

Esclerose Múltipla

Amilton Antunes Barreira

Departamento de Neurociências

**Faculdade de Medicina and Hospital das
Clínicas de Ribeirão Preto - USP**

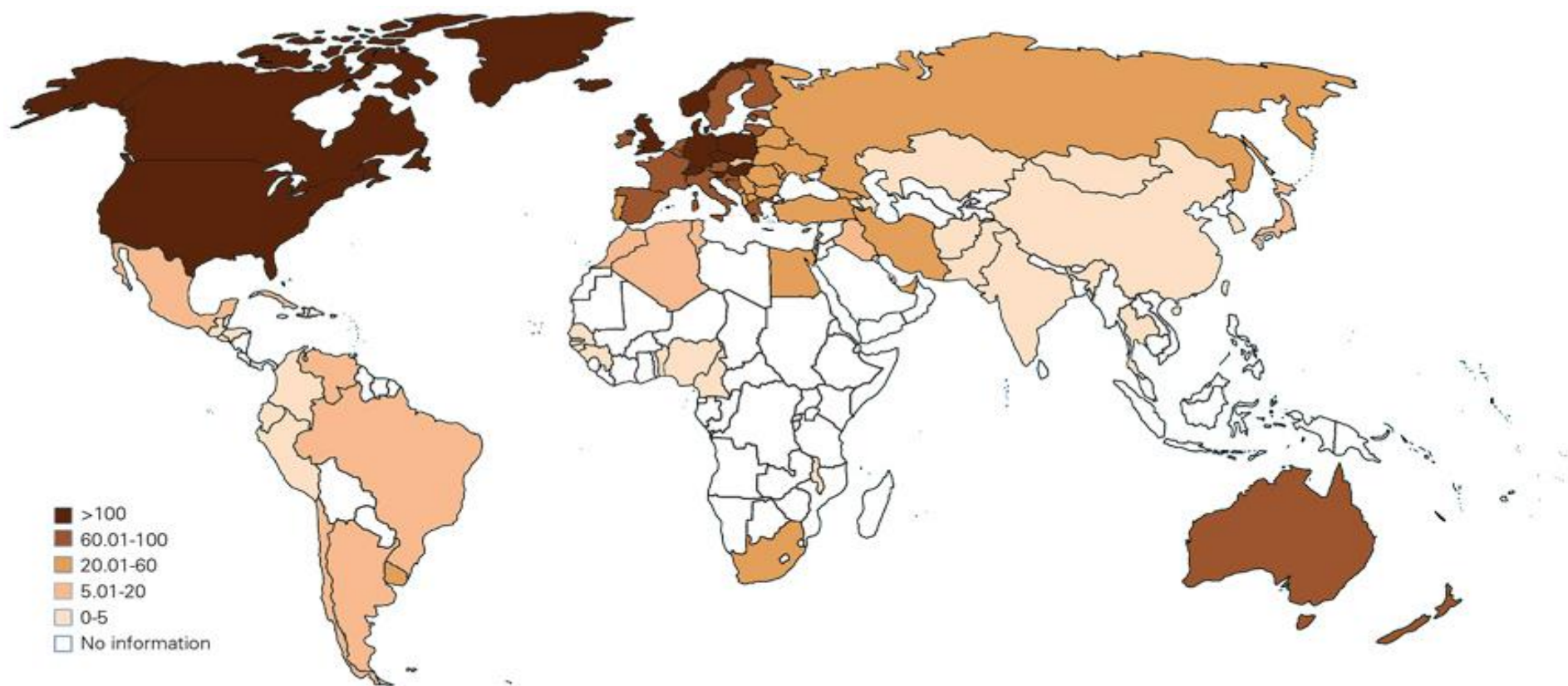
Esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante inflamatória crônica, auto-imune, confinada ao sistema nervoso central (SNC). As proteínas da bainha de mielina constituem os alvos das agressões.

1.1 Sexo

As mulheres são acometidas duas vezes mais que os homens.

1.2 Idade

Início predominante entre 20 e 40 anos.



1.3 Distribuição geográfica

1.3.1 Populações de alto risco

Europa Central e do Norte, da Itália, do norte dos Estados Unidos, do Canadá, do Sul da Austrália, de parte da União Soviética e da Nova Zelândia são consideradas de alto risco.

1.3.2 Populações de médio risco.

Sul da Europa, o sul dos Estados Unidos, o norte da Austrália, partes da União Soviéticas e África do Sul.

1.2.3 Populações de baixo risco

África, a Ásia, o Caribe, o México e, possivelmente, a América do Sul.

1.4 Immunogenética e Fatores Ambientais

Etiologia da doença é desconhecida.

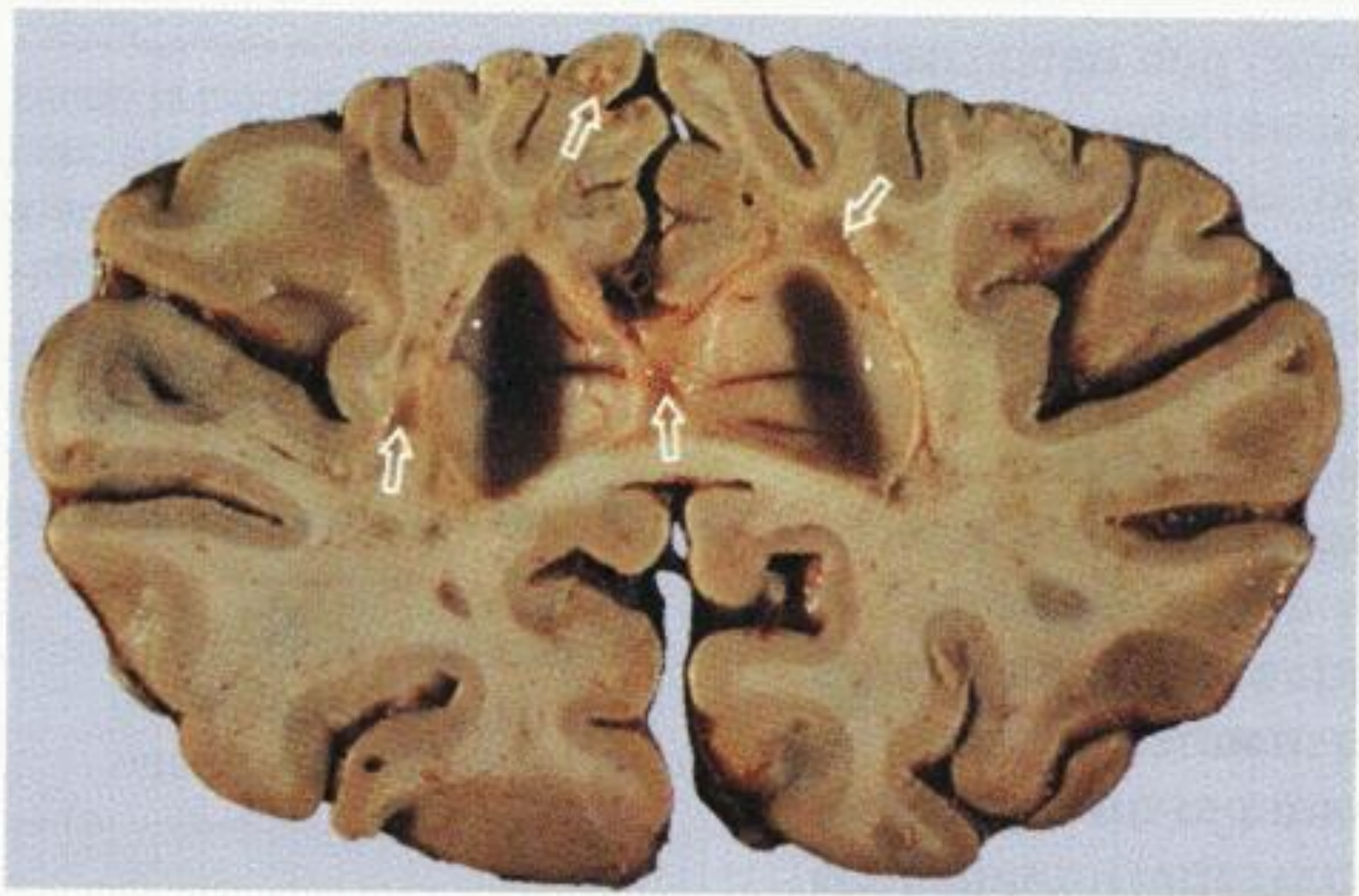
Possibilidade: doença autoimune decorrente da interação de um ou mais fatores ambientais.

1.4 Modelo experimental

**Encefalite alérgica experimental (EAE).
Induzida em camundongos, ratos e cobaias pela
inoculação de componentes da bainha de mielina
do sistema nervoso central (SNC)**

**Alguns componentes da mielina do SNC:
- proteína básica da mielina (PBM), proteína
proteolipídica (PLP) e glicoproteína da mielina do
oligodendrócito (MOG).**

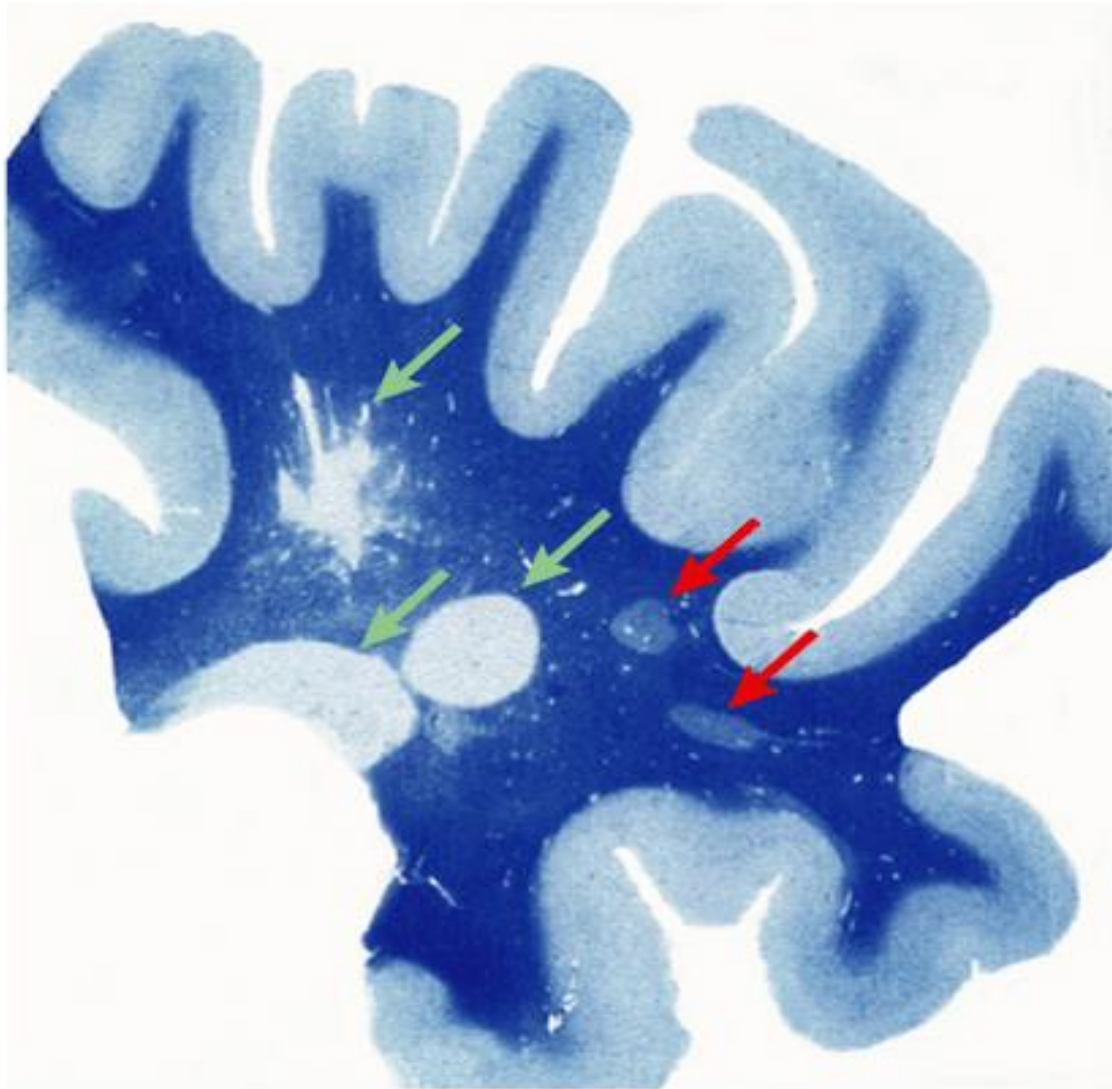
1.5.1 Patologia



52039 R



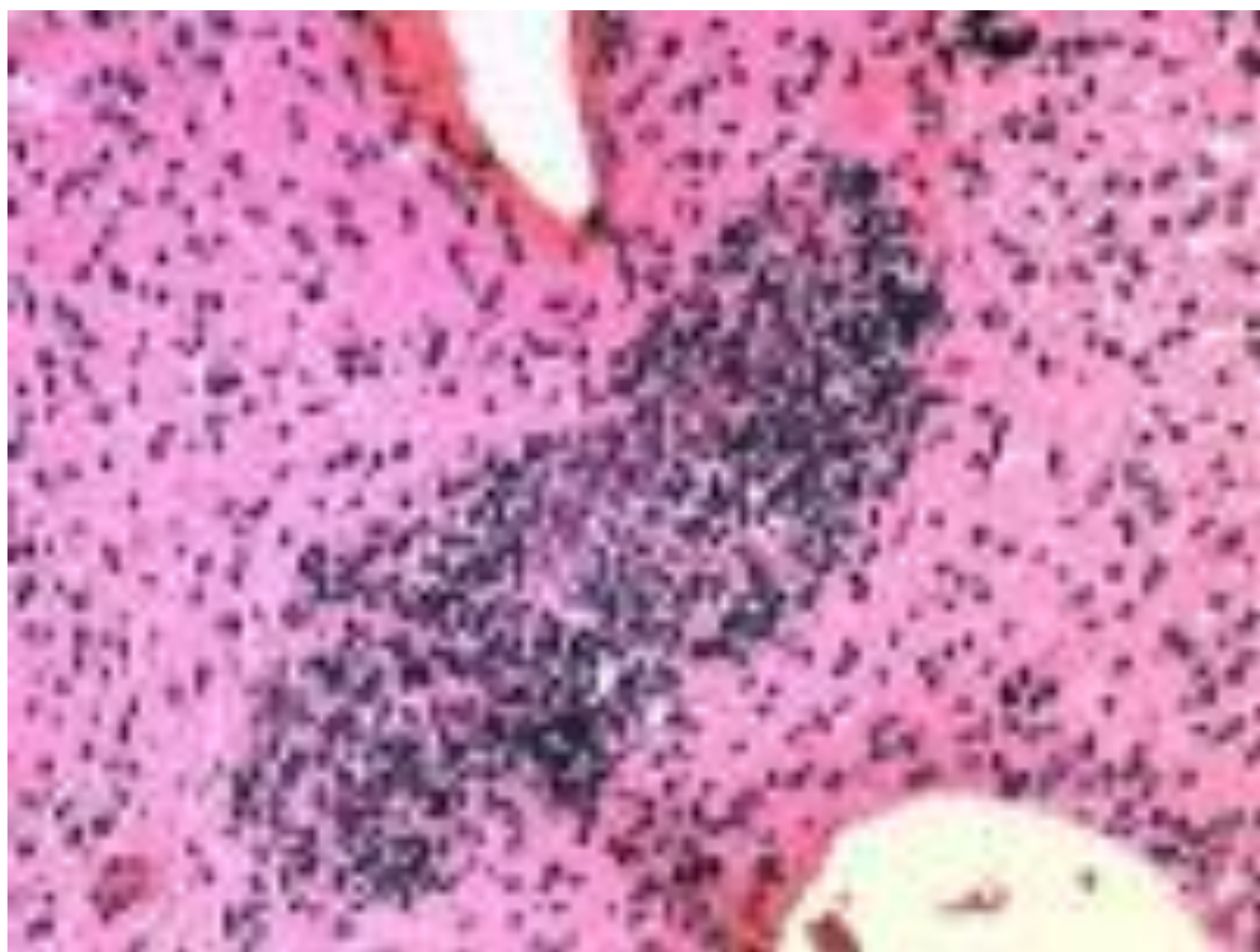




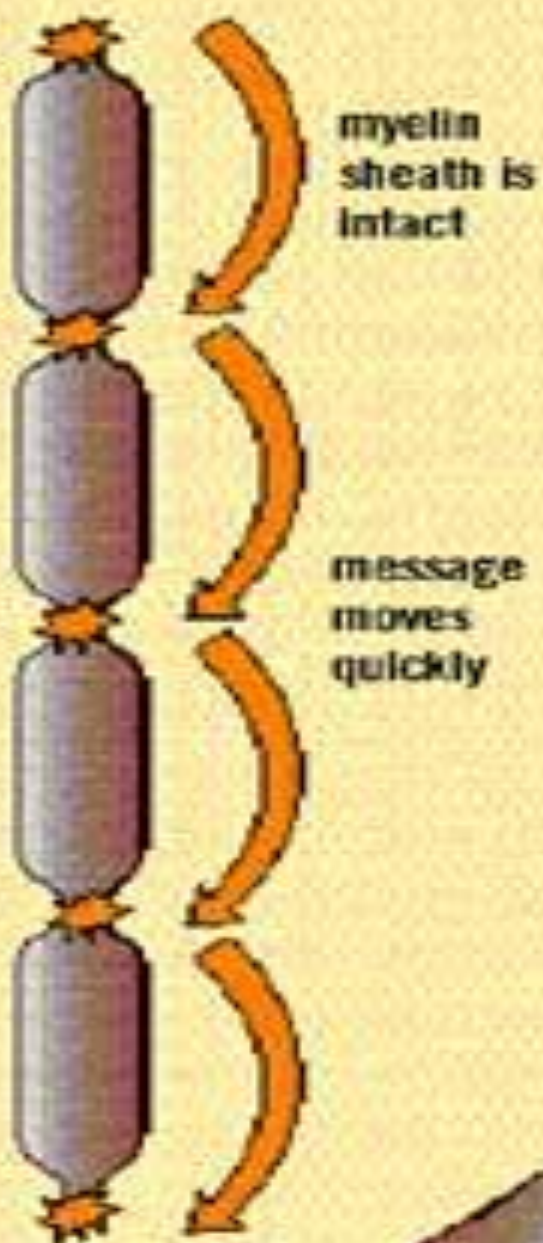




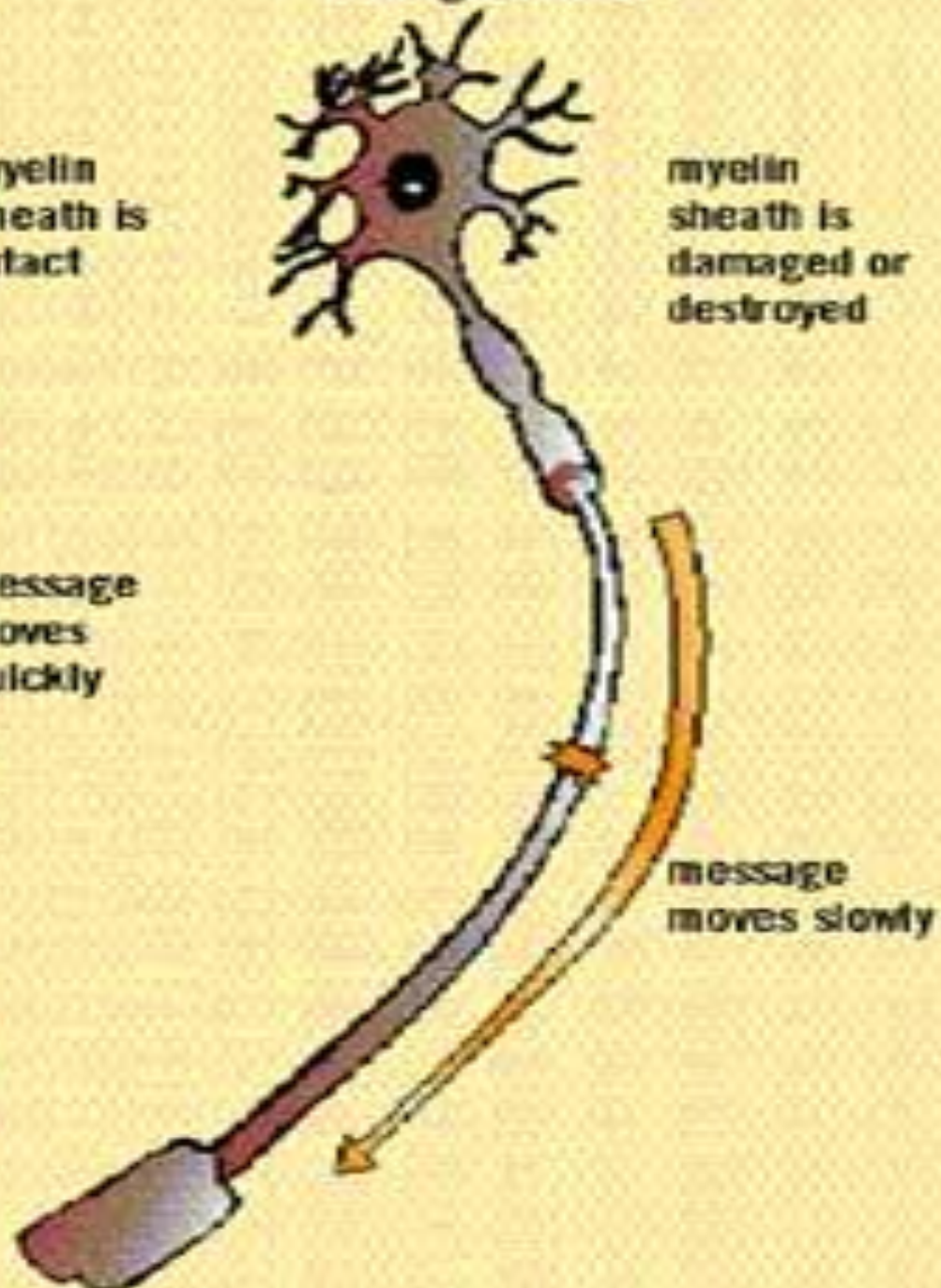




Normal nerve



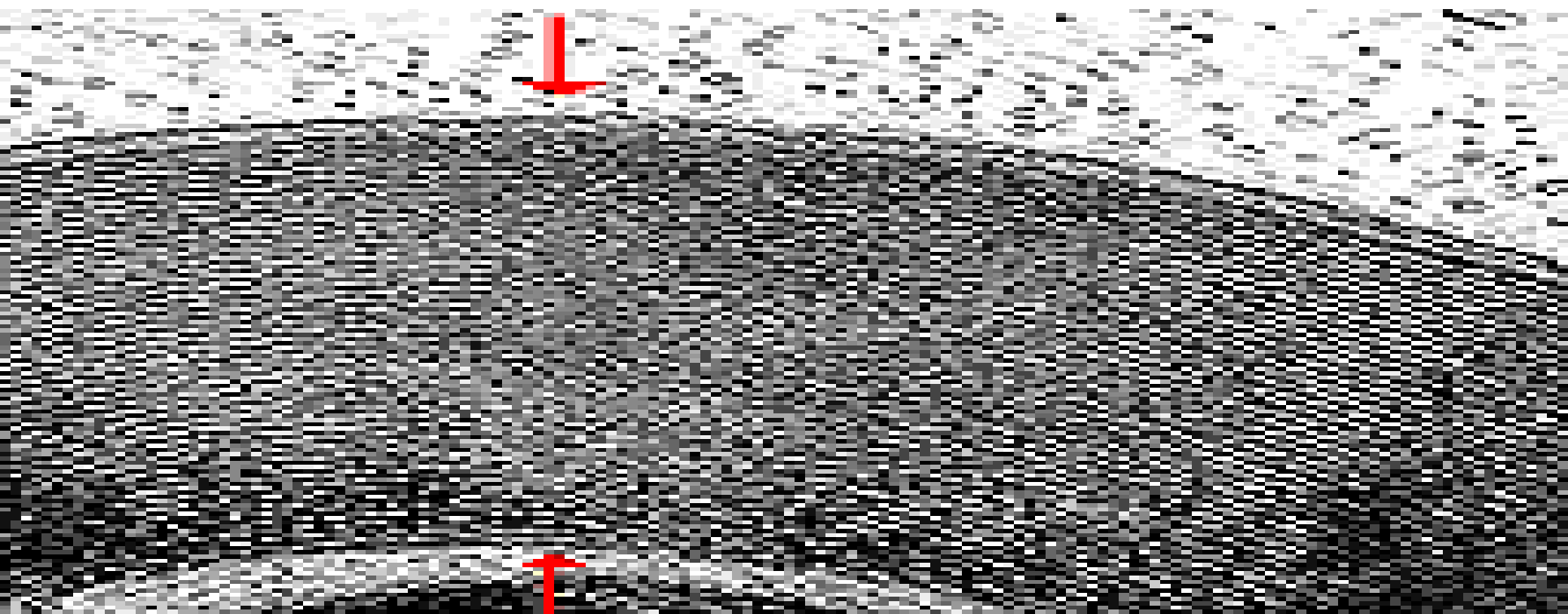
Damaged nerve

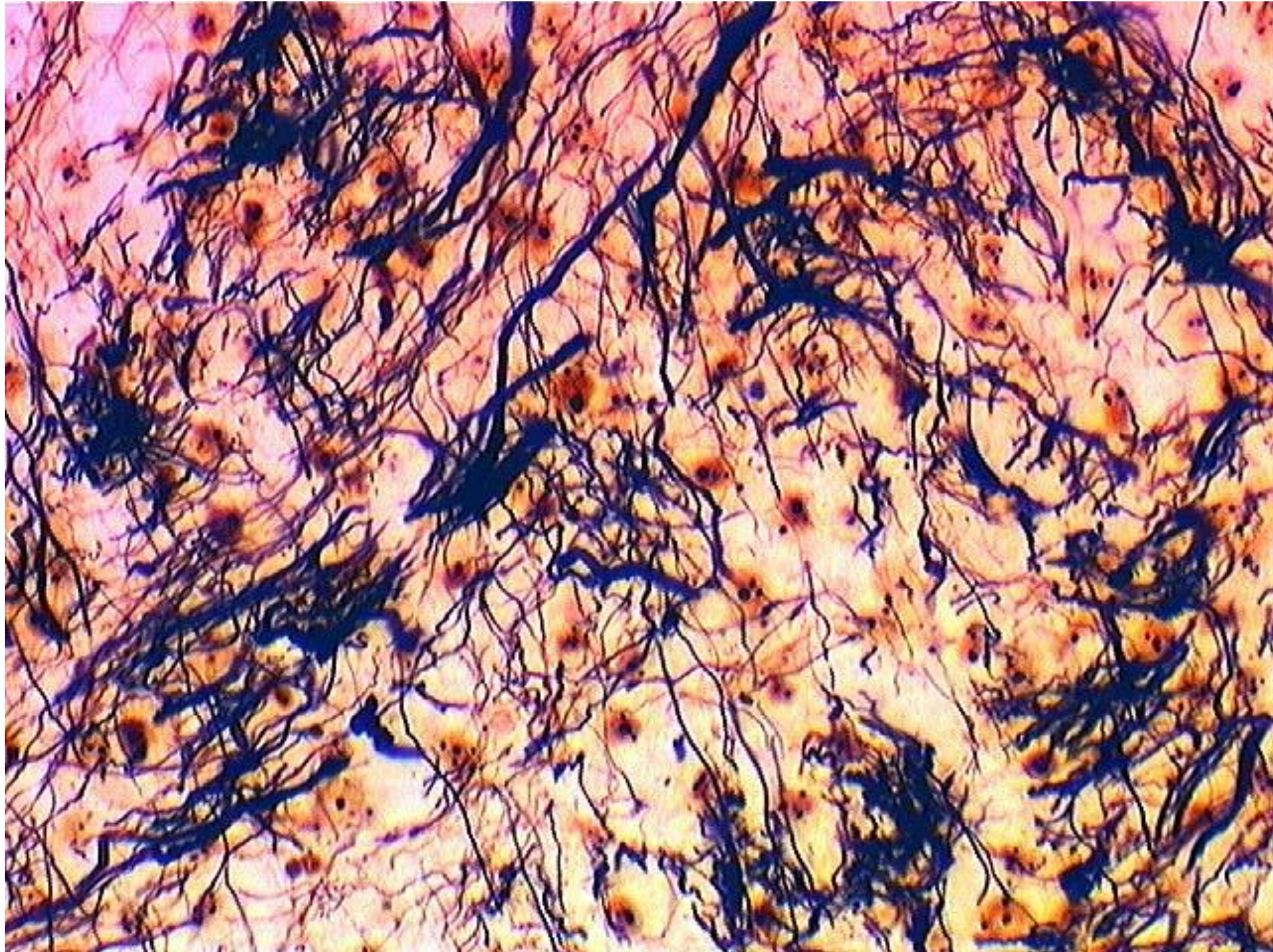


Myelin



Axon



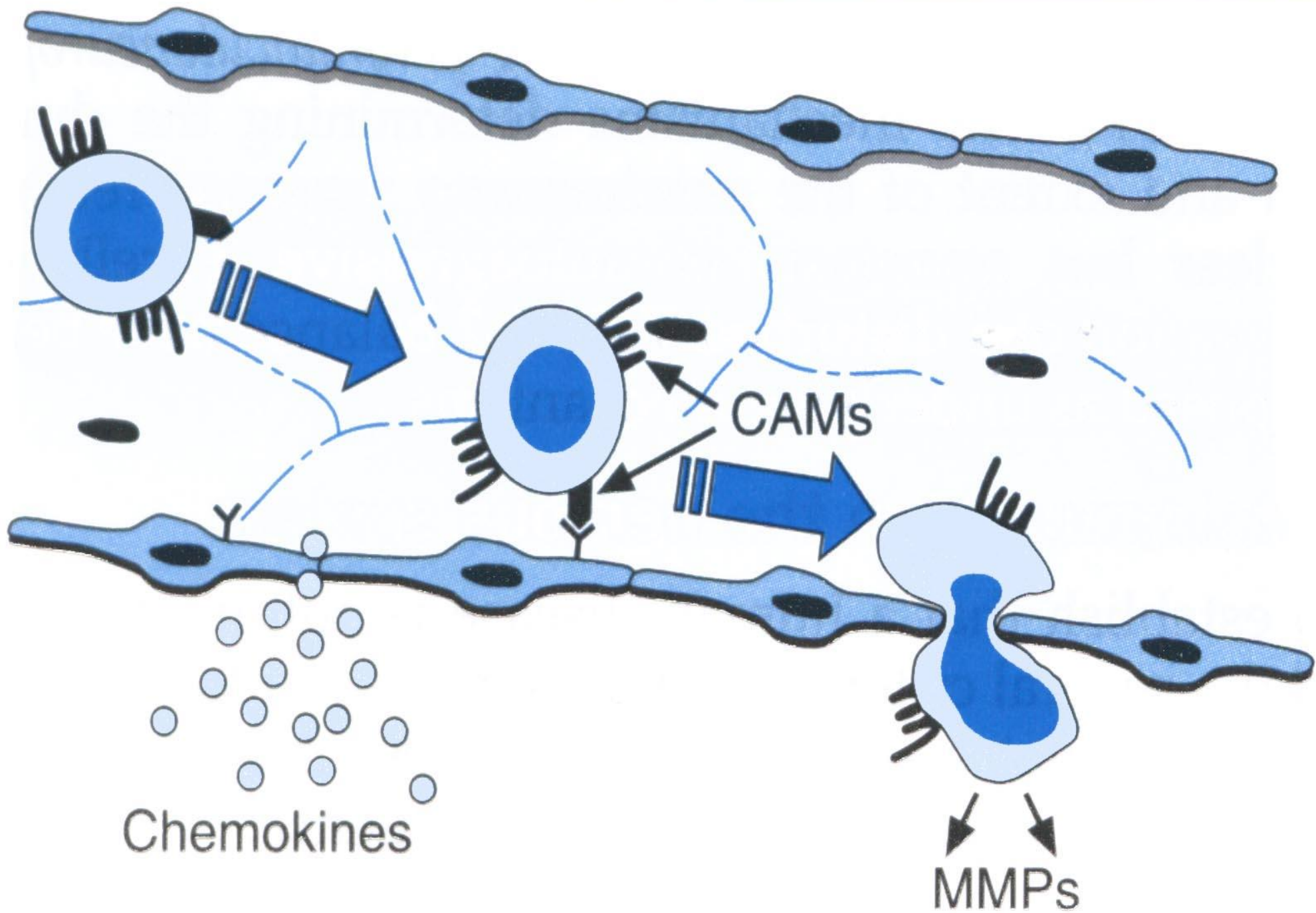


1.5.2 Patogenia

Central nervous system
(brain and spinal cord)

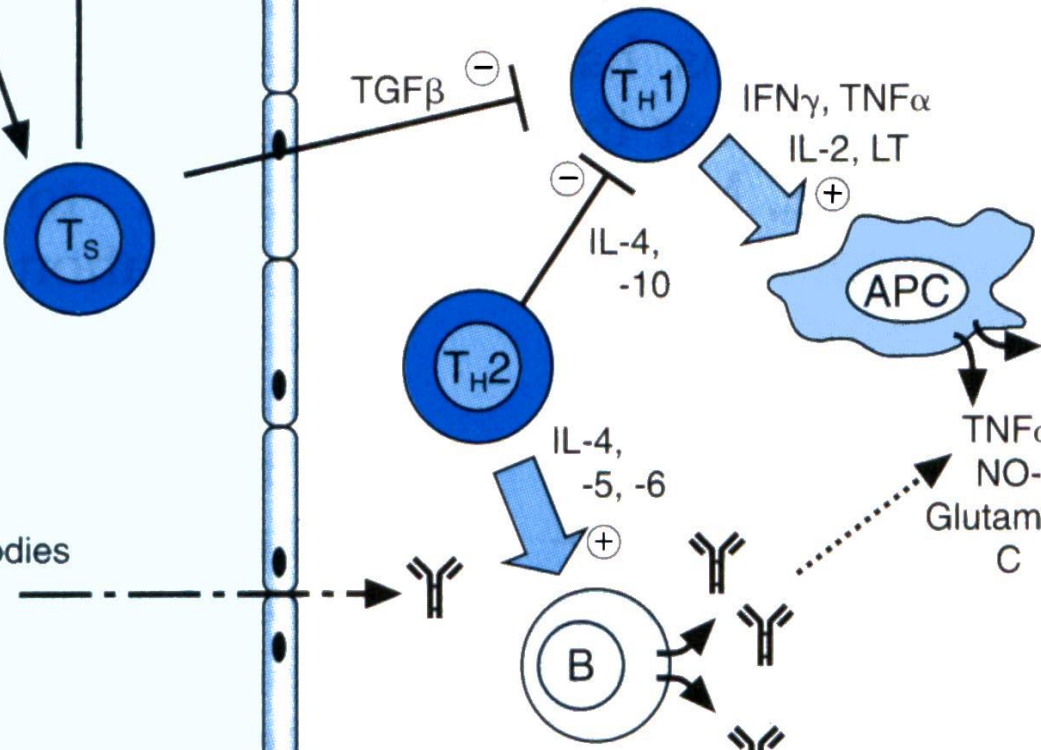
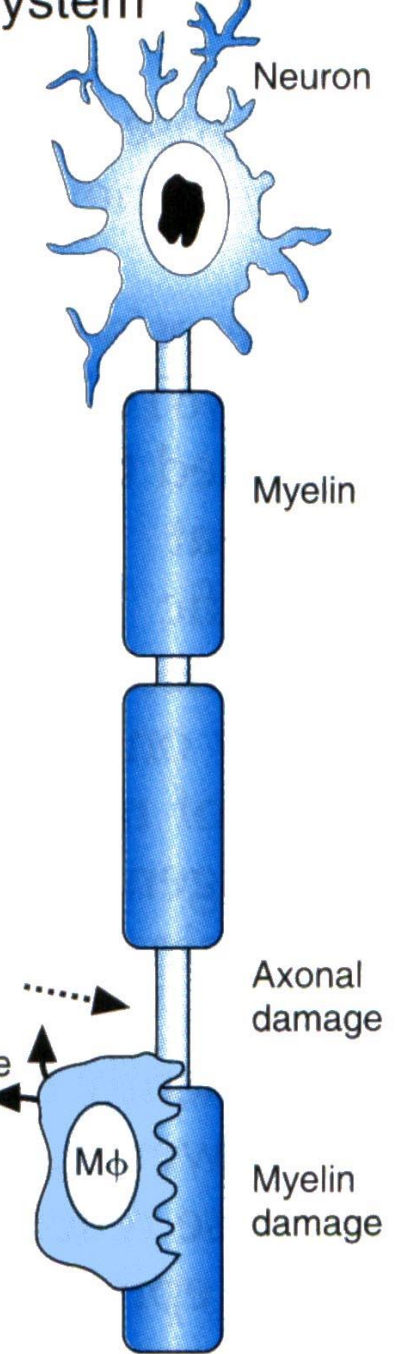
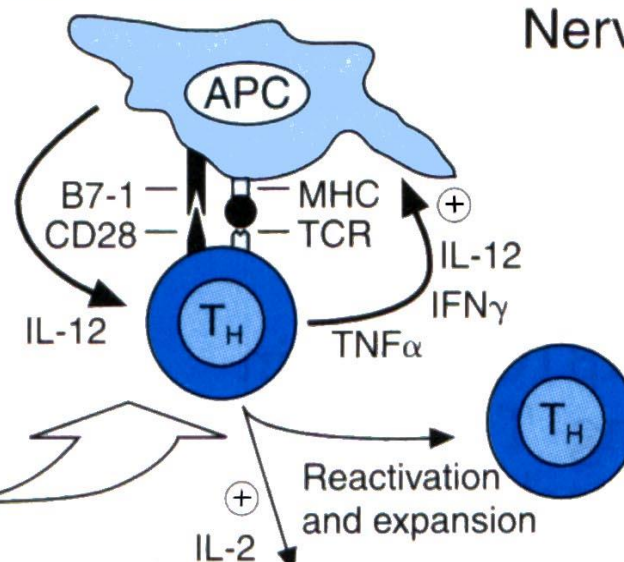
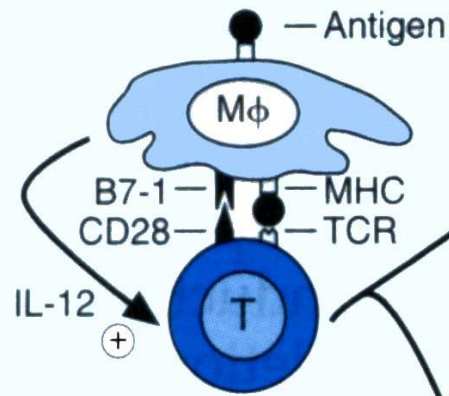


In multiple sclerosis the myelin sheath, which is a single cell whose membrane wraps around the axon, is destroyed with inflammation and scarring



Systemic immune compartment

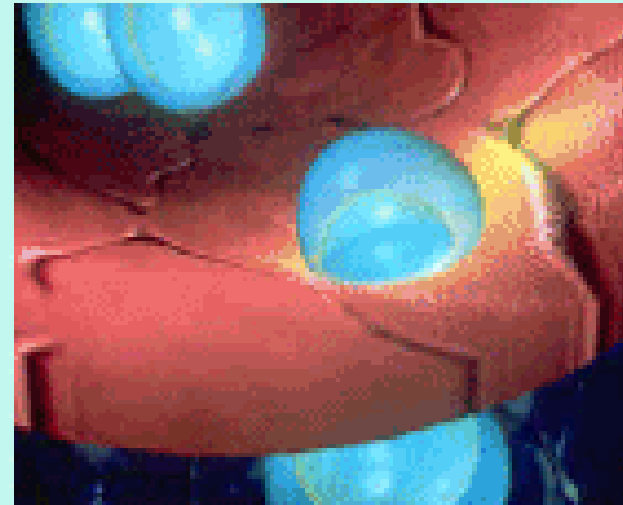
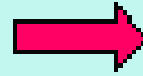
Nervous system



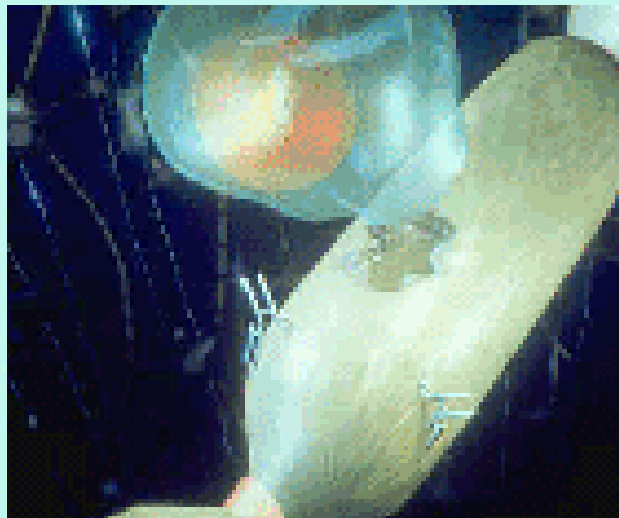
Blood-brain-barrier



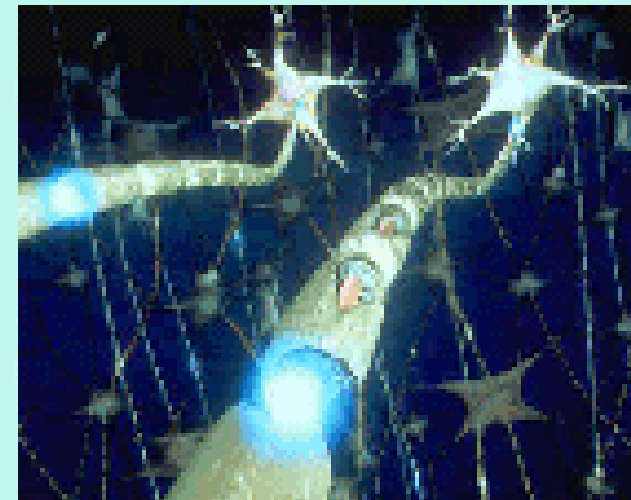
(1) antibody engagement



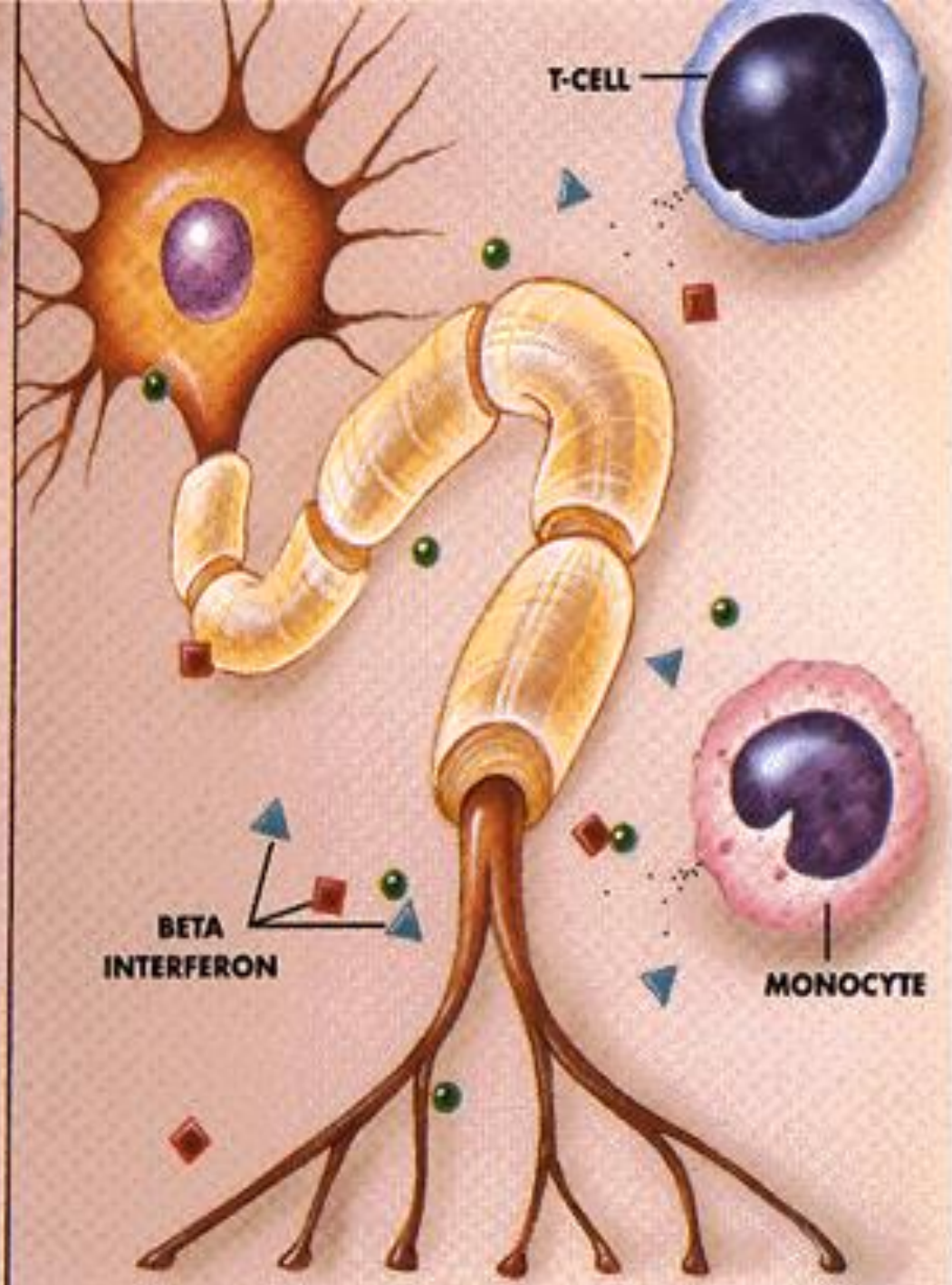
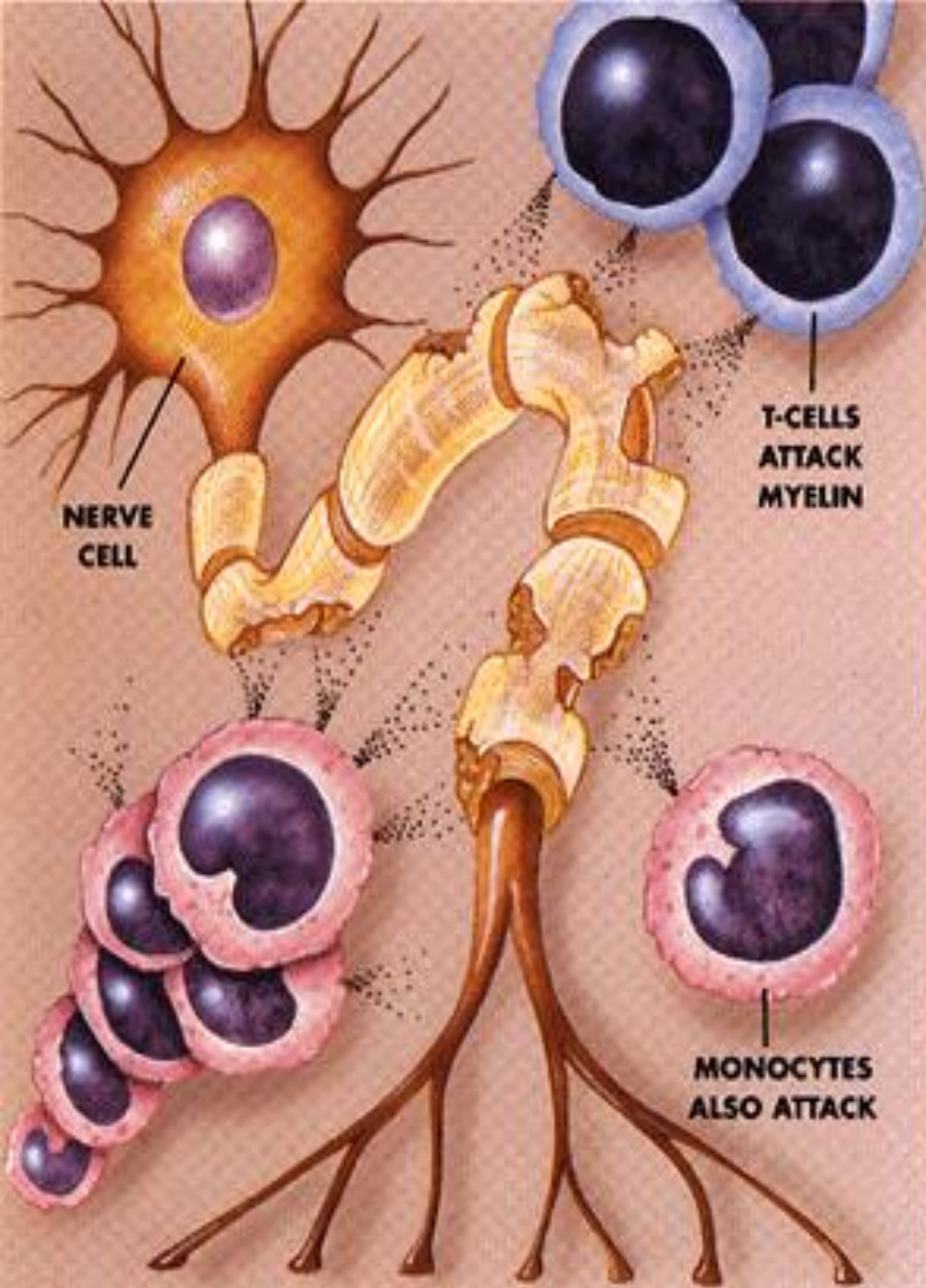
(2) leucocyte migration



(3) cellular attack of host tissue and



(4) resultant neuronal damage in multiple sclerosis



1.6 Manifestações Clínicas

A maioria dos pacientes (85%) apresenta-se inicialmente com a forma recorrente-remitente (EMRR), caracterizada por períodos de manifestação de sintomas neurológicos com recuperação plena ou com déficits residuais.

1.6 Manifestações Clínicas

Ao longo de 10 anos, 50% dos pacientes com EMRR passam a apresentar o componente progressivo da doença, fase que se convencionou chamar de progressiva secundária (EMPS).

1.6 Manifestações Clínicas

Cerca de 10% dos pacientes com EM apresentam a forma progressiva primária (EMPP), que evolui, desde a sua instalação, com períodos de agravamento, sem remissões.

1.6 Manifestações Clínicas

Um pequeno grupo de pacientes com EM evolui desde o início com episódios agudos de piora (surto), associados a progressão (EMSP).

1.6 Manifestações Clínicas

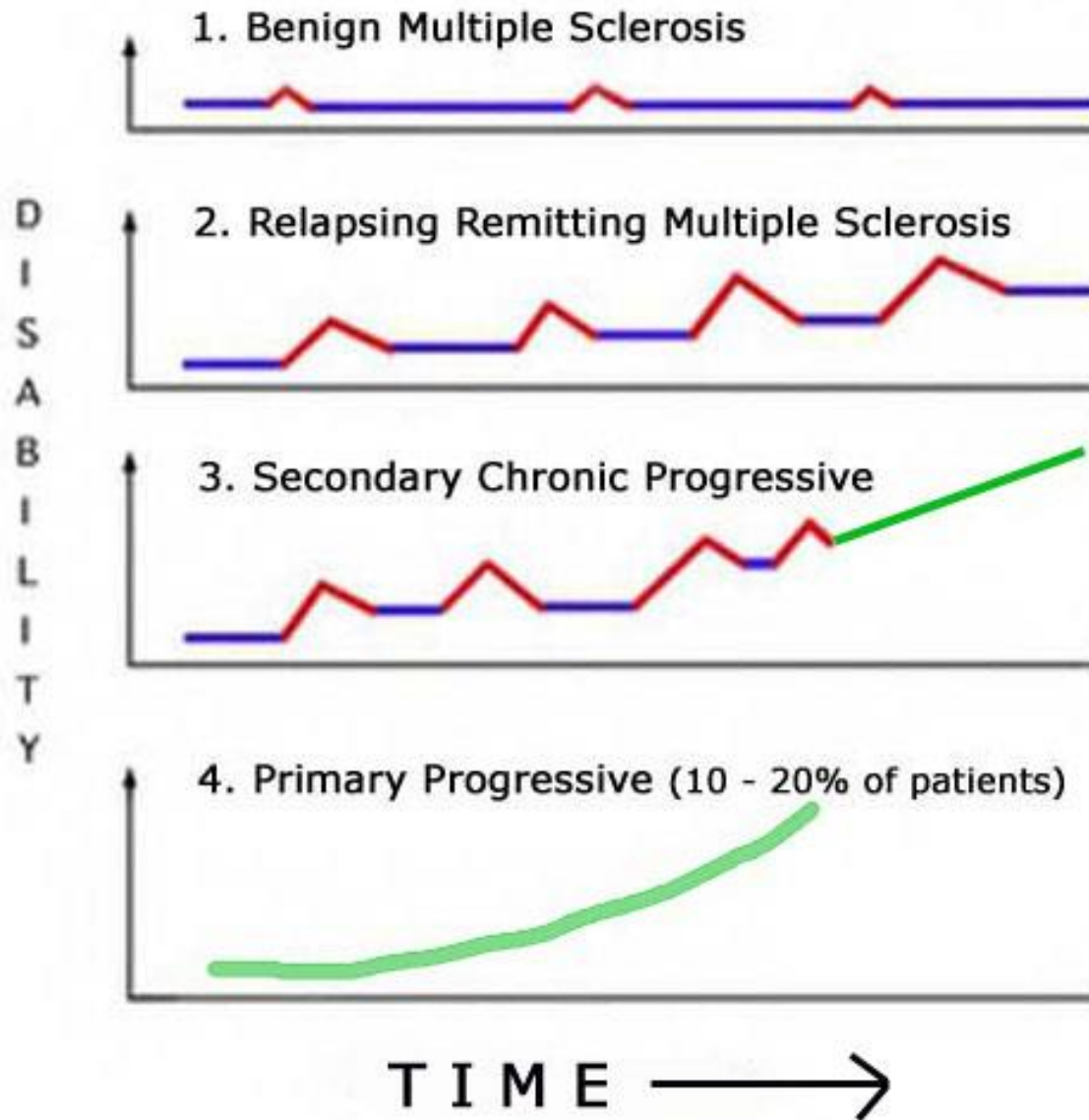
O primeiro episódio clínico, associado a desmielinização, é referido como síndrome inflamatória desmielinizante (SID). Sua caracterização pode ser feita através de ressonância magnética (RM) e sua investigação deve incluir o estudo do líquido cefalorraqueano (LCR).

1.7 Formas de Apresentação Clínica da EMRR

- Síndrome Medular**
- Neurite Óptica**
- Síndrome de Tronco Cerebral**
- Síndrome cerebelar**
- Neuralgia do trigêmeo**
- outras**

MS Classifications (Types)

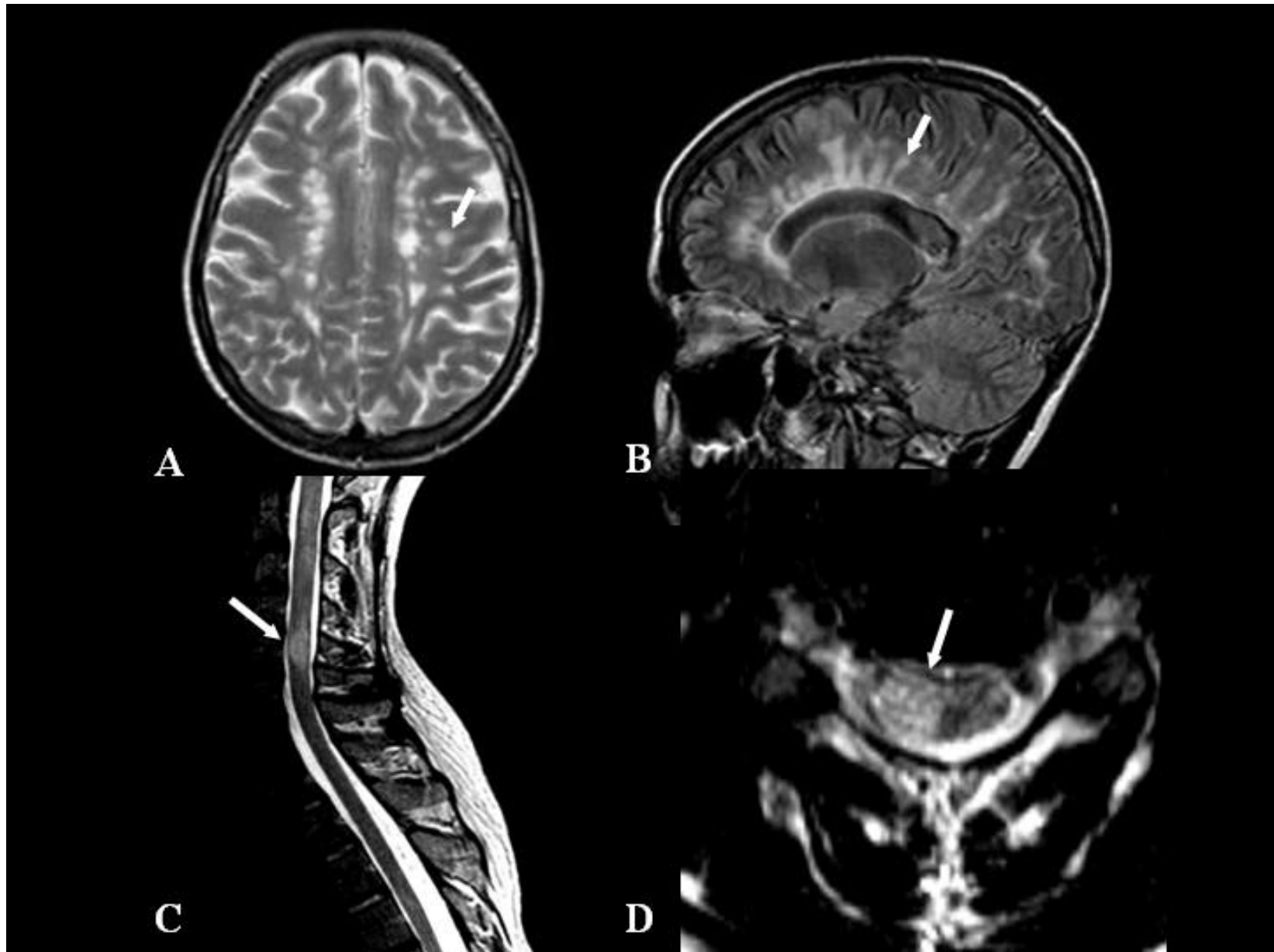
- Stable
- Relapse
- Progression



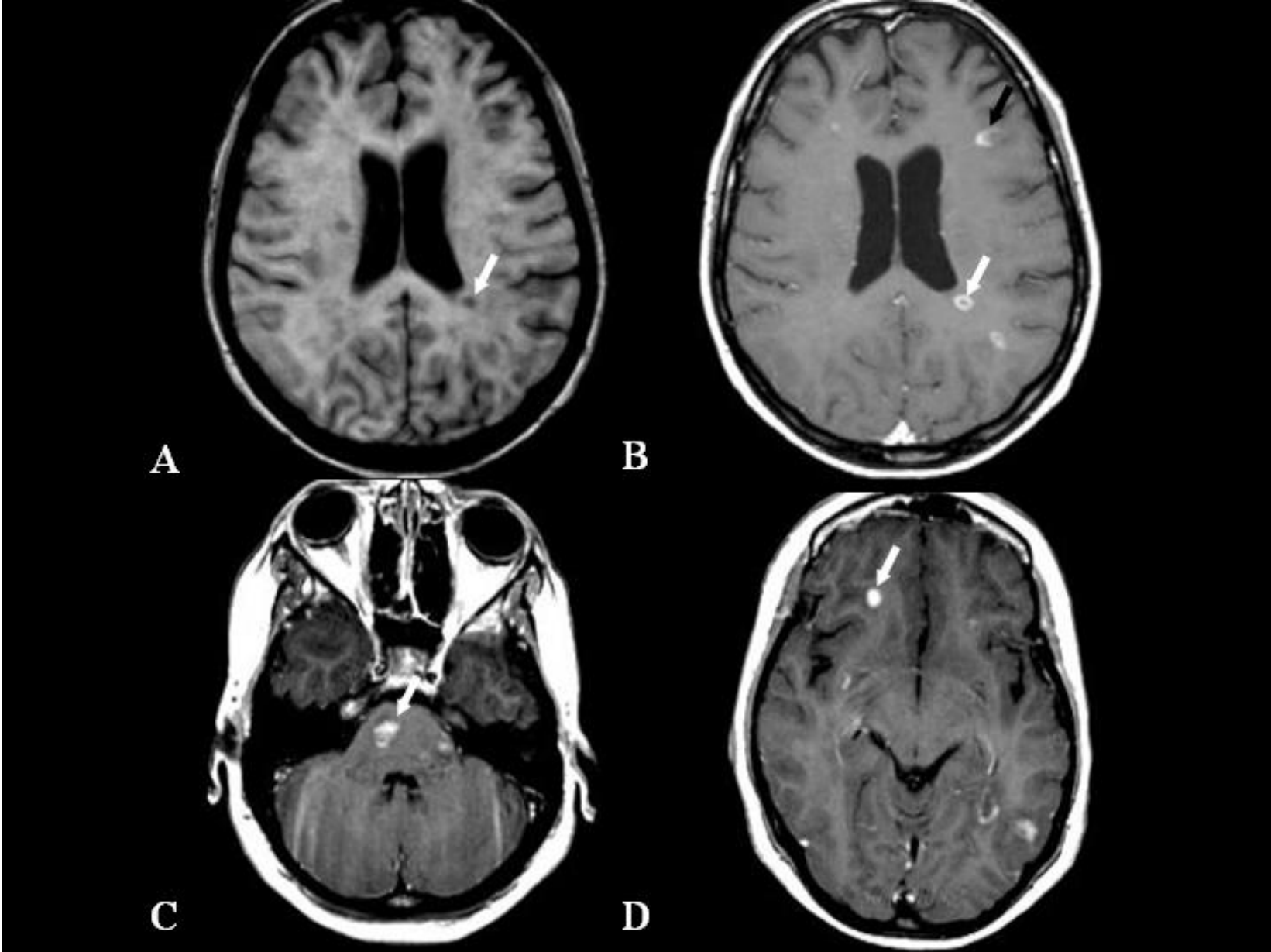
1.8 O que causa os sintomas?

Os sintomas são decorrentes de desmielinização e lesão axonal, cujo corolário eletrofisiológico é a redução da velocidade de condução do impulso nervoso e o bloqueio da condução. A melhora dos sintomas ocorre por redução da inflamação (edema) e pela remielinização. A lesão axonal pode ser precoce. A axonopatia e a capacidade limitada de remielinização constituem as razões principais para os déficits residuais e a perda progressiva da capacidade funcional.

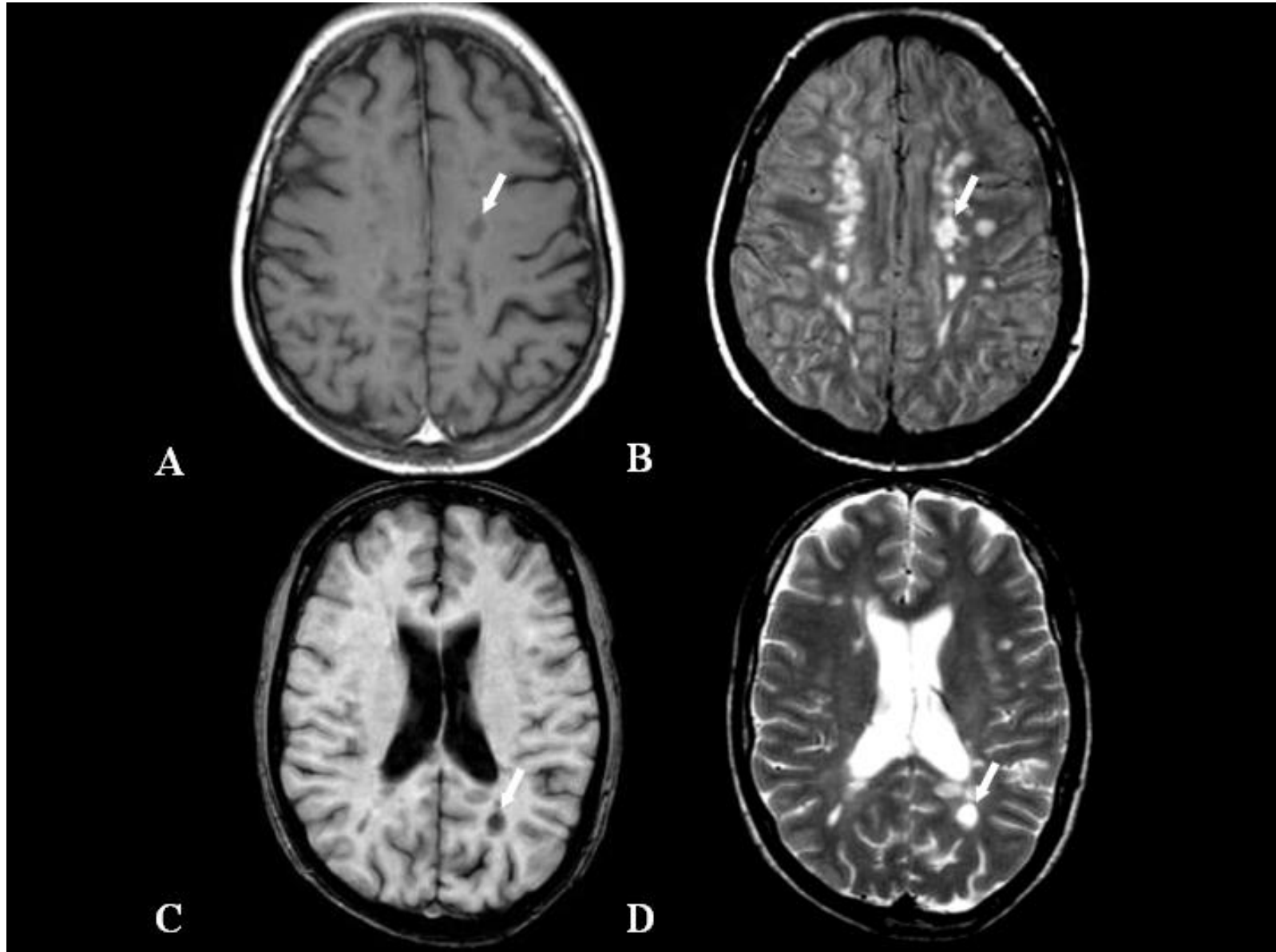
1.10 Ressonância Magnética



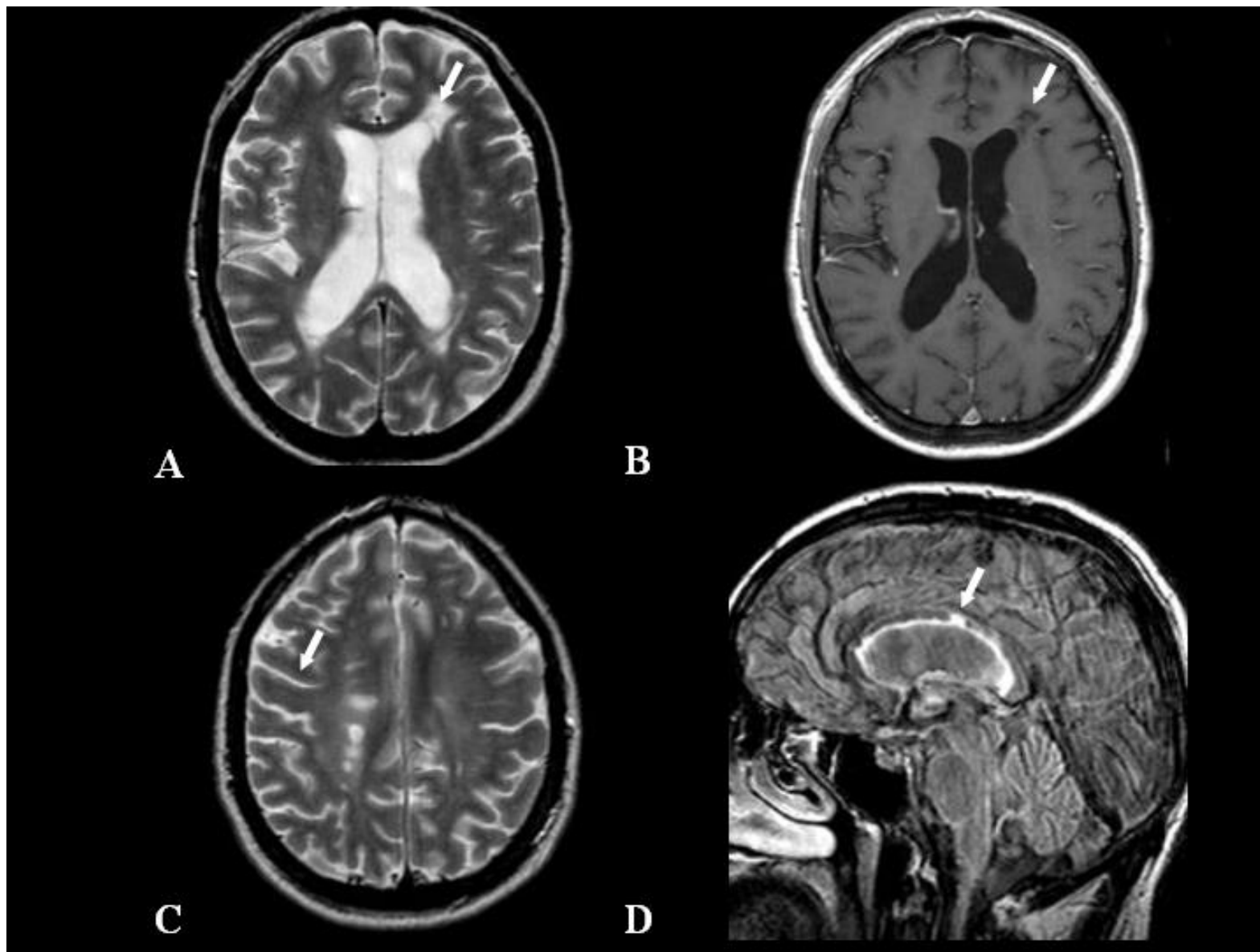
1.10 Ressonância Magnética



1.10 Ressonância Magnética



1.10 Ressonância Magnética



1.10.1 Critérios de Barkhof modificados.

Estabelecidos exclusivamente para achados à RM. Três dos quatro itens abaixo tornam o conjunto de imagens compatível com o diagnóstico de EM.

- 1. Uma lesão captando gadolínio ou nove lesões hiperintensas (T2).**
- 2. Uma ou mais lesões infratentoriais.**
- 3. Uma ou mais lesões justacorticais.**
- 4. Três ou mais lesões periventriculares.**
Uma lesão na medula espinhal pode substituir uma cerebral.

1.11 Líquido Cefalorraquidiano (LCR)

Elevação de imunoglobulina G (IgG), do índice de IgG, da taxa de síntese de IgG e a presença de bandas oligoclonais. Índice de IgG 0,7 ou maior favorece o diagnóstico.

1.12.3 Critérios de McDonald

Dois ou mais episódios de manifestações neurológicas, compatíveis com o acometimento da substância branca de qualquer topografia (os mais frequentes são: medula espinhal, tronco cerebral e nervo óptico) através de um padrão surto-remissão – em presença de BO e/ou elevação do índice de IgG LCR/sangue, ocorrendo em um paciente jovem - constituem o conjunto de manifestações mais típicas de EM. Quando o paciente não preencher os critérios diagnósticos devem ser acompanhados clinicamente e RM. Novas imagens de RM podem ser realizadas aos 3 ou 6 meses de evolução

12.4 Diagnóstico Diferencial

Neuromielite óptica (doença de Devic).

Encefalomielite disseminada aguda.

Lupus eritematoso sistêmico.

Síndrome de Sjögren.

Neurosarcoidose.

Outras doenças do sistema nervoso central.

1.13 Tratamento

1.13.1 *Surto*

Metil-prednisolona;

Plasmaférese.

Imunoglobulina humana em altas doses

1.13.2 *SCI* (síndrome clinicamente isolada).

Tratamento com imunomoduladores ou não tratamento.

1.13.3 *SRI*

Acompanhamento com imagens de RM

1.13.4 Esclerose múltipla recorrente-remitente

Primeira linha

Imunomodulador	Dose	Via	Posologia
IFN Beta 1b Betaferon®	9.6 mUI (~ 44 µg)	SC	Dias alternados
IFN Beta 1a Rebif®	6 mUI (22 µg) 12 mUI (44 µg)	SC	Três vezes por semana, em dias alternados, seguidos por dois dias de repouso.
IFN Beta 1a Avonex®	6 mUI/ (30 µg)	IM	Uma vez por semana
Acetato de Glatiramer	20 µg	SC	Diária

1.13.4 Esclerose múltipla recorrente-remitente

Primeira linha

Imunossupressor	Dose	Via	Posologia
Azatioprina Imuran®	50mg/comp	O	50 a 400mg/dia

1.13.5 Esclerose Múltipla Remitente-recorrente

Segunda linha

Imunomodulador	Dose	Via	Posologia
Natalizumab Taysabri®	300mg	EV (uma hora)	Quadri-semanal
Fingolimode Gylenia®	0,5mg	O	Diariamente

1.13.5 Esclerose Múltipla Remitente-recorrente Futuros

Imunomodulad

Dose

Via

Posologia

or

Daclizumab

EV

Células tronco

Dose

Via

Posologia

Hematopoéticas

B(BiCNU)EAM

ou

Ciclofosfamida

1.13.5 Esclerose múltipla progressiva secundária (EMPS) e surto-progressiva (EMSP)

Ciclofosfamida.

Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

A resposta pode depender da intensidade da inflamação ainda presente na sistema nervoso desses pacientes

1.13.6 Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP): rituximab (?), ocrelizumab (??); transplante autólogo de células tronco hematopoéticas (????).

1.13.7 Novos Tratamentos

No momento há grande número de ensaios terapêuticos em realização em diferentes países (anticorpos monoclonais: daclizumab, rituximab); associações de imunomoduladores e imunossupressores, associações de novas drogas ativas com imunomoduladores, transplante autólogo de células tronco hematopoéticas.



Neuromielite óptica

Anti-aquaporina - 4 (NMO-IgG): um marco

- **Lennon, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. Lancet 364, 2106-12, 2004**
- **Lennon et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. J. Exp. Med. 202, 473-7, 2005**

Espectro da NMO pós NMO-IgG

- Neuromielite óptica aguda, monofásica
- Neuromielite óptica recorrente
- Mielite recorrente
- Neurite óptica recorrente

- **A população brasileira é miscigenada.**
- **Esclerose múltipla acomete preferencialmente caucasianos.**
- **Neuromielite óptica é mais frequente em não caucasianos.**



Fig 2. Fast Spin Echo Heavy T₂-Weighted sequence shows an extensive hyperintense lesion involving the spinal cord from the low cervical level (not shown) to the conus with mild mass effect.



Tratamento da NMO

Preventivo

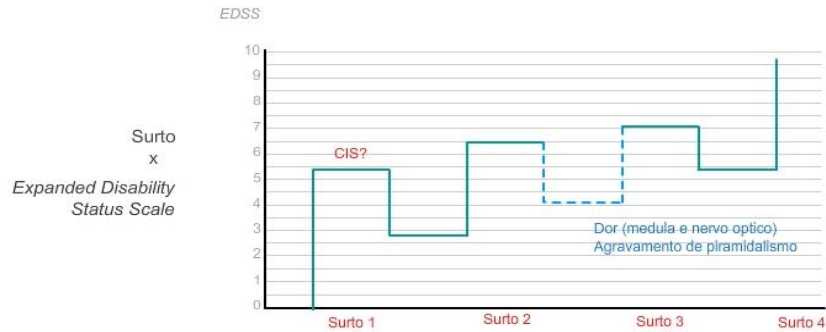
- não responde à interferona beta
- reponderia a azatioprina
- responderia a micofenolato de mofetil
- responderia a rituximab

Dos surtos

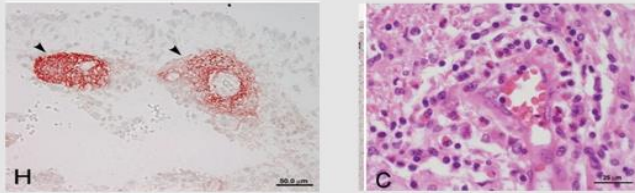
- pulsoterapia com corticosteróides
- plasmaférese
- IgIV em altas doses?

Características diferenciais de EM e NMO

Neuromielite Óptica

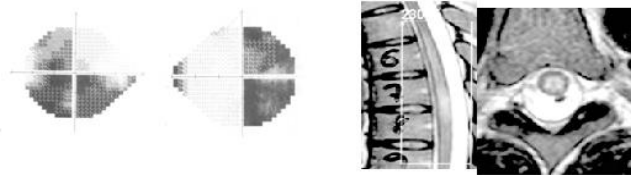


Patologia



imagens patologia: ROMER, S et al 2007

Ressonância Magnética e Campimetria

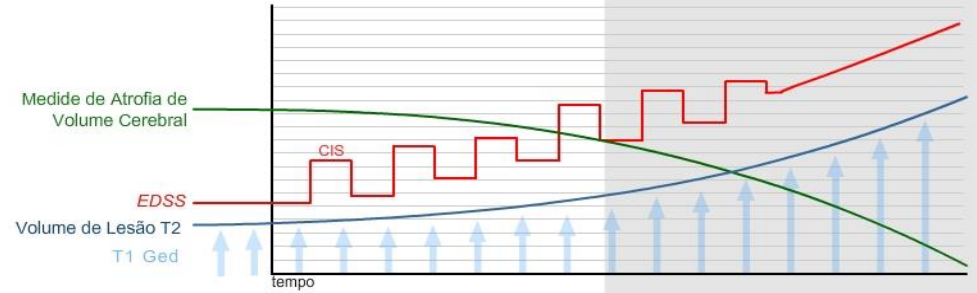


Tratamento Imunossuppressores e anticorpos monoclonais

Pré-clínico

Fase Remissiva

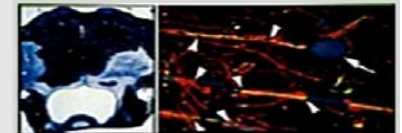
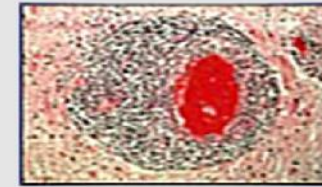
Fase Progressiva



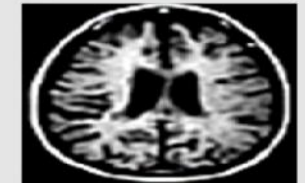
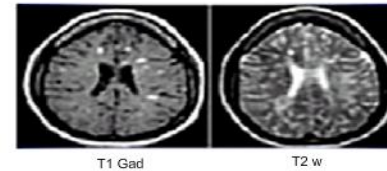
Inflamação

Desmielinização, Perda Axonal e Degeneração

Patologia



Ressonância Magnética



Tratamento Anticorpos monoclonais e transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

Mielina / Reparação neuronal

