Tarso Adoni

**Neuromielite óptica recorrente - aspectos clínicos,
imunológicos e imagenológicos**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Dagoberto Callegaro

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Adoni, Tarso

Neuromielite óptica recorrente : aspectos clínicos, imunológicos e imagenológicos /
Tarso Adoni. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de: Neurologia.

Orientador: Dagoberto Callegaro.

Descritores: 1.Neuromielite óptica 2.Recidiva 3.Neuromielite óptica/imunologia
4.Imunoglobulina G/análise 5.Imagem por ressonância magnética

USP/FM/DBD-371/10

Dedico

*Aos meus pais, **Dreyfus e Teresinha**, a quem ofereço a minha perene e
sempre insuficiente gratidão.*

*À **Jerusa**, que faz de mim uma pessoa melhor.*

*Aos meus irmãos, **Mikael e André Luís**, pelo aprendizado contínuo.*

*Aos **pacientes**, motivo último do esforço até aqui empreendido.*

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Dagoberto Callegaro**, responsável pelo Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, orientador desta tese, pela confiança e, acima de tudo, pela possibilidade de trabalhar ao seu lado e compartilhar de suas sábias ponderações.

Ao **Prof. Dr. Luis dos Ramos Machado**, professor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela pronta disponibilidade em ajudar na confecção desta tese, pela amizade e pelas sempre inteligentes observações.

Ao **Prof. Dr. Fernando Kok**, professor livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que não mediu esforços para tornar este estudo viável.

Ao **Prof. Dr. Paulo Eurípides Marchiori**, professor livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio durante a realização deste estudo.

Ao **Prof. Dr. Ricardo Nitrini**, professor livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e coordenador do Curso de Pós-Graduação em Neurologia da Universidade de São Paulo, pelo exemplo.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Genaro Mutarelli**, professor do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela amizade e pelos constantes ensinamentos.

Ao **Prof. Dr. Luiz Antonio de Lima Resende**, professor livre-docente do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista, que ampliou a minha capacidade de enxergar o mundo para melhor compreendê-lo.

Aos **Drs. Angelina Maria Martins Lino e Eli Faria Evaristo**, assistentes doutores do Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela ativa participação no Exame de Qualificação desta tese.

Ao **Dr. Leandro Tavares Lucato**, assistente doutor do Departamento de Radiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelas inestimáveis contribuições durante a realização desta tese.

Aos **amigos da Equipe DFV Neuro**, pelo compartilhamento do trabalho e da amizade.

Ao **Dr. Douglas Ricardo Haibi**, médico intensivista do Hospital Alemão Oswaldo Cruz, pelo valioso auxílio na análise de dados desta tese.

Ao **Dr. Marcus Vinícius de Nigro Corpa**, pela revisão dos trabalhos científicos originados a partir desta tese.

Aos **amigos do BCTRIMS**, *Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis*.

E, finalmente, aos **amigos do Ambulatório de Doenças Desmielinizantes** do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **Dra. Lenira Moraes, Dr. Douglas Kazutoshi Sato, Dra. Samira Luísa dos Apóstolos Pereira e Dr. Thiago de Faria Junqueira**.

“Teria dito Tales de Mileto: *Todas as coisas são feitas de água*. E assim começaram a filosofia e a ciência.”

(Bertrand Russell, *In: História do Pensamento Ocidental*)

Os artigos originais abaixo descritos fundamentam esta tese.

Adoni T, Lino AMM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2-B):295-7. (**Anexo D**)

Adoni T, Lino AMM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler* 2010;16:81-6. (**Anexo E**)

Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury D, Plant GT, **Adoni T**, Weinshenker BG. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75:310-15. (**Anexo F**)

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Lista de Figuras

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Histórico	02
1.2 Patologia da NMO	04
1.3 Tratamento	05
1.4 Prognóstico	05
1.5 Evolução do conceito de Neuromielite Óptica	06
1.6 As aquaporinas	11
1.6.1 Definição	11
1.6.2 A descoberta das aquaporinas	12
1.6.3 A família das aquaporinas	19
1.6.4 A aquaporina 4	21
1.6.5 A interação entre a AQP4 e o NMO-IgG	24
2 OBJETIVOS	27
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	29
3.1 Casuística	30
3.1.1 Critérios de inclusão	32
3.1.2 Critérios de exclusão	33
3.2 Métodos	33
3.2.1 Avaliação clínica	33

3.2.2 Pesquisa do anticorpo NMO-IgG	34
3.2.3 Avaliação dos pacientes com neurite óptica recorrente	35
3.2.4 Métodos laboratoriais	36
3.2.5 Neuroimagem	37
3.3 Estatística	38
4 RESULTADOS	39
4.1 Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente	40
4.2 Aspectos por RM dos pacientes com NMO recorrente	46
4.3 Resultado da pesquisa do anticorpo NMO-IgG em pacientes com outros diagnósticos	53
4.3.1 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente	54
4.3.2 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente que evoluíram para NMO	56
5 DISCUSSÃO	58
5.1 Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente	59
5.1.1 Autoanticorpos nos pacientes portadores de NMO recorrente	60
5.1.2 NMO-IgG nos pacientes portadores de NMO recorrente	62
5.2 Aspectos imagenológicos dos pacientes com NMO recorrente	63
5.3 Resultado da pesquisa do anticorpo NMO-IgG em pacientes com outros diagnósticos	64
5.3.1 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente	65
6 CONCLUSÕES	67
ANEXOS	70
Anexo A - Escala expandida do estado de incapacidade (EDSS)	71
Anexo B - Tabela B1 Características clínicas dos 28 pacientes com neuromielite óptica recorrente com o resultado da pesquisa do autoanticorpo NMO-IgG e doenças associadas	75

Tabela B2 Recuperação visual após um ou mais episódios de neurite óptica	76
Tabela B3 Características de RM dos pacientes com neuromielite óptica recorrente realizada em até 30 dias após a ocorrência da mielite	77
Anexo C - Ocorrência familiar do espectro de neuromielite óptica	79
Discussão	79
Anexo D - <i>Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica</i>	80
Anexo E - <i>Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics</i>	83
Anexo F - <i>Familial neuromyelitis optica</i>	89
REFERÊNCIAS	94

APÊNDICES

Apêndice 1 - Aprovação da Comissão de Ética para análise de projeto de pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Apêndice 2 - Termo de consentimento livre e esclarecido

LISTA DE ABREVIATURAS

ADCC	<i>Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity</i>
AQP4	Aquaporina 4
ANCA	Anticorpos anticitoplasma de neutrófilos
BHE	Barreira Hematoencefálica
BMRC	<i>British Medical Research Council</i>
C	Segmento cervical
CD3 ⁺	Linfócito T CD3
CD8 ⁺	Linfócito T CD8
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i>
DV	Desvio padrão
cDNA	<i>Complementary Deoxyribonucleic Acid</i>
DDC	Complexo distrofina-distroglicana
EDSS	Escala expandida do estado de incapacidade
EEA1	<i>Early Endosome Antigen 1</i>
EAAT2	<i>Excitatory Amino Acid Ttransporter 2</i>
EM	Esclerose múltipla
EMRR	Esclerose múltipla recorrente-remitente
EV	Escore visual
FAN	Fator antinúcleo
FTA-abs	<i>Fluorescent Treponemal Antibody-absorption</i>
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HTLV	<i>Human T lymphotropic virus</i>
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
RM	Ressonância magnética
Kir 4.1	<i>Inwardly rectifying k⁺ channels</i>
LES	Lúpus eritematoso sistêmico
MAC	<i>Membrane Attack Complex</i>
MMP	Matriz de metaloproteinases

MTLE	Mielite transversa longitudinalmente extensa
NK	Células <i>natural killer</i>
NMO	Neuromielite óptica
NO	Neurite óptica
NOR	Neurite óptica recorrente
p	probabilidade
cRNA	<i>Complementary Ribonucleic Acid</i>
RON	Neurite óptica recorrente
SNC	Sistema nervoso central
SS	Síndrome de Sjögren
SSA	Síndrome de Sjögren A
SSB	Síndrome de Sjögren B
T	Segmento torácico
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TTPA	Tempo de tromboplastina parcial ativado
TP	Tempo de protrombina
TSH	<i>Thyroid-stimulating hormone</i>
TT	Tempo de trombina
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

Å	angstrom
kDa	quilodalton
kg	quilograma
mg	miligrama
mL	mililitro
mm ³	milímetro cúbico
ng	nanograma
T	tesla
+	positivo
-	negativo
=	igual
/	por
%	porcento

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1	Sir Thomas Clifford Allbutt (1836-1925)	02
Figura 2	Eugène Devic (1858-1930)	03
Figura 3	Aluizio Marques (1902-1965)	04
Figura 4	Charles Ernest Overton (1865-1933)	12
Figura 5	Peter Agre, prêmio Nobel de Química de 2003	14
Figura 6	John C. Parker (1935-1993)	16
Figura 7	Aquaporina: modelo da ampulheta (a) Figura esquemática demonstrando as alças A, B, C, D e E, e as seis alfa-hélices 1 a 6. Note-se que as alças B e E contêm a “assinatura motivo” NPA, respectivamente hemiporo-1 e hemiporo-2; (b) Figura esquemática demonstrando a dobradura da alça B sobre a alça E e a conseqüente formação do poro e a conformação de ampulheta	17
Figura 8	Expressão funcional do canal de água AQP1 em oócitos de <i>Xenopus laevis</i> . Oócito teste (acima) foi injetado com AQP1 por tecnologia de cRNA; oócito controle (abaixo) sem AQP1. Os oócitos foram transferidos para meio hipotônico após três dias do tratamento inicial. Após 30 segundos (coluna superior esquerda) o oócito com AQP1 começou a edemaciar e, após 210 segundos (coluna superior direita), “explodiu feito pipoca”. (Modificado de Agre, 2004)	19
Figura 9	Rotas de fluxo de água no cérebro. (a) Água em excesso se movimenta, a partir do cérebro, em direção à pia-máter e dura-máter até atingir o compartimento líquido subaracnóideo. (b) Água em excesso também se movimenta do cérebro para o sistema ventricular. (c) Algum excesso de água também se movimenta, a partir do cérebro e passando pelas células endoteliais, em direção ao sangue. Todas as rotas expressam AQP4 abundante. (Adaptado de Tait et al., 2008)	22

Figura 10	AQP4 está associada ao complexo distrofina-distroglicana, que conecta o citoesqueleto do astrócito, via α 1-sintrofina, à lâmina basal e, assim, polariza a expressão de AQP4 no pé dos astrócitos. Abreviações: AQP4: aquaporina-4; α -DG: α -distroglicana; β -DG: β -distroglicana; DP71: variante da distrofina DP71; PDZ: domínio PDZ da α 1-sintrofina; SXV: domínio Ser-X-Val da aquaporina-4; Syn: α 1-sintrofina. (Adaptado de Jarius, 2008). (De 1 a 6 – alfa-hélices)	24
Figura 11	RM (paciente 3): corte axial de lesão holoespinal, aquisição ponderada em T2	48
Figura 12	RM (paciente 13): corte axial de lesão lateral, aquisição ponderada em T2	48
Figura 13	RM (paciente 16): corte axial de lesão central, aquisição ponderada em T2	49
Figura 14	RM (paciente 4): corte sagital de lesão cervical longitudinalmente extensa, aquisição ponderada em T2	50
Figura 15	RM (paciente 3): corte longitudinal de lesão cervical, aquisição ponderada em T2	51
Figura 16	RM (paciente 28): corte longitudinal de lesão cérvico-torácica, aquisição ponderada em T2	52
Quadro 1	As treze aquaporinas (adaptado de Verkman, 2005)	20

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características clínicas dos 28 pacientes com neuromielite óptica recorrente	31
Tabela 2	Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente	40
Tabela 3	Neuromielite óptica e doenças associadas	41
Tabela 4	Descrição do intervalo de tempo entre os vários episódios clínicos em meses	42
Tabela 5	Incapacidade medida pela EDSS e o resultado da pesquisa NMO-IgG	43
Tabela 6	Uso de medicação imunossupressora à época da coleta do NMO-IgG	43
Tabela 7	Recuperação visual e NMO-IgG	44
Tabela 8	Associação entre NMO-IgG e outros anticorpos	45
Tabela 9	Neuromielite óptica recorrente, NMO-IgG e óbitos	45
Tabela 10	Ressonância magnética, padrões de acometimento longitudinal e axial, e resultado do NMO-IgG	47
Tabela 11	Resultado da pesquisa do NMO-IgG em pacientes com diferentes diagnósticos	53
Tabela 12	Características clínicas e demográficas dos pacientes com neurite óptica recorrente (n=11)	54
Tabela 13	Episódios de neurite óptica, escore visual e resultado NMO-IgG	55
Tabela 14	Características clínicas e demográficas dos pacientes com neurite óptica recorrente que evoluíram para neuromielite óptica (n=3)	57
Tabela 15	Soroprevalência do NMO-IgG em algumas casuísticas ao longo do mundo	63

Tabela B1	Características clínicas dos 28 pacientes com neuromielite óptica recorrente com o resultado da pesquisa do autoanticorpo NMO-IgG e doenças associadas	75
Tabela B2	Recuperação visual após um ou mais episódios de neurite óptica.....	76
Tabela B3	Características de RM dos pacientes com neuromielite óptica recorrente realizada em até 30 dias após a ocorrência da mielite	77
Tabela C1	Característica da família portadora do espectro NMO	79

RESUMO

ADONI, T. **NEUROMIELITE ÓPTICA RECORRENTE: ASPECTOS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E IMAGENOLÓGICOS.** [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO: A neuromielite óptica (NMO) recorrente não foi completamente estudada em pacientes brasileiros após a descoberta do autoanticorpo sérico NMO-IgG e seu antígeno específico aquaporina-4. Neste trabalho, descrevemos os aspectos clínicos, imunológicos e de ressonância magnética (RM) de pacientes portadores de NMO recorrente. **MÉTODOS:** Foram estudados retrospectivamente vinte e oito pacientes portadores de NMO recorrente regularmente acompanhados no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e que preenchem os critérios diagnósticos originalmente propostos em 1999. Foram analisados os dados relativos ao resultado da pesquisa sérica do NMO-IgG, características clínicas e de RM. **RESULTADOS:** Três homens e 25 mulheres foram estudados. A mediana de idade de instalação da doença foi 26 anos (intervalo: 7–55); a mediana do tempo de seguimento foi de sete anos (intervalo: 2–14). O tempo médio decorrido entre o primeiro e o segundo episódios clínicos foi de 17 meses (mediana: 8,5; intervalo 2–88). A mediana da Escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) na última avaliação foi de 5,5 (intervalo de 2 a 10). Não houve diferença estatística entre o resultado do NMO-IgG e o grau de incapacidade medido pela EDSS ($p = 0,03$; teste de Mann-Whitney). O autoanticorpo NMO-IgG foi detectado em 18 pacientes (64,3%). A desordem associada mais comumente encontrada foi a disfunção da tireóide (quatro casos de hipotireoidismo e um caso de hipertireoidismo subclínico). A alteração laboratorial mais encontrada foi a presença do fator antinúcleo (FAN) em 13 pacientes (46,4%). Dois pacientes apresentaram positividade concomitante para o FAN e para o SSA/SSB (um paciente com positividade para o FAN e SSA e outro paciente para o FAN e o SSB). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência dos autoanticorpos FAN, SSA e SSB entre os pacientes NMO-IgG positivos e NMO-IgG negativos ($p = 0,52$; teste exato de Fisher). Quatro pacientes faleceram por insuficiência respiratória secundária a mielite cervical (3 casos) ou a tromboembolismo pulmonar (1 caso). Em relação aos achados de RM, a maioria dos pacientes apresentou mielite cervical (36%) e cérvico-torácica (46,4%) na análise longitudinal. O padrão mais comum de acometimento no plano axial foi holoespinal (50%). Não houve associação estatística entre a extensão longitudinal da mielite e o resultado do autoanticorpo NMO-IgG. **CONCLUSÕES:** Nesta série de pacientes brasileiros portadores de NMO recorrente foi encontrada uma idade mais precoce de instalação da doença do que aquela previamente relatada na literatura. Em contraste com séries internacionais, não houve correlação entre maior extensão longitudinal da mielite e positividade aumentada do anticorpo NMO-IgG..

Descritores: 1. Neuromielite óptica; 2. Recidiva; 3. Neuromielite óptica/ imunologia
4. Imunoglobulina G/ análise; 5. Imagem por ressonância magnética

SUMMARY

ADONI, T. *RECURRENT NEUROMYELITIS OPTICA IN BRAZILIAN PATIENTS: CLINICAL, IMMUNOLOGICAL, AND NEUROIMAGING CHARACTERISTICS*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.”

INTRODUCTION: Neuromyelitis optica has not been thoroughly studied in Brazilian patients following the discovery of NMO-IgG and its specific antigen aquaporin-4. In this study we aimed to describe the clinical NMO-IgG immunological status and neuroimaging characteristics of recurrent neuromyelitis optica in a series of Brazilian patients. **SUBJECTS and METHODS:** We undertook a retrospective study of 28 patients with recurrent neuromyelitis optica, according to 1999 Wingerchuk’s diagnostic criteria followed at the Center for Myelin Disorders of the Neurologic Clinic of São Paulo University School of Medicine, São Paulo, Brazil. Data on NMO-IgG status, clinical features, and MRI findings were analyzed. **RESULTS:** Three men and 25 women were evaluated. Median age at onset of disease was 26 years (range 7–55); median time of follow-up was 7 years (range 2–14). The mean time elapsed between the first and the second attack was 17 months (median 8.5; range 2–88). Median Kurtzke’s Expanded Disability Status Scale (EDSS) score on last visit was 5.5 (range 2–10). There was no statistical difference between positive and negative NMO-IgG groups regarding EDSS score ($p = 0.03$, Mann-Whitney U test). NMO-IgG was detected in 18 patients (64.3%). The most common associated abnormality was thyroid dysfunction. Hypothyroidism was found in four patients: isolated in two patients and associated with hyperprolactinemia and diabetes mellitus type 1 in two other patients. In one patient subclinical hyperthyroidism was detected. Autoantibodies were detected in 13 patients: anti-nuclear antibody (ANA), with titers ranging from 1/40 to 1/320, in all of them; one patient had both ANA and SSA and another had both ANA and SSB. There was no statistical difference in the prevalence of ANA and SSA/SSB antibodies between patients NMO-IgG positive and NMO-IgG negative ($p = 0.52$, Fisher’s exact test). Four patients died due to respiratory failure: three of them because of cervical myelitis and one of them because of pulmonary thromboembolism. Most patients presented with cervical (36%) and cervical-thoracic myelitis (46.4%). Holocord lesion was the most common pattern of involvement (50%) on the axial plane. We did not find a statistical association between myelitis extension and NMO-IgG result. **CONCLUSIONS:** Our series of Brazilian patients showed a younger age of onset than previously reported. In our series, in contrast to previous reports, there was no correlation between the extension of myelitis and NMO-IgG positivity.

Descriptors: 1. Neuromyelitis optica; 2. Recurrence; 3. Neuromyelitis optica/immunology; 4. Immunoglobulin G/analysis; 5. Magnetic resonance imaging.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A neuromielite óptica (NMO), ou doença de Devic, é uma doença inflamatória desmielinizante idiopática caracterizada por associação entre mielite aguda ou subaguda e neurite óptica uni ou bilateral. (Wingerchuk et al., 1999; O’Riordan et al., 1996)

1.1 Histórico

O acometimento associado da medula espinhal e dos nervos ópticos foi descrito pela primeira vez, em 1870, por Sir T. Clifford Allbutt (Figura 1). (De Seze, 2003) Após essa descrição, outros casos surgiram na literatura médica provenientes da França, Alemanha, Inglaterra, Estados Unidos e Japão. (Miyazawa, 2002)

Figura 1 - Sir Thomas Clifford Allbutt (1836-1925)

Fonte: <http://www.britannica.com>

Em 1894, por meio de um relato de caso (*Myélite subaiguë compliquée de nevrite optique*), o médico francês Eugène Devic (Figura 2) descreveu a doença e a caracterizou do ponto de vista clínico e patológico durante o Primeiro Congresso de Medicina Interna de Lyon. (Devic, 1894)

Figura 2 - Eugène Devic (1858-1930)

Fonte: <http://www.devic.org.uk>

A partir da reunião desse caso com outros 16 descritos na literatura especializada em outros países, Devic incentivou o seu então aluno Fernand Gault a escrever uma tese a respeito (*De la neuromyéélite aiguë*, 1894). O epônimo “doença de Devic” foi proposto pela primeira vez, em 1907, por Peppo Acchiote. (Miyazawa et al., 2003)

A primeira descrição da NMO na América Latina foi feita pelo médico recifense Aluízio Marques (Figura 3), em 1943, a partir do estudo dos casos de duas mulheres originárias do Rio de Janeiro. (Marques, 1943)

Figura 3 - Aluizio Marques (1902-1965)

Fonte: <http://www.clinicasaovicente.com.br>

1.2 Patologia da NMO

Do ponto de vista patológico a NMO é caracterizada pelo acometimento preferencial dos nervos ópticos e das substâncias branca e cinzenta da medula espinhal. (Devic, 1894) Há depósitos de imunoglobulina G (IgG), imunoglobulina M (IgM) e produtos de ativação da cascata do complemento que estão distribuídos segundo um padrão vasculocêntrico. Os vasos sanguíneos nas regiões desmielinizadas encontram-se caracteristicamente espessados e hialinizados de maneira desproporcional à idade do paciente. As lesões ativas exibem edema, infiltrado de macrófagos, micróglia ativada, desmielinização, perda axonal, necrose proeminente e variável inflamação perivascular com evidência de eosinófilos e produtos de sua exocitose. (Correale, Fiol, 2004) As lesões crônicas são

caracterizadas por gliose, degeneração cística, cavitação e atrofia. (Mandler et al., 1998)

1.3 Tratamento

O tratamento da NMO apóia-se em corticosteroides parenterais na fase aguda – o regime terapêutico típico é a administração de metilprednisolona 1000mg por dia, por 3 a 5 dias, e imunossupressão prolongada na fase de manutenção com o objetivo de diminuir a chance de novos episódios clínicos. A droga mais administrada nessa segunda fase é a azatioprina na dose de 2,5mg/kg a 3mg/kg por dia. (Mandler et al., 1998) A partir de 2004, com o melhor entendimento dos mecanismos imunológicos e patológicos da NMO, outras modalidades de tratamento surgiram, como a plasmaferese (sete sessões, em dias alternados, com troca de volume de 55mL/kg por sessão) e o mitoxantrone na fase aguda, e o anticorpo monoclonal anti-CD20 – rituximab, para a fase de manutenção. (Lehmann et al., 2006; Weinstock-Guttman et al., 2006; Wingerchuk, 2006; Cree et al., 2004)

1.4 Prognóstico

O prognóstico da NMO é bastante grave, com cerca de 50% dos pacientes

incapazes de deambular sem auxílio ou com perda visual total em pelo menos um dos olhos, após cinco anos do início da doença. (Wingerchuk et al., 1999) Tal gravidade é decorrência das sequelas dos episódios clínicos de mielite e neurite óptica, uma vez que, diferentemente da esclerose múltipla (EM), não há progressão da doença entre esses episódios. (Wingerchuk, 2006)

Como descrito a seguir, a descoberta recente do marcador sérico NMO-IgG permitiu, quando presente, o diagnóstico precoce da NMO e suas variantes, apontando para um risco aumentado de recorrências clínicas e, assim, garantindo tratamento adequado precoce e consequente melhora do prognóstico. (Lennon et al., 2004)

1.5 Evolução do conceito de Neuromielite Óptica

Os primeiros critérios para o diagnóstico de NMO foram publicados, em 1999, por Wingerchuk e estão descritos abaixo. (Wingerchuk et al., 1999) Para o diagnóstico de NMO o paciente deveria preencher todos os critérios absolutos, mais um critério maior ou dois critérios menores.

Critérios absolutos:

1. Neurite óptica;
2. Mielite aguda;
3. Nenhuma evidência de acometimento clínico além do nervo óptico e da medula espinhal.

Crterios de apoio ao diagnstico:

MAIORES:

1. Ressonncia magntica de encfalo normal;
2. Ressonncia magntica com evidncia de leso medular com extenso maior ou igual a trs corpos vertebrais no eixo craniocaudal;
3. Lquido cefalorraquidiano com pleocitose maior que 50 clulas/mm³ ou maior que 5 neutrflos/mm³.

MENORES:

1. Neurite ptica bilateral;
2. Neurite ptica grave com acuidade visual mantida pior que 20/200 em pelo menos um dos olhos;
3. Grave acometimento motor com fora muscular mantida menor ou igual a 2 em pelo menos um membro.

Em 2004, aps o trabalho pioneiro publicado por Lennon et al., houve uma grande mudana no entendimento da NMO e na conceituao da forma pticoespinal da esclerose mltipla. (Lennon et al., 2004) Antes dessa poca, diante de um paciente com acometimento extenso da medula espinal e neurite ptica, havia trs possibilidades diagnsticas: (i) NMO secundria, ou seja, provocada por causa claramente definida. Vrias causas secundrias so conhecidas, tais como doenas infecciosas (sfilis), autoimunes (lpus eritematoso sistmico), neoplsicas (linfoma) e inflamatrias (sarcoidose), dentre outras; (ii) NMO idioptica (doena de Devic) aps a excluso de causas secundrias; (iii) forma pticoespinal da esclerose

múltipla, que até então era mais comum em asiáticos e caracterizava-se pelo acometimento clínico restrito da medula espinhal e do nervo óptico, embora houvesse evidência por ressonância magnética de acometimento difuso do sistema nervoso central. (Misu et al., 2002)

A contribuição de Lennon et al. foi a identificação do autoanticorpo IgG sérico (NMO-IgG) por imunofluorescência indireta, que se ligava contra constituintes da barreira hematoencefálica (espaços de Virchow-Robin e matriz extracelular dos pequenos vasos penetrantes do parênquima encefálico), e que apresentava sensibilidade de 73% e especificidade de 91% para o diagnóstico de NMO. (Lennon et al., 2004) Além disso, o trabalho incluiu 12 pacientes asiáticos portadores da forma ópticoespinhal da esclerose múltipla em que o anticorpo NMO-IgG foi detectado em sete pacientes (58% de sensibilidade), mostrando evidências iniciais de que muito provavelmente tais pacientes não seriam portadores de esclerose múltipla, mas sim de NMO. (Lennon et al., 2004; Kikuchi, Fukazawa, 2005; Wienshenker, 2005)

Além dos indícios provenientes da descrição do paciente de Eugène Devic, a hipótese da mediação humoral na NMO já havia sido aventada antes da identificação do NMO-IgG, a partir de estudos neuropatológicos publicados desde 1970. (Cloys, Netsky, 1970) Entre tais estudos, destaca-se a análise realizada por Lucchinetti et al. (2002) que avaliaram os achados patológicos em nove pacientes portadores de NMO submetidos à necrópsia. Foram identificados infiltrados inflamatórios nas lesões ativas, caracterizados pela presença abundante de macrófagos, além de granulócitos e eosinófilos perivasculares com a detecção de raríssimas células CD3⁺ e CD8⁺. Havia pronunciado depósito perivascular de imunoglobulinas (principalmente IgM) e

complemento (C9neo) nas lesões ativas e proeminentes fibrose e hialinização vasculares em lesões ativas e inativas. (Lucchinetti et al., 2002; Mandler et al., 2003)

Além de estudos neuropatológicos, Mandler et al. (2001) encontraram diferenças acentuadas na análise do líquido cefalorraquidiano entre pacientes portadores de esclerose múltipla e NMO, que corroboraram a hipótese de mecanismos distintos de agressão imunológica nessas duas doenças, a partir da determinação da quantidade de metaloproteinases específicas da matriz (MMP) e de inibidores tissulares de MMP.

Em 2005, o mesmo grupo de Lennon identificou que o antígeno contra o qual o NMO-IgG se ligava era uma proteína altamente concentrada no sistema nervoso central denominada aquaporina-4 (AQP4). Essa proteína faz parte da membrana plasmática dos astrócitos e células endoteliais, e está localizada de maneira abundante principalmente nos pés dos astrócitos, na região da interface dessas células com pequenos vasos. (Roemer et al., 2007) As aquaporinas são as proteínas de membrana que constituem os canais de água, estruturas fundamentais na regulação do fluxo de água por gradiente osmótico. (Kozono et al., 2005) A AQP4 está envolvida na fisiopatologia do edema que se segue à isquemia cerebral focal; em pacientes portadores de astrocitoma de alto grau e metástases de adenocarcinoma para o sistema nervoso central há evidências de superexpressão da AQP4. (Saadoun et al., 2002)

A identificação do complexo NMO-IgG/AQP4 permitiu esclarecer uma série de observações, até então, sem explicação. Após alguns anos de seguimento de pacientes com diagnóstico de NMO por meio dos critérios de Wingerchuk de 1999, em até 60% dos portadores da doença podem ser encontradas lesões encefálicas

difusas assintomáticas detectadas por ressonância magnética. (Pittock, 2006a). Tais lesões possivelmente estão relacionadas à presença disseminada de AQP4 no sistema nervoso central. (Chalumeau-Lemoine et al., 2006; Giovannoni, 2006; Pittock et al., 2006b,c) Além disso, em 1997, Vernant et al. publicaram oito casos de NMO associada a endocrinopatias por disfunção hipotálamo-hipofisária – amenorréia, galactorréia, diabetes *insipidus*, hipotireoidismo e hiperfagia, nas ilhas da Martinica (seis casos) e Guadalupe (dois casos). (Vernant et al., 1997) Em 2005, Poppe et al. publicaram dois casos de NMO associada à disfunção hipotalâmica e lesões radiológicas localizadas no hipotálamo. (Poppe et al., 2005) Estudos realizados por Venero et al. (1999) justificaram tais achados em virtude da alta expressão do RNA mensageiro da AQP4 em regiões periventriculares do sistema nervoso central e maior propensão a disfunções da hipófise e do hipotálamo inferior.

Diante de tais descobertas, em 2006, o grupo de pesquisadores da *Mayo Clinic Foundation*, liderados por Wingerchuk, publicou uma proposta de revisão dos critérios diagnósticos iniciais para a NMO (Wingerchuk et al., 2006):

NMO definida

- Neurite óptica
- Mielite aguda

Pelo menos dois dos três critérios de apoio seguintes:

1. Ressonância magnética com evidência de lesão medular contínua com extensão maior ou igual a três corpos vertebrais no eixo craniocaudal;
2. Ressonância magnética de encéfalo que não preenche critérios diagnósticos para esclerose múltipla;
3. NMO-IgG sérico positivo.

A partir desses novos conhecimentos, passou-se a classificar a NMO não mais como uma doença inflamatória idiopática, mas sim como uma doença do grupo das canalopatias. Assim, a NMO tornou-se a primeira canalopatia autoimune de canais de água do sistema nervoso central (SNC) descrita. (Lennon et al., 2004)

1.6 As aquaporinas

1.6.1 Definição

As aquaporinas são uma família de canais proteicos transmembrana extremamente seletivos e eficientes para o transporte de água. Estão expressas principalmente nas hemácias, nos rins, pulmões, olhos e no cérebro. (Badaut et al., 2005)

O transporte de água através das aquaporinas é realizado passivamente, regulado por diferença dos gradientes osmóticos sem que a célula gaste energia. (Badaut et al., 2005)

Até a descoberta das aquaporinas, acreditava-se que o canal iônico mais veloz era o canal de potássio, capaz de conduzir íons à velocidade de 10^8 íons por segundo. Medidas de condutância demonstraram que uma única subunidade de aquaporina é capaz de conduzir 3×10^9 moléculas de água por segundo. (Finkelstein, 1987)

1.6.2 A descoberta das aquaporinas

Os trabalhos pioneiros do biólogo inglês Charles Ernest Overton (1865-1933) (Figura 4), estabeleceram muitas características fundamentais das membranas celulares que são conhecidas até a presente data. Foi Overton quem descreveu: (i) o papel determinante da presença de lipídios na constituição das membranas celulares para a ocorrência dos processos osmóticos; (ii) o envolvimento de tais lipídios no fenômeno da narcose; e, (iii) a excitabilidade de células musculares e nervosas como decorrência da troca de íons sódio e potássio através da membrana celular. (Kleinzeller, 1999)

Figura 4 – Charles Ernest Overton (1865-1933)

Fonte: <http://www.unipublic.uzh.ch/archiv/magazin/gesundheit/2001/0366/index.html>

Em 1887, embora Pfeffer já tivesse conjecturado sobre possíveis mecanismos adicionais de transporte de água através da membrana celular, foi Overton quem,

pela primeira vez, notou que a velocidade com que a água se difundia passivamente através da membrana celular era superior àquela que seria esperada. (Kleinzeller, 1999) Isso suscitou a hipótese da existência de estruturas especializadas na condução específica das moléculas de água na constituição da membrana celular. (Verkman, 1999)

Após Overton, ao utilizarem métodos biofísicos, vários pesquisadores demonstraram que a velocidade com que as moléculas de água se difundiam através da membrana celular bilipídica era, de fato, muito superior àquela que seria esperada, levando em consideração a sua estrutura. (Finkelstein, 1987) Dentre os pioneiros no estudo da permeabilidade da membrana celular à água devem ser citados Arthur K. Solomon (Boston, 1958), Guillermo Whitttembury (Venezuela, 1960), Robert Macey (Berkeley, 1970), Gheorge Benga (Romênia, 1982), Mario Parisi (Argentina, 1985) e Alan Finkelstein (New York, 1987).

A demonstração definitiva da existência dessas proteínas e a descrição detalhada de sua estrutura e função aconteceram, no entanto, somente em 1992. Tal tarefa foi façanha que coube ao médico hematologista estado-unidense Peter Agre, Figura 5, laureado com o prêmio Nobel de Química de 2003 “por descobrir os canais de água”. (Agre, 2004)

Figura 5 - Peter Agre, prêmio Nobel de Química de 2003

Fonte: <http://media.www.jhunewsletter.com/media/storage/paper932/news/2003/10/10/News/Hopkins.Scientist.Wins.Nobel.Prize-2246171.shtml>

No final da década de 1980, Peter Agre e seus colaboradores estudavam antígenos do sistema Rh por meio da imunização de coelhos. O estudo era realizado mediante injeção de polipeptídeos desnaturados e parcialmente purificados do sistema sanguíneo Rh nesses animais. Os coelhos produziam enormes quantidades de anticorpos que reagiam, principalmente, contra um tipo específico de polipeptídeo desconhecido de 28kDa. (Agre, 2004) Inicialmente, os autores imaginaram que se tratava de uma mera contaminação das preparações do sistema Rh. No entanto, essa proteína de 28kDa tornou-se objeto de estudo de sua equipe e, finalmente, foi isolada e purificada em grandes quantidades a partir da membrana celular de hemácias, em 1988. (Denker et al., 1988; Agre, 2004) Para a surpresa desses pesquisadores, a proteína recém-isolada era extremamente abundante, com cerca de 200.000 cópias por membrana celular da hemácia. Em seu discurso de recebimento do Nobel, Peter Agre comparou essa descoberta com a situação de estar dirigindo em uma estrada no

norte da Suécia e ser surpreendido por uma cidade de 200.000 habitantes que não constava do mapa. (Agre, 2004)

A proteína de 28kDa foi purificada e melhor estudada. Agre et al. notaram se tratar de um tetrâmero cuja estrutura era sugestiva de um canal. Além disso, a partir do uso da tecnologia do cDNA (*complementary Deoxyribonucleic Acid*), foi determinada a sequência de aminoácidos da região N-terminal. (Preston, Agre, 1991) Ao retomarem a aplicação dos anticorpos identificados contra as hemácias, os pesquisadores resolveram estudar outros tecidos e descobriram que aquela mesma proteína de 28kDa estava maciçamente presente também nos néfrons, notadamente no túbulo renal proximal e na porção descendente da alça de Henle. (Agre, 2004)

Faltava ainda, no entanto, descobrir a função do canal tetramérico. Agre pediu a opinião de vários colegas eminentes, bioquímicos e fisiologistas, porém não obteve nenhum indício da função daquele canal, recém descoberto, até que comentou a descoberta com o seu antigo professor de clínica médica, John C. Parker (1935-1993) (Figura 6). Foi Parker quem primeiro sugeriu que, dada a elevada permeabilidade à água compartilhada por hemácias e néfrons, devesse se considerar a possibilidade de algum papel no transporte de água pela membrana celular. (Agre, 2004)

Figura 6 - John C. Parker (1935-1993)

Fonte: http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2003/agre-autobio.html

Antes da demonstração definitiva da função do canal proteico no transporte de água, a estrutura do tetrâmero foi descrita. (Preston, Agre, 1991) Sabe-se hoje que se trata de um polipeptídeo composto por 269 aminoácidos e que determina seis domínios transmembrana que, por sua vez, formam seis alfa-hélices e cinco alças de conexão denominadas A, B, C, D e E. As alças B e E são estruturalmente bastante semelhantes entre si e contêm a sequência NPA (asparagina, prolina e alanina), a “assinatura” que identifica esse grupo de proteínas transmembrana. A dobradura das alças, notadamente da alça B sobre a alça E, forma um poro estreito (diâmetro: 8Å) com uma constrição central (diâmetro: 2,8Å) que lembra uma ampulheta (Figura 7). (Kozono et al., 2002)

(a)

(b)

Figura 7 - Aquaporina: modelo da ampulheta (a) Figura esquemática demonstrando as alças A, B, C, D e E e as seis alfa-hélices 1 a 6. Note-se que as alças B e E contém a “assinatura motivo” NPA, respectivamente hemiporo-1 e hemiporo-2; (b) Figura esquemática demonstrando a dobradura da alça B sobre a alça E e a consequente formação do poro e a conformação de ampulheta.

Na região de constrição, a aproximação das sequências NPA, contidas nas alças B e E, torna o canal impermeável aos cátions, principalmente em virtude da presença de arginina. A impermeabilidade aos cátions é essencial para que a homeostase celular seja mantida, pois a passagem maciça de íons H^+ , em virtude da mudança abrupta de pH do meio, seria catastrófica. (Eisenberg, 2003)

Em 9 de outubro de 1991, a função dos tetrâmeros transmembrana proteicos de 28kDa com formato de ampulheta foi enfim descoberta por Agre et al.. Valendo-se do uso de oócitos do sapo *Xenopus laevis*, que são conhecidos por sua baixa permeabilidade à água, os autores utilizaram um grupo controle, caracterizado por oócitos que só foram injetados com água, e um grupo teste, que foi injetado com 2ng de ácido ribonucleico complementar (RNAc), capaz de codificar a proteína de 28kDa em questão.

Após três dias, tempo necessário para a síntese protéica no grupo de oócitos teste, não houve mudança no aspecto macroscópico dos oócitos em ambos os grupos. Os oócitos foram, então, submetidos a um cenário de estresse osmótico caracterizado por exposição a um meio hipotônico (água destilada). Para gáudio dos pesquisadores, após apenas 30 segundos, os oócitos no grupo teste começaram a edemaciar e, após três minutos, nos dizeres de Agre, “explodiram feito pipoca”. Enquanto isso, os oócitos do grupo controle não sofreram qualquer alteração (Figura 8). Estava desvendado o enigma: a função da proteína era o transporte de água e, por isso, foi batizada como *aquaporina*. Por ser a primeira a ser descrita, recebeu o nome de *aquaporina 1* (AQP1), tornando-se, assim, o primeiro canal proteico conhecido que possui a função de conduzir água. (Preston, Agre, 1991; Preston et al., 1992; Agre, 2004)

Figura 8 – Expressão funcional do canal de água AQP1 em oócitos de *Xenopus laevis*. Oócito teste (acima) foi injetado com AQP1 por tecnologia de cRNA; oócito controle (abaixo) sem AQP1. Os oócitos foram transferidos para meio hipotônico após três dias do tratamento inicial. Após 30 segundos (coluna superior esquerda) o oócito com AQP1 começou a edemaciar e, após 210 segundos (coluna superior direita), “explodiu feito pipoca”. (Modificado de Agre, 2004)

1.6.3 A família das aquaporinas

Uma vez que a água corresponde a 70% da massa corporal do homem e é o principal constituinte de todos os outros vertebrados, invertebrados, micróbios e vegetais, fica evidente a importância das aquaporinas na manutenção da homeostase orgânica. Assim, não é surpreendente que a descoberta da AQP1 tenha desencadeado uma busca ampla por outras aquaporinas distribuídas nos mais diversos tecidos corporais.

Até o presente momento, existem 13 AQPs identificadas em mamíferos (Quadro 1). O processo de identificação foi realizado por meio da utilização de cDNA, pois todos os subtipos de AQPs conservam a “assinatura motivo” NPA. Além

da permeabilidade à água, verificou-se que alguns subtipos de AQPs eram também permeáveis ao glicerol. Isso ocasionou a divisão dessas proteínas em dois grupos: as aquaporinas propriamente ditas, permeáveis exclusivamente à água, e as aquagliceroporinas, permeáveis à água e ao glicerol. (Agre et al., 2002; Verkman, 2005)

Quadro 1 – As treze aquaporinas (adaptado de Verkman, 2005)

Aquaporina	Permeabilidade	Tecido de expressão
AQP0	?	Cristalino
AQP1	Água	Túbulos renais, endotélio, hemácias, plexo coróide, epitélio ciliar, capilares linfáticos intestinais, córnea
AQP2	Água	Ducto coletor renal
AQP3	Água e glicerol	Ducto coletor renal, epiderme, epitélio das vias aéreas e vias aéreas superiores, conjuntiva, bexiga
AQP4	Água	Astrócito, medula espinhal, ducto coletor renal, epitélio glandular, vias aéreas, músculo-esquelético, estômago, retina
AQP5	Água	Epitélio glandular, epitélio da córnea, epitélio alveolar, trato gastrointestinal
AQP6	?	Ducto coletor renal (células intercaladas)
AQP7	Água e glicerol	Tecido adiposo, testículos, túbulo renal proximal
AQP8	Água	Fígado, pâncreas, intestino, glândulas salivares, testículos, coração
AQP9	Água e pequenos solutos	Fígado, leucócitos, testículos, cérebro
AQP10	Água e glicerol	Intestino Delgado
AQP11	?	Rim e fígado
AQP12	?	Células acinares pancreáticas

? = permeabilidade não especificada

1.6.4 A aquaporina 4

A aquaporina 4 (AQP4) é o principal canal de água presente no SNC. Em 1994, Hasegawa et al. clonaram-na, pela primeira vez, ao utilizar pulmão de rato como substrato. (Hasegawa et al., 1994) O gene relacionado à AQP4 foi identificado, em 1996, e está localizado no cromossomo 18 (18q11.2-q12.1). (Lu et al., 1996)

A estrutura terciária da AQP4 é a mesma descrita para a AQP1 e para todas as demais proteínas da família. Existem duas isoformas da AQP4, que são denominadas M1-AQP4 e M23-AQP4 e que possuem, respectivamente, 323 aminoácidos e peptídeo de 34kDa e 301 aminoácidos e peptídeo de 32kDa. Essas duas isoformas se combinam em arranjos mistos na superfície da membrana celular na proporção de 3 (M23-AQP4) : 1 (M1-AQP4). (Crane et al., 2009; Jarius et al., 2008b)

A AQP4 está distribuída, de maneira desigual, por toda a superfície do astrócito. (Jarius et al., 2008b) Existe uma concentração maior de AQP4 nos pés dos astrócitos, que são as regiões de contato da superfície astrocitária com o espaço perivascular (na lâmina basal do endotélio) e com as células da pia-máter (que delimitarão o espaço de Virchow-Robin e o espaço subaracnóideo). Assim, pelo que foi dito, existe uma concentração maior de AQP4 na constituição da barreira hematoencefálica (BHE) (Figura 9). (Tait et al., 2008) A membrana das células ependimárias do SNC também expressam AQP4. (Jarius et al., 2008b; Verkman, 2005; Tait et al., 2008) Em neurônios e oligodendrócitos não existe expressão da AQP4. (Ma et al., 1997)

Figura 9 – Rotas de fluxo de água no cérebro. (a) Água em excesso se movimenta, a partir do cérebro, em direção à pia-máter e dura-máter até atingir o compartimento líquido subaracnóideo. (b) Água em excesso também se movimenta do cérebro para o sistema ventricular. (c) Algum excesso de água também se movimenta, a partir do cérebro e passando pelas células endoteliais, em direção ao sangue. Todas as rotas expressam AQP4 abundante. (Adaptado de Tait et al., 2008)

Além da polarização de expressão da AQP4 junto ao pé dos astrócitos, também ocorre uma distribuição desigual desse canal de água ao longo do SNC. O acometimento preferencial, ainda que não exclusivo, dos nervos ópticos e da medula espinhal na NMO parece ser decorrência da maior expressão de AQP4 nesses sítios anatômicos. (Jarius et al., 2008b) Há, aparentemente, menor expressão de AQP4 na substância branca supratentorial quando comparada ao nervo óptico, à substância cinzenta da medula espinhal, às regiões periventriculares e ao tronco encefálico,

notadamente do tegmento do bulbo até a área postrema. (Roemer et al., 2007)

A ocorrência da associação de endocrinopatias hipotalâmicas e NMO também pode ser explicada por uma maior expressão de AQP4 no núcleo supraóptico do hipotálamo. (Pittock et al., 2006c)

A AQP4 não é expressa somente no SNC, mas também nas células parietais do estômago e, principalmente, nas células dos túbulos coletores distais dos néfrons (Quadro 1). (Lennon et al., 2005; Verkman, 2005) A ausência de manifestações clínicas nesses órgãos em indivíduos portadores do autoanticorpo NMO-IgG poderia ser explicada por uma possível compensação de função por outros subtipos de AQP presentes mais abundantemente nesses tecidos. (Ma et al., 1997)

A AQP4 está ancorada à membrana plasmática por meio do complexo distrofina-distroglicana (DDC) como mostra a Figura 10. (Jarius et al., 2008b) É esse complexo que conecta o citoesqueleto do astrócito (via α 1-sintrofina) à lâmina basal e que, por isso, é responsável pela polarização da AQP4 junto ao pé dos astrócitos. É a mesma α 1-sintrofina responsável pela co-expressão dos canais de potássio Kir4.1 e de AQP4. (Neely et al., 2001)

Figura 10 – AQP4 está associada ao complexo distrofina-distroglicana, que conecta o citoesqueleto do astrócito, via $\alpha 1$ -sintrofina, à lâmina basal e, assim, polariza a expressão de AQP4 no pé dos astrócitos. Abreviações: AQP4: aquaporina-4; α -DG: α -distroglicana; β -DG: β -distroglicana; DP71: variante da distrofina DP71; PDZ: domínio PDZ da $\alpha 1$ -sintrofina; SVX: domínio Ser-X-Val da aquaporina-4; Syn: $\alpha 1$ -sintrofina. (Adaptado de Jarius, 2008b). (De 1 a 6 – alfa-hélices.)

1.6.5 A interação entre a AQP4 e o NMO-IgG

Após a descoberta do anticorpo sérico NMO-IgG em portadores de NMO, foi preciso demonstrar que estava envolvido diretamente na patogênese da doença, além do papel de ser um simples marcador sérico da NMO. (Takahashi et al., 2007; Jarius et al., 2008a; Saikali, Cayrol, Vincent, 2009) Em decorrência da resposta clínica favorável ao tratamento por redução de imunoglobulinas (plasmaferese e rituximab),

da perda de imunorreatividade da AQP4 nos sítios lesionais e dos achados anatomopatológicos (principalmente os depósitos perivasculares de IgG, IgM e produtos ativados do complemento) essa hipótese era bastante plausível. (Misu et al., 2002; Roemer et al., 2007)

Hinson et al. demonstraram, por meio de técnicas combinadas de microscopia eletrônica e imunofluorescência, a patogenicidade dos anticorpos séricos da classe IgG em portadores de NMO. (Hinson et al., 2007) Esses autores descreveram a cascata de eventos que culmina na destruição celular necrosante, encontrada na NMO e que pode ser dividida em três etapas:

- (i) Quebra da BHE: a ligação do NMO-IgG ao domínio extracelular da molécula de AQP4 (complexo NMO-IgG/AQP4) induz a sua internalização com consequente perda da polarização de expressão junto ao pé dos astrócitos. Uma vez que a molécula de AQP4 é internalizada, ela rapidamente se funde ao complexo de enzimas lisossomais (*Early Endosome Antigen 1*, EEA1) e, assim, acaba degradada. A perda da expressão de AQP4 altera a homeostase de água no SNC - por acarretar a abertura das junções apertadas (*tight junctions*) das células endoteliais – e favorece a formação do edema.
- (ii) Quimiotaxia e formação do infiltrado inflamatório perivascular: a formação do complexo NMO-IgG/AQP4 ocasiona a ativação do complemento e a liberação de anafilotoxinas, notadamente C3a e C5a. Além disso, os anticorpos NMO-IgG são, com maior frequência, do isotipo IgG₁, que possui grande capacidade de ativação do complemento. As anafilotoxinas exercem o conhecido efeito quimiotático, o que resulta

no influxo abundante e na ativação dos granulócitos – neutrófilos e eosinófilos. Essa segunda etapa é responsável por achados patológicos de infiltrado vasculocêntrico granulocítico e produtos de degradação do complemento ativado.

- (iii) Lesão dos astrócitos e desmielinização: além dos efeitos descritos nas duas etapas anteriores, a formação do complexo NMO-IgG/AQP4 também repercute negativamente na sobrevivência das células gliais por:

iii a. Induzir a degranulação de células *natural killer* (NK) e consequente citotoxicidade celular dependente de anticorpo (*Antibody-Dependent Cell-mediated Cytotoxicity*, ADCC). Existe, ainda, a resultante lesão da membrana plasmática de astrócitos por ativação do complexo de ataque à membrana (*Membrane Attack Complex*, MAC).

iii b. Perturbar a homeostase de glutamato por reduzir a sua recaptação pelos astrócitos. A internalização da AQP4 não ocorre isoladamente, mas leva consigo outra proteína que é expressa de maneira associada na membrana plasmática astrocitária: a proteína transportadora de aminoácidos dependente de sódio (*Excitatory Amino Acid Transporter 2*, EAAT2). Apesar da relativa resistência dos astrócitos ao aumento das concentrações de glutamato extracelular, os oligodendrócitos são sensíveis a essa toxicidade, justificando, assim, a ocorrência de desmielinização na NMO.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo são descrever:

- (1) Os aspectos clínicos de 28 doentes com NMO recorrente;
- (2) O resultado da pesquisa de soroprevalência do autoanticorpo NMO-IgG nesses doentes;
- (3) Aspectos laboratoriais relacionados à autoimunidade; e,
- (4) Os achados de neuroimagem e, a partir desses dados, estabelecer relação com a presença ou a ausência de anticorpo NMO-IgG.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O projeto de pesquisa do presente estudo obteve a aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Apêndice 1). Este estudo foi realizado sem subsídio financeiro ou bolsa de estudo.

A anuência para a realização do estudo por parte dos pacientes (ou de seus responsáveis legais no caso de pacientes menores de idade ou sem condições neurológicas de compreender os termos do estudo) foi obtida mediante a assinatura do Termo de Consentimento Pós-informado (Apêndice 2).

3.1 Casuística

Vinte e oito pacientes com NMO recorrente acompanhados regularmente no ambulatório de doenças desmielinizantes do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram, retrospectivamente, incluídos neste estudo.

As características demográficas dos 28 pacientes estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos 28 pacientes com neuromielite óptica recorrente

Paciente	Gênero	Idade de instalação (anos)	Tempo de seguimento (anos)	Tempo entre o primeiro e o segundo episódios clínicos (meses)	Primeiro episódio clínico	EDSS na última visita
1	F	24	11	15	NO (E)	3,0
2	F	26	2	2	NO (D)	3,0
3	F	26	6	4	NO (E)	2,0
4	F	23	4,5	13	NO (B)	5,5
5	F	39	3,5	2	M (C)	6,0
6	M	49	3	12	M (C)	2,5
7	F	30	8	7	M (C-T)	3,0
8	F	28	9	2	NO (D)	10,0
9	F	7	10	2	NO (B)	5,5
10	M	8	4	13	NO (B)	4,0
11	F	30	11	7	M (C)	4,0
12	F	27	5,5	5	M (C)	3,5
13	F	29	14	88	M (C)	8,0
14	M	15	3	2	M (C-T)	4,0
15	F	12	11	2	NO (B)	8,0
16	F	23	14	60	M (C-T)	7,5
17	F	17	3	14	NO (D)	7,0
18	F	24	7	7	NO (D)	8,0
19	F	29	14	31	NO (D)	10,0
20	F	35	9	32	M (C-T)	10,0
21	F	23	8	3	NO (D)	3,5
22	F	26	3	10	NO (E)	2,5
23	F	37	13	81	NO (E)	8,0
24	F	55	7,5	2	NO (D)	2,5
25	F	29	7	27	NO (D)	3,0
26	F	20	5	23	M (C-T)	8,5
27	F	13	5,5	10	M (Cl)	6,0
28	F	7	2,5	3	NO (B)	10,0

NO = neurite óptica; E = esquerda; D = direita; C = cervical; B = bilateral; C-T = Mielite cérvico-torácica; EDSS = escala expandida do estado de incapacidade; M = mielite.

3.1.1 Critérios de inclusão

Utilizaram-se critérios diagnósticos originalmente propostos por Wingerchuk et al., em 1999, para a inclusão dos pacientes. A escolha desse primeiro critério diagnóstico foi feita com o objetivo de fortalecer o diagnóstico clínico de neuromielite óptica idiopática recorrente e, além disso, determinar melhor o papel da pesquisa do anticorpo NMO-IgG na população brasileira, uma vez que esse marcador sérico havia sido recentemente descrito e ainda não havia conhecimento sobre o seu comportamento em nossa peculiar e altamente miscigenada população. (Pimenta, 2006; Pena, 2007)

Uma vez realizado o diagnóstico de NMO, definiu-se a forma recorrente a partir da ocorrência de, pelo menos, mais um episódio clínico de NO ou mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE). (Wingerchuk, 1999)

Foram ainda incluídos, para fim de pesquisa da soroprevalência do NMO-IgG, 11 pacientes com diagnóstico de neurite óptica recorrente (NOR), 13 pacientes com MTLE recorrente e 20 pacientes com esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR). Definiu-se NOR como a ocorrência de pelo menos dois episódios de neurite óptica com intervalo de pelo menos 30 dias entre cada um deles, sem nenhuma evidência clínica e por ressonância magnética (RM) de acometimento além dos nervos ópticos. (Rodriguez et al., 1995)

MTLE foi definida como a ocorrência de um ou mais episódios de mielite transversa com extensão longitudinal maior ou igual a três corpos vertebrais e nenhuma evidência clínica e de RM de outro acometimento no SNC. (Weinshenker et al., 2006)

Os pacientes com EMRR foram diagnosticados segundo os critérios de McDonald, revisados em 2005. (Polman, 2005)

3.1.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídos:

(1) Pacientes que não dispunham de exames laboratoriais que pudessem comprometer a garantia do diagnóstico de NMO recorrente idiopática;

(2) Pacientes que haviam recebido corticosteróides nos últimos três meses antes da coleta de sangue para a pesquisa do NMO-IgG;

(3) Pacientes que não dispunham de RM de encéfalo e colunas cervical, torácica e lombar realizada dentro de até 30 dias a partir da ocorrência de todo episódio clínico; e,

(4) Para evitar efeitos de comparação não homogênea, pacientes que dispunham de RM de qualidade inferior a 1,5T.

3.2 Métodos

3.2.1 Avaliação clínica

Foram avaliados os seguintes aspectos:

1) Idade de ocorrência do primeiro episódio clínico (NO, MTLE ou ambos);

- 2) Gênero;
- 3) Doenças associadas (previamente existentes ou identificadas após o diagnóstico de NMO);
- 4) História familiar de episódios ou doenças desmilenizantes;
- 5) Exame neurológico;
- 6) Exame neurológico de acordo com a escala EDSS, *Expanded Disability Status Scale* (Kurtzke, 1983), Anexo A;
- 7) EDSS à época da última avaliação clínica;

3.2.2 Pesquisa do anticorpo NMO-IgG

A pesquisa do anticorpo sérico NMO-IgG foi realizada na *Mayo Clinic* de Rochester, Minnesota, Estados Unidos, por meio de imunofluorescência indireta de acordo com a metodologia descrita por Lennon et al. (2004).

Todas as amostras foram coletadas e analisadas pelo menos três meses após os pacientes terem recebido a última dose de corticosteróides.

Foram comparados os dois grupos de pacientes, positivos e negativos para o NMO-IgG, em relação aos seguintes aspectos:

- (i) Tempo entre o primeiro e o segundo eventos clínicos;
- (ii) Tempo entre cada um dos episódios clínicos subsequentes;
- (iii) Gênero;
- (iv) EDSS;
- (v) Uso de medicação imunossupressora à época da coleta do NMO-IgG;

- (vi) Recuperação visual;
- (vii) Associação com outros autoanticorpos;
- (viii) Óbito;
- (ix) Localização da mielite no plano longitudinal, se cervical, torácica ou ambas; e
- (x) Localização da mielite no plano axial, se central, lateral ou holoespinal.

3.2.3 Avaliação dos pacientes com neurite óptica recorrente

Foram avaliados, após a divisão em soropositivos e soronegativos para o NMO-IgG, os aspectos seguintes:

- (i) Número de episódios de neurite óptica;
- (ii) Episódios com perda aguda da acuidade visual pior que 20/200;
- (iii) Tempo de conversão para NMO nos pacientes que assim o fizeram;
- (iv) Escore visual (EV) na última visita médica, determinado para cada olho por meio de escala ordinal validada previamente por Wingerchuk (Wingerchuk et al, 1999) e assim pontuada:

0 = 20/20; 1 = escotoma mas melhor que 20/30; 2 = 20/30 a 20/59; 3 = 20/60 a 20/199; 4 = 20/200 a 20/800; 5 = conta dedos; 6 = percepção luminosa; e, 7 = amaurose.

O EV final foi obtido por meio da soma da pontuação em cada olho.

3.2.4 Métodos laboratoriais

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram submetidos aos exames laboratoriais seguintes:

- 1) Hemograma completo;
- 2) TTPA, TP, TT;
- 3) Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa;
- 4) Fator antinúcleo;
- 5) Fator reumatóide;
- 6) Anticorpo anti-DNA nativo;
- 7) Anticorpos anti-Ro e anti-La;
- 8) ANCA;
- 9) Complemento total e suas frações 3 e 4 (C3 e C4);
- 10) Pesquisa de anticorpo anticardiolipina das classes IgM e IgG;
- 11) Pesquisa do anticoagulante lúpico;
- 12) Sorologia completa para hepatites B e C;
- 13) Sorologia para o HIV;
- 14) Sorologia para o HTLV I e II;
- 15) Sorologia para sífilis (VDRL e FTA-Abs);
- 16) Dosagens de vitamina B12 e ácido fólico;
- 17) Dosagem de TSH e T4 livre;
- 18) Eletroforese de proteínas séricas;
- 19) Líquido cefalorraquidiano:
 - contagem global de leucócitos;

- perfil citomorfológico diferencial;
- exame bioquímico;
- pesquisa de anticorpos da classe IgG para sífilis, toxoplasmose, cisticercose, esquistossomose e HTLV;
- eletroforese de proteínas.

3.2.5 Neuroimagem

Todos os pacientes foram submetidos à RM de encéfalo, colunas cervical, torácica e lombar em aparelho de alto campo 1,5T dentro de 30 dias a partir de todo evento clínico (NO, MTLE ou ambos).

As seqüências de RM foram pesadas em T1, T2 e FLAIR. Foram, ainda, obtidas imagens pesadas em T1 após a administração de gadolínio.

Em cumprimento aos critérios estabelecidos neste estudo, não foram incluídos pacientes com alterações encefálicas identificadas pela RM, exceção feita às já esperadas alterações de um ou ambos os nervos ópticos.

As alterações da RM das colunas cervical, torácica e lombar foram analisadas nas aquisições ponderadas em T2 em relação aos seguintes aspectos:

- extensão longitudinal da mielite medida por corpos vertebrais;
- segmento medular acometido: cervical, torácica ou cervico-torácico;
- padrão de acometimento axial: central, lateral ou holoespinhal.

3.3 Estatística

A análise estatística das características demográficas, quadro clínico, achados laboratoriais e de RM foi realizada por meio de ferramentas descritivas e testes de inferência, a saber: teste exato de Fisher e teste de Mann-Whitney U.

Para a análise do tempo entre recorrências clínicas entre o grupo de pacientes reagentes e não reagentes para o NMO-IgG foi utilizado um modelo de equação de estimativa generalizada com distribuição gama e função de ligação logarítmica (McCullag, Nelder, 1996). Para todos os testes, foi adotado o nível de significância de 5%.

Para a análise do tempo de conversão para NMO no subgrupo de portadores de NOR, divididos de acordo com o resultado da pesquisa para o NMO-IgG, utilizou-se a Análise de sobrevivência *Log-rank* com censurados.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente

Três homens e 25 mulheres foram estudados (proporção entre mulheres e homens é 8:1) (Tabela 1; Anexo B - Tabela B1). A mediana da idade de instalação da NMO foi de 26 anos (intervalo de 7 a 55 anos) e a mediana do tempo de seguimento dos pacientes foi de sete anos (intervalo de 2 a 14 anos). O tempo médio transcorrido entre o primeiro e o segundo episódios clínicos foi de 17 meses (mediana 8,5; intervalo de 2 a 88 meses). A mediana da escala expandida do estado de incapacidade (EDSS) na última avaliação foi de 5,5 (intervalo de 2 a 10), Tabela 2.

Tabela 2 - Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente

Idade de instalação da doença (anos)
Mediana: 26
Intervalo: 7-55
Tempo de seguimento (anos)
Mediana: 7
Intervalo: 2-14
Tempo entre o primeiro e o segundo episódios clínicos (meses)
Média: 17
Mediana: 8,5
Intervalo: 2-88
EDSS na última avaliação
Mediana: 5,5
Intervalo: 2-10

EDSS = escala expandida do estado de incapacidade

O primeiro episódio clínico foi neurite óptica em 17 pacientes (quatro à esquerda, nove à direita e quatro bilaterais) e mielite em 11 pacientes (seis cervicais e cinco cérvico-torácicas; nenhum paciente apresentou mielite torácica exclusiva como primeiro episódio clínico).

A alteração endocrinológica mais frequente foi a disfunção tireoidiana. Hipotireoidismo isolado foi encontrado em dois pacientes (pacientes 5 e 10). Hipotireoidismo foi encontrado em associação com hiperprolactinemia (paciente 4) e *diabetes mellitus* tipo 1 (paciente 8) em outros dois casos. Hipertireoidismo subclínico foi diagnosticado em um paciente (paciente 23). Um paciente havia recebido o diagnóstico de *miastenia gravis* (forma ocular pura) 15 anos antes do primeiro episódio clínico de NMO (paciente 20), porém, quando foi inicialmente avaliada, encontrava-se em remissão total da doença e não usava nenhuma medicação específica. (Tabela 3)

Tabela 3 - Neuromielite óptica e doenças associadas

Paciente	Gênero	Idade de instalação (anos)	Primeiro episódio clínico	NMO-IgG	Doenças associadas
4	F	23	NO (B)	Não reagente	Hipotireoidismo e hiperprolactinemia
5	F	39	M (C)	Reagente	Hipotireoidismo
8	F	28	NO (D)	Reagente	<i>Diabetes mellitus</i> tipo 1 e hipotireoidismo
10	M	10	NO(B)	Reagente	Hipotireoidismo
20	F	35	M (C-T)	Reagente	<i>Miastenia gravis</i>
23	F	37	NO (E)	Reagente	Hipertireoidismo Subclínico

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; F = feminino; M = masculino; NO = neurite óptica; B = bilateral; M = mielite; C = cervical; D = direita; E = esquerda; C-T = cérvico-torácica

Em relação ao tempo entre o primeiro e o segundo episódios clínicos, o que caracteriza o diagnóstico de NMO, bem como o tempo entre todos os episódios clínicos subsequentes, não houve diferença estatisticamente significativa entre os pacientes reagentes e não reagentes para o NMO-IgG. Assim, a presença do anticorpo NMO-IgG não está associada a um tempo de conversão menor para NMO nem a um intervalo de tempo menor entre as diversas recorrências clínicas ($p = 0,139$; teste de função de ligação logarítmica de McCullag e Nelder), como mostra a Tabela 4.

Tabela 4 - Descrição do intervalo de tempo entre os vários episódios clínicos em meses

Tempos entre os episódios (meses)	Resultado do NMO-IgG	Mediana	Tempo mínimo (meses)	Tempo máximo (meses)	n
1 e 2	Não reagente	9,5	2	171	10
	Reagente	11,5	1	71	18
	Total	11	1	171	28
2 e 3	Não reagente	14	4	73	10
	Reagente	8,5	1	123	18
	Total	11	1	123	28
3 e 4	Não reagente	17	6	28	7
	Reagente	14	7	65	11
	Total	15	6	65	18
4 e 5	Não reagente	55	4	106	2
	Reagente	13	5	25	3
	Total	13	4	106	5
5 e 6	Não reagente	-	-	-	-
	Reagente	5	5	5	1
	Total	5	5	5	1

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; n = quantidade de pacientes; $p = 0,139$ (teste de função de ligação logarítmica de McCullag e Nelder)

NMO-IgG foi detectado em 18 pacientes (64,3%) com NMO recorrente. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o gênero, se masculino ou feminino, e a soroprevalência do NMO-IgG ($p = 0,71$; teste exato de Fisher). Também não houve diferença estatística entre o resultado do NMO-IgG e o grau de incapacidade medido pela EDSS ($p = 0,03$; teste de Mann-Whitney), Tabela 5.

Tabela 5 - Incapacidade medida pela EDSS e o resultado da pesquisa NMO-IgG

EDSS	NMO-IgG positivo (n = 18)	NMO-IgG negativo (n = 10)
Média	6,2	4,6
Mediana	6	3,25
Intervalo	2,5 - 10	2 – 8,5

EDSS = escala expandida do estado de incapacidade; NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; n = quantidade de pacientes; $p = 0,03$ (teste de Mann-Whitney)

O uso de medicação imunossupressora (azatioprina ou ciclofosfamida) à época da pesquisa do NMO-IgG não influenciou o resultado ($p = 0,46$; teste exato de Fisher, Tabela 6).

Tabela 6 - Uso de medicação imunossupressora à época da coleta do NMO-IgG

Medicação	Resultado NMO-IgG		p
	Positivo	Negativo	
Sim	10	8	0,46
Não	8	2	

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; $p = 0,46$ (teste exato de Fisher)

Em relação à recuperação visual após um ou mais episódios de neurite óptica, também não foi observada associação entre o resultado do NMO-IgG e o prognóstico visual ($p = 0,40$; teste exato de Fisher, Tabela 7). Considerou-se a avaliação da acuidade visual realizada na última consulta médica (Anexo B - Tabela B2).

Tabela 7 - Recuperação visual e NMO-IgG

Recuperação visual	NMO-IgG positivo (n= 18)	NMO-IgG negativo (n=10)
Boa recuperação	5	3
Amaurose unilateral	6	6
Amaurose bilateral	7	1

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; n = quantidade de pacientes; $p = 0,40$ (teste exato de Fisher)

Foram encontrados autoanticorpos em 13 pacientes. Anticorpo antinuclear (FAN), de 1/40 até 1/320, em todos os 13 pacientes; um paciente com FAN e SSA positivo (paciente 4) e um paciente com FAN e SSB positivo (paciente 22). Não houve diferença estatística na prevalência do FAN e SSA e/ou SSB entre os pacientes NMO-IgG positivo e NMO-IgG negativo ($p = 0,52$; teste exato de Fisher, Tabela 8).

Tabela 8 - Associação entre NMO-IgG e outros anticorpos

Autoanticorpos	NMO-IgG* positivo (n=18)	NMO-IgG* negativo (n=10)
FAN positivo	9	4
SSA/SSB	2	0

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; *Teste exato de Fisher, $p = 0,52$; n = quantidade de pacientes; FAN = Anticorpo antinuclear; SSA: síndrome de Sjögren A; SSB= síndrome de Sjögren B.

Quatro pacientes, todos NMO-IgG positivos, faleceram em decorrência de insuficiência respiratória provocada por mielite cervical (três casos) e tromboembolismo pulmonar (um caso), cuja mediana foi de nove anos após o diagnóstico de NMO recorrente (intervalo de 2,5 a 14 anos), Tabela 9.

Tabela 9 - Neuromielite óptica recorrente, NMO-IgG e óbitos.

Óbitos	Causa	NMO-IgG
Paciente 8	Mielite cervical	+
Paciente 19	Mielite cervical	+
Paciente 20	TEP	+
Paciente 28	Mielite cervical	+

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; TEP = tromboembolismo pulmonar; + = NMO-IgG reagente

4.2 Aspectos por RM dos pacientes com NMO recorrente

Todos os 28 pacientes foram submetidos à RM de encéfalo e coluna dentro de até 30 dias da instalação da MTLE (Anexo B - Tabela B3). Em relação à localização longitudinal da mielite, 13 pacientes (46,4%) apresentaram mielite cérvico-torácica e dez pacientes (36%) apresentaram mielite cervical. Somente cinco pacientes (17,6%) apresentaram mielite restrita ao segmento torácico, porém nunca como primeiro episódio nesta casuística. A pesquisa do NMO-IgG foi positiva em cinco (50%) dos 10 pacientes com mielite cervical, em três (60%) dos cinco pacientes com mielite torácica e em dez (76,9%) dos 13 pacientes com mielite cérvico-torácica. Não houve relação estatística entre a extensão da mielite e o resultado do NMO-IgG ($p = 0,25$; teste exato de Fisher), Tabela 10.

A análise de acometimento da secção transversal da medula espinhal foi realizada por intermédio das aquisições axiais por RM ponderadas em T2. O padrão mais encontrado foi de acometimento transversal total em 50% dos pacientes com mielite cervical e em 61,5% dos pacientes com mielite cérvico-torácica. No grupo de pacientes com mielite torácica (cinco casos), somente um paciente apresentou acometimento axial total, enquanto dois pacientes apresentaram lesão centro-medular e dois apresentaram lesão lateral. Não houve associação entre o resultado do NMO-IgG e o padrão axial de acometimento medular ($p = 0,4$; teste exato de Fisher, Tabela 10).

Quando considerada a relação entre segmento longitudinal acometido – se cervical, torácico ou cérvico-torácico – e padrão axial de lesão, o acometimento transversal total (holoespinhal) foi o mais frequente (50%) nas mielites cérvico-

torácicas (8/13; 61,5%).

Tabela 10– Ressonância magnética, padrões de acometimento longitudinal e axial, e resultado do NMO-IgG

Local da MTLE	NMO-IgG positivo (18/28)*
CERVICAL (n = 10)	5
Central: 2	1
Lateral: 3	2
Holoespinal: 5	2
TORÁCICA (n = 5)	3
Central: 2	2
Lateral: 2	1
Holoespinal: 1	0
CÉRVICO-TORÁCICA (n = 13)	10
Central: 2	1
Lateral: 3	2
Holoespinal: 8	7

MTLE = mielite transversa longitudinalmente extensa; NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; n = quantidade de pacientes; *Teste exato de Fisher; p = 0,25 (extensão longitudinal); p = 0,4 (padrão axial)

A Figura 11 exemplifica o padrão holoespinal de acometimento no plano axial (paciente 3; aquisição ponderada em T2). A Figura 12 exemplifica o padrão lateral de acometimento no plano axial (paciente 13; aquisição ponderada em T2). A Figura 13 exemplifica o padrão central acometimento no plano axial (paciente 16; aquisição ponderada em T2).

Figura 11 - RM (paciente 3): corte axial de lesão holoespinal, aquisição ponderada em T2.

Figura 12 - RM (paciente 13): corte axial de lesão lateral, aquisição ponderada em T2.

Figura 13 - RM (paciente 16): corte axial de lesão central, aquisição ponderada em T2.

A Figura 14 (paciente 4; aquisição sagital ponderada em T2) e a Figura 15 (paciente 3; aquisição sagital ponderada em T2) exemplificam o padrão longitudinal de acometimento cervical.

Figura 14 - RM (paciente 4): corte sagital de lesão cervical longitudinalmente extensa, aquisição ponderada em T2.

Figura 15 - RM (paciente 3): corte longitudinal de lesão cervical, aquisição ponderada em T2

A Figura 16 exemplifica o padrão longitudinal de acometimento cervico-torácico (paciente 28; aquisição ponderada em T2)

Figura 16 - RM (paciente 28): corte longitudinal de lesão cérvico-torácica, aquisição ponderada em T2.

4.3 Resultado da pesquisa do anticorpo NMO-IgG em pacientes com outros diagnósticos

A soroprevalência do auto-anticorpo NMO-IgG foi avaliada também em 20 pacientes com diagnóstico de esclerose múltipla recorrente-remitente (EMRR) e em 13 pacientes com diagnóstico de mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) idiopática, além dos 28 pacientes com NMO recorrente e 11 pacientes com NO recorrente (Tabela 11).

O autoanticorpo NMO-IgG não foi detectado em nenhum (0/20) paciente com diagnóstico de EMRR, mas o foi em três (3/13) pacientes com MTLE idiopática (23%) e em três (3/11) pacientes com NOR (27,3%) (Tabela 11).

Tabela 11 - Resultado da pesquisa do NMO-IgG em pacientes com diferentes diagnósticos

Diagnóstico (n)	NMO-IgG positivo (%)
NMO recorrente (28)	18 (64,3)
NOR (11)	3 (27,3)
MTLE (13)	3 (23)
EMRR (20)	0

n = quantidade de pacientes; NMO-IgG = Neuromielite óptica – Imunoglobulina G; NOR = Neurite óptica recorrente; MTLE= Mielite transversa longitudinalmente extensa; EMRR = Esclerose múltipla recorrente-remitente

4.3.1 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente

Dois homens e nove mulheres foram estudados (proporção entre mulheres e homens 4,5:1). A mediana da idade de ocorrência do primeiro episódio de NO foi de 26 anos (intervalo de 17 a 55 anos) e a mediana do tempo de seguimento dos pacientes foi de cinco anos (intervalo de 1 a 25 anos). NMO-IgGO foi positivo em três pacientes (27,3%). Não houve diferença estatística entre os grupos positivo e negativo para NMO-IgG em relação ao gênero ($p = 0,51$; teste exato de Fischer). (Tabela 12)

Tabela 12 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com neurite óptica recorrente (n=11).

Gênero	
Masculino	2
Feminino	9
Idade de instalação (anos)	
Mediana	26
Intervalo	17-55
Duração do seguimento (anos)	
Mediana	5
Intervalo	1-25
NMO-IgG	
Positivo	3
Negativo	8

n = quantidade de pacientes; NMO-IgG = Neuromielite óptica – Imunoglobulina G

Não houve diferença estatística entre os grupos positivo e negativo para o NMO-IgG em relação ao escore visual (EV), que foi determinado pela soma dos valores obtidos em cada olho ($p = 0,286$; teste t). Por outro lado, houve diferença estatística significativa em relação ao número de episódios de NO ($p = 0,0220$; teste t), bem como no número de episódios de NO com acuidade visual na fase aguda pior que 20/200 ($p = 0,021$; teste exato de Fisher). Não houve diferença estatística entre os ambos os grupos, positivo e negativo para o NMO-IgG, na incidência de MTLE a partir do primeiro episódio NO ($p = 0,106$; *Log-rank*). Tabela 13.

Tabela 13 - Episódios de neurite óptica, escore visual e resultado NMO-IgG.

Característica	Soronegativo (n=8)	Soropositivo (n=3)	p
Escore visual na última visita; soma de ambos os olhos (média $\pm$ DV)	3,87 $\pm$ 2,41	6,0 $\pm$ 4	0,28*
Número de episódios de neurite óptica (média $\pm$ DV)	2,87 $\pm$ 1,36	5,34 $\pm$ 1,15	0,022*
NO com AV pior que 20/200, n (%)	3/23 (13)	10/16 (62,5)	0,021 [†]
Conversão para NMO, n (%)	1 (12,5)	2 (33,4)	0,106 [¶]

n = quantidade de pacientes; p = probabilidade; * Teste t ; DV= desvio padrão; NO = neurite óptica; AV = acuidade visual; [†] teste exato de Fisher; [¶] *Log-rank*.

4.3.2 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente que evoluíram para NMO

Três pacientes com NO recorrente evoluíram para NMO ao longo do seguimento clínico, todos do gênero feminino. Nesse grupo, a mediana de idade de ocorrência da primeira NO foi de 39 anos (intervalo de 22 a 55 anos); a mediana de tempo de conversão desde a primeira NO até a NMO foi de 29 meses (intervalo de 6 a 36 anos). Em relação ao NMO-IgG, dois desses pacientes apresentaram o resultado positivo.

A mielite longitudinalmente extensa que ocorreu nesses pacientes localizou-se na medula espinhal cervical lateral (um paciente, NMO-IgG positivo), na medula espinhal torácica centro-medular (um paciente, NMO-IgG negativo) e na medula espinhal cervical (toda a secção transversal acometida) e torácica centro-medular de maneira não-contígua (um paciente, NMO-IgG positivo).

Esses dados encontram-se na Tabela 14.

Tabela 14 - Características clínicas e demográficas dos pacientes com neurite óptica recorrente que evoluíram para neuromielite óptica (n=3)

Gênero		
Pacientes 1, 2 e 3	Feminino	
Idade de ocorrência da neurite (anos)		
Paciente 1	55	
Paciente 2	22	
Paciente 3	39	
Tempo de conversão para NMO (meses)		
Paciente 1	36	
Paciente 2	29	
Paciente 3	6	
NMO-IgG		
Paciente 1	positivo	
Paciente 2	positivo	
Paciente 3	negativo	
Localização da mielite		
Paciente 1	Cervical (lateral)	
Paciente 2	Torácica (centro-medular)	
Paciente 3	Cervical e Torácica não-contígua (holoespinhal e centromedular, respectivamente)	
Recuperação da acuidade visual		
	OD	OE
Paciente 1	SPL	20/200
Paciente 2	20/100	20/60
Paciente 3	20/20	20/30

n = quantidade de pacientes; NMO = Neuromielite óptica; OD = olho direito OE = olho esquerdo;
SPL = somente percepção luminosa

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A NMO recorrente é a doença neurológica que sofreu a maior mudança em seu entendimento fisiopatológico nos últimos cinco anos. Classificada previamente como uma forma variante da esclerose múltipla, passou a integrar o grupo das canalopatias imunomediadas. Não só isso, mas se tornou a primeira canalopatia conhecida que afeta o funcionamento da AQP4 no sistema nervoso central.

A descoberta da mediação humoral da NMO via autoanticorpos da classe IgG mudou a abordagem terapêutica, que antes desse período baseava-se, sem sucesso, nos mesmos princípios destinados à esclerose múltipla.

O presente trabalho, em virtude da descrição da soroprevalência do anticorpo NMO-IgG bem como as implicações associadas à sua presença na população brasileira, constitui contribuição relevante para a melhor identificação e tratamento dos pacientes portadores de NMO recorrente.

5.1 Aspectos clínicos dos pacientes com NMO recorrente

Foram estudados 28 pacientes com o diagnóstico de NMO recorrente. O nítido predomínio do gênero feminino em relação ao gênero masculino foi semelhante àquele descrito em outras séries de pacientes brasileiros e não-brasileiros. (Wingerchuk et al., 1999; Lau et al., 2002; Papais-Alvarenga et al., 2002) A mediana de idade encontrada à instalação da NMO (26 anos) foi diferente daquela descrita previamente para portadores da forma recorrente da NMO, que tipicamente se inicia

próximo aos 40 anos de idade. (Wingerchuk et al., 1999; Wingerchuk, Weinshenker, 2003) Nesta casuística, o paciente mais novo recebeu o diagnóstico de NMO aos sete anos de idade, enquanto o mais velho aos 55 anos de idade. Na literatura existem registros do diagnóstico de NMO que vão desde a idade de um ano até os 81 anos. (Wingerchuk et al., 1999; Lau et al., 2002; Staugaitis et al., 1998)

Em relação ao tempo transcorrido entre o primeiro episódio clínico – neurite óptica ou mielite longitudinalmente extensa – e o seguinte, a média foi de 17 meses e a mediana de 8,5 meses. Esse achado foi compatível com a forma recorrente de NMO. Wingerchuk e Weinshenker (2003) demonstraram que intervalo maior que seis meses entre o primeiro episódio e o seguinte correlaciona-se com risco aumentado para a forma recorrente da NMO. (Lau et al., 2002)

Em relação ao primeiro episódio clínico, a neurite óptica foi mais comum (60,7%) que a ocorrência de MTLE. Tal achado está de acordo com os dados publicados na literatura, que relatam neurite óptica como o evento clínico inaugural mais comum na NMO recorrente. (Hinson et al., 2007; Merle et al., 2007) Aspecto divergente foi a ocorrência, em quatro casos (pacientes 4, 9, 10 e 15) de neurite óptica bilateral concomitante como primeira manifestação da doença, o que não é comum nas formas recorrentes da NMO. (Wingerchuk et al., 1999) Em tais casos, o tempo transcorrido entre a NO bilateral e a MTLE foi, respectivamente, dois meses (pacientes 9 e 15) e 13 meses (pacientes 4 e 10).

5.1.1 Autoanticorpos nos pacientes portadores de NMO recorrente

Autoanticorpos sem papel patogênico são achados comuns na NMO

recorrente, embora sejam raros em pacientes portadores da forma monofásica da NMO. (Lau et al., 2002) Na presente série, foram detectados autoanticorpos em 13 pacientes (46,4%). Não foi observada relação entre o resultado positivo para o NMO-IgG e uma chance aumentada de detecção de outros autoanticorpos (Tabela 8). Estudo realizado pelo grupo japonês de Matsuoka et al. (2007) mostrou a presença de FAN e SSA e/ou SSB com frequência duas a três vezes maior em um grupo de 16 pacientes com resultado positivo para o autoanticorpo anti-AQP4 quando comparado ao grupo com resultado negativo.

Pittock et al. (2006a) avaliaram a situação sorológica em relação ao FAN, SSA e SSB em 79 pacientes com NMO e um grupo controle de doentes portadores de lúpus eritematoso sistêmico (LES, n=19) e síndrome de Sjögren (SS, n=14) sem quaisquer sinais de NMO. Dentre os portadores de NMO, os autores encontraram 51,6% de positividade para o FAN e 16,5% para o SSA e SSB; a positividade foi maior no grupo de portadores de NMO que eram reagentes para o NMO-IgG. No grupo controle de portadores de LES e SS nenhum doente foi reagente para a pesquisa sérica do NMO-IgG.

A associação entre outras doenças autoimunes e a NMO tem sido descrita cada vez com maior frequência desde a descoberta do NMO-IgG. Muitos dos casos de MTLE descritos no passado em portadores de LES ou SS possivelmente eram mediados pelo NMO-IgG. (Kister et al., 2006)

A primeira descrição da associação entre NMO recorrente e endocrinopatias foi feita em 1997, em dois países das Antilhas Francesas - Martinica e Guadalupe – e incluiu amenorréia, galactorréia, *diabetes insipidus*, hipotireoidismo e hiperfagia. (Giovannoni, 2006) Estudo realizado no Japão em portadores da então denominada

forma óptico-espinhal asiática da esclerose múltipla descreveu a presença de hiperprolactinemia como um marcador de pior prognóstico. (Yamasaki et al., 2000) Na presente casuística, a endocrinopatia mais comumente encontrada nos portadores de NMO recorrente foi a disfunção tireoidiana, seja de forma isolada ou associada. Hipotireoidismo associado a hiperprolactinemia e amenorréia sem galactorréia foi diagnosticado em uma única paciente (número 4). Ao contrário do esperado, essa paciente foi não reagente para a pesquisa do NMO-IgG e não havia lesões hipotalâmicas ao exame de RM. (Venero et al., 1999) Uma paciente (número 20) possuía antecedente de *miastenia gravis* (MG), forma ocular pura, diagnosticada 15 anos antes do diagnóstico de NMO recorrente e que nunca havia sido submetida à timectomia. Uma possível desregulação de células humorais tem sido descrita em portadores de MG após a realização de timectomia e que desenvolvem NMO anos após a realização desse procedimento cirúrgico. (Pittock et al., 2006a) Poderia se especular, meramente, que uma evolução mais agressiva e com desfecho fatal ocorreu na paciente número 20 com NMO recorrente em virtude da MG. Trabalho recém publicado descreveu uma associação inesperadamente comum entre NMO e MG. (McKeon et al., 2009)

5.1.2 NMO-IgG nos pacientes portadores de NMO recorrente

Existem descrições da prevalência do anticorpo NMO-IgG em diferentes populações ao longo do mundo. No presente estudo, NMO-IgG foi detectado em 64,3%, soroprevalência similar àquela encontrada por outros pesquisadores. (Tabela 15).

Tabela 15 - Soroprevalência do NMO-IgG em algumas casuísticas ao longo do mundo

Autor	Origem	Total de pacientes	Positividade (%)
Lennon et al. (2004)	EUA	45	73
Zuliani et al. (2006)	Espanha	10	50
Littleton et al. (2006)	Reino Unido	10	50
Kim (2006)	Coréia	27	19
Marignier, De Seze e Durand-Dubief (2006)	França	20	55
Akman-Demir et al. (2006)	Turquia	14	57
Jarius et al. (2007)	Europa	35	54
Este estudo	Brasil	28	64,3

EUA = Estados Unidos da América

5.2 Aspectos imagenológicos dos pacientes com NMO recorrente

A RM é uma ferramenta crucial para o diagnóstico de NMO quando evidencia a típica lesão da medula espinhal que se estende por, pelo menos, três corpos vertebrais longitudinalmente. (O’Riordan et al., 1996; Nakashima et al., 2006)

Alguns autores estudaram a associação potencial entre o resultado do anticorpo NMO-IgG e a localização da mielite ao longo da medula espinhal, se cervical, torácica ou cérvico-torácica. (Merle et al., 2007; Weinshenker et al., 2006b)

Outro ponto de atenção nesses estudos foi determinar a área da medula espinhal mais acometida a partir de sua secção transversal - envolvimento da substância cinzenta,

da periferia ou de toda a secção transversal – e relacioná-la ao resultado da pesquisa do anticorpo NMO-IgG. (Merle et al., 2007; Misu et al., 2007) Matsuoka et al. (2007) encontraram resultado positivo para o anticorpo anti-AQP4 principalmente em pacientes com lesões localizadas na medula cervical médio-alta e com envolvimento da substância cinzenta no plano axial. Os pacientes com resultado negativo para o anticorpo anti-AQP4 mais comumente apresentavam envolvimento da medula espinhal cervical e lesão total no plano axial. (Merle et al., 2007) Na presente série de 28 pacientes com NMO recorrente não foi encontrada associação entre a localização da lesão no plano axial e o resultado do NMO-IgG.

Apesar da ausência de significância estatística, pacientes com lesão mais extensa na direção longitudinal (cérvico-torácica) apresentaram, principalmente, envolvimento axial holoespinhal (8/13, 61,5%) e, dentre eles, quase todos foram positivos para o NMO-IgG (7/8, 87,5%), o que está em desacordo com os achados de Matsuoka et al. (2007). Uma possível e absolutamente especulativa explicação seria que, mais importante do que a localização longitudinal da mielite – se cervical ou torácica, a maior extensão da lesão determinaria uma probabilidade maior de resultado positivo para o NMO-IgG.

5.3 Resultado da pesquisa do anticorpo NMO-IgG em pacientes com outros diagnósticos

No trabalho pioneiro de Lennon et al. (2004), a soroprevalência do auto-anticorpo NMO-IgG foi também avaliada em 22 pacientes com o diagnóstico de EMRR e em 35 pacientes portadores síndrome de alto risco de conversão para NMO.

Esse último grupo incluiu oito portadores de RON e 27 portadores de MTLE recorrente. Os autores detectaram o NMO-IgG em dois (9%) pacientes com EMRR, dois (25%) pacientes com RON e em 14 (52%) pacientes com MTLE recorrente. (Lennon et al., 2004)

Esses resultados foram algo diferentes daqueles encontrados no presente trabalho (Tabela 11) em relação aos portadores de MTLE recorrente, pois o NMO-IgG foi detectado em 23% (3 em 13) dos casos, o que poderia ser explicado em decorrência do menor número de indivíduos incluídos com esse diagnóstico, em comparação ao trabalho de Lennon et al. (2004).

A soroprevalência do NMO-IgG nos portadores de RON (27,3%; 3 em 11) foi comparável ao trabalho pioneiro citado (Lennon et al., 2004). Contudo, em relação ao resultado da pesquisa do NMO-IgG dentre os portadores de EMRR (20), nenhum paciente foi positivo. Esse resultado está de acordo com o trabalho no qual foi pesquisada a soroprevalência do NMO-IgG em 130 portadores de EMRR e que não foi detectada a sua presença em nenhum desses pacientes. (Smith et al., 2009)

5.3.1 Aspectos clínicos dos pacientes com neurite óptica recorrente

Na casuística estudada no presente trabalho a positividade do NMO-IgG foi de 27,3%, similar àquela encontrada na série original relatada por Lennon et al. (2004) e em estudo francês. (Marignier et al., 2008) No entanto, essa soroprevalência foi maior do que aquela encontrada em outras séries (Petzold, 2010; Blanco et al., 2010), o que pode ser explicado por peculiaridades das populações estudadas ou pelos diferentes métodos utilizados para a detecção do NMO-IgG. (Waters et al., 2008)

O fato de não se ter encontrado diferença entre os pacientes positivos e negativos para o NMO-IgG em relação ao escore visual está em desacordo com a série pioneira publicada (Matiello et al., 2008). Esse achado pode ser atribuído, possivelmente, à reduzida quantidade de pacientes estudados em ambos os grupos.

O achado estatisticamente significativo de maior quantidade de episódios de neurite óptica com acuidade visual pior que 20/200 no grupo positivo para o NMO-IgG está em acordo com outras casuísticas publicadas e que demonstram que a presença do autoanticorpo NMO-IgG está associada à maior frequência de episódios clínicos e com grave perda aguda da acuidade visual. (Matiello et al., 2008; Marignier et al., 2008; Merle et al., 2007; Wingerchuk et al., 1999)

Na presente casuística, o fato de não ter-se encontrado diferença no tempo para a ocorrência de MTLE nos grupos positivo e negativo para o NMO-IgG, mais uma vez, deve ter sido efeito da reduzida quantidade de pacientes estudados.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

Para a presente casuística de 28 pacientes brasileiros portadores de NMO recorrente, de acordo com os critérios diagnósticos originalmente propostos por Wingerchuk et al., em 1999, é possível concluir que:

(1) Aspectos clínicos:

- a idade de instalação da NMO recorrente foi mais precoce do que aquela encontrada em diferentes séries internacionais;
- a disfunção tireoidiana foi a alteração endocrinológica mais comumente associada à NMO.

(2) A presença do auto-anticorpo NMO-IgG foi detectada em 18 pacientes;

(3) Aspectos laboratoriais:

- excetuando-se o NMO-IgG, o auto-anticorpo detectado com mais frequência foi o FAN, em baixos títulos, em 13 pacientes;
- não houve diferença estatística entre a presença do FAN e o resultado de pesquisa do auto-anticorpo NMO-IgG, se positivo ou negativo.

(4) Achados de neuroimagem:

- mielite nos segmentos cérvico-torácico e cervical foram, respectivamente, os padrões por RM mais encontrados na análise da extensão longitudinal;

- mielite restrita ao segmento torácico foi rara;
- no plano axial, o envolvimento total da medula espinhal foi o padrão encontrado com mais frequência.
- é possível que a positividade do auto-anticorpo NMO-IgG esteja mais relacionada à extensão longitudinal da mielite do que à sua localização segmentar.

ANEXOS

ANEXO A

EXPANDED DISABILITY STATUS SCALE (EDSS)

(a) Sistemas funcionais:

Funções piramidais

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade.
2. Mínima incapacidade.
3. Leve ou moderada paraparesia ou hemiparesia; grave monoparesia.
4. Acentuada paraparesia ou hemiparesia; moderada quadriparesia; monoplegia
5. Paraplegia, hemiplegia ou acentuada quadriparesia.
6. Quadriplegia.

Funções cerebelares

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade.
2. Leve ataxia.
3. Ataxia moderada de tronco ou membro.
4. Ataxia grave de todos os membros.
5. Incapaz de realizar movimentos coordenados.

Funções de tronco encefálico

0. Normal.
1. Sinais anormais sem incapacidade.
2. Nistagmo moderado ou outra incapacidade leve.
3. Nistagmo grave, acentuada fraqueza extraocular ou moderada incapacidade de outros nervos cranianos.
4. Acentuada disartria ou outra acentuada incapacidade.
5. Incapacidade de deglutir ou falar.

Funções sensitivas

0. Normal.
1. Vibração ou discriminação diminuída em um ou dois membros.
2. Leve diminuição tátil ou dolorosa ou proprioceptiva e/ou moderada diminuição da vibração em um ou dois membros; ou vibração diminuída isoladamente em três ou quatro membros.
3. Moderada diminuição tátil ou dolorosa ou proprioceptiva, e/ou essencialmente perda da vibração em um ou dois membros; ou leve diminuição tátil ou dolorosa e/ou moderada diminuição proprioceptiva em três ou quatro membros.
4. Acentuada diminuição tátil ou dolorosa ou perda proprioceptiva, isolada ou combinada, em um ou dois membros; ou moderada diminuição tátil ou dolorosa e/ou acentuada diminuição proprioceptiva em mais que dois membros.
5. Perda essencialmente da sensibilidade em um ou dois membros; ou moderada diminuição tátil ou dolorosa e/ou perda da propriocepção na maior porção do corpo abaixo da cabeça.

6. Sensibilidade totalmente perdida abaixo da cabeça.

Funções intestinais e vesicais

0. Normal.

1. Leve hesitação urinária, urgência ou retenção.

2. Moderada hesitação, urgência, retenção intestinal ou vesical, ou rara incontinência urinária.

3. Frequente incontinência urinária.

4. Necessidade quase contínua de cateterização vesical.

5. Perda da função vesical.

6. Perda das funções vesical e intestinal.

Funções visuais

0. Normal.

1. Escotoma com acuidade visual corrigida melhor que 20/30.

2. Escotoma no pior olho com acuidade visual corrigida de 20/30 a 20/59.

3. Grande escotoma no pior olho ou moderada diminuição nos campos visuais, mas com máxima acuidade visual corrigida de 20/60 a 20/99.

4. Pior olho com acentuada diminuição do campo visual e máxima acuidade visual corrigida de 20/100 a 20/200; grau 3 mais máxima acuidade visual no melhor olho de 20/60 ou menos.

5. Pior olho com acuidade visual máxima corrigida menor que 20/200; grau 4 mais acuidade visual máxima no melhor olho de 20/60 ou menos.

6. Grau 5 mais acuidade visual máxima no melhor olho de 20/60 ou menos.

Funções cerebrais (ou mentais)

0. Normal.

1. Alteração isolada do humor (não afeta o resultado final da EDSS).

2. Leve diminuição da cognição.

3. Moderada diminuição da cognição.

4. Acentuada redução da cognição

5. Demência

(b) EDSS - Pontuação final:

0 Exame neurológico normal (todos indicadores grau 0 nos sistemas funcionais (SF))

1.0 Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos em um dos SF

1.5 Ausência de incapacidade funcional, sinais neurológicos mínimos em mais de um SF

2.0 Incapacidade funcional mínima em um SF

2.5 Incapacidade funcional mínima em dois SF

- 3.0** Incapacidade funcional moderada em um SF ou incapacidade leve em três ou quatro SF, embora com plena capacidade deambulatória
- 3.5** Plena capacidade deambulatória, mas com incapacidade funcional moderada em um SF, e um ou dois SF grau 2, ou dois SF grau 3, ou cinco SF grau 2
- 4.0** Plena capacidade deambulatória sem necessidade de assistência, plena independência funcional, atividade durante cerca de 12 horas por dia, apesar de alguma incapacidade funcional relativamente grave, caracterizada por um SF grau 4 (os restantes SF graus 0 ou 1) ou combinações de graus inferiores ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade deambulatória num percurso de cerca de 300 metros sem assistência ou descanso
- 4.5** Plena capacidade deambulatória sem assistência, atividade normal durante a maior parte do dia, capacidade de trabalhar durante um dia completo, eventualmente com algumas limitações à atividade plena ou com necessidades de assistência mínima; estado caracterizado por uma incapacidade funcional relativamente grave, apresentando um SF grau 4 (os restantes grau 0 ou 1), ou combinações de grau inferior, ultrapassando os limites dos níveis anteriores. Capacidade deambulatória num percurso de cerca de 300 metros sem assistência ou descanso
- 5.0** Capacidade deambulatória num percurso de cerca de 200 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para afetar adversamente o desempenho das atividades diárias (por exemplo, realizar o trabalho de um dia sem tomar medidas especiais). Um SF grau 5 isolado, os restantes grau 0 ou 1; ou combinações de graus inferiores, que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0
- 5.5** Capacidade deambulatória num percurso de cerca de 100 metros sem assistência ou descanso; incapacidade funcional suficientemente grave para impedir o desempenho das atividades diárias. Um SF grau 5 isolado, os restantes grau 0 ou 1; ou combinações de graus inferiores, que ultrapassam geralmente os indicados para o nível 4.0
- 6.0** Apoio unilateral intermitente ou constante (bengala ou outras próteses) necessário para andar cerca de 100 metros, com ou sem descanso. Combinações com mais de dois SF grau 3
- 6.5** Apoio bilateral constante (bengalas ou outras próteses) necessário para andar cerca de 20 metros sem descanso. Combinações com mais de dois SF grau 3
- 7.0** Incapacidade de andar mais de 5 metros, mesmo com apoios, necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; paciente desloca-se sozinho na cadeira de rodas pelo menos 12 horas por dia. Combinações com mais de um SF grau 4; muito raramente, grau piramidal 5 isolado

- 7.5** Incapacidade de dar mais de alguns passos; necessidade de utilizar uma cadeira de rodas; paciente poderá necessitar de ajuda nas suas deslocações; paciente consegue manipular a cadeira, mas não consegue aguentar-se numa cadeira de rodas normal durante o dia inteiro; poderá necessitar de uma cadeira de rodas elétrica. Combinações com mais de um SF grau 4
- 8.0** Paciente essencialmente confinado ao seu leito ou cadeira, ou deambulando de cadeira de rodas com ajuda de terceiros, podendo estar fora da cama durante a maior parte do dia; preservação de muitas das funções necessárias para cuidar de si próprio; de uma maneira geral, ainda consegue usar os braços de forma eficaz. Combinações com mais de dois SF, normalmente grau 4 em diversos sistemas funcionais
- 8.5** Paciente essencialmente confinado ao leito durante a maior parte do dia; ainda consegue usar o(s) braço(s) de maneira eficaz; preservação de alguma capacidade para cuidar de si próprio (equivalentes habituais de SF são combinações, normalmente grau 4 em diversos sistemas funcionais)
- 9.0** Paciente acamado e totalmente dependente; capaz de comunicar-se e de comer. Combinações de SF principalmente de grau 4
- 9.5** Paciente acamado e totalmente dependente, incapaz de comunicar-se e de comer. Combinações de SF quase todos grau 4
- 10.0** Morte causada por Esclerose Múltipla

ANEXO B

Tabela B1 - Características clínicas dos 28 pacientes com neuromielite óptica recorrente com o resultado da pesquisa do autoanticorpo NMO-IgG e doenças associadas

Paciente	Gên.	Idade de instalação (anos)	Tempo de seguimento (anos)	Tempo entre o primeiro e o segundo episódios clínicos (meses)	Primeiro episódio clínico	NMO-IgG	Uso de imunossupressor à época da análise do NMO-IgG	EDSS na última visita	Doenças associadas
1	F	24	11	15	NO (E)	R	Sim	3,0	-
2	F	26	2	2	NO (D)	NR	Sim	3,0	-
3	F	26	6	4	NO (E)	NR	Sim	2,0	-
4	F	23	4,5	13	NO (B)	NR	Não	5,5	HipoT e HiperPL
5	F	39	3,5	2	M (C)	R	Não	6,0	HipoT
6	M	49	3	12	M (C)	NR	Não	2,5	-
7	F	30	8	7	M (C-T)	NR	Sim	3,0	-
8	F	28	9	2	NO (D)	R	Não	10,0	DM tipo 1 e HipoT
9	F	7	10	2	NO (B)	R	Sim	5,5	-
10	M	8	4	13	NO (B)	R	Não	4,0	HipoT
11	F	30	11	7	M (C)	R	Sim	4,0	-
12	F	27	5,5	5	M (C)	NR	Sim	3,5	-
13	F	29	14	88	M (C)	NR	Sim	8,0	-
14	M	15	3	2	M (C-T)	R	Não	4,0	-
15	F	12	11	2	NO (B)	R	Não	8,0	-
16	F	23	14	60	M (C-T)	NR	Sim	7,5	-
17	F	17	3	14	NO (D)	R	Sim	7,0	-
18	F	24	7	7	NO (D)	R	Sim	8,0	-
19	F	29	14	31	NO (D)	R	Sim	10,0	-
20	F	35	9	32	M (C-T)	R	Sim	10,0	MG
21	F	23	8	3	NO (D)	NR	Sim	3,5	-
22	F	26	3	10	NO (E)	R	Sim	2,5	-
23	F	37	13	81	NO (E)	R	Não	8,0	HiperT subclínico
24	F	55	7,5	2	NO (D)	R	Sim	2,5	-
25	F	29	7	27	NO (D)	R	Não	3,0	-
26	F	20	5	23	M (C-T)	NR	Sim	8,5	-
27	F	13	5,5	10	M (Cl)	R	Sim	6,0	-
28	F	7	2,5	3	NO (B)	R	Sim	10,0	-

Gên = gênero; NMO-IgG = Neuromielite óptica – Imunoglobulina G; EDSS = escala expandida do estado de incapacidade; NO = neurite óptica; E = esquerda; D = direita; C = cervical; B = bilateral; C-T = Mielite cérvico-torácica; M = mielite; R = reagente; NR = não reagente; HipoT = hipotireoidismo; HiperPL = Hiperprolactinemia Hiper; T = hipertireoidismo; MG = *Myasthenia gravis*; DM = diabetes mellitus

Tabela B2 - Recuperação visual após um ou mais episódios de neurite óptica

Paciente	Gênero	NMO-IgG	Número de episódios de neurite óptica	Recuperação visual*
1	F	R	1	Boa recuperação
2	F	NR	3	Amaurose bilateral
3	F	NR	3	Amaurose unilateral
4	F	NR	1	Boa recuperação
5	F	R	1	Boa recuperação
6	M	NR	2	Boa recuperação
7	F	NR	1	Boa recuperação
8	F	R	2	Amaurose bilateral
9	F	R	1 (AO)	Amaurose bilateral
10	M	R	1 (AO)	Amaurose bilateral
11	F	R	1	Amaurose unilateral
12	F	NR	2	Amaurose unilateral
13	F	NR	1	Amaurose unilateral
14	M	R	1	Amaurose unilateral
15	F	R	1 (AO)	Amaurose bilateral
16	F	NR	1	Amaurose unilateral
17	F	R	1	Amaurose unilateral
18	F	R	2	Amaurose bilateral
19	F	R	2	Amaurose unilateral
20	F	R	1	Boa recuperação
21	F	NR	2	Amaurose unilateral
22	F	R	2	Amaurose unilateral
23	F	R	3	Amaurose unilateral
24	F	R	2	Amaurose bilateral
25	F	R	2	Boa recuperação
26	F	NR	1	Amaurose unilateral
27	F	R	1 (AO)	Amaurose bilateral
28	F	R	1	Boa recuperação

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; *Não houve associação entre o resultado do NMO-IgG e o prognóstico visual. ($p = 0,40$; teste exato de Fisher); F = feminino; M = masculino; R = reagente; NR = não reagente; AO = ambos os olhos; Boa recuperação = acuidade visual melhor ou igual a 20/60.

Tabela B3 - Características de RM dos pacientes com neuromielite óptica recorrente realizada em até 30 dias após a ocorrência da mielite.

Paciente	Localização da primeira mielite no plano longitudinal	Localização da primeira mielite no plano axial	NMO-IgG
1	Cervical (C2-C6)	Lateral	reagente
2	Cérvico-torácica (C1-T2)	Holoespinal	não reagente
3	Cervical (C1-C5)	Holoespinal	não reagente
4	Cervical (C1-C5)	Holoespinal	não reagente
5	Cervical (C2-C6)	Lateral	reagente
6	Cervical (C2-C5)	Lateral	não reagente
7	Cérvico-torácica (C1-T2)	Lateral	não reagente
8	Cervical (C2-C7)	Holoespinal	reagente
9	Cérvico-torácica (C1-T5)	Lateral	reagente
10	Torácica (T1-T4)	Central	reagente
11	Cervical (C1-C6)	Central	reagente
12	Cervical (C2-C7)	Central	não reagente
13	Torácica (T6-T8)	Lateral	não reagente
14	Cérvico-torácica (C1-T2)	Holoespinal	reagente
15	Cervical (C2-C6)	Holoespinal	reagente
16	Cérvico-torácica (C2-T4)	Central	não reagente
17	Cérvico-torácica (C2-T1)	Holoespinal	reagente
18	Cérvico-torácica (C1-T3)	Holoespinal	reagente
19	Torácica (T2-T7)	Central	reagente
20	Cérvico-torácica (C2-T8)	Holoespinal	reagente
21	Cervical (C2-C7)	Holoespinal	não reagente
22	Cérvico-torácica (C2-T2)	Central	reagente
23	Cérvico-torácica (C5-T3)	Lateral	reagente
24	Torácica (T5-T8)	Lateral	reagente
25	Torácica (T5-T10)	Holoespinal	reagente
26	Cérvico-torácica (C1-T2)	Holoespinal	não reagente
27	Cérvico-torácica (C4-T2)	Holoespinal	reagente
28	Cérvico-torácica (C2-T11)	Holoespinal	reagente

NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; C = segmento cervical; T = segmento torácico

ANEXO C

OCORRÊNCIA FAMILIAR DO ESPECTRO DE NEUROMIELITE ÓPTICA

Foi detectada a ocorrência familiar de doenças do espectro NMO em um único paciente (Tabela C1). A mãe do paciente 10 apresentou um episódio de MTLE aos 51,2 anos de idade. Caracterizou-se por paraplegia crural, hipoestesia superficial com nível sensitivo em T8 e retenção urinária com necessidade de cateterização vesical. A pesquisa do NMO-IgG foi negativa. Houve recuperação parcial após a aplicação parenteral mensal de metilprednisolona (1 grama por dia, por três dias consecutivos) durante seis meses, quando se observou paraparesia crural com força muscular grau 4 (BMRC) e necessidade de cateterização vesical intermitente.

A RM demonstrou alteração contígua tóraco-lombar extensa, estendendo-se do segmento T6 até o segmento L4, associada a acometimento holomedular no plano axial.

A prima materna do paciente 10 é portadora de EMRR desde março de 1994 e é também regularmente acompanhada no Ambulatório de Doenças Desmielinizantes do HC-FMUSP. Ela foi incluída no grupo de pacientes descritos na Tabela 11 desta tese. Assim como todos os portadores de EMRR, a pesquisa do NMO-IgG foi negativa. O sobrinho do paciente 10 é portador de psoríase.

Tabela C1 - Características da família portadora do espectro NMO*

Parentesco	Idade de instalação (anos)	NO (número de episódios)	MTLE (número de episódios)	NMO-IgG	Autoimunidade associada	Autoimunidade em familiares não acometidos pela NMO
Mãe	51,2	0	1	-	-	
Filho (paciente 10)	9,4	1	3	+	Hipotireoidismo	Sobrinho com psoríase e prima com EMRR

*Modificado de Matiello et al. (2010); NO = neurite óptica; MTLE = mielite transversa longitudinalmente extensa ; NMO-IgG = Neuromielite óptica - Imunoglobulina G; + = positivo; - = negativo; EMRR = Esclerose múltipla recorrente-reminente

Discussão

A descrição da ocorrência de NMO e seu espectro de manifestações (NO e MTLE) dentro de uma mesma família após a descoberta do anticorpo NMO-IgG só foi realizada recentemente. (Matiello et al., 2010).

Matiello et al. (2010) descreveram o acometimento de 25 membros dentro de 12 famílias distribuídas nos países seguintes: Estados Unidos, Coréia do Sul, Inglaterra e Brasil. Em nosso país foram estudadas três famílias, e uma delas foi a família do paciente 10 aqui descrita.

Os achados desse trabalho pioneiro de Matiello et al. (2010) indicaram que, embora pequena (3%), a ocorrência de NMO e seu espectro de manifestações é mais comum entre membros da mesma família do que a sua frequência na população geral. Também não foi realizada a identificação de qualquer característica clínica capaz de diferenciar a forma familiar da forma esporádica. Analisados em conjunto, os dados sugeriram a existência de um complexo de suscetibilidade genética à NMO.

ANEXO D

Arq Neuropsiquiatr 2008;66(2-8):295-297

SEROPREVALENCE OF NMO-IgG ANTIBODY IN BRAZILIAN PATIENTS WITH NEUROMYELITIS OPTICA

Tarso Adoni¹, Angelina Maria Martins Lino², Paulo Euripedes Marchiori³,
Fernando Kok³, Dagoberto Callegaro⁴

Abstract – Objective: To determine the seroprevalence of neuromyelitis optica antibody (NMO)-IgG in Brazilian patients with clinical diagnosis of relapsing neuromyelitis optica, also known as Devic's disease. **Method:** We determined NMO-IgG titers in 28 patients (25 of them females) that fulfilled the 1999 NMO diagnostic criteria proposed by Wingerchuk et al. **Results:** NMO-IgG was detected in 18 NMO patients (64.3%). **Conclusion:** Our results showed that seroprevalence of NMO-IgG in Brazilian NMO patients was similar to the observed in other studies.

KEY WORDS: neuromyelitis optica, Devic's disease, NMO-IgG, seroprevalence.

Seroprevalência do anticorpo NMO-IgG em pacientes brasileiros com neuromielite óptica

Resumo – Objetivo: Determinar a soroprevalência do anticorpo neuromielite óptica (NMO)-IgG em pacientes brasileiros com diagnóstico de neuromielite óptica recorrente, também conhecida como doença de Devic. **Método:** Nós pesquisamos a presença do anticorpo NMO-IgG em 28 pacientes (25 do sexo feminino) que preenchiam os critérios diagnósticos para NMO propostos por Wingerchuk et al. em 1999. **Resultados:** Dezoito pacientes (64,3%) apresentaram a pesquisa positiva do NMO-IgG. **Conclusão:** Nossos resultados demonstraram que a soroprevalência do anticorpo NMO-IgG em pacientes brasileiros com NMO é semelhante àquela encontrada em outros estudos.

PALAVRAS-CHAVE: neuromielite óptica, doença de Devic, NMO-IgG, soroprevalência.

Neuromyelitis optica (NMO; Devic's disease) and its spectrum disorders are idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system (CNS) that mainly affect the optic nerves and spinal cord¹. The hallmark of NMO pathology is the presence of necrotic spinal cord lesions involving both gray and white matter, often resulting in cavitation, as well as the presence of vascular hyalinization². NMO and multiple sclerosis (MS) are currently considered different diseases since the description of NMO-IgG, a serum gamma immunoglobulin autoantibody that is a specific marker for NMO^{3,4}. NMO-IgG selectively binds to aquaporin-4 (AQP4) water channel, a component of the dystroglycan protein complex of astrocytic foot processes at the blood-brain barrier⁵. Its sensitivity and specificity for NMO diagnosis were confirmed in several studies and the presence of NMO-IgG is now one of the new diagnostic criteria for neuromyelitis optica⁶.

NMO may represent the first example of a novel class of autoimmune channelopathy⁵. The clinical course of NMO is usually more severe than of MS. Within five years

of onset, fifty percent of patients either lose functional vision in at least one eye or become unable to walk unassisted⁴. Detection of the autoantibody enables early diagnosis of NMO, before the presence of a full-blown clinical picture, allowing early initiation of appropriate immunosuppressive therapy.

This is the first study of frequency of NMO-IgG in a series of Brazilian relapsing NMO patients.

METHOD

Twenty-eight patients with NMO from the Center for Myelin Disorders of the Neurologic Clinic of São Paulo University School of Medicine, São Paulo, Brazil, were enrolled. All of them fulfilled the original criteria for diagnosis of NMO⁶. Demographic and clinical characteristics of patients included in our study are shown on Table 1. Briefly, median age at onset of disease was 27 years (range 7-51), median time of follow-up was 8 years (range 1-14). The mean time elapsed between optic neuritis and myelitis was 18 months (median 21; range 2-60). Kurtzke's Expanded Disease Severity Score on last visit was 6.0 (range 2-8).

Department of Neurology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo SP, Brazil. ¹MD; ²MD, PhD; ³MD, PhD, Associate Professor; ⁴MD, PhD, Center for Myelin Disorders of Hospital das Clínicas, Chairman.

Received 13 December 2007, received in final form 8 April 2008. Accepted 24 April 2008.

Dr. Tarso Adoni – Rua Barata Ribeiro 414 / 41 - 05308-000 São Paulo SP - Brasil. E-mail: tarso@dmvneuro.com.br

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with neuromyelitis optica.

Gender	
Male	3
Female	25
Age at onset (years)	
Median	27
Range	7-51
Ethnic origin	
African descents	20
European descents	7
Asian descents	1
Duration of follow-up (years)	
Median	8
Range	1-14
Time elapsed between optic neuritis and myelitis (months)	
Median	21
Range	2-60
EDSS on last clinical visit	
Median	6.0
Range	2-8

All patients presented with recurrent disease and were receiving azathioprine (3 mg/kg daily) when a blood sample was drawn for this study and sent to Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota, USA. Serum NMO-IgG was detected using the methodology described by Lennon et al.² at Mayo Clinic. All subjects or their legal responsible signed the Informed Consent Form, and the study was approved by the Institutional Review Board and conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

RESULTS

Serum NMO-IgG was detected in 18 (64.3%) of the 28 patients enrolled. Female to male ratio was 8.3:1 and 75% of patients were non-whites.

DISCUSSION

There are descriptions of the frequency of NMO-IgG in NMO patients in different populations⁷ (Table 2). The

first publication included 102 North American patients with NMO or with high-risk syndromes for NMO (recurrent optic neuritis or longitudinally extensive transverse myelitis), and 12 Japanese patients with optic-spinal multiple sclerosis (OSMS). In that seminal paper the authors found sensitivity and specificity for NMO diagnosis of 73% and 91%, respectively³. In Japan, authors detected NMO-IgG in more than half of OSMS patients (63% sensitivity)⁸, suggesting that NMO and OSMS could be the same entity.

The prevalence of NMO and MS varies significantly among different regions of the world^{9,10}. Such differences are due to variability in genetic susceptibility and environmental factors¹¹. MS in North American individuals of European extraction is associated with human leukocyte antigen (HLA) DRB1*1501 (DR2), while Asian individuals with HLA DPB1*0501 have a higher risk for NMO. Interestingly, HLA DPB1*0501 is present in 60% of the normal people in Japan, but in less than 10% of the North American population^{10,21}.

In Brazil, HLA DQB1, DQA1 and DRB1 genotype variability according to ethnicity was analyzed²². The authors concluded that DQA1*0201-0301 alleles were associated with white Brazilian population and the DRB1*1501 allele was present in European-Brazilians and DRB1*03-1503 in African-Brazilians; the DRB1*1501 allele confers an ethnicity-dependent MS susceptibility in European patients whereas DQB1*0602 allele confers genetic susceptibility regardless of ethnicity²². Maybe these findings could explain the higher prevalence of NMO in patients with African ancestry in virtue of ethnicity-dependent susceptibility. In our sample of 28 patients with NMO, 18 were seropositive for the NMO-IgG antibody, 15 of them African descents and only 3 European descents.

To our knowledge this is the first report on the frequency of NMO-IgG as a serological marker for NMO in Brazilian patients. In our series, among clinically defined NMO patients, NMO-IgG was positive in 64.3%. This seroprevalence is similar to that observed by others¹⁸.

In a recent study²³, multiple logistic analyses revealed that emergence of the anti-NMO-IgG antibody was

Table 2. Frequency of anti-aquaporin 4 antibody in different populations.

Author	Country	NMO/OSMS (n)	Positive %
Zuliani, 2006 ⁹	Spain	10	50
Littleton, 2006 ¹⁰	UK	10	50
Kim, 2006 ⁸	Korea	27	19
Marignier, 2006 ¹²	France	20	55
Jarius, 2007 ¹⁵	Europe	35	54
Alkman-Demir, 2006 ²⁴	Turkey	14	57
Present study	Brazil	28	64.3

positively associated with a higher relapse rate. Thus, this method can be a useful and reliable tool in NMO diagnosis and management in Brazilian patients, in spite of ethnical differences and genetic peculiarities of our population. We hope that early detection of NMO-IgG in Brazilian patients with NMO and high-risk syndromes for NMO assures prompt and appropriate therapy.

REFERENCES

- Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64:909-914.
- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Koerfeld MK. Devic's neuromyelitis optica: a clinical-pathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993;34:102-108.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Int MSJ* 2000;13:42-50.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SM. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- Wingerchuk DM, Hoganson WE, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999;53:1107-1114.
- Jacob A, Matile M, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Pittock SJ and Weinshenker B. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol* 2007;187:128-138.
- Nakashima I, Fujihara K, Miyasawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese MS patients with NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1073-1075.
- Zilioli L, Bianco Y, Taveletto R, Giordano R, Gens F and Sola A. Neuromyelitis optica autoantibody (NMO-IgG) in patients with suspected NMO or limited forms of NMO. *Mult Scler* 2006;12:5155.
- Lillesten JT, Jacob A, Boggild M, Palace J. An audit of the diagnostic usefulness of the NMO-IgG assay for neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2006;12:5156.
- Kim KK. NMO-IgG and opticospinal multiple sclerosis and idiopathic recurrent myelitis. *Mult Scler* 2000;12:5157.
- Maignier R, De Saze J, Durand-Dubief F, et al. NMO-IgG: a French experience. *Mult Scler* 2006;12:54.
- Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:1070-1077.
- Akman-Demir G, Mutlu M, Ise S, Kurtuncu M, Yezli N, Zekerci M. Probable NMO-IgG in Turkish patient with Devic's disease, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;12:5157.
- Mirattani SM, Johnston JB, McKenna R, et al. Aborigines with multiple sclerosis: HLA types and predominance of neuromyelitis optica. *Neurology* 2001;56:317-323.
- Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santoro CM, Passoni-Schler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:420-423.
- Gilden DH. Viruses and multiple sclerosis. *JAMA* 2001;286:3127-3129.
- Fernandez O, Fernandez V, Alonso A, et al. DQB1*0602 allele shows a strong association with multiple sclerosis in patients in Malaga, Spain. *J Neurol* 2004;251:440-444.
- Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003;2:117-127.
- Naito S, Kuroiwa Y, Itoyama T, et al. HLA and Japanese MS. *Ann Neurol* 1978;12:19-24.
- Weinshenker BG, Santrach P, Hirschman A, et al. Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study. *Neurology* 1998;51:742-747.
- Alves-Leon SV, Papais-Alvarenga R, Magalhães M, Alvarenga M, Thales LC, Fernandes y Fernandes O. Ethnicity-dependent association of HLA DRB1-DQA1-DQB1 alleles in Brazilian multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 2007;115:300-311.
- Matsuoka T, Matsuoka T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007;130:1206-1223.

ANEXO E

Research Paper

Multiple
Sclerosis

Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics

T Adoni, AMM Lino, PD da Gama, SL Apóstolos-Pereira, PE Marchiori, F Kok and D Callegaro

Multiple Sclerosis
16(1) 81–86
© The Author(s), 2010.
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1352458509353651
msj.sagepub.com
SAGE

Abstract

Neuromyelitis optica has not been thoroughly studied in Brazilian patients following the discovery of NMO-IgG and its specific antigen aquaporin-4. In this study we aimed to describe the clinical NMO-IgG immunological status and neuroimaging characteristics of recurrent neuromyelitis optica in a series Brazilian patients. We undertook a retrospective study of 28 patients with recurrent neuromyelitis optica, according to 1999 Wingerchuk's diagnostic criteria. Data on NMO-IgG status, clinical features, and MRI findings were analyzed. Three men and 25 women were evaluated. Median age at onset of disease was 26 years (range 7–55); median time of follow-up was 7 years (range 2–14). The mean time elapsed between the first and the second attack was 17 months (median 8.5; range 2–88). NMO-IgG was detected in 18 patients (64.3%). Four patients died due to respiratory failure. Most patients presented with cervical (36%) and cervical-thoracic myelitis (46.4%). Holocord lesion was the most common pattern of involvement (50%) on the axial plane. We did not find a statistical association between myelitis extension and NMO-IgG result. Our series of Brazilian patients showed a younger age of onset than previously reported. In our series, in contrast to previous reports, there was no correlation between the extension of myelitis and NMO-IgG positivity.

Keywords

Brazilian patients, clinical features, Devic's, imaging, neuromyelitis optica, NMO-IgG

Date received: 5th July 2009; accepted: 6th October 2009

Introduction

The concept of neuromyelitis optica (NMO) has changed in the last four years.¹ Initially classified as an inflammatory demyelinating idiopathic disease, NMO is now regarded as the first immune-mediated channelopathy with antibodies against the water channel aquaporin-4 (AQP4) to be described in the central nervous system.^{2–4} Many authors from different parts of the world have published the immunological status of the NMO-IgG antibody in patients with NMO and its spectrum disorders (longitudinal extensive transverse myelitis (LETM) and recurrent optic neuritis (RON)).^{5–11} To the best of our knowledge, this is the first report of clinical, serological and imaging features of Brazilian patients with NMO.

Patients and methods

Twenty-eight patients with recurrent NMO followed at the Center for Myelin Disorders of the Neurologic Clinic of São Paulo University School of Medicine,

São Paulo, Brazil, were enrolled. All patients fulfilled the original diagnostic criteria proposed by Wingerchuk et al.¹² in 1999.

Data on previous results of the NMO-IgG status from other sets of patients were used as reference for comparison: 11 patients with RON, 13 patients with LETM and 20 patients with classic recurrent-relapsing multiple sclerosis (RRMS) (unpublished data). The diagnosis of LETM required one or more episodes of contiguous myelitis extending over three or more vertebral segments, and no extra-spinal lesion. The diagnosis of RON was defined as the occurrence of at least two episodes of optic neuritis, with an interval of more than 30 days between them, and of no lesions other than those in the optic nerves.

Department of Neurology School of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

Corresponding author:
Dr T Adoni, Rua Dona Adma Jafet, 74, 12º andar conjunto 121, São Paulo-SP 01308-090, Brazil. Email: orsoadoni@usp.br

RRMS was defined according to McDonald's revised criteria.¹³ All patients were subjected to complete clinical assessment, complete blood analyses (including infectious, rheumatologic and thyroid function tests) as well as magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and full spinal cord at 1.5 Tesla within the first 30 days of the onset of relapse. Serum NMO-IgG testing was performed at the Mayo Clinic, Rochester, MN, USA, using the methodology described by Lennon et al.³ The NMO-IgG test was performed at least 3 months after the last dose of corticosteroid had been received. All subjects (or their legally responsible individual) signed the Informed Consent Form. The study was approved by the Institutional Review Board and was conducted in compliance with the Declaration of Helsinki.

Baseline demographic and disease characteristics were analyzed using descriptive and statistical inference tests (Fisher's exact test, and Mann-Whitney *U* test for the Expanded Disability Status Scale (EDSS) comparison between NMO-IgG seropositive and seronegative groups).

Results

Clinical and immunological characteristics

Demographic and clinical characteristics of patients are displayed in Table 1. Median age at onset of disease was 26 years (range 7–55), median time of follow-up was 7 years (range 2–14). The mean time elapsed between the first and the second attack was 17 months (median 8.5; range 2–88), median Kurtzke's EDSS score on last visit was 5.5 (range 2–10). There were three male and 25 female individuals (female to male ratio was 8.3:1).

NMO-IgG was detected in 18 patients (64.3%). There was no difference between NMO-IgG positive and NMO-IgG negative groups in relation to gender ($p=0.71$, Fisher's exact test). The first attack was ON in 17 patients (four left, nine right, and four bilateral) and myelitis in 11 patients (six cervical and five cervico-thoracic segments; no patient had isolated thoracic myelitis in the first attack). The most common associated abnormality was thyroid dysfunction. Hypothyroidism was found in four patients: isolated in two patients (patients 5 and 10) and associated with hyperprolactinemia and diabetes mellitus type 1 in two other patients (patients 4 and 8, respectively). In one patient subclinical hyperthyroidism was detected (patient 23). One patient was diagnosed with myasthenia gravis (MG) 15 years before her first attack of NMO (patient 20). Four patients died due to respiratory failure, three secondary to cervical myelitis and one secondary to pulmonary thromboembolism

(median: 9 years after recurrent NMO diagnostic; range: 2.5–14 years), all of them NMO-IgG positive. There was no statistical difference between positive and negative NMO-IgG groups regarding EDSS score ($p=0.03$, Mann-Whitney *U* test). Autoantibodies were detected in 13 patients: anti-nuclear antibody (ANA), with titers ranging from 1/40 to 1/320, in all of them; one patient had both ANA and SSA and another had both ANA and SSB. There was no statistical difference in the prevalence of ANA and SSA/SSB antibodies between patients NMO-IgG positive and NMO-IgG negative ($p=0.52$, Fisher's exact test).

The use of immunosuppressive drugs (azathioprine or cyclophosphamide) at the time of NMO-IgG analysis did not influence the NMO-IgG status ($p=0.46$, Fisher's exact test).

NMO-IgG seroprevalence was 27.3% (3/11) in patients with RON; 23% (3/13) in patients with LETM and zero in patients with RRMS. These findings corroborate the high specificity of NMO-IgG detection in patients with NMO spectrum disorders,³ but also expose its low sensitivity.

MRI findings

Patients with any brain lesion were excluded from this study in accordance with our adopted diagnostic criteria.¹² Most patients presented with cervical (10 patients, 36%) and cervico-thoracic myelitis (13 patients, 46.4%). Only five patients presented isolated thoracic myelitis (five patients, 17.6%).

On the axial planes, holocord lesion was the most common pattern of involvement (50%). When analyzed by spinal cord segment, 50% of patients with cervical myelitis and almost 62% of patients with cervico-thoracic myelitis had holocord lesion, but only one out of five patients (20%) with thoracic myelitis showed this pattern. The remaining patients exhibited central and lateral lesions (two patients each).

NMO-IgG result was positive in 5 of 10 patients with cervical myelitis (50%), in three out of five patients with thoracic lesion (60%), and in 8 out of 13 patients with cervico-thoracic myelitis (61.5%). We did not find any statistical association between myelitis extension and NMO-IgG status ($p=0.44$, Fisher's exact test). Table 2.

Discussion

NMO is reported worldwide, but the disease is more common in certain regions of Africa, Asia and Latin America, where MS is relatively rare.^{14–21} Of note, the first case to be described in Latin America occurred in Brazil in 1943.²² Since the description of AQP4 as the target autoantigen in NMO,⁴ and the publication of

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients with recurrent neuromyelitis optica

Patient	Gender	Age at onset (years)	Ethnic origin*	Duration of follow-up (years)	Time elapsed between first and second attack (months)	First attack†	NMO-IgG status	Use of immunosuppressive drug at the time of NMO-IgG analysis	EDSS on the last clinical visit	Associated disorders
1	F	24	Afr	11	15	ON (left)	+	Yes	3.0	—
2	F	26	Afr	2	2	ON (right)	—	Yes	3.0	—
3	F	26	Afr	6	4	ON (left)	—	Yes	2.0	—
4	F	23	Afr	4.5	13	ON (bilateral)	—	No	5.5	Hypothyroidism Hyperprolactinemia
5	F	39	Afr	3.5	2	Myelitis (cervical)	+	No	6.0	Hypothyroidism
6	M	49	Afr	3	12	Myelitis (cervical)	—	No	2.5	—
7	F	30	Afr	8	7	Myelitis (C and T)	—	Yes	3.0	—
8	F	28	Afr	9	2	ON (right)	+	No	10.0	Type I diabetes Hypothyroidism
9	F	7	Afr	10	2	ON (bilateral)	+	Yes	5.5	—
10	M	8	Eur	4	13	ON (bilateral)	+	No	4.0	Hypothyroidism
11	F	30	Afr	11	7	Myelitis (cervical)	+	Yes	4.0	—
12	F	27	Afr	5.5	5	Myelitis (cervical)	—	Yes	3.5	—
13	F	29	Eur	14	88	Myelitis (cervical)	—	Yes	8.0	—
14	M	15	Afr	3	2	Myelitis (C and T)	+	No	4.0	—
15	F	12	Afr	11	2	ON (bilateral)	+	No	8.0	—
16	F	23	Afr	14	60	Myelitis (C and T)	—	Yes	7.5	—
17	F	17	Eur	3	14	ON (right)	+	Yes	7.0	—
18	F	24	Afr	7	7	ON (right)	+	Yes	8.0	—
19	F	29	Afr	14	31	ON (right)	+	Yes	10.0	—
20	F	35	Afr	9	32	Myelitis (C and T)	+	No	10.0	Myasthenia gravis
21	F	23	Eur	8	3	ON (right)	—	Yes	3.5	—
22	F	26	Eur	3	10	ON (left)	+	Yes	2.5	—
23	F	37	Afr	13	81	ON (left)	+	No	8.0	Subclinical Hyperthyroidism
24	F	55	Eur	7.5	2	ON (right)	+	Yes	2.5	—
25	F	29	Eur	7	27	ON (right)	+	No	3.0	—
26	F	20	Afr	5	23	Myelitis (C and T)	—	Yes	8.5	—
27	F	13	Afr	5.5	10	Myelitis (cervical)	+	Yes	6.0	—
28	F	7	Asia	2.5	3	ON (bilateral)	+	Yes	10.0	—

*Ethnic origin: Afr, African descent; Eur, European descent; Asia, Asian descent.

†C and T, cervical and thoracic extension; ON, optic neuritis.

Table 2. MRI features of patients with recurrent neuromyelitis optica at relapse

Site of Lesion	NMO-IgG positive* †(18/28)
CERVICAL (n = 10)	5
central 2	1
peripheral 3	2
holocord 5	2
THORACIC (n = 5)	3
central 2	2
peripheral 2	1
holocord 1	0
CERVICAL (c) and THORACIC (t) (n = 13)	8
central 2	1
peripheral 3	2
holocord 8	7

*Fisher's exact test, $p=0.44$: no statistical difference between NMO-IgG status and spinal cord localization.†Fisher's exact test, $p=0.4$: no statistical difference between NMO-IgG status and transverse cord involvement.

revised diagnostic criteria for NMO,²³ this is the first report of clinical, immunological and MRI features of Brazilian patients with recurrent NMO.

We studied 28 patients with recurrent NMO. In line with other series (Brazilian and non-Brazilian), we found a high female to male ratio (8.3:1).^{12,21,24} The median age of onset (26 years) was to some degree unexpected as, according to the literature, the relapsing type of NMO typically begins in late middle age.^{12,23} Such finding could be attributed to the distinctive nature of the Brazilian population, which displays a very high degree of miscegenation,²⁶ or could be secondary to the small number of patients included. NMO has been reported to occur in a wide age range, from 1 to 81 years old.^{12,25,27} Our youngest patient was first diagnosed with NMO at 7 years old, whereas the oldest was 55 years old. In our series, the median time elapsed between first and second attack (17 months) was highly compatible with the relapsing form of NMO. Wingerchuk et al. suggest that an interval longer than 6 months between the first and the following episode is predictive of recurrent course.²⁵

In relation to the first clinical episode, there was a higher occurrence of optic neuritis (60.7%) than myelitis, which is in line with the available data.^{21,28} Interestingly, there were four bilateral optic neuritis cases as the first attack at relapse which, in contrast to the first episode, is not the usual presentation in relapsing forms of NMO.¹² In these particular cases, the time elapsed until second episode was, respectively, 2 months (patients 9 and 15) and 13 months (patients 4 and 10).

The detection of serum autoantibodies without any known pathogenic role in NMO is a common finding in

patients with the recurrent form of the disease, but is rare in monophasic NMO.²³ Autoantibodies were detected in 13 of our patients (46.4%), but no correlation with the NMO-IgG status was found. Our findings contrast with the report by Matsuoka et al., which described a more than twofold higher positivity rates for ANA and SSA/SSB in a group of 16 patients with positive anti-AQP4 status when compared with negative status.²⁹ Pittock et al. evaluated the status of ANA, SSA and SSB in 79 patients with NMO and a control group of patients with systemic lupus erythematosus (SLE, $n=19$) and Sjögren syndrome (SS, $n=14$) without any sign of NMO. The authors found positivities of 51.6% for ANA and 16.5% for SSA/SSB in patients with NMO. Furthermore, that positivity was higher in patients with positive NMO-IgG. There was no NMO-IgG positive case in the control group.³⁰ The association of other forms of autoimmune disease and NMO has been increasingly highlighted since the discovery of NMO-IgG.^{31,32} Many of the cases of LETM described in the past in patients with SLE or SS were possibly mediated by NMO-IgG.³³

The first description of the association between recurrent NMO and endocrinopathies dates from 1997 in the French Antillean countries of Martinique and Guadeloupe, and included amenorrhea, galactorrhea, diabetes insipidus, hypothyroidism, or hyperphagia.³⁴ In a Japanese series of Asian-type MS, hyperprolactinemia was suggested as a marker of worse prognosis.³⁵ In our patients, thyroid dysfunction was the commonest endocrinopathy. One of these patients had hypothyroidism associated with hyperprolactinemia and amenorrhea without galactorrhea. In contrast to what might be expected, this patient

was NMO-IgG negative, without any signs of brain-hypothalamic lesions in MRI scans.²⁵ Patient 20 presented pure ocular MG 15 years before her diagnosis of NMO. A possible deregulation of humoral cell function has been suggested to occur after thymectomy in MG patients that develop recurrent NMO many years after this procedure,³¹ but our patient had not undergone thymectomy. A recent study describes an unexpectedly common association between NMO and MG.³² It is possible, although highly speculative as it refers to a single case, that the association of MG in this patient may have led to a more aggressive course of the disease.

As previously reported in a Brazilian series, patients of African descent have a worse prognosis than non-African descendants.²¹ In the present series, three of the patients that died were of African descent and one was of Asian descent. All of them were NMO-IgG positive, which determines a higher relapse rate²⁸ and a worse prognosis by virtue of the amount of disability.¹²

In a previous study we observed NMO-IgG positivity of 64.3% in Brazilian patients with recurrent NMO.¹¹ Unfortunately, the NMO-IgG titers were not available for our patients.

MRI is a crucial tool for the diagnosis of NMO, usually disclosing a typical spinal cord lesion extending through several vertebral bodies.^{36,37} In the present study we excluded patients with brain lesions, according to the first NMO diagnostic criteria.¹² Of note, another recent Brazilian study addressed the relevance of brain lesions regarding NMO severity and did not find any association between their presence or absence and disease progression.³⁸

Some studies addressed the potential association between NMO-IgG status and localization of myelitis in the spinal cord (cervical, thoracic or cervical-thoracic),^{29,36,37} as well as the pattern and area of involvement in transverse section of lesions (the central grey matter, periphery of the spinal cord or massive holocord).^{29,40} Matsuoka et al.²⁹ found a higher frequency of anti-AQP4 positivity in patients whose lesions were located at the upper-to-middle thoracic spinal cord and with central grey matter involvement on the axial plane. On the other hand, anti-AQP4-negative patients more frequently had cervical involvement and holocord transverse section lesion on the axial plane.²⁹ We found no statistically significant association between lesion localization on the axial plane and the NMO-IgG status. Nevertheless, it is noteworthy that patients with more extensive lesions (cervical-thoracic) showed a tendency for transverse holocord involvement (8/13, 61.5%), and almost all of them were NMO-IgG positive (7/8, 87.5%), in contrast to the findings of Matsuoka et al.²⁹ Such observations raise the question of whether lesion extension – more than the

longitudinal localization – is a predictor of a NMO-IgG positive result, which will likely be answered by the prospective analysis of a greater number of Brazilian patients with NMO.

In conclusion, our series of Brazilian patients with recurrent NMO showed younger age of onset, thyroid dysfunction as the main associated endocrine disorder, and the presence of serum autoantibodies (especially ANA). The lack of statistical significance between the extension of LETM and the NMO-IgG status, in spite of the higher NMO-IgG positivity in cases with more extensive longitudinal myelitis, is likely due to the small number of patients included.

We believe that studies with larger numbers of patients might help to better understand the features on NMO in Latin America, and especially in Brazil.

Acknowledgements

The authors thank Dr Luís dos Ramos Machado for statistical assessment and Dr Marcus Vinícius de Nigro Corpa for linguistic editing.

References

- Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lachinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol* 2007; 187: 126–138.
- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld MK. Devic's neuromyelitis optica: a clinical pathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162–168.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106–2112.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SH. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473–477.
- Zuliani L, Bianco Y, Tavalato B, Giometto B, Graus F, Saiz A. Neuromyelitis optica autoantibody (NMO-IgG) in patients with suspected NMO or limited forms of NMO. *Mult Scler* 2006; 12: S155.
- Littleton ET, Jacob A, Boggild M, Palace J. An audit of the diagnostic usefulness of the NMO-IgG assay for neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2006; 12: S156.
- Kim KK. NMO-IgG and opticospinal multiple sclerosis and idiopathic recurrent myelitis. *Mult Scler* 2006; 12: S157.
- Marignier R, De Seze J, Durand-Dubief F, et al. NMO-IgG: a French experience. *Mult Scler* 2006; 12: S4.
- Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 1076–1077.
- Akman-Demir G, Mutlu M, Icoz S, Kurtuncu M, Yesilot N, Eraksoy M. Probable NMO-IgG in Turkish patient with Devic's disease, and multiple sclerosis. *Mult Scler* 2006; 12: S157.

11. Adoni T, Lino AMM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66(2B): 295-297.
12. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-1114.
13. Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-846.
14. Osumiokun BO. The pattern of neurological illness in tropical Africa: experience at Ibadan, Nigeria. *J Neurol Sci* 1971; 12: 417-442.
15. Modi G, Mochan A, Modi M, Saffer D. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in Black South Africans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 500-505.
16. Kira JI, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996; 40: 569-574.
17. Kira JI. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117-127.
18. Hung TP, Landsborough D, His MS. Multiple sclerosis amongst Chinese in Taiwan. *J Neurol Sci* 1976; 27: 759-784.
19. Tan CT. Multiple sclerosis in Malaysia. *Arch Neurol* 1988; 45: 624-627.
20. Lana-Peixoto MA, Lana-Peixoto MI. Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike? *Arq Neuropsiquiatr* 1992; 50: 419-425.
21. Papais-Alvarenga, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, et al. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 429-435.
22. Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr* 2008; 66: 120-138.
23. Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.
24. Lau KK, Wong LKS, Li LSW, Chan YW, Li HI, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J* 2002; 8: 77-80.
25. Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology* 2003; 60: 848-853.
26. Parra FC, Amado RC, Lambertucci JR, Rocha J, Antunes CM, Pena SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 177-182.
27. Staugaitis SM, Roberts JK, Sacco RL, Miller JR, Dwork AJ. Devic-type multiple sclerosis in an 81-year old woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 417-418.
28. Merle H, Olindo S, Bonnan M, et al. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology* 2007; 114: 810-815.
29. Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206-1223.
30. Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific auto antibodies and NMO IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurology* 2006; 66: A37.
31. Vernant JC, Cahre P, Smadja D, Merle H, Caubarrere I, Mikol J, et al. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology* 1997; 45: 58-64.
32. Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osogawa M, Kawano Y, Ohya Y, et al. Hyperprolactinemia in optic-spinal multiple sclerosis. *Intern Med* 2000; 39: 296-299.
33. Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Oger J, et al. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006; 63: 851-856.
34. McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 2009; 39: 87-90.
35. Birnbaum J, Kerr D. Devic's syndrome in a woman with systemic lupus erythematosus: diagnostic and therapeutic implications of testing for the neuromyelitis optica IgG autoantibody. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 347-351.
36. O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 382-387.
37. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Mitsu T, Narioka K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1073-1075.
38. Bichueti DB, Oliveira EML, Souza NA, Rivero RLM, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler* 2009; 15: 613-619.
39. Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59: 566-569.
40. Mitsu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, et al. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224-1234.

ANEXO F

Familial neuromyelitis optica

M. Mariello, MD
H.J. Kim, MD, PhD
W. Kim, MD
D.G. Brum, MD
A.A. Barreira, MD
D.J. Kingsbury, MD
G.T. Plant, MD
T. Adoni, MD
B.G. Weinschenker, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Brian Weinschenker, Department of Neurology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55905
weins@mayo.edu

ABSTRACT

Background: Detection of aquaporin-4-specific immunoglobulin G (IgG) has expanded the spectrum of neuromyelitis optica (NMO). Rare reports of familial aggregation have suggested a component of genetic susceptibility but these reports mostly antedated the discovery of the NMO-IgG biomarker and recently updated diagnostic criteria.

Methods: We report a case series describing the demographic, clinical, neuroimaging, and NMO-IgG serologic status of 12 multiplex NMO pedigrees with a total of 25 affected individuals.

Results: Twenty-one patients (84%) were women. Families were Asian ($n = 5$), Latino ($n = 4$), white ($n = 1$), or African ($n = 2$). Apparent transmission was either maternal ($n = 5$) or paternal ($n = 2$). In 1 family, 3 individuals had NMO; in the others, 2 individuals were affected. Sibling pairs ($n = 6$), parent-child ($n = 4$), and aunt-niece ($n = 3$) pairs were observed. Nineteen patients (76%) were NMO-IgG positive. Twelve (48%) had clinical or serologic evidence of another autoimmune disease. Familial occurrence of NMO occurs in approximately 3% of patients with well-established diagnosis of NMO.

Conclusions: A small proportion of patients with NMO have relatives with this condition, but familial occurrence is more common than would be expected from its frequency in the general population. Familial NMO is indistinguishable from sporadic NMO based on clinical symptoms, age at onset, sex distribution, and frequency of NMO-IgG detection. One or 2 generations were affected and affected individuals represented a small fraction of family members. Taken together, these data suggest complex genetic susceptibility in NMO. *Neurology*® 2010;75:310–315

GLOSSARY

AQP4 = aquaporin-4; CI = confidence interval; HLA = human leukocyte antigen; IgG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis; MS = multiple sclerosis; NMO = neuromyelitis optica; ON = optic neuritis; OR = odds ratio.

Neuromyelitis optica (NMO) and the NMO spectrum disorders are autoimmune inflammatory diseases of the CNS associated with severe relapses of optic neuritis (ON) and myelitis. A serum IgG autoantibody marker, NMO-IgG,¹ which targets the astrocyte water channel aquaporin-4 (AQP4),² and validated clinical diagnostic criteria^{3,4} allow sensitive and specific diagnosis of NMO. An NMO spectrum disorder can now be confidently diagnosed even in the face of previously unrecognized clinical phenomena (e.g., symptomatic brain lesions) that precluded a diagnosis of NMO in the past. Furthermore, NMO can now be distinguished from multiple sclerosis (MS) with an initial presentation of ON and myelitis.^{5,6}

Although there are few population-based studies, the prevalence of NMO has been estimated by its relative frequency to MS, and a consensus estimate of NMO prevalence is approximately 1 per 100,000.^{7,8} Ethnic predilection is controversial; the previously held belief that it is

Supplemental data at
www.neurology.org

From the Department of Neurology (M.M., B.G.W.), Mayo Clinic, Rochester, MN; Department of Neurology (H.J.K., W.K.), National Cancer Center, Goyang, South Korea; Department of Neuroscience and Behavior (D.G.B., A.A.B.), Medical School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; Department of Pediatrics (D.J.K.), Legacy Emanuel Hospital, Portland, OR; Department of Neurology (G.T.P.), The National Hospital for Neurology and Neurosurgery Queen Square, London, UK; and Department of Neurology (T.A.), University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Study funding: Supported by the Garby-Jackson Charitable Foundation, National Multiple Sclerosis Society, and by the National Center for Research Resources (NCRR), a component of the National Institutes of Health (NIH), and the NIH Roadmap for Medical Research (NCRR 1 UL1 RR024150).

Disclosures: Author disclosures are provided at the end of the article.

310

Copyright © 2010 by AAN Enterprises, Inc. Downloaded from www.neurology.org by TARSO ADONI on July 27, 2010
Copyright © by AAN Enterprises, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

a disease predominantly of Asians and perhaps Africans has not been supported in some studies.^{7,9} The disproportionate occurrence of NMO in Asians, Latinos, and Africans in some regions may represent a dearth of MS, to which its frequency is compared, in these ethnic groups rather than a true excess of NMO.

NMO-IgG is pathogenic *in vitro*,^{10,11} and can passively transfer NMO-specific brain lesions,¹² but the etiology of NMO remains unknown. We describe the demographic, clinical, neuroimaging, and laboratory profiles of 12 families with NMO, totaling 25 affected individuals, and compare the findings in these NMO cases with those in a series of sporadic NMO cases. The number of multiplex families is unexpectedly large relative to the number expected from the estimated frequency of NMO in the general population, suggesting that heritable factors are involved in susceptibility, although common exposure to an exogenous causative factor within families cannot be excluded. We estimate the frequency of familial aggregation in this disease and evaluated metrics that are potential indicators of the relative importance of genetic susceptibility vs common exposures.

METHODS Standard protocol approvals, registrations, and patient consents. The institutional review board or ethics committee of Mayo Clinic, Rochester, MN; the National Cancer Center, Goyang, South Korea; the University of São Paulo, Brazil; the Legacy Emanuel Hospital, Portland, OR; and the National Hospital for Neurology and Neurosurgery Queen Square, London, UK, approved this study. All patients provided informed consent.

Pedigree ascertainment and assessment. Five families (11 patients) were identified through Mayo Clinic neurology practices. The remaining 7 families (14 patients) were identified by collaborators in South Korea ($n = 3$), Brazil ($n = 3$), and the United Kingdom ($n = 1$). Each index case in this report fulfilled clinical criteria for NMO or an NMO spectrum disorder (e.g., longitudinally extensive transverse myelitis [LETM] or recurrent ON and seropositive for NMO-IgG).¹³ The median duration of disease was 4.8 years (range 1–52 years). All patients' sera were tested for NMO-IgG by indirect immunofluorescence on a mouse composite tissue substrate.¹

We abstracted the following data from the medical record: demographic information, disease duration, age at and year of clinical onset, number and severity of NMO episodes, history and serologic evaluation for evidence of other autoimmune diseases, and MRI results.

We compared intrapair differences in age at onset and calendar year of onset. We used linear regression analysis (age and year of onset) and intraclass correlation of age at onset to evaluate

putative common exposures to environmental factors and genetic effects. If susceptibility to NMO was primarily determined by heritable factors, differences in onset age might be smaller between members of pairs relative to the differences between the pairs. If a common exposure to a triggering factor was present, and there was a similar incubation period, affected relatives within pairs might be expected to develop NMO in approximately the same calendar year.

We estimated the frequency of familial aggregation of NMO in families where familial aggregation was not the basis for referral and the family history was determined based on systematic inquiry in patients referred for a diagnosis of NMO at each participating center. We compared the familial cases to a series of patients with sporadic NMO.¹

RESULTS Demographic characteristics and pedigree structure. Demographic characteristics and pedigree structure are illustrated in table 1. Twenty-one patients (84%) were women. Five families were Asian, 4 Latino, 1 African American, 1 African Caribbean, and 1 white. In 6 families, the affected individuals lived in the same house when they developed initial symptoms of NMO.

In 6 families, 2 generations were involved. One affected pair consisted of half siblings with a common mother. Of the 7 families in which we inferred transmission, 5 (71.4%) had maternal and 2 (28.6%) had paternal line transmission. This difference is likely due to the overrepresentation of women in NMO rather than a sex bias in transmission.

In 11 families, 2 individuals were affected, and in 1 family, 3 individuals were affected. We observed the following pairings: sibling pairs ($n = 6$), parent-child pairs ($n = 3$), aunt-niece pairs ($n = 2$), and a mother-daughter-maternal aunt trio ($n = 1$). One pair of monozygotic twins was identified. Consanguineous marriages were not reported in any family.

Clinical features. The mean (SD) age at onset was 34.3 years (15.0). The mean difference in age at onset between familial pairs was 17.9 (15.4) years and the mean difference in calendar year of onset was 11.2 (13.4) years. Pearson linear correlation coefficient between the intrapair difference in ages with differences in age at onset was $r = 0.82$ ($p = 0.01$) and with differences in year of onset was $r = 0.16$ ($p = 0.60$) (figure e-1 on the *Neurology*® Web site at www.neurology.org). The intraclass correlation estimate for differences of age at onset was 0, indicating greater variability within relative pairs than across subjects.

The initial syndrome was ON in 14 (51.8%) individuals and LETM in 11 (40.7%) individuals. Intrafamilial concordance for the presenting syndrome (ON or LETM) was seen in 5/12 families (41.6%), which was as expected based on the frequency of these 2 presentations. Two individuals from the same family had both ON and myelitis within a 1-month

Table 1. Demographic and clinical characteristics of familial NMO patients

ID no. of generation	Relationship	Ethnic background	Age at onset, y	Difference in onset, year	Difference in age at onset, y	No. of optic neuritis episodes	No. of LETM episodes	NMO-IGG	Other autoimmune disorders/antibodies	Additional autoimmune diseases in NMO unaffected relatives
1 (1)	Sister	Asian (Ind)	29.2	18.0	1.1	1	0	Positive	Thyroiditis	Sister with autoimmune thyroid disease
2 (2)	Sister	28.1				3		Positive	Anti-SSA	
	Niece	African American	17.0	5.3	17.5	0	2	Positive	None	Father and sister with type 1 diabetes mellitus
3 (1)	Paternal aunt	34.5				2	1	Negative	None	
	Sister	Latino Mexican	28.4	12.7	1.9	6	1	Positive	None	None
	Sister	26.5				2	0	Positive	None	None
4 (2)	Daughter	Caucasian	54.6	1.9	22.9	1	1	Positive	Polymyositis	None
	Mother	77.5				0	3	Positive	Polymyositis	None
	Maternal aunt	34.3				1	25	Negative	None	None
5 (1)	Sister	Latino (Brazilian)	40.7	18.0	15.6	1	4	Positive	RF, anti-J2 glycoprotein	None
	Sister	25.1				3	10	Positive	None	None
6 (2)	Father	Latino (Brazilian)	48.3	20.0	31.7	4	6	Positive	None	None
	Daughter	18.8				0	2	Negative ^a	None	Sister with Sjögren syndrome; nephew with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
7 (2)	Maternal aunt	Asian (Vietnamese)	52.9	1.2	17.3	0	1	Positive	None	
	Niece	35.6				1	1	Negative	None	
8 (1)	Brother	Asian (Korean)	36.5	3.6	5.5	0	2	Positive	None	None
	Sister	30.9				1	4	Positive	ANA	None
9 (1)	Daughter	Asian (Korean)	18.6	4.7	32.1	5	2	Positive	None	None
	Mother	50.7				1	1	Positive	RF	None
10 (1)	Monozygotic twin sister	Asian (Korean)	33.9	1.8	1.8	0	3	Positive	Sjögren, thyroiditis	None
	Monozygotic twin sister	32.1				3	4	Positive	Sjögren	None
11 (2)	Son	Latino (Brazilian)	9.4	3.0	41.8	1	3	Positive	Thyroiditis	Nephew with psoriasis, niece with MS
	Mother	51.2				0	1	Negative ^a	None	
12 (1)	Brother	African Caribbean	22.5	7.9	1.2	6	6	Positive	ANA, RF	Mother and sister with autoimmune thyroid disease; maternal grandfather with type 1 diabetes mellitus
	Sister	23.7				1	1	Positive	Thyroiditis	

Abbreviations: ANA = antinuclear antibody; IGG = immunoglobulin G; LETM = longitudinally extensive transverse myelitis; MS = multiple sclerosis; NMO = neuromyelitis optica; RF = rheumatoid factor; SSA = Sjögren syndrome anti-Ro.

^a Patient had 2 severe episodes of LETM; brain MRI did not show typical MS lesions.

^b Serum sample for NMO-IGG collected during course of high-dose IV methylprednisolone.

Feature	Sporadic NMO	Familial NMO	p
No.	48 ^a	25	
Median age at onset, y (range)	39 (6–72)	32 (2–77)	—
Patients with other autoimmune diseases (%)	15 (31.2)	7 (28)	0.98
First event (%)			
Optic neuritis	27 (56.2)	12 (48.0)	0.67
Myelitis	20 (41.6)	11 (44.0)	0.85
Myelitis + optic neuritis	1 (2.0)	2 (8.0)	0.56
NMO-IgG positive (%)	33/45 (73.3) ^b	19/25 (76)	0.74

Abbreviations: IgG = immunoglobulin G; NMO = neuromyelitis optica.

interval. The median relapse count was 3 (range 1–26) and the median annualized relapse rate was 0.81 (range 0.12–4.8).

NMO-IgG was positive in 19 (76%), including all 12 index cases. We tested 3 nonaffected relatives: the sister of the index case in family 1 and the father and sister of the index case in family 2. All 3 were NMO-IgG seronegative.

Other autoimmune diseases were documented in 7 affected individuals (autoimmune thyroiditis, *n* = 3; Sjögren syndrome, *n* = 2; polymyositis, *n* = 2). In 6 families, unaffected relatives had other autoimmune diseases (autoimmune thyroiditis, *n* = 2; type 1 diabetes, *n* = 2; psoriasis, *n* = 1; Sjögren syndrome, *n* = 1; chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, *n* = 1).

In family 12, besides the mother and son with NMO, a maternal niece had a diagnosis of MS, with 12 relapses since 1994 involving sensory, cerebellar, and pyramidal systems. Brain and spinal cord MRI were compatible with MS, oligoclonal bands were present in the CSF, and NMO-IgG was negative.

Three additional families with NMO index cases were excluded because it could not be determined with confidence that the relative had NMO or NMO spectrum disorder. In the first family, the mother had relapses of ON (*n* = 3) and LETM (*n* = 6) over 15 years of disease and was seropositive for NMO-IgG. Her daughter had 2 episodes of ON over 16 years of disease and was seronegative for NMO-IgG on 2 occasions. In the second family, the NMO-IgG seropositive index case had 2 episodes of ON and 1 of myelitis over 15 months of disease. Her sister died at age 39 due to complications of presumed MS (details not available) and her niece (daughter of a different sister) had multiple episodes of ON and one of transverse myelitis but was seronegative for NMO-IgG and LETM was not documented by MRI. In the third family, the index case had 3 episodes of LETM and was seropositive for NMO-IgG. Her maternal cousin presented with severe bilateral ON and had

an episode of hearing loss associated with a lesion in the brainstem 2 years after being documented as seronegative for NMO-IgG.

Familial NMO cases were similar, if not indistinguishable, from sporadic cases, both individually and at a group level in comparison to a reference series of sporadic NMO cases with regard to age at onset, sex distribution, frequency of other coexisting autoimmune diseases, presenting symptoms, and relapsing clinical course (table 2).²³

The frequency of familial aggregation in NMO is 2.8% based on the number of familial index cases in a combined series of 386 consecutive patients with NMO seen at Mayo Clinic, Rochester, MN (*n* = 5/175; 2.9%), National Cancer Center, Goyang, South Korea (3/88; 3.4%), Medical School of University Hospital of Ribeirão Preto, São Paulo, Brazil (2/33; 6.0%), National Hospital for Neurology and Neurosurgery Queen Square, London, UK (1/16; 6.3%), and University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil (1/74; 1.4%).

DISCUSSION Analysis of pedigrees of multiplex families with NMO may be helpful in understanding the pattern of transmission and ultimately, combined with molecular genetic analysis, in discovering susceptibility genes. Four multiplex families with NMO (8 affected individuals) have been reported, all but one report from the pre-NMO-IgG⁺ era and before formal diagnostic criteria⁴ were proposed. Identical twin sisters (24 and 26 years of age at disease onset) with NMO were reported in 1938. Both had severe episodes of transverse myelitis and bilateral blindness and died of NMO-related complications. The autopsy evaluation showed demyelination of the optic nerve and diffuse inflammation and demyelination extending from the cervical to the lower thoracic cord.¹⁴ These reports were followed by those of 2 infant sisters (age 2 and 3 at onset) who had relapses of bilateral ON and thoracic myelitis¹⁵; of 2 sisters with late onset of NMO (62 and 59)¹⁶; and of a daughter (aged 29 at onset) with myasthenia gravis and NMO and a mother (62 years at onset) with NMO-IgG seropositive NMO.¹⁷ Recently, 2 sisters, 1 with NMO and 1 with prototypic MS, were reported.¹⁸

The frequency of NMO in family members of our NMO index cases is greater than expected based on the best estimate of its prevalence frequency in the general population of 1/100,000.^{7,8} If the average pedigree size consisted of 100 first- and second-degree relatives, which is likely an overestimate, one would expect 0.38 affected relatives among the 386 sporadic cases from which familial cases were derived at the collaborating institutions; we detected 12 cases

($p < 0.0001$; χ^2). Familial cases accounted for 39% of NMO but considering the cases that were excluded this is a minimum estimate.

In both the historical sporadic and the current familial series, NMO was characterized by acute relapses. The distribution of presenting symptoms (ON, myelitis, or both) was very similar. In both series, ON and myelitis were the dominant clinical manifestations. We had not recognized the extended spectrum of NMO, which includes patients who have recurrent myelitis or recurrent ON, in the sporadic series published in 1999, and NMO-IgG serology was unavailable at that time; therefore, some differences in the characteristics of cases reflects improved understanding of the spectrum of NMO in the familial series. Comparison of outcome data and response to therapy is difficult, because early diagnosis, consistent early treatment with immunosuppressive drugs, and systematic follow-up are much more typical of the contemporary series than it was for the sporadic series.³

Only 1 or 2 generations were affected. There was no evidence of bias of transmission from either paternal or maternal line; the excess of maternal line transmission reflects the increased predisposition of women for NMO.

Analysis of age and calendar year of onset in the NMO relative pairs did not strongly support either common environmental exposure or a purely genetic basis for susceptibility. The linear regression analysis of the age at onset with age indicated that age, rather than a specific common exposure, was the principal determinant of age at onset. Furthermore, intraclass correlation of age at onset revealed no excess similarity between members of a pair compared to the interpair differences contrary to expectation if genetic factors solely determined susceptibility to NMO. The lack of intraclass correlation of age at onset and the age dependence of onset may largely be explained by the predilection for NMO to occur in late middle-aged individuals that may obscure pedigree-specific effects on age at onset.^{3,18} There was wide variation between members of pairs in years of onset, suggesting that common exposure was unlikely to be an important etiologic factor.

Genetic association studies for this disease are limited. Human leukocyte antigen (HLA) associations have been observed in studies of sporadic cases of NMO. *HLA-DPB1*0501* allele was more frequent in 38 Japanese patients seropositive for NMO-IgG compared to 52 patients with MS.²⁰ Forty-five French Caucasian NMO cases were compared to healthy controls and patients with MS for HLA class II A and B alleles; no association was found of *DRB1*1501* with NMO (odds ratio [OR] 1.74;

95% confidence interval [CI] 0.97–3.11, $p = 0.06$). *HLA-DRB1*03* was associated with NMO-IgG-seropositive NMO (OR 3.08; 95% CI 1.52–6.27, $p = 0.001$).²¹ No mutation was found in genes known to harbor the majority of LHON mutations in 32 patients with NMO.²² No association was found in a study of 7 AQP4 SNPs genotyped in 901 MS trio families, including 69 in which the affected offspring had clinical history of optic-spinal disease.²³ Recently, genome scan was performed with samples of 53 NMO Korean cases and 240 controls. The study was underpowered but the strongest SNP association signals were tested in a cohort of 93 NMO patients and 368 controls. A common promoter SNP in *CYP7A1*, a gene that encodes a member of the cytochrome P450 superfamily of enzymes, had a dose-dependent protective effect against NMO ($p = 0.0004$).²⁴

Although certain infections²⁵ and cancer²⁶ have been reported to co-occur with NMO, no environmental or disease trigger has been rigorously associated with NMO. In the families we report, we did not find clear indicators of common exposure to infections. One patient had breast cancer a year prior to the development of NMO. We are unaware of NMO occurring in unrelated household members. There does not appear to be any geographic or ethnic restriction of familial occurrence of NMO. Several of the NMO families had members with other autoimmune diseases, suggesting that these individuals may share common genetic risk factors for autoimmunity in addition to factors that lead to AQP4-specific autoimmunity.

The small number of cases within affected pedigrees, the lack of multigenerational pedigrees, the high ratio of sporadic to familial cases, and lack of distinctive characteristics of familial cases, taken together, support the hypothesis that NMO is a complex genetic disease.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Dr. Vanda Lennon (Mayo Clinic) for discussion and review of the manuscript, Dr. Dagoberto Caligaris (University of São Paulo, Brazil) for ascertainment of 1 Brazilian pedigree, and Dr. Mihai Storch (National Hospital for Neurology and Neurosurgery Queen Square, London, UK) for abstracting data of the UK pedigree.

DISCLOSURE

Dr. Mariello is supported by a postdoctoral fellowship from the National Multiple Sclerosis Society. Dr. H.J. Kim has served as a consultant for and received funding for travel and speaker honoraria from Bayer Schering Pharma and Merck Serono. Dr. W. Kim, Dr. Brusa, Dr. Barnira, and Dr. Kingbury report no disclosures. Dr. Plazzi serves as Editor-in-Chief of *Neuro-ophthalmology* and as an Associate Editor of *Acta Ophthalmologica*. Dr. Adoni has received funding for travel and speaker honoraria from Teva Pharmaceutical Industries Ltd. and Biogen Idec. Dr. Weinshenker has served/serves on data safety monitoring boards for Novartis and Biogen Idec; receives research support from Gurby Jackson Charitable Foun-

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS¹

- Adoni T, Lino AMM, da Gama PD, Apóstolos-Pereira SL, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Recurrent neuromyelitis optica in Brazilian patients: clinical, immunological, and neuroimaging characteristics. *Mult Scler* 2010;16:81-6.
- Adoni T, Lino AMM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66(2-B):295-7.
- Agre P. *The Nobel Prizes Lectures 2003*. Stockholm, Nobel Foundation, 2004.
- Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S. Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol*. 2002;542(1):3-16.
- Akman-Demir G, Mutlu M Icoz S, Kurtuncu M, Yesilot N, Eraksoy M. Probable NMO-IgG in Turkish patient with Devic's disease, and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2006;12:S157.
- Badaut J, Lasbennes F, Magistretti PJ, Regli L. Aquaporins in Brain: Distribution, Physiology, and Pathophysiology. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2002;22:367-78.

¹ De acordo com:

Adaptado de *International Committee of medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses**. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo, Serviço de biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

- Benga G, Pop VI, Ionescu M, Holmes RP, Popescu O. Irreversible inhibition of water transport in erythrocytes by fluoresceinmercuric acetate. *Cell Biol Int Rep*. 1982;6:775-81.
- Blanco Y, Hankiewicz K, Llufríu S, Sabater L, Graus F, Saiz A. Clinical spectrum associated with aquaporin-4 antibodies (NMO-IgG). *Neurol*. 2010;25:5-12.
- Chalumeau-Lemoine L, Chertien F, Larbi AGS, Brugieres P, Gray F, Brun-Buisson C, Creange A. Devic disease with brainstem lesions. *Arch Neurol*. 2006;63:591-3.
- Cloys DE, Netsky MG. Neuromyelitis optica. In: Vinken PJ, Bruyn GW, editors. *Handbook of clinical neurology*, Vol. 9. Amsterdam: North-Holland; 1970. p. 426-36.
- Correale J, Fiol M. Activation of humoral immunity and eosinophils in neuromyelitis optica. *Neurology* 2004;63:2363-70.
- Crane JM, Bennett JL, Verkman AS. Live cell analysis of aquaporin-4 m1/m23 interactions and regulated orthogonal array assembly in glial cells. *J Biol Chem*. 2009;284(51):35850-60
- Cree B, Lamb S, Chin A, et al. Tolerability and effects of rituximab (anti-CD20 antibody) in neuromyelitis optica (NMO) and rapidly worsening multiple sclerosis (MS). (abstract) *Neurology*. 2004;62:(Suppl 5):A492.
- Denker BM, Smith BL, Kuhajda FP, Agre P. Identification, purification, and partial characterization of a novel Mr 28,000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules. *J Biol Chem*., 1988; 263:15634–15642.
- De Seze J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2003;60:1336-8.

- Devic E. Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med.* 1894;8:1033-4.
- Eisenberg B. Why can't protons move through water channels? *Biophys J.* 2003;85:3427-28.
- Finkelstein A, *Water movement through lipid bilayers, pores, and plasma membranes: Theory and Reality* (Distinguished Lecture Series of the Society of General Physiologists). New York, John Wiley & Sons Inc, 1987.
- Giovannoni G. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies: widening the clinical phenotype. *J Neuro Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1001-2.
- Hasegawa H, Tonghui M, Skach W, Matthay MA, Verkman AS. Molecular cloning of a mercurial-insensitive water channel expressed in selected water-transporting tissues. *J Biol Chem.* 1994;269:5497-500.
- Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Roemer SF, Fryer JP, Kryzer TJ, Lennon VA. Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2007;69:2221-2231.
- Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, Kuenz B, Hauser A, Berger T, Lang W, Reindl M, Vincent A, Kristoferitsch W. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008a;131:3072-80.
- Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:1076-7.
- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, Vincent A, Wildemann B. Mechanisms of Disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008b;4(4):202-14.

- Kikuchi S, Fukazawa T. OSMS is NMO, but not MS: confirmed by NMO-IgG? *Lancet Neurol.* 2005;4:594-5.
- Kim KK. NMO-IgG and opticospinal multiple sclerosis and idiopathic recurrent myelitis. *Mult Scler* 2006;12:S157.
- Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Oger J, Swerdlow ML. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 2006;63:851-6.
- Kleinzeller A. *Charles Ernest Overton's concept of a cell membrane* (Current Topics in Membranes, vol. 48, Chapter 1). California, Academic Press, 1999.
- Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest.* 2002;109:1395-9.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
- Lana-Peixoto MA. Devic's neuromyelitis optica: a critical review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(1):120-38.
- Lau KK, Wong LKS, Li LSW, Chan YW, Li HI, Wong V. Epidemiological study of multiple sclerosis in Hong Kong Chinese: questionnaire survey. *Hong Kong Med J.* 2002;8:77-80.
- Lehmann HC, Hartung HP, Hetzel GR, Stuve O, Kieseier BC. Plasma exchange in neuroimmunological disorders. Part 1: Rationale and Treatment of Inflammatory Central Nervous System Disorders. *Arch Neurol.* 2006;63:930-5.

- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SH. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202:473-477
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364:2106-12.
- Littleton ET, Jacob A, Boggild M, Palace J. An audit of the diagnostic usefulness of the NMO-IgG assay for neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2006;12:S156.
- Lu M, Lee MD, Smith BL, Jung JS, Agre P, Verdijk MA, et al. AQP4 gene: Definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93:10908-12.
- Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002;125:1450-61.
- Ma T, Yang B, Gillespie A, Carlson EJ, Epstein CJ, Verkman AS. Generation and phenotype of a transgenic knockout mouse lacking the mercurial-insensitive water channel aquaporin-4. *J Clin Invest*. 1997;100(5):957-62.
- Macey RI, Farmer REL. Inhibition of water and solute permeability in human red cells. *Biochem Biophys Acta*. 1970;211:104-6.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology*. 1998;51:1219-20.
- Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR, Kornfeld MK. Devic's neuromyelitis optica: a clinicalpathological study of 8 patients. *Ann Neurol*. 1993;34:162-8.

- Mandler RN, Dencoff JD, Midani F, Ford CC, Ahmed W, Rosenberg GA. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in cerebrospinal fluid differ in multiple sclerosis and Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2001;124:493-8.
- Marignier R, De Seze J, Durand-Dubief F, et al. NMO-IgG: a French experience. *Mult Scler*. 2006;12:S4.
- Marignier R, De Seze J, Durand-Dubief F, et al. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: a French experience. *Mult Scler*. 2008;14:440-5.
- Marques A. Da neuromielite ótica: contribuição clínica e etiológica. *Hospital*. 1943;24:49-63.
- Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury D, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010. *Neurology*. 2010;75:310-15.
- Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker BG. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology*. 2008;70(23):2197-200.
- Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007;130:1206-23.
- McCullag P, Nelder JA. *Generalized linear models*. 2nd ed. Chapman and Hall, 1996.
- McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, Kale N, et al. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009;39:87-90.

- Merle H, Olindo S, Bonnan M, Donnio A, Richer R, Smadja D, Cabre P. Natural history of the visual impairment of relapsing neuromyelitis optica. *Ophthalmology*. 2007;114:810-5.
- Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y. Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1224-34.
- Misu T, Fujihara K, Nahashima I, Miyazawa I, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan. *Brain*. 2002;125:2460-8.
- Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y. Eugène Devic (1858–1930). *J Neurol*. 2002;249(3):351-2.
- Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:1073-5.
- Neely JD, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Froehner SC, Agre P, Adams ME. Syntrophin-dependent expression and localization of aquaporin-4 water channel protein. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(24):14108-13.
- O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1996;60:382-7.
- Papais-Alvarenga RM, Miranda-Santos CM, Puccioni-Sohler M, de Almeida AM, Oliveira S, Basilio De Oliveira CA, Alvarenga H, Poser CM. Optic neuromyelitis syndrome in Brazilian patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:429-35.

- Parisi M, Bourguet J. Water channels in animal cells: a widespread structure? *Biol. Cell.* 1985;55:155–7.
- Pena, SDJ. Para remover a palavra raça dos prontuários médicos no Brasil. *Ciência e Cultura (SBPC)*. 2007;59:4-5.
- Petzold A, Pitock S, Lennon V, Maggiore C, Weinshenker BG, Plant GT. Neuromyelitis optica-IgG (aquaporin-4) autoantibodies in immune mediated optic neuritis. *J Neurol Psychiatry*. 2010;81:109-11.
- Pimenta, JR, Rocha, J, Bydlowski SP, Pena, SDJ. Color and genomic ancestry in Brazilians: a study with forensic microsatellites. *Hum Hered.* 2006;62(4):190-5.
- Pirko I, Blauwet LK, Lesnick TG, Weinshenker BG. The natural history of recurrent optic neuritis. *Arch Neurol.* 2004;61:1401-5.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol.* 2006a;63:390-6.
- Pittock SJ, Lennon VA, Wingerchuk DM, Homburger HA, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. The prevalence of non-organ-specific auto antibodies and NMO IgG in neuromyelitis optica (NMO) and related disorders. *Neurol.* 2006b;66: A37.
- Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol.* 2006c;63(7):964-8.
- Polman Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-6

- Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, Fullerton LM, Bar-Or A. Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler*. 2005;11:617-21.
- Preston GM, Agre P. Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1991; 88:11110-4.
- Preston GM, Carroll TP, Guggino WB, Agre P. Appearance of water channels in *Xenopus* oocytes expressing red cell CHIP28 protein. *Science*. 1992;256:385-7.
- Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population based study in Olmsted County, Minnesota. *Neurology*. 1995;45:244-50.
- Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, Benarroch EE, Lassmann H, Bruck W, Mandler RN, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1194-205.
- Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumors. *J Neurol Neurosurg Psych*. 2002;72:262-5.
- Saikali P, Cayrol R, Vincent T. Anti-aquaporin-4 auto-antibodies orchestrate the pathogenesis in neuromyelitis optica. *Autoimmun Rev*. 2009;9(2):132-5.
- Saiz A, Zuliani L, Blanco Y, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO): Application in a series of suspected patients. *J Neurol* 2007;254:1233-7.

- Smith CH, Waubant E, Langer-Gould A. Absence of neuromyelitis optica IgG antibody in an active relapsing-remitting multiple sclerosis population. *J Neuro-Ophthalmol*. 2009;29:104-6.
- Solomon AK. The permeability of red cells to water and ions. *Ann NY Acad Sci*. 1958;75(1):175-81.
- Staugaitis SM, Roberts JK, Sacco RL, Miller JR, Dwork AJ. Devic type multiple sclerosis in an 81-year old woman. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:417-8.
- Tait MJ, Saadoun S, Bell BA, Papadopoulos MC. Water movements in the brain: role of aquaporins. *Trends Neurosci*. 2008;31(1):37-43.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007;130:1235-43.
- Venero JL, Vizuite ML, Ilundain AA, Machado A, Echevarria M, Cano J. Detailed localization of aquaporin-4 messenger RNA in the CNS: preferential expression in periventricular organs. *Neuroscience*. 1999;94: 239-250.
- Verkman AS. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci*. 2005;118:3225-32.
- Verkman AS. *Water permeation across membranes* (Current Topics in Membranes, vol.48, Chapter 5). California, Academic Press, 1999.
- Vernant JC, Cabre P, Smadja D, Merle H, Caubarrère I, Mikol J, Poser CM. Recurrent optic neuromyelitis with endocrinopathies: a new syndrome. *Neurology*. 1997;48:58-64.

- Waters P, Vincent A. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: current status of the assays. *Int MS J*. 2008;15:99-105.
- Whittembury G. Ion and water transport in the proximal tubules of the kidney of *Necturus maculosus*. *J Gen Physiol*. 1960;43:43-56.
- Weinshenker B. Western vs optic-spinal MS: two diseases, one treatment? *Neurology*. 2005;64:594-5.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59:566-9.
- Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurology*. 2006;63:957-63.
- Wingerchuk, DM. Neuromyelitis optica. *Int MS J*. 2006;13:42-50.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-14.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66:1485-9.
- Wingerchuck DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival. *Neurology*. 2003;60:848-53.
- Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, et al. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med*. 2000;39:296-9.

Zuliani L, Blanco Y, Tavalato B, Giometto B, Graus F and Saiz A. Neuromyelitis optica autoantibody (NMO-IgG) in patients with suspected NMO or limited forms of NMO. *Mult Scler.* 2006;12:S155.

APÊNDICES

APÊNDICE 1

APROVAÇÃO DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 25/06/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0366/07**, intitulado: "**SOROPREVALÊNCIA DO AUTO-ANTICORPO NMO-IGG EM PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA IDIOPÁTICA**" apresentado pelo Departamento de **NEUROLOGIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dr. Dagoberto Callegaro**

Pesquisador (a) Executante: **Dr. Tarso Adoni**

CAPPesq, 27 de Junho de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

APÊNDICE 2

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

-
1. NOME DO PACIENTE :.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : GÊNERO : () M () F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:.....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....GÊNERO : () M () F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:.....
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....
-

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. **TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:** SOROPREVALÊNCIA DO AUTO-ANTICORPO NMO-IGG EM PACIENTES COM NEUROMIELITE ÓPTICA IDIOPÁTICA.
PESQUISADOR: Dagoberto Callegaro
CARGO/FUNÇÃO:
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº
UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

() SEM RISCO (X) RISCO MÍNIMO () RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA :18 (dezoito) meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

A neuromielite óptica é uma doença de causa desconhecida que acomete os nervos ópticos e a medula espinhal. Em 2004, um grupo de médicos pesquisadores norte-

americanos descobriu que a neuromielite óptica pode ser causada por uma proteína específica chamada NMO-IgG que é produzida pelo próprio organismo da pessoa doente.

Dessa maneira, com o objetivo de conhecer melhor essa doença na população brasileira e avançar nas opções de tratamento estamos coletando 5 (cinco) mililitros de sangue de pacientes portadores de neuromielite óptica para investigar se a proteína NMO-IgG está presente. Os riscos possíveis de sua participação são aqueles que normalmente estão associados à coleta de uma amostra de sangue para a realização de exames de rotina e incluem desconforto no local da punção venosa e eventual formação de hematoma local transitório.

O participante não terá benefício imediato com esta pesquisa. Poderá haver benefício futuro caso haja comprovação da presença do anticorpo NMO-IgG e novas modalidades de tratamento mais específicas e eficazes sejam descobertas,

O indivíduo que recusar-se a participar da pesquisa continuará a receber o mesmo atendimento médico neste ambulatório, sem qualquer prejuízo para diagnóstico, tratamento e seguimento do caso.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. O senhor(a) terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para solucionar eventuais dúvidas.
2. Se o(a) senhor(a) decidir, em qualquer momento, não participar mais do estudo, isto não lhe trará qualquer prejuízo na assistência médica que vem tendo ou que vier a precisar.
3. Seu nome ou os resultados que o(a) senhor(a) obtiver nos testes e questionários não serão divulgados ou revelados.
4. Não se espera que esta pesquisa venha a lhe causar qualquer dano à saúde, mas se houver, haverá disponibilidade de assistência neste hospital.
5. Não se espera que esta pesquisa venha a lhe causar qualquer dano à saúde, mas se houver, haverá possibilidade de indenização por este hospital.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dagoberto Callegaro

Ambulatório de Neurologia

Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas, 6º. Andar

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar

Telefones: **3069 7877; 3069 6401**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20

Assinatura do sujeito da pesquisa/
responsável legal

(Carimbo ou Nome legível)

Assinatura do pesquisador