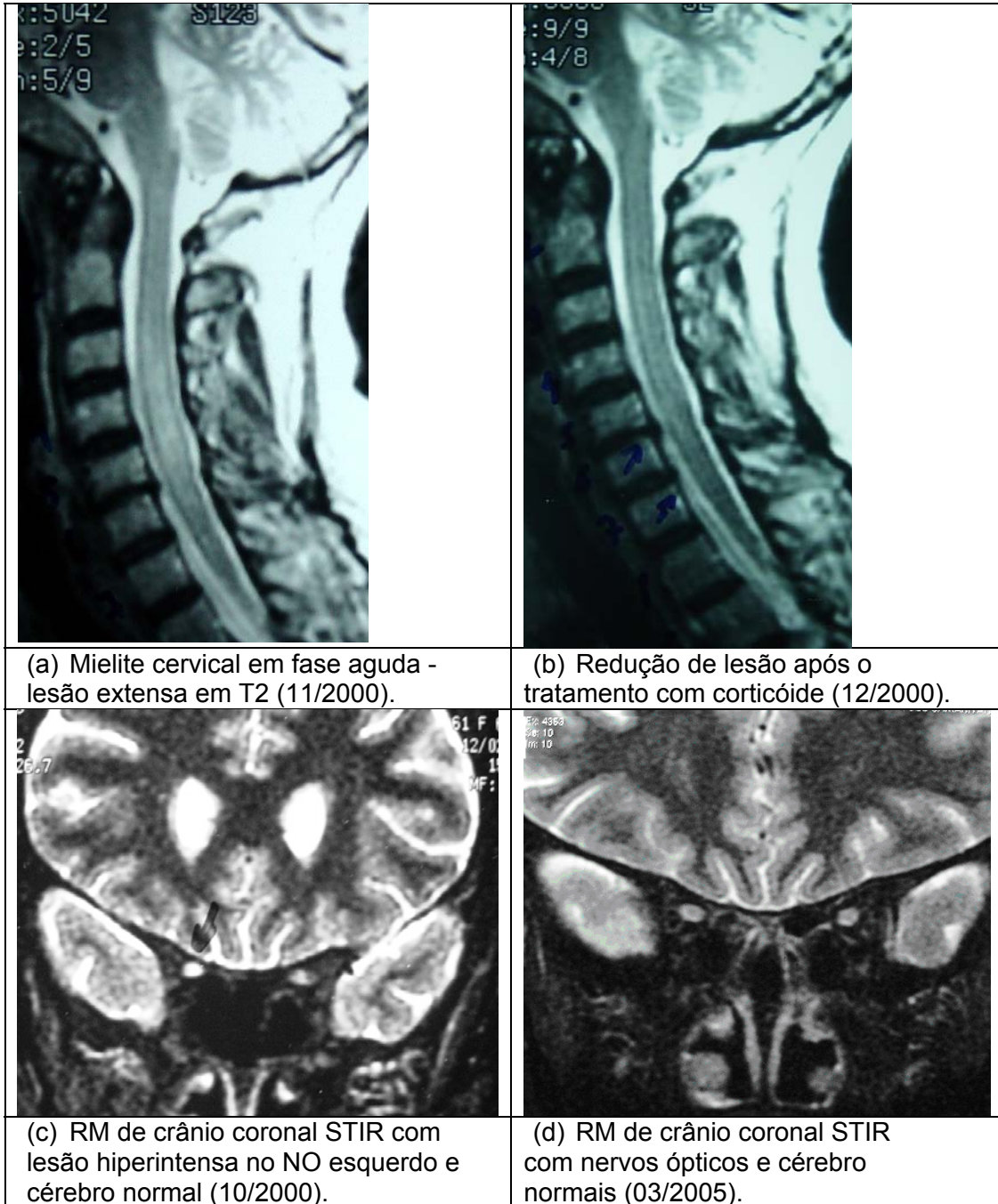
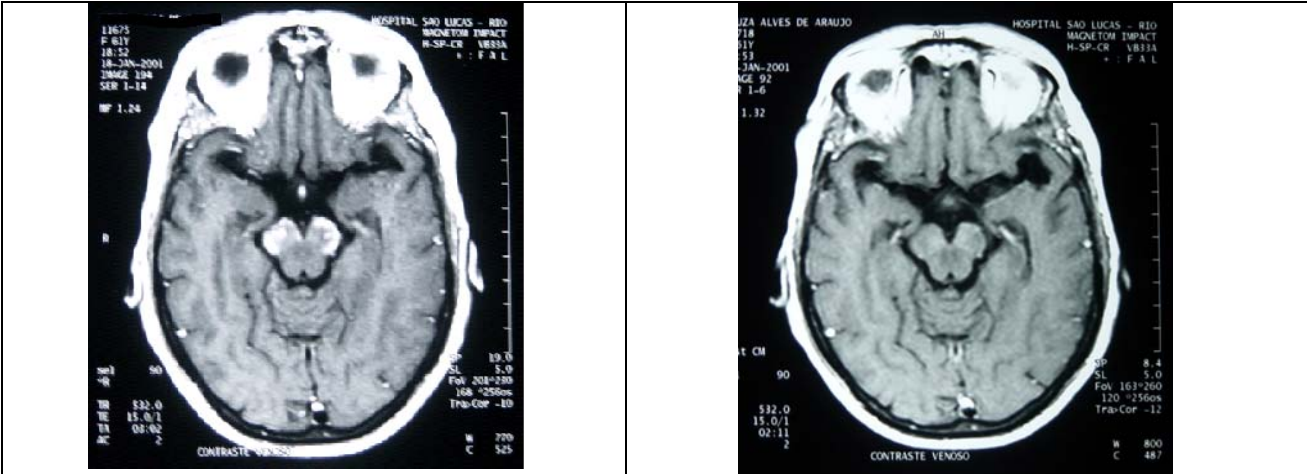
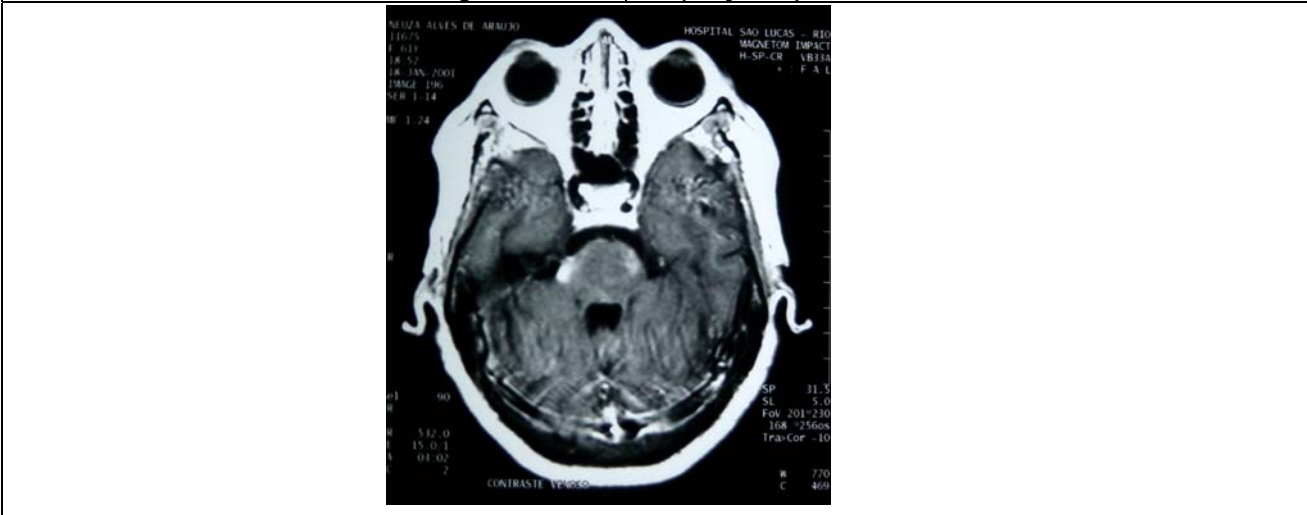


Figura 5.2.1: Paciente #4 – Documentação por RM de mielite cervical e NO.

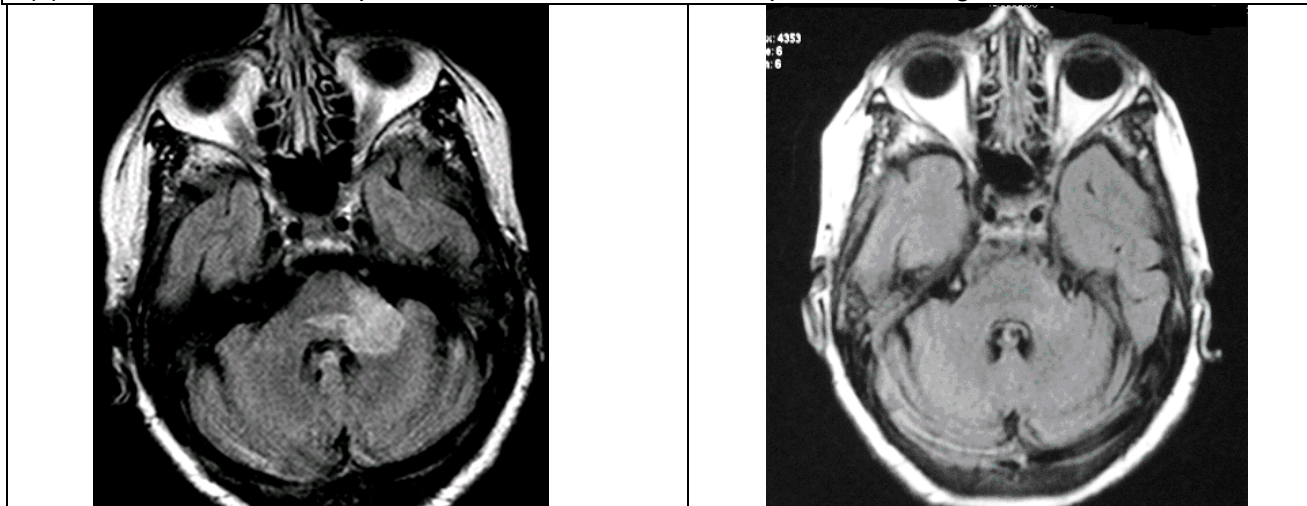


(a) Evento 10 – Lesão captante de contraste bilateral no mesencéfalo – fase aguda

(b) Evento 10 – Mesencéfalo sem área de captação após tratamento com corticoide



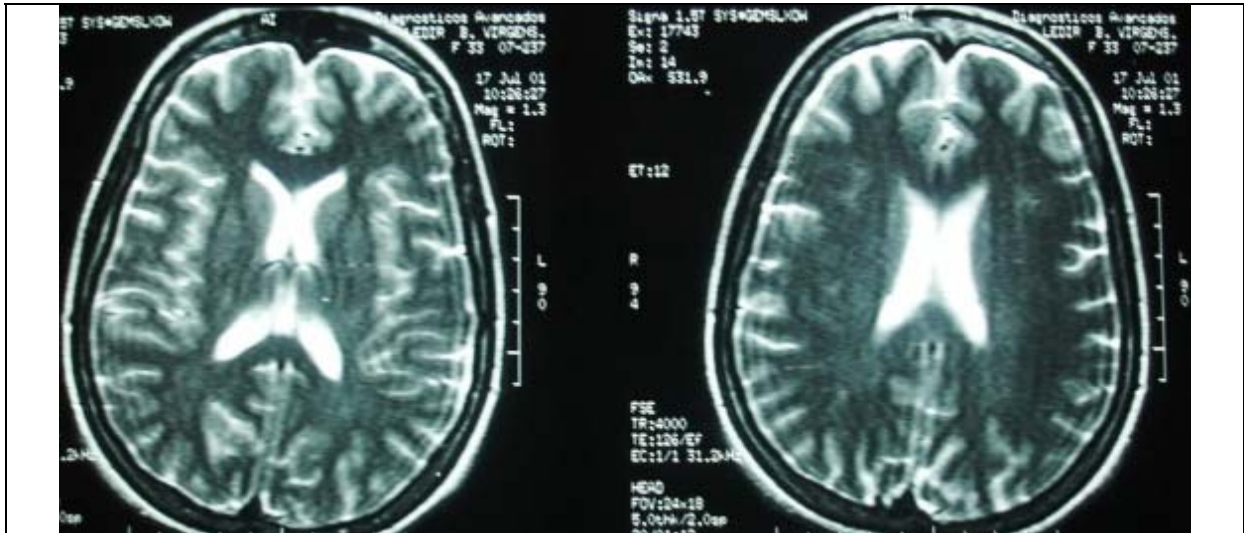
(c) Evento 10 – Lesão captante de contraste bilateral na ponte – fase aguda



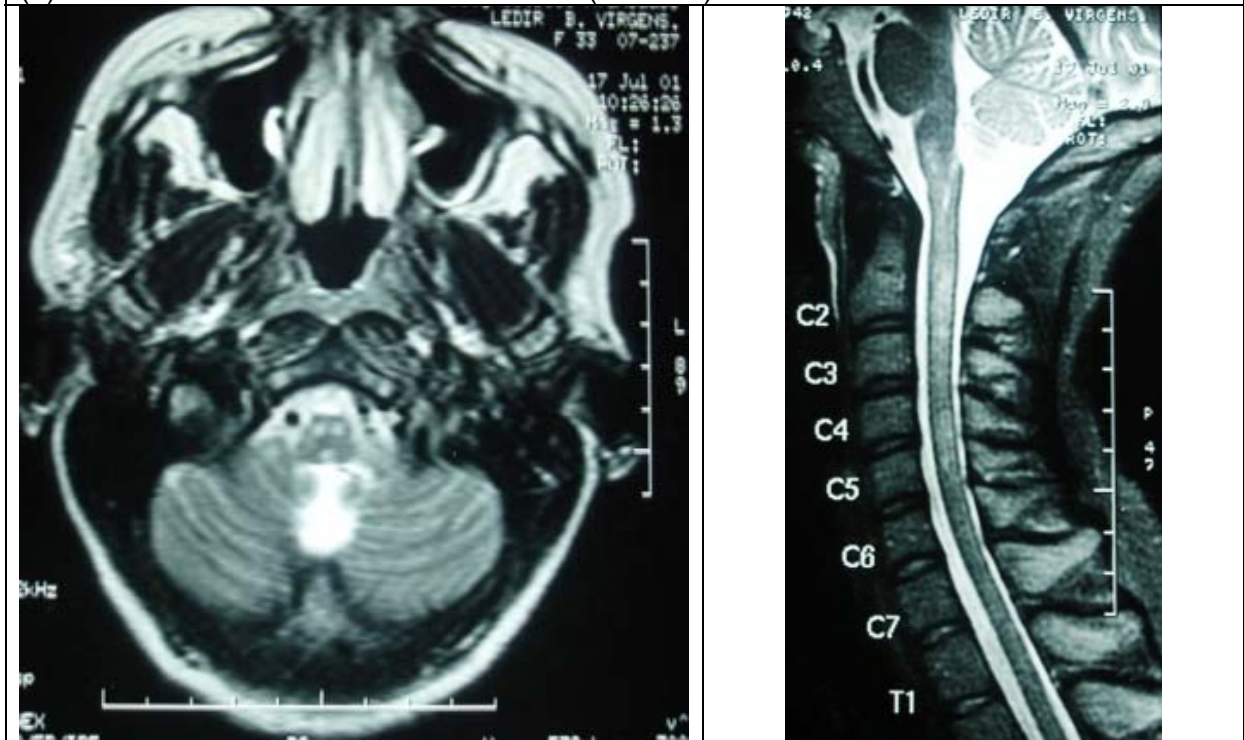
(d) Evento 15 – Lesão em ponte e pedículo cerebelar médio em FLAIR

(e) Evento 15 – Redução importante da lesão após tratamento com corticoide

Figura 5.2.2: Paciente #4 – Documentação por RM de STC.



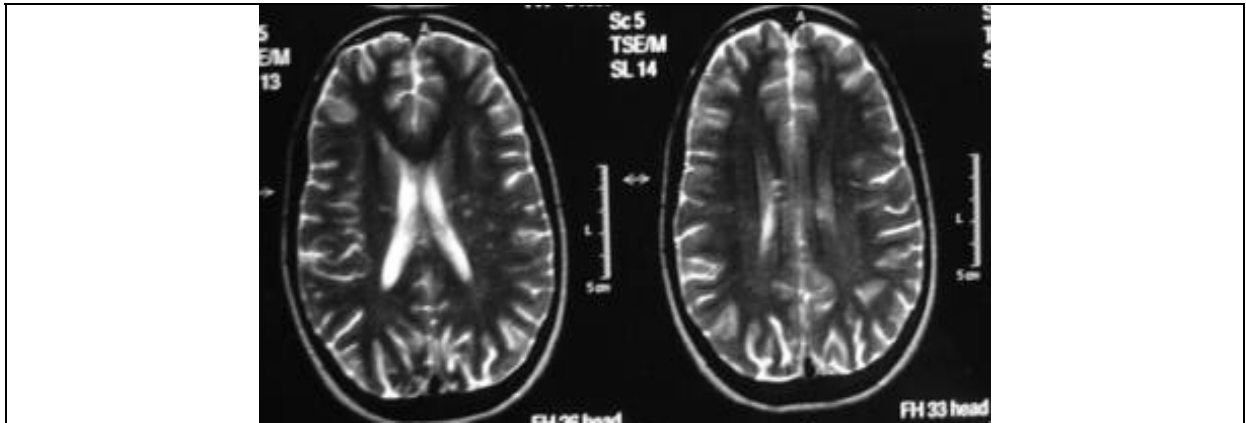
(a) Cortes axiais do cérebro em T2: normal (07/2001).



(b) Lesão em T2 no bulbo

(c) Lesão em T2 de C5 ao bulbo

Figura 5.3: Paciente #5 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo.



(a) RM de crânio inicial - corte axial em T2 com mínimos focos hiperintensos (06/2002).



(b) RM de medula cervical em T2 fase aguda de mielite (06/2002) – lesão extensa cervical ao bulbo.

Figura 5.4.1: Paciente #6 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo.

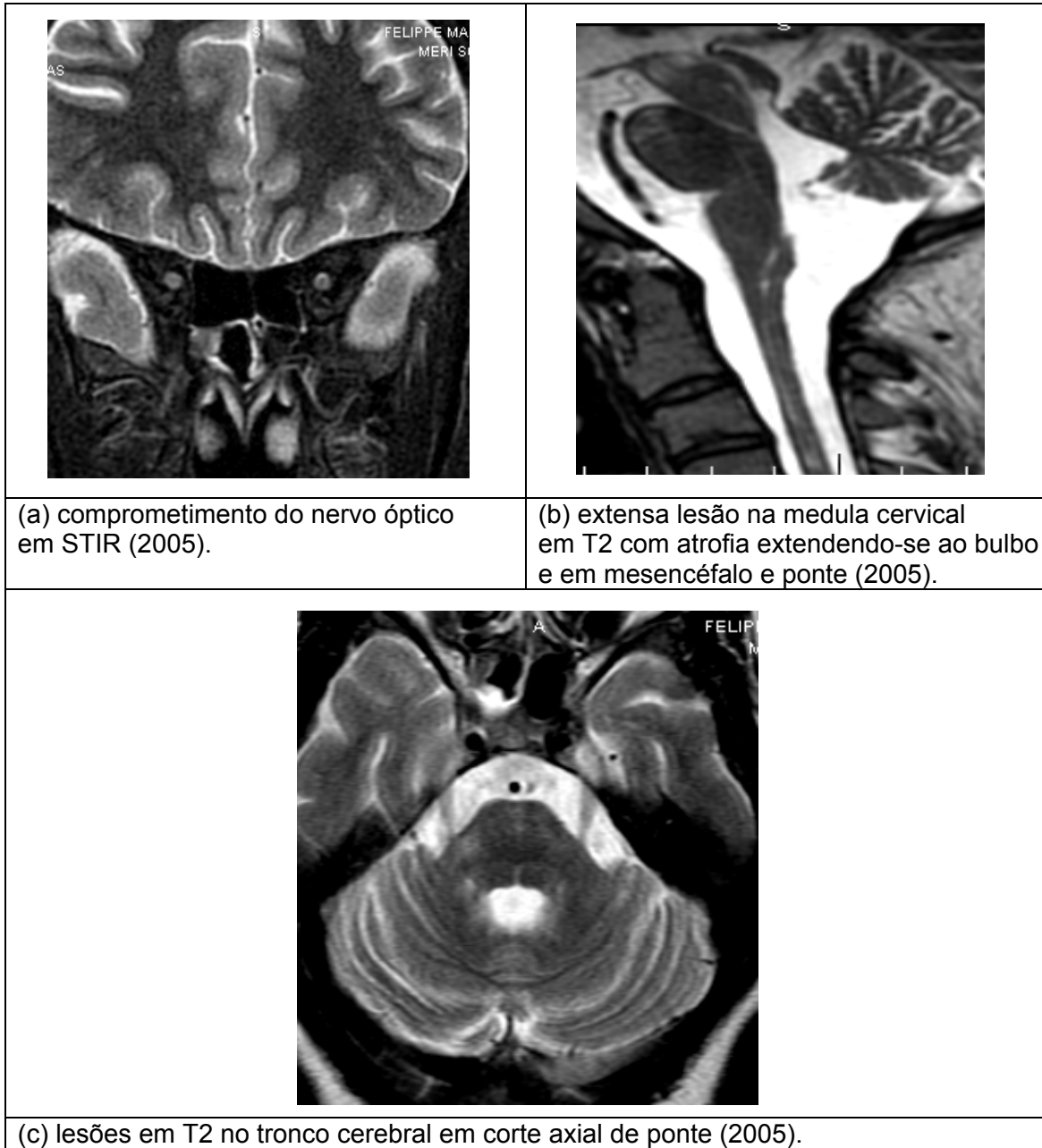


Figura 5.4.2: Paciente #6 – Documentação por RM da NO, de lesões no tronco cerebral e de atrofia na medula cervical.

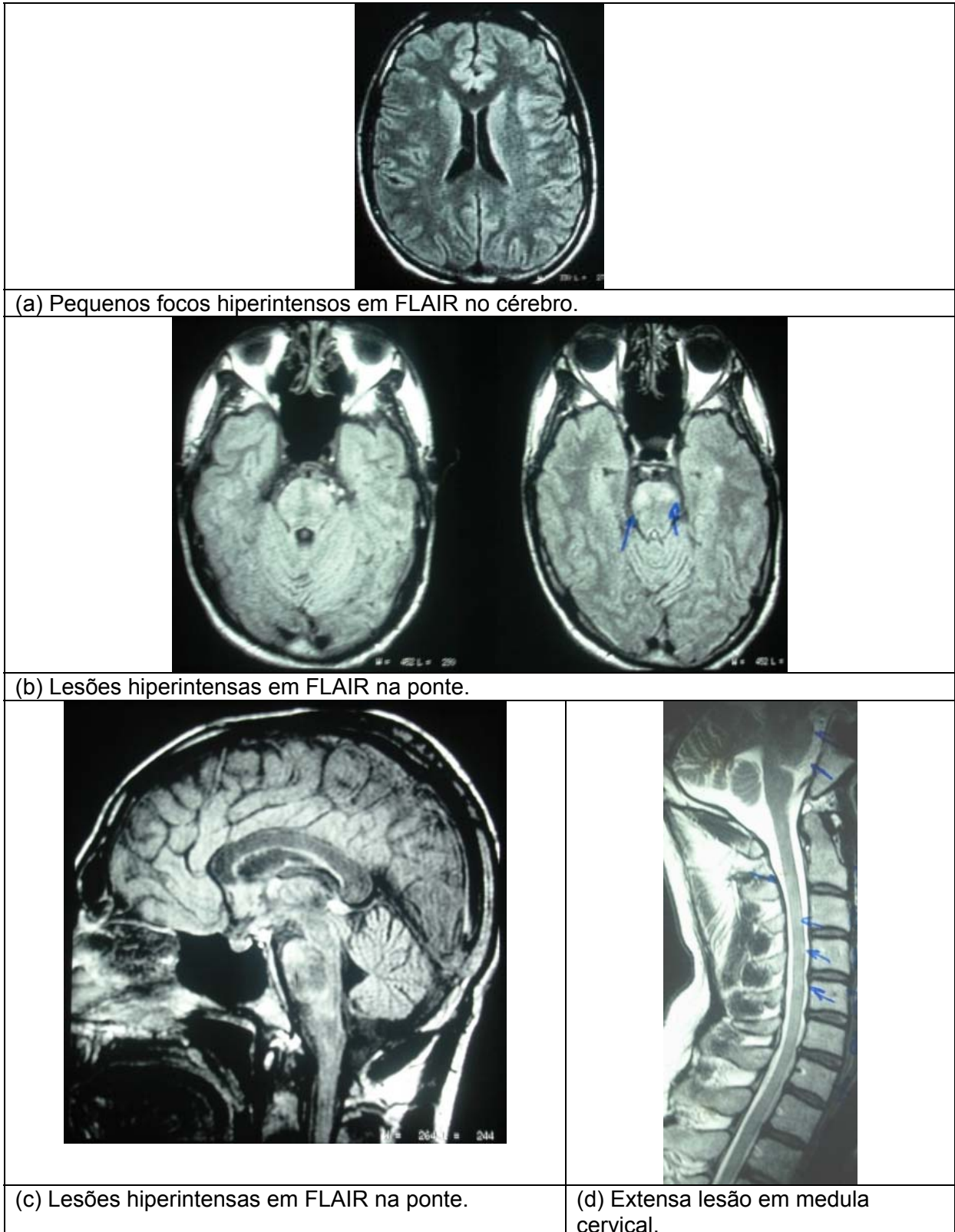


Figura 5.5: Paciente #8 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e na medula cervical.

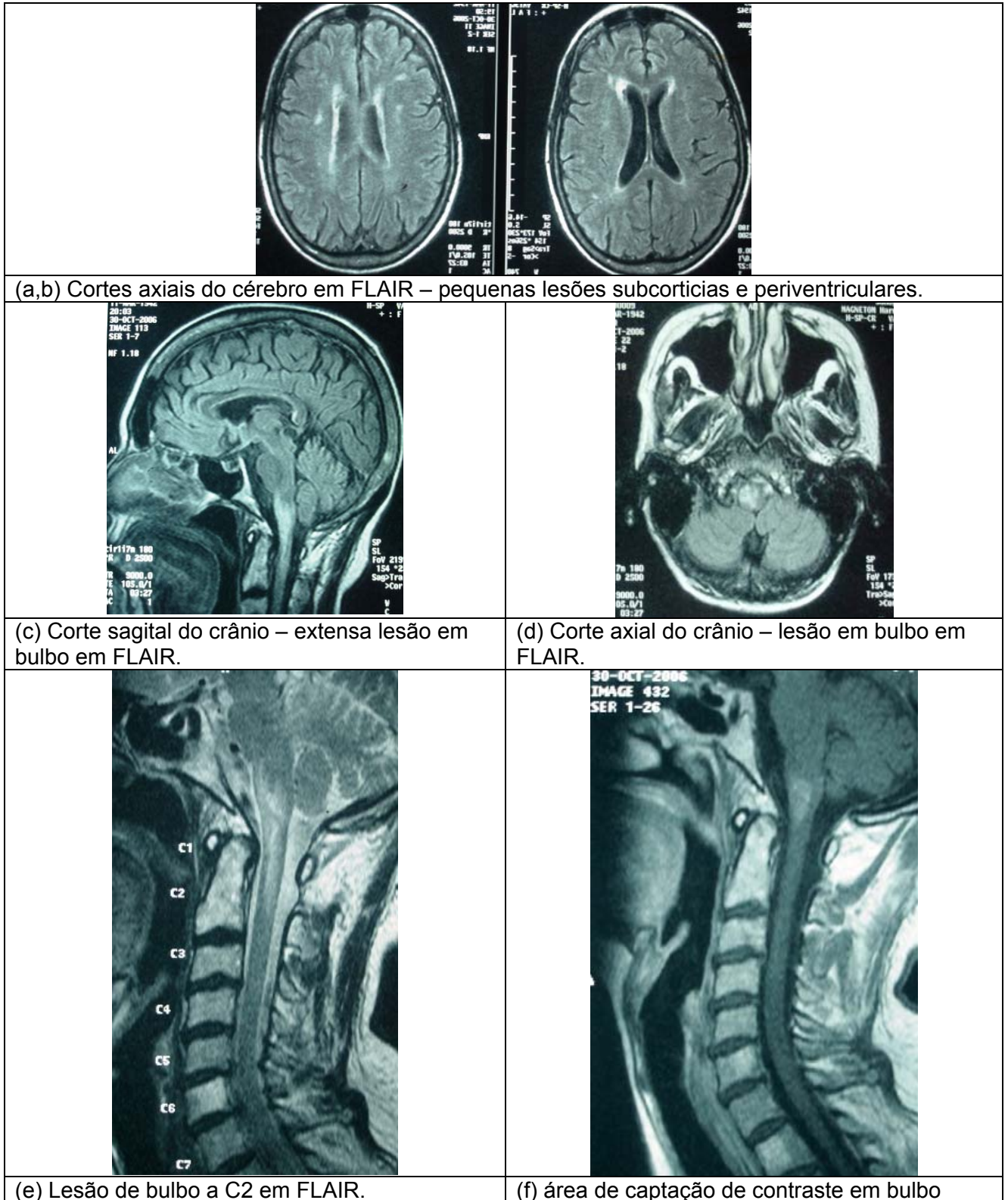
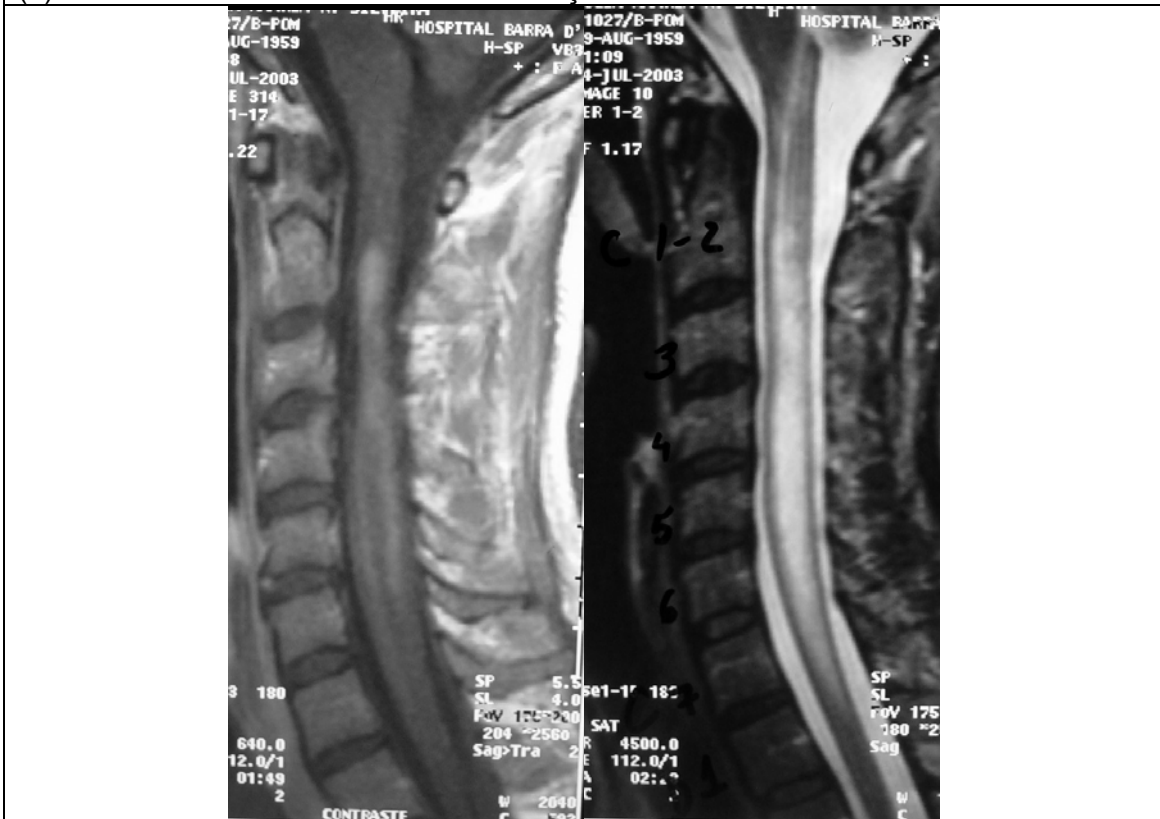


Figura 5.6: Paciente #14 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e na medula cervical.



(a) RM de crânio normal no início da doença.



(b) RM de medula cervical com extensa lesão em T1 com captação de contraste e em T2, estendendo-se ao bulbo.

Figura 5.7.1: Paciente #15 – Documentação por RM do cérebro e da mielite cervical com extensão ao bulbo (fase inicial da doença).

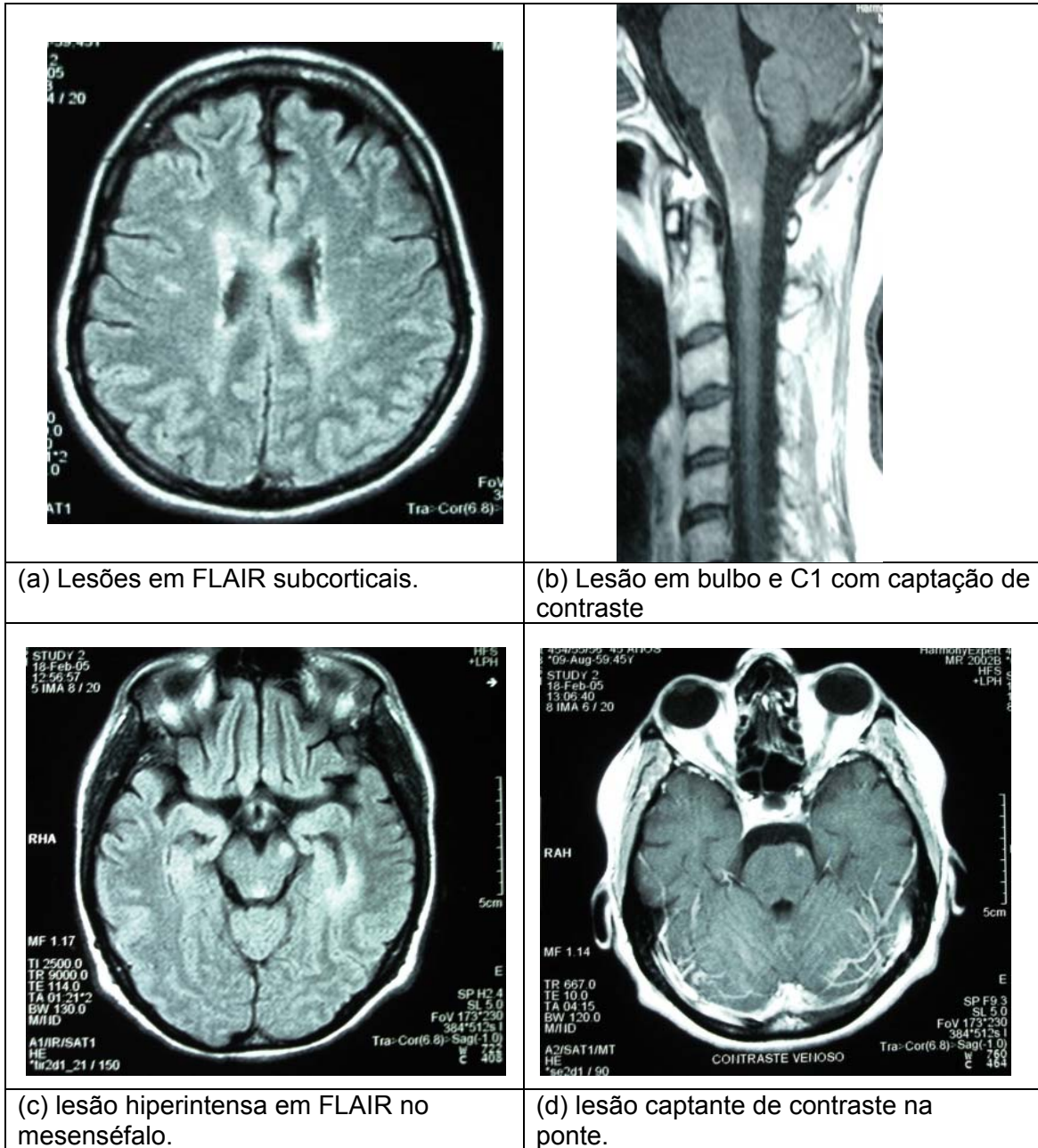


Figura 5.7.2: Paciente #15 – Documentação por RM do cérebro, lesões no tronco cerebral e de atrofia na medula cervical.

5.3 – Características da NMOR com STC (n=18)

A análise das características demográficas e clínicas dos 18 pacientes com NMOR com STC é apresentada nas Tabelas 5.3 e 5.4. A média de idade de início da doença foi de 29,72 ($\pm 14,38$) anos e a mediana de 28,5 anos, com idade mínima de 7 anos e máxima de 55 anos. Num tempo de doença que variou de 4 anos a 30 anos, com média de 10,72 ($\pm 6,15$) anos e mediana de 9,5 anos ocorreram 170 eventos agudos, sendo destes 36 (21,17 %) de STC.

Tabela 5.3: Análise demográfica da NMOR associado à STC (n=18).

| Característica | n | % |
|----------------------------------|----------|----------|
| Sexo | | |
| Masculino | 4 | 22,2 |
| Feminino | 14 | 77,8 |
| Idade do início da doença | | |
| 0 – 10 anos | 1 | 5,6 |
| 11 – 20 anos | 5 | 27,8 |
| 21 – 30 anos | 4 | 22,4 |
| 31 – 40 anos | 3 | 16,7 |
| 41 – 50 anos | 3 | 16,7 |
| 51 – 60 anos | 2 | 11,2 |
| Cor da pele | | |
| Branca | 6 | 33,3 |
| Parda | 8 | 44,5 |
| Negra | 4 | 22,2 |
| Naturalidade | | |
| Rio de Janeiro | 13 | 72,2 |
| Outros | 5 | 27,8 |
| Nível sócio econômico | | |
| A (maior faixa de renda) | 3 | 16,7 |
| B | 5 | 27,8 |
| C | 3 | 16,7 |
| D | 5 | 27,8 |
| E (menor faixa de renda) | 2 | 11,1 |

Legenda: 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.

Tabela 5.4: Análise clínica da NMOR associada à STC (n=18).

| Características | | |
|--|---------------------------------------|-------------|
| Evento clínico inicial (n/%) | | |
| Síndrome de tronco cerebral | 7 | 38,9 |
| Neurite óptica unilateral | 5 | 27,8 |
| Neurite óptica bilateral | 2 | 11,1 |
| Mielite transversa aguda | 4 | 22,2 |
| Neurite óptica unilateral + Mielite transversa aguda | 0 | 0 |
| Neurite óptica bilateral + Mielite transversa aguda | 0 | 0 |
| Evento Índice inicial (n/%) | | |
| Neurite óptica | 12 | 66,7 |
| Mielite transversa aguda | 5 | 27,8 |
| Neurite óptica + Mielite transversa aguda ^(*) | 1 | 5,5 |
| Intervalo entre os eventos índices (mediana, mínimo e máximo) | 1,5 meses (0,08 meses - 198 meses) | |
| Tipos de eventos ao longo da doença (n/%) | | |
| Mielite transversa aguda | 75 | 44,11 |
| Neurite óptica | 48 | 28,23 |
| Síndrome de tronco cerebral | 28 | 16,47 |
| Neurite óptica + Mielite transversa aguda* | 11 | 6,47 |
| Mielite transversa aguda + S. tronco cerebral* | 7 | 4,11 |
| Neurite óptica + S. tronco cerebral* | 1 | 0,58 |
| Total de eventos (n/%) | 170 | 100% |
| Última avaliação neurológica | | |
| EDSS (mediana, mínimo e máximo) | 5 | (2 – 9,5) |
| EDSS (n/%) | | |
| EDSS leve (0 – 3,5) | 2 | 11,2 |
| EDSS moderado (4 – 5,5) | 9 | 50 |
| EDSS grave (= ou > 6) | 7 | 38,8 |
| FS (mediana, mínimo e máximo) | | |
| FS motor | 3.5 | (0 – 6) |
| FS tronco | 0 | (0 – 4) |
| FS sensitivo | 2 | (0 – 6) |
| FS esfíncteriano | 3 | (0 – 5) |
| FS visual | 5 | (0 – 6) |
| Disfunção visual bilateral (n/%) | 11 | 61,1 |
| Disfunção visual unilateral (n/%) | 6 | 33,3 |
| Acuidade visual normal (n/%) | 1 | 5,6 |
| Mortalidade | | |
| Sim | 3 | 16,7 |
| Não | 15 | 83,3 |

Legenda: (*) - eventos ocorridos de forma simultânea;

5.4 – Envolvimento de tronco cerebral na NMOR

Os sinais e sintomas de tronco cerebral, manifestados ao longo da doença, em 36 eventos agudos de 18 pacientes foram analisados, caracterizando-se por:

- Síndromes de nervos cranianos:
 - síndrome labiríntica (7/18 pacientes)
 - síndrome trigeminal (6/18 pacientes)
 - oftalmoplegia (6/18 pacientes)
 - síndrome de nervos bulbares (4/18 pacientes)
 - surdez (2/18 pacientes)
 - paralisia facial (2/18 pacientes)
- Sinais de irritação de núcleos no IV ventrículo
 - vômitos (5/18 pacientes)
 - soluços (3/18 pacientes)
- Sinais de vias longas e vias de associação no tronco cerebral:
 - Síndrome sensitiva espinho talâmica (3/18 pacientes)
 - Síndrome motora piramidal (1/18 pacientes)
 - Síndrome cerebelar (1/18 pacientes)

Na tabela 5.5 estão descritos os sinais e sintomas de envolvimento de tronco, analisados nos pacientes e nos eventos agudos de tronco cerebral.

Tabela 5.5: Tipo e frequência dos sinais e sintomas de tronco cerebral.

| Síndromes de tronco cerebral | Tipo de sinais e sintomas por (#) paciente e nos eventos | Pacientes n=18 n(%) | Eventos n=36 n(%) |
|-------------------------------------|---|----------------------------|--------------------------|
| Síndrome Labiríntica | Tonteiras (#1/1), (#9/4), (#4/1,2,7,10) Tonteiras, zumbidos, vômitos (#3/1) Zumbidos (#3/4) Vertigens rotatórias (#4/12,15), (#15/11) Tonteiras e vômitos (#9/1) Vômitos, vertigens e nistagmo (#12/3), #13/9) Nistagmo horizontal e vertical (#12/8) | 7 (38,8 %) | 15 (38,5 %) |
| Síndrome trigeminal | Parestesias na face bilateral (#4/7,15), (#5/2), (#6/2,4) Parestesias, dor e hipoestesia face bilateral (#11/8) Parestesias na face unilateral (#17/3), (#18/4) | 6 (33,3 %) | 8 (20,5 %) |
| Oftalmoplegia | Diplopia (#1/1) Estrabismo unilateral e diplopia (#2/1), (#9/5) Oftalmoplegia completa bilateral (#3/4) Oftalmoplegia internuclear bilateral (#15/5) Oftalmoplegia unilateral do VI (#16/4) | 6 (33,3 %) | 6 (15,4 %) |
| Vômitos | Vômitos e náuseas (#7/1), Vômitos (#8/1), (#10,4,8,10), (#14/4), (#18/4) | 5 (27,7 %) | 7 (18 %) |
| Síndrome de nervos bulbares | Disfagia (#7/3), (#9/1) Desvio da língua (#7/3), (#12/8) Dispneia (#9/1) Desvio da úvula (#12/8) Engasgos (#15/8) Disartria (#12/5,8) | 4 (22,2 %) | 9 (23 %) |
| Soluços | Soluços (#3/1), (#10/4,6,8,10), (#18/4) | 3 (16,6 %) | 6 (15,4 %) |
| Via longa sensitiva superficial | Hemi-hipoestesia dimidiada incluindo face e língua (#4/1), (#4/2), (#15/5), (#15/9), (#16/4) | 3 (16,6 %) | 5 (12,8 %) |
| Surdez | Surdez unilateral (#14/10) Hipoacusia unilateral (#17/3) | 2 (11,1 %) | 2 (5,1 %) |
| Paralisia facial | Desvio da comissura labial unilateral (#3/4) Paralisia facial periférica a E (#14/10) | 2 (11,1 %) | 2 (5,1 %) |
| Via longa motora | Triplegia (#13/9) | 1 (5,5 %) | 1 (2,5 %) |
| Ataxia | Ataxia (#4/7,10,12,15) | 1 (5,5 %) | 4 (10,2 %) |

Legenda: na segunda coluna, após cada sinal ou sintoma de tronco cerebral, estão citados dentro dos parênteses o número do caso precedido pelo símbolo (#), seguido do número dos eventos agudos do paciente;

Tabela 5.6: Correlação clínico-laboratorial na NMOR com STC.

| Caso # | Síndrome de tronco cerebral | Lesão na RM relacionada à STC | RM de crânio Inicial Normal ou não sugestiva de EM | RM de medula (lesão ≥ 3 segmentos) | IgG NMO |
|---------------|--|--------------------------------------|---|---|----------------|
| 1 | Diplopia, tonteiras | Não | Sim | Sim | NR |
| 2 | Estrabismo e diplopia | Não | Sim | Não | negativo |
| 3 | Tonteiras, zumbidos, vômitos, soluços, desvio da boca, oftamoplegia | Sim / 1,2 | Sim | Sim | NR |
| 4 | Hemihipoestesia, tonteiras, ataxia, parestesias na face, vertigens | Sim / 2 | Sim | Sim | NR |
| 5 | Vômitos, náuseas, disfagia, desvio da língua | Sim / 1 | Sim | Sim | NR |
| 6 | Vômitos | Sim / 1,2 | Sim | Sim | NR |
| 7 | Vômitos, tonteiras, disfagia, dispneia, diplopia, estrabismo | Não | Sim | Sim | NR |
| 8 | Disestesias na face | Sim / 2 | Sim | Sim | NR |
| 9 | Dormências na face | Não | Sim | Sim | NR |
| 10 | Hipoacusia unilateral, parestesia na face | Não | Sim | Sim | NR |
| 11 | Soluços, vômitos | Sim / 1 | Sim | Sim | NR |
| 12 | Disestesia e hipoestesia na face | Sim / 1 | Sim | Sim | NR |
| 13 | Vômitos, vertigens, nistagmo, disartria, desvio da úvula e da língua | Sim / 2 | Sim | ND | NR |
| 14 | Vômitos, vertigens, nistagmo e triplegia | Sim / 1,2 | Não | Sim | Positivo |
| 15 | Vômitos, surdez e paralisia facial unilateral | Sim / 1,2 | Sim | Sim | NR |
| 16 | Oftalmoplegia internuclear, hemihipoestesia, engasgos, vertigens | Não | Sim | Sim | NR |
| 17 | Oftalmoplegia e hemihipoestesia | Não | Sim | Não | NR |
| 18 | Vômitos, soluços e parestesias na face | Sim / 2 | Sim | Não | NR |

Legenda: ND – não disponível; NR – não realizado; 1 – lesões no tronco cerebral por extensão de mielite; 2 – lesões primárias no tronco cerebral;

5.5 – Comparação dos grupos NMOR restrita e NMOR com STC

Na Tabela 5.7 está apresentada a comparação dos principais dados demográficos e clínicos dos pacientes com NMO recorrente de distribuição restrita ao nervo óptico e ME (n=77) e dos pacientes com NMOR com STC (n=18).

Tabela 5.7: Comparação de dados demográficos e clínicos nos grupos NMOR.

| <i>Características</i> | <i>NMOR com distribuição restrita (n=77)</i> | <i>NMOR com STC (n=18)</i> | <i>p</i> |
|--|--|------------------------------------|----------|
| Sexo (n/%) | | | |
| Feminino | 71 (92,2%) | 14 (77,8%) | 0,07 |
| Masculino | 6 (7,8%) | 4 (22,2%) | |
| Etnia (n/%) | | | |
| Branco | 35 (45,5 %) | 6 (33,3%) | 0,35 |
| Afro-brasileiros | 42 (54,6 %) | 12 (66,7%) | |
| Idade de início | | | |
| Mediana (min-max) | 29 (10 – 70 anos) | 28,5 (7 – 55 anos) | 0,19 |
| Média (desvio padrão) | 31,93 (± 12,97) | 29,72 (± 14,38) | |
| Tempo de doença | | | |
| Mediana (min-max) | 8 (6 meses – 30 anos) | 9,5 (4 – 30 anos) | 0,44 |
| Média (desvio padrão) | 10,10 (± 7,86) | 10,72 (± 6,15) | |
| Evento Índice inicial (n/%) | | | |
| Neurite óptica | 39 (50,6%) | 12 (66,6%) | 0,21 |
| Mielite transversa aguda | 36 (46,7%) | 5 (27,7%) | 0,14 |
| NO + MTA (*) | 2 (2,7%) | 1 (5,7%) | 0,51 |
| Tipos principais de eventos (n/%) | | | |
| Neurite óptica | 151/464 (32,5 %) | 48/170 (28,2 %) | 0,3 |
| Mielite transversa | 265/464 (57,1 %) | 75/170 (44,1 %) | 0,003 |
| NMO simultânea | 48/464 (10,3 %) | 11/170 (6,4%) | 0,13 |
| Tempo entre eventos índices (meses) | 24 meses | 1,5 meses | |
| Mediana (min-max) | (0,03 -240) | (0,08 – 198 meses) | 0,042 |
| Média (desvio padrão) | 55,58 (± 65,53%) | 35,05 (± 55,46) | |
| Última avaliação | | | |
| EDSS Mediana (min-max) | 5 (0 – 9) | 5 (0 – 9,5) | 0,075 |
| FS motor | 3 (0 – 6) | 3,5 (0 – 6) | 0,81 |
| FS sensitivo | 2 (0 – 6) | 2 (0 – 6) | 0,89 |
| FS esfíncteriano | 2 (0 – 5) | 3 (0 – 5) | 0,54 |
| FS visual | 4 (0 – 6) | 5 (0 – 6) | 0,91 |
| FS tronco | 0 (0 – 0) | 0 (0 – 4) | 0,002 |
| Disfunção visual bilateral | 45(47,4%) | 11 (61,1%) | 0,133 |
| Disfunção visual unilateral | 21(22,1%) | 6 (33,3%) | 0,26 |
| Acuidade visual normal | 9(9,5%) | 1 (5,6%) | 0,56 |
| Óbitos (n/%) | 18/77 (23,3 %) | 3/18 (16,6 %) | 0,53 |

Legenda: (*) - eventos ocorridos de forma simultânea;

5.6 – Aplicação dos critérios de NMO (Wingerchuk et al., 1999, 2006)

Os critérios de diagnóstico de NMO da Clínica Mayo de 1999 foram aplicados na coorte de NMOR (n=95), e 71 (74,7%) dos pacientes preencheram estes critérios. A frequência de positividade dos critérios absolutos e de suporte nos grupos NMOR de distribuição restrita (n=77) e NMOR com STC (n=18) e a comparação entre os grupos são apresentadas na Figura 5.8 e na Tabela 5.8 .

Figura 5.8: Frequência de critérios absolutos e de suporte (1999) na coorte.

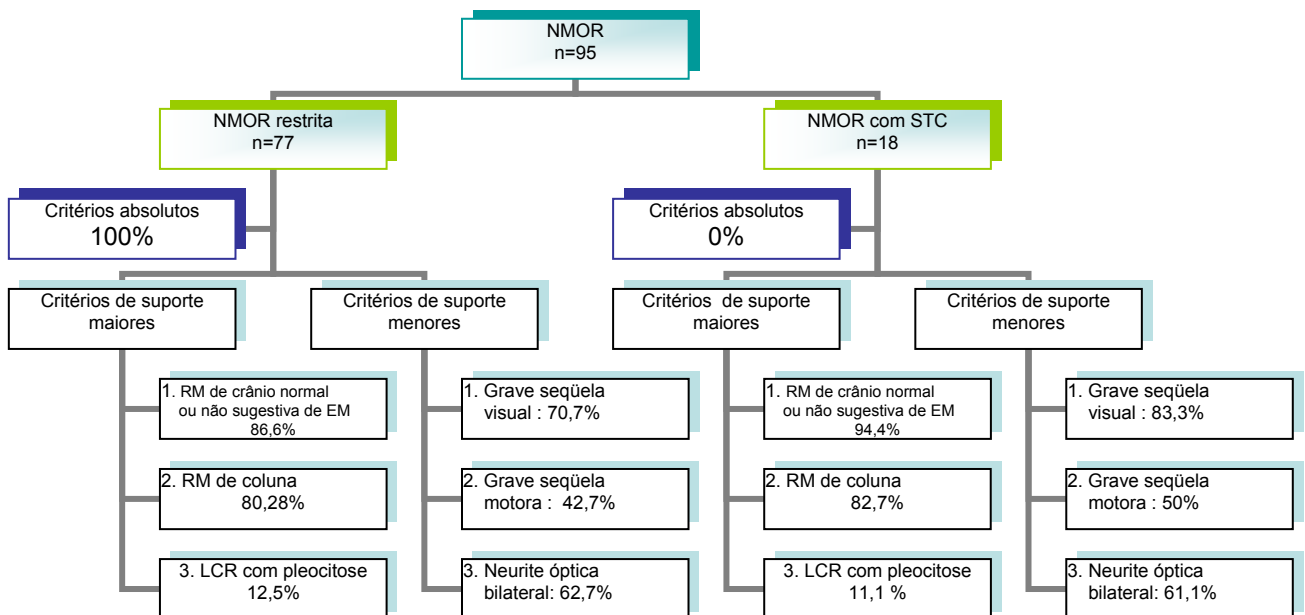


Tabela 5.8: Comparação da frequência de critérios absolutos e de suporte (1999) nos grupos NMOR.

| Critérios de NMO Clínica Mayo (1999) | NMOR n=77 | NMOR com STC n=18 | p |
|--|-------------------|--------------------------|----------|
| Critérios absolutos | | | |
| NO | 100% | 100% | |
| Mielite | 100% | 100% | |
| Ausência de lesão fora do NO e da medula | 100% | 0 % | |
| Critérios de Suporte Maiores | | | |
| RM de crânio normal ou não sugestiva de EM | 69 de 77 (86,6%) | 17 em 18 (94,4%) | 0,528 |
| RM de coluna com lesões > 3 segmentos | 57 de 71 (80,28%) | 14 de 17 (82,7%) | 0,850 |
| LCR com pleocitose acima de 50 cels/mm3 (*) | 3 de 24 (12,5%) | 1 de 9 (11,1%) | 0,871 |
| Critérios de Suporte Menores | | | |
| Escore visual grave | 53 de 75 (70,7%) | 15 de 18 (83,3%) | 0,27 |
| Escore motor grave | 32 de 75 (42,7%) | 9 de 18 (50%) | 0,57 |
| NO bilateral | 47 de 75 (62,7%) | 11 de 18 (61,1%) | 0,90 |
| Preencheram 3 critérios absolutos mais 1 de suporte maior ou 2 de suporte menores | 71 de 77 (92,2%) | 0% | 0,000 |

(*) LCR realizado na fase aguda (até 30 dias após o surto)

Os critérios de NMO definida (2006) foram preenchidos por 72 (75,8 %) dos 95 pacientes com NMOR. A frequência de positividade dos critérios absolutos e de suporte nos grupos NMO de distribuição restrita (n=77) e NMO com STC (n=18) e a comparação entre os grupos são apresentadas na Tabela 5.9 .

Tabela 5.9: Comparação da frequência de critérios absolutos e de suporte (2006) nos grupos NMOR.

| <i>Critérios de NMO Clínica Mayo (2006)</i> | <i>NMOR n=77</i> | <i>NMOR com STC n=18</i> | <i>p</i> |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| NO | 100% | 100% | |
| Mielite | 100% | 100% | |
| Critérios de suporte | | | |
| RM de crânio não sugestiva de EM | 69 de 77 (86,6%) | 17 em 18 (94,4%) | 0,528 |
| RM de coluna com lesões > 3 segmentos | 57 de 71 (80,28%) | 14 de 17 (82,7%) | 0,850 |
| Positividade do IgG NMO | 0 de 5 (0%) | 1 de 2 (50%) | 0,115 |
| Preencheram os critérios absolutos e 2 critérios de suporte | 58 de 77 (74,28%) | 14 de 18 (82,35%) | 0,827 |

Concordância entre os critérios de NMO (1999, 2006)

Em 10 pacientes (10,52 %) o diagnóstico de NMO não foi estabelecido por nenhum dos critérios propostos pela Clínica Mayo em 1999 e 2006; em 13 pacientes (13,6%) o diagnóstico foi estabelecido apenas pelos critérios de 1999 e em outros 14 (14,7%) apenas pelos critérios de 2006; em 58 pacientes (61%) houve concordância no diagnóstico pelos dois critérios. O valor de 0,237 na medida Kappa indicou concordância fraca entre estes critérios para diagnóstico de NMO.

6 – DISCUSSÃO

Desde o final do século XIX a neuromielite óptica vem sendo descrita por diferentes autores como uma enfermidade restrita ao nervo óptico e a medula espinhal. Deve-se a Eugene Devic a primeira importante descrição da síndrome com evolução monofásica e curso fatal. Na tese de seu aluno Fernand Gault foram reunidas observações que tinham em comum a associação de neurite óptica e mielite, no entanto em três casos ocorreram manifestações neurológicas que indicavam acometimento do tronco cerebral. Na observação VI (Drake e Brokman, 1892) é descrito paciente internado com déficit visual bilateral e papilite após um mês de febre, evoluindo para diplopia, paralisia da abdução ocular a esquerda, ptose palpebral, vômitos, seguidos de fraqueza nos quatro membros, convulsão, coma e morte; na observação XII (Knappe e Berliner, 1886), um homem de idade não identificada e com antecedente de sífilis, é internado com quadro agudo de amaurose seguida de paralisia ascendente dos membros, paralisia dos músculos dos olhos, paralisia bulbar e morte no 21º dia de doença, e na observação XVI (Achard e Guinon, 1889) um homem de 30 anos, com neurite óptica bilateral grave de instalação aguda, evolui com paralisia ascendente, incontinência urinária e fecal, paralisia dos músculos respiratórios, precedida de disfagia, indo ao óbito três meses após. Estas três observações sugerem o diagnóstico de encefalomielite aguda disseminada (ADEM), forma aguda e grave de DDII, na qual é freqüente o acometimento multifocal do SNC, incluindo a medula espinhal, os nervos ópticos e o tronco cerebral.

Os critérios de diagnóstico de NMO a partir de Devic e Gault até a última década, não permitiam a inclusão de pacientes com manifestações clínicas em

outras regiões do SNC fora do nervo óptico e da medula espinhal, e só admitiam curso monofásico. Ainda assim, Cloys and Netszy (1970), ao analisarem 300 casos de NMO publicados até 1958, encontraram raras associações com síndrome de tronco cerebral, como paralisia dos músculos extra oculares, ptose transitória, síndrome de Horner e diminuição dos movimentos conjugados do olhar e nistagmo. Considerando tratar-se de formas monofásicas é possível que estes casos sejam também de ADEM.

No presente estudo é analisado o envolvimento clínico do tronco cerebral em pacientes com NMO de curso recorrente do Hospital da Lagoa. Dados sobre a história natural da NMO desta coorte, com número crescente de pacientes, vem sendo publicados a partir de 2002. No primeiro artigo foram descritos 24 casos com esta condição desmielinizante, demonstrando a predominância de mulheres e de formas recorrentes, a maior morbidade quando comparada com a EM e maior mortalidade entre afro-brasileiros (ALVARENGA et al., 2002). No segundo estudo de 2005, foram analisados 49 pacientes, dos quais 26 afro brasileiros e demonstrou que, apesar da alta miscigenação, não foram encontradas diferenças demográficas, clínicas ou evolutivas dos pacientes descritos em 1999 por Wingerchuk da Clinica Mayo. No terceiro estudo, publicado na revista *Archives of Ophthalmology*, foi descrito a história natural da NO em 60 pacientes com NMO recorrente.

O estudo atual analisa 95 pacientes com NMOR, sendo 89,5% mulheres e 56,9% de etnia afro-brasileira, que iniciaram a doença com média de idade de 31,51 anos, que apresentaram NO como evento índice inicial em 53,7%, com ocorrência de neurite e mielite simultâneas em 3,2%. O intervalo entre os eventos índices variou de um dia a 20 anos, com mediana de 22 meses. A MTA (53,6%) foi o mais freqüente entre os 634 eventos ocorridos num tempo médio de doença de 10,22

anos. A doença ocasionou, na maioria dos pacientes, grave disfunção visual bilateral e moderada disfunção motora. A história natural da NMO, em países ocidentais, diferenciada da EM por dados clínicos e laboratoriais, foi descrita em alguns estudos de séries internacionais publicados entre 1996 e 2004, que incluíram nos critérios de seleção de pacientes formas monofásicas ou recorrentes, e excluíram casos com evidências clínicas de lesões fora do nervo óptico e da ME. A comparação de dados dos 95 pacientes do RJ com os descritos nos estudos de O’Riordan et al. (1996), Wingerchuk et al. (1999), de Seze et al. (2003), Ghezzi et al. (2004), comprova a predominância do sexo feminino (92%, 72%, 80%, 80,5%) e alta frequência de formas recorrentes (75%, 68%, 60%, 100%). Um item de divergência refere-se à idade de início da doença, que nos pacientes do HL foi de 31,2 anos e nestas séries internacionais de 35,1 , 39 , 38,4 e 40,1 anos. A baixa frequência de caucasianos só foi similar a de O’Riordan. A gravidade das seqüelas visuais e a alta frequência de NO bilateral foram descritas nestas quatro séries. Neurite óptica, como evento índice mais freqüente inicial ocorreu também nas séries de Wingerchuk e de Ghezzi, e foram muito raros também, os casos de NO e MTA ocorrendo no mesmo dia nestas duas séries. Esses dados demonstram a similaridade entre estes estudos de séries de NMOR.

Por ser objetivo do presente estudo, descrever manifestações de tronco cerebral na NMOR, não consideramos como critério de seleção a ausência de manifestações clínicas fora do nervo óptico e da medula espinhal. Este procedimento foi também adotado por Pittock et al. (2006a) que demonstraram anormalidades na RM de crânio em 60% dos pacientes com NMO, sendo em 8,3% relacionadas a lesões inflamatórias atípicas de Esclerose Múltipla, atingindo cérebro e tronco cerebral. Manifestações neurológicas ocorreram em 10% dos pacientes

manifestadas por encefalopatia ou sinais e sintomas de tronco cerebral, como náuseas, diplopia transitória, nistagmo, neuralgia do trigêmeo e dormência na face.

Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos 18 pacientes com síndrome de tronco cerebral, quando comparadas aos 77 pacientes com doença restrita ao nervo óptico e a medula espinhal, não demonstraram nenhuma diferença estatística significativa, exceto por uma menor frequência de eventos de MTA ao longo da doença, e menor intervalo de tempo entre os eventos índices no primeiro grupo.

Os critérios da Clínica Mayo de 1999 e 2006 foram aplicados na coorte e observou-se fraca concordância entre eles, pois somente em 58 pacientes o diagnóstico de NMO foi estabelecido pelos dois critérios. Dez pacientes não preencheram nenhum deles, levantando a possibilidade de serem formas mais brandas de NMOR, ou apresentações óptico medulares de EM. A pesquisa sorológica do IgG NMO foi negativa em cinco destes casos.

A frequência de pacientes que preencheram os critérios de NMO de 1999, que não admite entre os critérios absolutos sinais clínicos de lesão fora do nervo óptico e da ME foi significativamente diferente nos grupos. No entanto, não houve diferença quanto a definição de NMO pelos critérios de 2006, apesar de quase totalidade dos pacientes não ter realizado o teste do IgG NMO. Wingerchuk et al. (2006) demonstraram que a melhor combinação de critérios de suporte foi a associação de grande lesão contínua extensa na medula, e de RM inicial não sugestiva de EM, com sensibilidade de 99% e especificidade de 90% na NMO.

Síndrome de tronco cerebral foi a manifestação clínica de 36 eventos, correspondendo a 5,67% da totalidade de eventos agudos identificados ao longo da doença, sendo 28 isolados, 7 associados à MTA e 1 associado à NO. Os principais

sinais e sintomas foram alterações de nervos cranianos, seguindo-se náuseas e vômitos, e por último comprometimento de via motora e cerebelar.

Analisando o modo de envolvimento clínico e radiológico do tronco cerebral nos 18 pacientes com síndrome de tronco cerebral, nota-se mecanismos diferentes. Em alguns casos ocorreu extensão superior da mielite cervical atingindo bulbo até ponte, mecanismo já referido por Wingerchuk et al. (1999) e Alvarenga et al. (2005); em outros, a STC ocorreu em eventos isolados, e foi possível obter confirmação radiológica de lesões inflamatórias em mesencéfalo, ponte ou bulbo, sem relação com as mielites cervicais. Alguns pacientes referiram sintomas de tronco cerebral, não sendo encontrada correlação na neuroimagem.

Wingerchuk et al. (2006) aplicando os critérios de NMO definida, encontraram manifestações além de NO e MTA em 14,6% de 96 pacientes. Foram identificados os seguintes sinais e sintomas de tronco cerebral em nove destes casos (9,37%): neuralgia do trigêmeo, diplopia, tonteiras, nistagmo, ptose, sinais de via longa motora e cerebelar, surdez unilateral, vertigem e vômitos. Comprovação radiológica porém, somente foi confirmada em três.

Nos pacientes com síndromes isoladas de tronco, neurite óptica e lesão medular o diagnóstico diferencial com EM só é possível por exames complementares. Exemplo marcante desta situação é demonstrado no caso # 4. Num total de 15 eventos neurológicos agudos e reversíveis ocorridos ao longo de 14 anos, seis atingiram exclusivamente o tronco cerebral e foram confirmados por RM. Os demais atingiram o nervo óptico e a ME. Os exames complementares demonstraram RM de crânio com cérebro e cerebelo normais, lesão extensa na medula cervical com edema e LCR com pleocitose de 80 células /mm³ na fase aguda sem síntese intratecal de IgG, configurando assim características laboratoriais

de NMO e não de EM. Outros diagnósticos foram afastados como vasculites, infecções, neurosarcoidose e doenças imunológicas sistêmicas. Esta paciente atualmente preenche o critério de NMO definida (2006), mesmo não tendo realizado o exame sérico do IgG-NMO.

É importante destacar que foi possível comprovar a positividade de IgG NMO em um caso de NMO recorrente associada a STC (caso #14). Nesta paciente o evento de tronco cerebral foi caracterizado por vômitos, vertigens, nistagmo e triplegia, e comprovado na RM extensa lesão bulbar aguda. Entre os nove pacientes analisados por Wingerchuk et al. (2006) com NMO associada à STC, sete apresentavam positividade para o IgG NMO.

A importância deste estudo está na extensa coorte analisada e na demonstração da associação de STC em 18,95% por dados clínicos e de RM. Uma limitação do estudo é a não disponibilidade de testagem do anticorpo IgG NMO para a grande maioria dos pacientes, o que poderia aumentar a frequência de casos de NMO definida pelos critérios de 2006, estimada no estudo atual em 82,35%.

O baixo número de referências na literatura médica sobre a associação de STC na NMO pode ser atribuído a utilização de critérios de diagnóstico que não permitiam a inclusão de pacientes com sinais clínicos indicativos de lesões fora do nervo óptico e da ME. Os resultados deste estudo confirmando a possibilidade do envolvimento do tronco cerebral na NMOR, e descrevendo achados de neuroimagem, poderão contribuir para a expansão do conhecimento sobre a história natural das DDII, auxiliando os neurologistas no diagnóstico diferencial com EM.

7 – CONCLUSÕES

- 1) A prevalência de envolvimento clínico do tronco cerebral na NMOR foi de 19%.
- 2) A frequência de eventos de tronco cerebral na totalidade dos pacientes foi de 5,67%.
- 3) No grupo com NMOR associada à síndrome de tronco a frequência de eventos de tronco foi de 21,17 %, sendo que 4,11% destes ocorreram como manifestação clínica inicial da doença, antes do primeiro evento índice.
- 4) Síndromes de nervos cranianos foram as manifestações de tronco cerebral mais frequentes, seguindo-se vômitos e soluços, e por último síndrome de via longa motora e ataxia.
- 5) A RM de crânio convencional comprovou lesões em 61% dos pacientes com NMOR associada à síndrome de tronco cerebral.
- 6) Pacientes com síndrome de tronco cerebral são similares aos pacientes com doença restrita ao nervo óptico e medula espinhal, quanto a dados demográficos e a maioria dos parâmetros clínico-evolutivos, incluindo morbidade e mortalidade.
- 7) Os critérios de NMO da Clínica Mayo de 1999 não foram preenchidos por nenhum dos pacientes com síndrome de tronco cerebral e foram preenchidos pela grande maioria dos pacientes com doença restrita ao nervo óptico e a medula espinhal.
- 8) A NMO foi definida pelos critérios da Clínica Mayo de 2006 na maioria dos pacientes de ambos o grupos, sem diferença significativa.
- 9) Houve fraca concordância entre os critérios de diagnóstico de NMO (1999, 2006).

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDUL-MAJID, KB.; STEFFERL, A.; BOURQUIN, C.; LASSMANN, H.; LININGTON, C.; OLSSON, T.; KLEINAU, S.; HARRIS, RA. Fc Receptors are critical for autoimmune inflammatory damage to the central nervous system in experimental autoimmune encephalomyelitis. **Scan J Immunol** 2002; 5(1):70-81.

ADAMS, RD; VICTOR, M. Multiple Sclerosis and allied demyelinating diseases. In: Adams RD, Victor M. **Principles of Neurology**. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1993:776–98.

ALVARENGA, M. ; BRANDÃO, L. ; TEIXEIRA, G. ; ALVES LEON, SV. ; PAPAIS-ALVARENGA, RM. Neuro myelitis optica associated with brainstem bouts Clinical and diffusion tensor imaging: preliminary findings. **Journal of the Neurological Sciences** 2005;238(1):S217.

ALVARENGA, MP.; PAPAIS-ALVARENGA, RM. NMO associated with brainstem bouts. **Multiple Sclerosis** 2003;9 suppl.

BARKHOF, F.; FILIPPI, M.; MILLER, DH.; SCHELTENS, P.; CAMPI, A.; POLMAN, CH.; COMI, G.; ADER, HJ.; LOSSEFF, N.; VALK, J. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite Multiple Sclerosis. **Brain** 1997;120 (Pt 11):2059-69.

BENEDETTI, B.; VALSASINA, P.; JUDICA, E.; MARTINELLI, V.; GHEZZI, A.; CAPRA, R.; BERGAMASCHI, R.; COMI, G.; FILIPPI, M. Grading cervical cord damage in neuromyelitis optica and MS by diffusion tensor MRI. **Neurology** 2006;67(1):161-3.

BETTELLI, E.; BAETEN, D.; JÄGER, A.; SOBEL, RA.; KUCHROO, VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce A Devic-Like Disease In Mice. **J Clin Invest** 2006;116(9):2393-402.

BONNAN M.; OLINDO S.; SIGNATE A.; KHADDAM S.; CAPARROS-LEFEBVRE D.; SMADJA D.; CABRE P. Neuroradiological aspects of Devic's neuromyelitis optica. **Rev Neurol** 2006;162(5):595-602.

BRUCK, W.; STADELMANN, C. The spectrum of Multiple Sclerosis: new lessons from pathology. **Curr Opin Neurol** 2005;18(3):221-4.

CABRE, P.; HEINZLEF, O.; MERLE, H.; BUISSON, GG.; BERA, O.; BELLANCE, R.; VERNANT, J.; SMADJA, D. MS and Neuromyelitis Optica. In: Martinique (french west indies). **Neurology** 2001;56(4): 507-14.

CLOY, DE.; NETSKY, MG. Neuromyelitis Optica. In: **Handbook of Neurology**. Vol. 9. Amsterdam: Eds. Vinken PJ, Bruyn GW, North Holland Publishing Co., 1970.

CORREALE, J.; DE LOS MILAGROS BASSANI MOLINAS M. Oligoclonal bands and antibody responses in Multiple Sclerosis. **J Neurol** 2002;249(4):375-89.

CORREALE, J.; FIOL, M. Activation of humoral immunity and eosinophils in Neuromyelitis Optica. **Neurology** 2004;63(12):2363-70.

CREE, BA.; GOODIN, DS.; HAUSER, SL. Neuromyelitis Optica. **Semin Neuro** 2002; 22(2):105-22.

CREE, BA.; LAMB, S.; MORGAN, K.; CHEN, A.; WAUBANT, E.; GENAIN ,C. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. **Neurology** 2005;64(7):1270-2.

DE SEZE, J.; LEBRUN, C.; STOJKOVIC, T.; FERRIBY, D.; CHATEL, M.; VERMERSCH, P. Is Devic's neuromyelitis optica a separate disease? A comparative study with multiple sclerosis. **Mult Sclerosis** 2003;9:521-25.

DEVIC, E. Myélite aiguë dorsale-lombaire de névrite optique, autopsi. **Congress français de méd.** Première Session ; 1894;1:434-39; Lyons, France.

GAULT, F. De la Neuromyéélite optique aiguë. **These (Docteur en médecine)**, Faculté de médecine et Pharmacie de Lyons; Lyons, France. 1894.

GHEZZI, A.; BERGAMASCHI, R.; MARTINELLI, V.; TROJANO, M.; TOLA, MR.; MERELLI, EE.; MANCARDI, L.; GALLO, P.; FILIPPI, M.; ZAFFARONI, M.; COMI, G.; Italian Devic's study group (IDESG). Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. **J Neurol** 2004;251(1):47-52.

HAASE, CG.; LININGTON, C. The fine specificity of myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody response in patients with Multiple Sclerosis and normal healthy controls. **J Neuroimmunol** 2001;114:220-25.

KANTARCI, OH.; WEINSHENKER, BG. Natural history of Multiple Sclerosis. **Neurol Clin** 2005;23(1):17-38.

KEEGAN, M.; PINEDA, AA.; MCCLELLAND, RL.; DARBY, CH.; RODRIGUEZ, M.; WEINSHENKER, BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. **Neurology** 2002;58(1):143-6.

KIRA, J. Multiple Sclerosis in the Japanese population. **Lancet Neurol** 2003;2(2):117-27.

KIRA, J.; YAMASAKI, K.; HORIUCHI, I.; OHYAGI, Y.; TANIWAKI, T.; KAWANO, Y. Changes in the clinical phenotypes of Multiple Sclerosis during the past 50 years in Japan. **J Neurol Sci** 1999;166(1): 53-7.

KUROIWA, Y.; SHIBASAKI, H.; TABIRA, T.; ITOYAMA Y. Clinical picture of Multiple Sclerosis in Asia. In: **Multiple Sclerosis East And West**. Kuroiwa Y, Kurland LT (Eds.) Kyushu University Press, Fukuoka, Japan; p.31-42, 1982.

KURTZKE, JF. Rating neurologic impairment in Multiple Sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). **Neurology** 1983;33(11):1444-52.

LASSMANN, H. Neuropathology in Multiple Sclerosis: new concepts. **Mult Scler** 1998; 4(3): 93-8.

LENNON, VA.; WINGERCHUK, DM.; KRYZER, TJ.; PITTOCK, SJ.; LUCCHINETTI, CF.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; WEINSHENKER, BG . A serum autoantibody marker of Neuromyelitis Optica: distinction from Multiple Sclerosis. **Lancet** 2004;364(9451):2106-12.

LUCCHINETTI, CF.; BRUCK, W.; LASSMANN, H. Evidence for pathogenic heterogeneity in Multiple Sclerosis. **Ann Neurol** 2004;56(2): 308.

LUCCHINETTI, CF.; MANDLER, RN.; MCGAVERN, D.; BRUCK, W.; GLEICH, G.; RANSOHOFF, RM.; TREBST, C.; WEINSHENKER, BG.; WINGERCHUK, DM.; PARISI, JE; LASSMANN, H. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's Neuromyelitis Optica. **Brain** 2002;125(Pt 7):1450-61.

MANDLER, RN.; DAVIS, LE.; JEFFERY, DR.; KORNFELD, M. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. **Ann Neurol** 1993;34(2):162-8.

MATSUOKA, T.; MATSUSHITA, T.; KAWANO, Y.; OSOEGAWA, M.; OCHI, H.; ISHIZU, T.; MINOHARA, M.; KIKUCHI, H.; MIHARA, F.; OHYAGI, Y.; KIRA, J. Heterogeneity of Aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in Multiple Sclerosis in Japanese. **Brain** 2007;130(Pt 5):1206-23.

MCDONALD, W.I.; COMPSTON, A.; EDAN, G.; GOODKIN, D.; HARTUNG, H.P.; LUBLIN, F.D.; MCFARLAND, H.F.; PATY, D.W.; POLMAN, C.H.; REINGOLD, S.C.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; SIBLEY, W.; THOMPSON, A.; VAN DEN NOORT, S.; WEINSHENKER, B.Y.; WOLINSKY, J.S. Recommended diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of Multiple Sclerosis. **Annals of Neurology** 2001;50(1):121-7.

MIRANDA DE SOUSA, A.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DIAS BORGES, A.; FERNANDES ADORNO, L.; PAPAIS ALVARENGA, M.; PAPAIS ALVARENGA, R.M. Post-Dengue Neuromyelitis Optica: case report of a Japanese-descendent Brazilian child. **J Infect Chemother** 2006;12(6):396-8.

MISU, T.; FUJIHARA, K.; KAKITA, A.; KONNO, H.; NAKAMURA, M.; WATANABE, S.; TAKAHASHI, T.; NAKASHIMA, I.; TAKAHASHI, H.; ITOYAMA, Y. Loss of Aquaporin 4 in lesions of Neuromyelitis Optica: distinction from Multiple Sclerosis. **Brain** 2007;130(Pt 5):1224-34.

MIYAZAWA, I.; FUJIHARA, K.; ITOYAMA, Y. Eugene Devic (1858-1930). **J Neurol** 2002; 249(3):351-2.

NAKASHIMA, I.; FUKAZAWA, T.; OTA, K.; NOHARA, C.; WARABI, Y.; OHASHI, T.; MIYAZAWA, I.; FUJIHARA, K.; ITOYAMA, Y. Two subtypes of optic-spinal form of Multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features. **J Neurol** 2007;254(4):488-92.

NARIKAWA, K.; MISU, T.; FUJIHARA, K.; NAKASHIMA, I.; SATO, S.; ITOYAMA, Y. Csf Chemokine levels in relapsing Neuromyelitis Optica And Multiple Sclerosis. **J Neuroimmunol** 2004;149(1-2):182-6.

O'RIORDAN, J.I.; GALLAGHER, H.I.; THOMPSON, A.J.; HOWARD, R.S.; KINGSLEY, D.P.; THOMPSON, E.J.; MCDONALD, W.I.; MILLER, D.H. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's Neuromyelitis Optica. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 1996;60(4): 382-7.

PAPAIS-ALVARENGA, R.M.; MIRANDA-SANTOS, C.M.; PUCCIONI-SOHLER, M.; DE ALMEIDA, A.M.; OLIVEIRA, S.; BASILIO DE OLIVEIRA, C.A.; ALVARENGA, H.; POSER, C.M. Optic Neuromyelitis Syndrome In Brazilian Patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2002;73(4):429-35.

PAPAI-ALVARENGA, RM.; CORREA, JA. ; MATTIELO, M. ; SANTOS, CMM. ; PUCCIONI, MS.; ALVARENGA, H. Neuromyelitis Optica - NMO (Devic's Syndrome). In: Frank Columbus. (Org.). **Treatment And Management of Multiple Sclerosis**. 1 Ed. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2005. p.273-88.

PIMENTEL, ML. (2007). Estudo de parâmetros de ativação do sistema imune na neuro inflamação em pacientes com diagnóstico clínico de Neuromielite Óptica. **Tese (Doutorado em Neurologia)**, Programa de Pós-Graduação em Neurologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UNIRIO), Rio de Janeiro.

PITTOCK, SJ.; LENNON ,VA.; KRECKE, K.; WINGERCHUK, DM.; LUCCHINETTI, CF.; WEINSHENKER, BG. Brain abnormalities in Neuromyelitis Optica. **Arch Neurol** 2006a;63(3):390-6.

PITTOCK, SJ.; WEINSHENKER, BG.; LUCCHINETTI, CF.; WINGERCHUK, DM.; CORBOY, JR.; LENNON, VA. Neuromyelitis Optica brain lesions localized at sites of high Aquaporin 4 expression. **Arch Neuro** 2006b;63(7):964-8.

POLMAN, CH.; REINGOLD, SC.; EDAN, G.; FILIPPI, M.; HARTUNG, HP.; KAPPOS, L.; LUBLIN, FD.; METZ, LM.; MCFARLAND, HF.; O'CONNOR, PW.; SANDBERG-WOLLHEIM, M.; THOMPSON, AJ.; WEINSHENKER, BG.; WOLINSKY, JS. Diagnostic criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions To The "McDonald Criteria". **Ann Neurol** 2005;58(6):840-6.

POSER, CM. The epidemiology of Multiple Sclerosis: A general overview. **Ann Neurol** 1994;36 (Suppl 2):S180-93.

ROCCA, MA.; AGOSTA, F.; MEZZAPESA, DM.; FALINI, A.; MARTINELLI, V.; SALVI, F.; BERGAMASCHI, R.; SCOTTI, G.; COMI, G.; FILIPPI, M. A functional MRI study of movement-associated cortical changes in patients with Devic's neuromyelitis optica. **Neuroimage** 2004a;21(3):1061-8.

ROCCA, MA.; AGOSTA, F.; MEZZAPESA, DM.; MARTINELLI, V.; SALVI, F.; GHEZZI, A.; BERGAMASCHI, R.; COMI, G.; FILIPPI, M. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica. **Neurology** 2004b;62(3):476-8.

ROSBO, NK.; BEN-NUM, A. Tcell responses to myelin antigens in MS; relevance of the predominant autoimmune reactivity to myelin oligodendrocytes glycoprotein. **J Autoimmun** 1998;11(4):287-99.

SADIQ, SA.; MILLER, JR. Multiple sclerosis, Devic syndrome and Balo disease. In: Rowland LP, ed. **Textbook of Neurology**. 9th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995:804-26.

SAIZ, A.; ZULIANI, L.; BLANCO, Y.; TAVOLATO, B.; GIOMETTO, B.; GRAUS: for the spanish-italian NMO study group. Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis Optica (NMO): application in a series of suspected patients. **J Neurol** 2007;2.

SAKUMA, H.; KOHYAMA, K.; PARK, IK.; MIYAKOSHI, A.; TANUMA, N.; MATSUMOTO, Y. Clinicopathological study of a myelin oligodendrocyte glycoprotein-induced demyelinating disease. In: LEW.1AV1. Rats. **Brain** 2004;127(Pt 10):2201-13.

SHIBASAKI, H.; MCDONALD, WI.; KUROIWA, Y. Racial modification of clinical picture of Multiple Sclerosis: comparison between british and japanese patients. **J Neurol Sci** 1981;49(2):253-71.

TANAKA, K.; TANI, T.; TANAKA, M.; SAIDA, T.; IDEZUKA, J.; YAMAZAKI, M.; TSUJITA, M.; NAKADA, T.; SAKIMURA, K.; NISHIZAWA, M. Anti-Aquaporin 4 antibody in selected japanese Multiple Sclerosis patients with long spinal cord lesions. **Mult Scler** 2007;27.

THOMPSON, AJ.; MONTALBAN, X.; BARKHOF, F.; BROCHET, B.; FILIPI, M.; MILLER, DH. Diagnostic Criteria for Primary Progressive Multiple Sclerosis: A Position Paper. **Annals of neurology** 2000;47(6):831-5.

WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; RAMANATHAN, M.; LINCOFF, N.; NAPOLI, SQ.; SHARMA, J.; FEICHTER, J.; BAKSHI, R. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). **Arch Neurol** 2006;63(7):957-63

WINGERCHUK, DM.; HOGANCAMP, WF.; O'BRIEN, PC.; WEINSHENKER, BG. The clinical course of Neuromyelitis Optica (Devic's Syndrome). **Neurology** 1999; 22;53(5):1107-14.

WINGERCHUK DM, WEINSHENKER BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. **Neurology** 2003 Mar 11;60(5):848-53.

WINGERCHUK, DM.; LENNON, VA.; PITTOCK, SJ.; LUCCHINETTI, CF.; WEINSHENKER, BG. Revised diagnostic criteria for Neuromyelitis Optica. **Neurology** 2006;66(10):1485-9.

WINGERCHUK, DM.; LENNON, VA.; LUCCHINETTI, CF.; PITTOCK, SJ.; WEINSHENKER, BG. The spectrum of neuromyelitis optica. **Lancet Neurol** 2007;6(9):805-15.

9 – ANEXO

ESCALA DE KURTZKE (1983)

Sistemas Funcionais

1 - Funções Piramidais:

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem déficit funcional
- 2 - Déficit mínimo
- 3 - Leve a moderada paraparesia ou hemiparesia, com fadiga ou monoparesia severa (quase nenhuma função)
- 4 - Importante paraparesia ou hemiparesia (a função é difícil); ou moderada quadriparesia; ou monoplegia
- 5 - Paraplegia, hemiplegia ou grave quadriparesia
- 6 - Quadriplegia
- 9 - Desconhecido

2 - Funções Cerebelares:

- 0 - Normal
- 1 - Sinais anormais sem dificuldades
- 2 - Ataxia leve
- 3 - Ataxia de tronco ou membros moderada
- 4 - Ataxia moderada nos 4 membros
- 5 - Incapaz de realizar movimentos coordenados devido à ataxia
- 9 - Desconhecido

3 - Funções do Tronco Cerebral:

- 0 - Normal
- 1 - Apenas sinais
- 2 - Nistagmo moderado ou leve deficiência
- 3 - Nistagmo severo, marcada fraqueza extraocular ou moderada deficiência de outro nervo craniano
- 4 - Disartria marcada ou outra deficiência
- 5 - Incapacidade de deglutir ou falar
- 9 - Desconhecido

4 - Funções sensitivas:

- 0 - Normal
- 1 - Vibratória ou grafestesia diminuída apenas em 1 ou 2 membros
- 2 - Leve hipoestesia tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou moderada diminuição da vibratória em 1 ou 2 membros
- 3 - Moderada diminuição da tátil ou dolorosa ou posição segmentar e/ou anestesia vibratória em 1 ou 2 membros; hipoestesia tátil ou dolorosa leve e/ou moderada hipoestesia em todos os testes da proprioceptiva em 3 ou 4 membros
- 4 - Marcada hipoestesia tátil ou dolorosa ou proprioceptiva, sozinha ou combinada em 1 ou 2 membros; e/ou severa perda da propriocepção em mais de 2 membros
- 5 - Anestesia em 1 ou 2 membros; ou moderada perda da dolorosa ou tátil

e/ou perda da propriocepção na maior parte do corpo abaixo da cabeça

9 - Desconhecido

5 - Funções Vesicais e Intestinais:

0 - Normal

1 - Urgência ou retenção urinária leve

2 - Alterações moderadas (auto-cateterismo intermitente, compressão manual para evacuar a bexiga ou retirada manual de fezes)

3 - Incontinência urinária freqüente

4 - Necessidade quase constante de cateterismo ou auxílio constante para evacuar

5 - Perda da função vesical

6 - Perda da função vesical e intestinal

9 - Desconhecido

6 - Função Visual (ou Óptica)

0 - Normal

1 - Escotoma com acuidade visual corrigida melhor que 20\30

2 - Pior olho com escotoma com máxima acuidade visual entre 20\30 e 20\59

3 - Olho pior com grande escotoma, ou moderada diminuição do campo visual mas com acuidade visual de 20\60 a 20\99

4 - Olho pior com grande diminuição do campo visual e acuidade visual máxima de 20\100 a 20\200; ou item 3 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos

5 - Pior olho com acuidade visual mínima e melhor olho de 20\60 ou menos

6 - Grau 5 + acuidade visual do melhor olho de 20\60 ou menos

9 - Desconhecido

7 - Função Mental:

0 - Normal

1 - Alteração do humor apenas, não afeta o DSS

2 - Leve decréscimo das funções mentais

3 - Marcado decréscimo das funções mentais

4 - Síndrome mental crônica moderada

5 - Demência ou Síndrome Mental severa e incompetência

9 - Desconhecido

8 - Outras Funções:

Qualquer outro achado atribuído a Esclerose Múltipla

ESCALA EXPANDIDA DO ESTADO DE INCAPACIDADE EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE-EDSS

Uma vez classificados todos os FS, utilizamos estes índices para o cálculo do EDSS (Expanded Disability Status Scale), que reflete o estado atual da deficiência do paciente com EM mostrando até que ponto as seqüelas da doença afetaram sua função.

- 0.0 - Exame neurológico normal (FS grau 0).
- 1.0 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS (1 FS 1)
- 1.5 - Nenhuma deficiência, sinais mínimos em 1 FS, excluindo função cerebral grau 1 (mais de 1 FS 1)
- 2.0 - Deficiência mínima em 1 FS (1 FS 2, outros 0 ou 1)
- 2.5 - Deficiência mínima em 2 FS (2 FS 2, outros 0 ou 1).
- 3.0 - Deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3, outros 0 ou 1) ou deficiência leve em 3 ou 4 FS (3 ou 4 FS 2, outros 0 ou 1), embora com marcha livre.
- 3.5 - Marcha livre mas com deficiência moderada em 1 FS (1 FS 3) e 1 ou 2 FS 2, ou 2 FS 3, ou 5 FS 2 (outros 0 ou 1).
- 4.0 - Marcha livre sem órtese, independente, por 12 h/dia apesar de deficiência relativamente severa de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores excedendo os limites dos passos anteriores, capaz de andar sem auxílio e sem descanso por 500 metros.
- 4.5 - Marcha livre sem auxílio durante grande parte do dia, capaz de trabalhar o dia todo, pode no entanto ter alguma limitação para atividade livre ou requerer mínima assistência; caracterizado por deficiência relativamente severa consistindo de 1 FS 4 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores e marcha livre por 300 metros.
- 5.0 - Marcha livre por 200 metros; deficiência severa atrapalhando as atividades diárias; geralmente 1 FS 5 (outros 0 ou 1) ou combinações de graus menores.
- 5.5 - Marcha livre por 100 metros; deficiência severa para impedir as Atividades de Vida Diária (AVD), (1 FS 5, outros 0 ou 1)
- 6.0 - Auxílio intermitente ou unilateral (bengala, muleta, aparelho tutor, órtese) necessário para andar 100 metros com ou sem descansar (+ de 2 FS 3)
- 6.5 - Auxílio bilateral constante para andar 20 metros (+ de 2 FS 3)
- 7.0 - Incapaz de andar 5 metros mesmo com auxílio, necessita de cadeira-de-rodas (CR) comum e faz transferência sozinho, toca a CR por 12 h/dia (= de 1 FS 4; muito raramente só 1 FS 5).
- 7.5 - Incapaz de andar mais que poucos passos, restrito à CR, pode precisar de auxílio para transferência, toca a CR, mas não pode se manter na CR comum o dia todo. Pode necessitar de CR motorizada (+ de 1 FS 4+).
- 8.0 - Essencialmente restrito ao leito ou CR, pode ficar na CR boa parte do dia, mantém muitos cuidados pessoais, geralmente tem o uso efetivo dos membros superiores (FS 4 em muitos sistemas)
- 8.5 - Restrito ao leito boa parte do dia, tem alguma função de membros superiores; mantém alguns cuidados pessoais (FS 4 em vários sistemas).
- 9.0 - Dependente no leito; pode se comunicar e se alimentar (FS 4 na maioria)
- 9.5 - Totalmente dependente no leito, incapaz de deglutir ou se alimentar (todos os FS 4 ou 5).
- 10 - Morte por Esclerose Múltipla.