

Doenças da Mielina

Neurologia – FEMPAR

Roberto Caron



Doenças da Mielina

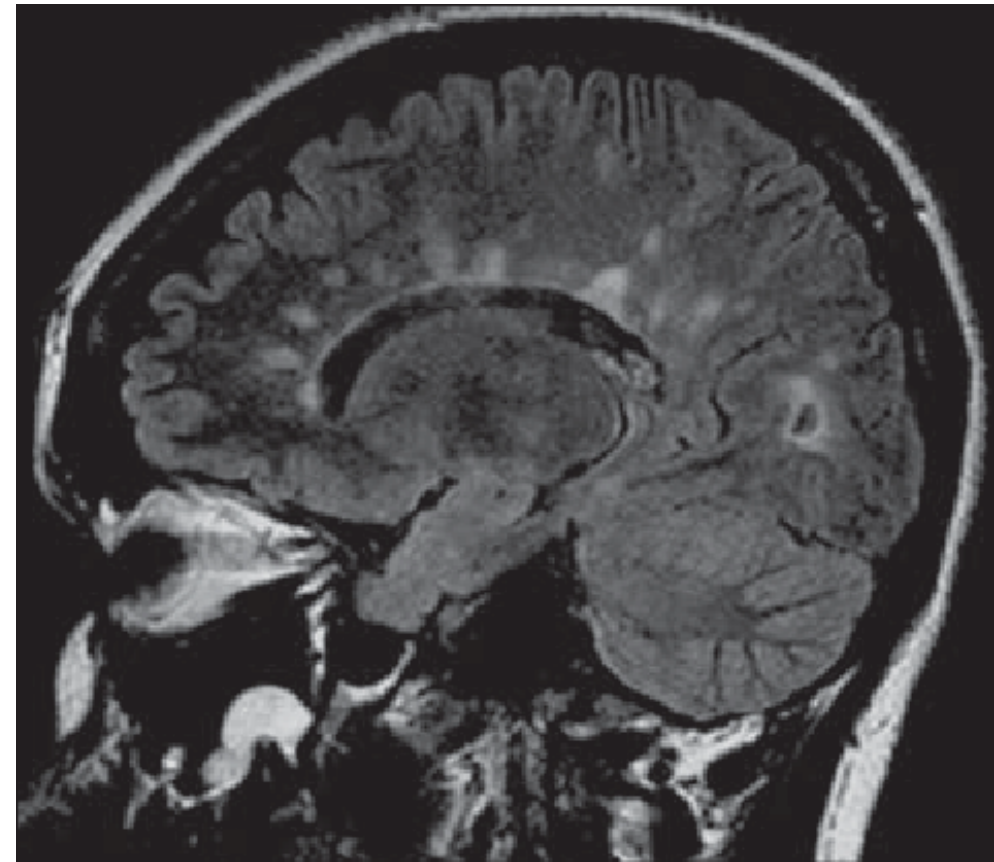
- 1. Esclerose Múltipla (EM).**
- 2. Encefalomielite Disseminada Aguda (ADEM).**
- 3. Neuromielite Óptica (AQP4-IgG NMOSD).**
- 4. Doença Associada ao Anticorpo Anti-Glicoproteína de Mielina de Oligodendrócito (MOGAD).**

Esclerose Múltipla

Esclerose Múltipla

É a doença neurológica incapacitante não traumática mais comum na população adulta jovem.

Custo anual (US): \$85.4 bilhões



História

Robert Carswell (1838) descreveu lesões medulares severas acompanhadas por atrofia cujas características já sugeriam EM.

Jean-Martin Charcot (1868) descreveu *La Sclérose en Plaques* em pacientes com a seguinte tríade → Nistágmo, fala escandida e tremor de intenção.



Epidemiologia

Quanto maior a latitude maior é o risco de se desenvolver EM.

USA → 337 a 362/100.000 (2017).

Incidência em áreas equatoriais → 1:100,000.

Antecedente de infecção ou imunização → raro.

Idade média de início → terceira década.

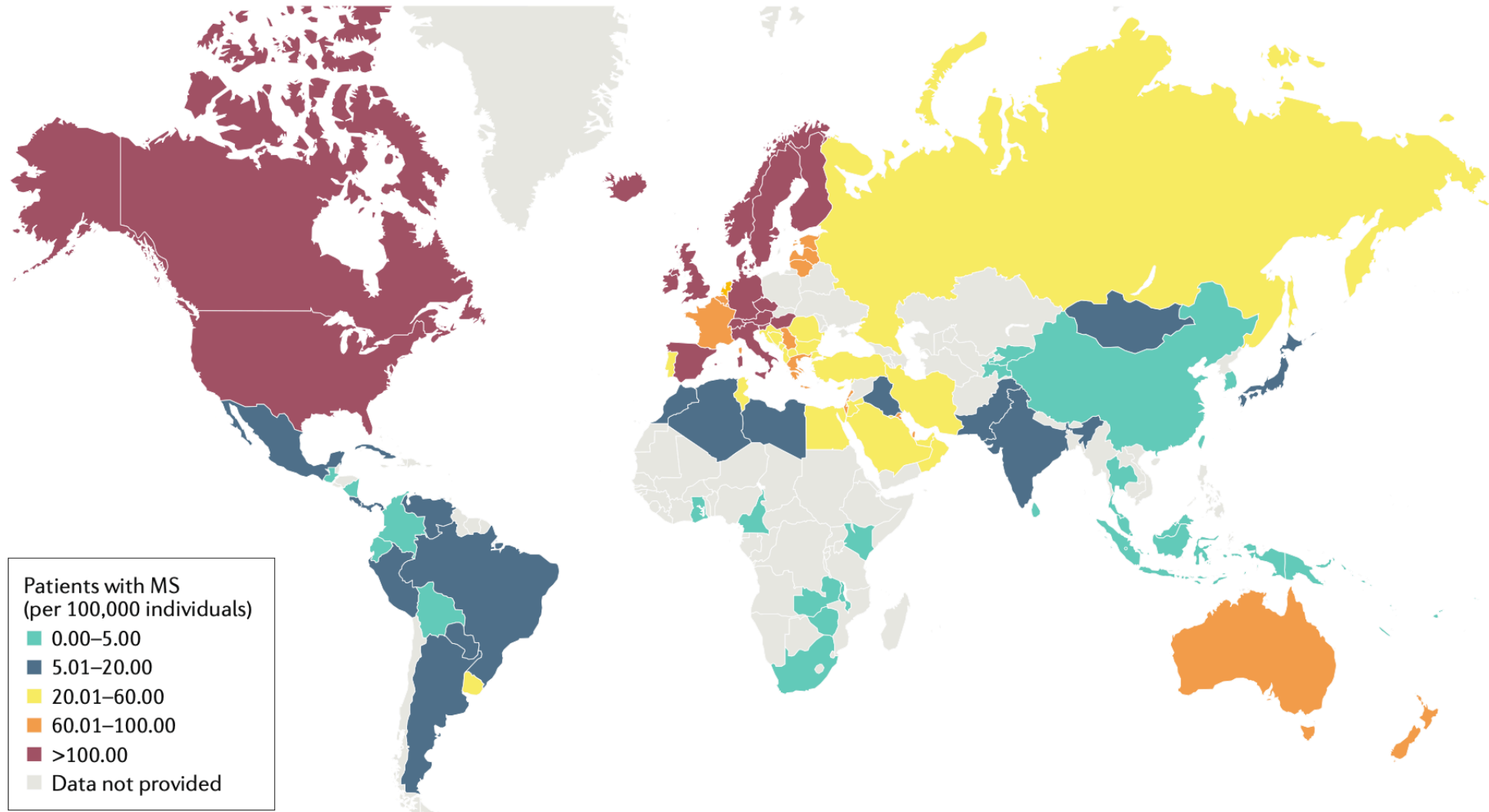
Proporção mulher-homem → 3:1

Etnia mais suscetível → Caucasiana.

Brasil:

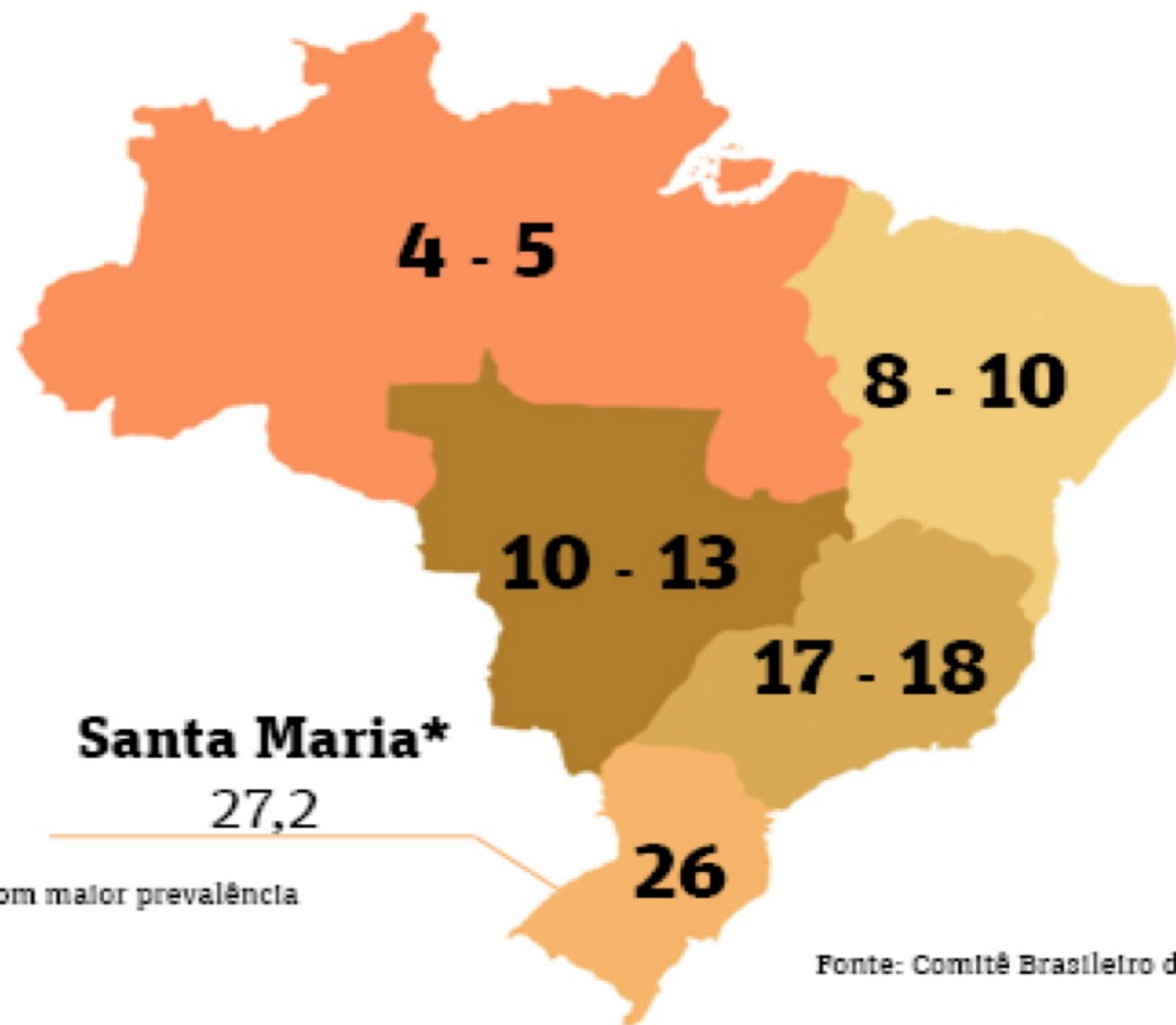
- Sul 27,2/100000.
- Sudeste 20/100000.
- Centro-oeste 5,85/100000.
- Nordeste 1,36/100000.

Prevalência Global da Esclerose Múltipla



DISTRIBUIÇÃO DA DOENÇA NO BRASIL

Estimativa em 2016 (casos por 100 mil habitantes)



15

Média nacional

* Cidade com maior prevalência no país

Fonte: Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla

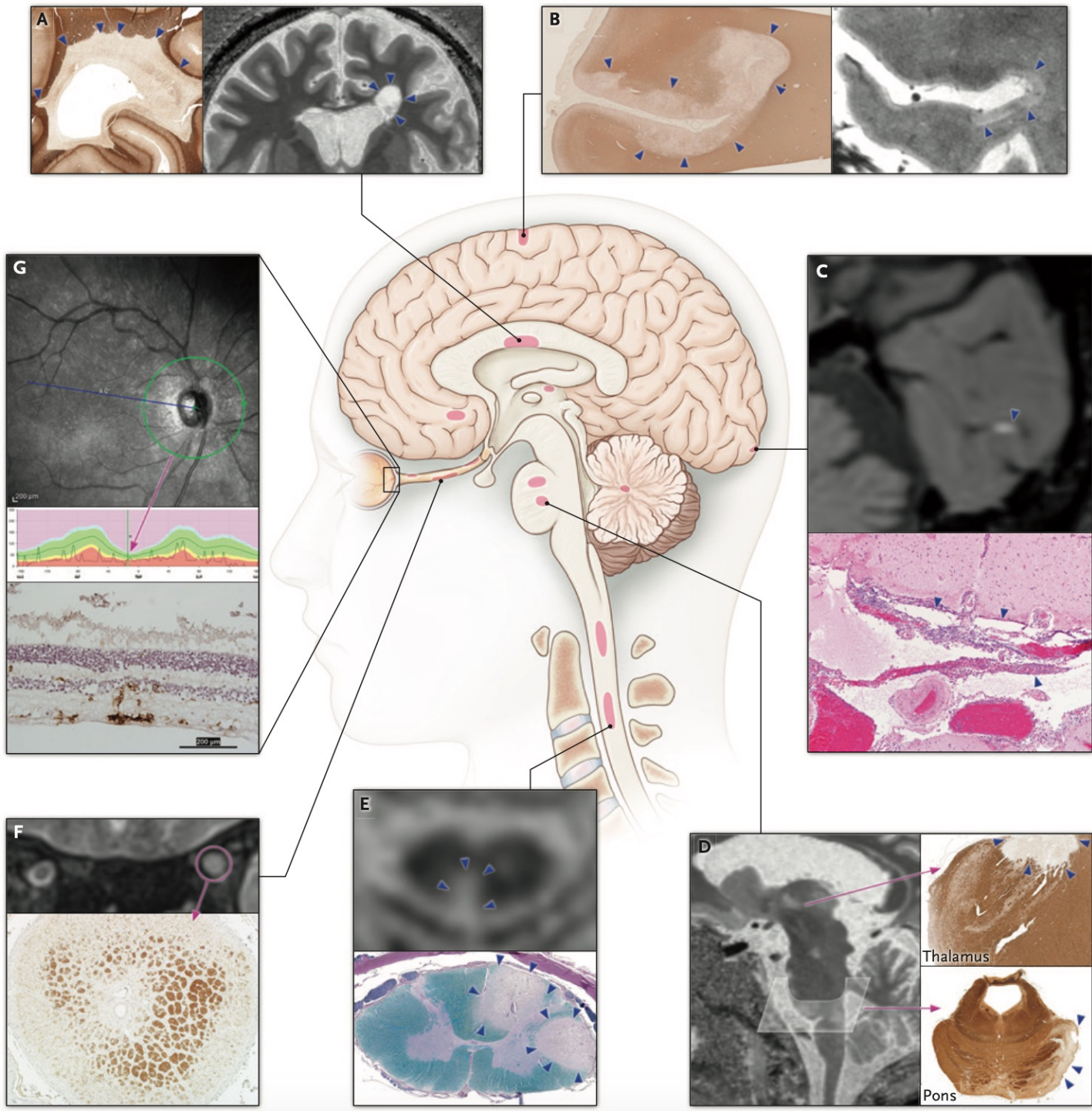
Patologia

Lesões multifocais predominantemente em substância branca.

As lesões se localizam comumente em região periventricular.

Ilhas de inflamação e desmielinização no SNC com relativa preservação dos axônios.

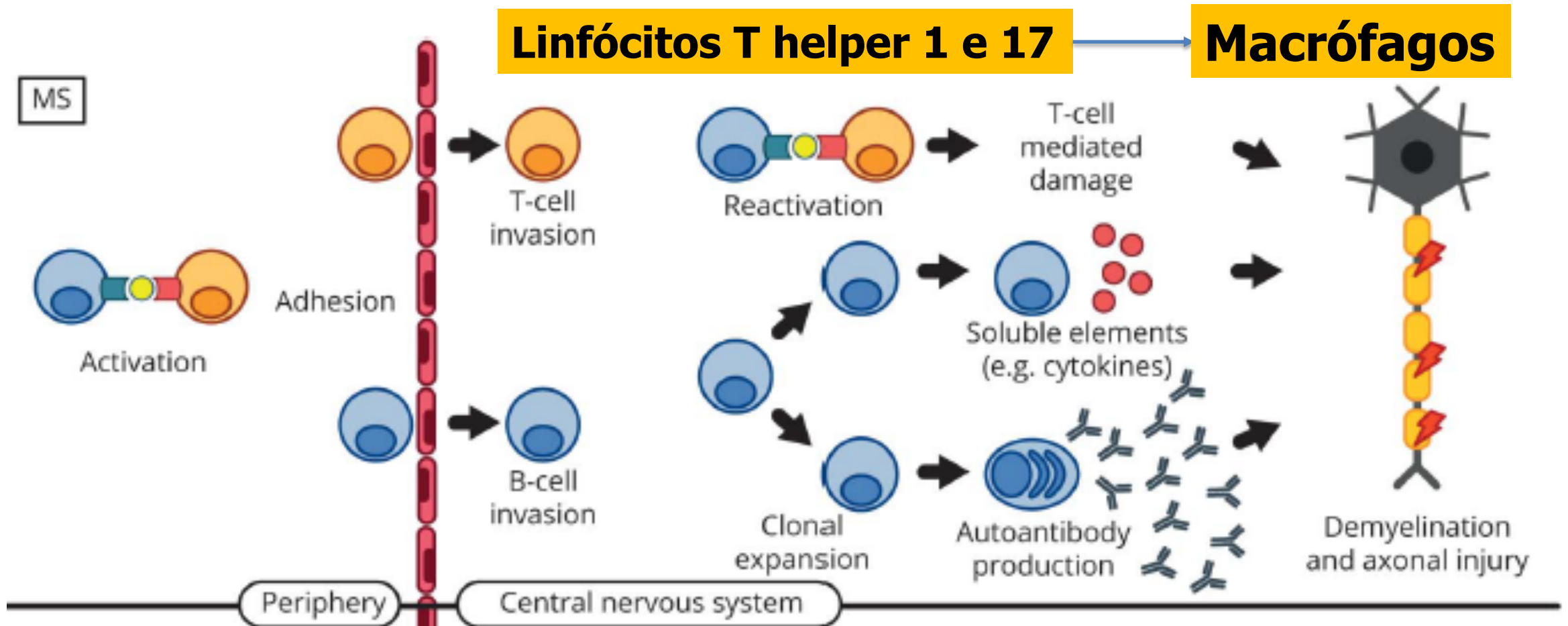
Nas lesões mais severas e nas crônicas pode ocorrer lesão axonal.



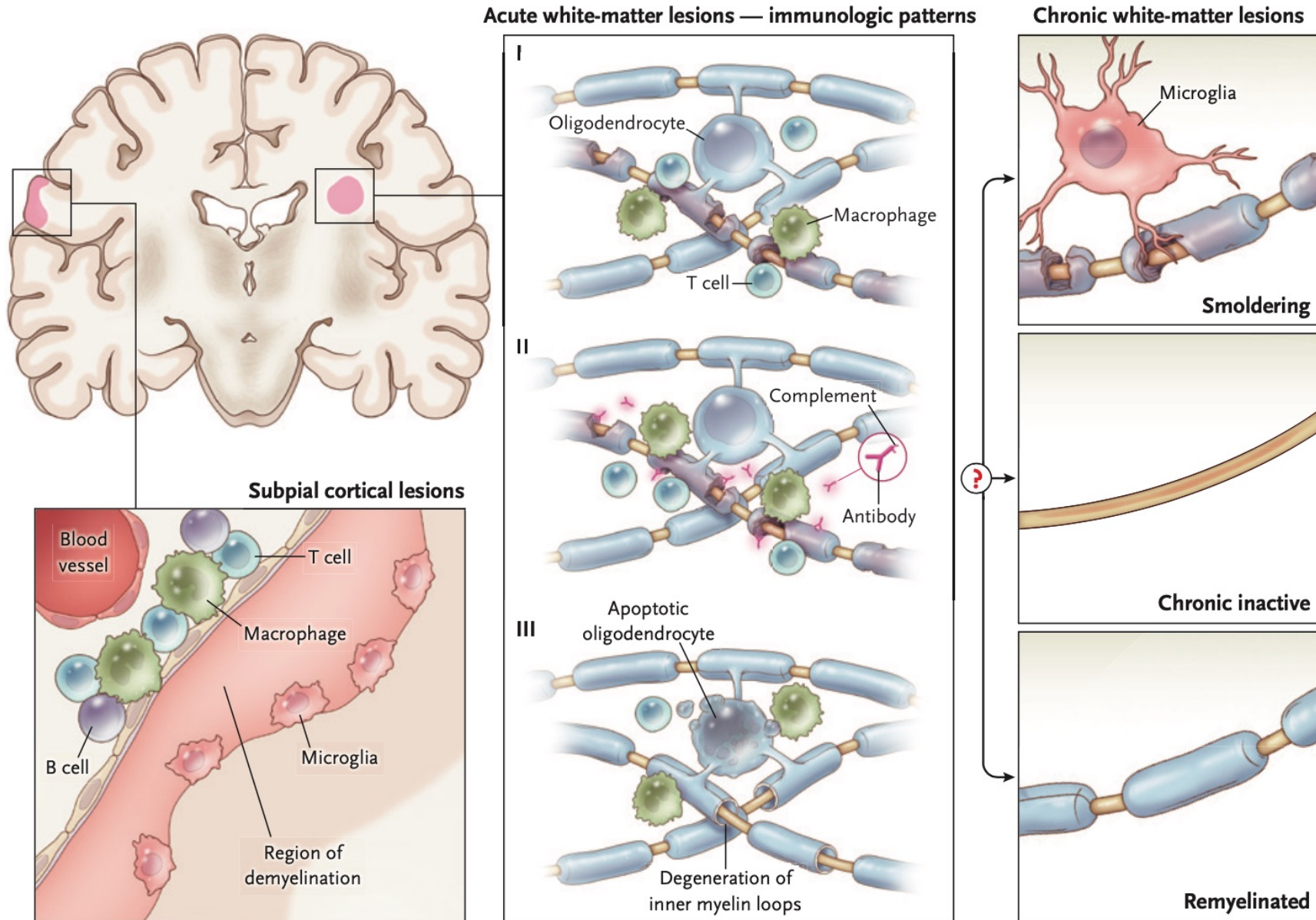
Fisiopatologia

Linfócitos T helper 1 e 17

Macrófagos



Fisiopatologia



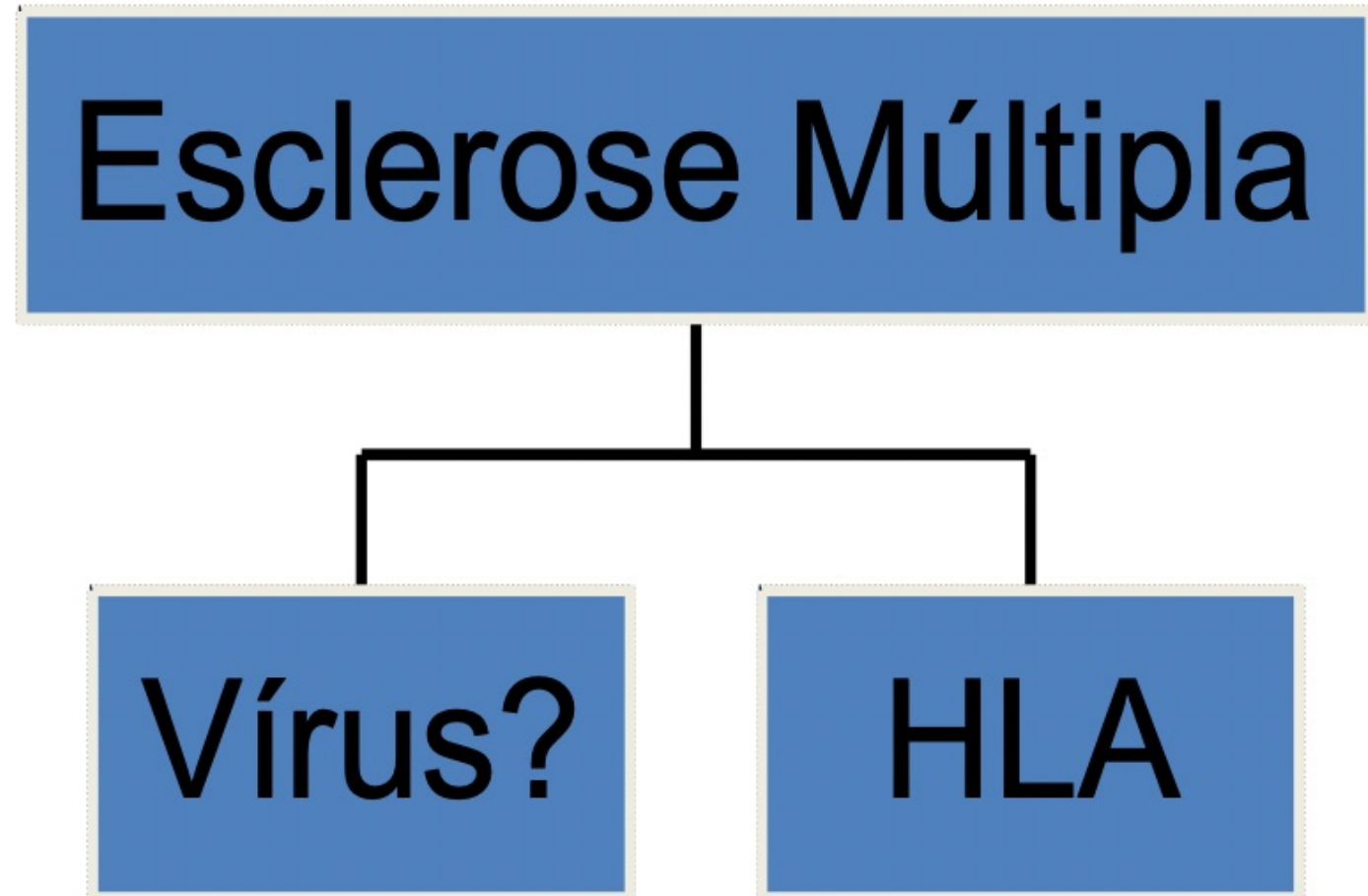
Etiologia

Fatores de Risco

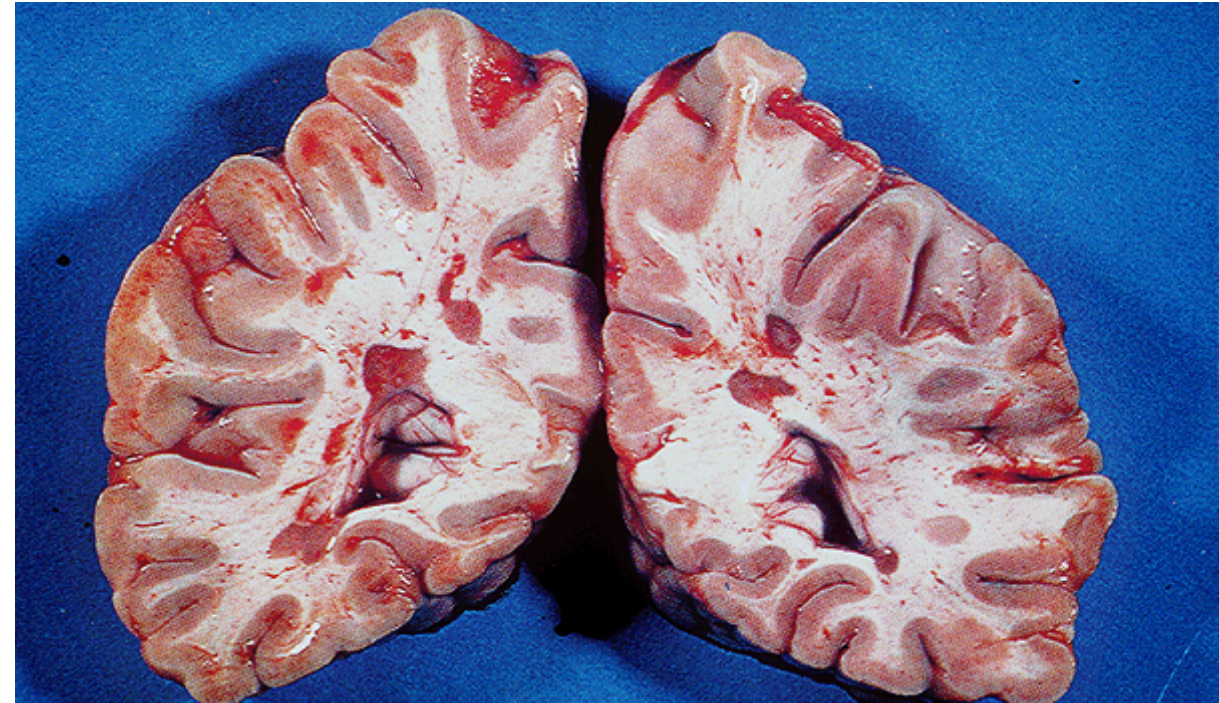
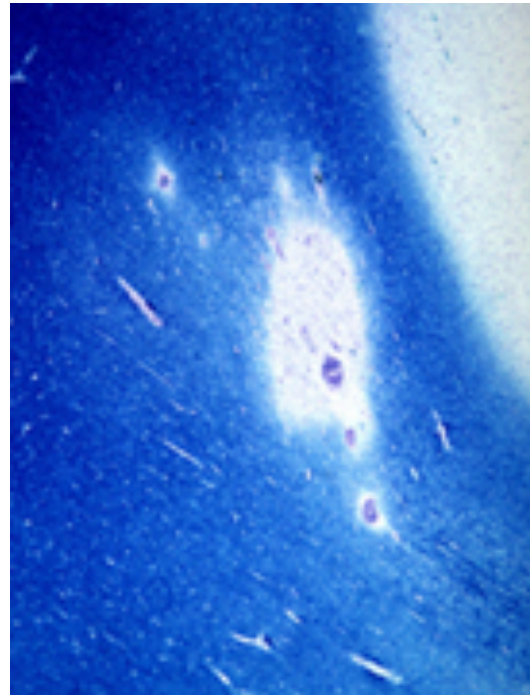
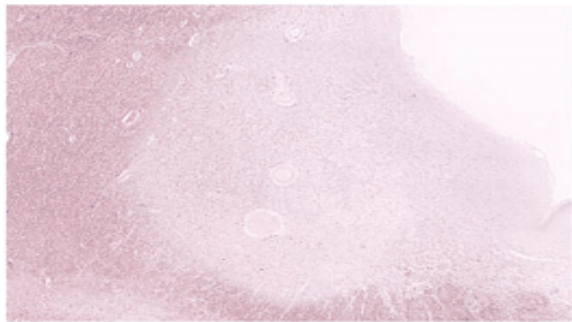
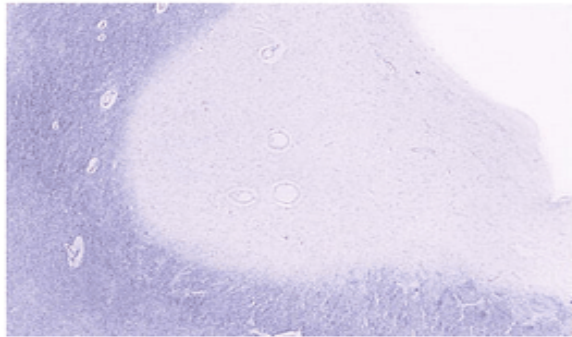
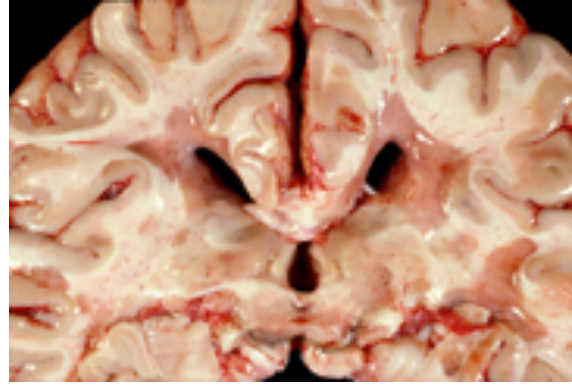
- Vírus (*Epstein-Barr*) – 32x
- Tabagismo
- Hipovitaminose D
- Obesidade
- Ingesta elevada de sal
- Genéticos (HLA-DRB1*15:01; HLA-DR2).

Fatores de Proteção

- Exposição aos raios UV
- Cafeína
- Genéticos (HLA-A*02)



Placas Desmielinizantes



Clínica

Evolução em recorrência e remissão ou progressão

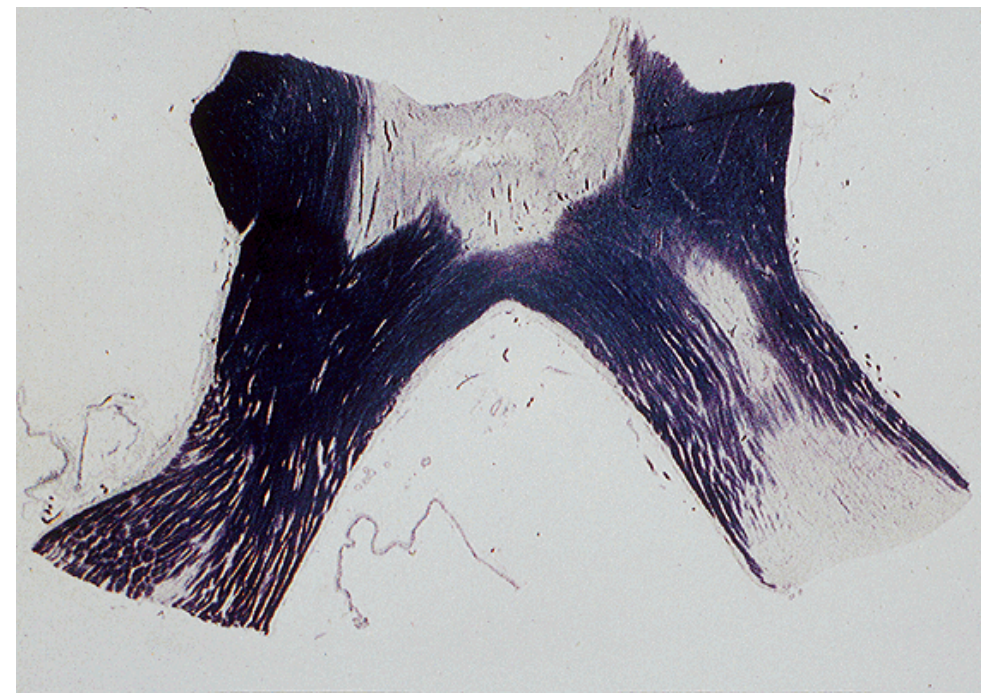
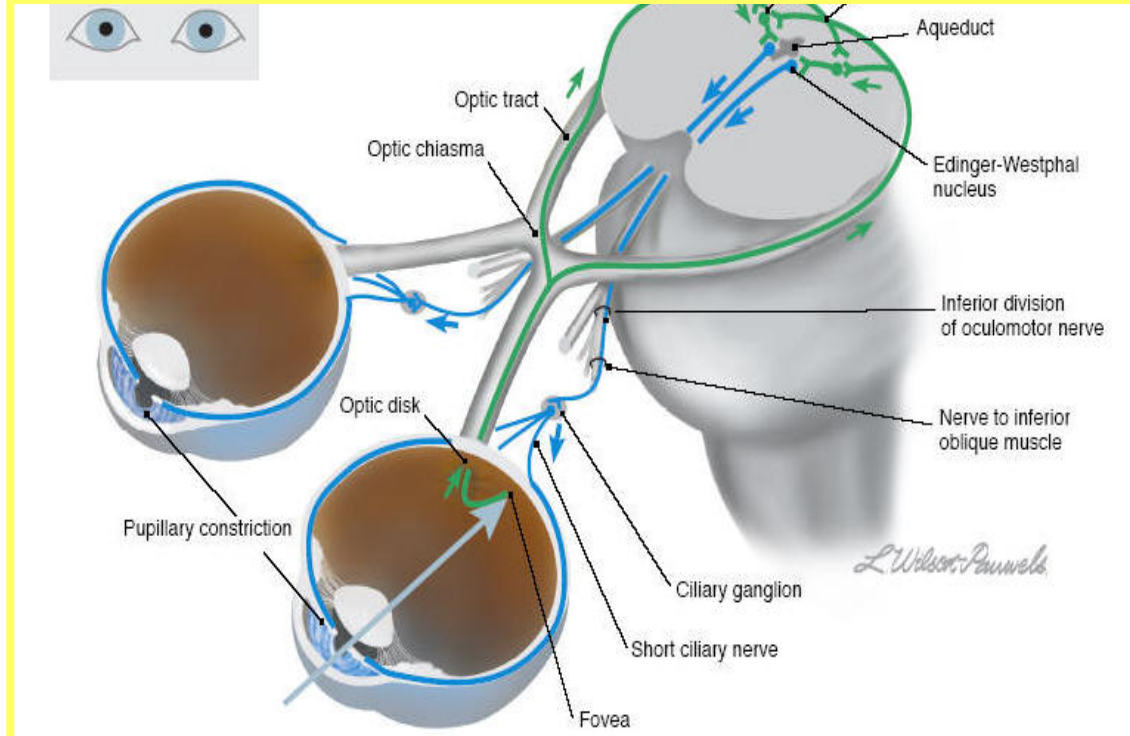
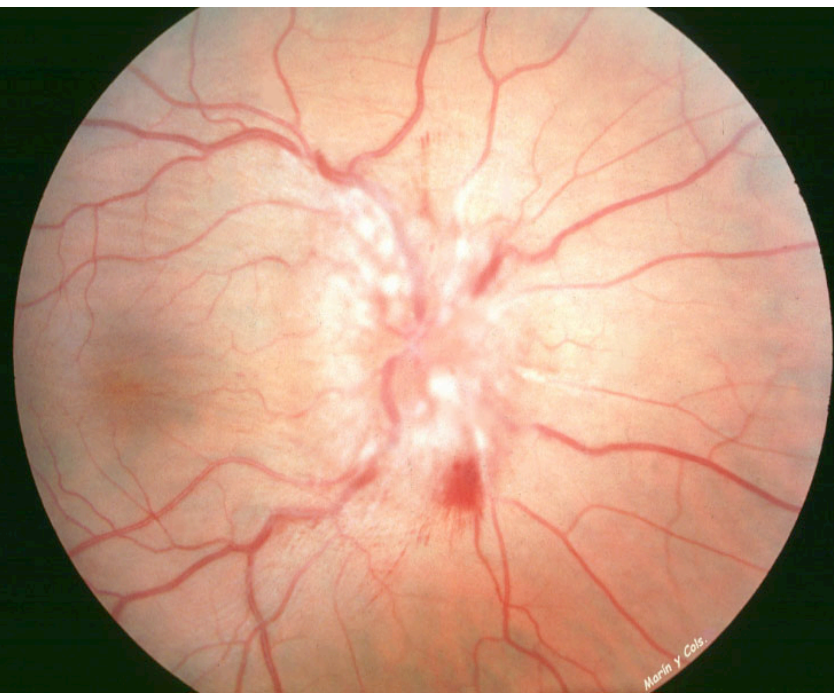
- **Déficits sensitivos** (parestesia; Neurite Óptica).
- **Déficits motores** (Sinais piramidais).
- **Ataxia** cerebelar e sensitiva.
- **Lesões de tronco cerebral** (Oftalmoplegia Internuclear; Lesões em pares cranianos).
- **Lesões medulares** (Mielite; Sinal de Lhermitte).
- **Distúrbios neurovegetativos** (urgência urinária, com ou sem incontinência).
- **Fenômeno de Uhthoff** (Intolerância ao calor).

Clínica

Neurite Óptica

- Manifestação inicial em 20 a 25% dos casos de EM.
- 38% evoluem para EM em 10 anos.
- Dor aguda/subaguda retrobulbar unilateral acentuada pelo movimento ocular.
- Acometimento bilateral é incomum.
- Perda parcial da visão central.
- 90% dos casos: recuperação total da visão após surto.
- Fundoscopia pode ser normal se a lesão é retrobulbar.
- Palidez de papila óptica.
- **Pupila de Marcus Gunn** (defeito pupilar aferente relativo).

Neurite Óptica



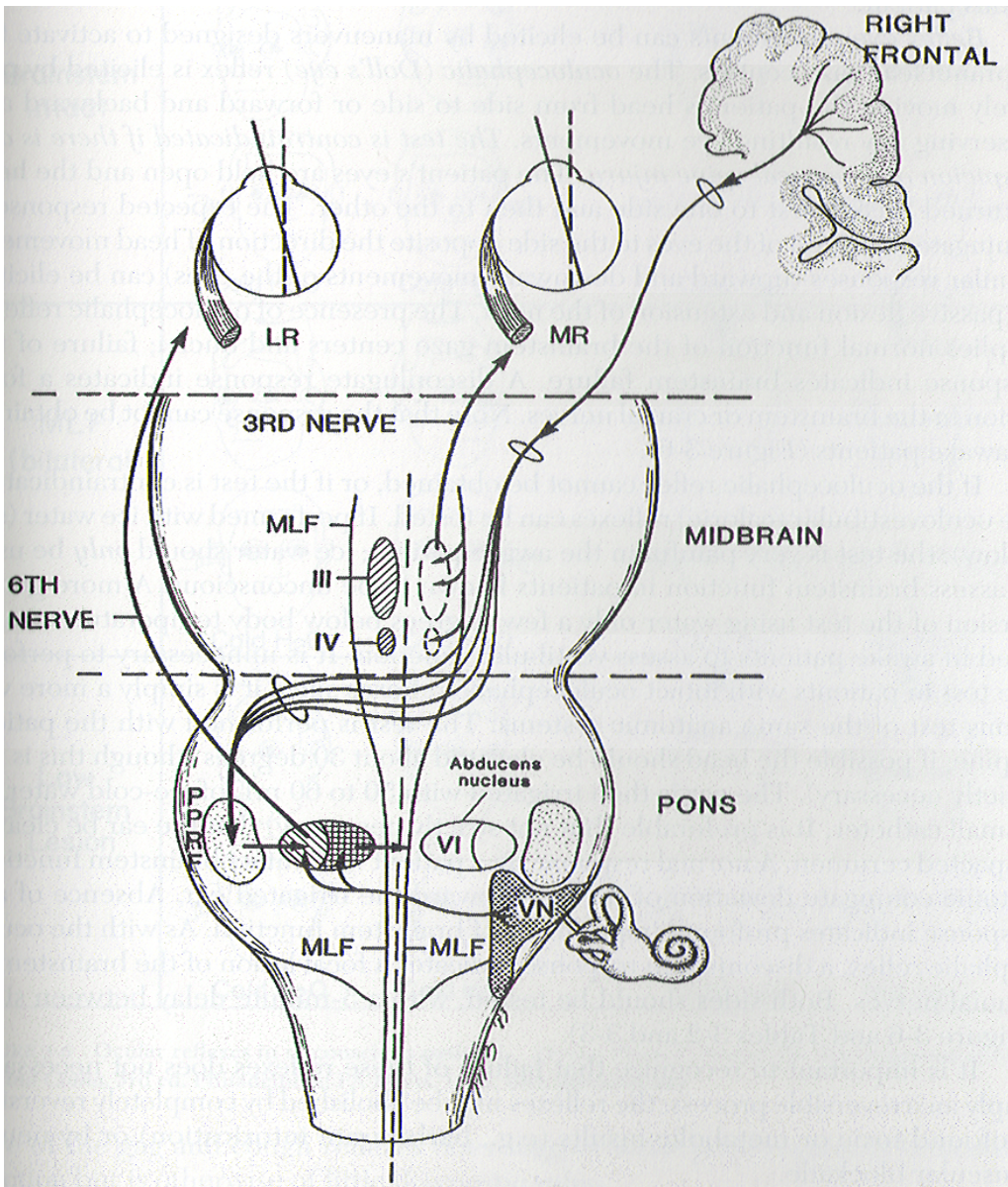
Clínica

Oftalmoplegia Internuclear

- Lesão do **Fascículo Longitudinal Medial (FLM)**, com **paresia do reto medial** na mirada lateral e nistágmo grosseiro do olho em abdução, com apresentação habitualmente bilateral na EM, raramente visto em outras doenças.



Oftalmoplegia Internuclear e FLM

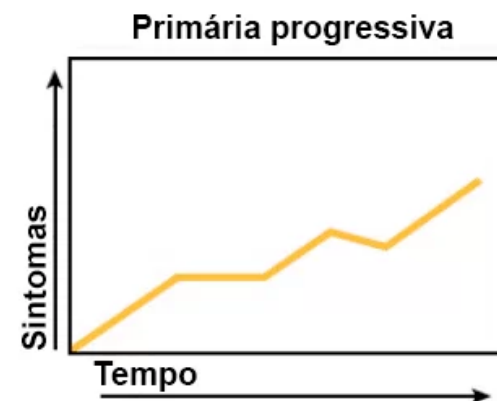
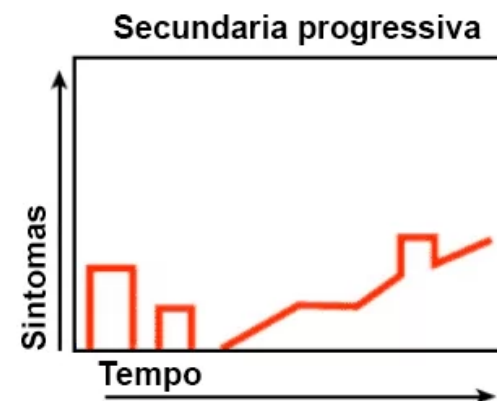
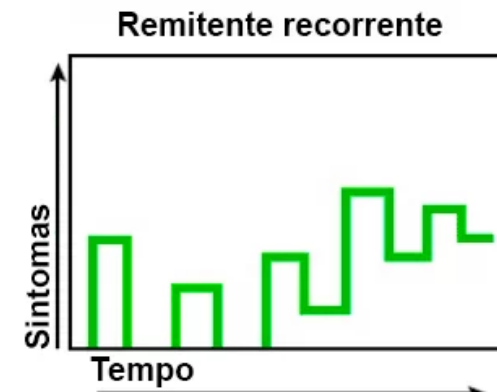
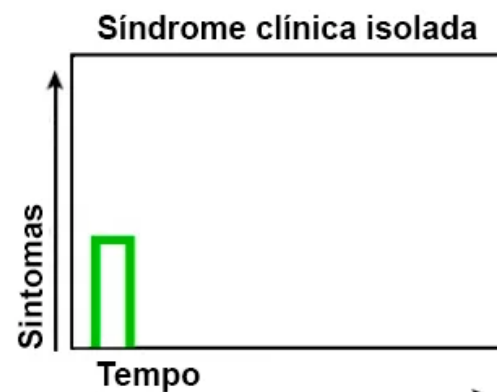


Desvio na Mirada Vertical Superior



Síndrome Clínica Isolada (CIS)

Primeira manifestação clínica de doença desmielinizante do SNC (cérebro ou medula), ainda sem critérios de disseminação no tempo e espaço para EM, durando pelo menos 24 horas.



O risco a longo prazo para o desenvolvimento de EM clinicamente definida é de cerca de 20% (1 em 5) quando a RNM mostra apenas a(s) lesão(ões) associada(s) ao evento CIS, mas aumenta para 60-80% quando outras lesões surgem.

Síndrome Radiológica Isolada (RIS)

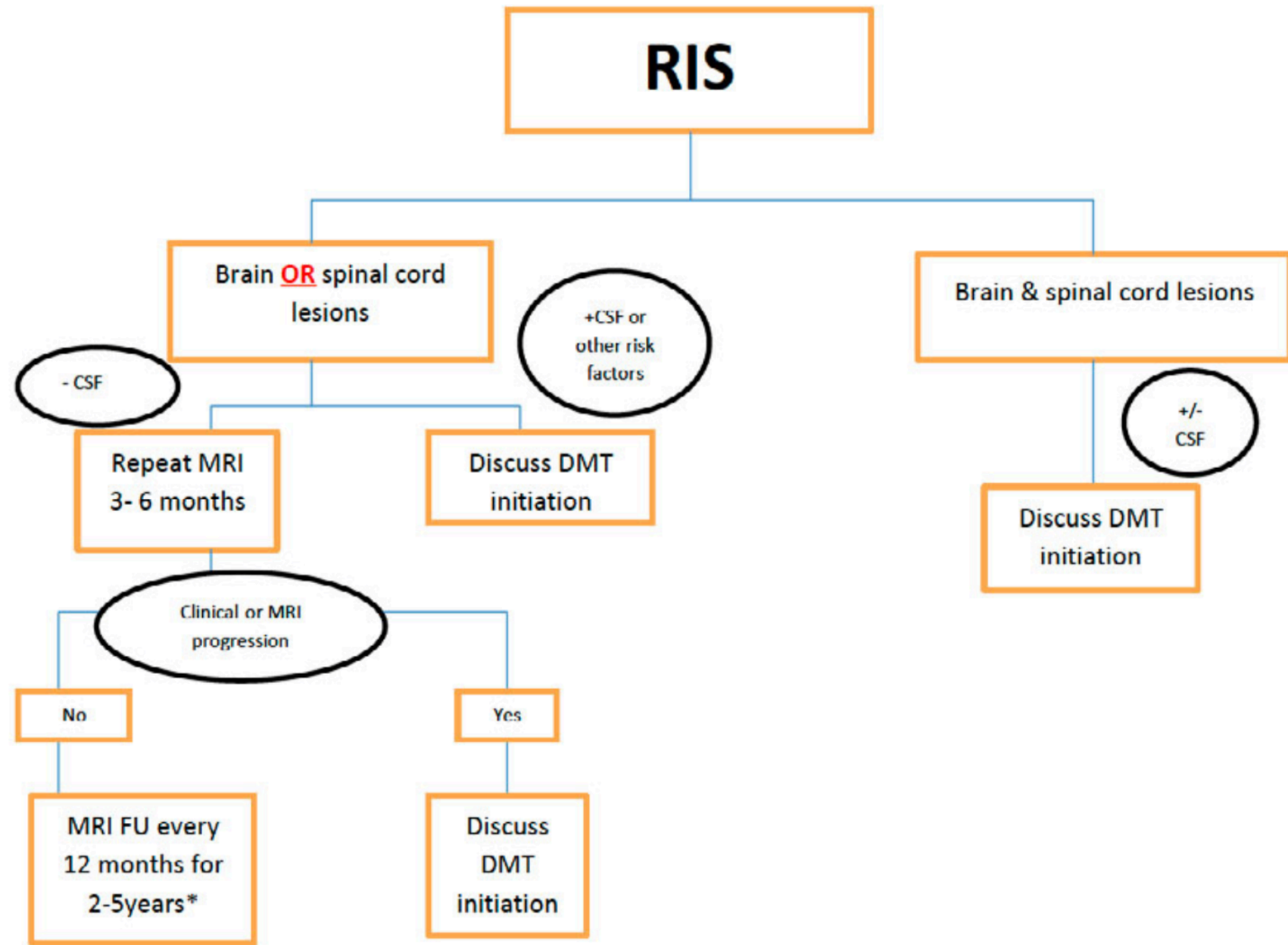
Lesões típicas em RNM em pacientes assintomáticos.

Risco de RIS evoluir para CIS em 10 anos → 51,2% → 11% EMPP.

Fatores de risco para progressão da RIS:

- **Forte evidência** → Lesões em medula + idade < 37 anos + sexo masculino.
- **Fraca evidência** → BOC + Lesões Gd (+) + Lesões córtico-justacorticais + Muitas lesões em T2 ou em fossa posterior e tronco cerebral + Potencial evocada visual alaterado + Dificuldades cognitivas + Diminuição do volume cerebral + Presença de Neurofilamentos.

Algoritmo de Seguimiento (RIS)



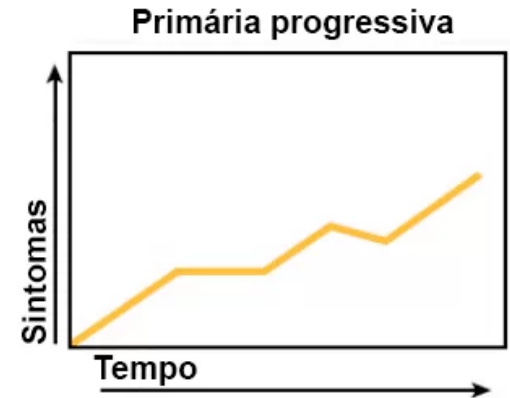
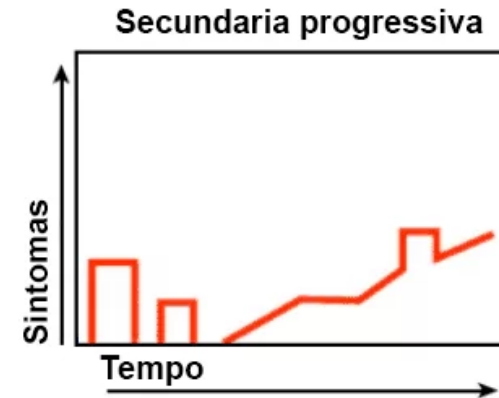
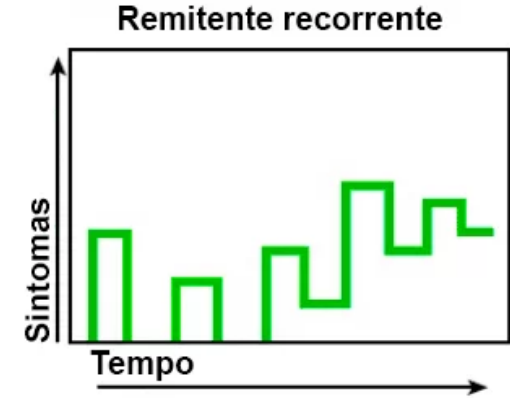
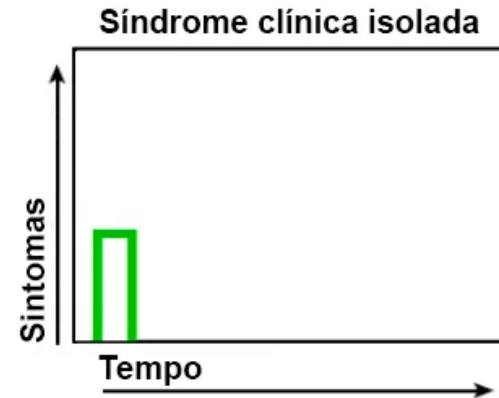
Alshamrani F, Alnajashi H, Freedman M. Radiologically isolated syndrome: watchful waiting vs. active treatment. Expert Rev Neurother. 2017 May;17(5):441-447.

*if continuously negative reconsider if MRI follow-up is necessary.

Curso Clínico

EM Remitente - Recorrente (EMRR)

- Surtos da doença, com duração > 24h, seguidos por remissão completa ou parcial dos sintomas em semanas a meses.
- Presente em 85-90% dos pacientes.
- EMRR de alta atividade indica pior prognóstico.

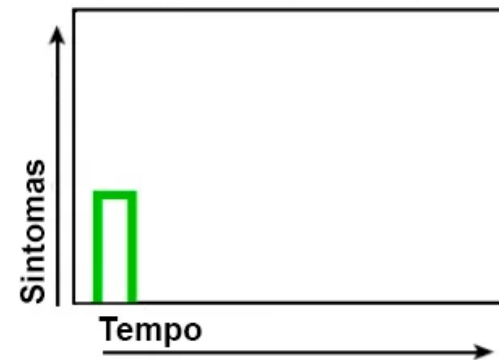


Curso Clínico

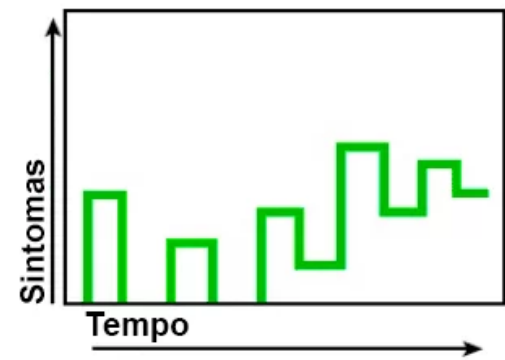
EM Progressiva Primária (EMPP)

- Aumento da incapacidade gradual independentemente da ocorrência de surtos ao longo do tempo e espaço.
- Agravamento progressivo da função neurológica (acúmulo de incapacidade).
- Mielopatia progressiva.
- Ocorre em 10-15% dos casos.

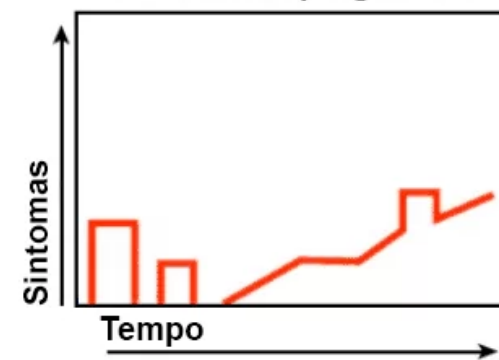
Síndrome clínica isolada



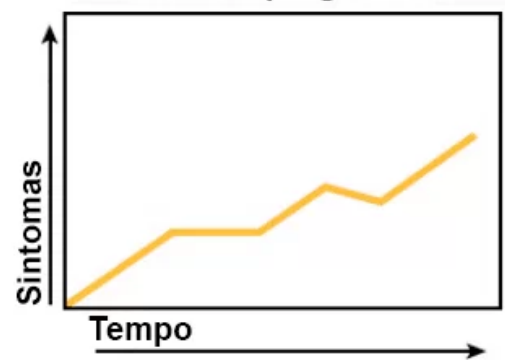
Remitente recorrente



Secundária progressiva



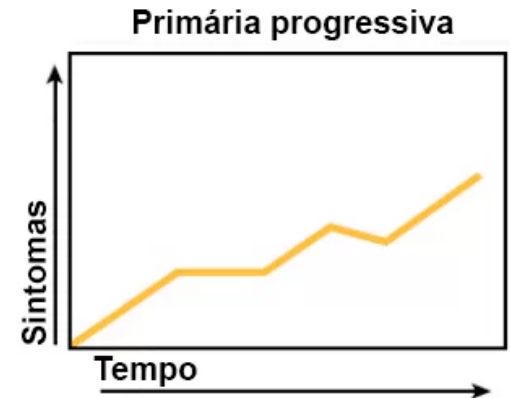
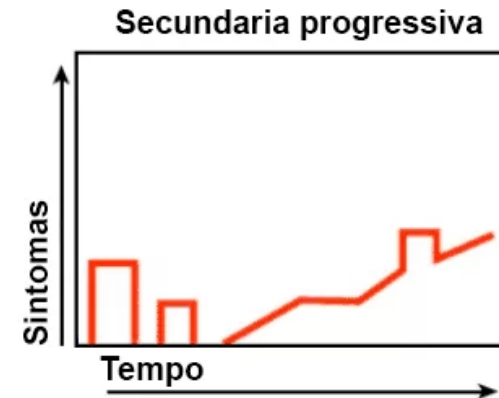
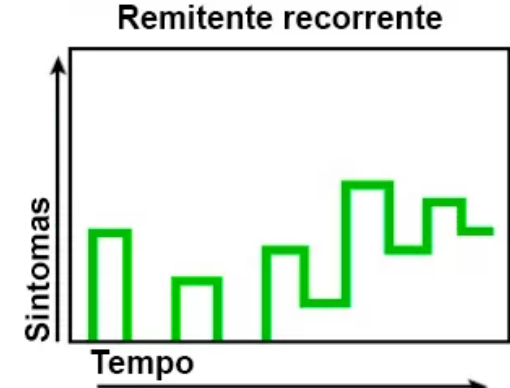
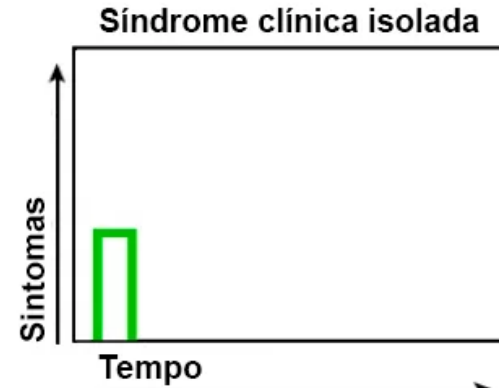
Primária progressiva



Curso Clínico

EM Secundária Progressiva (EMSP)

- Instala-se no decorrer da forma remitente-recorrente.
- Quando os surtos ocorrem, não existe recuperação completa.
- Piora progressiva da função neurológica independentemente de surtos.
- Instala-se em 50% dos pacientes com a forma surtos e remissões após 10 anos da doença.



Diagnósticos Diferenciais

Doenças Inflamatórias

- ADEM
- LES
- Poliarterite Nodosa
- Doença de Sjögren
- Doença de Behcet
- Angeíte Granulomatosa

Doenças Infecciosas

- Doença de Lyme
- Paraparesia Espástica Tropical
- LEMP
- Mielopatia do HIV
- Neurosífilis

Diagnósticos Diferenciais

Doenças Granulomatosas

- Sarcoidose
- Granulomatose de Wegener
- Granulomatose Linfomatóide

Outras Doenças

- Degeneração Combinada Subaguda de medula
- Malformação de Arnold-Chiari
- Ataxias Espinocerebelares
- Doença Celíaca
- Deficiência de Cobre

Critérios Diagnósticos de McDonald (2017)

Number of Clinical Attacks	Number of Lesions With Objective Clinical Evidence	Additional Data Needed for a Diagnosis of Multiple Sclerosis
≥2	≥2	None ^c
≥2	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomic location ^d)	None ^c
≥2	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different central nervous system site or by MRI
1	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands ^e
1	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different central nervous system site or by MRI <i>And</i> Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI or demonstration of CSF-specific oligoclonal bands ^e

“Disseminação das lesões no tempo e espaço”

Solomon, Andrew J.
CONTINUUM: Lifelong Learning
in Neurology 25(3):611-635, 2019.

Rotina Laboratorial

Hemograma

VDRL

VHS e PCR

Anti HIV

Dosagem de Vitamina B12

Anti HTLV I e II

TSH/T4 livre

FAN

Função hepática

Anticorpo Anticardiolipina

Função renal

Glicose

LCR

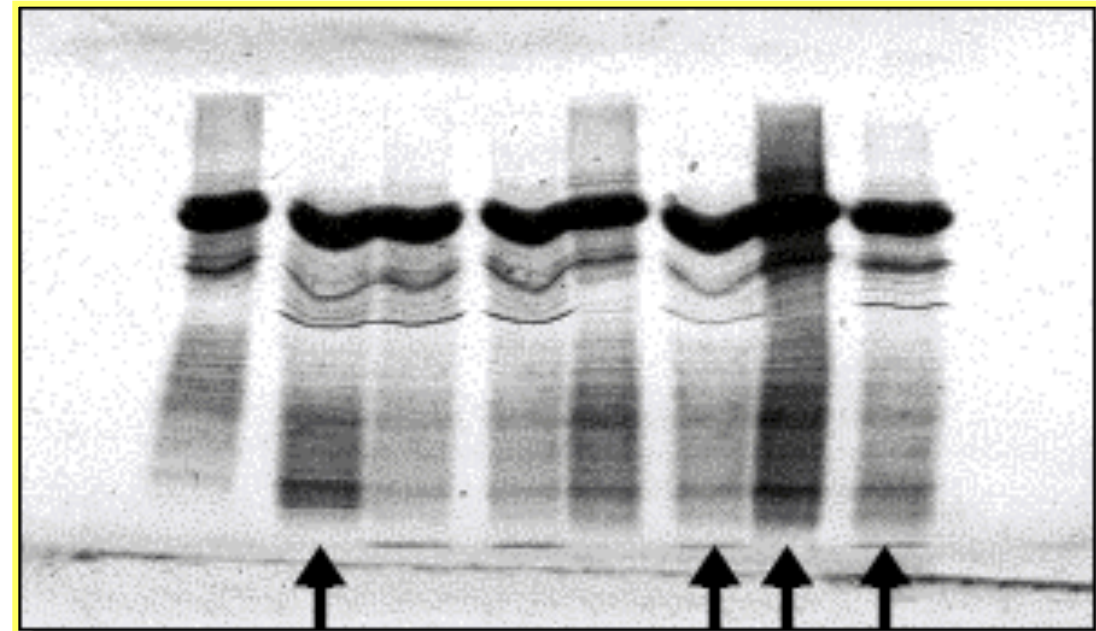
Discreto aumento das proteínas em 25% dos pacientes.

Discreta linfocitose pleocítica ou normal.

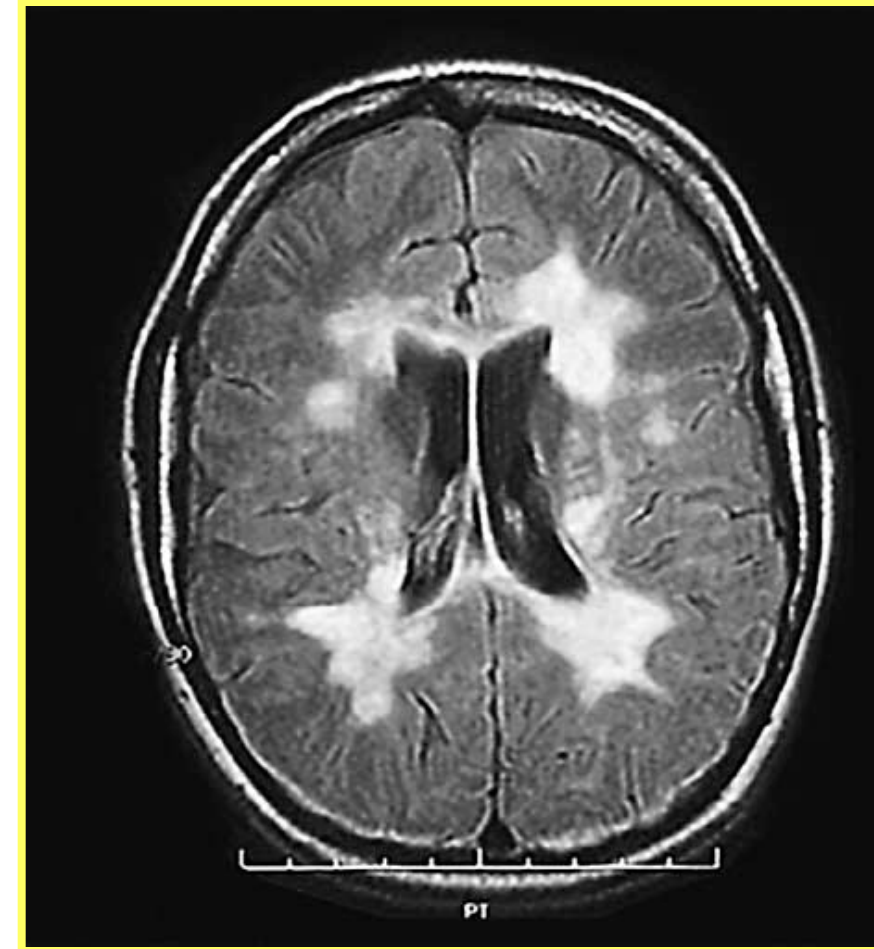
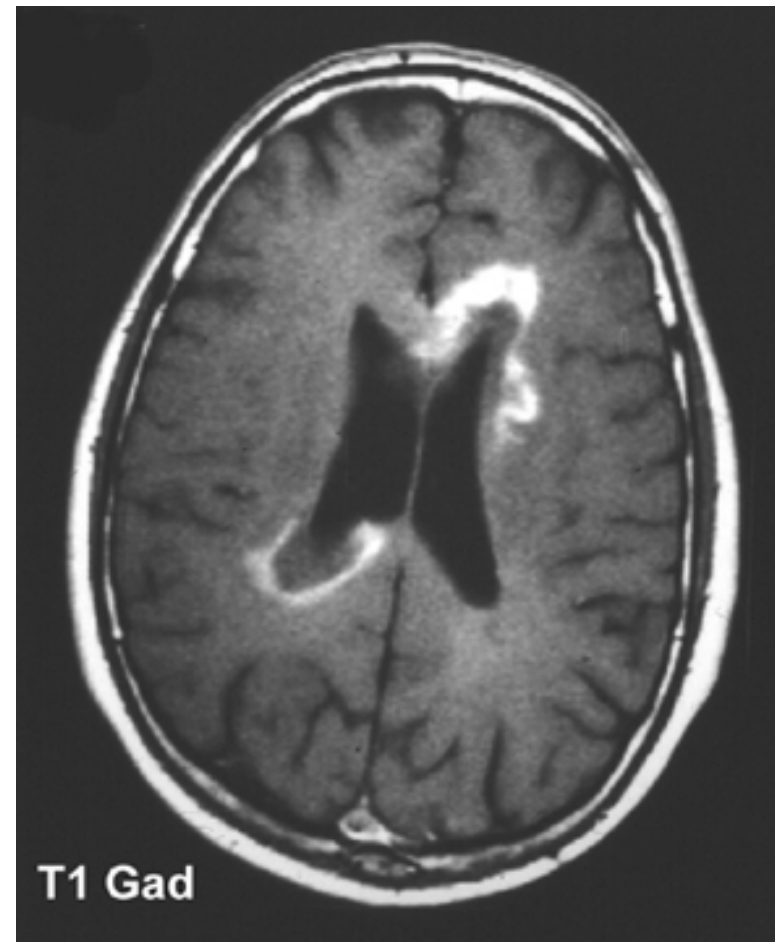
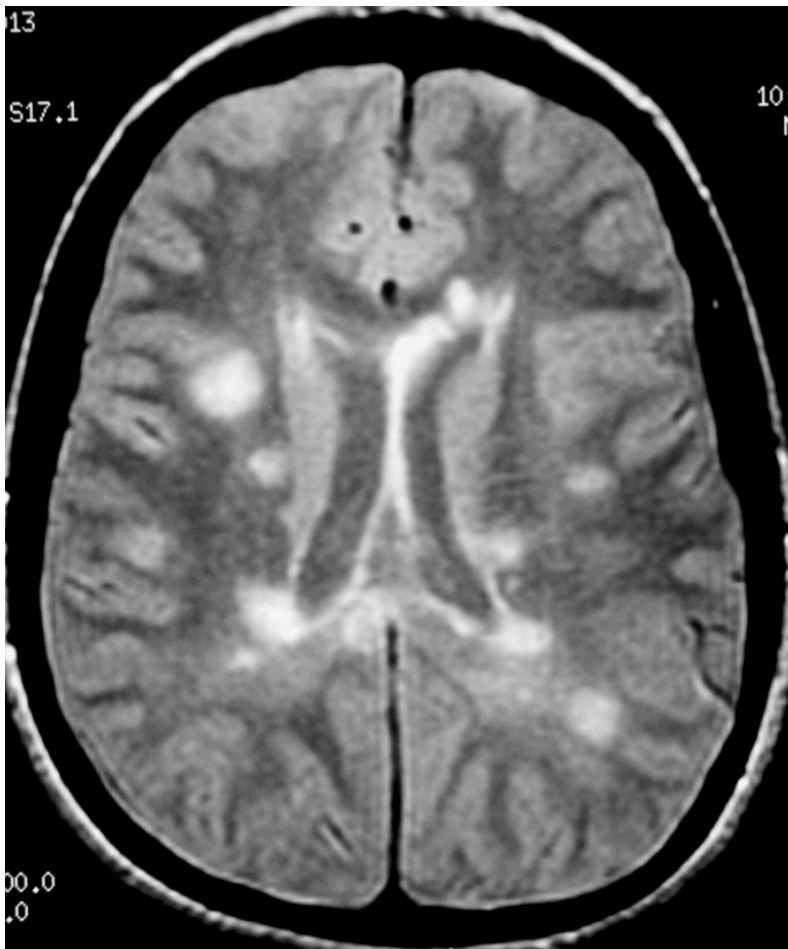
IgG do LCR > 12% das imunoglobulinas totais sugere atividade imunogênica no SNC.

Bandas oligoclonais (BOCs)

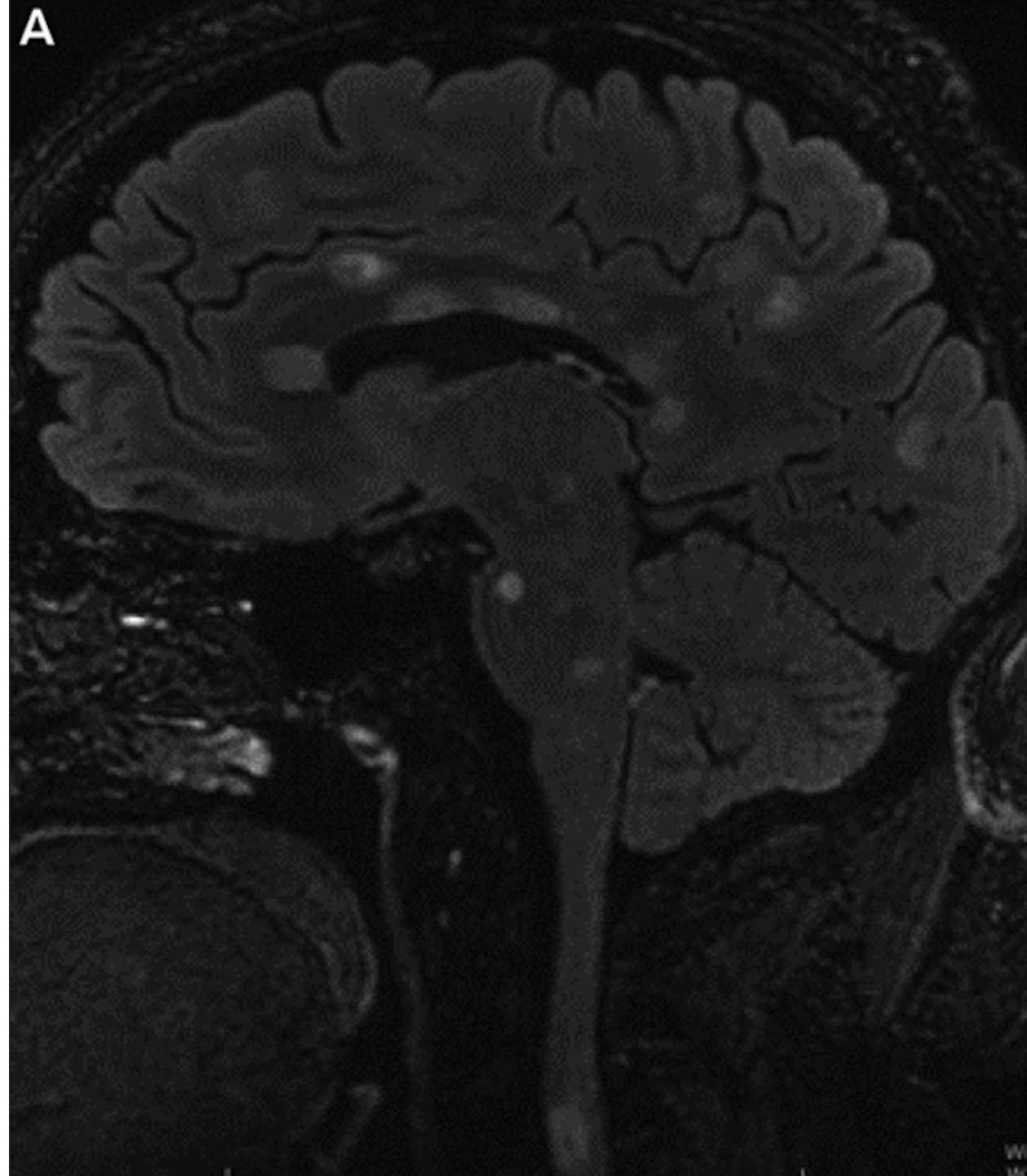
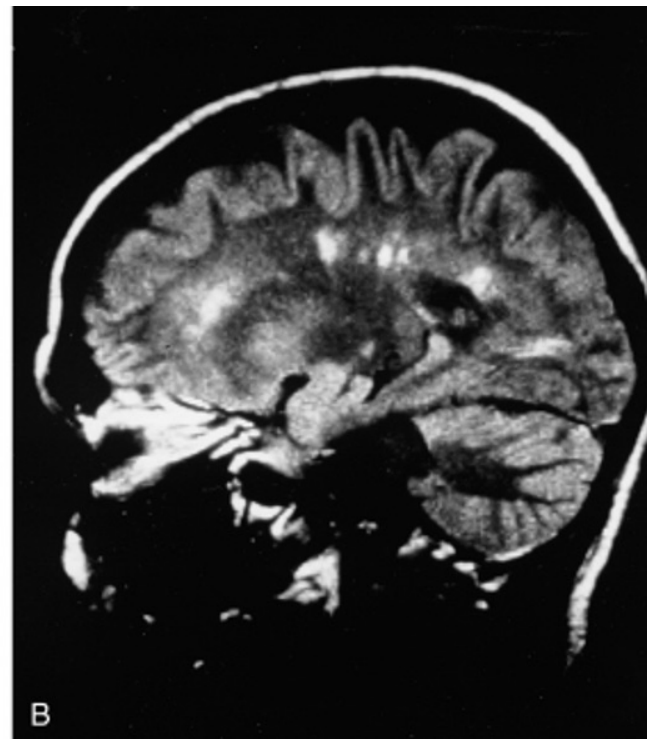
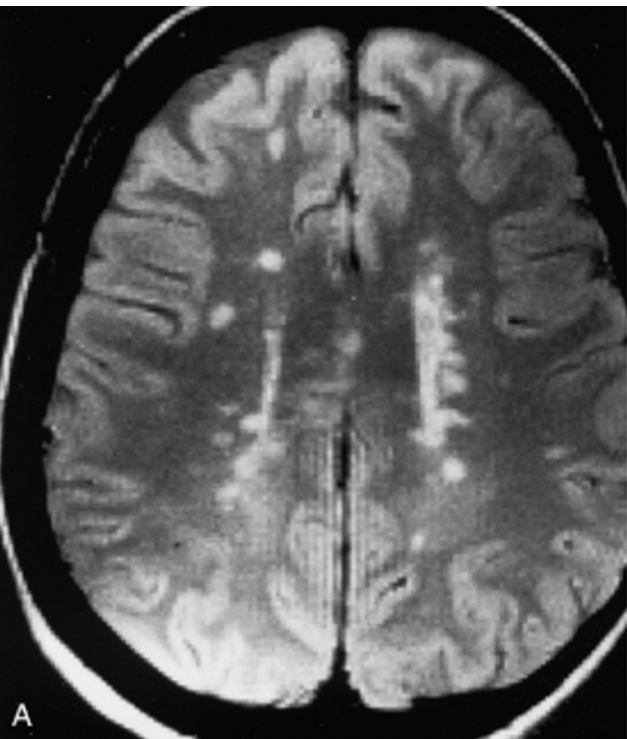
- Presença exclusiva de duas ou mais bandas de IgG no líquido, significando síntese intratecal de imunoglobulinas.
- Presente em 85% dos casos de EM.



Ressonância Magnética



Ressonância Magnética



Ressonância Magnética

Existem alterações em 95% dos pacientes com EM confirmada.

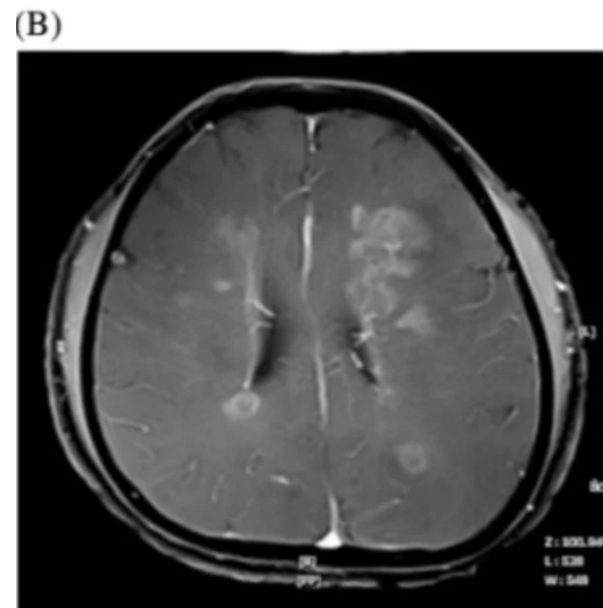
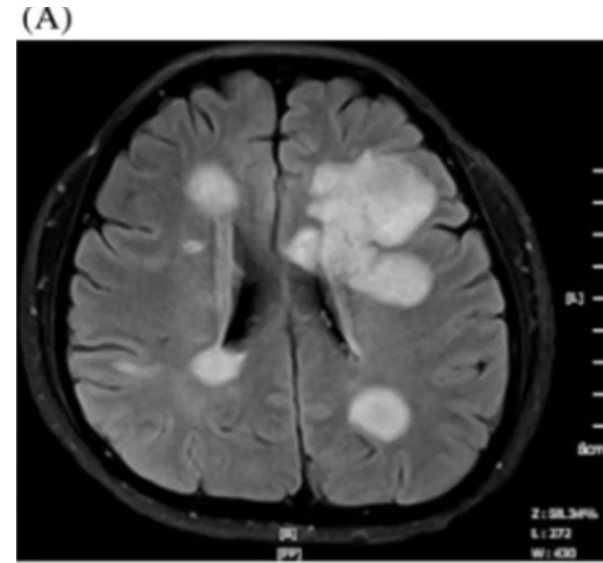
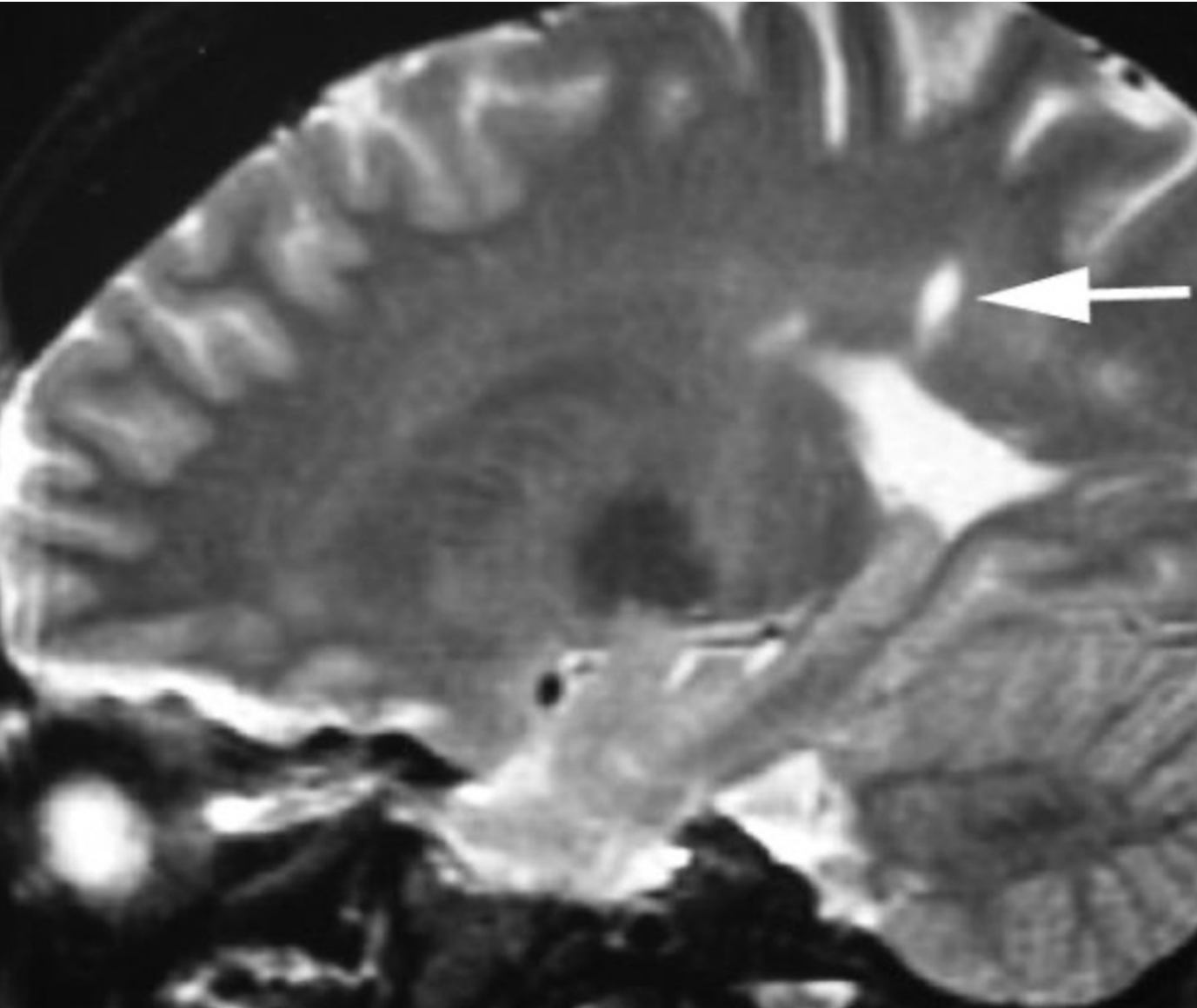
A quantidade de lesões não tem correlação exata com o grau de disfunção neurológica do paciente.

RNM de Encéfalo → Imagens ovóides periventriculares (Dedos de Dawson), justacorticais, corticais, infratentoriais.

RNM de Nervos Ópticos → Lesão geralmente unilateral, com contrastando < 50% do nervo afetado, geralmente em segmento médio.

RNM de Medula → Múltiplas lesões; lesões curtas, com tendência a ocorrer na periferia da medula.

Ressonância Magnética



Potenciais Evocados

Mensura a velocidade e a amplitude de condução nervosa.

Modalidades:

- Auditivo
- Sensitivo
- Visual

Encontra-se alterada em 85% dos casos confirmados de EM.

Elementos Prognósticos

Mau Prognóstico

- Idade mais avançada.
- Masculino
- Início multifocal.
- Comprometimento do sistema eferente (bexiga, motricidade, cerebelo).
- Pouca recuperação dos surtos.
- Recidivas frequentes nos primeiros 2 a 5 anos da doença.
- Incapacidade substancial após 5 anos.

Bom Prognóstico

- Jovem
- Feminino
- Neurite óptica.
- Sintoma sensorial isolado.
- Completa remissão entre os surtos.
- Intervalo longo até o segundo surto.
- Sem incapacidades após 5 anos

Regra de Kurtzke : Se com 5 anos o paciente está bem, com 15 anos estará bem...

Elementos Prognósticos

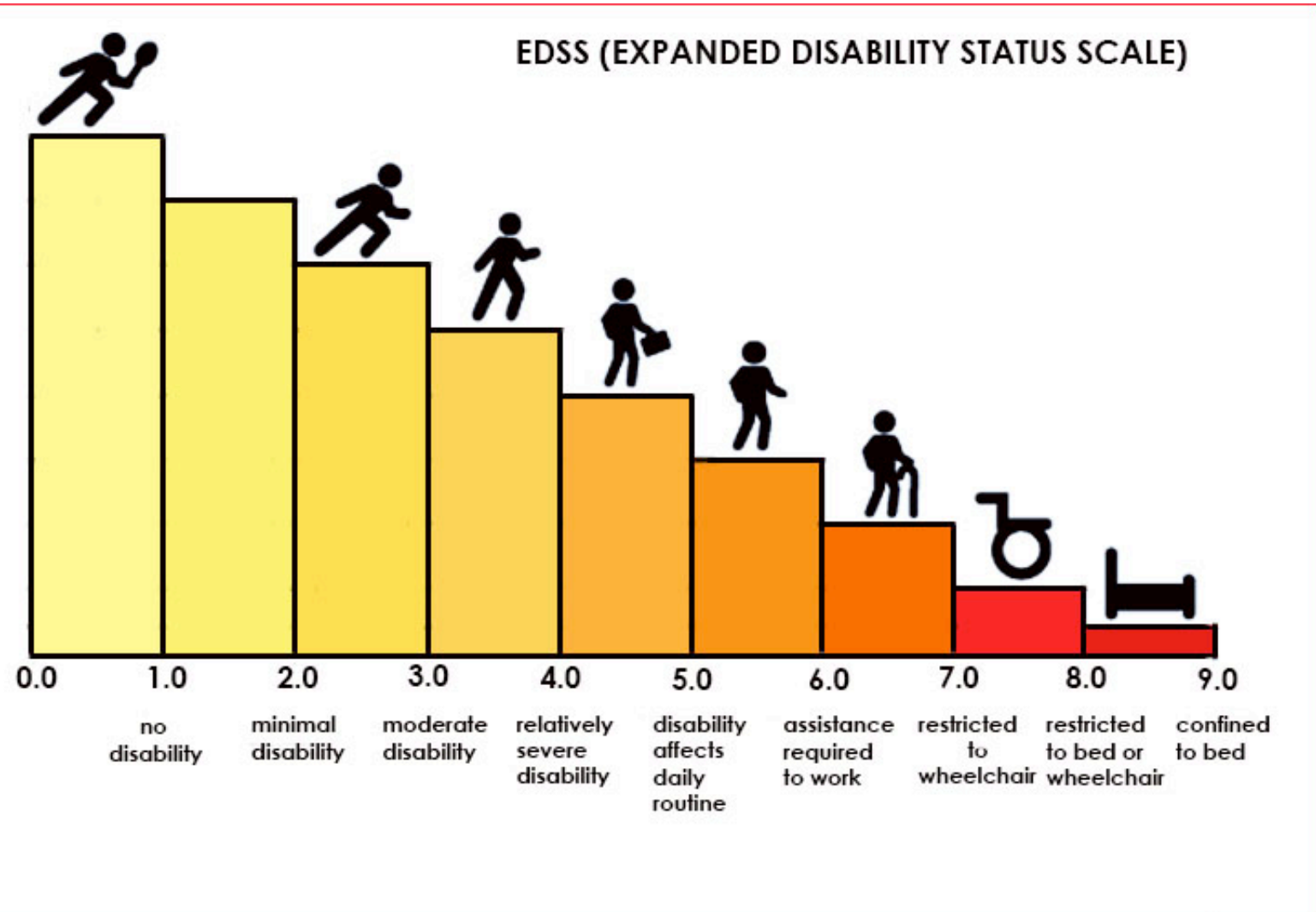
Bom Prognóstico

- **RNM**
 - Poucas lesões
 - Sem lesões em fossa posterior
 - Sem lesões medulares
 - Sem atrofia cerebral
- **LCR**
 - Negativo para BOCs
 - Níveis normais de neurofilamentos

Mau Prognóstico

- **RNM**
 - Muitas lesões
 - Lesões de fossa posterior
 - Lesões medulares
 - Grande carga de lesões Hipodensas em T1 (buracos negros)
 - Atrofia cerebral
- **LCR**
 - Positivo para BOCs
 - Elevação dos níveis de neurofilamentos

Escala Neurológica para Acompanhamento Evolutivo (EDSS)



Sistemas Avaliados

- ✓ piramidal;
- ✓ cerebelar;
- ✓ tronco cerebral;
- ✓ sensitivo;
- ✓ vesical;
- ✓ intestinal;
- ✓ visual;
- ✓ mental.

Tratamento

CIS

- **Baixo risco de conversão para EM**
 - Sem tratamento
- **Alto risco de conversão para EM**
 - Beta-interferons 1a e 1b
 - Cladribina
 - Glatirâmer
 - Teriflunomida

Terapia Modificadora de Doença

EMRR

– Baixa ou moderada atividade

- Beta-interferon 1a e 1b
- Glatirâmer
- Teriflunomida
- Fumarato de Dimetila

– Alta atividade

- Alemtuzumabe
- Cladribina
- Fingolimode (**Gilenya®**)
- Natalizumabe (**Tysabri®**)
- Ocrelizumabe (**Ocrevus®**)

Drogas modificadoras de doença postergam a incapacidade e a progressão de EM e são efetivas e melhores do que as drogas de plataforma, quando usadas precocemente...

Alternativas para EMRR de Alta atividade:

- ✓ Rituximabe
- ✓ Mitoxantrona
- ✓ Ig IV
- ✓ Ciclofosfamida
- ✓ Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas

Terapia Escalonada

EMRR Não Ativa

- inicia-se a terapia com fármacos menos eficazes, mas com melhor perfil de segurança e menos efeitos colaterais
- 1ª Linha – Betainterferonas, Glatirâmer, Teriflunomida ou Fumarato de Dimetila.
- 2ª Linha – Fingolimode, Natalizumabe, Ocrelizumabe, Alemtuzumabe, Cladribina.

Objetivo: Atrasar progressão para a forma secundariamente progressiva

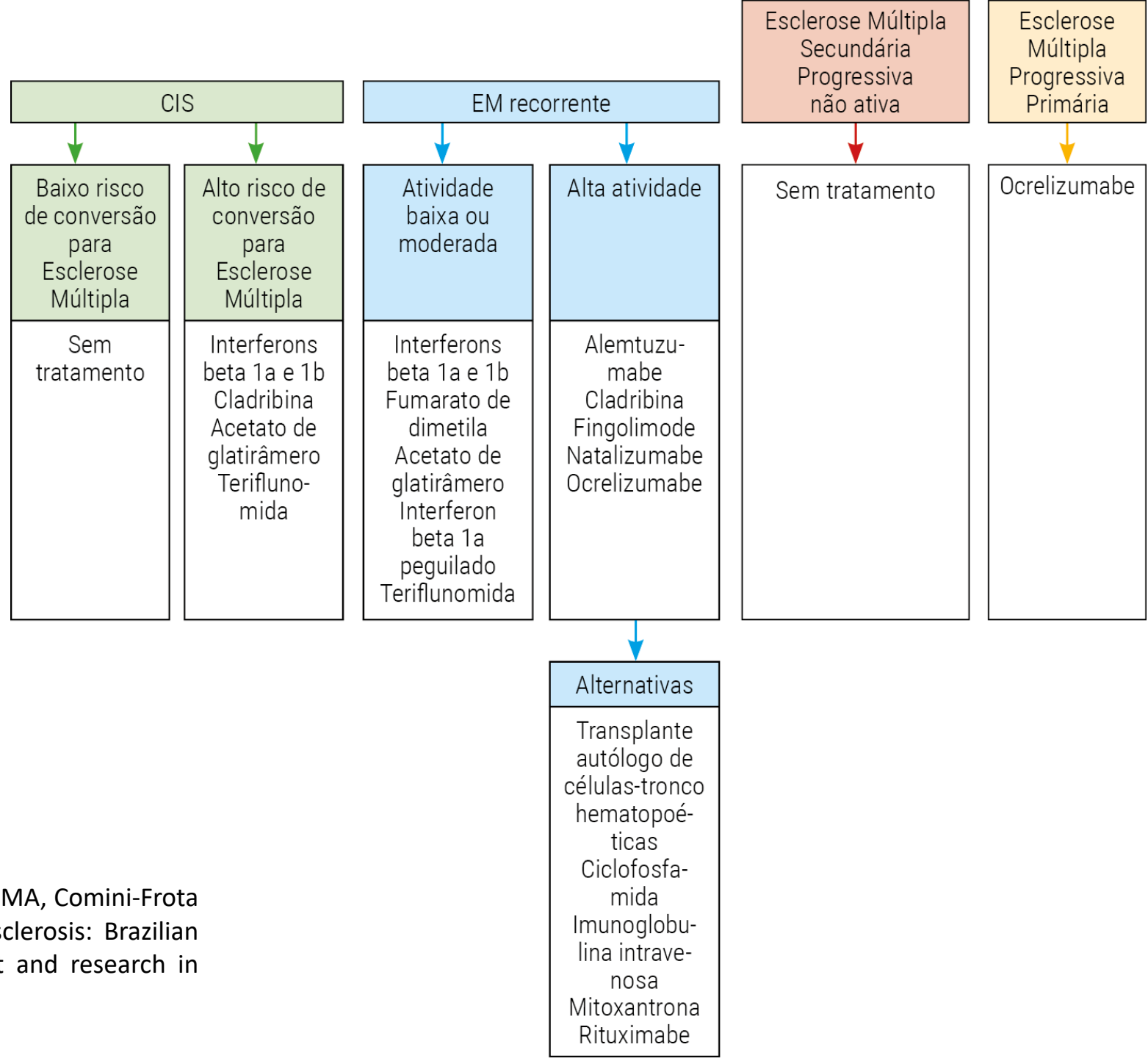
O tratamento deve ser o mais precoce possível

Terapia de Indução

EMRR Ativa

- Inicia-se com fármacos mais eficazes, porém mais agressivos e geralmente com mais efeitos colaterais.
- Opta-se pelo Natalizumabe, podendo ser utilizada a terapia escalonada após controle da fase ativa da doença.
- Considerar risco de LEMP por JCV quando do uso de Natalizumabe.

Terapia Modificadora de Doença



Marques VD, Passos GR, Mendes MF, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Comini-Frota ER, et al. Brazilian consensus for the treatment of multiple sclerosis: Brazilian academy of neurology and brazilian committee on treatment and research in multiple sclerosis. Arq Neuro-Psiquiatr. 2018 Aug;76(8):539–54.

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

NEDA-3

1. Sem surtos Clinicamente confirmados.
2. Sem progressão na escala EDSS confirmada.
3. Sem novas lesões em T2 e sem lesões ativas (Gd) em T1.

NEDA status at 2 years had a positive predictive value of 78.3% for no progression of disease at 7 years....

No Evidence of Disease Activity (NEDA)

NEDA-4

1. Sem surtos clinicamente confirmados.
2. Sem progressão na escala EDSS confirmada.
3. Sem novas lesões em T2 e sem lesões ativas (Gd) em T1.
4. Sem perda de volume cerebral relacionada a doença.

Adultos saudáveis perdem 0,1 a 0,3% do volume cerebral/ano

Pacientes com EM não tratada perdem 0,5 a 1,35% do volume Cerebral/ano

Tratamento do Surto

Metilprednisolona (Solumedrol®) → Indicado durante as exacerbações agudas, na dose de 1g/EV/3-5 dias.



Encefalomielite Diseminada Aguda

(ADEM)

Encefalomielite Disseminada Aguda

Doença desmielinizante autoimune do SNC, desencadeada por infecções virais, em sujeitos geneticamente predispostos.

Acomete principalmente crianças < 10 anos (1,56 casos/100.000/ano).

Tipos

- **ADEM Monofásico** → Primeiro evento desmielinizante, com início agudo ou subagudo, afetando múltiplas áreas do SNC com sintomas de encefalopatia.
- **ADEM Recorrente** → Novo episódio de ADEM > 3 meses do primeiro surto ou > 1 mês após tratamento, sem evidência de novas lesões.
- **ADEM Multifásico** → Novo evento clínico com envolvimento de novas áreas anatômicas > 3 meses do primeiro surto e > 1 mês após tratamento.

Encefalomielite Disseminada Aguda

Clínica

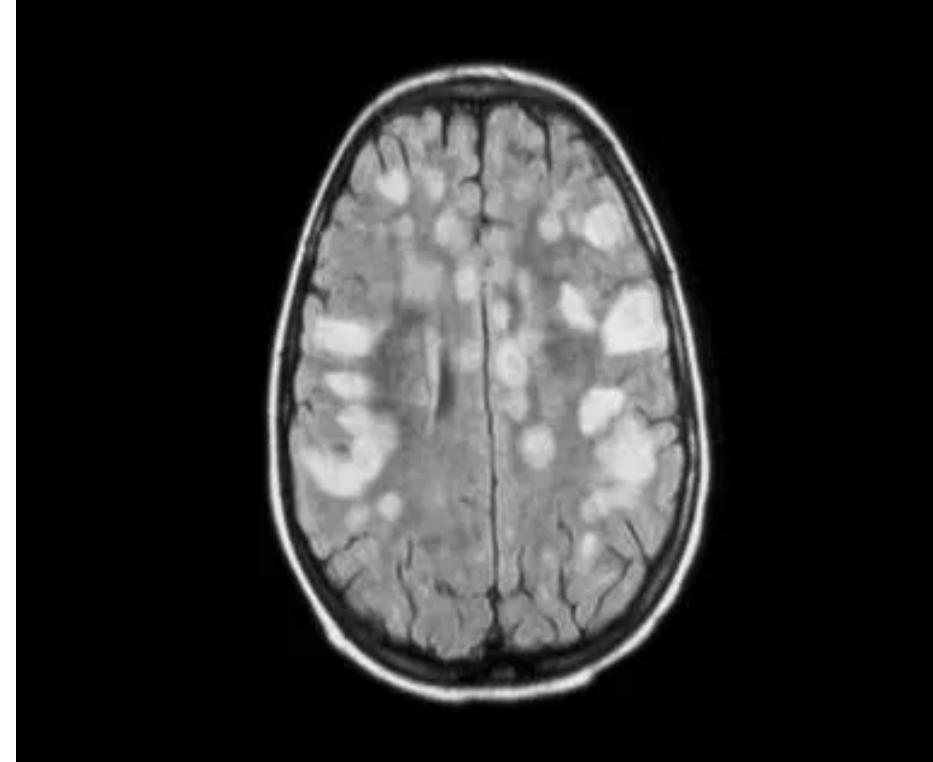
- Hemiparesia
- Paraparesia
- Neuropatias cranianas
- Ataxia
- Mudanças do estado mental (Estupor → Coma)

LCR

- Semelhante a uma encefalite viral.

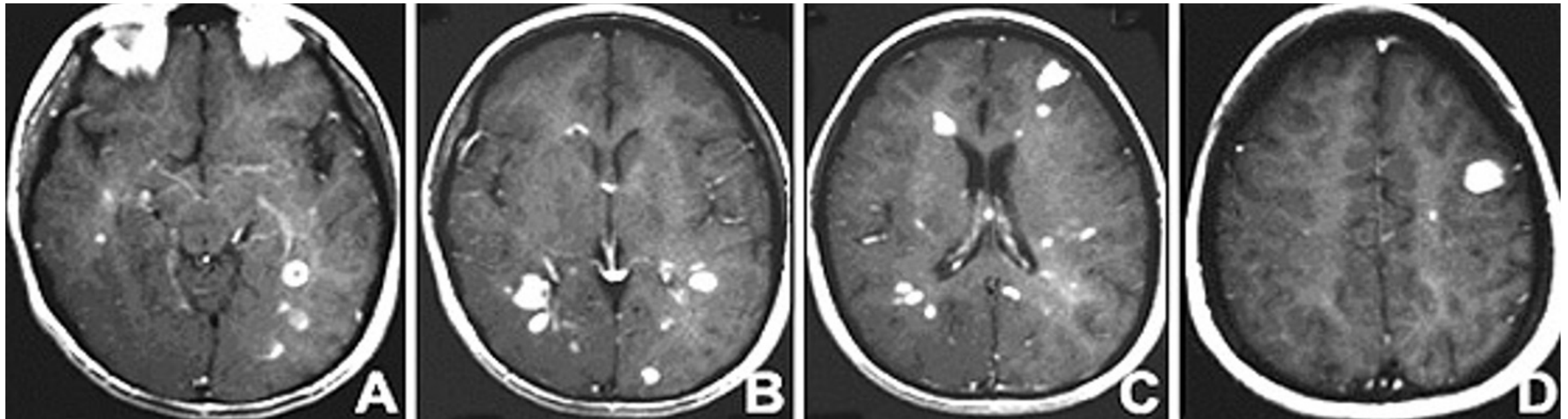
Estudo de Imagem

- RNM de encéfalo e medula evidencia múltiplas lesões hiperintensas em T2 e FLAIR.



Encefalomielite Disseminada Aguda

RNM de Encéfalo em paciente com ADEM



Encefalomielite Disseminada Aguda

Tratamento

- Metilprednisolona 1g/EV/3 – 5 dias.
- Plasmaférese.
- Imunoglobulina 2g/kg/EV/2 – 5 dias.

Aquaporin-4-IgG Seropositive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder

(AQP4-IgG NMOSD)

Epidemiologia

Descrito inicialmente como Doença de Devic (1894).

Idade de início → Terceira e quarta décadas.

Proporção mulher-homem → 4 a 9:1

Predomina em não caucasianos → Afro-americanos e afro-caribenhos.

1 a 2% de todas as doenças inflamatórias do SNC entre caucasianos.

1/3 dos casos de doença inflamatória do SNC entre não caucasianos.

Fisiopatologia e Clínica

Comprometimento primário de astrócitos, com perda secundária de oligodendrócitos.

Combinação variável de Mielite, Neurite Óptica e Sd. área postrema.

Evolui com recorrências, geralmente sem progressão secundária.

Ataques moderados a severos.

Tendência a uma recuperação incompleta dos ataques.

Clínica

Neurite Óptica

- Neurite óptica Simultânea bilateral.
- Envolvimento de quiasma óptico.
- Defeito de campo visual altitudinal.
- Perda visual residual grave (acuidade visual igual ou pior que 20/200).

Mielite Transversa

- Sd. Medular completa.
- Espasmos tônicos paroxísticos.

Clínica

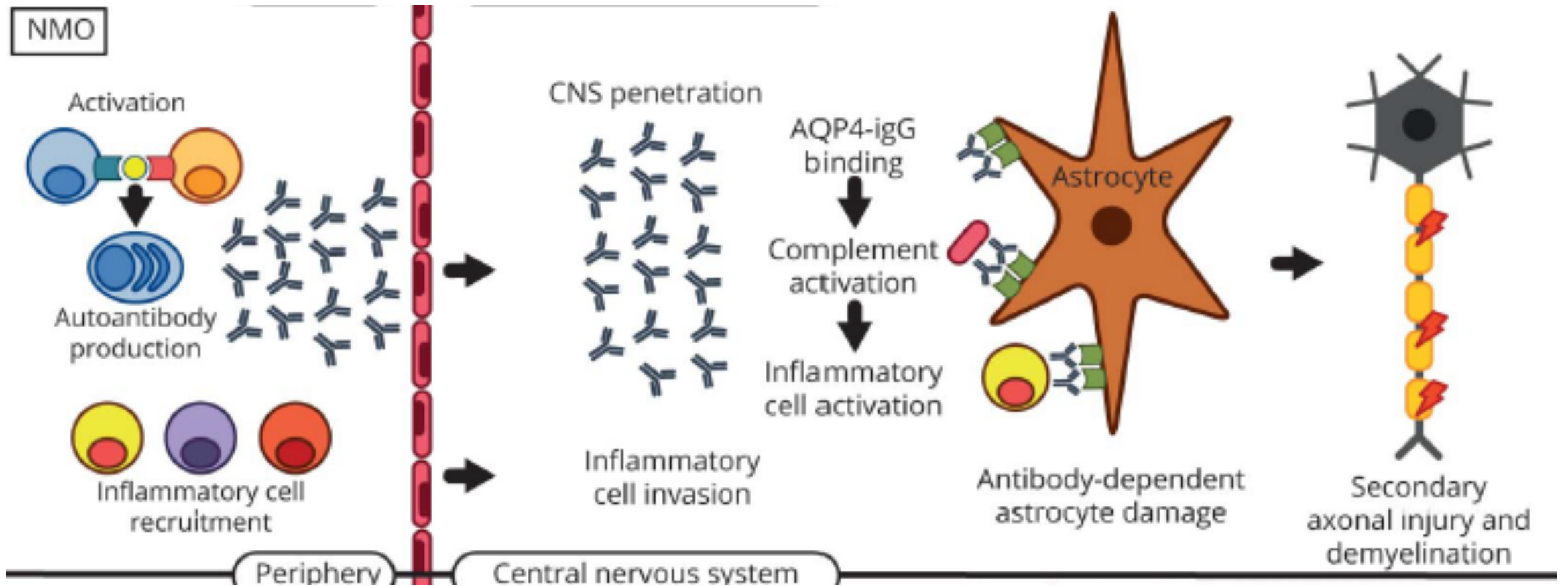
Síndrome de área postrema → soluços incoercíveis, náuseas e vômitos inexplicáveis.

Síndromes de tronco encefálico.

Síndromes diencefálicas ou narcolepsia sintomática → lesões diencefálicas típicas de NMOSD em RM de crânio.

Encefalopatia com comprometimento de substância branca sugestiva de NMOSD.

Fisiopatologia da NMOSD



Investigação

LCR → BOCs (30%); Pleocitose linfocitária.

Biomarcador sérico → AQP4-IgG (80%); falsos positivos são raros.

RNM de Encéfalo → Geralmente normal ou não-específico.

RNM de Nervo Óptico → Lesão unilateral ou bilateral, podendo envolver quiasma.

RNM de Medula → Lesão única, com mielite transversa e longitudinal extensa em 75%.

**Lesão bilateral de
nervo óptico em
paciente com
AQP4-IgG
NMOSD.**



Tratamento

Fase aguda → Metilprednisolona EV; plasmaferese.

Tratamento de manutenção → Eculizumabe (C5); Inebilizumabe (Anti-CD19); Satralizumabe (anti-IL6R).

Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody- Associated Disease

(MOGAD)

Epidemiologia

MOGAD (2007) → Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease.

Incidência: 1,6 a 3,4/1000000 habitantes/ano.

Proporção mulher-homem → 1:1

Distribuição bimodal → 1/3 crianças; 2/3 adultos de meia idade.

Sem predileção étnica.

50% dos casos ocorrem em crianças.

Antecedentes de infecção ou imunização → comum.

Fisiopatologia

Mínimo comprometimento de astrócitos.

Atividade inflamatória granulocítica mediada por LTh CD4+
(infiltrado inflamatório predominantemente CD8+ na EM).

Clínica

Curso monofásico ou recorrente.

Não existem evidências de progressão secundária.

Os ataques são moderados a severos, geralmente com boa recuperação.

Episódio inicial → Neurite óptica com papiledema (>85%), ADEM, NMOSD, mielite, encefalite unilateral cortical.

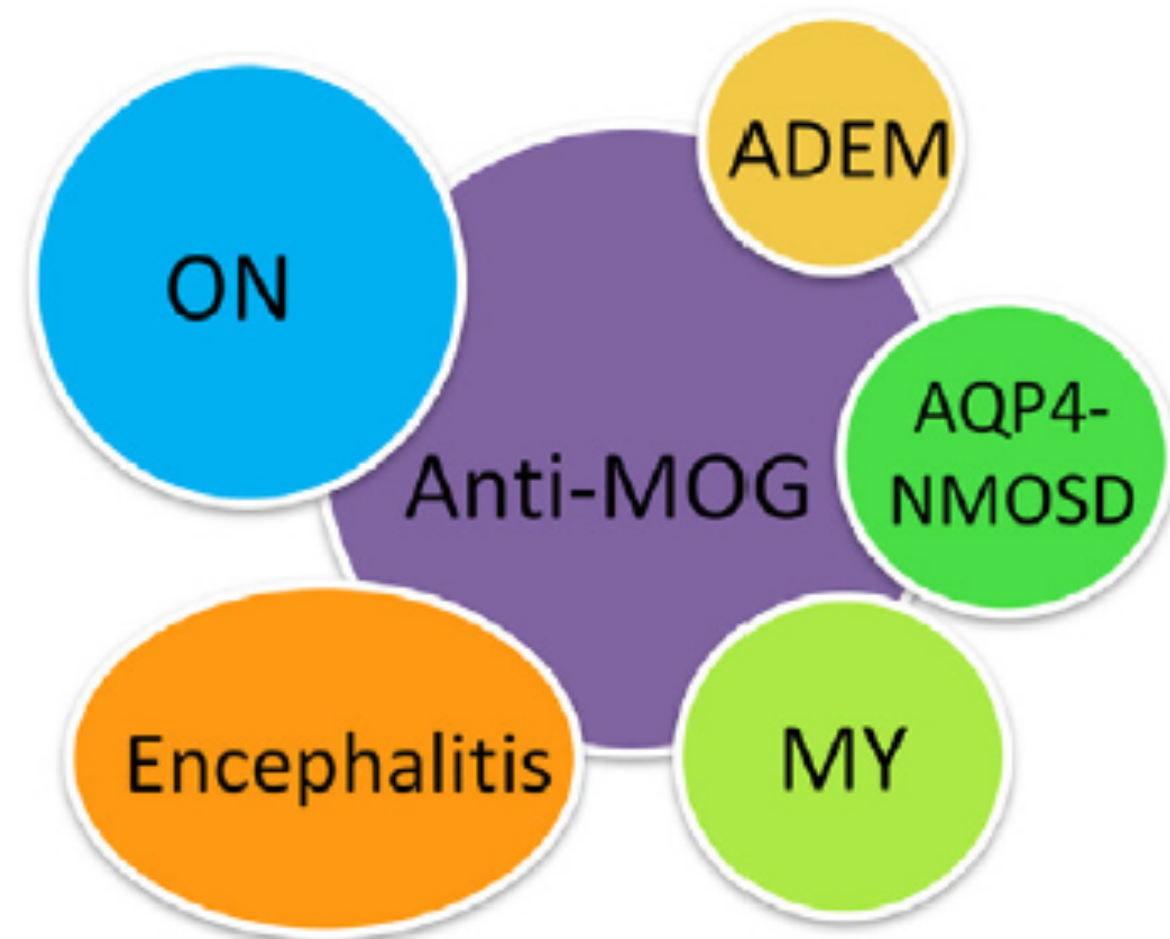
Recorrência → Neurite óptica.

Clínica

Fenótipo relacionada ao anticorpo anti-MOG-IgG:

- Neurite Óptica (>85%)
- Mielite (29-31%)
- NMOSD (6-24%)
- ADEM (2–6%)

- **MONEM**
 - ✓ **MOG-IgG Optic Neuritis**
 - ✓ **Encephalitis**
 - ✓ **Myelitis**



Critérios Diagnósticos (2023)

Lancet Neurol. 2023;22(3):268.

1. Um dos seis principais eventos clínicos desmielinizantes → Neurite óptica, mielite transversa, encefalomielite disseminada aguda, déficits monofocais ou polifocais cerebrais, déficits do tronco cerebral ou cerebelares ou encefalite cortical cerebral.
2. Teste de anticorpo MOG-imunoglobulina G (IgG) positivo.
3. Exclusão de um diagnóstico melhor.

Investigação

LCR → BOCs (5 a 20%); Pleocitose linfocitária.

Biomarcador sérico → MOG-IgG (podem ocorrer falsos positivos).

RNM de Encéfalo → Lesões semelhantes ao ADEM na substância branca; lesões difusas e confluentes no tronco cerebral e pedúnculos cerebelares; edema cortical unilateral; contraste leptomeníngeo.

RNM de Nervo Óptico → Lesão unilateral ou bilateral envolvendo via óptica anterior.

RNM de Medula → Múltiplas lesões, com mielite transversa e longitudinal extensa em 75%.

Tratamento

Fase aguda → Metilprednisolona EV; plasmaferese;
Imunoglobulina (crianças).

Tratamento de manutenção, no caso de recorrências →
Azatioprina, Micofenolato; Metotrexato; Rituximab.

Fontes Consultadas

AULER JÚNIOR, J. O. C; YU, LUIS. **Neurologia**. 1. ed. Editora Atheneu, 2021.

GAGLIARDI, R. J; TAKAYANAGUI, O. M. **Tratado de Neurologia da Academia Brasileira de Neurologia**. 2. ed. Editora GEN Guanabara-Koogan, 2019.

BERTOLUCCI, P. H. F. et al. **Neurologia – diagnóstico e tratamento**. 3. ed. Editora Manole, 2020.