

IBR

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

SUMÁRIO

- 5** **COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA DE PARKINSON NO BRASIL. ATUALIZAÇÃO - Antonio Marcos da Silva Catharino, Fernanda Martins Coelho, Marzia Puccioni Sohler**
- 11** **CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS USADOS PARA AVALIAR A PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES - Heloise Helena Siqueira, Giovanni M. Lovisi**
- 17** **HLA E SUSCEPTIBILIDADE PARA NARCOLEPSIA. ATUALIZAÇÃO - Andréa Bacelar, Fernanda C. Pereira, Sandro Carellos, Soniza Vieira Alves Leon, Regina Maria Papais Alvarenga**
- 24** **O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA É POSSÍVEL? - Marilza Campos de Magalhães, Marcelo Matiello, Regina Maria Papais Alvarenga, Soniza Vieira Alves Leon**
- 31** **ESTUDO DE EVENTOS PRÉ-NATAIS NA SÍNDROME DE MOEBIUS - Esther Maria Thereza Guerreiro, Regina Maria Lugarinho da Fonseca, Fernando Regla Vargas**
- 35** **AS VITAMINAS ANTIOXIDANTES E, C E BETA CAROTENO APRESENTAM EFEITO PROTETOR NO INFARTO CEREBRAL? - Stenio Karlos Fiorelli, Samanta Correa Perez, Lucia Marques Alves Vianna**
- 40** **OS EFEITOS ADVERSOS DO ACETATO DE GLATIRAMER. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA - Viviane Andriago Moreira, Regina Maria Papais Alvarenga, Claudia Vasconcellos**
- 46** **ANGIOMA DE CORPO VERTEBRAL. RELATO DE CASO - Gemelli-Minucci, M.V., Minucci, C.R.G., Namen-Coelho, M., Catharino, A.M., Papais-Alvarenga, R.M.**
- 52** **NEURO BEHCET: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM ESCLEROSE MÚLTIPLA - João Baptista Mascarenhas de Moraes Neto, Regina M. Papais Alvarenga**
- 62** **FORMA BENIGNA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA. APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO COM DOCUMENTAÇÃO NEURO RADIOLÓGICA - Marcos Papais Alvarenga, Heloise Helena de Siqueira³, Marco Aurélio Negreiros, Regina Maria Papais Alvarenga**
- 69** **SÍNDROME DA PARALISIA GLOBAL UNILATERAL DOS NERVOS CRANIANOS (SÍNDROME DE GARCIN). RELATO DE UM CASO NUMA VIAGEM À VIDA DE RAYMOND GARCIN - Juliana Ruas de Souza, Elizabeth Costa Peixoto, Regina Maria Papais Alvarenga**
- 77** **MUTAÇÃO DO GENE DA PROTROMBINA EM ATAQUES ISQUÊMICOS TRANSITÓRIOS (AIT). RELATO DE CASO CLÍNICO E DISCUSSÃO SOBRE FATORES DE RISCO - Adalvo C. S. Junior, Antonio C. A. Alvarenga Filho, Gustavo Coulon Perim, Julia Barban Morelli, Marcio A. Violento, Regina Maria Papais Alvarenga**
- 79** **SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA - Marcelo Matiello, Heloísa Costa Carvalho, Hélcio Alvarenga, Regina Maria Papais Alvarenga**
- 87** **MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM S SJOGREN. RELATO DE UM CASO - Fernanda Ferreira Chaves da Costa Pereira, Regina Maria Lugarinho da Fonseca, Regina Maria Papais Alvarenga**



I FORUM DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

EDIÇÃO ESPECIAL - JAN /2006- -VOL XVII - CADERNO II

CADERNOS brasileiros de medicina

*N*a página de número um da primeira edição desta revista, em editorial inaugural, denominado *Início de Vida* (com contrapartida em inglês -*Beginning of Life*), textualmente afirmamos: “Outubro de 1988 marca o início de vida dos Cadernos Brasileiros de Medicina.

Os Cadernos têm uma motivação muito clara. Estimular os jovens autores brasileiros da área biomédica a publicar. Estimular os jovens pesquisadores a exercer o seu mister.” Nas contracapas, nas normas de publicação, anunciava-se o propósito de aceitar quaisquer trabalhos originais, peer-reviewed, julgados dignos de vir a lume, embora o esforço principal visasse incrementar a elaboração de artigos pela comunidade da Escola de Medicina e Cirurgia do Rio de Janeiro.

Tais propósitos foram mantidos nos últimos dezoito anos, sendo que, desde o ano 2000, a revista passou a ter uma nova feição, qual seja, passou ser editada eletronicamente, hospedada no site da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).

A recente implantação do Programa de Mestrado em Neurociências foi recebida com alegria por toda a família universitária e este vem demonstrando sua atividade intensa e profícua, da qual o I Fórum de Pesquisa e Pós-Graduação é prova inconteste. Ele põe a mostra os trabalhos do grupo, aí incluídos mestrandos, orientadores e demais pesquisadores associados, inclusive com a instituição de um prêmio, Hécio Alvarenga, distinguido especialista, antigo Professor Titular de Neurologia da Universidade, atual Professor Emérito e um dos principais impulsionadores do grupo e do programa..

Nada mais natural, pois, do que publicar o acervo de trabalhos apresentados no Fórum, que compõe este suplemento especial. Tal se enquadra perfeitamente nos propósitos dos Cadernos Brasileiros de Medicina, que se sentem muito felizes de poder fazê-lo.

Mario Barreto Corrêa Lima

NORMAS DE PUBLICAÇÃO

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** são uma publicação oficial da Sociedade de Incentivo à Pesquisa e ao Ensino (SIPE) visando publicar os vários trabalhos elaborados pelo grupo de professores e alunos do Serviço do Professor Mário Barreto Corrêa Lima, Clínica Médica “A”, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Aceitará também, trabalhos originais de outros Serviços e Universidades, desde que não tenham sido previamente publicados em outros periódicos e que sejam classificados em um dos seguintes tópicos: artigos originais; trabalhos sobre atualização e revisão; resenha científica; cartas ao editor e outros, a critério do Conselho Científico.

Os originais deverão ser enviados em duplicata, datilografados em espaço duplo, utilizando-se papel formato ofício. Na primeira página deverão constar apenas o título do trabalho, os nomes dos autores, o centro em que foi realizado o estudo, os títulos dos autores e o endereço para correspondência.

A citação de drogas e produtos farmacêuticos deve ser feita utilizando-se apenas a nomenclatura farmacológica.

Tabelas, gráficos, figuras e fotografias devem ser apresentadas no final do trabalho, colocadas em folhas separadas, com as legendas datilografadas ao pé de cada ilustração. Estas ilustrações devem ser sempre enviadas em forma de fotografias em branco e preto, contendo no verso o título do trabalho e nome do autor, escrito a lápis.

As referências bibliográficas devem ser apresentadas em folhas separadas e os trabalhos deverão estar dispostos na ordem alfabética dos sobrenomes dos autores, numerados consecutivamente. As referências deverão ser completas, incluindo o nome de todos os autores e obedecendo à seguinte sistematização: número de ordem da referência, ponto, sobrenome do autor, vírgula, iniciais do nome do autor, ponto e vírgula, sobrenome dos co-autores, vírgula, iniciais dos nomes dos co-autores, ponto, título do trabalho, ponto, nome abreviado do periódico, volume, número da revista entre parênteses, dois pontos, página, vírgula, ano e ponto.

As afirmações e opiniões emitidas são de responsabilidade exclusiva do(s) autor(es).

Os **Cadernos Brasileiros de Medicina** circularão anualmente nos meses de março, junho, setembro e dezembro, formando um volume.

A citação da revista deve ser efetuada da seguinte forma: **Cad Bras Med**.

Toda correspondência e envio dos trabalhos deverá ser feita para:

Prof. Mário Barreto Corrêa Lima (Editor)
Rua Figueiredo Magalhães, 286 / 309 - Copacabana
Rio de Janeiro - RJ
CEP - 22031-010
e-mail: mbclima@superig.com.br

Endereço Eletrônico:
<http://www.unirio.br/ccbs/revista>

CBM. Cadernos Brasileiros de Medicina (Online)
ISSN 1677-7840

COMPLICAÇÕES DO TRATAMENTO CIRÚRGICO DA DOENÇA DE PARKINSON NO BRASIL

ATUALIZAÇÃO¹

Antonio Marcos da Silva Catharino², Fernanda Martins Coelho³, Marzia Puccioni Sohler⁴

INTRODUÇÃO

A Doença de Parkinson é uma doença degenerativa que acomete o Sistema Nervoso, por volta da 5ª década de vida e apresenta evolução progressiva. A lesão básica encontra-se na substância negra, localizada no mesencéfalo, e em suas conexões com outros núcleos da base em decorrência da depleção de dopamina na via nigroestriada (NASSER, 2002).

As manifestações clínicas mais características da síndrome parkinsoniana são o tremor de repouso, a rigidez, a bradicinesia e a instabilidade postural (PINTO, 2002). O tratamento medicamentoso, embora melhore os sintomas da doença, não impede sua progressão, além de estar relacionado com diversos efeitos colaterais. A abordagem cirúrgica surge como uma opção terapêutica para os casos de doença avançada, incapacitante e pouco responsiva à medicação (FERRAZ, 1998 e NASSER, 2002).

OBJETIVO

Esta revisão tem o objetivo de avaliar e comparar a ocorrência de complicações e/ou alterações neurológicas pós-operatórias em diferentes técnicas cirúrgicas utilizadas para tratamento da Doença de Parkinson no Brasil. A revisão apoiou-se em artigos nacionais relacionados a esta temática.

1. Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
2. Aluno da Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado) em Neurologia.
3. Médica do Hospital Geral de Nova Iguaçu.
4. Professora da Disciplina de Neurologia (Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO.

RESUMO

OBJETIVO - Este trabalho tem o objetivo de avaliar a ocorrência de complicações pós-operatórias do tratamento cirúrgico da doença de Parkinson no Brasil. **METODOLOGIA** - Foi realizada revisão de artigos sobre o tema publicados nos *Arquivos de Neuropsiquiatria* nos últimos 6 anos. **RESULTADOS** - Observamos que todos os procedimentos (100%) apresentaram complicações neurológicas, com pequenas variações na incidência das mesmas. **DISCUSSÃO** - Apesar dos bons resultados obtidos no tratamento cirúrgico da doença de Parkinson, esse procedimento não está livre de complicações. **CONCLUSÃO** - A ocorrência de complicações faz parte da abordagem cirúrgica dos pacientes com doença de Parkinson e tais procedimentos devem ser reservados para situações especiais respeitando-se critérios de indicação cirúrgica.

Palavras-chave: Doença de Parkinson, tratamento cirúrgico, complicações

ABSTRACT

OBJECTIVE - This study aims to evaluate the occurrence of post-operative complications of surgical treatment for Parkinson disease in Brazil. **METHODS** - It was made a systematic review about this subject published in *Arquivos de Neuropsiquiatria* in the last 6 years. **RESULTS** - We noticed that all procedures has shown neurological complications, with small variations in their incidence. **DISCUSSION** - Despite good results obtained with surgical treatment for Parkinson disease, these procedures are not free of complications. **CONCLUSION** - The occurrence of complications is a part of surgial procedures in Parkinson's disease patients and must be indicate in special cases according to indication criteria.

Key-words: Parkinson's disease, surgical treatment, complications

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão com coleta de dados das bases dos principais artigos sobre o tema publicados nos *Arquivos de Neuropsiquiatria* dos últimos 6 anos e comparação dos resultados encontrados pelos autores.

Comparamos os relatos sobre a ocorrência de complicações neurológicas pós-operatórias em diferentes procedimentos cirúrgicos. Todas as complicações neurológicas reportadas nos trabalhos analisados foram consideradas, mesmo que estas tenham sido transitórias.

RESULTADOS

Entre os cinco principais trabalhos analisados, observamos que todos os procedimentos (100%) apresentaram complicações neurológicas, com pequenas variações na incidência das mesmas (tabela 1 - ANEXO).

Ferraz et al. (1998) analisaram o desempenho motor de cinquenta pacientes parkinsonianos submetidos à cirurgia estereotáxica antes e um mês após o procedimento cirúrgico. Dentre os procedimentos realizados vinte e sete talamotomias ventro-laterais unilaterais, dez palidotomias póstero-ventrais unilaterais e seis palidotomias póstero-ventrais bilaterais e sete talamotomias ventro-laterais associadas a palidotomia póstero-ventral. Houve melhora nas escalas de avaliação em todos os diferentes procedimentos realizados, sendo a melhora das discinesias mais evidente no grupo das palidotomias. Porém, dos cinquenta pacientes, dezesseis (32%) apresentaram complicações pós-operatórias. Deste, nove obtiveram recuperação completa, seis recuperaram-se parcialmente e um não obteve melhora no primeiro mês após a cirurgia.

No relato de Nasser (2002) oito pacientes com, pelo menos, cinco anos de doença de Parkinson apresentando tremor incapacitante, oligocinesia e rigidez acentuada com predomínio unilateral e com resposta insatisfatórias ao tratamento medicamentoso foram submetidos a cirurgia para implante bilateral de eletrodo cerebral profundo permanente no núcleo subtalâmico. Relatam que os pacientes apresentaram melhora clínica da doença e que não houve complicações com os procedimentos, mas estes não são infreqüentes na literatura. No entanto, efeitos adversos ocorreram em setenta e cinco por cento dos pacientes, estavam relacionados ao início da estimulação e desapareceram com a diminuição na voltagem ou na freqüência do estimulador. Estes efeitos incluíram parestesias, disartrias, hipertonia contra-lateral e pressão nas órbitas.

Pinto et al. (2002) avaliaram o impacto da cirurgia estereotáxica sobre as atividades da vida diária de trinta pacientes com doença de Parkinson idiopática que foram avalianos nos períodos pós-operatório, primeiro, terceiro, sexto e décimo segundo mês pós-operatório. Nove pacientes também foram avaliados no vigésimo quarto mês pós-

operatório. Foram realizadas nove palidotomias póstero-ventrais unilaterais e duas palidotomias póstero-ventrais bilaterais, dezessete talamotomias ventro-laterais unilaterais e duas talamotomias ventro-laterais associadas a palidotomia póstero-ventral. Observaram melhora com relação à independência para a realização das atividades cotidianas nos pacientes operados, principalmente nos seis primeiros meses de pós-operatório. Entre os pacientes submetidos à cirurgia, sete apresentaram complicações, sendo que dois não obtiveram recuperação completa. As complicações apresentadas foram paralisia facial central e disartria; hemiparesia; desorientação temporo-espacial e confusão mental; paralisia facial periférica; disartria; alucinação; urgência miccional e; hipofonia.

Os resultados preliminares de vinte pacientes parkinsonianos selecionados para cirurgia foram apresentados por Nasser et al. (1998). Todos os pacientes apresentavam como indicações para a palidotomia póstero-ventral: rigidez, acinesia/bradicinesia, alterações de marcha, discinesia induzida por medicamentos e tremor. Dez pacientes foram submetidos a palidotomia póstero-ventral unilateral, cinco a palidotomia póstero-ventral bilateral e cinco pacientes a palidotomia póstero-ventral associada a talamotomia ventral-intermédia. Os pacientes foram avaliados, no pós-operatório, através das escalas tradicionais de avaliação da doença de Parkinson que demonstraram melhora clínica importante nos três primeiros meses após a cirurgia. A melhora foi observada em todas as provas motoras exceto para expressão facial, postura e fala. Algumas complicações ocorreram de forma transitória e outras foram permanentes. Alterações transitórias na fala foram observadas em dez por cento dos casos, vinte por cento dos pacientes apresentaram assimetria facial transitória, apraxia do pé foi observada em dez por cento dos casos. As manifestações transitórias mais frequentes foram a sonolência que ocorreu em trinta e cinco por cento dos pacientes, principalmente em idosos e a confusão mental que foi observada em quarenta por cento dos pacientes, especialmente naqueles com doença avançada. O déficit permanente ocorreu em um paciente que apresentou defeito hemianóptico em quadrante inferior contra-lateral a palidotomia póstero-ventral.

DISCUSSÃO

As manifestações clínicas da doença de Parkinson então relacionados à diminuição da atividade das áreas motoras corticais (córtex motor primário, córtex pré-motor e área motora suplementar) resultante da ação exacerbada do globo pálido interno em resposta a hiperestimulação excitatória do núcleo subtalâmico (NASSER, 2002).

Inicialmente os alvos cirúrgicos para o tratamento cirúrgico da doença de Parkinson eram a área motora primária, a seguir, os núcleos da base em cirurgias abertas e posteriormente por estereotaxia (NASSER,

2002). A cirurgia estereotáxica ganhou força na década de 50, período em que ainda não existiam drogas eficazes para o tratamento desta patologia. Nesta época os procedimentos cirúrgicos eram orientados por ventriculografia com cálculos posteriores das coordenadas para a realização da cirurgia. Com a utilização da levodopa como opção farmacológica para o tratamento da doença de Parkinson a cirurgia ficou, praticamente, restrita a pacientes jovens, com tremor em lado não dominante e que não respondem ao tratamento clínico (FERRAZ, 1998).

O aparecimento dos efeitos indesejáveis do uso prolongado da levodopa, o aumento da sobrevida dos pacientes e o desenvolvimento de técnicas de neuroimagem serviram de estímulo para que tratamento cirúrgico voltasse a ser proposto a pacientes com doença de Parkinson, a partir dos anos 80 (FERRAZ, 1998; NASSER, 1998 e PINTO, 2002).

Mais recentemente, além dos procedimentos esterotáxico, a estimulação cerebral profunda crônica tem mostrado resultados satisfatórios no tratamento cirúrgico da doença de Parkinson (NASSER, 2002).

Atualmente os alvos cirúrgicos são determinados de acordo com a predominância dos sintomas. Quando a bradicinesia ou a discinesia predominam em um hemisfério a palidotomia póstero-ventral unilateral tem sido indicada, se estas manifestações forem simétricas o procedimento é realizado bilateralmente. Se há predominância do tremor e da rigidez a opção é a talamotomia direcionada aos núcleos ventro-lateral, ventral-intermédio e/ou ventral oral posterior no lado contra-lateral ao hemisfério mais comprometido (FERRAZ, 1998 e PINTO, 2002). A estimulação cerebral profunda crônica no núcleo subtalâmico foi inicialmente indicada para tratamento dos tremores, mas também promove melhora nos sintomas axiais de pacientes parkinsonianos, com a possibilidade de ser realizada bilateralmente (NASSER, 2002).

Os critérios de indicação do tratamento cirúrgico para a doença de Parkinson variaram pouco entre os autores e, de uma maneira geral, incluem: 1) diagnóstico de doença de Parkinson idiopática (critério não seguido por todos os autores); 2) formas unilaterais ou predominantemente unilaterais, com tremor e rigidez; 3) intolerância as drogas antiparkinsonianas com comprometimento motor considerável; 4) presença de flutuações ou discinesias incapacitantes com a terapia antiparkinsonianas e; 5) incapacitação física para atividades do dia a dia, apesar do uso adequado de drogas antiparkinsonianas (FERRAZ, 1998 e PINTO, 2002).

O parkinsonismo não idiopático configurou critério de exclusão de cirurgia para a maioria dos autores, no entanto no trabalho de Nasser (1998) um dos pacientes teve o diagnóstico de parkinsonismo pós-encefálico. Outro critério de exclusão seria o comprometimento cognitivo moderado ou acentuado (FERRAZ, 1998).

Apesar dos bons resultados obtidos no tratamento cirúrgico, a ocorrência de complicações variou entre diferentes técnicas operatórias. Enquanto Nasser et al (2002) relataram a incidência de 75% de complicações pós-operatórias na estimulação cerebral profunda do núcleo subtalâmico, embora todas tenham sido temporárias; Pinto e Col (2002), com a cirurgia estereotáxica, encontraram apenas 25% de complicações em seus pacientes, no entanto algumas definitivas e com grande impacto na vida dos doentes. Nos demais estudos a incidência de complicações variou entre 32% (FERRAZ, 1998) a 40% (FALAVIGNA, 2002).

As complicações mais graves foram relatadas nos pacientes submetidos à cirurgia estereotáxica (talamotomia/palidotomia) quando comparadas com a estimulação profunda do núcleo subtalâmico.

A maioria dos pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico apresentava tempo médio de doença entre oito e dez anos e, independentemente da técnica utilizada, apresentou melhora do quadro clínico, por aproximadamente 01 ano. Em alguns casos o tratamento medicamentoso foi reduzido ou suspenso após o ato cirúrgico.

CONCLUSÃO

Assim concluímos que apesar dos bons resultados encontrados pelos autores, a ocorrência de complicações faz parte da abordagem cirúrgica dos pacientes com doença de Parkinson e tais procedimentos devem ser reservados para situações especiais respeitando-se critérios de indicação cirúrgica como a ausência de resposta à terapia medicamentosa ou a grande intensidade dos sintomas.

9

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AGUIAR, P. M. C.; FERRAZ, H. B.; FERRAZ, F. P. et al. Motor performance after posteroventral pallidotomy and VIM-thalamotomy in Parkinson's disease: a 1-year follow-up study. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.58, no. 3B, p.830-835, 2000.
2. FALAVIGNA, A.; NASSER, J. A.; ALAMINOS, A. et al. Estimulação cerebral profunda no núcleo subtalâmico para doença de Parkinson. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.60, no. 1, p.86-90, 2002.
3. FERRAZ, F. P.; AGUIAR, P. M. C.; FERRAZ, H. B. et al. Talamotomia e palidotomia estereotáxica com planejamento computadorizado no tratamento da doença de Parkinson: avaliação do desempenho motor a curto prazo de 50 pacientes. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.56, no.4, p.789-797,1998.
4. NASSER, J. A.; CONFORT, C. I.; FERRAZ, A. et al. Preliminary results in surgery of Parkinson's disease. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, v.56, no. 3B, p.533-539, 1998.

5. NASSER, J. A.; FALAVIGNA, A.; ALAMINOS, A. et al. Estimulação cerebral contínua (DBS) talâmica para controle do tremor. Arq. Neuro-Psiquiatr, v.60, no. 2B, p.429-434, 2002.

6. PINTO, R. A. S. R.; BORGES, V.; AGUIAR, P. M. C. et al. Avaliação das atividades da vida diária dos pacientes com doença de Parkinson submetidos a cirurgia estereotáxica. Arq. Neuro-Psiquiatr, v.60, no.2B, p.435-441, 2002.

7. VILELA FILHO, O.; SILVA, D. J. Unilateral subthalamic nucleus lesioning: a safe and effective treatment for Parkinson's disease. Arq. Neuro-Psiquiatr, v.60, no.4, p.935-948, 2002.

ANEXOS

Tabela 1: Descrição dos estudos sobre tratamento cirúrgico da doença de Parkinson

ESTUDO	TEMPO MÉDIO DE DOENÇA	PARTICIPANTES	IDADE (MÉDIA)	PROCEDIMENTO	COMPLICAÇÕES (%)
NASSER 2002	9 anos	5 mulheres 3 homens	67	Estimulação cerebral profunda bilateral no núcleo subtalâmico	6 (75%)
PINTO 2002	?	13 mulheres 17 homens	55.2	Cirurgia estereotáxica	7 (25%)
FALAVIGNA 2002	10.9	8 mulheres 12 homens	61,6	Cirurgia estereotáxica	8 (40%)
FERRAZ 1998	9	14 mulheres 36 homens	59	Cirurgia estereotáxica	16 (32%)
VILELA 2002	8.4	5 mulheres 16 homens	56	Lesão unilateral do núcleo subtalâmico	8 (38.1)

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS USADOS PARA AVALIAR A PREVALÊNCIA DE TRANSTORNO DE DÉFICIT DE ATENÇÃO/HIPERATIVIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES¹

Heloise Helena Siqueira², Giovanni Marcos Lovisi³

INTRODUÇÃO:

Segundo Andesman, 2001, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno mental caracterizado por desatenção, impulsividade e hiperatividade, que afeta tanto a conduta emocional e a adaptação social da criança quanto seu rendimento escolar¹. Existem três subtipos de TDAH – forma predominantemente hiperativa/impulsiva, forma predominantemente desatenta e a forma combinada. Este é o transtorno mais comum da infância com prevalência estimada entre 3 a 5% das crianças em fase escolar podendo haver uma variação desses dados dependendo da faixa etária analisada, delineamento da pesquisa, critérios diagnósticos utilizados e forma de aplicação.

OBJETIVO:

Este trabalho tem como objetivo fazer uma análise sistemática de dez trabalhos publicados recentemente, abordando esse tema, com a finalidade de avaliar os instrumentos utilizados para o diagnóstico de TDAH para estudos de prevalência.

METODOLOGIA:

Os autores fazem revisão bibliográfica (Tabela 1) com coleta de dados das bases SCIELO e MEDLINE no período de 1999 a 2004, optando sempre por estudos transversais em língua inglesa, espanhola, italiana, francesa ou portuguesa. Foram escolhidos trabalhos de diferentes países, incluindo Brasil, Estados Unidos, Austrália, Bélgica, França, Nova Zelândia e Japão, com o objetivo de

1- Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.

2- Aluna do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.

RESUMO

O transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) é um transtorno mental caracterizado por desatenção, impulsividade e hiperatividade. Esses sintomas ocorrem associados a outros distúrbios emocionais, de adaptação social da criança assim como problemas de rendimento escolar. Existem três subtipos de TDAH-forma predominantemente hiperativa/impulsiva, forma predominantemente desatenta e a forma combinada. *Objetivo:* Análise de oito artigos publicados nos últimos cinco anos, identificando instrumentos utilizados para diagnóstico de TDAH em estudos de prevalência de alguns países. *Métodos:* Revisão bibliográfica com coleta de dados das bases SCIELO e MEDLINE. *Resultados:* Todos os autores foram unânimes em eleger o Manual de Diagnóstico e Estatística de Distúrbios Mentais (DSM-IV) como método diagnóstico para o TDAH. Alguns autores ressaltam ainda a importância da combinação deste com critérios neuropsicológicos para evitar superestimativas. *Conclusão:* Os resultados encontrados demonstram que o DSM-IV combinado a critérios neuropsicológicos é o método de escolha para o diagnóstico de TDAH, sem superestimar sua prevalência.

PALAVRAS-CHAVE: TDAH, critérios diagnósticos.

ABSTRACT

Attention déficit /hiperactivity disorder (ADHD) is a mental disorder characterized by a triad of inattention, impulsivity and hyperactivity. Those symptoms co-occur with other emotional, behavioral and learning problems. There are three subtypes of ADHD delineated in the DSM-IV that include predominantly inattentive type, predominantly hyperactive-impulsive type and combined type. *Objective:* The outhors purpose to analyse sistematically eight published studies at the last five years and to identify those instruments used to diagnose ADHD in prevalence studies of some countries. *Method:* bibliographic revision by SCIELO and MEDLINE databasis. *Results:* All authors had the agreement and consent of electing Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV), as a diagnostic method to ADHD. Some authors emphasize the importance between combining DSM-IV and neuropsychological criterial. *Conclusion:* We conclude that DSM-IV combined with neuropsychological criteria is the best choice to diagnose ADHD without overestimate its prevalence.

KEY WORDS: ADHD, diagnostic criteria .

observar os resultados dos autores em regiões distintas e com organização social diversa uma das outras.

RESULTADOS

È importante analisarmos alguns aspectos a respeito do diagnóstico de TDAH e para tanto estruturamos esta revisão em 2 partes, com o intuito de responder a estas questões:

1. Quais os instrumentos utilizados para o diagnóstico da TDAH?
2. Qual a faixa etária e população estudada pelos autores?

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS:

Estudos que usaram como instrumento diagnóstico somente o DSM-IV avaliaram amostras maiores quando comparados a estudos que utilizaram os critérios do DSM-IV combinado a testes neuropsicológicos (Tabela 2). Sete estudos definiram TDAH apenas por critérios do DSM-IV. Adesman, 2001(Estados Unidos) refere haver tendência no uso do DSM-IV para diagnóstico de TDAH, além de se basear na história detalhada do paciente e nas informações de pais e professores, inevitável para uma avaliação abrangente. Alerta também para superestimação no diagnóstico de TDAH e prescrição inapropriada de estimulantes. Essa opinião é compartilhada por Lecendreux e Konofal, 2000 (França) que analisaram o sono de 33 crianças com diagnóstico de TDAH de acordo com os critérios do DSM-IV. Bayens et al, 2004(Bélgica), ao analisar 120 crianças com enurese noturna, aplicaram o DSM-IV para investigar a prevalência de TDAH nesse universo. Rohde e Halpern, 2004 (Brasil) afirmam que “o diagnóstico do TDAH é fundamentalmente clínico, baseando-se em critérios operacionais clínicos claros e bem definidos, provenientes de sistemas classificatórios como o DSM-IV”; os autores ressaltam, ainda, a importância de não se restringir tanto ao número de sintomas o diagnóstico de adolescentes, mas sim ao grau de prejuízo dos mesmos. Ainda no Brasil Vasconcelos et al, 2003 realizaram estudo de prevalência de TDAH em 403 crianças numa escola pública primária utilizando apenas os critérios definidos pelo DSM-IV. Mattos et al, 2001(Brasil) analisam a prevalência de comorbidade em 34 crianças e adolescentes com diagnóstico de TDAH segundo os critérios do DSM-IV. Ishii et al, 2003 (Japão) avaliaram comorbidade associada a TDAH em 68 crianças e adolescentes diagnosticados de acordo com critérios do DSM-IV; o diagnóstico foi realizado seguindo entrevista cuidadosa com os pais, observação direta do comportamento dos pacientes e entrevista do paciente por médicos especialistas na área.

Três estudos associaram avaliações neuropsicológicas aos critérios do DSM-IV. Tripp et al,2001 (Nova Zelândia) avaliaram 28

crianças com diagnóstico de TDAH de acordo com o DSM-IV tipo combinado e ressaltam a importância de valores neuropsicológicos e evolutivos para crianças com TDAH. Considerando que o DSM-IV possui alta sensibilidade e baixa especificidade, Guardiola, 2000 (Brasil) examinou 484 crianças e conclui que a combinação dos critérios diagnósticos do DSM-IV com critérios neuropsicológicos são importantes para evitar superestimativa de diagnóstico de TDAH, condição que pode vir a ocorrer quando utilizado apenas o DSM-IV. Aggarwal e Lillystone, 2000 (Austrália) avaliaram 18 crianças com TDAH e também sugerem a utilização de testes neuropsicológicos, principalmente para mensurar a evolução clínica dos pacientes durante o tratamento.

FAIXA ETÁRIA E POPULAÇÃO ESTUDADA

Analisamos os artigos quanto à população pesquisada, considerando se o estudo populacional em crianças era em ambiente ambulatorial ou escolar. Encontramos seis estudos em ambientes ambulatoriais que avaliaram pacientes atendidos em ambulatório especializado em TDAH. Baeyens et al, 2004 (Bélgica) que avaliaram série de 120 crianças com enurese noturna e aplicaram os critérios do DSM-IV. Dois estudos avaliaram crianças em ambiente escolar, ambos publicados no Brasil. Guardiola, 2000 (Brasil) estudou a prevalência de TDAH em escolas de ensino fundamental em Porto Alegre e o de Vasconcelos, 2003 (Brasil) estudou a prevalência de TDAH em Escola Pública Primária da cidade de Niterói.

A faixa etária da população estudada variou entre 4 e 19 anos. Em quatro artigos foram avaliadas crianças e adolescentes com idades entre 6 e 19 anos. Destes apenas um estudo populacional escolar (Vasconcelos, 2003) e os outros estudos de população ambulatorial. Quatro outros estudos avaliaram crianças com idade entre 4 e 12 anos, também nesse grupo encontramos um único estudo em população escolar (Guardiola A, 2000) e outro três em pacientes em acompanhamento ambulatorial.

DISCUSSÃO

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS:

Os instrumentos utilizados na avaliação do TDAH podem incluir tanto avaliação neuropsicológica associado a critérios definidos pelo DSM-IV, quanto apenas os critérios do DSM-IV. Estudos que usaram o DSM-IV como instrumento diagnóstico, avaliaram séries maiores quando comparados a estudos que utilizaram os critérios do DSM-IV combinado a testes neuropsicológicos. Isso provavelmente ocorre em função do maior período de tempo necessário para que a equipe

multidisciplinar realize esses testes. Dessa forma faz-se necessário uma equipe de psicólogos experientes para aplicação da avaliação neuropsicológica que demanda um período maior de tempo com cada paciente além da equipe médica.

FAIXA ETÁRIA E POPULAÇÃO ESTUDADA PELOS AUTORES:

Quando analisamos os artigos quanto à população estudada, observamos que 6 artigos estudam pacientes acompanhados em ambulatorios especializados e apenas duas séries estudaram população escolar. Acreditamos que nos pacientes em atendimento ambulatorial especializado, pode gerar discrepâncias nos resultados finais já que nessas séries a probabilidade de encontrar comorbidades é substancial quando comparadas com trabalhos que analisam população escolar, causando assim um viés de pesquisa.

Quando analisamos a faixa etária estudada, observamos uma discrepância importante já que nenhum dos autores utiliza a mesma faixa etária. Quatro artigos avaliaram crianças e adolescentes com idades entre 6 e 19 anos. Destes apenas um é referente a estudo em população escolar (Vasconcelos M M, 2003) sendo os outros estudos em população ambulatorial. Quatro outros estudos avaliaram crianças com idade entre 5 e 12 anos, também um único estudo em população escolar (Guardiola A, 2000) e outros três avaliam população ambulatorial. A idade estudada pelos autores gera dificuldades na comparação de resultados visto que de acordo com Rohde L A e Halpern R, 2004 o adolescente deve ser avaliado a partir de potencialidades deste e do grau de esforço necessário para a manutenção do ajustamento, sugerindo que o TDAH em adolescentes e adultos difere da criança quando analisado os sintomas de desatenção e/ou hiperatividade/impulsividade.

CONCLUSÃO

Pacientes com TDAH formam grupo heterogêneo com grande variabilidade de sintomas e diferentes graus de comprometimento resultante desses sintomas. Um estudo caracterizado por delineamento adequado da pesquisa, seguindo critérios diagnósticos validados e com aplicação criteriosa, contribuirá sobremaneira para a análise dessa população.

A utilização da associação dos critérios diagnóstico definidos pelo DSM-IV aplicados aos pais e professores com critérios neuropsicológicos aplicados por profissionais experientes nos parece o método mais adequado para o diagnóstico do TDAH sem superestimar diagnóstico, já que o DSM-IV é uma ferramenta de triagem com alta sensibilidade e baixa especificidade. Muitas crianças

diagnosticadas pelo DSM-IV podem ser excluídas nos testes neuropsicológicos.

Quanto à população analisada acreditamos que estudos de prevalência em população escolar são mais adequados visto que se bem direcionados e aplicados, geram menos viés e evita-se contaminação da amostra. Apontamos para necessidade de definição adequada de faixa etária indicada para pré-escolares, crianças e adolescentes e que estudos posteriores possam ser dirigidos para essas populações a fim de se traçar o perfil clínico e características de cada grupo, sem que um interfira no outro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADESMAN, RA. The Diagnosis and Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Pediatric Patients. *Prim Care Comp J Clin Psychiatry* 3(2):66-77,2001.
2. AGGARWAL, A; LILLYSTONE, D. A follow-up pilot study of objective measures in children with attention deficit hyperactivity disorder. *J paediatr. Child Health* 36:134-138,2000.
3. BAYENS, D; et al. Attention deficit/hyperactivity disorder in children with nocturnal enuresis. *The Journal of Urology* 171:2576-2579,2004.
4. GUARDIOLA, A; FUCHS, FD; ROTTA, NT. Prevalence of attention-deficit hyperactivity disorders in students. *Arq Neuropsiquiatr* 58(2-B),2000.
5. ISHII, T; et al. Comorbidity in attention deficit-hyperactivity disorder. *Psychiatry and Clinical Neuroscience* 57:457-463,2003.
6. LECENDREUX, M; KONOVAL, E. Sleep and alertness in children with ADHD. *J Child Psychiat.* 41(6):803-812,2000.
7. MATTOS, P; et al. Comorbidade em crianças e adolescentes com transtorno do déficit de atenção. *Arq Neuropsiquiatr* 59(2-B):401-406,2001.
8. ROHDE, LA; HALPERN, R. Transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: Atualização. *Jornal de Pediatria* 80(2):S61-70,2004.
9. TRIPP, G; et al. Neuropsychological functioning in children with DSM-IV combined type Attention deficit hyperactivity disorder. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 36:771-779,2002.

ANEXOS

TABELA 1- Critérios de inclusão para estudo

FATOR	CRITÉRIOS
DEFINIÇÃO DE TDAH	TDAH com critérios pelo DSM-III, DSM-IIIr e DSM-IV
POPULAÇÃO DE PACIENTES	meninos e meninas pré-escolar a adolescentes Escolares ou ambulatórios de referência
CRITÉRIOS BIBLIOGRÁFICOS	Língua portuguesa, espanhola, italiana, francesa ou inglesa Literatura publicada de 1999-2004 Resultados diagnósticos

TABELA 2- Critérios de inclusão para estudo

16

AUTOR/ANO	PAÍS	TIPO DE AMOSTRA	IDADE	CRITÉRIO DE DIAGNÓSTICO
Aggarwala , Lilystone D /2000	Austrália	Ambulatorial	8-16 anos	DSM -IV + TNP
Bayens D etal 2004	Bélgica	Ambulatorial	6-12 anos	DSM -IV
Guardbã A etal 2000	Brasil	Escolar	6-8 anos	DSM -IV + TNP
IshiiT etal/2003	Japão	Ambulatorial	4-19 anos	DSM -IV
Lecendreux M and Konofale 2000	França	Ambulatorial	5-10 anos	DSM -IV
Mattos P etal 2001	Brasil	Ambulatorial	6-16 anos	DSM -IV
Tripp G etal 2002	Nova Zelândia	Ambulatorial	6-10 anos	DSM -IV + TNP
Vasconcebs MM 2003	Brasil	Escolar	6-15 anos	DSM -IV

HLA E SUSCEPTIBILIDADE PARA NARCOLEPSIA

ATUALIZAÇÃO¹

Andréa Bacelar², Fernanda C. Pereira², Sandro Carellos², Soniza Vieira Alves Leon³, Regina Maria Papais Alvarenga³

INTRODUÇÃO

Narcolepsia é uma doença complexa que envolve fatores genéticos, imunológicos e ambientais⁷. De etiologia ainda incerta, a narcolepsia é geneticamente caracterizada por forte ligação com o antígeno leucocitário humano (HLA) localizado no braço curto do cromossomo 6. Mais de 90% dos pacientes com narcolepsia apresentam associação com o HLA DR2 (DQB1*0602-DQA1*0102-DRB1*1501) e estudos recentes mostram que o sistema neurotransmissor da orexina (hipocretina) participa da fisiopatogenia da doença. A associação entre alelos HLA, especialmente o alelo DQB1*0602 e baixos níveis de hipocretina vem sendo investigada por meio da expressão do polimorfismo do gene interferon alfa (INFA)^{10,11}.

A Narcolepsia é a desordem neurológica que afeta 0.02-0.18% da população geral, em especial adolescentes entre 15-25 anos. É um distúrbio do sono caracterizado por sonolência diurna, cataplexia, paralisia do sono, alucinações hipnagógicas e anormalidades no sono REM⁸. A cataplexia se manifesta pela ocorrência súbita de atonia muscular durante emoções. O paciente apresenta ainda fraqueza nos joelhos, queda da mandíbula ou da cabeça e paralisia do corpo quando sorri ou fica zangado, sintomas mais consistentes da síndrome. É diagnosticada por meio de polissonografia noturna e do teste de latências múltiplas do sono (MSLT) - aparecimento do sono REM precocemente (SOREMP).

OBJETIVO

Revisar os aspectos genéticos associados a Narcolepsia envolvendo o sistema HLA classe II e classe III. A busca para essa revisão usou os sistemas Pubmed e MEDLINE entre 1998 e 2004, com as palavras-chave *narcolepsy*, HLA e hipocretina. Foram incluídos os estudos que abordavam a associação do complexo HLA com narcolepsia em diferentes grupos étnicos. Foram excluídos artigos que estudassem as formas familiares ou

1. Trabalho realizado no Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO.
2. Alunos do Curso de Mestrado em Neurologia da UNIRIO.
3. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)).

RESUMO

A narcolepsia é caracterizada por episódios de cataplexia e sonolência diurna, alucinações hipnagógicas, paralisia do sono e anormalidades no sono REM. O objetivo desse estudo é realizar revisão da associação do complexo HLA com narcolepsia e da expressão do TNF alfa e níveis de hipocretina com a doença. Foram selecionados estudos no Pubmed que abordavam a associação do complexo HLA com narcolepsia em diferentes grupos étnicos. Foram excluídos artigos com quadros familiares. Resultados: O padrão complexo de herança e a associação com HLA observados na narcolepsia assemelham-se a outras doenças HLA-associadas que são autoimunes *in natura*. O principal marcador para narcolepsia foi o HLA DQB1*0602 homocigótico. O risco relativo (RR) para narcolepsia foi calculado para os heterocigóticos DQB1*0602 em combinação com outro alelo HLA classe II. Alelos como DQB1*0601, DQB1*0501, DQB1*1502 e DQA1*01 se destacam como protetores. Cem por cento dos pacientes narcolépticos-catapléticos apresentam HLA-DQA1*0102-DQB1*0602⁴. Essa combinação esta presente em 12 -38% da população

que tivessem como objetivo o quadro clínico ou o tratamento da narcolepsia.

NARCOLEPSIA E HLA

Nos humanos, a narcolepsia é uma desordem provavelmente poligênica e multifatorial, com a participação de sistemas humorais e imunológico, e componente autoimune. Os fatores genéticos estão fortemente associados ao antígeno leucocitário humano (HLA), na região classe II: a maioria dos narcolépticos apresentam associação com os alelos HLA-DRB1*1501 e DQB1*0602, sugerindo que estes alelos aumentam a predisposição para narcolepsia humana. Diferenças étnicas podem estar associadas a esse padrão, observado em todos os pacientes japoneses.

Em contraste com modelo animal, a narcolepsia humana não é uma simples desordem genética e não envolve fortemente mutações no gene-hipocretina⁹. Casos familiares são exceção e gêmeos monozigóticos apresentam concordância parcial de 25 a 31 %, sugerindo efeitos ambientais associados a disposição genética específica.

Hohjoj¹ compara pacientes narcolépticos com indivíduos saudáveis que possuam, ambos, HLA DRB1*1501 e DQB1*0602 e investiga a expressão do fator de necrose tumoral (TNFalfa) e do receptor 2 (TNFR2). A população examinada foi de japoneses, moradores de Tóquio; 149 narcolépticos e 450 indivíduos saudáveis foram os controles. Dos 450 indivíduos, 83 apresentavam DRB1*1501 e DQB1*0602 positivos. Foi observada diferença significativa ($p=0.0036$) na frequência do alelo DRB1*1502 entre os pacientes (0.7%) e os controles (8.4%), demonstrando que este alelo confere proteção para narcolepsia humana. Avaliando-se o TNFalfa, observou-se que 10 dos 149 pacientes eram homozigóticos e não houve nenhum homozigoto para TNFalfa nos controles HLA DRB1*1501 e DQB1*0602 positivos, concluindo-se que este dado aumenta a predisposição para narcolepsia. Examinando-se o gene TNFR2, 30 % dos pacientes tinham este alelo positivo, contra 20% dos indivíduos saudáveis ($p=0.11$).

Pesquisada a combinação entre TNFalfa e TNFR2 e susceptibilidade da doença, observou-se que 16% dos doentes tinham ambos positivos, contra somente 4.8% dos controles, sendo esta diferença significativa ($p=0.0076$), dado relevante para o diagnóstico da doença.

O mesmo autor e colaboradores, em outro estudo², investigaram o genótipo do HLA-DRB1 e HLA-B em 149 japoneses narcolépticos e 199 indivíduos saudáveis, resultando: 100% do pacientes positivos para DRB1*1501 e DQB1*0602, contra somente 20, dos 199 controles.

A frequência do B52 e do B35 nos pacientes foi significativamente baixa e alta, respectivamente, quando comparada aos controles, sugerindo que os haplótipos HLA-B52-DRB1*1502 e HLA-B35-DRB1*1501 contribuem para a diferença da frequência entre controles e doentes. Os haplótipos carreando DRB1*1502-DQB1*0601

apresentaram associação negativa com narcolepsia, o que aponta para a hipótese deste haplótipo conferir proteção. O alelo DRB1*1502 é bastante freqüente entre os japoneses, e em outros grupos étnicos, como caucasianos e africanos, é inferior a 1%.

Mignot³ estudou três grupos étnicos, sendo 1087 controles e 420 narcolépticos com cataplexia. Todos os pacientes foram positivos para HLA-DQA1*0102 e DQB1*0602. Foi observada forte predisposição nos homozigóticos DQB1*0602 em todos os grupos étnicos. O risco relativo para narcolepsia foi calculado para os heterozigóticos DQB1*0602 em combinação com outro alelo HLA classe II. Dentre eles, estão: DQB1*0301, DQA1*06, DQB1*04, DRB1*08, DRB1*11 e DRB1*12. Outros alelos, como DQB1*0601, DQB1*0501 e DQA1*01, se destacam como protetores.

Americanos brancos e africanos narcolépticos homozigotos para HLA-DQB1*0602 têm risco de 2 a 4x maior, quando comparados aos heterozigóticos. A homozigidade aumenta a suscetibilidade em todos os grupos étnicos⁶.

DRB1*15, DQA1*0102 e DQB1*0602 estão significativamente aumentados na narcolepsia nos 3 grupos étnicos. DRB1*11 está aumentado nos americanos africanos. DRB1*15 e DQB1*0602 estão associados a narcolepsia em japoneses e americanos.

Segundo Mignot³, 15% dos japoneses narcolépticos são homozigóticos para DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602, comparado com 0.4% da população geral. Outra associação nos japoneses é com DRB1*12-DQA1*06-DQB1*0301. O haplótipo DQB1*0602/DQB1*0301 aumenta o risco de narcolepsia nos 3 grupos. DQB1*0601(efeito primário)/DQB1*0602 heterozigotos conferem baixo risco para narcolepsia, assim como DQB1*0501, DRB1*01, DQA1*01. DRB1*08, DRB1*11, DRB1*12, DQA1*0501, DRB1*04 e DQB1*0301 (efeito primário) aumentam a susceptibilidade para narcolepsia.

Ling Lin publicou um artigo de revisão, em 2001, esclarecendo que, desde 1992, já se demonstrava que nos caucasianos e japoneses o DQB1*0602 tem ligação com DRB1*1501 e nos afro-americanos a associação se faz com DR2, DR5 e DR6. O alelo de maior susceptibilidade para narcolepsia em todos os grupos étnicos é o DQB1*0602; 88 a 98% dos pacientes com cataplexia são positivos. Outro alelo com forte susceptibilidade é o HLA-DQA1*0102.

Nos pacientes sem cataplexia a associação com HLA DR2 e DQB1*0602 é baixa (40%), sugerindo heterogeneidade na doença e um efeito direto da gravidade e ocorrência de cataplexia com este alelo. Cem por cento dos pacientes narcolépticos-catapléticos apresentaram HLA-DQA1*0102-DQB1*0602. Esta combinação está presente em 12-38% da população controle de vários grupos étnicos. HLA-DQB1*0602 homozigótico aumenta de 2 a 4 vezes o risco de desenvolvimento de

narcolepsia nos americanos. Risco aumentado da doença foi observado em combinações heterozigóticas DQB1*0301, DQA1*06, DRB1*08, DRB1*11 e DRB1*12 .DQB1*0601, DQB1*0501 e DQA1*01(menos 0102) são alelos protetores⁴.

Estudos que se estendem a genes localizados no HLA classe III observaram significativa associação do TNFalfa com narcolepsia. (Ling Lin, 2001).

Rogers⁵ estudou 188 narcolépticos-catapléticos a partir de amostra de 777 narcolépticos. Destes, 107 eram mulheres e 80 homens. Foram incluídos pacientes da Ásia, Europa e América e excluídos os casos de narcolepsia pós-traumática, estudo familiar múltiplo, diagnóstico inconclusivo e etnia mista. Análise estatística dividiu a amostra em gênero, etnia, história de cataplexia e achados MSLT. O resultado do DRB1*15, como marcador para narcolepsia, foi positivo em 80% dos investigados. Não houve associação com gênero ou com MSLT. Quanto à etnia os negros são menos prevalentes que os demais para DRB1*15. 87% da amostra apresentaram DQB1* 0602 positivo, não havendo diferença entre os grupos. Cerca de 80% dos pacientes com cataplexia típica apresentava DRB1*15, em contraste com 50% dos que tinha manifestações atípicas.

NARCOLEPSIA E HIPOCRETINA

A hipocretina é um neuropeptídeo hipotalâmico que tem um papel fundamental na etiologia da narcolepsia.

Em 1999, uma mutação no receptor 2 da hipocretina foi observada em um modelo canino de narcolepsia¹³ e simultaneamente também foi demonstrado em ratos *Knockout* para hipocretina fenótipo de narcolepsia¹⁴.

Em contraste com modelo animal, a narcolepsia humana não é uma simples desordem genética envolvendo mutação no gene da hipocretina. Gêmeos apresentam uma concomitância parcial de 25 a 31% sugerindo fatores ambientais associados³.

Nishino¹² , seis meses após, estudou 38 pacientes narcolépticos e a dosagem da hipocretina no LCR foi indetectável em 32, deduzindo que a neurotransmissão da hipocretina é deficiente na maioria dos casos de narcolepsia.

Mignot³ observou que a maioria dos pacientes HLA-DQB1*0602 positivos tem nível de hipocretina indetectável no LCR, e a maioria dos pacientes negativos apresentam níveis normais, sugerindo um mecanismo fisiopatológico comum.

DISCUSSÃO

A maioria dos estudos analisados usou o método de associação genética com casos controles para verificar a susceptibilidade conferida por alelos HLA para narcolepsia. Os estudos de associação genética são

modelos de investigação que permitem verificar se os achados conferem susceptibilidade para determinada doença, ou proteção, no caso de resultados significativos encontrados no grupo de controles saudáveis.

A observação de que DQB1*0602 homozigótico aumenta a chance de narcolepsia nos leva a explorar se outro HLA classe II pode conferir algum risco.

Mignot³ demonstrou que outros alelos além do DQB1*0602 influenciam na susceptibilidade da narcolepsia. O risco relativo de DQB1*0602 homozigótico é extremamente alto (15%) na população de japoneses comparado a 0.4% dos controles que possuem este genótipo. O risco dos homozigóticos é 5x maior que os heterozigóticos. No Japão os haplótipos DR2 mais freqüentes e que conferem proteção são DRB1*1502-DQA1*0103-DQB1*0601. Os menos freqüentes são DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602. Foram analisados outros alelos que formassem haplótipos com DQB1*0602 heterozigoto e um total de nove alelos mostraram-se significantes. Observou-se nos três grupos étnicos um risco aumentado de doença com DQB1*0301 associado a alguns haplótipos, sugerindo um efeito primário. São eles: DRB1*11-DQA1*05/ DRB1*12-DQA1*06/ DRB1*12-DQA1*05/ DRB1*04-DQA1*03 associados ao DQB1*0301. DRB1*04 e DQB1*08 apresentam grande efeito na susceptibilidade à narcolepsia. O efeito do DRB1*04 é observado nos japoneses e nos americanos brancos porém não nos afro-americanos. Dois alelos foram descobertos como protetores contra narcolepsia: DQB1*0601 e DQB1*0502. O risco relativo nos parentes de primeiro grau indica que há um efeito genético adicional envolvido na predisposição a narcolepsia.

A prevalência da narcolepsia em brancos é de 0.02-0.04% e de 1-2% nos parentes de primeiro grau indicando um aumento no risco de 20-40 vezes. A prevalência nos japoneses é de 0.16% em parentes de primeiro grau de 1.1%. Devido à prevalência nesta população ser superestimada o risco relativo cai quando analisamos os parentes.

Ling Lin⁴ no seu artigo de revisão ponderou que nos cães dobermans e labradores a desordem é geneticamente transmitida de forma autossômica recessiva singular com o gene *carnic-1*. Quando o animal é homozigótico, exhibe toda a síndrome, inclusive com cataplexia, fragmentação do sono e sonolência excessiva diurna. A hipocretina pode tanto sofrer uma mutação como se apresentar diminuída no LCR. Este resultado indica que a anormalidade na hipocretina como no seu receptor pode induzir narcolepsia nos animais. Nos humanos, as variações genéticas no nível de HLA classe II influenciam o padrão de sono e a narcolepsia sem necessariamente resultar numa destruição completa das células que contém hipocretina e/ou seu nível indetectável no LCR.

Rogers⁵ enfocou que, até o momento, a narcolepsia não está associada a nenhum autoanticorpo, banda oligoclonal no LCR, a aumento

do VHS, a proteína C reativa ou mudanças CD4/CD8, manifestações presentes nas desordens autoimunes. Pouquíssimos pacientes com típica narcolepsia-cataplexia são negativos para DQB1*0602 . Por outro lado, membros da mesma família de narcolépticos dividem o mesmo haplótipo e nunca desenvolveram a doença. A etnia influencia na frequência de DRB1*15. Somente 67% dos pacientes negros apresentou este marcador comparado a 85% dos asiáticos e 95% dos caucasianos.

CONCLUSÃO

Há uma significativa associação entre o complexo HLA-DR, -DQ e esta desordem do sono chamada narcolepsia.

Análise dos efeitos dos alelos do HLA (DQB1, DQA1 e DRB1) combinados com DQB1*0602 demonstra expressiva influência no aparecimento ou não da narcolepsia. Há também concretas diferenças étnicas pelas diversidades de haplótipos DR-DQ.

Desde 1983⁴ foi observado numa população de japoneses narcolépticos dois tipos sorológicos de antígenos HLA-DR2 e DQ1. Vários outros estudos concluíram que nos caucasianos DR2 tinha uma associação de 90 -95% enquanto nos afro-americanos esta associação era de apenas 60%.

A narcolepsia parece ser uma doença autoimune. Entretanto, a presença do alelo DQB1*0602 não é suficiente para o desenvolvimento da doença. Este alelo está presente em 12 a 38 % da população em geral.

Foram confirmados alguns alelos que se destacam como protetores da doença: DQB1*0601 (efeito primário de proteção), DQB1*0501 e DQA1*01 (menos 0102) DRB1*1502 , DRB1*01 e B52.

O risco relativo para narcolepsia foi calculado para os heterozigóticos DQB1*0602 em combinação com outro alelo HLA classe II e se observou que: DQB1*0301, DQA1*06, DQB1*04, DRB1*08, DRB1*11, DRB1*12, DRB1*15, DRB1*1501, DQA1*0102, DQA1*06, DQA1*0501 (efeito primário) aumentam a susceptibilidade.

Quanto à classe III do HLA, observaram significativa associação do TNFalfa com narcolepsia.

Mais recentemente descobriu-se que a narcolepsia humana esta associada à destruição imune de neurônios hipotalâmicos que contém o peptídeo hipocretina. Nos pacientes narcolépticos há uma deficiência da neurotransmissão da hipocretina tornando os níveis deste peptídeo indetectável no líquido céfaloraquiano.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BLACK JL, SILBER MH, KRAHN LE, AVULA RK, WALKER DL, et al Studies of humoral immunity to preprhypocretin in human leukocyte antigen DQB1*0602-positive Narcoleptic Subjects with cataplexy. *Biologic Psychiatry* 2005 jul 22.
2. CHEMELLI RM, WILLIE JT, SINTONCM, et al. Narcolepsy in orexin Knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell* 1999; 98: 437-451.
3. HOHJO,H.;TERADA,N. et al. Case control study with narcoleptic patients and healthy controls who,like the patents,possess both HLA-DRB1*1501 and HLA DRB1 *0602.In:*Tissue Antigens* 2001;v.57,p.230-235.
4. HOHJO,H.;TERADA,N. et al. Negative association of the HLA-DRB1 *1502 and HLA DRB1* 0601 haplotype with human narcolepsy.In:*Immunogenetics*
5. KRAHN LE, PANKRATZ VS, OLIVER L, BOEVE BF, SILBER MH. Hypocretin (orexin) levels in cerebrospinal fluid of patients with narcolepsy: relationship to cataplexy and HLA DQB1* 0602 status. *Sleep* 2002 nov 1; 25 (7): 733-6.
6. LIN L, FARACO J, LI R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell* 1999; 98: 365-376.
7. LIN,L.;HUNGS,M.;MIGNOT,E. Narcolepsy and the HLA region. In:*Journal of Neuroimmunology* 2001;v.11,p9-20.
8. MIGNOT,E.;LIN,L.et al . Complex HLA-DR and -DQ interactions Confer Risk of Narcolepsy Cataplexy in three Ethnic Groups.In:*Am.J.Hum.Genet.*2001;v.68, p.686-699.
9. NISHINO S, RIPLEY B, OVEREEM S, et al. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet* 2000; 355: 39-40.
10. ÓLAFSDÓTTIR BR, RYE DB, SCAMMELL TE, MATHESON JK, STEFÁNSSON K, GULCHER JR. Polymorphisms in hypocretin/orexin pathway genes and narcolepsy. *Neurology* 2001;57:1896-1899).
11. PELIN Z; GUILLEMINAULT C. HLA-DQB1*0602 homozygosity incrisis relative risk for narcolepsy but not disease severity in two ethnic groups: US modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group. *Tissue Antigens* 51: 96-100.
12. ROGERS,A.E.;MEEHAN,B.S.et al. HLA DR15(DR2) and DQB1*0602 typing studies in 188 narcoleptic patients with cataplexy.In:*Neurology* 1997; v.48,p.1550-1556.

13. TAFTI M., DAUVILLIERS Y. Pharmacogenomics in the treatment of narcolepsy. *Pharmacogenomics*, 2003 Jan; (1): 23-33.

14. WIECZOREK S, DAHMEN N, KASTEN M, EPPLER JT, GENCIK M. A rare form of narcolepsy (HLA_DR2_) shows possible association with (functionally relevant) alpha-interferon gene polymorphisms. *Psychiatry Genetic* 2004 Mar; 14 (1): 47-51.

ANEXO

TABELA 1. Estudos associando Narcolepsia e HLA

AUTOR/ANO	TIPO DE ESTUDO	N % MASCULINO/ % FEMININO ETNIA	OBJETIVO DO ESTUDO	ALELOS CONFERINDO SUSCETIBILIDADE	ALELOS CONFERINDO PROTEÇÃO
Mignot E et al 2001	Caso controle	420 Japoneses Afro-Americanos Branco	Associação genética HLA DRB1 DQA1 DQB1	DRB1*1501 DRB1*12 DRB1*11 DRB1*08 DRB1*04 DQA1*0102 DQA1*0501 DQA1*06 DQB1*0602 DQB1*04 DQB1*08 DQB1*0301	DQB1*0601 DQB1*0501 DQA1*01 DRB1*01
Hohjoh H et al 2001	Caso controle	149 Japoneses	Associação genética TNFalfa TNFR2 HLA DRB1	TNFalfa	DRB1*1502
Hohjoh H et al 2000	Caso controle	149 Japoneses	Associação genética HLA DRB1- DQB1	DQB1*0602 DRB1*1501 B35	DQB1*0601 DRB1*1502 B52
Ling Li n e t al	revisão	vários estudos	Associação genética DRB1 DQB1 DQA1	DQB1*0602 DQB1*0301 DRB1*1501 DRB1*08 DRB1*11 DRB1*12 DQA1*0102 DQA1*06	DQB1*0601 DQB1*0501 DQA1*01 (menos 0102)
Rogers AE et al 1997	Caso controle	188 14 Asiáticos 13 Europeus 171 Americanos	Associação genética	DRB1*15 DQB1*0602	

O DIAGNÓSTICO PRECOCE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA É POSSÍVEL?

Marilza Campos de Magalhães², Marcelo Matiello³, Regina Maria Papais Alvarenga⁴, Soniza Vieira Alves Leon⁴

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é a doença inflamatória desmielinizante primária mais comum do Sistema Nervoso Central e, descrita em 1868 por Charcot, tem o seu diagnóstico precoce ainda indefinido. Do primeiro surto isolado até a apresentação das formas clinicamente definidas, as lesões de natureza inflamatória se instalam no SNC, levando a uma constelação de alterações, que evoluem para a incapacitação do indivíduo. Acometendo indivíduos jovens torna-se imperioso o diagnóstico precoce visando introdução de tratamento que previnam novos surtos. A premissa do diagnóstico é a demonstração da distribuição da enfermidade no tempo e no espaço (Poser, 1983) que foi fortalecida com o advento dos métodos de neuroimagem, em especial a Ressonância Magnética. Estudos dos Potenciais Evocados Visuais e análise do LCR trazem importantes subsídios para o diagnóstico, porém ainda é no estudo clínico que se baseia a classificação das formas clínicas e pelo exame neurológico que se faz o acompanhamento evolutivo destes pacientes (MacDonald, 2001).

OBJETIVOS:

Identificar através a literatura consultada, as recomendações atuais para o diagnóstico precoce da Esclerose Múltipla.

Verificar, usando uma escala de entendimento, a compreensão das recomendações por 2 médicos com experiências diferentes na assistência a EM.

1. Prêmio Helcio Alvarenga (Ano X) - melhor trabalho apresentado por alunos de Mestrado.
2. Aluna do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO, Prof^a. do Departamento de Medicina da UNIRIO, médica hematologista.
3. Aluno do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.

RESUMO

A Esclerose Múltipla é a doença inflamatória desmielinizante primária do Sistema Nervoso Central mais freqüente e tem o seu diagnóstico precoce ainda incerto. Como acomete pacientes jovens o diagnóstico precoce visa tratamento que possa interferir na sua evolução. A premissa para o diagnóstico é a distribuição da doença no tempo e no espaço. Nos critérios de Poser e cols, (1983) métodos complementares foram introduzidos para demonstração de lesões subclínicas, porém em 2001, McDonald e cols propuseram dados de Ressonância magnética para antecipar o diagnóstico clínico. O objetivo deste trabalho é a revisão da literatura recente sobre as recomendações atuais para o diagnóstico precoce da Esclerose Múltipla. A compreensão das recomendações foi testada por 2 médicos com experiências diferentes na assistência a EM que, após a leitura dos 10 trabalhos selecionados entre 145 indicados no Pub Med sobre Esclerose múltipla publicados nos últimos cinco anos, preencheram uma escala de compreensão dos textos. Os resultados mostram que persistem dificuldades para o diagnóstico precoce da EM, já que em cerca de 10% dos casos não e

possível a detecção de lesões iniciais da EM por métodos neuroradiológicos indicativas de distribuição no espaço sendo observados casos que ao primeiro surto clínico já apresentam importantes alterações na neuroimagem evoluindo sem preencher os critérios de disseminação no tempo. Os estudos foram bem compreendidos pelos avaliadores. Os critérios clínicos permanecem em 2005 como os mais fidedignos, porém o diagnóstico por imagem avança como recurso tecnológico para o diagnóstico precoce da Esclerose Múltipla.

Palavras chave: esclerose múltipla, diagnóstico, ressonância magnética.

ABSTRACT

Multiple Sclerosis (MS) is the most common primary inflammatory and demyelinating disease of the central nervous system. It was first described by Charcot in but a method of early diagnosis is still lacking. From the first neurologic isolated syndrome until the definitive diagnosis the pathological process is running and decreasing the chances of an effective therapeutic plan, most of all for young people. The key for the diagnosis is the demonstration of the evolution of the disease in time and space. The neuroimaging methods: CT scan and Magnetic resonance imaging are good helpers to reach that paradigm. The evoked potentials and CSF

METODOLOGIA:

Foram utilizadas para obtenção de informações o PubMed/Medline e Lilacs compreendendo a literatura específica publicada entre os anos de 1999 e 2004. Utilizou-se os termos de busca “clinical aspects”, “MRI”, “CSF”, “evoked potentials” cruzados com “suspected MS” e “clinically definite MS”. Foram encontrados 145 artigos, e destes, selecionados os dez mais completos para alcançar os objetivos do estudo. Os exames de Ressonância Magnética e os de Potenciais Evocados foram escolhidos, por suas importâncias nos critérios diagnósticos históricos, para comporem a avaliação dos métodos mais eficazes para a detecção precoce da doença. Um critério de entendimento das observações foi elaborado, compreensão; **R** –compreensão regular. Um médico neurologista e um médico clínico avaliaram os artigos.

RESULTADO:

Dos dez artigos estudados, 8 descrevem a avaliação dos pacientes com Esclerose Múltipla suspeita através de RM, PE e parâmetros clínicos com ênfase no diagnóstico precoce da doença. A Tabela 1 sumariza as características metodológicas, os resultados mais importantes e gradua a compreensão dos mesmos pelos avaliadores. Na tabela 2 estão indicados os critérios de McDonald para a EM e na Tabela 3, os critérios de disseminação temporal e espacial das lesões na ressonância magnética, indicados neste painel para diagnóstico precoce da enfermidade.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS, PRINCIPAIS RESULTADOS E VERIFICAÇÃO do entendimento dos artigos.

REFERENCIA	METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS	COMPREENSÃO	
			AV. 1	AV. 2
Achiron A, Barak Y. M, 2000	163 pacientes: avaliação demográfica e de aspectos clínicos na conversão de pac. da 1a. sínd. clínica para EM.	Taxa de conversão de 83,4%. Pacientes com rápida conversão ao diag. de EM, o quadro piramidal estava mais presente; Apresentação polissintomática e alto escores de EDSS indicam conversão mais rápida.	B	B
Tintore, M, Rovira, A, et al, 2003	139 pacientes acompanhados por 3 anos Utilizaram RM e LCR de forma seriada em pacientes com 1a. sínd. Clínica. Aplicaram os dois critérios clínicos.	Taxa de conversão de 27,3%. Após 1 ano, 11% tiveram diagnóstico de EM usando critérios. de Poser e 37% com os de McDonald; Novos critérios mostraram sensibilidade de 74%, especificidade de 86% e acurácia de 80%.	B	BB
Gronseth GS, Ashman EJ. 2000	Metaanálise de 8 artigos que reuniam um total de 892 pacientes.	Conversão diagnóstica variou de 17 a 51% 3 estudos mostraram significância estatística entre PEV+, e conversão PESS e PEA não se mostraram conclusivos quanto a conversão.	BB	B
Frohman EM, Goodin DS, et al. ,2003	Revisão extensa e grandes grupos históricos.	Presença de 2 ou mais lesões captantes de gadolinium e aparecimento de novas lesões em T2 ou captantes em follow up são altamente preditivos do desenvolvimento de EMCD. Atividade oculta da doença detectada em 50% a 80% através da RM.	BB	B
CHAMPS Study Group, 2002	Análise das características de MR mais importantes em 190 pacientes com síndrome clínica isolada durante 18 meses.	A presença de 2 ou mais lesões captantes na RM é o melhor critério para predizer o desenvolvimento de EMCD. Os critérios de Barkhof são bons preditores	B	BB

REFERENCIA	METODOLOGIA	PRINCIPAIS RESULTADOS	COMPREENSÃO	
			AV. 1	AV. 2
Brex PA, Ciccarelli O, et al. DH, 2002	71 pacientes com SCI estudados através de RM seriadas. Calculado o volume das lesões e feita correlação com o EDSS.	88% dos pacientes com RM positiva desenvolveram EMCD. O EDSS correlacionou-se moderadamente com o volume de lesão aos 5 anos.	B	BB
Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. ,2000.	70 pacientes com SCI estudados prospectivamente por RM, sensibilidade, especificidade e acurácia foram calculados para os critérios de Paty, Fazekas e Barkhof.	31% desenvolveram EMCD. Paty e Fazekas com resultados semelhantes (sensibilidade 86%, especificidade 54%, acurácia 64%). Barkhof (sensibilidade 73%, especificidade 73%, e acurácia 73%).	BB	BB
Brex PA, Mszkiel KA, O'Riordan JI, et al. 2002	68 pacientes com SCI analisados com RM e avaliação clínica após 1 ano.	EMCD ocorreu em 10% com RM normal inicial. A combinação de lesões em T2 inicial com novas lesões em T2 follow up de 1 ano foi o melhor preditor para EMCD	B	B
Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. 2005	90 pacientes com SCI analisados através de RM seriadas com 90 dias de intervalo usando comparativamente critérios próprios e os de McDonald (2001).	Para o diagnóstico de EM encontrou sensibilidade de 74%, especificidade de 92% e acurácia de 84% de seus critérios contra 46%, 94% e 73% respectivamente dos critérios de McDonald.	B	B

Abreviaturas da Tabela: EMCD - esclerose múltipla clinicamente definida; SCI -síndrome clínica isolada; RM - ressonância magnética; PEV -potencial evocado visual; PEA -potencial evocado auditivo; PESS - potencial evocado somato sensitivo; EDSS - *expanded disability status scale*; LCR -líquido céfalo-raqueano; Av1 - médico avaliador generalista; Av2 - médico avaliador neurologista.

Em relação à escala de entendimento podemos observar que os artigos foram avaliados com bom nível de compreensão. Os artigos foram lidos de forma independente e a graduação dada por cada neurologista. O neurologista teve 4 artigos com entendimento muito bom, numa relação 4:10. O médico clínico, menos experiente, entendeu os artigos no mesmo grau BB em 3:10. Ambos coincidiram na avaliação em 3 artigos. Não houve nenhum artigo, cujas avaliações tivessem graduação regular (R) De um modo geral a ajuda no entendimento dos propósitos dos trabalhos de pesquisa foi bem entendida pelos dois observadores.

Os estudos de Fhroman,2003 e do CHAMPS study group,2002, o primeiro com uma ampla revisão de grupos históricos e o segundo, que acompanhou 160 pacientes durante 18 meses com surto inicial apontam a presença de 2 lesões observadas pela MR como preditivos de evolução da doença, enfatizando este método como de grande valor no diagnóstico inicial. Achiron, 2000, refere que as avaliações epidemiológicas são importantes, quando principalmente lesões piramidais se apresentam inicialmente, com um taxa de conversão para doença progressiva em 83% dos casos., sendo o mesmo valor encontrado por Brex, com relação a realização de RM e a avaliação do volume das lesões. Gronseth,2000, comparou os resultados dos exames de PEV, em um extenso estudo de metanálise englobando mais de oitocentos pacientes, e achou um valor estatisticamente significante neste método para acompanhamento de conversão de doença progressiva (17a 51%) . Estas avaliações no entanto variaram no contexto dos critérios diagnósticos instituídos (variando de Poser, Brakkof, Paty, MacDonald, entre os históricos) e a metodologia da técnica de RM utilizada nos diferentes centros, o que pode interferir na avaliação dos resultados finais. Em um estudo (Brex,2002), 10% dos pacientes com doença clínica inicial e RM normal, evoluíram rapidamente para doença progressiva, enquanto um outro mostrou a presença de importantes lesões cerebrais na RM com evolução indolente da doença (Tintore,2003).

analysis can also be tools to confirm the diagnosis and to differentiate the clinical forms and in the follow up of the patients. (MacDonald, 2001). With a systematic review the authors aimed to identify, using the Medline system, results on research of early diagnosis strategies for MS. There were 145 articles found and the ten most completed ones were selected to be studied. We also had them evaluated by doctors with different levels of experience on diagnosing MS. The results of the studies showed that there are still important pit falls on the methods which have around 10% of deficiency in the detections of early lesions and others that showed progression of the lesion without a good clinical correspondence. All the studies were of a good comprehension of both analyzers. We conclude that the new techniques that should be developed on a near, probably involving molecular and cell biology can bring new perspectives on the early diagnosis. Until it comes true the clinical evaluation remains as the most important component and the MRI as the best helper on the diagnosis procedure.

DISCUSSÃO:

Os critérios de Poser,1983, de MC Donald,2001, de Barkhof,2003, validaram um método que se tornou inseparável do diagnóstico clínico da Esclerose Múltipla - a Ressonância Magnética - para o estudo das imagens do SNC. O primeiro, apesar de explorar o diagnóstico clínico, introduziu como este exame complementar que estava na sua fase nascente de utilização na clínica, e que foi habilmente desenvolvido e aproveitado nos seus critérios pelos dois posteriores. A RM veio competir com os outros exames já sedimentados, como o estudo do Líquor e dos Potenciais Evocados, na procura por um certificado laboratorial da doença, e posteriormente do seu curso evolutivo. Vários trabalhos se desenvolveram nesta área, destacando-se os de Tintoré,2000 e Brex,2002 e o do Grupo CHAMPS,2002 que procuraram identificar nestes procedimentos a sua sensibilidade, especificidade e acurácia na detecção da doença silenciosa. Gronseth e Ashamn,2000 foram os principais autores de estudos amplos sobre a importância dos exames de Potenciais Evocados, sublinhando sua importância na detecção da doença precoce, mas não houve posteriormente uma compreensão nos outros grupos em referendar suas observações. O enlevo em torno dos estudos de imagem pela Ressonância Magnética, talvez pela elegância e eficácia do exame, hipertrofiaram as investigações nesta área, desenvolvendo sub-técnicas, como a introdução do contraste *gadolinium*, na observação de lesões neurológicas em atividade. Os estudos mostram concordância na eficácia, na sensibilidade, na especificidade do exame na detecção da doença precoce. Miller,2005 destaca que apenas um exame contrastado de paciente com síndrome clínica isolada poderia ser suficiente para o diagnóstico de esclerose múltipla caso houvesse pelo menos uma lesão captante e uma lesão não captante, no mesmo exame inicial. Tal condição apontaria para o conceito de disseminação no tempo e no espaço. Entretanto o próprio autor (s) após revisão de tema conclui que o critério de ressonância vigente (McDonald) reduziria os erros de diagnóstico e tratamento sem representar importante atraso diagnóstico. Na busca de um critério que possibilitasse um diagnóstico mais precoce e eficiente, Swanton e col. testaram modificações nos critérios de disseminação no tempo e espaço em relação aos vigentes (McDonald 2001). Sugerem que, para critérios de disseminação em espaço, deveriam-se manter as 4 regiões anatômicas necessárias (periventricular, justacortical, infratentorial e medula), porém com a redução do número mínimo necessário de lesões e de regiões para pelo menos 1 lesão em 2 ou mais regiões. Para critério de disseminação no tempo, considerar-se-ia o aparecimento de ao menos 1 nova lesão em T2, abandonando a necessidade de lesão captante de contraste. Ao testar estas modificações em 90 pacientes com síndrome clínica isolada num seguimento de RM de crânio com 3 meses de intervalo, encontrou sensibilidade de 74%, especificidade de 92% e acurácia de 84% contra 46%, 94% e 73% respectivamente dos critérios de McDonald. Conclui então que ao serem mais sensíveis e acurados e com especificidade semelhante estas

modificações dos critérios devam ser potenciais fatores de revisão dos critérios existentes.

Frohman, 2003 chama a atenção, entretanto, em seu artigo *The Utility of MRI in suspected MS.*, para a supervalorização do método, reconhecendo e recomendando mais estudos sobre a execução da técnica, que, pode em situações específicas, dar resultados falso-negativos, fazendo com que os critérios de diagnósticos não sejam cumpridos pela não normatização da técnica empregada. Aparelhos não calibrados, infusão de contraste em tempo inábil, pessoal não preparado para execução do exame, podem levar à falhas importantes na leitura do exame em mãos menos experientes.

Terapias emergentes têm diminuído a ocorrência de novos surtos, apesar de não existir ainda estudos que comprovem seu papel na história natural da doença. Diminuir a agressão inflamatória, a desmielinização conseqüente, através da atenuação do insulto, pode promover melhores condições de vida ao paciente jovem, evitando a sua incapacitação precoce.

Todos os grandes grupos mostram deficiência na detecção de lesões iniciais – MR normais, em 10% dos pacientes com surtos iniciais que evoluíram após 1 ano para a doença disseminada. Estes mesmos grupos reforçam que 5% dos pacientes com RM anormais não evoluem para a doença ao longo dos anos. Onde está a diferença? Na doença ou no exame?. Novas técnicas estão surgindo, baseadas, todas, no aprimoramento do estudo de imagens (RM com Espectroscopia, Tractografia, Medidas de atrofia cerebral, MTR – *magnetization transfer ratios*). Novas terapias estão surgindo (transplante de células tronco) apontando caminhos. Os bio-marcadores preditivos ou que se somam na avaliação progressiva da doença, como citocinas inflamatórias e anti-inflamatórias, valores bioquímicos como a Proteína C Reativa, as imunoglobulinas, da identificação de metaloproteases da matrix celular, os marcadores apoptóticos, ao auto-anticorpos direcionados contra antígenos próprios, são interessantes e promissores indicadores de tratamento. Acreditamos que, num futuro próximo, a biologia molecular e celular ofertará novos horizontes. Enquanto, isso, permanece o estudo clínico soberano, e os diagnósticos por imagem como os orientadores para a investigação da doença precoce.

CONCLUSÃO:

A necessidade do diagnóstico precoce acurado para a instituição de tratamento adequado pode ser inviabilizado pelos vários subtipos clínicos e imunopatológicos da doença. Permanece um hiato para os casos que fogem à documentação do progresso da doença em cerca de 10 a 15% dos casos. Houve uma razoável igualdade de compreensão dos critérios diagnósticos abordados pelos médicos de diferentes especialidades. Não existe até o momento melhor apoio ao diagnóstico precoce que o exame clínico e a RM cerebral.

BIBLIOGRAFIA

1. ACHIRON A, BARAK Y. Multiple sclerosis – from probably to definite diagnosis: a 7 year prospective study. *Arch Neurol.* 2000; 57: 974-979.
2. BREX PA, CCCARELI O, O'RIODAN JI, SAILER M, THOMPSON AJ, MILLER DH. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2002; 346: 158-164.
3. BREX PA, MISZKIEL KA, O'RIORDAN JI, et al. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes: the role of a follow up MRI. *J Neurol Psychiatry* 2001; 70: 390-393.
4. CHAMPS STUDY GROUP. MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology.* 2002; 59: 998-1005. Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS: Report of the Therapeutics and Tech.
5. GRONSETH GS, ASHMAN EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (na evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2000; 54: 1720-1725.
6. MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, et al: Recommend diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 121-127.
7. MILLER D, BARKHOF F, MONTALBAN X et al: Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part 2: non-conventional MRI, recovery processes, and management. *Lancet Neurol* 2005;4:341-348.
8. MILLER A; GLASS-MARMOR L; ABRAHAM M; Grossman I; Shapiro S; Galboiz Y. Bio-markers of disease activity and response to therapy in multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 2004.106:249-254
9. POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, MCDONALD WI, et al. New Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines for Research Protocols. *Annals of Neurology*, March 1983 , Vol 13, No 3, 227-231
10. SWANTON JK, FERNANDO K, DALTON CM, et al. *J. Neurol Neurosug Psychiatry*, Aug, 2005 (in Press)
11. TINTORE M, ROVIRA A, MARTINEZ MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR AM J Neuroradiol.* 2000; 21: 702-706.
12. TINTORE M, ROVIRA A, RIO J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis. Application in first demyelinating episode. *Neurology.* 2003; 60: 27-30.

ESTUDO DE EVENTOS PRÉ-NATAIS NA SÍNDROME DE MOEBIUS¹

Esther Maria Thereza Guerreiro², Regina Maria Lugarinho da Fonseca³,
Fernando Regla Vargas³

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Moebius, ou Diplegia Facial Congênita é caracterizada por paralisia do VI e VII pares de nervos cranianos. A face deste paciente é muito característica, porque a diplegia facial provoca o aspecto de máscara com ausência da mímica facial.

A descrição clínica da síndrome ampliou-se após o estudo de Henderson, em 1939, que fez uma revisão de 61 pacientes. As características clínicas mais importantes, que ele encontrou, foram: paralisia facial do tipo periférico, geralmente bilateral do VI e VII nervos cranianos, atrofia da musculatura lingual e outras anomalias musculares e ósseas, localizadas com maior freqüência nos membros superiores e inferiores na sua porção distal ; ausência de mímica facial, defeitos oculares, estrabismo convergente e, em alguns casos divergente; lagofthalmia e ptose palpebral e, em alguns casos, atrofia do nervo ótico.

OBJETIVO

Realizar uma revisão da literatura sobre os eventos pré-natais associados à Síndrome de Moebius, as alterações genéticas, as síndromes associadas e os pares de nervos cranianos afetados

METODOLOGIA

Utilizando-se a palavra-chave “Moebius” foi realizada uma revisão de relatos de casos clínicos da síndrome de Moebius publicados na literatura nacional e estrangeira, coletados a partir das bases de dados Medline e OMIM, período de 1957 a 2003. Foi dada ênfase ao número de casos estudados, aos eventos pré-natais, às alterações genéticas, às síndromes associadas e os pares de nervos cranianos afetados.

1. Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
2. Aluna do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia e Professora da Disciplina de Ginecologia da UNIRIO.

RESUMO

A síndrome de Moebius, ou diplegia facial congênita, é um distúrbio que compromete nervos cranianos, além de outras anomalias congênitas. No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura a respeito da síndrome de Moebius. Foi realizada uma busca nos bancos de dados Medline e OMIM no período 1957-2003. Foram selecionadas 10 publicações que representam relatos de casos de síndrome de Moebius. Dentre os diferentes relatos as seguintes variáveis foram especificamente levantadas: número de casos estudados, eventos pré-natais, alterações genéticas, anomalias associadas e os pares de nervos cranianos afetados. Foram relatados 41 casos de síndrome de Moebius nas dez publicações. Dentre os eventos pré-natais, exposição ao misoprostol foi o mais freqüentemente relatado. Foram relatados quatro casos com anomalias cromossômicas diferentes. Artrogripose foi a anomalia mais freqüentemente associada com síndrome de Moebius. Conclusão: a síndrome de Moebius está associada com diversos eventos pré-natais, especialmente exposição ao misoprostol. A observação de

diversas anomalias cromossômicas associadas indica heterogeneidade genética na etiopatogenia da síndrome de Moebius.

Palavras-chave: Síndrome de Moebius, Diplegia Facial Congênita.

ABSTRACT

Moebius syndrome, or congenital facial diplegia, affects mainly cranial nerves, but other congenital anomalies may also be present. In the present work a review of the literature on Moebius syndrome is done. The search was carried out in two databases, Medline and OMIM for the period 1957-2003. Ten publications on Moebius syndrome were selected. Among the different articles the following aspects were specifically searched for: number of reported cases, prenatal events, genetic alterations, associated anomalies, and cranial nerves involved. Forty-one cases of Moebius syndrome were reported in the ten publications. Among prenatal events, exposure to misoprostol was the most frequently associated. Arthrogyriposis was the anomaly most commonly associated with Moebius syndrome. Conclusion: Moebius syndrome is associated with prenatal events, especially misoprostol exposure. The observation of several

RESULTADOS

Os resultados abaixo discriminados referem-se aos eventos observados no primeiro trimestre da gestação, e encontram-se tabulados na Tabela 1, abaixo.

Reed, H. Grant, W. (1957) fizeram um relato de 7 casos da Síndrome de Moebius, cujos eventos pré-natais foram: Rubéola (1 caso); talidomida (1 caso) e Hemorragia (4 casos), todos ocorridos no primeiro trimestre da gestação. Não foram relatadas anormalidades do cariótipo e os nervos cranianos foram o VI e o VII e em 4 casos o IX e o XII.

Kawai, M. Momoe, T. (1990) relataram um caso da síndrome de Moebius que apresentava hipogonadismo hipogonadotrófico. Nervos cranianos afetados foram o VI e o VII.

Donahue. Broad (1993) relataram um caso de síndrome de Moebius, com alteração cromossômica: translocação entre os cromossomos I e 11. A síndrome associada foi a síndrome de Poland. Nervos cranianos afetados, VI e VII.

Kremer, H. Kuyt, L. (1996) relataram quatro casos de Síndrome de Moebius observados numa família alemã que mostrava ligação gênica na região 3q23. Nervos cranianos afetados VI e VII.

Nishikava, A. Ichiyama, T. (1997) relataram um caso de Síndrome de Moebius, cuja alteração genética foi uma translocação recíproca entre os cromossomos 1 e 2. Nervos cranianos afetados: VI e VII.

Gonzalez, CH. Vargas, FR. Alvarez – Perez, AB. (1993) relataram sete casos da síndrome de Moebius em que as mães usaram misoprostol no primeiro trimestre da gestação. A síndrome associada foi a artrogirose em 5 casos. Nervos cranianos afetados: VI e VII.

Coelho, HL. Teixeira, AC. (2000) relataram quinze casos de síndrome de Moebius em que as mães usaram misoprostol no primeiro trimestre. A síndrome associada foi a artrogirose em 5 casos. Nervos cranianos afetados: VI e VII.

Moreira, ATR. Teixeira, S. (2001) relataram um caso de síndrome de Moebius em que a mãe teve hemorragia no primeiro trimestre da gestação. A síndrome associada foi a artrogirose. Os nervos cranianos afetados: VI e VII.

Guerra, S. Salazar, A. Brito Arreaza, A (2003) relataram um caso de síndrome de Moebius, em que a mãe fez uso do misoprostol no primeiro trimestre. Nervos cranianos afetados: VI e VII.

Servin, R. Lopes Lecube, M. Medina, A (2003) relataram três casos de síndrome de Moebius. Em um caso a mãe teve hemorragia no primeiro trimestre, e em dois casos as mães usaram misoprostol.

Nervos cranianos afetados: VI e VII.

DISCUSSÃO

Os 10 autores estudaram 41 casos da Síndrome de Moebius.

Os eventos pré-natais todos ocorreram no primeiro trimestre da gestação e, em ordem de frequência, foram: Misoprostol – 26 casos = 63,4%, Sangramento genital – 5 casos = 12,2%, Hipertermia – 1 caso = 2,4%, Talidomida – 1 caso = 2,4%, Rubéola – 1 caso = 2,4%. Observação: dos 41 casos estudados, 33 foram relacionados a eventos no pré-natal.

Alterações genéticas foram observadas em 6 casos: transmissão autossômica dominante: 4 casos, Translocação entre os cromossomos 1 e 11: 1 caso. Ligação gênica com 3q23 em família com transmissão autossômica dominante da síndrome de Möbius: 4 casos. Translocação recíproca entre os cromossomos 1 e 2: 1 caso.

Anomalias / síndromes associadas: Síndrome de Poland – 1 caso = 2,4%, Hipogonadismo hipogonadotrófico – 2 casos = 4,8%, Artrogripose – 11 casos = 26,8%,

Pares de nervos cranianos afetados:

O VI e VII estiveram comprometidos nos 41 casos (100%) e, em 4 casos havia comprometimento também do IX e XII.

CONCLUSÕES

1 - Há uma forte associação entre a etiologia da síndrome de Moebius e os eventos do pré-natal no primeiro trimestre, destacando-se o uso do misoprostol .

2 - A descrição de anomalias cromossômicas, algumas recorrentes, associadas à síndrome de Moebius, sugere heterogeneidade genética.

3 – A anomalia mais frequentemente associada à síndrome de Moebius foi a artrogripose.

4 – Os pares cranianos afetados na síndrome de Moebius foram, em 100% dos casos, o VI e VII pares cranianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. COELHO HL, TEIXEIRA AC. Misoprostol and illegal abortion in Fortaleza - Brazil. *Lancet*, 1993, 341: 1261 – 1263.
2. DONAHUE SP, WENGER SL.: Broad – Spectrum Moebius Syndrome Associated with a 1;11 chromosome translocation. *Ophthalmic Paediat. Genet.*, 1993, 14: 17-21
3. GONZALEZ CH, VARGAS FR, Alvarez Perez AB.: Limb deficiency with or without Moebius associated with Misoprostol. *Amer J Med Genet*, 1993; 47: 59–64.

associated chromosomal anomalies is indicative of genetic heterogeneity in Moebius syndrome.

Key-words: Moebius Syndrome, Congenital Facial Diplegia

4. HENDERSON JL; The congenital facial diplegia syndrome: Clinical features, pathology and aetiology. A review of sixty one cases. *Brain*, 1939, 62:381–403.
5. KAWAI M. MOMOE T. The Syndrome of Moebius sequence, peripheral neuropathy and hypogonadotropic hypogonadism. *A. M. Genet*, 1990, 37:578–582.
6. KREMER H. KUYTL. Localization of a gene for Moebius Syndrome. *Hum. Molec. Genet*, 1996, 5:1367–1371.
7. MOREIRA ATR. TEIXEIRA S. Síndrome de Moebius associada a Artrogripose – Relato de Caso e Revisão da Literatura. *Arq. Bras. Oftalmol*, 2001, 3:140–142.
8. NISHIKAWA A. ICHIYAMA T. Moebius – like syndrome associated with a 1; 2 chromosome translocation. *Clin. Genet*, 1997, 51: 122-123.
9. REED H GRANT W. Moebius Syndrome. *BR J Ophthalmol*, 1957, 41:731–40.
10. GUERRA S SALAZAR A BRITO ARREAZA. Epidemiologia de Malformações Congênitas em el hospital Ruiz Y Paez de Ciudad Bolivar. *Invest Clínica*, 2001, 30:159 a 172.
11. SERVIN R. LOPEZ LECUBE M. Syndrome of Moebius and Misoprostol. *Revista de Pósgrado de La Catedra de Medicina de Corrientes*, 2003, 127:16–17.

TABELA 1: Relatos dos casos clínicos da Síndrome de Moebius.

ESTUDO	CASOS	EVENTOS PN	ALT. GENET.	ANOMALIAS ASSOC.	N CRANIANOS
Reed, H - 1957	7	rubeola 1/7 talidomida 1/7 hipertermia 1/7 sangramento 3/7	-----	-----	VI - VII IX - XII
Kawai M. - 1990	1	-----	-----	hipogonadismo hipogonadotrófico	VI - VII
Donahue - 1993	1	-----	t(1;11)	S. Poland	VI - VII
Kremer - 1996	4	-----	transmissão aut. dominante	-----	VI - VII
Nishikanva - 1997	1	-----	t(1;12)	-----	VI - VII
Gonzalez - 1993	7	misoprostol 7/7	-----	artrogripose 5/7	VI - VII IX - XII
Coelho - 2000	15	misoprostol 15/15	-----	artrogripose 5/15	VI - VII
Moreira - 2001	1	sangramento 1/1	-----	artrogripose 1/1	VI - VII
Guerra S. - 2001	1	misoprostol	-----	-----	VI - VII
Servin R. - 2003	3	sangramento 1/3 misoprostol 2/3	-----	-----	VI - VII

Obs.: O espaço tracejado (-----) significa a não ocorrência correspondente aos respectivos itens .

AS VITAMINAS ANTIOXIDANTES E, C E BETA CAROTENO APRESENTAM EFEITO PROTETOR NO INFARTO CEREBRAL?¹

Stenio Karlos Fiorelli², Samanta Correa Perez², Lucia Marques Alves Vianna³

INTRODUÇÃO

O acidente vascular encefálico (AVE) é um evento que ocorre por comprometimento da circulação cerebral, resultante de oclusão da luz dos vasos por um trombo ou embolo, ruptura, lesão ou alteração da permeabilidade da parede do vaso e aumento da viscosidade ou outra modificação na qualidade do sangue^[1].

Uma trombose arterial pode bloquear uma artéria de forma transitória ou permanente, levando ao dano isquêmico do tecido suprido por aquele vaso, evento também conhecido como infarto cerebral. Tanto a isquemia quanto a reperfusão causam dano cerebral.

A causa comum de infarto cerebral é a aterosclerose. Muitos estudos sugerem a relação entre isquemia cerebral e estresse. Estudos experimentais em ratos mostram que o aumento dos produtos da peroxidação lipídica e redução dos níveis de antioxidantes teciduais no cérebro durante isquemia podem ser considerados causa indireta do estresse oxidativo^[2,3], estes resultados porém não podem ser repetidos em humanos, dada dificuldades metodológicas em medir os radicais livres no tecido cerebral.

Por outro lado, ensaios clínicos randomizados têm associado a deterioração dos níveis plasmáticos de substâncias antioxidantes, tais como as vitaminas C e E, à ocorrência de infarto cerebral^[4]. Cherubini^[2] observou redução da maioria dos antioxidantes plasmáticos imediatamente após o AVE isquêmico agudo, possivelmente como consequência do aumento do estresse oxidativo, surgindo então a hipótese de que o aumento dos níveis plasmáticos de tais substâncias antioxidantes poderia ter efeito benéfico contra o evento vascular cerebral.

RESUMO

O acidente vascular encefálico (AVE) é a segunda causa de morte nos anos 90, sendo 2/3 dos casos nos países em desenvolvimento. Procurando respostas para essa epidemia, vários estudos vem investigando a provável ação de terapias alternativas, incluindo a suplementação vitamínica. Entretanto, a literatura ainda é bastante controversa. Assim, o presente trabalho objetiva identificar se as vitaminas antioxidantes E, C e beta caroteno apresentem efeito protetor no AVE, através de uma revisão dos últimos cinco anos.

Palavras-chave: AVE, vitaminas antioxidantes, vitamina E, vitamina C, beta caroteno.

1. Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
2. Alunos do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.

ABSTRACT

Stroke is the second death cause in the 90's, being 2/3 of cases in countries in development. Look for answers to this epidemic, many studies are investigating the probable action of alternative therapies, including vitamins supplementation. However, the literature is still controversial. Thus, the objective of the present study was to show if the antioxidants vitamins E, C and carotene have protective effect in the stroke through of a review using databases from world literature in the last five years.

Keywords: Stroke, antioxidants vitamins, vitamin E, Vitamin C, carotene.

Assim, nosso trabalho tem por objetivo investigar o possível efeito protetor da suplementação de vitaminas antioxidantes, em especial as vitaminas E, C e Beta Caroteno, no acidente vascular encefálico.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão utilizando a base de dados Medline, compreendendo o período de 1999 a 2004. As palavras chaves foram stroke/ vitamin/ antioxidant/ carotene/ ascorbic acid/ tocopherol, combinadas de diferentes maneiras, com intuito de esgotar todas as possibilidades de busca. Foram selecionados os estudos experimentais em animais, ensaios clínicos e estudos observacionais (cohort study) que avaliaram o possível efeito protetor das vitaminas antioxidantes no acidente vascular encefálico. Os resultados foram apresentados por tabulação.

RESULTADOS

ESTUDO EXPERIMENTAL EM ANIMAIS.

Visando responder ao questionamento proposto, foram selecionados os estudos experimentais que avaliaram o efeito das vitaminas antioxidantes após hipóxia induzida por oclusão da artéria cerebral média, em animais. Apenas quatro ensaios foram selecionados, sendo dois por suplementação oral e os demais, parenteral.

Independente da via de administração e da vitamina utilizada (alfa tocoferol, ácido ascórbico, ácido dehidroascórbico), houve unanimidade quanto ao efeito benéfico do uso destes antioxidantes na redução da área infartada, após hipóxia induzida (tabela 1).

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO.

No período compreendido entre 1999 a 2004, apenas quatro ensaios clínicos avaliaram o efeito das vitaminas antioxidantes no acidente vascular cerebral. Dos estudos investigados, foi observado que não há diferença significativa na suplementação de ácido ascórbico, alfa tocoferol e beta caroteno na incidência de doença vascular (Tabela 2).

ESTUDOS OBSERVACIONAIS (COHORT).

Estudos observacionais prospectivos (Tabela 3) têm avaliado o efeito da ingestão dietética de vitamina C, vitamina E ou beta caroteno na incidência de AVE, após ajustes dos principais fatores de risco. Alguns estudos combinam dieta e ingestão de suplementos^[14], sendo, em ambos os casos, utilizado como instrumento de avaliação questionário de inquérito alimentar e frequência de consumo, aplicado no mínimo, uma vez ao ano.

DISCUSSÃO

No que tange os ensaios experimentais em animais, o uso de vitaminas antioxidantes C e E parecem ter efeito protetor no acidente vascular encefálico, visto que há uma redução da área cerebral afetada^[6,7]. Huang^[6] propõe o uso de ácido dehidroascórbico por parecer ser mais eficiente do que o ácido ascórbico, uma vez que sendo esta a forma capaz de atravessar a barreira hemato-encefálica, reduziu a área infartada, principalmente quando administrado pós isquemia, por outro lado o ácido ascórbico não apresentou nenhum efeito.

Entretanto, os ensaios em humanos não suportaram tais resultados, visto que a maioria dos estudos clínicos randomizados não encontraram benefícios na suplementação de vitaminas antioxidantes na prevenção do AVE. Lipalla^[11] observou que o alfa tocoferol e o Beta caroteno podem ser preditores de risco de hemorragia subaracnóide e intracerebral via seu efeito antiplaquetário. Curiosamente os estudos observacionais indicaram resultados positivos quando a via de vitaminas antioxidantes era exclusivamente dietética^[15,16,17,18]

CONCLUSÃO

Considerando que nos últimos cinco anos poucos estudos foram feitos acerca do efeito das vitaminas antioxidantes no AVE, tanto em humanos quanto experimental, e devido aos resultados controversos, sugerimos a execução de mais experimentos sobre o tema proposto.

Entretanto, ainda que não tenha sido comprovada a eficácia da suplementação em humanos, há fortes incidências que apontam para a redução de substâncias antioxidantes após isquemia, não descartamos a recomendação de alimentos fontes de vitaminas antioxidantes na prevenção do acidente vascular encefálico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASCHERIO A et al. Relation of consumption of vitamin E, vitamin C and carotenoids to risk for stroke among men in the United States. *Ann Intern Med*, 130(12): 963-70, 1999 Jun 15.
2. CHERUBINI A *et al.* Antioxidant profile and early outcome in stroke patients. *Stroke*. 31:2295, 2000.
3. GARIBALLA SE, HUTCHEN TP, SINCLAIR AJ. Antioxidant capacity after acute ischaemic stroke. *Q J M*, 95(10): 691-3, 2002 Oct.
4. GONZALES-PEREZ O et al. Beneficial effects of alpha lipoic acid plus vitamin E on neurological déficit, reactive glioses and neuronal remodeling in the penumbra of the ischemic rat brain. *Neurosci Lett*, 321(1-2):100-4, 2002 Mar 15.

5. HENRY PT, CHANDY MJ. Effect of ascorbic acid on infarct size in experimental focal cerebral ischaemia and reperfusion in a primate model. *Acta Neurochir*, 140(9):977-80, 1998.
6. HUANG J et al. Dehydroascorbic acid, a blood brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebro protection in experimental stroke. *PNAS*, 98(20):11720-24, 2001.
7. HURVONEN T et al. Intake of flavonoids, carotenoids, vitamin C and E and risk of stroke in male smokers. *Stroke*, 31(10):2301-6, 2000 Oct
8. KINUTA Y *et al.* Lipid peroxidation in focal cerebral ischemia. *J Neurosurg*. 71:421-29, 1989.
9. KURLS et al. Plasma vitamin C modifies the association between hypertension and risk of stroke. *Stroke*, 33 (6): 1568-73, 2002 Jun.
10. LEE IM, COOK NR, MANSON JE, et al. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2102-6.
11. LIPALLA JM et al. Controlled trial of alpha tocopherol and beta carotene supplements on stroke incidence and mortality in males smokers. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(1): 230-5, 2000 Jan.
12. MORRIS, MS *et al.* Serum total homocysteine concentration in related to self reported heart attack or stroke. history among men and women in the NHANES III. *J Nutr*, 130(12):3073-6; 2000 Dec.
13. MRC/BHF Heart protection study of antioxidant vitamin supplementation in 20536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 360(9326): 23-33, 2002 Jun
14. SAKAMOTO A, OHNISHI ST, OHNISHI T, OGAWA R. Relationship between free radical production and lipid peroxidation during ischemia reperfusion injury in the rat brain. *Brain Res*. 554:186-192, 1991.
15. VAN DER WORP HB et al. Dietary vitamin E levels affect outcome of permanent focal cerebral ischemia in rats. *Stroke*, 29(5): 1002-5, 1998 May
16. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high risk patients: The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med*, 342(3): 154-60, 2000 Jan 20.
17. VOKÓ Z et al. Dietary antioxidants and the risk of ischemic stroke: The Rotterdam Study. *Neurology*, 61(9): 1273-5, 2003 Nov 11.
18. YOKOYAMA T et al. Serum vitamin C concentration was inversely associated with subsequent 20 year incidence of stroke in a Japanese rural community. The Shibata Study. *Stroke*, 31(10): 2287-94, 2000 Oct.

ANEXOS

TABELA 1. Estudos Experimentais em Animais.

ESTUDO / AUTORES	MODELO	PROCEDIMENTO	ACHADOS
Henry PT, Chandy MJ [5]	primata	2g de ácido ascórbico parenteral antes de clampar a artéria cerebral média (grupo tratado). Grupo controle recebeu placebo. Reperfusão ocorreu 4 horas após.	área infartada presente nas 3 amostras de tecido cerebral do grupo tratado foi menor, comparado ao do grupo controle, nas mesmas condições.
Van der Worp, HB et al [15]	Wistar (macho) Idade:3 semanas	Grupo controle (n=10) recebeu dieta deficiente em vitamina E enquanto outro grupo (n=11) recebeu dieta contendo 62,7mg de vitamina E/ Kg, no período de 13 a 16 semanas. Foi realizada oclusão permanente da artéria cerebral média (sutura).	TA área infartada, apresentada após 48 horas de oclusão, foi menor no grupo tratado do que no grupo controle.
González- Perez, O et al. [8]	Wistar (macho)	3 grupos (n=10 cada): grupo controle (sem suplemento de vitamina E); grupo profilático (50mg/ Kg de Vitamina E + 20mg /Kg ácido alfa lipóico) e grupo tratamento intenso (140mg /Kg Vitamina E + 100mg /Kg ácido alfa lipóico) no período de 30 dias.	Em todos os grupos foi observado ao redor da área infartada, hipertrofia por reação dos astrócitos (inchaço e alargamento do citoplasma). O principal efeito do tratamento foi observado no grupo profilático que apresentou escassas formas ramificadas, comparado aos outros grupos.
Huang et al [6]	Murine	Foi provocado isquemia cerebral reversível ou permanente por oclusão intraluminal da artéria cerebral média em ratos tratados com veículo (40mg /Kg), ácido ascórbico -AA (250mg /Kg) ou dehidroascórbico -DHA (250 ou 500mg /Kg), antes ou após isquemia.	Administração pós isquemia. DHA administrado 3 horas após isquemia reduziu o volume infartado para 5% c/ dose máxima (500mg). Em contraste, AA não teve efeito no volume infartado, mortalidade ou deficiências neurológicas.

TABELA 2. Ensaios Clínicos Randomizados.

ESTUDO	PARTICIPANTES	TRATAMENTO	ALTERAÇÕES PLASMÁTICAS	ACHADOS
MRC/ BHF [13]	20536 adultos, 40-80 anos de idade, portadores de doença vascular oclusiva ou diabetes	600mg Vit. E 250mg Vit. C 20 mg Beta Caroteno (diário) período: 5 anos	2 X alfa tocoferol 1/3 X Vit. C 4 X Beta Caroteno	Não houveram diferenças significativas na causa total de mortalidade entre os grupos tratado e controle
Heart outcomes prevention evaluation study investigator [11]	2545 mulheres e 6996 homens, idade superior a 55 anos, portadores de cardiopatia ou diabetes	400 UI Vit. E diário)	Não foi avaliado	Não houveram diferenças significativas no número de mortes por causa cardiovascular, incluindo AVE.
ATBC study [12]	28519 homens, 50-69 anos de idade, fumantes, sem histórico de AVE	50 mg Vit. E 20 mg Beta Caroteno (diário) isolados ou combinados período: 6 anos	Não foi avaliado	Alfa tocoferol aumentou o risco de hemorragia subaracnóide mas reduziu infarto cerebral. Beta caroteno aumentou o risco de hemorragia intracerebral.
The women's health study [13]	39876 mulheres acima de 45 anos	50mg Beta Caroteno (em dias alternados) período: 2.1 anos de suplementação e 2 anos de acompanhamento	Não foi avaliado	Não houveram diferenças significativas na incidência de doença vasuclar, incluindo AVE.

TABELA 3: Estudo observacional sobre vitaminas antioxidantes.

ESTUDO/ AUTOR	DESENHO	ACHADOS
Rotterdam Study [15]	5197 pacientes acompanhados por 6.4 anos. Foi avaliada a ingestão das Vitaminas C e E dos alimentos	Alta ingestão de antioxidantes, em especial Vitamina C em fumantes e vitamina E estão associados ao baixo risco de AVE
Kurl S [9]	2419 pacientes, idade 42 a 60 anos s/ histórico de AVE, acompanhados por 10.4 anos	Homens com níveis baixos de vitamina C plasmática apresentaram maior risco de AVE. Baixos níveis plasmáticos de vitamina C estão associados ao aumento do risco de AVE, especialmente em indivíduos hipertensos e sobrepeso.
ATBC Study [17]	26593 homens fumantes, idade entre 50-69 anos s/ histórico de AVE. Alfa tocoferol, beta caroteno dietéticos.	Ingestão dietética de beta caroteno foi inversamente associado ao risco de infarto cerebral. Não foi detectado associação entre outros antioxidantes dietéticos e risco de AVE
The Shibata Study [18]	880 homens e 1241 mulheres a partir de 40 anos de idade sem história prévia de AVE foram acompanhados por 20 anos	Baixos níveis séricos de Vitamina C estão relacionados com a incidência de AVE, sendo significativa tanto no infarto cerebral quanto no hemorrágico
Ascherio et al [1]	43738 homens, idade 40-75 anos, em história de doença vascular,. Foi avaliado consumo de Vitaminas C, E e carotenóides.	A suplementação de Vitamina C, E e carotenóides não apresentaram significativa redução no risco de AVE.

OS EFEITOS ADVERSOS DO ACETATO DE GLATIRAMER

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SISTEMÁTICA¹

Viviane Andriago Moreira², Regina Maria Papais Alvarenga³, Claudia Vasconcellos⁴

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença crônica, invariavelmente incapacitante, que do ponto de vista anatomopatológico, caracteriza-se por múltiplas áreas de inflamação e desmielinização na substância branca do Sistema Nervoso Central (SNC), com formação de cicatrizes gliais (esclerose). As lesões são múltiplas e algumas vezes podem se estender para dentro da substância cinzenta.

Esta enfermidade acomete predominantemente adultos jovens, na faixa de 20 a 40 anos de idade, numa taxa mulher/homem de 2:1, com maior prevalência em países do hemisfério norte, sendo que, atualmente, cerca de um milhão de pessoas em todo o mundo tem EM. A forma evolutiva mais freqüente é a remitente-recorrente (EMRR), observada em 85% dos casos. Os indivíduos EMRR são acometidos por surtos recorrentes e claramente definidos de disfunção neurológica, seguidos de remissão com recuperação total ou parcial. O diagnóstico da EM é clínico e apóia-se em critérios diagnósticos, como por exemplo, o de POSER *et al* (1983) e McDONALLD *et al.* (2001).

O tratamento da EM consiste no uso de corticosteróides na fase dos surtos, e nos imunomoduladores, para redução da taxa e gravidade dos surtos. Atualmente, os imunomoduladores disponíveis são: Interferon beta – 1a Interferon beta – 1b (Betaferonâ) e Acetato de Glatiramer (AG).

O AG, inicialmente conhecido como Copolymer-1, cuja substância ativa é o sal acetato de polipeptídios sintéticos, é o primeiro agente não esteróide e não interferon para tratamento de EM. O medicamento é composto por quatro aminoácidos de ocorrência natural: ácido L – glutâmico, L – alanina, L – tirosina e L – lisina com uma fração molar

1. Trabalho apresentado como monografia do Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
2. Aluna do Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
3. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO.

RESUMO

O acetato de *glatiramer* (AG) é um medicamento que reduz o número de surtos em pacientes com esclerose múltipla, e por ter ação imunomoduladora, invariavelmente pode causar efeitos adversos, que devem ser do conhecimento do profissional de saúde. Foi feita uma revisão bibliográfica sistemática de todo o período de existência da droga, utilizando índice bibliográfico *Medline*, com as palavras-chave (*key-words*): *Copolymer-1 (Copaxone) ou Cop.1, Glatiramer Acetate, Multiple Sclerosis Treatment, Glatiramer Acetate Adverse Effects*. Foram analisados 14 trabalhos, com um total de 13.658 pacientes. Os estudos mostram casos com boa tolerância e poucos efeitos adversos, nenhum deles com maior gravidade ou com risco para a vida do paciente. Os mais comuns foram: reações no local das injeções: dor, eritema, prurido, endurecimento e inflamação, seguido por reação sistêmica pós-injeção, auto-limitada e de curta duração, representada por dor no peito, palpitação rubor e dispnéia. Não houve necessidade de tratamentos específicos para as reações adversas. Casos graves, seqüelas

ou morte de paciente, n. Não houve relato de sintomas semelhantes à gripe, depressão, idéias suicidas e outros comuns ao tratamento com *interferon-beta*. Não se evidenciou interação com outras drogas usadas durante o tratamento de esclerose múltipla. Estudo neuropsicológico com 248 pacientes não constatou alterações cognitivas relacionadas ao tratamento. Em mulheres que usaram acetato de *glatiramer* imediatamente antes da gravidez e que interromperam o tratamento, e naquelas que continuaram tomando a droga, num total de 215 casos, não houve risco acima do comum para a gravidez., e nem efeitos teratogênicos. O acetato de *glatiramer* pode ser considerado uma opção de primeira escolha por apresentar bons resultados e um pequeno número de efeitos adversos, perfil seguro e ser bem tolerado.

Palavras-chave: *Copaxone/ Cop.1, Acetato de Glatiramer, Tratamento da Esclerose Múltipla, Efeitos Adversos do Acetato de Glatiramer.*

média de 0.141, 0,427, 0.095 e 0.338 , respectivamente, com peso molecular médio entre 4.700 e 13.000 daltons (BORNSTEIN ET AL., 1987). O medicamento é se apresenta como solução injetável clara, com pH variando entre 5,5 a 8,5, não pirogênica, para uso subcutâneo diário (JOHNSON ET AL., 2001). Cada 1,0 ml da solução contem 20mg de acetato de *glatiramer* e 40mg de manitol. Sua indicação é para EMRR, e ainda não existem estudos comprovando o benefício do acetato de AG em outras formas evolutivas da doença (JOHNSON ET AL., 2001). O objetivo deste estudo é rever a literatura referente ao uso do Acetato de *Glatiramer* em pacientes com EMRR e descrever os testes clínicos placebo controlados e estudos comparativos a respeito desse fármaco e analisar os efeitos colaterais encontrados.

MATERIAL E MÉTODOS

O material utilizado consistiu em artigos publicados a respeito das triagens terapêuticas e clínicas com acetato de *glatiramer*, e foram obtidos por revisão bibliográfica sistemática utilizando o indexador bibliográfico *Medline*, aplicando as palavras-chave “*Copolymer-1*”, “*Cop.1*”, “*Copolymer-1 trial tests*”, “*copolymer 1 pivotal trial*”, “*Glatiramer Acetate*”, “*Glatiramer Acetate adverse effects*”, “*Copaxone*”. Foram recuperados 14 artigos sobre o histórico da droga e os diversos estudos sobre o medicamento, nos quais efeitos adversos foram descritos.

RESULTADOS

14 artigos foram recuperados, o número de pacientes analisados variou entre 1 a 6.500, e o tempo mínimo de observação foi nove meses e o máximo 84 meses. Os eventos adversos relatados foram divididos em 3 grupos:

Reações no local das injeções

Em dez estudos foram relatados, em uma frequência que variou de 10 a 90%, os seguintes sintomas e sinais no local da aplicação: dor, eritema, prurido, inflamação local, endurecimento, equimose e urticária, dois estudos não citaram a ocorrência de tais reações, um citou a ocorrência, mas não discriminou o tipo ou frequência e outro mencionou uma taxa de 70% de reações locais sem discriminar o tipo.

Reações sistêmica imediatamente após-injeção

Nove trabalhos descreveram a ocorrência de reações adversas sistêmicas como dor ou aperto no peito, palpitações, dispnéia, rubor facial, sensação de calor, ansiedade e outras reações generalizadas, numa frequência de 10 a 30%. Em um artigo, as reações sistêmicas foram descritas como dor articular, hipertonia, sudorese, rinite e diarreia. Dois artigos não fizeram referência a reações do tipo sistêmicas.

Outras reações

As reações classificadas como “outras reações” foram citadas em 11 artigos, mas somente em três foi mencionada a frequência: um artigo com 1% de reações do tipo urgência urinária, anorexia, monilíase vaginal, tremor, vômitos, vertigens e síncope. Outro, no qual a taxa foi 2,1% os efeitos adversos citados foram: lipotimia e massa subcutânea com diâmetro de 5 cm, e no terceiro estudo, apesar da taxa expressiva de 70%, não houve referência qualitativa.

Dois estudos afirmaram não ter ocorrido efeitos teratogênicos ou prejuízo a função reprodutiva, e ausência de interação com contraceptivos orais e reposição hormonal.

Na tabela 1 constam os artigos analisados, com o número de amostras de pacientes, a duração do estudo, os tipos de reações ocorridas no local da injeção, as reações sistêmicas, e outras reações também descritas.

DISCUSSÃO

O Acetato de Glatiramer (*Copaxone*) é uma droga sintética relativamente nova, que não ocorre de forma natural no corpo humano, por esses motivos é ainda difícil avaliar seus efeitos ao longo prazo, porém os estudos realizados até o momento não mostraram efeitos adversos sérios nos 13.658 pacientes que participaram de testes randomizados placebo-controlados e testes de rótulo aberto, bem como nos pacientes acompanhados em seus tratamentos clínicos por períodos de sete a 84 meses (7 anos).

Nos 14 artigos comparados, aproximadamente 90% dos pacientes apresentaram reações no local da injeção, o que é de se esperar, uma vez que a via de administração é subcutânea e a frequência é diária.

No estudo 1 (BORNSTEIN et al., 1987) a taxa de reações no local da aplicação foi 0.3% em 50 pacientes, foi a terceira menor frequência de reações locais, o que pode estar relacionado ao número pequeno de participantes, além de não ter sido relatado o número de desistências durante o estudo, cujo motivo principal pode ter sido os efeitos adversos, ao contrario, **nos estudos 2** (JOHNSON et al., 1998); **6** (WEINSTEIN et al., 1999) ; **7** (TEITELBAUN et al., 1971); **9** (ZIEMSEN et al., 2001); **12** (Wolinsky et al., 2001) e **13** (FRANCIS, 2001), o percentual encontrado de reações locais variou entre 70 a 90%, e esta queixa foi, **no estudo 6** (WEINSTEIN et al., 1999), o motivo da desistência em quatro entre os sete pacientes que descontinuaram o tratamento, enquanto **no estudo 13** (FRANCIS, 2001), a taxa de abandono por este motivo foi 5,9% (8/130). O maior número de pacientes avaliados foi no **estudo 14** (BORNSTEIN et al., 1987), com 6.500 indivíduos, mas com o menor número de pacientes que tiveram reações locais, 10% do total dos pacientes.

ABSTRACT

Glatiramer acetate (GA) is a drug which reduces the number of relapses in multiple sclerosis patients, and because it has immunomodulating action, it can invariably cause adverse effects, which must be known by the health professional. A systematic bibliographical review was made for the period the drug exists, using Medline bibliographical index and the key-words Copolymer 1 (Copaxone) or Cop. 1, Glatiramer Acetate, Multiple Sclerosis Treatment, Glatiramer Acetate Adverses Effects. It were analysed 14 studies with cumulative experience representing 13658 patients. The studies showed cases presenting good tolerance and a few adverse effects, none of them presenting bigger gravity or risk for patient's life. The most common are reactions in the injection site represented by pain, erythema, itching, swelling, inflammation, and immediate post-injection systemic reaction auto-limited and for a short period, represented by chest pain, palpitation, flushing, dyspnoea. There was no need of specific treatment for adverses reactions. Severe cases, sequelae or patient's death weren't reported. There was no report of flue-like symptoms, depression, suicide ideation and others occurring in interferon-beta therapy. There was no evidence of interaction with other drugs normally used during multiple sclerosis treatment. Neuro-psychological study with 248

patients do not noticed cognitive alterations caused by the treatments. In women taking glatiramer acetate immediately before pregnancy who haven't interrupted the treatment, as well as women who continued taking the drug, in a total of 215 cases, it was not noticed risk above the common in pregnancy, and no teratogenic effects evidency. Glatiramer acetate could be considered first-line treatment option for patients with RRMS because it shows good results and a small number of adverse effects, safety profile, and good tolerance.

Key-words: Copolymer-1 (Copaxone) ou Cop.1, Glatiramer Acetate, Multiple Sclerosis Treatment, Glatiramer Acetate Adverse Effects.

s reações sistêmicas, nos 14 artigos comparados, caracterizaram—se por sintomas subjetivos, imprevisíveis, transitórios e auto limitados, mas, claramente relacionados com a terapia, e ocorreram em menor frequência (10 a 30%) se comparadas com as reações no local da injeção, e quanto a frequência e intensidade de reações sistêmicas observadas nos estudos com interferon.

CONCLUSÃO

Há uma concordância entre os estudos descritos, que o acetato de glatiramer é um imunomodulador utilizado na Escoliose Múltipla, que provoca poucos efeitos adversos, nenhum deles com maior gravidade ou risco para a vida do paciente.

Não houve relato de sintomas gripais (*flu-like*) como no tratamento com *interferon-beta*. Não foram evidenciados efeitos nocivos do AG na gestação.

O acetato de glatiramer pode ser considerado uma opção de primeira escolha para pacientes com EMRR, quando se considera a necessidade de um tratamento a longo prazo devido ao pequeno número de efeitos adversos.

ANEXOS

TABELA 1

Nº DE ARTIGOS ESTUDADOS	NÚMERO DE PACIENTES (AMOSTRAS)	DURAÇÃO (TEMPO)	REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO %	REAÇÕES SISTÊMICAS	OUTRAS REAÇÕES
ESTUDO 1	50	24 meses	0,3% Dor, inchaço e endurecimento	Diversas, amenas e logo após as injeções, tiveram caráter transitório, desaparecendo sem deixar seqüelas (dor no peito, palpitações, dispnéias, rubor e sensação de calor.
ESTUDO 2	251	24 meses	(90%) Eritema leve e endurecimento	(15%) fluxo facial (rubor, dispnéia, palpitações ou ansiedade)
ESTUDO 3	208	7 meses	O percentual de pacientes não foi relatado neste artigo. dor, prurido, urticária, edema, endurecimento	Aperto no peito, ou dor com palpitação, do coração, ansiedade, e dispnéia
ESTUDO 4	248	24 meses	Sem relato do percentual	Não relatado no artigo
ESTUDO 5	239	18 meses	Sem relato do percentual	O <i>Copaxone</i> não elevou incidência da Síndrome semelhante à gripe, depressão ou idéias suicidas, anormalidades hematológicas, cardiotoxicidade ou enzimas hepáticas elevadas
ESTUDO 6	196	9 meses	90% tiveram reações locais tais como dor, eritema, prurido, inflamação, endurecimento, equimos. 7 pacientes desistiram (4 foi por reações no local da injeção)	10% apresentaram reações sistêmicas (dor no peito, rubor, palpitação, ansiedade e dispnéia

Nº DE ARTIGOS ESTUDADOS	NÚMERO DE PACIENTES (AMOSTRAS)	DURAÇÃO (TEMPO)	REAÇÕES NO LOCAL DA INJEÇÃO %	REAÇÕES SISTÊMICAS	OUTRAS REAÇÕES
ESTUDO 7	857	12 meses	87% dos pacientes apresentaram eritema, inflamação e endurecimento	10% apresentaram reações sistêmicas (dor no peito, rubor, palpitação, ansiedade e dispnéia)	-----
ESTUDO 8	20	10 meses	Menciona ter ocorrido, porém, não relata o percentual de pacientes	Não menciona ter ocorrido reações sistêmicas	-----
ESTUDO 9	58	24 meses	(70%) uso diário	(30%) uso diário - dor no peito, palpitação e traquiplnéia	70%
ESTUDO 10	1	10 meses	Sem relato do percentual	Dados não relatados	Placa dolorosa infiltrada de 9 cm de diâmetro, tendo zona necrótica circundada por uma placa livedóide de 6x3cm
ESTUDO 11	3.400	24 meses	Não relatados no artigo	Não relatados no artigo	Estudos não demonstraram efeitos adversos no desenvolvimento fetal, nascimento ou crescimento de animais em laboratório, não interage com contraceptivos e nem com reposição hormonal
ESTUDO 12	1.500	12 meses	Eritema (54%) Inflamação (25%) Endurecimento (14%)	10% Sensação de rubor, dispnéia, palpitação, ansiedade, dor no peito.	Não houve evidências de nenhum efeito adverso nas funções reprodutoras nem de potencial teratogênico - não houve relatos de interação medicamentosa
ESTUDO 13	130	24 meses	82% pacientes apresentaram reações locais (eritema, endurecimento, sensação de dor, dor local, inflamação, edema e inchaço)	10% rubor, dispnéia, palpitação, ansiedade, dor no peito	2,1% tiveram reações severas (lipoatrofia, massa subcutânea com diâmetro de 5cm ou mais)
ESTUDO 14	6.500	Entre 12 a 84 meses	10% dor, inflamação, prurido, endurecimento, nódulo, eritema, urticária	1/100 pacientes (vasodilatação, ansiedade, náuseas, artralgia, hipertonia, dispnéia, palpitação, sudorese, renite, diarreia, taquicardia)	1/100 pacientes (urgência urinária, anorexia, monilíase vaginal, tremor, vômitos, vertigem, síncope).

TOTAL DE PACIENTES: 13.658

ANGIOMA DE CORPO VERTEBRAL

RELATO DE CASO¹

Gemelli-Minucci, M.V.², Minucci, C.R.G.³, Namen-Coelho, M.²,
Catharino, A.M.⁴, Papais-Alvarenga, R.M.⁵.

RESUMO

A coluna vertebral é o local do esqueleto mais acometido pelos angiomas, correspondendo a 20% dos casos. Este trabalho relata o caso de um paciente do sexo masculino com angioma de coluna torácica e síndrome de compressão medular com 10 anos de evolução. A RM de coluna torácica revelou lesão de aspecto heterogêneo, hiperintensa em T1 e T2, captante de contraste, no corpo vertebral de T6, com extensão ao espaço epidural T6-T7, provocando compressão sobre a face ventral da medula espinhal. O paciente foi submetido a 20 sessões de radioterapia e obteve melhora clínica significativa. Síndrome de compressão medular por angioma de corpo vertebral é uma complicação infrequente desta patologia que evolui lentamente e pode ser diagnosticada pelos achados da RM. A radioterapia isoladamente é uma opção eficaz de tratamento para esses pacientes.

PALAVRAS-CHAVE: Angioma, corpo vertebral, medula espinhal.

INTRODUÇÃO

Angiomas são malformações vasculares, que podem acometer qualquer órgão (Cosgrove *et al.*, 1988). Os angiomas ocorrem com uma frequência de 0,5 a 0,7% da população, totalizando cerca de 8 a 15 % das malformações vasculares do neuro-eixo (Simard *et al.*, 1986), entretanto, apenas 1% dos angiomas vertebrais produzem sintomas (Nguyen *et al.*, 1987). As mulheres são afetadas com mais frequência do que os homens, e os jovens com mais frequência do que os idosos. Na coluna vertebral, a localização mais frequente é o corpo vertebral e, mais raramente, o espaço intradural (Harrison *et al.*, 1995). Estas lesões podem evoluir lentamente como síndrome de compressão medular, e têm como abordagens terapêuticas a cirurgia, a embolização seletiva da artéria que nutre o angioma e a Radioterapia. Este artigo trata do caso de um paciente com angioma de corpo vertebral e síndrome de compressão medular com 10 anos de evolução que foi submetido à radioterapia.

RELATO DO CASO

J.J.C., 52 anos, masculino, branco, natural do Rio de Janeiro. Início dos sintomas em 1994, com dificuldade progressiva para caminhar e quedas frequentes devido à fraqueza nos MMIIIS. Em , 1999 passou a sentir parestesias que ascenderam até abaixo dos mamilos. Em Maio de 2004, quando foi examinado, negou apresentar distúrbio esfinteriano, dor na região dorsal ou perda ponderal, assim como traumatismos, hipertensão arterial ou diabetes mellitus. Tabagista de 33 maços/ano e

1. Trabalho realizado no Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
2. Alunos da Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
3. Médica da Secretaria Municipal de Saúde, Queimados, RJ.
4. Aluno da Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
5. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO.

etilista social. Nunca foi submetido à hemotransfusão. O exame neurológico evidenciava bom estado geral, marcha vagarosa parapareto-espástica com forte tendência à adução dos joelhos (marcha em tesoura). Caminhava com apoio. Reflexos patelares exaltados (++++/4+) nos MMII, reflexo cutâneo plantar em flexão bilateral e diminuição das sensibilidades tátil e vibratória com nível em T6. Membros superiores e nervos craniais preservados. Os exames laboratoriais (hemograma, bioquímica, VDRL, dosagem sérica de vitamina B12 e ácido fólico, anti HIV e anti-HTLV) foram normais ou negativos, e o exame do líquido cefalorraqueano após punção lombar em decubito lateral evidenciou as seguintes alterações: Pressão inicial: 12 cm de água, celularidade 25/mm³ (normal até 3/mm³), sendo 89% de linfócitos e 11% monócitos; proteínas totais 298 mg/dl (normal até 40 mg/dl) e índice de IgG 0,66 (normal até 0,7). A Ressonância Magnética de coluna torácica revelou lesão de aspecto heterogêneo, predominantemente hiperintensa nas ponderações em T1 e T2, captante de contraste, acometendo o corpo vertebral de T6, com extensão ao espaço epidural T6-T7, provocando compressão sobre a face ventral do saco dural e medula (FIGURA 1). Observava-se, também, extensão da lesão ao forâmen neural direito de T6-T7. Feita a hipótese de angioma de corpo vertebral, o paciente foi submetido a 20 sessões de radioterapia. Em Setembro de 2004, apresentava-se assintomático, com discreta alteração da marcha e melhora das alterações no exame neurológico, e a Ressonância Magnética de controle mostrou evidente redução da lesão angiomatosa.

DISCUSSÃO

Síndrome medular com evolução longa inclui vários diagnósticos diferenciais., como tuberculose vertebral, abscesso espinhal epidural, metástases ósseas, espondilose, meningiomas, infecção pelo HTLV 1 e degeneração subaguda combinada da medula. No caso relatado, o paciente apresentou evolução lenta do quadro de compressão medular (10 anos), sem queixa de dor ou perda ponderal. Embora, a Tuberculose óssea seja uma etiologia importante de compressão medular, não se enquadra neste caso, devido à ausência de manifestações sistêmicas de infecção e dor local (sintoma freqüente e de extrema importância) durante o longo período de evolução da doença. Além disso, o referido paciente tampouco apresentava história prévia de tuberculose, o que seria fundamental para uma afecção vertebral.

A hipótese diagnóstica de espondilose foi também afastada, pois o paciente não relatava sintomatologia em membros superiores (o que é comum na espondilose), e também não havia dor cervical ou limitação dos movimentos do pescoço. Ao exame diagnóstico (RM) foi detectado no paciente em questão lesão de aspecto heterogêneo, predominantemente hiperintensa nas ponderações em T1 e T2, captante

ABSTRACT

Angiomas affects bone and vertebral column. This paper describes the case of a man with thoracic angioma causing spinal cord compression which symptoms developed over 10 years. MRI showed a lesion with hyperintense signal on both T1 and T2 weighted images. The lesion was situated at D6 and produced compression on the spinal cord. The patient was treated with Radiotherapy (20 sessions) and there was improvement on both symptoms and neurological examination. Spinal cord compression by vertebral body angioma is a rare condition. The diagnosis is possible with MRI and radiotherapy is an efficacious treatment.

KEY-WORDS: Angioma, vertebral body, spinal cord.

de contraste, acometendo o corpo vertebral de T6. Na espondilose, entretanto, há acometimento da porção cervical da coluna. Não foram detectadas também imagens compatíveis, como osteófitos e redução dos espaços disciais. As semelhanças entre as duas doenças ficam por conta da presença de fraqueza muscular em membros inferiores com dificuldade de deambulação.

Com relação às metástases medulares, cabe mencionar que apresentam um quadro progressivo de compressão e idade média de 58 anos assim como no caso relatado. Contudo evoluem para óbito em pouco tempo se não tratadas. Após o surgimento do primeiro sintoma, a taxa de mortalidade das metástases intramedulares em 3-4 meses é 80%. Além desse fato, o que diferencia o quadro clínico deste caso do de metástases, é a história de um câncer primário ou indícios do mesmo; como perda ponderal, fadiga e alterações clínicas referentes ao sítio tumoral primário.

Cabe considerar a hipótese de Meningioma como possível etiologia de síndrome de compressão medular, principalmente quando esta evolui de forma lenta e gradual e acomete mulheres. Entretanto, essa hipótese pôde ser excluída através da observação do aspecto da lesão demonstrada na RM que acometia principalmente o corpo vertebral e apresentava importante caráter expansivo, o que não corresponde ao padrão de invasão do Meningioma.

Portanto, o diagnóstico de angioma surgiu pelo aspecto da RM, além dos dados anamnésticos de longa evolução da doença, que não comprometeu o estado geral do paciente e também dos exames complementares, como o exame do LCR, que afastaram outras causas de paraparesia espástica de evolução lenta, como o HTLV 1.

Os angiomas cavernosos representam 3 a 16% das lesões angiomatosas no território espinhal (Padovani et al., 1997) e, com maior frequência se originam no corpo vertebral com posterior extensão para o espaço epidural. Os angiomas podem resultar em várias complicações, como hematoma epidural, hemorragia subaracnóidea, lesões compressivas da medula e raízes, hematomielia e alterações isquêmicas causando radiculomielopatia crônica progressiva (síndrome de Foix-Alajouanine).

Os angiomas raramente causam sinais e sintomas de compressão medular (Asthana et al., 1990), porém, quando sintomáticos, a forma de apresentação clínica mais comum é a síndrome de compressão medular de instalação lenta, embora instalações agudas, devido à hemorragias da lesão, possam estar presentes (Templin et al., 2004). Outras apresentações incluem dor local e radiculopatia, que está associada ao crescimento progressivo da lesão.

A Ressonância Magnética é o exame de escolha para o diagnóstico dos angiomas de corpo vertebral. As imagens ponderadas em T1 mostram com mais frequência um sinal iso ou hipointenso, enquanto que as imagens

em T2 são hiperintensas. É freqüente a extensão da lesão até o foramen intervertebral, como foi observado neste paciente (Barrena et al., 2003).

Há várias opções terapêuticas para os angiomas: descompressão cirúrgica, embolização endovascular, radioterapia ou injeção de álcool absoluto no corpo vertebral. Entre as opções terapêuticas, a ressecção cirúrgica tem sido apontada como de eleição (Nosaki *et al.*, 2003), embora em alguns casos de angiomas de grandes dimensões a radioterapia seja utilizada devido à alta taxa de sangramento per-operatório (Heyd et al., 2001). A abordagem cirúrgica inclui a laminectomia ou a vertebrectomia associadas à excisão do tecido angiomatoso. Pastushin et al., 1998, relataram uma taxa de mortalidade de 6% nos pacientes submetidos à abordagem cirúrgica. Em todos os casos, houve sangramento incontrolável no ato cirúrgico.

Os Angiomas Vertebrais são lesões radiosensíveis, que respondem à administração de 30 a 40 Gy (Fox & Onofrio, 1993). Há relatos de remissão completa de déficits neurológicos (e.g. paraplegia) com o uso isolado da Radioterapia (Yang et al e Faria et al...). Entretanto, a radioterapia como opção terapêutica isolada é controversa (refs). As complicações incluem a radionecrose da medula espinhal e dos corpos vertebrais, acarretando fraturas. Há, também, a possibilidade de transformação maligna de de angiomas que foram submetidos à Radioterapia (Obana et al., 1996).

Diversos esquemas de dose tem sido utilizados, variando de 6,25 a 40,0 Gy, em frações de 1,6 a 2,5 Gy, sem, contudo, se estabelecer uma relação entre a dose aplicada e o grau de recuperação clínica do paciente (Schild et al., 1991, Murugan et al., 2002).

Neste paciente, devido à extensão da lesão e ao risco elevado de sangramento per-operatório, optou-se pela radioterapia. Ao término das 20 sessões, o paciente estava assintomático e havia apresentado grande melhora dos sintomas (parestésias), da marcha e das demais alterações do exame neurológico. Um mês após estava deambulando normalmente. Em pacientes com angiomas irresecáveis a Radioterapia isolada mostrou remissão dos sintomas que se manteve durante longos períodos (Schild et al., 1991, Mischczyk et al., 2001).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BAKER AS, OJEMANN RG, SWARTZ MN, RICHARDSON EP JÚNIOR. Spinal Epidural abscess. N Engl J Med 1975; 293: 463-480.
2. CASTRO D.G., LIMA R.P., MAIA MA.C., NOVAES PE.R.S., FOGAROLI R.C., FERRIGNO R., PELLIZZON A;CA, SALVAJOLI J.V.; Angioma Vertebral Sintomático: Tratamento com Radioterapia Exclusiva; Radiol Brás Vol 35 N° 3 São Paulo 2002.

3. JONATHAN RUDNICK DO MICHELLE STERN MD, Symptomatic thoracic vertebral angioma: A case report and literature review College of Physicians and Surgeons-Columbia University and New York-Presbyterian Hospital, New York, NY, USA; September 2004.

4. M. KALAYC, F. C_ AGçAVI1, S. GU", S. YENIDU"NYA2, AND B. AC_ KGO"Z1 (2004) Intramedullary spinal cord metastases: diagnosis and treatment – an illustrated review Acta Neurochir, Wien, 2004, 146: 1347–1354

5. MCLAIN,R.F. Cleveland Clinic Journal of Medicine, 2004,71 (7): 251-260.

6. SAKATA K, HAREYAMA M, OOUCHI A, *et al.* Radiotherapy of vertebral angiomas. Acta Oncol 1997;36:719–24. [[Medline](#)]

7. SOUWEIDANE MM, BENJAMIN V. Spinal cord meningiomas. Neurosurg ClinNorth Am 1994;5:283–91.



FIGURA 1: Imagem em T2, plano sagital.

FIGURA 2: Imagem em T1, no plano sagital, com gadolínio.



FIGURA 3: Imagem em T1, no plano coronal, com gadolínio.

NEURO BEHCET: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL COM ESCLEROSE MÚLTIPLA ¹

João Baptista Mascarenhas de Moraes Neto²,
Regina M. Papais Alvarenga ³

RESUMO

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistêmica, caracterizada por períodos de exacerbações e remissões, associada a uma tríade clínica clássica: estomatite aftosa, úlceras genitais e uveíte recorrente, com comprometimento do SNC em quase metade dos casos, mimetizando as manifestações clínicas, neuro radiológicas e laboratoriais da Esclerose Múltipla. Raras são as publicações de Neuro Behçet no Brasil. **Objetivo:** Relatar caso clínico de Doença de Behçet encaminhado ao Centro de Tratamento de EM do Hospital da Lagoa (RJ). **Caso clínico:** mulher, com 22 anos, natural de Campos (RJ) com aftas recorrentes a partir de 15 anos de idade, um episódio de uveíte e manifestações neurológicas centrais sensitivo motoras com períodos de remissão e exacerbações. A paciente foi submetida a exames laboratoriais, ressonância de crânio e coluna cervical, exame do LCR com pesquisa de bandas oligoclonais de IgG e biópsia de lesão ulcerosa em lábio inferior. Aplicados os critérios do International Study Group for Behçet Disease o diagnóstico de D.Behçet foi estabelecido. A

INTRODUÇÃO

A Doença de Behçet (DB) é uma doença inflamatória multisistêmica, caracterizada por vasculite que pode afetar artérias e veias de qualquer órgão e que está associada à presença do alelo HLA-B51, embora fatores ambientais como infecções tenham sido implicados na patogênese da doença (Sakane, 1997).

O envolvimento crônico e progressivo do Sistema Nervoso Central (SNC) ocorre em 10 a 20% dos pacientes com DB, principalmente nos homens cuja doença teve início precoce. São comuns a meningoencefalite ou meningite, síndromes de tronco cerebral, déficits motores e manifestações psiquiátricas, que se instalam cerca de 5 anos após o diagnóstico da doença. Os sintomas neurológicos também apresentam exacerbações e remissões, e geralmente resultam em seqüelas. O acometimento do SNC na DB pode simular os surtos e remissões da Esclerose Múltipla (EM), e está associado a um pior prognóstico para a doença. Cerca de 30% dos pacientes com acometimento neurológico evoluem para síndromes demenciais (Mirsattari *et al*, 2004; Sakane *et al*, 1999).

Pallis e Fudge classificaram o envolvimento neurológico da DB em três formas: 1- distúrbios do tronco cerebral, 2- meningiomielite, 3 – meningoencefalite. Em alguns estudos anatomopatológicos, identificou-se evidência de lesão neurológica em pacientes com DB em até 20% dos casos (Limotai & Phanthumchinda, 2004).

1. Trabalho apresentado como monografia do Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO, realizado no Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa (RJ).
2. Aluno do Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO, Neurologista do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa (RJ).
3. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO e Chefe do Centro de Referência para o tratamento de Esclerose Múltipla, Hospital da Lagoa (RJ).

O infarto cerebral, associado a altos títulos de anticorpos anti-fosfolipídio, é uma das apresentações neurológicas mais comuns da DB. Quando presentes, os anticorpos anti-fosfolipídios conferem maior risco de fenômenos trombóticos na circulação cerebral e um pior prognóstico aos pacientes. Trombose venosa cerebral é um evento menos freqüente, e pode se manifestar clinicamente como episódios repetidos de Ataque Isquêmico Transitório (AIT). Os fenômenos trombóticos na circulação cerebral derivam de lesões em pequenos vasos, como vasculites ou venulites (Fabiani *et al*, 2000).

A forma de apresentação das manifestações neurológicas usualmente inclui cefaléia, febre e meningite asséptica. O envolvimento parenquimatoso do SNC é o mais comum.

A DB também pode se manifestar no SNC por déficit cognitivo, e medidas da amplitude e latência do potencial evocado P300, um tipo de ERP (Endogenous Event-Related Potential), nos pacientes com manifestações neurológicas da DB mostram aumento da latência em relação aos indivíduos normais (Gökçay *et al.*, 2004). Alterações semelhantes do P300 tem sido descritas em pacientes com Doença de Alzheimer, Doença de Parkinson, Doença de Huntington e em vários tipos de Demência.

A Ressonância Magnética (RM) é o exame de imagem de escolha para o diagnóstico, e mostra múltiplas lesões focais hiperintensas em T2 no tronco cerebral, núcleos da base e centro semi-oval. Em alguns pacientes, a RM evidencia lesões hiperintensas em T2, de localização periventricular, semelhantes àquelas encontradas na EM (Sakane *et al.*, 1999).

O exame do líquido cefalorraqueano (LCR) evidencia hiperproteínoorraquia, altos níveis de IgG e pleocitose com polimorfonucleares e linfócitos. Bandas oligoclonais e anticorpos anti proteína básica de mielina também são detectados no LCR. As alterações no LCR, como hiperproteínoorraquia mantida, estão associadas a um pior prognóstico. Outros achados liquóricos da DB incluem perda de integridade da Barreira Hematoencefálica (BHE), síntese intratecal de imunoglobulinas e bandas oligoclonais (Marshall, 2004).

O tratamento da DB é empírico, uma vez que a causa exata da doença é desconhecida. Os objetivos primários são alívio dos sintomas, supressão do processo inflamatório e prevenção da lesão dos órgãos-alvo. Para estes fins, utilizam-se drogas anti-inflamatórias, incluindo-se os corticosteróides, e agentes imunossupressores (Sakane *et al*, 1999). As lesões cutâneas e mucosas são tratadas com corticosteróides tópicos, como a betametasona. A colchicina e a talidomida também tem sido utilizadas, particularmente nos casos em que há foliculite associada (Haghighi, 2004).

O objetivo deste trabalho é o de relatar caso clínico de paciente do Estado do Rio de Janeiro, encaminhada ao Centro

paciente encontra-se atualmente assintomática, após tratamento com metilprednisolona e imunoglobulina em pulsoterapia e azatioprina na dose de 150 mg/dia.

Conclusão: Apresentamos um caso comprovado de neuro-Behçet com boa resposta terapêutica. O prognóstico desta doença ainda é considerado reservado. Dois fatores de mau prognóstico foram identificados nesta paciente: lesões parenquimatosas e alteração do LCR. Apesar disto, com sete anos de doença, o exame neurológico é normal.

Palavras-chave: esclerose múltipla, forma progressiva primária, cognição.

SUMMARY

The disease of Behçet (BD) is a multisystem inflammatory disease, characterized by a vasculitis. It is associated to the presence of the alelo HLA-B51, although environmental factors as infections have been implied in the pathogenesis of the disease. It is a multisystem vasculitis characterized by periods of exacerbations and remissions, associated to a classic clinical triad: aphthous stomatitis, genital ulcers and recurrent uveitis. **Objective:** To report one female patient with diagnosis of proven neuro-Behçet. To discuss clinical presentation, therapeutic evaluation and differential diagnosis.

Patient and Method: The patient is a female 22 years old, from Campos (RJ) with a complaint of recurrent painful oral ulcers, a proven episode of uveitis and multiple neurological complaints with remission periods and exacerbations. The patient was submitted to the neurological evaluation in different periods, clinical tests, cranium and cervical spine MRI, cerebrospinal fluid analysis and biopsy of ulcerous lesions in inferior lip. The diagnosis of BD was confirmed.

Results: The patient is asymptomatic now and its current neurological examination disclosed an bilaterally increased aquilean and knee jerks. Its cerebrospinal fluid current analysis is normal and the cranium MRI still meets altered. The patient was treated with metilprednisolona and imunoglobulin in a regime of "pulsus" and azatioprina was used in the dose of 150 mg/day.

Conclusion: We report a confirmed case of neuro-Behçet with good answer to the "pulsus" with associated metil-prednisolona and imunoglobulin with maintenance use of azatioprina. The patients' prognosis with BD are still considered reserved. The final goal is to elucidate the pathogenesis of the disease and develop treatments aimed at the underlying pathologic process.

KEY - WORDS : neuro-Behçet , cerebrospinal fluid , MRI

de diagnóstico e tratamento para Esclerose Múltipla do Município do Estado do Rio do Hospital da Lagoa.

RELATO DO CASO CLÍNICO

Anamnese (11/03/2004) Mulher de 22 anos, Caucasiana, estudante universitária, solteira e sem filho, natural de Campos (RJ) onde reside com a família.

HDA: Início do quadro em março de 1998 com úlceras genitais extensas, múltiplas e dolorosas situadas na língua, lábios e orofaringe associado a quadro depressivo. foi tratada na ocasião com prednisona na dose de 20 mg/dia sem resultados efetivos (6 meses). Segundo a doente, não houve um período maior que 30 dias sem que a mesma ficasse se ulcerações. Em junho de 1999 referiu episódio de dor ocular bilateral associado a turvação visual e hiperemia de esclerótica, diagnosticado como um episódio de uveíte, associado a presença de novas ulcerações orais. Na ocasião foi tratada com prednisona na dose de 5 mg por 30 dias com resolução do quadro oftalmológico. Em abril de 2001 apresentou episódio isolado de hipoestesia fácio-braquio-crural a esquerda com resolução espontânea em 3 semanas. Desde então passou a referir em períodos médios de 6 meses disestesias associada a dificuldade para diferenciar temperatura em membros inferiores, episódios estes que duravam cerca de 30 dias. Nesta época foi tratada com medicação sintomática. Em agosto de 2003 apresentou novo quadro neurológico, desta vez de maior gravidade tendo sido internada para investigação diagnóstica e tratamento. Início do "surto" com dormência em MID que em 15 dias evoluiu para fraqueza (paresia) de MID com evolução ascendente em 2 semanas até hemiparesia fácio-bráquio-crural a direita, associada a cefaléia de forte intensidade. Nesta ocasião foram feitos exames laboratoriais com o objetivo de se afastar doenças do colágeno com resultados inespecíficos e MRI de crânio (29/10/2003) que evidenciou lesões nodulares com hipersinal em T2 e FLAIR e hiposinal em T1 em substância periventricular, coroa radiada e centro semi-oval. Duas destas lesões apresentavam impregnação pelo meio de contraste (figura 1). Novamente a doente foi tratada de forma inespecífica com altas doses de vitamina B12 e prednisona com reversão total do quadro em 2 meses. Em janeiro de 2004 foi submetida a uma MRI de coluna cervical que já fora solicitada há 3 meses, exame este que revelou uma área de hipersinal de C2 a C7 em T2 e FLAIR (Figura 1). Desde então a doente vem apresentando episódios de hipoestesia em membros inferiores associados a presença de ulcerações orais de repetição (aftas). Antecedentes: Patológicos: nega HAS, DM, cardiopatias e cirurgias prévias. Depressão leve tratada com amneptina há 6 anos ; pessoais: nega tabagismo, etilismo e uso de drogas. Não faz uso de anticoncepcional. Familiares: sem relato de quadro semelhante na família.

Exame clínico: ectoscopia revela lesões aftosas em lábio inferior e boca (Figura 2) não foi observado qualquer tipo de lesão de pele com exceção de acne em face e tronco (foliculite); não foi observado dermatografismo. RCR em 2T com BNF. MV bem audível e sem ruídos. Abdômen flácido e indolor, discreto aumento de peristaltismo.

Exame neurológico: orientada e cooperativa, sem alteração de nervos cranianos, incluindo fundoscopia normal e motilidade ocular preservada. Motricidade: força muscular e tônus muscular preservados, reflexos profundos universalmente aumentados e reflexo cutâneo plantar indiferente; coordenação estática e dinâmica preservada. Sensibilidade: sensibilidade tátil e dolorosa, hipoestesia superficial em MID, preservada nos demais segmentos; sensibilidade profunda, sem alterações. Sinais meningo radiculares ausentes. **Investigação complementar:** Análise do líquido cefalo raquidiano (LCR) completa indicando processo inflamatório com imunoliberação intratecal (25/03/04): moderada pleocitose com predomínio linfocitário e discreto aumento de proteínas. presença de bandas oligoclonais e índice de IgG de 1,03 (normal até 0.7). Exames laboratoriais visando avaliação de colagenose realizados em 20/05/04 com exceção do VHS de 80 mm, todos os outros foram normais (FAN, anti DNA, P ANCA, C ANCA, anti-sm, anti-rnp entre outros) inclusive dosagem de anticorpos IgM e IgG para anticorpo antifosfolípido; Biópsia de lesão aftosa de língua feita em 29/07/04: ulceração, com infiltração neutrofílica na superfície e linfoplasmocitária densa na base, sinais de vasculite. Alguns eosinófilos são vistos na periferia (Figura 4).

Tratamento: – pulsoterapia com metilprednisolona na dose de 1 grama por 5, 4 e 3 dias consecutivos com intervalo de 5 dias entre os períodos de pulso, iniciada no dia 10/9/2004 associada a imunoglobulina

QUADRO 1: Critérios diagnósticos para doença de Behçet :

CRITÉRIO MAIOR	
1	ULCERAÇÕES ORAIS E GENITAIS RECORRENTES
2	LESÕES OFTALMOLÓGICAS
3	LESÕES DE PELE (ERITEMA NODOSO LIKE OU FOLICULITE)
4	TESTE HISTOPATOLÓGICO POSITIVO (LESÕES NÃO INFECTADAS)
CRITÉRIO MENOR	
1	ARTRITE OU ARTRALGIA
2	TVP
3	TROMBOFLEBITE SUBCUTÂNEA
4	EPIDIDIMITE
5	HISTÓRIA FAMILIAR
6	LESÕES GASTROINTESTINAIS
7	LESÕES DE SNC
8	LESÕES VASCULARES



FIGURA 1: Visão completa das úlceras em lábios e orofaringe.

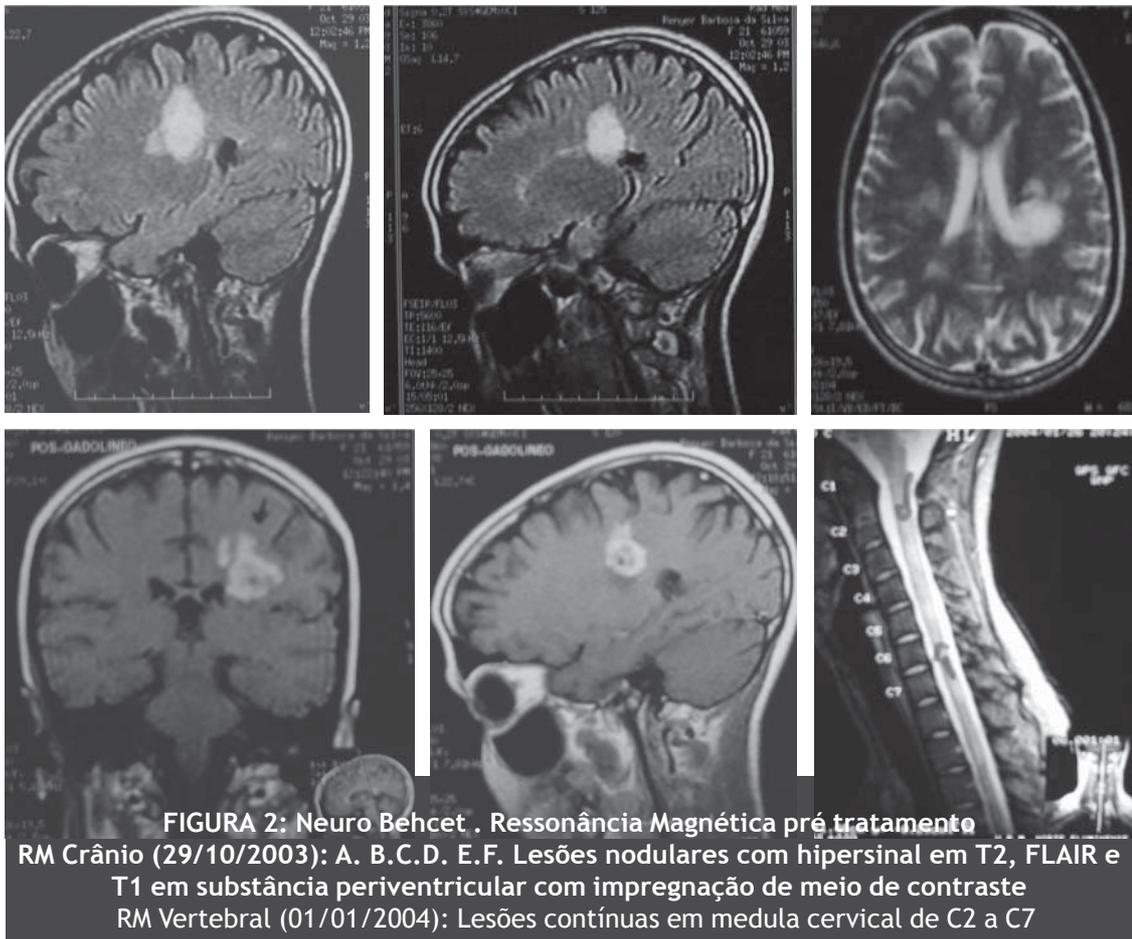


FIGURA 2: Neuro Behcet . Ressonância Magnética pré tratamento
 RM Crânio (29/10/2003): A. B.C.D. E.F. Lesões nodulares com hipersinal em T2, FLAIR e T1 em substância periventricular com impregnação de meio de contraste
 RM Vertebral (01/01/2004): Lesões contínuas em medula cervical de C2 a C7

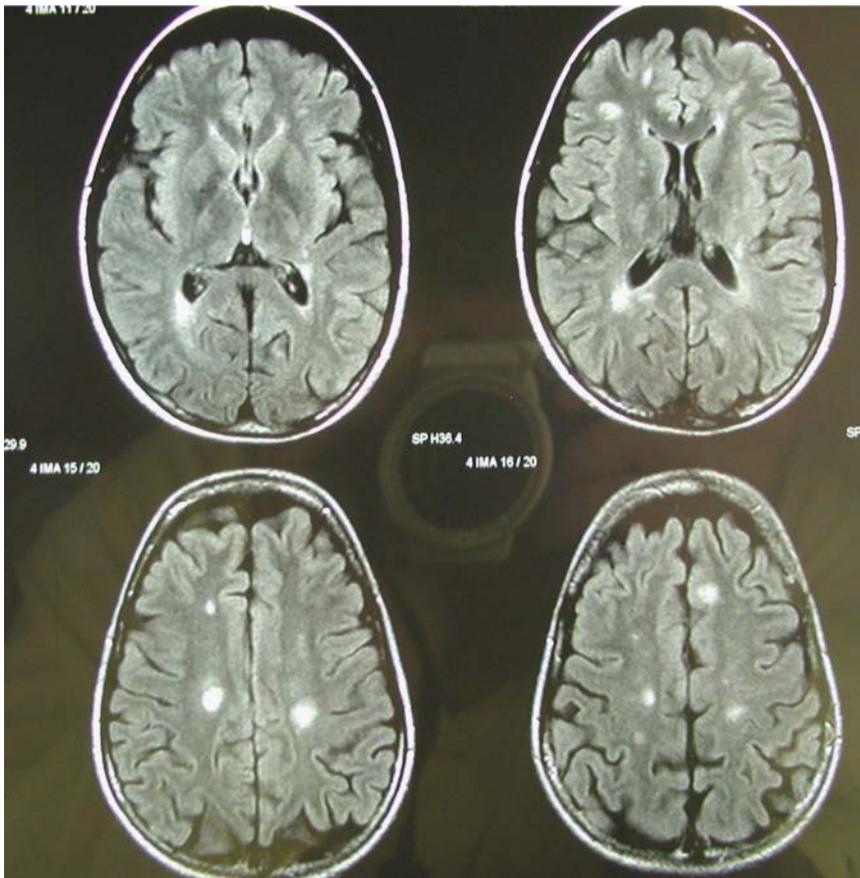
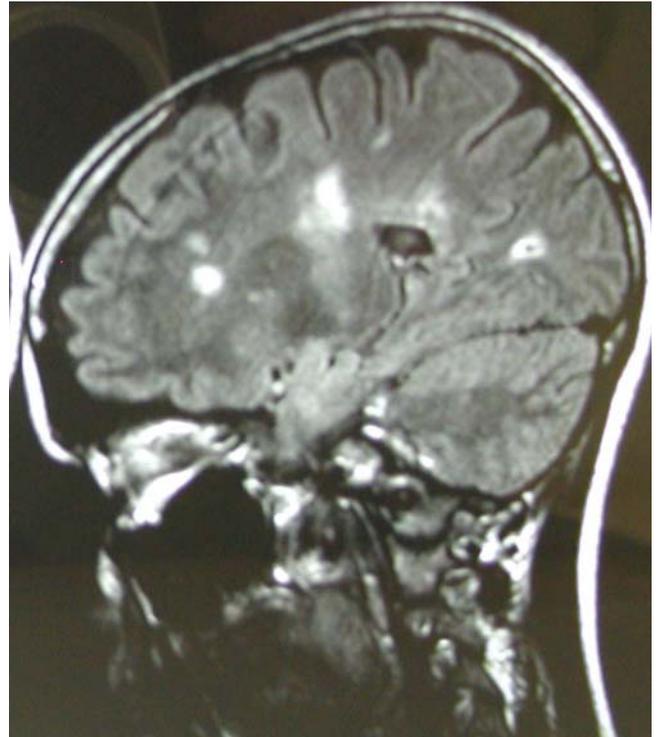
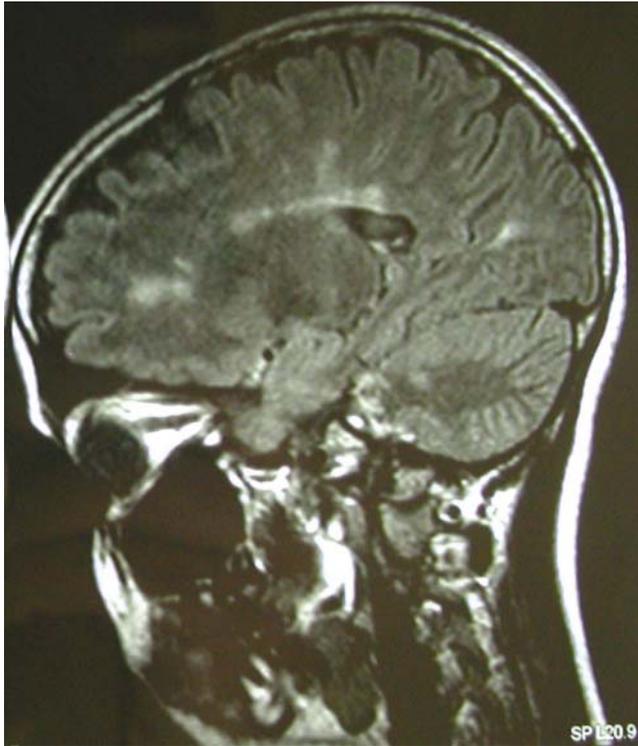


FIGURA 3: Neuro Behcet.
 Ressonância Magnética pós
 tratamento RM Crânio (25/09/
 2004): Lesões com focos
 hiperintensos nas imagens em T2
 e FLAIR não captantes de con-
 traste situadas bilateralmente no
 centro semi oval, coroa radiada,
 substância branca adjacente a
 ventrículos laterais, corpo caloso
 e interface septo-calosa tronco
 cerebral, pedúnculos cerebelares
 e cerebello à esquerda.

na dose de 20 gramas por 5 dias consecutivos coincidindo com os primeiros 5 dias de metilprednisolona. Manutenção com azatioprina na dose de 150mg por dia. **Última avaliação:** (27/10/2004): Paciente assintomática. Exame clínico : normal Exame neurológico revela apenas aumento de área reflexógena. Ectoscopia: normal. MRI de crânio e coluna cervical feitas após pulso (25/09/2004): Focos com sinal hiperintenso nas imagens em T2 e FLAIR, não captantes de contraste situados bilateralmente no centro semi oval, coroa radiada, substância branca adjacente a ventrículos laterais, corpo caloso e interface septo-calosa, tronco cerebral, pedúnculos cerebelares médios e cerebelo à esquerda. (Figura 4). Análise espectral de foco revela pico de lipídio (inflamatório). A MRI de coluna cervical feita na mesma data foi normal. **Diagnóstico final:** Neuro Behcet, tendo sido o diagnóstico da doença estabelecido pela aplicação dos critérios propostos pelo International Study Group for Behçet Disease. (QUADRO 1).

DISCUSSÃO

Casos de Doença de Behcet vem sendo descritos em vários países, no entanto, há uma maior prevalência no Japão, Coréia, no Oriente Médio e nos países mediterrâneos. A prevalência da DB varia de 2:100.000 habitantes na Alemanha até 80 a 300:100.000 habitantes na Turquia. A migração também influi na prevalência da DB demonstrando a participação de algum fator ambiental na patogênese da DB (Haghighi, 2004). Não há dados sobre a prevalência de DB no Brasil, e poucas são as publicações referentes a esta doença, especialmente quando associado comprometimento neurológico (Chahade et al, 1994). Barra e colaboradores (1991) ao descreverem as manifestações oculares de 49 pacientes com Doença de Behcet em tratamento no centro de uveíte da Universidade de São Paulo referiram em apenas três casos, concomitante acometimento neurológico.

A progressão da doença, assim como a frequência das diferentes manifestações clínicas e a associação genética com HLA-B51 também apresenta variação geográfica. A DB acomete jovens entre 20 e 35 anos, porém crianças e pacientes idosos também podem ser acometidos. A razão entre homens e mulheres afetados pela doença também varia entre diferentes países, sendo de 11:1 no Líbano e 5:1 nos Estados Unidos (Hamuryundan *et al.*, 1994).

Não há sinais ou sintomas patognomônicos da DB, assim como não há alterações laboratoriais específicas da doença. Em 1982, um comitê japonês elaborou critérios diagnósticos para a DB e descreveu critérios maiores e critérios menores. O diagnóstico de certeza depende da presença dos quatro critérios maiores em algum momento da evolução

QUADRO 1: Critérios diagnósticos para doença de Behçet :

CRITÉRIO MAIOR	
1	ULCERAÇÕES ORAIS E GENITAIS RECORRENTES
2	LESÕES OFTALMOLÓGICAS
3	LESÕES DE PELE (ERITEMA NODOSO LIKE OU FOLICULITE)
4	TESTE HISTOPATOLÓGICO POSITIVO (LESÕES NÃO INFECTADAS)
CRITÉRIO MENOR	
1	ARTRITE OU ARTRALGIA
2	TVP
3	TROMBOFLEBITE SUBCUTÂNEA
4	EPIDIDIMITE
5	HISTÓRIA FAMILIAR
6	LESÕES GASTROINTESTINAIS
7	LESÕES DE SNC
8	LESÕES VASCULARES

da doença. Quando apenas três critérios maiores são encontrados, define-se como incompleta a DB, o mesmo ocorrendo quando apenas 2 critérios maiores e três menores estavam presentes (Larrarte *et al.*, 1998).

Mais recentemente, em 1990, um grupo internacional de estudos da DB reavaliou os critérios anteriores, e estabeleceu nova abordagem para o diagnóstico da DB. Para o diagnóstico de certeza, é necessário a presença de ulcerações orais recorrentes associadas à duas das seguintes alterações: úlceras genitais recorrentes, lesões oculares, lesões cutâneas e testes cutâneos positivos (Sakane *et al.*, 1999).

A investigação laboratorial inclui pesquisa sorológica de marcadores imunológicos que podem estar presentes em altas concentrações no soro como o VHS, proteína C-reativa, C9 e/ou C3 e Imunoglobulinas IgG, IgM.e IgD. Eventualmente, observa-se, também, a formação de rosetas de plaquetas ao redor dos neutrófilos, achado específico, mas pouco sensível, da DB (Marshall, 2004).

O diagnóstico de DB nesta paciente, natural de Campos, sem antecedentes familiares, que iniciou a doença aos 15 anos de idade com úlceras orais de repetição associadas a uveíte e manifestações neurológicas “disseminadas no tempo e no espaço” , foi baseado nos critérios clínicos estabelecidos pela International Study Group for Behçet Disease e apresentados no Quadro 1. Por ocasião de sua primeira avaliação no Hospital da Lagoa (11/03/2004) o diagnóstico sindrômico foi síndrome sensitiva superficial em membro inferior direito, porém dados anamnésticos, referentes aos surtos anteriores apontavam para síndrome piramidal e síndrome de irritação meníngea, com topografia na medula cervical e encéfalo.

A Doença de Behçet é uma vasculite imuno mediada de etiologia desconhecida e o diagnóstico diferencial inclui as demais vasculites do

SNC (alérgicas, secundárias a doença do colágeno, infecciosas), doenças desmielinizantes (principalmente EM e suas variantes), infecção por vírus JC (PML), infecção pelo HIV, algumas neoplasias com os linfomas do SNC, gliomas low grade e stroke isquêmico. Incluiu também infecção por herpes simplex vírus, síndrome de Sweet, síndromes relacionadas ao HLA-B27, como a espondilite anquilosante, doença de Crohn e retrocolite ulcerativa, quando surgem manifestações intestinais, e esclerose múltipla (EM), nos pacientes com manifestações neurológicas.

A EM foi o principal diagnóstico diferencial em nossa paciente. O curso clínico evoluindo em surtos e remissões, as múltiplas lesões em T2 e Flair na substância branca periventricular, nas estruturas infratentoriais e na medula espinhal, algumas delas captantes de gadolínio e o aumento do Índice de IgG a positividade das bandas oligoclonais no CSF são as evidências clínicas, de neuroimagem e laboratoriais da mais freqüente enfermidade inflamatória desmielinizante idiopática do SNC (McDonald et al. 2001).

No entanto, para se concluir pelo diagnóstico de EM é necessário afastar-se todas as demais enfermidades que podem acometer a substância branca central, entre elas a Doença de Behçet. A presença de comprometimento neurológico na DB pode ser evidenciada em 49% dos pacientes e as lesões parenquimatosas são as apresentações mais comuns. Chamamos a atenção para o fato de que a presença de úlceras orais e outros dois critérios maiores são necessários para o correto diagnóstico de DB (Quadro 1). A falta de úlceras orais pode excluir o diagnóstico em 3% dos pacientes com quadro clínico compatível. O correto diagnóstico da doença não pode ser estabelecido completamente nas primeiras consultas em 75% dos casos. Quando todos os quatro critérios maiores são encontrados podemos afirmar que o paciente apresenta DB completa, caso apenas 2 a 3 critérios sejam encontrados podemos afirmar que o paciente apresenta DB incompleta (International Study Group for Behçet Disease). Nossa doente é classificada no grupo de DB incompleto (3 critérios maiores comprovados e um critério menor correspondente ao envolvimento do SNC); porém se valorizarmos os sinais de foliculite, teremos um critério maior a mais (lesões de pele) podendo então classificá-la como DB completa.

O comprometimento neurológico na DB está relacionado a um prognóstico pior (Akman-Demir G et al. 1999). Outros fatores de mau prognóstico são o LCR anormal, a ocorrência de mais de dois surtos ou de grave seqüela num período de três anos, a recorrência da doença após a retirada do corticóide e curso progressivo. A presença de anticorpos antifosfolípido positivos em BD que pode ser comprovada laboratorialmente em até 50% dos casos e ser associada a eventos oclusivos vasculares, também está associada a prognóstico reservado (O'Duffy, 1990). Além das lesões parenquimatosas, nossa paciente apresenta outro fator de mau prognóstico, a síntese intratecal de IgG 8.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AKMAN-DEMIR G , SERGAROGLU P , TASCI B , AND THE NEURO-BEHÇET STUDY GROUP. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet 's disease : evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2182.
2. BEHCET'S SYNDROME/AIDS/CEREBRAL TOXOPLASMOSIS: AN UNUSUAL ASSOCIATION. *Sao Paulo Med J.* 1994 Jul-Sep;112(3):587-90.
3. BARRA C, BELFORT JUNIOR R, ABREU MT, KIM MK, MARTINS MC, PETRILLI AM. Behcet's disease in Brazil—a review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Sao Paulo Med J.* 1994 Jul-Sep;112(3):587-90.
4. CHAHADE WH, SOARES VDE F, GUIMARAEST, BERBERT SO, SZWARCIS, LEVI GC. FABIANI, G., ALMEIDA,S.M., GERMINIANI, F.M.B. *et al.*, Neuro-Behçet: Report of three distinct cases. *Arq. Neuropsiquiatr* 2001; 59(2-A): 250-254.
5. HAGHIGHI,A.B. Behçet 's Disease. *Shiraz E-Medical Journal* 2004; 5(2).
6. HAMURYUDAN, V., YURDACUL,S., MORAL,F. *et al.*, Pulmonary arterial aneurism in Behçet 's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:48-51.
7. Hinchey JA , Sila CA. Cerebrovascular complications of rheumatic disease. *Rheum Dis Clin N Am* 1997 ;23: 293-317.
8. INTERNATIONAL STUDY GROUP FOR BEHÇET 'S DISEASE. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet disease : towards internationally agreed criteria. *BR J Rheumatol* 1992 ; 31 : 299-308.
9. LARRARTE,J.P.M., MORALES,R.C., ALMEIDA,M.S. *et al.*, Síndrome de Behçet. Apresentação de um caso. *Ver Cubana Méd* 1998; 37(4): 249-252.
10. LIMOTAI, C. & PHANTHUCHMCHINDA,K. Cerebral Venous thrombosis in Behçet 's Disease: A case report. *J. Med Assoc Thai* 2004; 87(7): 845-849.
11. MARSHALL,S.E. Behçet 's Disease. *Best Practice & Res Clin Reumatol* 2004, 18 (3); 291-311.
12. MIRSATTARI,S.M., MCGINN,G.J. & HALLIDAY,W.C. Neuro-Behçet disease with predominant involvement of the brainstem. *Neurology* 2004; 63: 382-384.
13. O 'DUFFY JD . VASCULITIS IN BEHÇET DISEASE . *Rheum Dis Clin N Am* 1990; 16 : 423-431.
14. SAKANE, T. New perspective on Behçet 's Disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14:89-96.
15. SAKANE,T., TAKENO,M., SUZUKI,N. & INABA,G. Behçet 's Disease. *N Engl J Med* 1999, 341 (17) : 1284-1291.

FORMA BENIGNA DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

APRESENTAÇÃO DE CASO CLÍNICO COM DOCUMENTAÇÃO NEURO RADIOLÓGICA¹

Marcos Papais Alvarenga², Heloise Helena de Siqueira³, Marco Aurélio Negreiros⁴, Regina Maria Papais Alvarenga⁵

RESUMO

Objetivo: Descrever caso de forma benigna de EM de longa evolução e mínima incapacidade e identificar nesta paciente os indicadores de bom prognóstico referidos pela literatura. **Caso clínico:** Mulher branca, 57 anos, natural de Cuiabá (Matogrosso/Brasil), moradora no Rio de Janeiro foi atendida em 2001 no Hospital da Lagoa referindo quatro surtos com remissão em 31 anos de doença: o primeiro (1970) no puerpério com neuralgia do trigêmeo e alterações sensitivas no membro inferior; o segundo (1972) com neurite óptica unilateral; o terceiro, em 1999, vertigens e o quarto em 2001 com fraqueza e parestesias nos membros inferiores. Nesta data, foram realizados os exames complementares dirigidos ao diagnóstico de EM, e encontrados os seguintes resultados: LCR com síntese intratecal de IgG, RM crânio, múltiplas áreas hiperintensas em T2 e Flair, não captantes, periventriculares, subcorticais e em tronco cerebral. RM cervical com área de sinal isoíntenso em T1 e hiperíntenso em T2 de C2 a C7, Potenciais evocados, normais. Após surto de

INTRODUÇÃO

A Esclerose Múltipla (EM) é uma enfermidade inflamatória imuno mediada do SNC de causa desconhecida, curso clínico variado e de evolução a longo prazo imprevisível. Fatores ambientais e genéticos participam da gênese da enfermidade e determinam diferentes índices de prevalência na dependência de áreas geográficas e etnias¹. O diagnóstico da doença é estabelecido por critérios clínicos sendo o mais recente o de McDonald et al (2001)². A clássica disseminação “no tempo e no espaço” da EM é ainda indicada, nestes novos critérios, como fundamento do diagnóstico clínico, sendo necessário a constatação de dois surtos e duas evidências objetivas de comprometimento neurológico para que o diagnóstico seja firmado. Crescente valor é atribuído a Ressonância magnética (RM) agora já aceita como apoio ao diagnóstico precoce de EM, desde que as alterações de imagem preencham os critérios de Barkhof e Tintoré². Alterações na RM de crânio como extensas áreas de hipersinal em T2 localizadas na substância branca periventricular, áreas de hipointensidade em T1 sugestivas de lesão axonal (“black holls”) e sinais de atrofia cerebral são também utilizados como indicadores de gravidade de doença³. No entanto persistem muitos questionamentos considerando-se o “paradoxo clínico radiológico”⁴ observado nesta enfermidade, O prognóstico da EM a longo prazo não se correlaciona diretamente com as alterações na neuroimagem. Por isto, as definições de EM benigna ou maligna são dadas exclusivamente baseadas em critérios

1. Menção honrosa no Prêmio Hécio Alvarenga (2004); trabalho realizado no curso de Especialização de neurologia da UNIRIO.
2. Aluno do Curso de especialização em Neurologia. (EMC/UNIRIO)
3. Aluna do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
4. Neuropsicólogo associado do Centro de Referência para o tratamento de Esclerose Múltipla, Hospital da Lagoa (RJ).
5. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO e Chefe do Centro de Referência para o tratamento de Esclerose Múltipla, Hospital da Lagoa (RJ).

clínicos. Brian Weinshenker⁵ da Clínica Mayo (USA) define EM benigna considerando o tempo de duração da doença (mínimo de 10 anos) e a avaliação neurológica (índice de Incapacidade igual ou menor do que 3).

O objetivo deste trabalho é o de relatar o caso clínico de forma benigna de EM, com longa evolução e mínima incapacidade e identificar na paciente os indicadores de bom prognóstico referidos pela literatura.

PACIENTE E MÉTODO:

Mulher branca, natural de Cuiabá (Matogrosso/Brasil), moradora no Rio de Janeiro pertencente ao grupo de estudo de formas benignas da EM do Hospital da Lagoa foi atendida pela primeira vez em 2001, aos 59 anos, referindo início da doença há 31 anos. Na ocasião foram realizados: LCR, RM de crânio e medula, potenciais evocados e screening para doenças infecciosas e reumáticas. No ano de 2002, apresentou surto agudo um mês após quadro infeccioso, documentado por RM crânio. Após a remissão foi avaliada pela escala de Kurtzke (1983)⁶ quanto a disfunção neurológica e incapacidade (FS/EDSS)⁷ e submetida a testagem neuro psicológica. Os critérios da forma benigna da EM foram aplicados.

RELATO DO CASO:

O primeiro surto da paciente ocorreu em 1970, aos 27 anos, no puerpério remoto, caracterizado por neuralgia unilateral do trigêmeo e alterações sensitivas no membro inferior esquerdo. Remissão completa foi observada após 3 meses com uso de prednisona. O intervalo entre o primeiro e segundo surto foi de dois anos. Em 1972 ocorreu neurite óptica retro bulbar caracterizada por leve déficit visual unilateral e fundo de olho normal. Novamente ocorreu remissão completa após 1 semana de uso de corticóide. A enfermidade ficou silenciosa clinicamente por 27 anos. Em 1999, aos 54 anos, apresentou quadro súbito de vertigens com duração maior do que 24 horas e remissão completa sem tratamento. Ao ser atendida pela primeira vez no Hospital da Lagoa (2001) queixava-se de leve fraqueza em membros inferiores e parestesias na planta dos pés aos esforços físicos. O exame neurológico demonstrou paresia (grau 3) em membros inferiores, Sinal de Babinski bilateral, leve ataxia distal nos membros superiores e assinergia de tronco. A maioria dos sintomas regrediram sem tratamento. Na revisão realizada após um mês apresentava apenas sinal de Babinski e hiper reflexia patelar bilateralmente. RM crânio realizada em 24/09/2001 indicou múltiplas áreas de sinal hiperintenso em T2, e Flair, não captantes na substância branca periventricular, subcortical, tronco cerebral (Figura 1). Vias centrais óptica e auditiva (PEV e PETC) sem alterações. O exame do LCR demonstrou bandas oligoclonais de IgG. Screening para doenças infecciosas, reumáticas e autoimunes negativo.

tronco cerebral, comprovado clinicamente e por RM (05/2002), apresentou remissão espontânea e em 08/2002, estava assintomática, com EDSS =1. Discussão: este caso exemplifica o paradoxo clínico radiológico observado na EM. Trata-se de EM-RR benigna de acordo com os critérios de Weinshenker (EDSS £ 3 e tempo de doença ³10 anos) e de Lublin (EDSS £ 3, tempo de doença ³ 15 anos, com todos os sistemas funcionais. A paciente com 32 anos de doença, e EDSS 2, apresentava inúmeras lesões crônicas e ativas na RM de crânio e de medula com exame neuro psicológico levemente alterado em dois testes demonstrando lentidão cognitiva nas funções executivas e comprometimento leve de memória de evocação verbal e não verbal, sendo os dez testes restantes normais.

Palavras-chave: esclerose múltipla, forma benigna, ressonância magnética, testagem neuro psicológica.

ABSTRACT

The authors describe a patient with benign MS (long evolution and low disability) with indicators of good outcome as referred by the literature. A MS Brazilian white woman, born in Midwest region of Brazil, with 31 years of disease and five reversible bouts was seen for the first time at Hospital da Lagoa (RJ) in 2001. She was submitted to MRI, CSF, VEP and BAEP that confirmed the disease. In 04/2002 she presented a new attack post-infectious flu-like disease. Cranial MRI was repeated at acute phase at the bout. At last follow up (8/2002) the EDSS score was 1 and almost all the neuro psychological tests. The patient may be classified as having benign RRMS according to Weinshenker (³ than 10 years of disease, EDSS \leq 3) and to Petini et al. (MS-RR form, ³ than 15 years of disease, EDSS \leq 3 and normal neuropsychological examination). Infectious disease was a risk factor prior an acute attack after long time of illness and there was spontaneous remission. This case exemplify the MS "clinical-radiological" paradox. The EDSS was mild (2) after 32 years of disease in spite the large and extensive MRI cranial and spinal lesions. Only 2/12 of the neuropsychological tests held at the last follow up were abnormal.

Keywords: multiple sclerosis, benign course, cognitive test.

Em 22/04/2002 procurou atendimento por ter iniciado há 1 semana dificuldade em reter a urina, com dois episódios de incontinência urinária, hipoestesia na face esquerda, engasgos com disfagia e desequilíbrio ao andar, queixas estas que já haviam melhorado espontaneamente. Ao exame: orientada, com linguagem fluente. Nervos cranianos sem alteração exceto hipoestesia em território V1 à esquerda. Força levemente diminuída em membros inferiores, demonstrável na manobra de Barre, reflexos patelares e aquileus vivos e sinal de Babinski bilateral. Coordenação apendicular normal e assinergia de tronco. Estática normal e marcha levemente atáxica. Sensibilidade normal. A RM de crânio de 29/04/2002 indicou além das alterações já identificadas no exame anterior (Figura 1), surgimento de área de hipersinal T2, DP e Flair e hiposinal em T1 com captação irregular de contraste localizada na ponte e pedúnculo cerebelar esquerdo, com áreas de difusão indicando atividade (Figura 2). A RM de medula cervical mostrou área de hipersinal em T2 de C2 a C6-7 sem ocasionar expansão; não houve captação de contraste (Figura 3). Em Junho de 2002 estava, sem tratamento, assintomática, mantendo Sinal de Babinski bilateral. Dos doze testes cognitivos a que foi submetida em 14/08/2002, apresentou alteração em dois: lentidão cognitiva em teste de funções executivas e comprometimento leve de memória de evocação verbal e não verbal, sendo os restantes normais. Último follow up - EDSS = 2 e FS-Piramidal = 2.

DISCUSSÃO:

Apresentamos neste trabalho dados clínicos e de investigação de caso ilustrativo da Forma benigna da Esclerose Múltipla, de acordo com a definição de Weinshenker ⁵. No ultimo follow up após 32 anos de doença, apenas apresentava leve alterações neurológicas motoras residuais com estadiamento da incapacidade pelo EDSS em 2. A disseminação temporal e espacial da enfermidade ficou demonstrada pela identificação de cinco surtos e comprometimento de todos os sistemas funcionais ao longo da evolução, com exceção do FS-mental. Os exames de neuro imagem demonstraram inúmeras lesões de substância branca no neuro eixo atingindo cérebro, tronco cerebral e medula espinal e o exame do LCR identificou síntese intra tecal de IgG a única evidência laboratorial aceita para a EM.

Em recente artigo de revisão sobre curso clínico da Esclerose múltipla, Lublin (2005) ⁷ define a forma benigna da EM como aquela que permite ao paciente permanecer totalmente capacitado em todos os sistemas funcionais após 15 anos de doença. Estima que 10 a 15% do total de pacientes com EM tenham a forma benigna, porém afirma que o diagnóstico é difícil, pela necessidade de um longo período de observação e pela possibilidade de ocorrência de surtos depois de 25 anos. A paciente aqui relatada preenche também os critérios de EM benigna segundo este autor e foi possível

comprovar clínica e radiologicamente um surto ocorrido após 32 anos de doença, precedido por infecção respiratória. Infecções virais são reconhecidas como fatores de risco para a deflagração de surtos na EM. Na RM de crânio constatou-se o surgimento de lesão aguda na ponte, em estreita correlação clínica com os sinais de tronco cerebral e cerebelo. Porém, também desta vez, ocorreu remissão clínica, sem tratamento, voltando a paciente, após o surto, a apresentar seqüela motora leve.

Outra classificação de forma benigna da EM é sugerida por Perini e colaboradores⁸ (Itália) que classificam casos benignos entre pacientes evoluindo em surto e remissão com índice de incapacidade leve (EDSS £ 3) após 15 ou mais anos de doença e testagem neuro psicológica normal. Baseados nesta definição, estes autores identificaram 30 casos de EM benigna numa população de 500 pacientes moradores da região de Veneto (nordeste da Itália). Comparando o HLA classe II entre pacientes e controles normais encontraram uma associação positiva do haplotipo DR2, classicamente relacionado a esta enfermidade e do alelo DRB1*1302 e descreveram uma possível associação positiva do alelo DRB1*1302 com a forma benigna da EM.

Dados da pesquisa multicêntrica do Projeto Atlântico Sul (2002) sobre a forma benigna da EM no Brasil⁹, confirmaram estudos prévios realizados no Rio de Janeiro (1995) e São Paulo (1995) que já sugeriam um curso mais benigno da EM em nosso país, quando comparado a regiões do hemisfério norte onde a enfermidade apresenta alta prevalência. Fatores genéticos e ambientais certamente influenciam na baixa prevalência da EM nos trópicos e estão envolvidos também na evolução da doença. A paciente aqui descrita é branca, de olhos claros, natural de Cuiabá cidade situada na Região Centro-Oeste (Mato Grosso/Brasil), com ascendência italiana, portuguesa e indígena. O clima desta região tropical é alternadamente úmido e seco com altas temperaturas, possuindo baixa prevalência desta enfermidade, estimada em 0.5/100.000 habitantes por Siqueira et al.(2002)¹⁰. Com 15 anos de idade a paciente mudou-se para os EUA (região de alta prevalência) onde morou por 25 anos, porém esta mudança não modificou em nada o curso evolutivo de sua doença. Estudos de migração já demonstraram que pacientes moradores em áreas de baixa prevalência para a EM só adquirem maior risco de contraírem a enfermidade quando migram para regiões de alta prevalência nos primeiros anos de vida, antes da adolescência¹.

A prevalência de formas benignas difere tendo em conta os diferentes critérios que são utilizados para diagnosticá-la. Weinshenker⁵ ao revisar em história natural da EM (1995) conclui que “forma benigna” não é um diagnóstico e sim um prognóstico e que só pode ser dado em termos de “probabilidade relativa”, considerando que pacientes que se enquadram nos critérios de EM benigna com 10 anos de doença podem subseqüentemente desenvolver incapacidade mais grave. McAlpine (apud

Weinshenker⁵⁾ foi o primeiro pesquisador a definir EM benigna por estes critérios quando identificou 32% de formas benignas em 241 pacientes moradores em Middlesex. Em revisão posterior 15% destes pacientes já estavam “significativamente mais incapacitados”. Perini et al⁸⁾ (2000) encontrou uma freqüência de 6% de formas benignas utilizando critérios mais rígidos que incluíam maior tempo de doença (15 anos) e testagem neuropsicológica normal não especificando porém, o autor, na metodologia os tipos de testes utilizados nesta avaliação de funções cognitivas.

Dados da pesquisa multicêntrica do Projeto Atlântico Sul⁹⁾ indicaram que 41% dos pacientes com 10 anos de doença, apresentavam EDSS E 3 preenchendo os critérios de EM benigna¹⁾. Calculando-se a freqüência de pacientes com incapacidade leve com maior tempo de doença (15 anos – 38%; 20 anos – 27%; 25 anos – 21% e 30 anos – 22%) observou-se que índices decrescentes de formas benignas foram sendo encontrados. Dados similares foram encontrados por outros pesquisadores na Inglaterra (42%) e e na Escócia (37%) (Apud Weinshenker⁵⁾)

Os principais fatores citados na literatura como de bom prognóstico para a EM são: sexo (*feminino*), idade de início (*menor que 35 anos*), raça (*não afro americana*), sub tipo clínico (*recorrente*), taxa de recorrência nos primeiros dois anos (*< 5 surtos*), taxa de recorrência tardia na doença (*não aumentando*), recuperação do surto (*completa*), tempo entre os surtos (*prolongado*), tipo de recorrência (*similar*), tipo de envolvimento neurológico no surto (*visual, sensitivo e de tronco cerebral*), estado clínico aos cinco anos (*sem incapacidade significativa*). Foram identificados na paciente aqui relatada os principais fatores citados como de bom prognóstico para a enfermidade. Trata-se de mulher branca, com início precoce da doença (25 anos) caracterizada por baixa freqüência de surtos brandos, dois ocorridos nos dois primeiros anos, seguindo-se entre o terceiro e o quarto surto um longo período de remissão (27 anos). As manifestações foram predominantes de tronco cerebral e sensitivas, com remissão quase sempre completa, algumas vezes sem tratamento. O estado clínico após cinco anos de doença era normal e após 32 anos permaneceu com incapacidade motora leve.

A manifestação inicial da doença no entanto não foi de síndrome neurológica isolada, considerada por Weinshenker¹⁾ como um dos fatores de bom prognóstico, pois já ao primeiro surto dois sistemas funcionais foram comprometidos: tronco cerebral e sistema sensitivo.

Ressalta-se o aspecto da RM de Crânio (Figuras 1,2,3) onde identificam-se extensas lesões desmielinizantes em discordância com a evolução clínica benigna, exemplificando o que foi chamado de **paradoxo clínico radiológico** da EM.

Há uma tendência atual da literatura a correlacionar achados de RM de crânio como atrofia cortical e “black holes” a lesão axonal com a fase de progressão da doença. No caso em questão apesar das extensas

lesões de substância branca cerebral a testagem neuropsicológica foi normal em 10 de 12 testes aplicados e nenhuma queixa de alteração cognitiva foi citada, desempenhando a paciente normalmente atividades laborativas demonstrando integração bio psico social. Dados de neuroimagem fazem também parte de fatores prognósticos favoráveis para a EM como baixo número de lesões e volume e imagens não captantes de gadolínio ou com captação nodular ao primeiro surto; ausência de atrofia cortical definida e mínimo número de lesões em T1, T2 e captantes de contraste no período onde a doença já está estabelecida; e com NAA relativamente normal na espectroscopia . No entanto nenhum destes parâmetros radiológicos de benignidade foram identificados nesta paciente, exemplificando este o paradoxo clínico radiológico da Esclerose Múltipla ⁴.

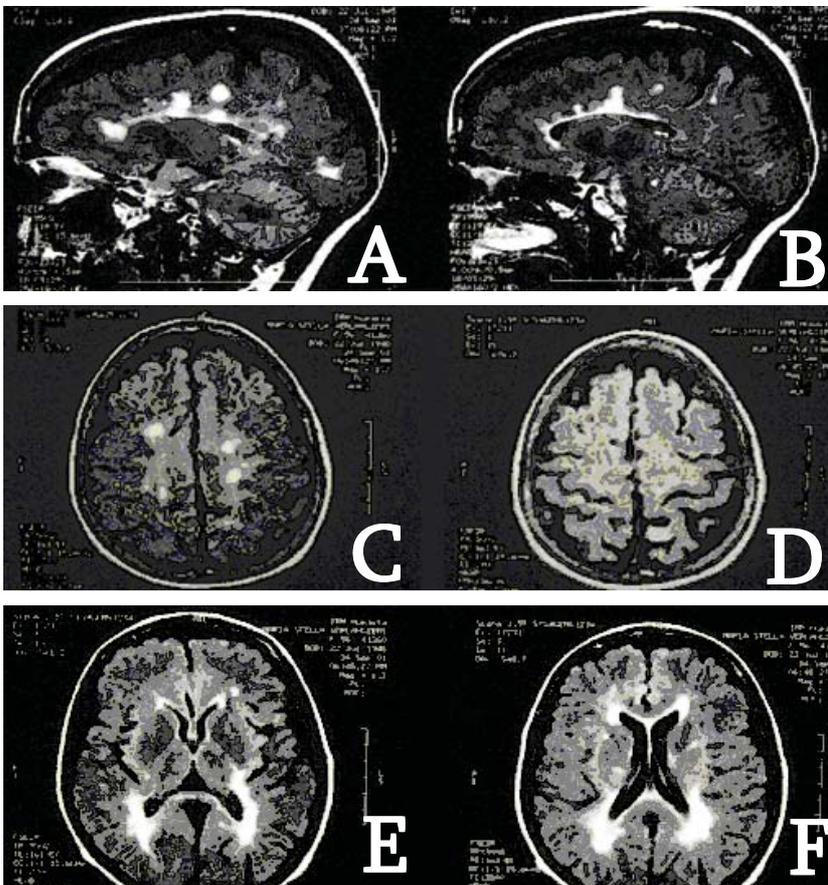
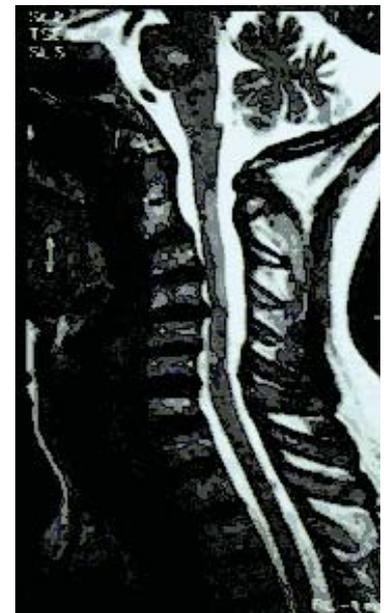


FIGURA 1: Ressonância magnética realizada após 31 anos de doença.

A.B - Corte sagital (Flair) lesões pericalosas em “chama de vela”
C.D - Cortes superiores com imagens subcorticais e atrofia cortical
E.F. - Cortes axiais médios (Flair) - lesões periventriculares

FIGURA 2: Ressonância magnética (29/04/2002) em visão sagital de tronco cerebral e medula espinhal realizada na fase aguda de surto de tronco cerebral, demonstrando lesão aguda em T2 na Ponte; é também observada extensa área de sinal alterado em T2 em toda a extensão da medula cervical.



CONCLUSÃO

Identifica-se nesta paciente a forma benigna da EM. Apesar das inúmeras lesões crônicas e agudas constatadas na RM de crânio e medula, o exame neurológico e a testagem neuro psicológica, após 32 anos de doença indicaram leve comprometimento motor e cognitivo. Comprovamos também o alto risco de infecção como deflagrador de surto após longo tempo de doença e que é possível, ocorrer remissão das manifestações

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. BARKHOF F. The clinico-radiological paradox in multiple sclerosis revisited. *Curr. Opin Neurol.* 2002 ;15:239-45.
2. KANTARCI OH, WEINSHENKER BG. Natural history of multiple sclerosis. *2005 Neurol Clin.*; 23:17-38.
3. KURTZKE JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *1983 Neurol*;33:1444-52.
4. LUBLIN F. Clinical features and diagnosis of Multiple sclerosis. *2005 . Neurol. Clin* 23: 1-15.
5. MCDONALD WI, COMPSTON A, EDAN G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
6. PAPAIS ALVARENGA RM, MIRANDA CM, ALVES SVA et al - História natural da Esclerose Múltipla no Brasil. Formas benignas e malignas. *Rev Neurol (Barcelona)* 2002 : 35 (suppl 12): 1189
7. PERINI P, TAGLIAFERRI C, BELLONI M et al. The HLA-DR13 haplotype is associated with “benign” multiple sclerosis in northeast Italy. *2001 Neurology* 57: 158-159
8. SIQUEIRA HHF, PAPAIS ALVARENGA RM. Identificação de 16 casos de pacientes com afecções desmielinizantes primárias na cidade de Cuiabá-MT. *Arq Neuropsiq (SP)* 2002, 60: suplemento 1 : PO 384.
9. TRUYEN L, VAN WAESBERGHE JH, VAN WALDERVEEN MA, VAN OOSTEN BW, POLMAN CH, HOMMES OR, ADER HJ, BARKHOF F. Accumulation of hypointense lesions (“black holes”) on T1 spin-echo MRI correlates with disease progression in multiple sclerosis. *1996 Neurology.*;47:1469-76.
10. WEINSHENKER B. The natural history of multiple sclerosis. *1995, Neurol.Clin* ,13 : 119-146.

68

ANEXO

TABELA 1: indicamos os Sistemas Funcionais afetados na fase aguda e de remissão nos cinco surtos apresentados pela pacientes em 32 anos de doença.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS ESTADADAS PELOS SISTEMAS FUNCIONAIS (FS) DE KURTZKE NA FASE AGUDA E DE REMISSÃO NOS SURTOS.																
SURTOS	IDADES	FACTOR DE RISCO	"At nadir" do surto							"At recovery" do surto						
			FSP	FSC	FST	FSS	FSE	FSV	FSM	FSP	FSC	FST	FSS	FSE	FSV	FSM
1	25	Puerpério	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	27	Não	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0
3	54	Não	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	56	Não	3	3	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
5	57	Infeção	3	3	3	0	2	0	0	2	0	0	0	0	0	0

Sistemas Funcionais FS-P: piramidal; FS-C: cerebelar; FS-T: tronco cerebral; FS-S: sensitivo; FS-E: esfinteriano; FS-V: visual; FS-M: mental.

SÍNDROME DA PARALISIA GLOBAL UNILATERAL DOS NERVOS CRANIANOS (SÍNDROME DE GARCIN)

RELATO DE UM CASO NUMA VIAGEM À VIDA DE RAYMOND GARCIN ¹

Juliana Ruas de Souza², Elizabeth Costa Peixoto³,
Regina Maria Papais Alvarenga⁴

INTRODUÇÃO

Numa viagem hipotética e fantástica no tempo, me transporto a La Salpêtrière, e relato um caso de Síndrome de Garcin, enfatizando a vida e a obra do renomado neurologista que a descreveu.

Esta Síndrome foi descrita pelo neurologista francês Raymond Garcin (figura.1) em sua tese intitulada “Le syndrome paralytique unilatéral global des nerfs crâniens” publicada em 1927[1]. Professor Raymond Garcin nasceu em 21 de setembro de 1897, na Martinica, onde permaneceu até cursar seus estudos secundários. Tendo se formado Doutor em Medicina em Paris em 1927, em 1930 já trabalhava como médico em serviços hospitalares. A partir daí, ocupou cargos de valor na sua vida médica. Em 1953, se tornou Professor de Patologia e Terapêutica Gerais, chegando a Professor de Clínica Neurológica em 1959, cátedra criada especialmente para ele [2]. Atuando na enfermaria Sainte Rosalie do Hospital de La Salpêtrière (uma dependência do Hospital Geral de Paris, que era constituído de três unidades: Bicêtre, para homens, La pitié para jovens e La Salpêtrière para mulheres – figura.2), o médico se transformava em professor e, através de sua forma peculiar de desenvolvimento de raciocínio passo a passo, ressaltava a valorização da relação médico-paciente e a importância de uma minuciosa anamnese como principal ferramenta diagnóstica, só recorrendo a exames complementares após obter todos os elementos semiológicos esgotar

1- Prêmio Helcio Alvarenga (Ano X) - melhor trabalho apresentado por alunos de especialização, realizado no serviço de neurologia do Hospital da Lagoa.

2- Aluna do curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.

3- Médica Neurologista do Hospital da Lagoa.

4- Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO, Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa.

RESUMO

A Síndrome de Garcin, descrita na França em 1927 pelo neurologista Raymond

Garcin, cursa com paralisia progressiva global unilateral dos todos ou da maioria dos nervos cranianos. Descrevemos o caso de uma paciente de 41 anos, apresentando paralisia do III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII nervos cranianos. O diagnóstico de tumor expansivo em base de crânio foi confirmado através de Ressonância Magnética. A lesão foi considerada uma metástase de foco indeterminado (tendo como suspeita origem ovariana). Foi realizada terapêutica através de quimioterapia. No presente artigo, é feita breve revisão de literatura e é discutida a apresentação clínica, possíveis achados neuro-radiológicos e tratamento da Síndrome de Garcin, enfatizando aspectos históricos de vida e obra daquele que a descreveu.

Palavras-chave: Síndrome de Bertolotti-Garcin, Síndrome de Garcin, Síndrome de Garcin-Guillain, tumores de base de crânio.

ABSTRACT

Garcin's Syndrome, described in France in 1927 by the neurologist Raymond Garcin is a unilateral global progressive paralysis of all or most cranial nerves. We report a case of a 41-year-old woman presenting cranial nerves palsies of III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII. Magnetic Resonance image revealed a skull-base tumor. The injury was considered a metastatic tumor of unknown origin (ovarian tumor was suspected). The patient was submitted to chemotherapy. In the present paper, the pathogenesis, clinical picture, neuroradiological findings and treatment of Garcin's Syndrome are discussed, emphasizing historical aspects of life and major works of Garcin.

Key-words: Bertolotti-Garcin Syndrome, Garcin's Syndrome, Garcin-Guillain Syndrome, skull-base tumors.

todas as hipóteses diagnósticas. Por tudo isso, Raymond Garcin sempre foi considerado uma pessoa única, tendo deixado marcas indeléveis em seus discípulos que, vindos do mundo todo, puderam aprender que vasta erudição e incríveis qualidades humanas podiam residir em uma só pessoa. Após sua morte em 1971, a Neurologia perdeu um dos seus maiores representantes.

Junto com outros neurologistas como Georges Guillain, Théophile Alajouanine, Pierre Marie, Jean Lhermitte, Pierre Rondot, Jean Lapresle, foi responsável por diversas publicações de valor inestimável para a Neurologia, sendo o primeiro a demonstrar clinicamente um caso de Síndrome de Claude Bernard-Horner em determinadas lesões talâmicas, comparando com resultados experimentais de *Karpus e Kreid* [3]. Destaca-se aqui a tese que descreve a síndrome deste relato de caso. Uma síndrome rara, com opção terapêutica paliativa de pouco efeito e de prognóstico reservado que pode presenciar na forma praticamente exata de sua definição.

RELATO DE CASO

M.C.P.C, sexo feminino, branca, 41 anos, natural do Rio de Janeiro, nacionalidade brasileira. Paciente foi admitida em 16 de junho de 2004 no serviço ambulatorial de Neurologia do Hospital da Lagoa, Rio de Janeiro, em cadeira de rodas, com queixa de "paralisia de face, visão dupla, perda do equilíbrio, pálpebra direita arriada e dificuldade de engolir". Relatava história de progressivo déficit sensitivo-motor em hemiface direita há aproximadamente dois meses, evoluindo com perda da motilidade ocular extrínseca à direita, comprometimento pupilar à direita, disfagia e disartria. Refere bom controle esfinteriano. Nega etilismo e tabagismo.

Paciente restrita à cadeira de rodas, lúcida, orientada no tempo e no espaço, cooperativa, com padrão cognitivo normal.

Detectada na ectoscopia, presença de lesão tumoral torácica anterior à direita e em dorso (figura.5).

Durante o exame neurológico, foi realizada minuciosa exploração de nervos cranianos. Não foram encontradas alterações na percepção olfatória (I nervo) ou na acuidade visual (II nervo). Oftalmoplegia completa à direita (III IV e VI nervos) com perda da motilidade ocular extrínseca (ptose palpebral e perda da mobilidade do globo ocular dentro da órbita) e comprometimento pupilar (midríase) (figura.4). Anestesia em face à direita (V nervo). Paralisia facial periférica à direita, evidenciada pelo desvio da comissura labial para a esquerda, falta de enrugamento na fronte direita e ausência de contração do platísmo à direita (VII nervo) (figura.3). Astasia e abasia, com tendência à queda para à direita; redução da acuidade auditiva à direita (hipoacusia de percepção), demonstrada

com prova de Rinne positivo encurtado à direita e prova de Weber lateralizado para o ouvido esquerdo (VIII nervo). Disartria e disfagia para sólidos (IX nervo e X nervo). Paralisia e atrofia da hemilíngua direita, caracterizada pelo desvio da língua para a direita quando exteriorizada (XII nervo) (figura.3).

A hipótese de Síndrome de Garcin apoiou-se na paralisia unilateral de múltiplos pares cranianos (III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XII), síndrome com grande frequência associada a processos expansivos de base de crânio como tumores de rinofaringe e carcinomas paranasais, rabdomiosarcoma, cilindroma, craniofaringeomas e tumores metastáticos de base de crânio (mama, ovário, útero, pulmão, fígado). Foi solicitada internação hospitalar e realização de ressonância nuclear magnética de crânio (16/06/04), que confirmou a presença de processo expansivo de base de crânio (figura.6). Foram solicitados exames laboratoriais como bioquímica e hemograma completo (17/06/04), que demonstraram aumento da taxa glicemia e leucocitose, além de pareceres para a neurocirurgia e dermatologia e oncologia 21/06/04. A biópsia da lesão cutânea torácica anterior (25/06/04) revelou carcinoma metastático. A ultra-sonografia de rins e vias urinárias (24/06/04) demonstrou lobulação nodular em terço médio do rim direito, isoecóica ao parênquima renal, medindo cerca de 3,8 x 3,6 cm; colelitíase e esteatose hepática; massa sólida em topografia anexial direita, lobulada, heterogênea, hipocóica, medindo 7,7 x 7,5 cm, sugerindo neoplasia ovariana. A arteriografia cerebral (26/06/04) revelou irregularidades parietais na topografia da carótida em sua porção intra-cavernosa, bilateral, e “blush” vascular, principalmente através de carótidas externas, além da falta de enchimento dos seios transversos e sigmóide à direita.

Uma vez estabelecido o diagnóstico de Síndrome de Garcin associada a tumor de base de crânio de origem primária em provável foco ovariano e contra indicada a opção terapêutica cirúrgica pelo serviço de neurocirurgia, foi iniciado o primeiro ciclo de quimioterapia no dia 05/07/04, com paclitaxel (Taxol®)/carboplatina (Paraplatin®). Paciente apresentou episódios diarreicos de repetição e agravo do quadro clínico com hipotensão, palidez, extremidades frias, seguindo-se febre, sudorese, taquipnéia, evoluindo para parada cardio respiratória e óbito constatado às 21:45h do dia 10/07/04.

DISCUSSÃO

Dos tempos de Garcin aos de hoje, com a evolução da Medicina e a introdução da tecnologia em modernos métodos diagnósticos, é possível detectar a síndrome em diferentes estágios de progressão, pela possibilidade de diagnóstico mais precoce da lesão expansiva de base de crânio. Contudo, após 77 anos de sua descrição inicial, detalhando

sua definição e etiologias principais, podemos ver que pouca coisa mudou no aspecto geral do paciente com Síndrome de Garcin atendido na Paris da década de trinta ao nosso Rio de Janeiro, em pleno ano de 2004.

Segundo Letti e colaboradores [4], a síndrome descrita por Raymond Garcin em 1927 com o nome de “ *Le syndrome paralytique unilateral global des nerfs crâniens* “ foi caracterizada pelos seguintes aspectos clínicos: (1) unilateralidade das paralisias, (2) extensão a todos os nervos cranianos, (3) ausência de sinais de hipertensão intra-craniana, (4) falta de comprometimento do sistema nervoso central.

A causa principal é geralmente atribuída a uma doença maligna envolvendo a base do crânio. Muitas vezes, trata-se de tumor metastático como descrito por Mubaidin *et al.* (1990), sendo o sítio do tumor primário renal e Bedi *et al.* (2004) em caso de foco primário colo-retal. Tumores primários do crânio e processos expansivos que invadem a base do crânio podem ocasionar lesões osteoclásticas facilmente detectadas por modernos métodos de neuroimagem.

São exemplos de tumores que invadem a base do crânio por extensão direta o carcinoma de células escamosas (seios nasais e osso temporal), o carcinoma cístico adenóide (glândulas salivares), o esteseuroblastoma (mucosa olfativa), o carcinoma nasofaríngeo e alguns tumores malignos primários do crânio como sarcoma osteogênico (osteossarcoma), sarcoma fibroso e o cordoma [5]. A invasão da base do crânio pode ocorrer em metástases de câncer de mama, pulmão, fígado, útero e ovário [6] [7]. A radioterapia é a forma de tratamento preferida para ação paliativa, porém o prognóstico é sombrio pelo fato de haver comprometimento de estruturas vitais localizadas na base do crânio levando, geralmente, o paciente para um rápido estado de caquexia e óbito [8].

Modernas técnicas de neuroimagem como a ressonância magnética, possibilitam diagnósticos mais precoces de tumores de base de crânio. Portanto, a Síndrome de Garcin na atualidade, pode, ser diagnosticada antes do envolvimento completo de todos os nervos cranianos (Kaya *et al.* 1995). Esta condição é descrita como seqüência de Garcin [10] e pode ser caracterizada pelo envolvimento ipsilateral de pelo menos sete nervos cranianos. Tendo esta paciente manifestado comprometimento à direita do III ao XII nervos cranianos, portanto nove nervos, sem outros achados neurológicos, consideramos que o quadro preencheu os critérios da Síndrome descrita em 1927 por Raymond Garcin, tendo como causa um tumor metastático de base de crânio de foco primário ovariano.

CONCLUSÃO

Relatamos paciente com metástase de base de crânio secundária a tumor ovariano manifestando-se por paralisia global unilateral de

nove dos doze nervos cranianos, com prognóstico reservado, semelhante a descrição original de Raymond Garcin em 1927. Apesar do tratamento quimioterápico, a paciente evoluiu para o êxito letal em um mês a partir do diagnóstico, que já foi feito em fase avançada da doença. Apesar dos avanços diagnósticos na Medicina, continua-se podendo fazer pouco por estes doentes, que evoluem muito rapidamente para o óbito.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GARCIN R. Le syndrome paralytique unilateral global des nerfs crâniens: Contribution a l'étude des tumeurs de la base du crâne. Paris: A. Legrand, 1927 (APUD BIBAS-BONET *et al.* Garcin syndrome resulting from a giant cell tumor of the skull base in a child, 2003).
2. MELARAGNO FILHO R. Professor Raymond Garcin (1897-1971). **Arq Neuropsiquiatria** 1971;29(3):373-374.
3. RONDOT P. Raymond Garcin (1897-1971). **J Neurol** 2000;247:315-316
4. LETTI N, LANG R, GIORDANI TL, SAFFER M. Síndrome de Garcin. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia** 1970;36:157-160.
5. ROWLAND LP. **Merritt tratado de Neurologia**. 10 ed. Editora Guanabara Koogan S.A, 2002. Cap. 53- tumores do crânio e de nervos cranianos.
6. MUBAIDIN SI, SUNNA JB, BEIRUTI MA, SHENNAK MM, AYOUB MS. Renal cell carcinoma presenting as GS. **J Neuro psych** 1990;53:613-614.
7. BEDI S, KRISHNAMOORTHY VK, SIMPSON L, SHEAGREN J. Garcin syndrome associated with metastatic colorectal carcinoma. **The American Journal of Medicine** 2004; vol.117.
8. GREELICH W, SACKMANN A, SCHLICHLING P. Garcin syndrome. Clinical aspects and diagnosis of a rare clinical nerve syndrome with special reference to computer tomography and nuclear magnetic resonance image findings. **Nervenarzt** 1992;63:228-233.
9. BIBAS-BONET H, FAUZE RA, LAVADO MG, PÁEZ RO, NIEMAN J. Garcin syndrome resulting from a giant cell tumor of the skull base in a child. **Pediatr neurol** 2003;28:392-395.
10. KAYA H, NAKAMURA S, MATANO S et al. Acute nonlymphocytic leukemia complicated by Garcin's syndrome. **Acta Haematol** 1995;94:142-3.



FIGURA 1:
Professor Raymond Garcin

FIGURA 3:
a- Paciente em repouso. Nota-se o desvio da comissura labial para a esquerda
b- Acentuação do desvio da comissura labial ao sorrir
c- Paralisia do nervo hipoglosso à direita
d- Acentuação do desvio da língua para a direita





FIGURA 3:

- a- Paciente em repouso. Nota-se o desvio da comissura labial para a esquerda
- b- Acentuação do desvio da comissura labial ao sorrir
- c- Paralisia do nervo hipoglosso à direita
- d- Acentuação do desvio da língua para a direita



FIGURA 4:

Oftalmoplegia completa à direita, incluindo midríase à direita



FIGURA 5:
 a- Lesão tumoral cutânea torácica anterior
 b- Lesão dorsal

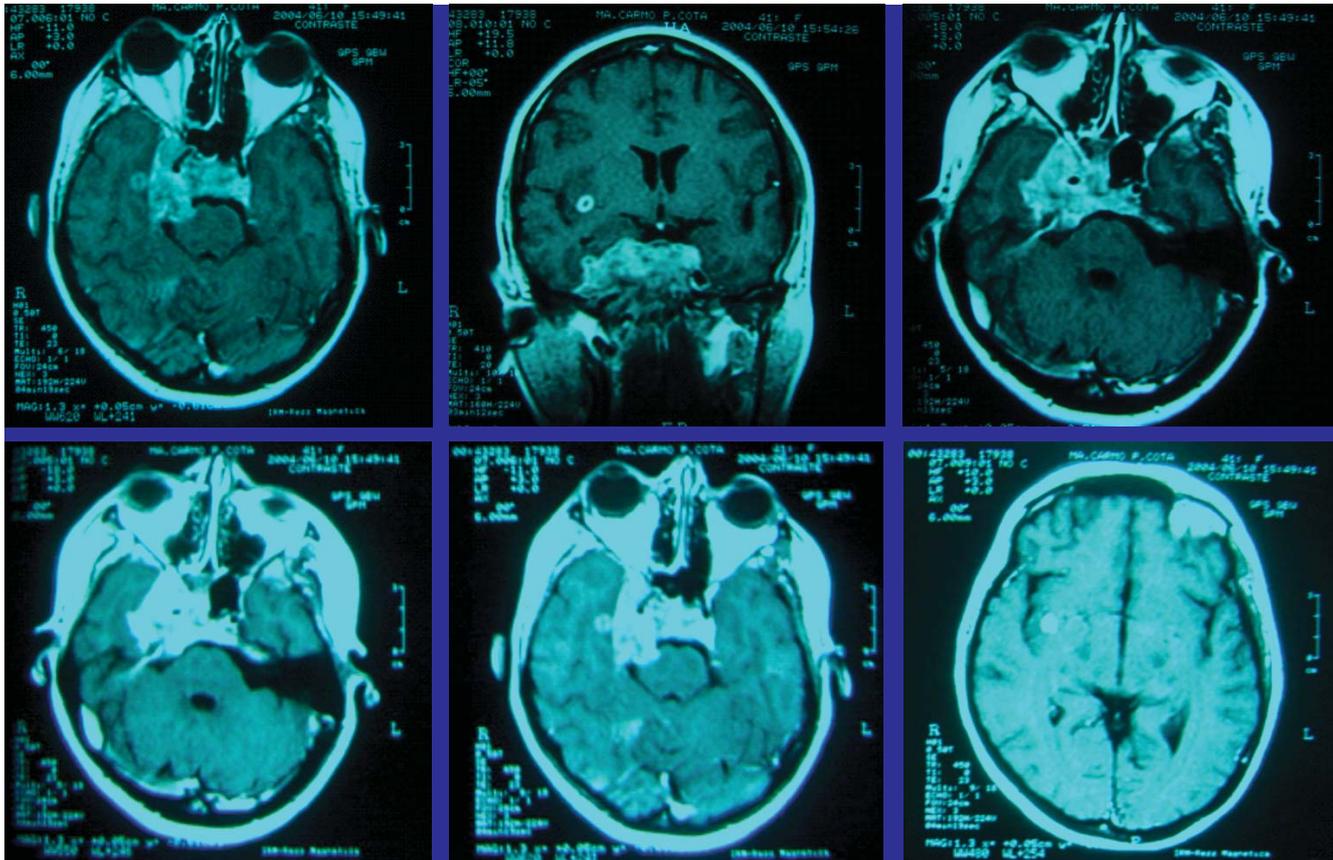


FIGURA 6:
 Ressonância Magnética demonstrando lesão expansiva no andar médio da base de crânio, paraselar, acometendo clivus e seio cavernoso e lesão nodular insular a direita.

MUTAÇÃO DO GENE DA PROTROMBINA EM ATAQUES ISQUÊMICOS TRANSITÓRIOS(AIT) RELATO DE CASO CLÍNICO E DISCUSSÃO SOBRE FATORES DE RISCO¹

Adalvo C. S. Junior², Antonio C. A. Alvarenga Filho², Gustavo Coulon Perim², Julia Barban Morelli², Marcio A. Violento², Regina Maria Papais Alvarenga³

INTRODUÇÃO

Ataques Isquêmicos Transitórios (AIT) são definidos como distúrbios agudos e transitórios da função cerebral, com sintomatologia sempre focal (variável de acordo com o vaso sanguíneo ocluído) e sempre reversíveis de modo completo, sem seqüelas, em 24hs. Evidências atuais indicam base genética em acidentes vasculares cerebrais, especialmente aqueles de indivíduos jovens e de etiologia não esclarecida e que alterações do sistema hemostático possam ser fatores de risco nestas doenças.

OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é a apresentação de uma paciente com episódios de AIT e a discussão da relação destes eventos com a heterozigose para mutação no gene da protrombina.

PACIENTE E MÉTODO

Mulher de 50 anos, brasileira, branca, moradora de Brasília, casada, fonoaudióloga, procura consultório neurológico para esclarecer etiologia de episódios de “perda da capacidade de falar”. Submetida a anamnese, exame clínico e neurológico, testagem neuropsicológica, exames de sangue (rotina e pesquisa de doenças imunológicas, infecciosas e reumáticas), ecocardiograma, teste de esforço, tomografia computadorizada de crânio (TCC), doppler de carótidas, ressonância nuclear magnética (RNM), angiografia cerebral e estudo de trombose.

1. Prêmio Hércio Alvarenga (Ano X) - melhor trabalho apresentado por alunos da graduação.
2. Alunos da Graduação UNIRIO.
3. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO.

RESULTADOS

Na anamnese constatou-se que a paciente tivera dois episódios transitórios de afasia motora, com intervalo de cinco anos entre eles. Verificou-se também que a paciente era tabagista crônica com história familiar de infarto do miocárdio em seu pai, também fumante, que faleceu com morte súbita antes dos 50 anos. Os exames clínico, neurológico, neuropsicológico e complementares apresentaram-se normais. O estudo de trombose revelou ser a paciente heterozigota para o gene da protrombina (PT 20210 A).

DISCUSSÃO

Após revisão da literatura, verificamos que alguns pacientes geralmente jovens e vítimas de isquemia cerebral (AIT OU AVE isquêmico) sem etiologia esclarecida, apresentavam uma rara mutação no gene da protrombina (PT 20210 A) em um dos seus alelos, e que esta estaria associada a aumento dos níveis de protrombina do risco para tromboembolismo venoso, trombose venosa cerebral e talvez trombose arterial e isquemia cerebral. A protrombina é parte essencial do processo de coagulação sanguínea, responsável, em última análise, pela conversão do fibrinogênio em fibras de fibrina, formadoras de coágulos.

Considerando que não ter sido comprovada nenhuma etiologia apesar da extensa investigação complementar, a identificação da alteração genética ainda que heretozigótica do gen da protrombina passa a ter importância na patogenia da doença cérebro vascular. O tabagismo aumenta o risco de AVC em pacientes com predisposição genética.

CONCLUSÃO

Alterações genéticas relacionadas à coagulação podem predispor à isquemia cerebral. Foram identificados três fatores de risco para AIT: tabagismo, comprovação laboratorial de mutação do gene da protrombina (PT 20210 A) e história familiar de doença coronariana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDREW J. CATTO, PHD, MRCP. From the Academic Unit of Molecular Vascular Medicine, Research School of Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom.
2. ALVARENGA, REGINA PAPAIS; Neurologia Clínica: Um Método de Ensino Integrado, Vol. 2, 1998.
5. J. P. CASAS, A.D. HINGORANI, L. E. BAUTISTA, E P. Sarma - Meta-analysis of Genetic Studies in Ischemic Stroke: Thirty-two Genes Involving Approximately 18000 Cases and 58000 Controls- Arch Neurology 2004 61(11): 1652-1661.
6. HARRISON, Medicina Interna, Vol.2, 15ª. edição, Editora MC Graw Hill, 2002.

SÍNDROME DE VOGT-KOYANAGI-HARADA¹

Marcelo Matiello², Heloísa Costa Carvalho³, Hécio Alvarenga⁴, Regina Maria Papais Alvarenga⁴

INTRODUÇÃO

O primeiro relato da ocorrência de inflamação ocular e despigmentação dos cílios foi feita no século IX pelo médico árabe Ali Ibn Isa (940-1010 DC). Esta associação também foi descrita por Schenkl em 1873, Hutchinson em 1892 e Vogt em 1906. No ano de 1926, Einosuke Harada, um cirurgião japonês, descreveu um quadro de uveíte posterior primária associada a descolamento exsudativo de retina e pleocitose líquórica. Koyanagi em 1929, de forma independente, descreveu seis casos com iridociclite bilateral, vitiligo, alopecia, surdez e tinido. Babel em 1932, Bruno e McPherson em 1949 unificaram as desordens anteriormente descritas na definição de uma única enfermidade e a partir de então esta síndrome uveomeningo-encefálica é conhecida pelo epônimo de síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VHK).¹

A VHK é uma doença sistêmica extremamente rara e é caracterizada pela associação de uma pan-uveíte crônica, bilateral e granulomatosa com o envolvimento do sistema nervoso central, do ouvido interno e de pele e fâneros. Sua etiologia é incerta mas sabe-se que a resposta auto-imune mediada por linfócitos T contra proteínas formadoras de melanina é um importante evento fisiopatológico.

A doença ocorre mais frequentemente em indivíduos com pigmentação escura de pele sobretudo naqueles de origem asiática, latina ou africana, e se apresenta, em geral, entre a segunda e a quinta décadas de vida sendo que o caso de menor idade descrito foi de criança de quatro anos.³

O envolvimento neurológico associado à uveíte não é incomum. Smith e Rosenbaum encontraram, em recente revisão de 1450 pacientes com uveíte, que 115 pacientes (7,9%) apresentavam manifestações neurológicas associadas à inflamação ocular. Os principais diagnósticos por eles encontrados foram: linfoma primário do sistema nervoso central, infecção por herpes vírus e a própria síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada⁷. O cálculo da incidência é difícil, porém estima-se que seja causa de 1 a 4% de todos os casos de uveíte.

1. Trabalho apresentado como Monografia do Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
2. Aluno do curso de Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
3. Médica Dermatologista - IASERJ.
4. Professor(a) da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO.

RESUMO

Introdução: A síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VHK) é uma enfermidade rara caracterizada por panuveíte, distúrbios auditivos, manchas hipocrômicas, pêlos despigmentados, irritação meníngea e encefalite. O principal mecanismo fisiopatológico é a autoimunidade contra células contendo melanina e em 1999 foram propostos os critérios de diagnóstico utilizados atualmente. **Objetivo:** relatar caso clínico de VKH mostrando a evolução clínica após tratamento e revisar os conhecimentos atuais. **Paciente:** feminina, 51 anos, internada no serviço de neurologia do Hospital da Lagoa e atendida no serviço de dermatologia do IASERJ. **Relatava:** que há três meses notava diminuição de visão e intensa dor binocular, cefaléia por vezes com a nuca rígida e zumbidos. Um ano antes, observara mancha hipocrômica na pele e esbranquiçamento dos cílios dos dois olhos. **Realizou:** tomografia de crânio, campo visual, angiografia fluoresceínica e análise de LCR. **Resultados:** ATCC foi normal, o CV mostrava escotoma absoluto em olho direito e olho esquerdo apenas com visão em quadrante inferior direito. A retinografia e angiografia fluoresceínica mostraram nervos ópticos hiperemiados com limites

borrados, associado a descolamento seroso peripapilar e hiperfluorescência por vazamento nos nervos ópticos e área peripapilar, *padrão céu em estrela*. O LCR apresentava discreto aumento de proteína. Diagnosticada a síndrome de VKH e iniciado tratamento com corticóide venoso, obtendo melhora parcial do déficit visual e completa dos demais sinais neurológicos. Discussão: A existência de critérios diagnósticos tende a acelerar a instituição do tratamento e com isso permitir a supressão da inflamação intra-ocular. Desta forma objetiva-se diminuir a duração da doença e prevenir a ocorrência de seqüelas extra-oculares. Apesar do caso descrito conter todos os critérios maiores necessários para o diagnóstico, apresentou acometimento de pele antes dos demais sintomas o que não está previsto nos critérios. A evolução do caso mostra que tal detalhe não deve inviabilizar a conduta.

Palavras-Chave: Vogt-Koyanagi-Harada, uveíte, meningite.

A apresentação clínica pode variar, no entanto, geralmente se divide em três fases: prodrômica, uveítica e de convalescença.⁵

A fase prodrômica dura alguns dias e os pacientes podem apresentar cefaléia, febre baixa, fotofobia, meningismo, fraqueza muscular generalizada, hemiparesia, disartria e afasia. Nesta fase pode se encontrar pleocitose linfocítica, aumento de pressão e de proteína na análise líquórica.

A fase uveítica, com duração de semanas a meses, é a que mais frequentemente motiva a busca do auxílio médico. O quadro inclui turvação visual bilateral, dor ocular e até perda visual completa. Zumbido e disacusia ocorrem em uma menor parcela dos pacientes e por este fato, a VKH é incluída entre as causas neurológicas periféricas de súbita perda auditiva neurosensorial.²

A fase de convalescença se inicia geralmente ainda nos primeiros três meses da doença e é caracterizada por sinais cutâneos, como alopecia, poliose (sinal mais característico, presente em 90% do pacientes) e vitiligo simétrico em cabeça e tronco.

A Sociedade Americana de Uveíte recomendou os primeiros critérios para o diagnóstico da VHK em 1978 (*quadro 1*).

Em 1999 foi organizado o 1º. Workshop Internacional em VKH para revisão e melhoria dos critérios. Estes levam em conta a natureza multisistêmica da doença com a inclusão de quadros oftalmológicos tanto na fase inicial quanto na tardia da doença (*quadro 2*). Introduziu-se, então, o conceito de síndrome completa, incompleta ou provável conforme a quantidade de sinais presentes.

OBJETIVOS

Relatar um caso clínico de paciente com VKH, descrevendo com as manifestações clínicas, os resultados de exames laboratoriais, o esquema de tratamento utilizado e a evolução da doença.

Revisar a literatura médica especializada a fim de discutir, a partir das características do caso descrito, os conhecimentos atuais acerca da síndrome em questão principalmente no que tange a adequação e precisão dos critérios diagnósticos.

RELATO DE CASO

Trata-se paciente feminina, parda, de 51 anos de idade, natural do Rio de Janeiro, encaminhada pelo serviço de dermatologia (IASERJ). Foi hospitalizada na enfermaria de neurologia (Hospital da Lagoa) em maio de 2004, após ser atendida no ambulatório da mesma especialidade e nosocômio.

Queixava-se principalmente de cefaléia holocraniana moderada e contínua além de diminuição da visão em ambos os olhos.

Há um ano havia notado manchas claras na pele e há 3 meses progressivo esbranquiçamento dos cílios principalmente à direita. Por considerar estes como sinais de envelhecimento, não buscou auxílio médico logo no início.

Em fevereiro de 2004 apresentou dor intensa e turvação visual binocular, zumbidos nos ouvidos, episódios de cefaléia por vezes com dificuldade para mobilizar a cabeça (“pescoço duro”). Estes sintomas foram por ela relacionados ao descontrole da hipertensão arterial que apresenta, fato que mais uma vez motivou a demora em buscar assistência médica.

Evoluiu com piora dos sintomas e ao exame clínico encontrava-se vigil, orientada e em regular estado geral. Ao exame de pele e anexos, notava-se mancha hipocrômica de 3 cm em seu maior diâmetro em região frontal à direita e poliose bilateral (*figuras 1 e 2*). À avaliação dos pares cranianos notava-se diminuição de acuidade visual com dificuldade para contar dedos e hipoacusia bilateral. Apresentava, também, ao exame da motricidade, paresia grau 3/5 em membro inferior direito (*figura 3*), porém com reflexos profundos simétricos e reflexos cutâneo-plantares indiferentes. Não havia sinais de irritação meníngea.

Foi, então, solicitada avaliação pelo serviço de oftalmologia e após decisão conjunta, decidiu-se por solicitar angiografia ocular fluoresceínica, tomografia de crânio (TC), campo visual e punção lombar para análise de líquido

A tomografia de crânio sem contraste foi normal. O campo visual mostrava escotoma absoluto em olho direito e olho esquerdo com visão apenas em quadrante inferior direito (*figuras 4 e 5*).

A retinografia e a angiografia fluoresceínica mostraram nervos ópticos hiperemiados com limites borrados, associado a descolamento seroso peripapilar e hiperfluorescência por vazamento nos nervos ópticos e área peripapilar, um padrão conhecido com “*céu estrelado*” (*figuras 6 a 9*).

O LCR apresentava apenas proteínorraquia (80mg/dl), sendo normal a avaliação da celularidade, pesquisa de antígenos e demais provas bioquímicas.

Considerando dados clínicos laboratoriais foi definido o acometimento pan-uveal, meníngeo e encefalítico da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

No quinto dia de internação foi iniciado tratamento com anti-inflamatório corticosteróide sistêmico através de pulso terapia com metilprednisolona na dose de 1g/dia por via intra-venosa durante cinco dias consecutivos. Seguiu-se, após a alta, com prescrição de com prednisona oral 40mg/dia em esquema decrescente.

No primeiro follow up ambulatorial, quinze dias após a alta, conseguia ler letras médias sendo a acuidade visual aproximada, com de

ABSTRACT

Introduction: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome (VKH) is a rare disease characterized by panuveitis, serous retinal detachment, and signs of meningeal irritation and encephalites. Auditory disturbances and skin changes may also be present. The pathogenesis is not known but is believed to be an autoimmune process directed against melanocytes. The diagnostic criteria was published in 1999. **Objective:** To report a clinical case of VKH and to revise the medical literature, electing the clues for the correct diagnosis. **Method:** Case report of a fifty-one-year-old woman. Three months before seeking us she started with bilateral visual blurrance, intense episodes of headache, nuchal rigidity and auditory tinnitus. One year before she noted white spots on her skin and graying of the eye lashes. She was consulted by a neurologist, an ophthalmologist and a dermatologist. A cranial computed tomography (CT), a cerebral spinal fluid analysis (CSF), a visual field examination and a fluorescein angiogram exam were performed. **Result:** The ophthalmologic examination revealed mild anterior and marked posterior uveitis with multiloculated exudative retinal detachments bilaterally. The fluorescein angiogram confirmed multiple serous retinal pigment and epithelial detachments with the characteristic “stars at night” appearance. CT was normal, CSF

analysis showed only a mild increase of protein. The patient received a treatment with corticosteroids in a intravenous high-dose with a partial improvement in the visual acuity and a good resolution of neurological signs. **Discussion:** The goal of therapy in VKH is to suppress the initial intraocular inflammation with early and aggressive use of systemic corticosteroids. The correct diagnosis will prevent complications, and decrease the occurrence of extraocular signs. Unlike the diagnostic criteria describes, in our case the dermatologic signs showed first.

Key words: *Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, uveitis, meningitis.*

20/40, bilateralmente. Não mais se mais queixava da cefaléia ou zumbidos Mantinha os sinais dermatológicos Nas avaliações seguintes permanecia com acuidade visual estável e sem episódios de agravamento dos sintomas neurológicas.

DISCUSSÃO

A VKH é uma doença multisistêmica que tem a particularidade de atingir órgãos ou tecidos contendo melanócitos como os olhos, meninges, sistema nervoso central, pele, membranas mucosas, ouvido interno, cóclea e aparelho vestibular.

Diante de casos, como o relatado, em que sinais e sintomas oculares graves se associam com manifestações neurológicas e doença dermatológica, um amplo diagnóstico diferencial deve ser listado (quadro 3). Afastadas as hipóteses de doenças reumatológicas, neoplásicas e infecciosas em uma paciente imunocompetente a síndrome de VKH deve ser considerada. O sinal semiológico que mais chamou a atenção foi a poliose dos cílios, característica da síndrome.

Do ponto de vista clínico as fases prodrômica, uveítica e de convalescença, não ocorreram nesta ordem temporal. Os critérios atuais de diagnóstico não citam esta separação e relacionam manifestações precoces e tardias de forma mais ampla.

De acordo com os critérios internacionais (quadro 2) é necessário para o diagnóstico completo de VKH que os achados dermatológicos não ocorram antes do início da doença ocular ou neurológica. Descrevemos aqui uma paciente onde a doença se iniciou por alterações dermatológicas, típicas da enfermidade. Consensos são importantes para que sejam estabelecidos critérios, em especial, em doenças imunomediadas, sem marcador biológico. É importante porém a divulgação na literatura médica de casos de evolução temporal atípica, como o aqui descrito, para serem considerados em futuras revisões de critérios.

O prognóstico da função visual depende da rapidez do diagnóstico e início do tratamento apropriado. A função auditiva é na maioria das vezes recuperada, enquanto que as lesões dermatológicas tendem a ser permanentes. Apesar de incomuns complicações como perda visual glaucoma e catarata podem ocorrer. O objetivo do tratamento é a supressão da inflamação intraocular e meníngea com utilização de altas doses de corticosteróide. O esquema preconizado pode ser oral (prednisona 60-100mg ao dia) ou em pulsoterapia (metilprednisolona 1g/dia por 3 a 5 dias). Nos pacientes com pouca ou nenhuma resposta pode ser usada Imunoglobulina humana IV ou imunossuppressores como azatioprina, ciclofosfamida ou metotrexate⁶.

A raridade da VHK faz de seu diagnostico um desafio. Vários especialistas foram necessários para a conclusão do diagnóstico, uma

evidência da importância da colaboração entre os profissionais de saúde. O tratamento, embora realizado somente após três meses do início da alteração visual, quando concluído o diagnóstico, resultou em resolução das manifestações neurológicas e melhora parcial da função visual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MOORTHY R. et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv. Ophthalmol.*, 39(4):Jan-Feb, 1995.
2. WERNECK ALS, GURGEL LCA, MELLO L *et al.* Sudden sensorineural hearing loss: a case report supporting the immunologic theory. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, 61 (4), p.1018-1022, Dec. 2003.
3. CUNNINGHAM ET et al. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome in a 4 year old child. *Am. J. Ophthalmol*, 120(5):675-677, 1995.
4. SHIDO Y, et al. HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada disease by PCRFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB10401. *Brit J Ophthalmol*, 78:223-226,1994.
5. INOMATA H. et al. Vogt-Koyanagi-Harada disease. In: *Handbook of Clinical Neurology*, 12 (56), R.R. McKendall, Ed., Elsevier Science Pub, pp.611-626, 1989.
6. HELVESTON, WR. Treatment of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome with intravenous immunoglobulin. *Neurology*, 46(2): 584-585, 1996.
7. SMITH JR, ROSENBAUM JT. Neurological concomitants of uveitis. *Br J Ophthalmol*, 2004; 88: 1498-1499.
8. CARMONA C, PITA F, SILVA J, CAVALEIRO C, et al. Vogt-Koyanagi-Harada Syndrome and early diagnostic confirmation by cerebrospinal fluid cytology. *Sinapse*, 3 (1): 35-38, 2003

ANEXOS

SÃO NECESSÁRIAS A AUSÊNCIA DE TRAUMA OCULAR OU CIRURGIA E A PRESENÇA DE PELO MENOS TRÊS DOS QUATRO ITENS:

1- Iridociclite bilateral crônica

2- Uveíte posterior incluindo descolamento multifocal de retina, hiperemia discal e edema

3- Sinais neurológicos: tinnito, rigidez cervical, sinal de nervo periférico ou de sistema nervoso central. Pleocitose líquórica.

4- Sinais cutâneos de alopecia, poliose ou vitiligo.

Quadro 1: Critérios diagnósticos segundo a Sociedade Americana de Uveíte, 1978.

SÍNDROME DE VKH COMPLETO
(critérios 1 a 5 devem ser cumpridos)

1. Ausência de história de trauma ocular penetrante ou cirurgia precedendo o início da uveíte
2. Ausência de história clínica ou laboratorial de outra doença ocular
3. Envolvimento ocular bilateral (a ou b dependendo do estágio da doença quando o doente é examinado)
 - A. Manifestações precoces:
 - (I) Coroidite difusa (com ou sem uveíte anterior, reação inflamatória do vítreo ou hiperemia do disco óptico), que se pode manifestar com o:
 - (a) Áreas focais de líquido sob a retina
 - (b) Bolhas de descolamento seroso da retina
 - (II) Com achados equívocos; ambos devem estar presentes:
 - (a) Áreas focais de atraso na perfusão coróideia, áreas multifocais de extravasamento de contraste, grandes placas de hiperfluorescência, acumulação de contraste no líquido sob a retina e captação do contraste no nervo óptico na angiografia fluoresceínica
 - (b) Espessamento coróideo difuso, sem evidência de esclerite posterior na ecografia
 - B. Manifestações tardias:
 - (I) História sugestiva ou presença anterior dos critérios 3Ae ambos (II) e (III) abaixo, ou múltiplos sinais de (III):
 - (II) Despigmentação ocular:
 - (a) Fundo em "sunset glow"
 - (b) Sinal de Sugiura
 - (III) Outros sinais oculares:
 - (a) Cicatrizes de despigmentação da coróideia dispersas
 - (b) Hiperplasia do epitélio pigmentar
 - (c) Uveíte anterior crônica ou recorrente
4. Achados Neurológicos/Auditivos (podem já ter resolvido à data da apresentação)
 - (a) Meningismo (mal-estar, febre, cefaleias, náuseas, dor abdominal, rigidez da nuca ou com binação destes), ou
 - (b) Acúfenos, ou
 - (c) Pleocitose do LCR
5. Achados Dermatológicos (nunca precedendo o início da doença do SNC ou ocular)
 - (a) Alopecia, ou
 - (b) Poliose, ou
 - (c) Vitiligo.

Quadro 2: Critérios diagnósticos segundo o Workshop Internacional de VKH, 1999.

SÍNDROME DE VKH INCOMPLETO (devem estar presentes os critérios de 1 a 3 e um dos seguintes: 4 ou 5)
1. Ausência de história de trauma ocular penetrante ou cirurgia precedendo o início da uveíte e
2. Ausência de história clínica ou laboratorial de outra doença ocular e
3. Envolvimento ocular bilateral.
4. Achados Neurológicos/Auditivos anteriormente definidos ou
5. Achados Dermatológicos (nunca precedendo o início da doença do SNC ou ocular).

SÍNDROME DE VKH PROVÁVEL (critérios 1 a 3 devem estar presentes)
1. Ausência de história de trauma ocular penetrante ou cirurgia precedendo o início da uveíte e
2. Ausência de história clínica ou laboratorial de outra doença ocular
3. Envolvimento ocular bilateral (com o definido para a síndrome completa)

Quadro 2: Critérios diagnósticos segundo o Workshop Internacional de VKH, 1999.

DOENÇA INFLAMATÓRIA
LUPUS ERMEMATOSO SISTÊMICO
SARCÓIDOSE
DOENÇA DE LYME
DOENÇA DE BEHÇET
DOENÇAS INFECIOSAS
SÍFILIS
TUBERCULOSE
HERPES
INFECÇÕES FÚNGICAS
TOXOPLASMOSE
SDA
DOENÇAS OFTALMOLÓGICAS/SNC
OFTALMIA SIMPÁTICA
EPIELOPATIA MULTIFOCAL AGUDA POSTERIOR
DESCOLAMENTOS MÚLTIPLOS DE RETINA SECUNDÁRIOS A HAS

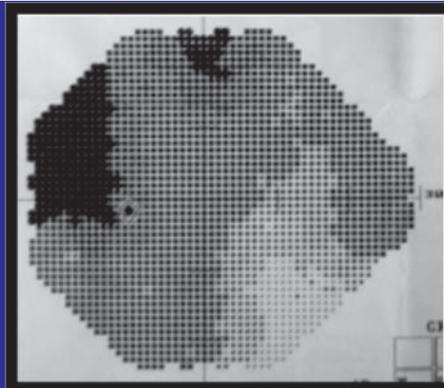
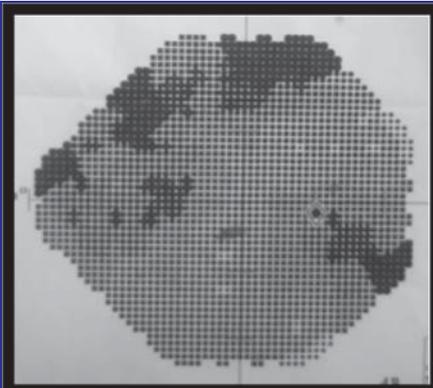
Quadro 3 - Diagnósticos Diferenciais para VKH.

FIGURAS 1 E 2 : Mancha vitiligóide em região frontal e poliose (em destaque), achados fundamentais para o diagnóstico da síndrome VKH.





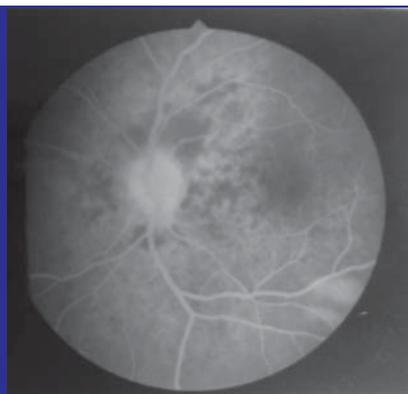
FIGURA 3 :
Manobra de mingazzini evidenciando diminuição de força em membro inferior direito.



FIGURAS 4 E 5:
Campo Visual mostrando escotoma absoluto a direita e ilha de visão em quad. Inferior direito



FIGURAS 6 E 7:
Nervos ópticos com edema e hiperemia, Cruzamentos A/V patológicos



FIGURAS 8 E 9:
hiperfluorescência por vazamento nos nervos ópticos e área peripapilar, padrão céu em estrela.

MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS EM PACIENTE COM S SJOGREN.

RELATO DE UM CASO¹

Fernanda Ferreira Chaves da Costa Pereira², Regina Maria Lugarinho da Fonseca³, Regina Maria Papais Alvarenga⁴

INTRODUÇÃO

A síndrome de Sjogren (SS)¹ é uma doença autoimune com incidência de até 20% da população. Acredita-se que seja sub diagnosticada uma vez que acomete glândulas exócrinas e pode ter apresentação oligo sintomática. As manifestações clínicas mais comuns são xerofthalmia e xerostomia² decorrentes de infiltrado de células mononucleares que invadem preferencialmente as glândulas lacrimais e salivares.

As manifestações neurológicas ocorrem em 20% a 50 dos pacientes e há predileção pelo sistema nervoso periférico (SNP). O acometimento do sistema nervoso pode preceder em até 81%¹ o diagnóstico da Síndrome de Sjogren. Nos últimos anos têm sido relatados quadros centrais em especial, mielites agudas e recorrentes, neurite óptica e encefalopatias.

O diagnóstico diferencial da SS se faz com as doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (Esclerose múltipla-EM , neuroóptico mielite-NMO, mielite) doença cérebro vascular e vasculites.

Algumas considerações devem ser feitas sobre o diagnóstico diferencial. As DDII são doenças imunomediadas idiopáticas. Há uma predileção pelo sexo feminino, e na EM 77% dos pacientes são do sexo feminino *versus* 33% do sexo masculino⁷. A EM evolui em 90% dos casos sob a forma clínica de surtos e remissões de manifestações neurológicas, e em 10% sob a forma progressiva, diagnóstico inicial que recebeu a paciente do presente caso. Os critérios que regem as duas formas^{7,10} apresentam como pontos comuns e fundamentais a disseminação no tempo e no espaço da doença. A RM dos pacientes com EM apresenta, em geral, lesões periventriculares que em corte sagital

RESUMO

A Síndrome de Sjogren (SS) é doença imunomediada que acomete preferencialmente mulheres causando xerofthalmia e xerostomia e que em 20% dos casos cursa com manifestações neurológicas, momento em que faz diagnóstico diferencial com a Esclerose Múltipla (EM). Descreveremos SS em mulher afrobrasileira de 50 anos com mielites subagudas recorrentes associadas à neuropatia periférica confirmadas por Ressonância magnética e eletroneuromiografia. O diagnóstico de SS provável baseou-se em critérios clínicos e laboratoriais

Palavras chave: Síndrome de Sjogren , Esclerose Múltipla, autoanticorpos

1. Trabalho apresentado no Curso de Pós-Graduação lato sensu em Neurologia da UNIRIO.
2. Aluna do curso de Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
3. Professora da Disciplina de Genética e do Curso de Pós-Graduação stricto sensu (Mestrado) em Neurologia da UNIRIO.
4. Professora da Disciplina de Neurologia (Graduação, Pós-Graduação lato sensu e stricto sensu (Mestrado)) da UNIRIO, Chefe do Serviço de Neurologia do Hospital da Lagoa/RJ.

ABSTRACT

Sjogren's syndrome is an autoimmune disorder, more common in females, characterized by xerostomia and xerophthalmia. The central and peripheral nervous system was involved in 20% of patients and is usually misdiagnosed as Multiple sclerosis. We describe an afrobrasilian female, 50 years with recurrent subacute myelitis with peripheral neuropathies (based in MRI and EMG). The diagnosis of Sjogren's syndrome was probable (clinical evaluation and laboratories findings)

Key words: Sjogren's syndrome, Multiple sclerosis, autoantibodies

apresentam aspecto denominado "chama de vela". A presença de bandas oligoclonais ocorre em cerca de 90% dos pacientes. A Neuro óptico mielite, doença inicialmente denominada de Doença de Devic-variante de esclerose múltipla, hoje tem critérios diagnósticos próprios e prognóstico pior quando comparado a EM em nosso meio. As lesões de medula costumam ser extensas à ressonância magnética e a presença de bandas oligoclonais se faz de forma menos freqüente quando comparada à EM. A doença se restringe a medula e ao nervo óptico e pode se manifestar sob a forma de surto único ou recorrente⁶. A mielite recorrente apresenta diagnóstico complexo e inúmeras etiologias possíveis. Mielite mono sintomática pode estar associada ao acometimento de outras regiões do SN de forma subclínica, e que poderão se manifestar, ou não, ao longo dos anos.

Considerando as dificuldades no diagnóstico diferencial da Síndrome de Sjogren, o presente trabalho descreve paciente afrobrasileira, que recebeu inicialmente diagnóstico de EM por preencher critérios de diagnóstico de Poser et al (1983).

METODOLOGIA

Foi realizada busca no PUBMED utilizando-se as palavras Síndrome de Sjogren, esclerose múltipla, neuro óptico mielite. A paciente foi atendida em centro de referência de Esclerose Múltipla no Hospital da Lagoa Rio de Janeiro com o diagnóstico inicial de Esclerose Múltipla. Foi submetida à exame neurológico, laboratoriais e de imagem e a hipótese de síndrome de Sjogren foi então proposta.

RELATO DE CASO

MSG, 50 anos, casada natural do Rio de Janeiro atualmente aposentada por invalidez, residente em Nova Iguaçu.

HDA: Em 1999 a paciente apresentou parestesia em 2°,3° e 4° quirodáctilos do membro superior esquerdo. Fez uso de medicação sintomática. Evoluiu com tremores e dor em antebraço em ambos os membros superiores. Procurou auxílio médico e foi internada por 1 mês para investigação diagnóstica. Realizou tomografia de crânio, que foi normal, e evoluiu durante a internação com tetraparesia, associada a exame de sensibilidade normal e controle esfinteriano. O uso de corticosteroide endovenoso foi seguido de recuperação total. Meses depois apresentou tremores e movimentos involuntários dos membros superiores e iniciado tratamento com carbamazepina e clonazepam. Realizou 13 sessões de pulsoterapia com corticóide e ficou novamente assintomática. Cerca de 1 ano após apresentou desconforto na coluna cervical e fez uso de sintomáticos. Desenvolveu quadro de retenção urinária, paraparesia e parestesia por todo o corpo. Fez uso de metilprednisolona em 26 sessões mantendo paraparesia de membros inferiores, parestesia generalizada e retenção urinária. Relata

piora progressiva do quadro até os dias atuais e quadro de infecções urinárias de repetição. Atualmente em uso de gabapentina, norfloxacino, prednisona(20mg 2X) e imunomodulador (50mg 2x).Como antecedentes relatava hipertensão arterial sistêmica e síndrome de Sjogren.

Ao exame apresentava tetraparesia com predomínio a direita com hiporreflexia universal e sensibilidade preservada. Neste momento apresentava marcha paraparética necessitando de apoio bilateral. Na análise inicial classificamos a paciente como tendo uma síndrome medular ao nível de medula cervical e acometimento de 2º neurônio motor. As hipóteses iniciais foram : Esclerose múltipla , mielite recorrente, neuro óptico mielite e manifestações neurológicas secundárias à Síndrome de Sjogren. Neste momento a paciente utilizava imunomodulador 50 2 vezes ao dia , corticóide 20 mg e gabapentina 300. A terapia medicamentosa foi mantida.

Foram solicitados marcadores para confirmação da Síndrome de Sjogren , análise líquórica , RM de crânio e coluna cervical, ENMG (eletro-neuromiografia) , potencial evocado visual e somatossensitivo. Resultados de exames evidenciou líquido com padrão inflamatório inespecífico, RM de crânio evidenciando múltiplas lesões hiperintensas sugerindo focos de desmielinização, ENMG com padrão de CIDP (poliradiculopatia desmielinizante inflamatória crônica),RM de medula cervical evidenciando extensa lesão acometendo região de C2-C6 que não provocava expansão e não captava gadolínio. Realizado potencial evocado visual que apresentava aumento da latência da onda P bilateralmente (predominantemente à esquerda) e potencial somatossensitivo evidenciando comprometimento predominantemente sensitivo. Anti SSA(Ro) e SSB(La) presentes.

Diagnóstico final : Manifestações neurológicas secundária à Síndrome de Sjogren

RESULTADO

DELALANDE² publica em 2004 estudo de grande importância envolvendo 82 pacientes com Síndrome de Sjogren e manifestações neurológicas associadas dos quais 65 eram mulheres e 17 homens . Verificou-se que dos 29 pacientes que apresentavam síndrome medular ao exame físico 75% apresentavam na RM de coluna lesão hiperintensa na seqüência T2. Quanto à localização houve maior acometimento da coluna cervical 82% seguido da torácica 47% e 12% com imagem lombar. Destes 35% apresentavam lesões extensas sendo 65% uma única lesão e 40% lesões centromedulares. Dos 82 pacientes envolvidos no estudo,10 preencheram os critérios da forma surto remissão da esclerose múltipla e 13 da forma progressiva primária. A positividade dos anticorpos anti-Ro/SSA ou anti-La/SSB

foi de 21%, mas durante o seguimento do estudo obteve-se positividade de 43%. As bandas oligoclonais foram encontradas em 30% destes pacientes. O potencial evocado visual apresentava aumento da latência da onda P em 61% dos casos confirmando caso de neurite óptica em 13 pacientes e detectando lesões subclínicas nos outros.

Estudo envolvendo⁴ pacientes com quadro de mielite transversa recorrente transversa comprovou que a presença de anticorpos anti – Ro aumenta a chance de recorrência do quadro medular (HUMMERS,2004).Foram selecionados 13 pacientes com quadro de mielite recorrente que foram então comparados à 12 pacientes com quadros outros de mielites . A dosagem do anticorpo anti –Ro foi positiva em 77%(10/13) dos casos versus 33% dos controles (4/12). Na discussão deste trabalho, questiona-se o papel deste anticorpo como um marcador de processo auto imune ou um marcador inflamatório uma vez que está presente em situações diversas como por exemplo bloqueio cardíaco congênito em recém natos. Considerou-se também a possibilidade de tratar-se de doença do colágeno subclínica uma vez que nenhum destes pacientes apresentavam manifestações clínicas da Síndrome de Sjogren.

A confusão diagnóstica que traz esta enfermidade motivou SEZE⁹, em 2001 a publicar trabalho revendo o diagnóstico de pacientes com a forma progressiva primária de Esclerose Múltipla (PPMS). Foram reavaliados 60 pacientes e aplicados os critérios recentes de PPMS e então os pacientes foram assim classificados: 77% diagnóstico definido , 21,3 % com diagnóstico provável e 1,7% como possível. Foram aplicados a eles os critérios de SS e destes 10 (16,7%) apresentavam diagnóstico definido, 14 (23,3%) preencheram 3 dos 4 critérios necessários e portanto são classificados como prováveis. Os critérios mais prevalentes foram xerofthalmia (90%) e presença de anticorpos anti SSA e anti SSB (92%). Este estudo sugere associação de PPMS e SS. A comparação do grupo PPMS com o PPMS e SS não evidenciou diferença na evolução clínica dos pacientes. Uma grande diferença foi percebida quando foram analisados localização das lesões. Sugere-se no entanto que SS possa simular PPMS uma vez que os critérios levam em consideração número de lesões e não a localização destas.

DISCUSSÃO

Analisando o caso em questão podemos perceber uma grande concordância com o trabalho realizado por Delalande na França² que enfoca as manifestações neurológicas da Síndrome de Sjogren. A paciente apresenta marcadores sanguíneos positivos (anti-Ro e anti-La) , tem uma idade de início da doença tardio, lesão na medula cervical visualizada por imagem extensa envolvendo grande número de segmentos vertebrais e LCR inespecífico com discreto aumento de celularidade, sugerindo

processo inflamatório. Outro aspecto que deve ser analisado é a alteração periférica sugerida ao exame clínico pela hiporreflexia universal numa paciente com síndrome tetrapiramidal e comprovada pelo exame de ENMG que descreve acometimento dos quatro membros sob a forma de desmielinização inespecífica concluindo tratar-se de polirradiculoneuropatia crônica. A alteração dos potenciais evocados visuais sem que houvesse evidência clínica de déficit de acuidade indica comprometimento subclínico do nervo óptico bilateralmente conseqüente a extensão do processo inflamatório a este.

Esta paciente foi encaminhada ao nosso serviço, já em cadeira de rodas, com mais de dez anos de doença, já com diagnóstico de SS pela reumatologia, e também de forma secundariamente progressiva da Esclerose Múltipla, considerando-se neste diagnóstico, a ocorrência de surtos de mielite com resposta completa inicial ao uso do corticóide porém mantendo nos últimos meses a seqüela motora.

Algumas considerações devem ser feitas quanto ao diagnóstico diferencial da SS com EM¹. As lesões na Síndrome de Sjogren a nível medular costumam ser mais extensas que as da EM. Além disto a idade de início geralmente é mais tardia, acima de 40 anos e a baixa prevalência de bandas oligoclonais de IgG (30%) quando comparado a pacientes com EM (90%). Outro dado que auxilia o diagnóstico é o possível acometimento concomitante do sistema nervoso periférico além da sintomatologia glandular, que não faz parte das manifestações usualmente encontradas na EM.

As doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas (DDII) das quais citamos a Esclerose Múltipla e a Neuro óptico mielite são diagnósticos de exclusão e portanto outras patologias tem que ser analisadas como as vasculites e as doenças auto imunes. No caso em questão o acometimento do sistema nervoso periférico com comprovação à eletroneuromiografia foi decisivo no diagnóstico, uma vez que as DDII só acometem o sistema nervoso central. Outro aspecto ao qual devemos estar atentos é que em qualquer uma destas situações citadas estamos lidando com manifestações de causa desconhecida, que envolve autoimunidade e que responde positivamente ao corticóide o que mais uma vez pode dificultar o diagnóstico.

O motivo para o qual termos questionado a possibilidade de NMO foi a de que a paciente apresentava surtos medulares recorrentes e lesão subclínica do nervo óptico

A presença de grandes lesões a RM não é o que costuma acontecer na EM, no entanto é a marca da neuro óptico mielite fazendo inclusive parte dos critérios diagnósticos lesões maiores do que 3 segmentos vertebrais. Estas lesões já se assemelham bastante as encontradas por Delalande na França em pacientes com SS.

As doenças imunomediadas são ainda um grande desafio diagnóstico. A confusão e a sobreposição de sintomas dificulta o real entendimento e patogenia deste grupo de doenças. Apesar do sucesso em se fazer o diagnóstico neste caso, pudemos verificar o diagnóstico inicial errôneo e a concomitância de inclusão em critério de diferentes doenças. Sendo assim atenção especial e exaustiva investigação deve ser feita antes do diagnóstico final afim de se evitar conclusões errôneas.

CONCLUSÃO

O caso em questão trata-se de uma paciente com alteração neurológica secundária à Síndrome de Sjogren. Os dados do caso são condizentes com a literatura. Os marcadores sanguíneos, a concomitância do quadro neurológico central com o periférico assim como a extensa lesão medular sem efeito de expansão corroboram com o diagnóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. CHAMBERS MS. Sjogren's syndrome. *ORL Head Neck Nurs.* 2004 Fall;22(4):22-30; quiz 32-3. Review.
2. DELALANDE S, SEZE J. et al. Neurologic manifestations in primary Sjogren Syndrome . A Study of 82 pacientes. *In: Medicine set* 2004; v 83(5):280-91
3. GARCIA-CARRASCO M.; RAMOS M. et al. Primary Sjogren Syndrome. Clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine* 2002;v.81:270-280.
4. HERMISSONM.; KLEINR. et al. Myelopathy in primary Sjogren's syndrome: diagnostic and therapeutic aspects. *In: Acta Neurol Scand* 2002;v.105:450-3.
5. HUMMERS L.K.; KRISHNAN C. et al. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology* 2004;v.62:147-149.
6. KIM, K.K. et al. Idiopathic recurrent tranverse myelitis. *In: Arch Neurol.* 2003;v.60:1290-1294
7. POSER CM, PATY DW, SCHEINBERG L, MC DONALD, WI, DAVIS FA, EBERS, GC et al. New Diagnostic Criteria fr Multiple Sclerosis: Guidelines for research protocols. *Annals of Neurology* 1983; v 13, n 3
8. ROPPER A.; AYATA A,C. Vasculitis of the Spinal Cord. *In: Arch Neurol* 2003;v.60:1791-1794.

CADERNOS BRASILEIROS DE MEDICINA

ISS 0103 - 4839
 ISSN (EDIÇÃO ELETRÔNICA) - 1677-7840
 Edição Especial - janeiro de 2006

EDITOR Mário Barreto Correa Lima

EDITOR ADJUNTO Rogério Lorenza de Oliveira

CONSELHO EDITORIAL

Antônio Carlos Ribeiro Garrido Iglesias (Cirurgia Geral)
 Azor José de Lima (Pediatria)
 Maria da Cunha Gomes (Medicina Familiar e Comunitária)
 Maria Adelaide Andrade Dancour (Reumatologia)
 Roseland Schmidt Rondon (Gastroenterologia)
 Carlos Eduardo Brandão Mello (Gastroenterologia)
 Carlos Alberto Basílio de Oliveira (Anatomia Patológica)
 Maurício Celidônio Yelpe (Medicina Interna)
 Mário Luiz Pellon Santos Moreira (Psiquiatria)
 Marília de Abreu Silva (Infectologia)
 Paulo Couto (Ortopedia)
 Pietro Novellino (Cirurgia Geral)
 Nelson Salém (Fisiatria)
 Mair Simão Nigri (Cardiologia)
 Maria Lúcia Elias Pires (Endocrinologia)
 Terezinha de Jesus Agra Belmonte (Endocrinologia Infantil)
 Sérgio Arthur Furtado Machado (Parasitologia)
 Carlos Modesto Solano (Cirurgia Gastroenterológica)
 Maria Cecília da Fonseca Salgado (Reumatologia)

ORGANIZAÇÃO

Lucas Pereira Jorge de Medeiros
 Regina Maria Papais Alvarenga

ASSISTÊNCIA ADMINISTRATIVA

Jorge Antônio de Melo Sant'Ana
 Mário Ferreira
 Mauricio Pedrosa da Silva
 Pedro Antonio André da Costa
 Vagner Miranda Vieira da Cunha

**PROJETO GRÁFICO, DIAGRAMAÇÃO E
 CAPA**

Eduardo Vilarin