SAMIRA LUISA DOS APÓSTOLOS PEREIRA

**Estudo prospectivo da mielite transversa
longitudinalmente extensa: análise dos fatores
clínicos, laboratoriais 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. Paulo Eurípedes Marchiori

(Versão Corrigida. Resolução CoPGr 5890, de 20 de dezembro de 2010. A
versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Apóstolos-Pereira, Samira Luisa

Estudo prospectivo da mielite transversa longitudinalmente extensa : análise dos fatores clínicos, diagnósticos e prognósticos / Samira Luisa Apóstolos Pereira.
-- São Paulo, 2012.

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

Orientador: Paulo Eurípedes Marchiori.

Descritores: 1.Mielite transversa 2.Neuromielite óptica 3.Imagem por ressonância magnética 4.Líquido cefalorraquidiano 5.Aquaporina-4 6.Prognóstico 7.Recidiva 8.Tratamento

USP/FM/DBD-386/12

Dedicatória

*"Dê a quem você ama: asas para voar,
raízes para voltar e motivos para ficar"*

Dalai Lama

Dedico este estudo aqueles que me proveram e me provêm de

raízes, Jonas e Maria, meus pais;

asas, Nara, Iara e Cibele, minhas irmãs ,

e motivos, Marcus Vinicius e Pedro, meu esposo e filho.

"A ciência, meu rapaz, é feita de erros, mas de erros benéficos, já que conduzem pouco a pouco à verdade"

Julio Verne

Agradecimientos

À DEUS, sempre.

Aos pacientes, vítimas de uma doença incapacitante com evolução imprevisível, cuja coragem diante do sofrimento e da incerteza, contribuíram para seu melhor entendimento. O acompanhamento prospectivo, permeou a súbita mudança na trajetória de vida dessas pessoas, cujos eventos biográficos críticos somaram-se aos eventos clínicos da própria doença, e nos aproximaram muito mais que como médico e paciente, pesquisador e sujeitos de pesquisa, aproximaram-nos como seres humanos em processo de amadurecimento mútuo norteados pelo conceito da resiliência. Vocês me ensinaram na prática esse conceito, e esta experiência transcende o que está aqui escrito. Ser-lhes-ei eternamente grata!

Ao Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori cuja presença inabalável e iniciou-me nos caminhos das doenças neurológicas. Obrigada por ser uma fonte de inspiração para qualquer residente de clínica neurológica, por abrir o caminho nesse meio para que outros possam trilhá-lo, e por ser o protótipo da capacidade de se reinventar diante das adversidades da vida. O senhor é um exemplo como médico, como cientista e como pessoa!

Ao Prof. Dr. Milberto Scaff, que aguçou a curiosidade sobre o estudo das mielites. De fato, foi em uma visita à beira do leito que o Dr Milberto instigou: Foi uma honra aprender com “o professor”!

Ao Dr. Dagoberto Callegaro, cuja competência inquestionável como médico e líder, é um modelo constante para o crescimento de cada um de seus colaboradores do grupo de doenças desmielinizantes e inflamatórias do Departamento de Neurologia. O grupo, por ele liderado, transformou nos últimos anos o mais “temido” ambulatório da minha época de residência médica, em um ambiente de cuidado e respeito ao paciente, com busca pelo aprendizado e conhecimento compartilhado entre residentes, assistentes e pós-graduandos, que tem motivado estudos, teses e colaboração internacional!

Aos amigos e colegas do grupo de doenças desmielinizantes e inflamatórias que, no decorrer desses 10 anos, me premiaram com estímulo, apoio e críticas, facilitando o amadurecimento e o aprendizado que nos proporcionou chegar a esta tese. Entre antecessores, parceiros e sucessores, agradeço a todos: às Dras. Angelina Lino, Gisela Tinone e Renata Simm, pelos ensinamentos na prática clínica; ao Dr. Tarso Adoni, pelo pioneirismo no estudo da neuromielite óptica; aos Drs. Thiago Junqueira, Frederico Jorge e Paula Zago, pela coberturas e dúvidas compartilhadas e, por fim, ao Dr. Douglas Sato, pela incansável parceria transcontinental, resistente às diferenças de fuso-horário nipo-brasileiro. A todos, muito obrigada!

Ao Prof. Raimundo Soares de Azevedo Neto, pela generosa contribuição e pelo ensinamento da estatística aqui aplicada.

Ao Prof. Dr. Luís Machado, pelo estímulo ao raciocínio crítico.

À Prof. Dra. Adriana Conforto cuja presença constante é um modelo de organização, dinâmica e engajamento, unindo de maneira singular a assistência e a pesquisa.

Aos Drs. Antonio Zambom e Dr. Fábio Yamamoto, pelos exemplos.

Aos amigos Drs. Helio Benito Scapolam e Mateus Trindade, pelas oportunidades e coberturas fundamentais para a realização deste trabalho, lições de companheirismo e amizade.

Aos amigos e colegas residentes da Neurologia no período de 2005-2011, fontes de casos, dúvidas e desafios clínicos, protótipos da importância da cooperação mútua. Foi enriquecedor trabalhar com todos vocês!

Ao amigo Francisco Pereira, pelo brilhantismo do raciocínio lógico fundamental para descrever o desenho deste trabalho.

Ao Departamento de Neurologia, chefiado pelo Professor Ricardo Nitrini, que me permitiu o tempo e a dedicação necessários para a finalização desta pesquisa.

Aos radiologistas Leandro Lucato e Marcus Vinícius pelas valiosos comentários na análise das imagens.

A Alessandra Dellavance, parceira e colaboradora, pelo esclarecimento de inúmeras dúvidas imunológicas.

Às secretárias do Departamento e do Ambulatório de Neurologia: Sueli, Reiko, Thais, Vera, Bete e Cecília, parceiras incansáveis .

Às voluntárias Adelaide, Meire, Dirce, cuja presença melhora a qualidade do nosso atendimento.

O reconhecimento dos meus alicerces une o material acadêmico ao humano da pessoa que aqui escreve. Ao leitor, permita-me reverenciar minhas raízes:

Às amigas Cristiane Patroclo, Suzete Farias, Aline Chagas e Andréia Evangelista, pela amizade valiosa e inabalável que desenvolvemos durante a nossa formação.

A Adelaini De Toni, pelas lições de sintonia extremamente finas, que comportaram os picos e vales enfrentados durante a realização dessa tese.

À família Barbosa pela compreensão dos momentos de ausência necessários para a realização desse trabalho. Em especial, a Vera Barbosa, pelo “carinhãozinho” que dedicou à minha família, enquanto o preparava.

Às minhas primeiras professoras Ana e Terezinha Apóstolos, pelo estímulo à busca do conhecimento.

As minhas irmãs, Nara, Iara e Cibele, e seus rebentos, Jonas e Bia, fontes constante de inspiração e admiração.

À minha mãe, Maria Apóstolos, que sempre ao meu lado, durante a realização desse trabalho, ensinou-me a ser mãe e profissional!

Ao meu pai, Jonas Pereira, cuja história e exemplo, demonstram que sempre há o que aprender, e que não há idade para parar!

E, finalmente, ao meu esposo, Marcus Vinicius, pelo companheirismo e suporte durante a realização deste e de todos os projetos das nossas vidas.

Minhas palavras carecem da poesia para lhe dizer o que você merece ouvir; portanto, permita-me, parafrasear Olavo Bilac nas duas primeiras estrofes do Soneto *Nel mezzo del camim...*

*Ceguei. Chegaste. Vinhas fatigada
E triste, e triste e fatigado eu vinha.
Tinhas a alma de sonhos povoada,
E alma de sonhos povoada eu tinha...*

*E paramos de súbito na estrada
Da vida: longos anos, presa à minha
A tua mão, a vista deslumbrada
Tive da luz que teu olhar continha.*

Obrigada por sempre iluminar o meu caminho.

Ao meu filhote, Pedro, que, em meu ventre, proveu-me de forças para terminar essa jornada, e a cada dia, mostra-me que não há realmente limites para o amor e para amar.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de gráficos

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	17
2.1	Objetivo primário	19
2.2	Objetivos secundários	19
3	REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1	História	23
3.1.1	Evolução histórica da mielite transversa aguda	24
3.1.2	Evolução histórica da neuromielite óptica	27
3.2	Epidemiologia	29
3.3	Quadro clínico	33
3.4	Crítérios diagnósticos	40
3.5	Exames complementares	42
3.5.1	Pesquisa de autoanticorpos	43
3.5.2	Líquido cefalorraquidiano	47
3.5.3	Ressonância magnética	49
3.5.3.1	Neuroimagem nas lesões medulares	49
3.5.3.2	Neuroimagem do encéfalo	50
3.6	Diagnóstico diferencial	51
3.7	Fisiopatologia	53
3.8	Tratamento	57
3.9	Prognóstico	58
3.9.1	Prognóstico funcional	59
3.9.2	Recorrência	60
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	63
4.1	População e casuística	65
4.1.1	Crítérios de inclusão	66
4.1.2	Crítérios de exclusão	67
4.1.3	Composição e caracterização da casuística	68
4.1.4	Desenho do estudo	68
4.2	Avaliação clínica inicial	70
4.3	Avaliação paraclínica	72
4.3.1	Avaliação laboratorial	72
4.3.2	Sorologia AQP4-IgG	74
4.3.3	Líquido cefalorraquidiano	75
4.3.4	Ressonância magnética	76
4.4	Terapêutica	77
4.5	Acompanhamento prospectivo	78
4.6	Estatística	80
5	RESULTADOS	83

5.1	Dados clínicos no primeiro episódio de MTLE	86
5.1.1	Dados demográficos	86
5.1.2	Antecedentes pessoais	87
5.1.3	Características clínicas do primeiro episódio	88
5.1.4	Tempo de instalação da síndrome medular	91
5.1.5	Escore de incapacidade funcional.....	93
5.1.6	Doenças associadas	94
5.1.6.1	Doenças imunomediadas.....	94
5.1.6.2	Endocrinopatias	94
5.1.7	História familiar	96
5.2	Dados laboratoriais	97
5.2.1	Sorologia para o anticorpo AQP4-IgG	97
5.2.2	Outros autoanticorpos.....	98
5.3	Dados líquóricos.....	103
5.4	Dados de neuroimagem.....	107
5.5	Tratamento.....	115
5.5.1	Fase aguda	115
5.5.2	Fase crônica.....	118
5.6	Acompanhamento prospectivo	121
5.6.1	Recorrência	121
5.6.2	Incapacidade funcional	124
5.6.3	Óbito	127
5.6.3	Diagnóstico ao final do seguimento	130
6	DISCUSSÃO	137
6.1	Caracterização da casuística	139
6.2	Aspectos demográficos	142
6.3	Aspectos clínicos no primeiro episódio de MTLE.....	145
6.3.1	Características clínicas	145
6.3.2	Doenças associadas	157
6.3.4	História familiar	160
6.4	Aspectos laboratoriais	160
6.4.1	O papel do anticorpo AQP4-IgG	160
6.4.2	O papel de outros autoanticorpos	165
6.4.3	Aspectos líquóricos	167
6.5	Neuroimagem.....	169
6.6	Tratamento	172
6.7	Prognóstico	177
6.7.1	Recorrência	177
6.7.2	Incapacidade funcional	180
6.7.3	Óbito	181
6.7.4	Diagnóstico ao final do seguimento	181
6.8	Considerações finais.....	183
6.8.1	Limitações	187
6.8.2	Perspectivas	190
7	CONCLUSÕES	193
8	ANEXOS.....	197
	Anexo A - Algoritmo diagnóstico em pacientes com síndrome medular aguda	199

Anexo B - Escala MRC	200
Anexo C - Escala expandida de incapacidade funcional	201
Anexo D - Aprovação do Comitê de Ética	205
Anexo E - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	206
Anexo F - Tabela de diagnóstico diferencial dos casos atendidos com lesão medular longitudinalmente extensa.....	209
Anexo G - Tabela do perfil demográfico da casuística	210
9 REFERÊNCIAS	211
APÊNDICE	

Listas

Abreviaturas e siglas

AAN	academia americana de neurologia
ACL IgG	anticardiolipina isotipo IgG
ACL IgM	anticardiolipina isotipo IgM
ADCC	citotoxicidade celular dependente de anticorpo
ANA	antígenos nucleares
ANCA	anticorpo anticitoplasma de neutrófilos
aPL	anticorpo antifosfolipide
Anti-SS-A	anticorpo da síndrome de Sjogren A (anti-Ro)
Anti- SS-B	anticorpo da síndrome de Sjogren A (anti-La)
AQP4	aquaporina-4
AQP4-IgG	imunoglobulina humana contra aquaporina-4
BHE	barreira hematoencefálica
BOC	bandas oligoclonais
CHT	células humanas transfectadas em cultura
CMC	citotoxicidade mediada por complemento
DB	doença de Behcet
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
DNA	ácido desoxirribonucléico
DMTC	doença mista do tecido conjuntivo
EDSS	Escala expandida do estado de incapacidade funcional (do inglês, Expanded Disability Status Scale, Kurtzke)
EENMO	espectro expandido de neuromielite óptica
ELISA	ensaio imunoadsorvente ligado à enzima

EM	esclerose múltipla
EMDA	encefalomielite disseminada subaguda
ENMO	espectro de neuromielite óptica
EENMO	espectro expandido de neuromielite óptica
FAN	fator antinúcleo
FR	fator reumatóide
FM	força muscular
GFAP	proteína fibrilar ácida glial
HLA	antígeno leucocitário humano
IC	intervalo de confiança
IFI	imunoensaio com uso de imunofluorescência indireta
IgG	imunoglobulina da classe G
IgG1	imunoglobulina da classe G, isotipo G1
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LMC	lesão medular curta
LME	lesão medular extensa
LMLE	lesão medular longitudinalmente extensa
MG	Miastenia <i>Gravis</i>
MRC	Escala de força da British Medical Research Council
MTA	mielite transversa aguda
MTA-C	mielite transversa aguda completa
MTA-P	mielite transversa aguda parcial
MTLE	mielite transversa longitudinalmente extensa
MTLEI	mielite transversa longitudinalmente extensa isolada
MTLER	mielite transversa longitudinalmente extensa recorrente

MOP	matriz ortogonal de partículas
NMO-IgG	imunoglobulina humana contra aquaporina-4, detectada por imunofluorescência indireta
NMO	neuromielite óptica
NO	neurite óptica
OMS	organização mundial de saúde
PCR	reação em cadeia de polimerase
PEMTLE	primeiro episódio de mielite transversa longitudinalmente extensa
RIPA	ensaio imunoenzimático por radioimunoprecipitação
SAAF	síndrome de anticorpo antifosfolípídeo magnética
SM	síndrome medular
SMP	síndrome medular parcial
SMC	síndrome medular completa
SNC	sistema nervoso central
SS	síndrome de Sjogren
SV	segmentos vertebrais
RC	razão de chances
RM	ressonância magnética
T1	Método de aquisição de imagem magnética
T2	Método de aquisição de imagem magnética
TMCWG	Transverse Myelitis Consortium Working Group
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VDRL	<i>veneral disease research laboratory</i>

Figuras

Figura 1 -	Imagem de imunofluorescência indireta com substrato de tecido de cerebelo de rata: autoanticorpos detectados nos microvasos e na camada granular.....	9
Figura 2 -	Sequência da proteína AQP4 humano	10
Figura 3 –	Representação esquemática dos demátomos com sua respectiva área de inervação	36
Figura 4 -	Exemplo de imunofluorescência indireta, demonstrando autoanticorpos contra aquaporina-4 IgG.	47
Figura 5 -	Formação das lesões na neuromielite óptica	56
Figura 6 -	Desenho do estudo: Elegibilidade e seguimento dos pacientes com primeiro episódio de mielite transversa longitudinalmente extensa	69
Figura 7 -	Imagem de imunofluorescência indireta, demonstrando associação entre autoanticorpos contra aquaporina-4 e fator antinuclear.....	99
Figura 8 -	RM: imagem da coluna cervical, no plano sagital, aquisição ponderada em T1 pré e pós contraste paramagnético, demonstrando hipossinal em T1 (A) associada a extensa e heterogênea captação de contraste posterior e bulbar (B)	107
Figura 9 -	RM: imagem da coluna cervical, no plano axial, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal holomedular cervical	110
Figura 10 -	RM: imagem da coluna torácica, no plano axial, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal centromedular.....	110
Figura 11 -	RM: imagem da coluna torácica e transição toracolombar, no plano sagital, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal extenso desde D5 até o cone medular.....	111
Figura 12 –	RM: imagem da coluna cervical, no plano sagital, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal holomedular com efeito tumefativo, acometendo desde a pirâmide bulbar até nível de C6.....	113

Figura 13 -	RM: imagem do encéfalo, no plano axial, aquisição ponderada em T2/FLAIR, demonstrando hipersinal inespecífico da substância branca em paciente de 69 anos com MTLE	114
Figura 14 -	RM: imagem da transição cervicotorácica e coluna torácica, plano sagital, aquisição ponderada em T2, mostrando lesão longitudinalmente extensa cervicotorácica.....	127
Figura 15 -	RM: imagem no plano coronal de aquisição ponderada em T1 com gadolínio, mostrando captação de contraste na porção proximal do nervo facial.....	128
Figura 16 -	Sequência de aquisição de RM do encéfalo ponderada em T2/FLAIR, no plano axial, mostrando a evolução da lesão da substância branca posterior com reversão no último exame	129

Tabelas

Tabela 1 –	Diagnóstico dos pacientes com primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa ao final do seguimento.....	85
Tabela 2 –	Caracterização das variáveis demográficas dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre positivos e negativos para o anticorpo aquaporina-4-IgG	86
Tabela 3 –	Caracterização das variáveis demográficas dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	86
Tabela 4 -	Caracterização dos eventos prévios à instalação do quadro medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	87
Tabela 5 -	Caracterização dos eventos prévios à instalação do quadro medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	87
Tabela 6 -	Características clínicas do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG.....	89
Tabela 7 -	Características clínicas do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	90
Tabela 8 -	Caracterização do tempo de instalação da síndrome medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	91
Tabela 9 -	Caracterização do tempo de instalação da síndrome medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	92

Tabela 10 - Caracterização da incapacidade funcional, através da escala EDSS, em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre positivos e negativos para o anticorpo AQP4-IgG	93
Tabela 11 - Caracterização da incapacidade funcional em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	93
Tabela 12 - Endocrinopatias em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	94
Tabela 13 - Endocrinopatias em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa. Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	95
Tabela 14 - Uso de imunossupressor e tempo entre ictus e coleta da sorologia para AQP4-IgG	97
Tabela 15 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	98
Tabela 16 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	100
Tabela 17 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre as formas clínicas monofásica e recorrente	101
Tabela 18 - Estudo do líquido cefalorraquidiano na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	104
Tabela 19 - Estudo do líquido cefalorraqueano na mielite transversa longitudinal extensa. Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	104
Tabela 20 - Neuroimagem na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	108
Tabela 21 - Neuroimagem na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	109
Tabela 22 - Descrição do EDSS na fase aguda conforme momento e tipo de imunossupressão.....	116

Tabela 23 - Resposta a tratamento e efeitos adversos no grupo de pacientes soropositivos para AQP4-IgG submetidos a tratamento de indução com ciclofosfamida no primeiro ano	117
Tabela 24 - Tratamento de manutenção dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa e recorrência	118
Tabela 25 - Tratamento de manutenção dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa e AQP4-IgG negativo	119
Tabela 26 - Descrição do EDSS na fase crônica conforme anos de acompanhamento e tipo de imunossupressão de manutenção.....	120
Tabela 27 - Resultado das análises de comparação do EDSS nas fases agudas entre os tipos de tratamento e momentos de acompanhamento.....	120
Tabela 28 - Recorrência em pacientes com MTLE, distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG.....	122
Tabela 29 - Valor da soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG para prever recorrência	123
Tabela 30 - Comparação da diferença média do EDSS na fase aguda e fase crônica em cada ano de avaliação	124
Tabela 31 - Avaliação da incapacidade funcional pelo EDSS, de acordo com a sorologia para o AQP4-IgG.....	125
Tabela 32 - Variáveis clínicas e para-clínicas preditoras de evolução para espectro da neuromielite óptica.....	131
Tabela 33 - Probabilidade de prever o diagnóstico ao final do seguimento na avaliação do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa isolada	133
Tabela 34 - Probabilidade de prever evolução recorrente ao final do seguimento na avaliação do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa em pacientes soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG	135
Tabela 35 - Comparação entre séries prévias de mielite transversa longitudinal extensa e este estudo	141

Tabela 36 -	Análise comparativa da soroprevalência do anticorpo AQP4-IgG em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa, de acordo com o método de detecção.....	162
Tabela 37 -	Primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica	186

Gráficos

- Gráfico 1 -** Comparação entre pleocitose no primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa com diagnóstico ao final do seguimento105
- Gráfico 2 -** Curva de sobrevida livre de recorrência em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa, de acordo com a pleocitose e o tempo para primeira recorrência.....106
- Gráfico 3 -** Curva de sobrevida livre de recorrência dos pacientes mielite transversa longitudinal extensa de acordo com a extensão da lesão medular à ressonância magnética e o tempo para primeira recorrência.....112
- Gráfico 4 -** Valores médios de EDSS conforme imunossupressão ao longo do primeiro ano de tratamento na fase aguda115
- Gráfico 5 -** Evolução na escala do EDSS, em ambos os grupos de pacientes com MTLEI e ENMO ($p = 0,001$ para MTLEI $p < 0,001$ para ENMO) Teste de Wilcoxon-pareado.....126
- Gráfico 6 -** Valores de EDSS inicial e final conforme diagnóstico ao final do seguimento: demonstrando redução da incapacidade funcional evidenciada pela redução na escala do EDSS, de acordo com a soropositividade para AQP4-IgG. ($p < 0,001$ para AQP4-IgG negativo, $p = 0,003$ para os soropositivos) Teste de Wilcoxon-pareado.....126
- Gráfico 7 -** Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, com o objetivo de discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,7 anos (DP: $\pm 2,2$). Diagnóstico final do grupo: MTLE isolada (n=22).....132
- Gráfico 8 -** Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, com o objetivo de discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,7 anos (DP: $\pm 2,2$). Diagnóstico final do grupo: ENMO (n=19).....132
- Gráfico 9 -** Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG para discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,3 anos (DP: $\pm 1,9$). Diagnóstico final do grupo: MTLE isolada (n=22).....134

Gráfico 10 - Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG para discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,3 anos (DP: $\pm$ 1,9).
Diagnóstico final do grupo: ENMO (n=8)134

Resumo

Apóstolos-Pereira SL. Estudo prospectivo da *mielite transversa longitudinal extensa: Análise dos aspectos clínicos, diagnósticos e prognósticos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012. 236 p.

Introdução: A mielite transversa longitudinal extensa (MTLE), uma forma grave de síndrome medular (SM) inflamatória associada à lesão da medula espinhal (LME) propagada por três ou mais segmentos vertebrais (SV) à ressonância magnética (RM), é considerada um espectro da neuromielite óptica (ENMO). A neuromielite óptica (NMO), caracterizada por episódios graves e recorrentes de neurite óptica e mielite, é associada a um anticorpo específico, direcionado contra a aquaporina-4 (AQP4-IgG), presente em cerca de 80% dos casos da NMO e 40% dos casos de MTLE isolada. O uso de terapia imunossupressora de manutenção, indicada em pacientes com NMO, é indefinido naqueles com primeiro episódio de MTLE (PEMTLE), cujos casos soronegativos podem representar o evento inicial da NMO ou uma forma isolada da MTLE (MTLEI). A distinção entre estas entidades, por critérios clínicos, paraclínicos e evolutivos, ainda não foi estudada e constitui o objetivo deste estudo. **Métodos:** Entre 2005 e 2011, 182 pacientes consecutivos admitidos na Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com MTLE foram avaliados. Critérios de exclusão: doença vascular, desmielinizante, infecciosa ou sistêmica que justificasse o quadro de MTLE. Critérios de inclusão: 41 pacientes com PEMTLE, sem etiologia definida. A casuística consistiu de 27 (65,9%) mulheres, e 33 (80,5%) afrodescendentes, com idade média de 39,5 anos. Avaliados quanto à sorologia para o AQP4-IgG (imunofluorescência indireta) e quanto à recorrência, os pacientes foram classificados como ENMO ou MTLEI ao final do acompanhamento prospectivo. Os dados clínicos, laboratoriais, imagenológicos e evolutivos foram comparados, e o modelo de análise discriminante (AD) foi utilizado para diferenciar as duas condições clínicas. **Resultados:** Após o seguimento prospectivo médio de 3,7 anos ($DP \pm 2,2$), 22 pacientes (53,%) apresentaram MTLE isolada monofásica e soronegativa e 19 (46,3%) receberam diagnóstico de ENMO, em razão da soropositividade para AQP4-IgG em 11 (26,8%) e/ou recorrência em 12 (29,3%) pacientes. O perfil demográfico não distinguiu os grupos ($p > 0,5$), e as seguintes variáveis clínicas sugeriram o diagnóstico de MTLEI ($p < 0,05$): SM estrita de instalação aguda, com média de 7 dias, com déficit motor moderado, menor frequência de sinal de Lhermitte e espasmos tônicos, ausência de sintomas sistêmicos e sugestivos de comprometimento do tronco, tais como mialgia, astenia, anorexia, soluços, náuseas ou vômitos. As seguintes variáveis paraclínicas suportaram o diagnóstico de MTLEI ($p < 0,05$): discreta pleocitose no líquido cefalorraquidiano, sobretudo com menos de 50 células/mm³, e LME à RM com extensão menor que 6 SV, associado à ausência de lesões bulbares e alterações encefálicas inespecíficas. A distinção entre a MTLE isolada e o ENMO foi validada pelo modelo de AD ($p = 0,005$). Na fase aguda, a redução na incapacidade

funcional ocorreu em todos os pacientes tratados ($p < 0,05$). Na fase crônica, o uso de tratamento imunossupressor associou-se à menor chance de recorrência quando comparada à historicamente estimada, em pacientes soropositivos, e não implicou em menor chance de recorrência no grupo de soronegativos ($p = 1,0$). Conclusão: O primeiro episódio de MTLEI apresenta características clínicas, laboratoriais e radiológicas distintas do ENMO. O perfil clínico, a soronegatividade ao AQP4-IgG e a evolução monofásica no período de 3 anos, permitem delinear uma entidade clínica restrita à medula espinhal.

Descritores: 1- mielite transversa, 2- neuromielite óptica, 3- imagem por ressonância magnética, 4- aquaporina-4, 5- líquido cefalorraquidiano 6- prognóstico, 7- recidiva, 8- terapêutica.

Summary

Apóstolos-Pereira SL. *Prospective study of longitudinally extensive transverse myelitis: analysis of clinical, diagnosis and prognosis factors*. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo" 2012. 236 p.

Background: Longitudinally extensive transverse myelitis (LETM), refers to severe inflammatory spinal cord syndrome associated with propagate lesion spanning over three or more vertebral segments (VS) on spinal cord Magnetic Resonance Image (MRI), and is regarded a spectrum of NMO (NMOSD). NMO, characterized by recurrent course of severe optic neuritis and myelitis, is associated with serum antibody that target aquaporin-4 (AQP4-IgG) in 80% of NMO and around 40% of LETM. Chronic immunosuppression is suggested in NMO, while is uncertain in first-ever LETM (FELETM). In this context, seronegative cases may represent a limited form of NMO or an isolated LETM (ILETM). Discriminate between this clinical conditions, through significant therapeutic implications, are not clear. The aim of present study is distinguish ILETM from NMOSD by clinical, paraclinical and evolution parameters. Methods: We evaluated all 182 consecutive patients admitted with LETM at Neurologic Clinic of Sao Paulo University School of Medicine between 2005 until 2011. Exclusion criteria were vascular, demyelinating, infectious or systemic disease associated with LETM. The sample consists of 41 FELETM patients, 27 (65.9%) female, e 33 (80.5%) afro-brazilian, with mean age of onset of 39.5 (± 15.5 of standard deviation (SD)). Patients, evaluated to AQP4-IgG serologic status and recurrence, were classified as ILETM or NMOSD at end of follow-up. Clinical, serological, neuroimaging and evolutive data were compared and discriminant analysis model were done to distinguish between both conditions. Results: Over the mean time of follow-up of 3.7 years (± 2.2 SD), 22 patients presents as monophasic seronegative ILETM, while 19 (46.3%) were diagnosed as NMOSD due AQP4-IgG seropositivity in 11 (26.8%) or recurrent evolution in 12 (29.3%) patients. Demographic data did not discern groups ($p > 0.5$), while following clinical features suggested ILETM ($p < 0.05$): acute installation, over seven days mean, of strict spinal cord syndrome, characterized by moderate motor impairment, and lower frequency of Lhermitte sign and tonic spasms, associated without systemic and brainstem symptoms such as myalgia, anorexia, asthenia, nausea, hiccups or vomiting. Subsequent paraclinical findings discern both conditions and endured ILETM ($p < 0.05$): mild pleocytosis, typically under 30 cels/mm^3 , and SCL propagate over lesser then six VS on MRI beside absence of bulbar and nonspecific brains abnormalities. AD model validate distinction between ILETM and NMOSD ($p = 0.005$). Reduction in disability occurred in all patients treated with immunosuppressors at acute stage ($p < 0.001$). Seropositive LETM patients developed lower recurrence rate when compared with hystoric controls. In seronegative LETM patients, relapse rate did not correlate with chronic imunossuppression ($p = 1.0$). Conclusion: First-ever LETM presents clinical and paraclinical features distinctive from NMOSD. Thus, clinical

pattern, AQP4-IgG negative serologic status and monophasic evolution over three years follow-up, allowed us delineate a spinal cord-restrict clinical entity.

Descriptors: 1-transverse myelitis, 2-neuromyelitis optica, 3-magnetic resonance imaging 4-aquaporin-4, 5-cerebro-spinal-fluid 6-prognosis, 7-recurrence and 8-treatment

1 Introdução

As lesões da medula espinhal são reconhecidas por infligir a seus portadores um significativo risco de morte e comprometimento da qualidade de vida, e à sociedade, um elevado custo de saúde pública (Kurtzke, 1975, Ho et al., 2007). As lesões medulares apresentam padrões distintos quanto à instalação, variando de crônica a aguda, sendo a última de maior gravidade. Após uma lesão medular aguda, os custos por paciente alcançam cifras de 750 mil dólares no primeiro ano aliados a um custo de 130 mil dólares paciente/ano nos anos subsequentes, em estatísticas americanas (Priebe et al., 2007). Por sua vez, a mortalidade e o impacto na qualidade de vida variam, de acordo com a etiologia e a topografia da lesão (Ho et al., 2007).

A etiologia traumática responde por cerca de 50% dos casos de lesão medular aguda (Kurtzke, 1975, Ho et al., 2007). A importância da lesão medular traumática justifica a necessidade de medidas de saúde pública para prevenção do trauma e medidas específicas para atenuação da injúria remanescente, mas não será escopo desta tese (Ho et al., 2007; Priebe et al., 2007).

A lesão medular aguda não traumática, conhecida pelo termo mielopatia aguda, representa um grupo crescente e heterogêneo de moléstias tumorais, compressivas, vasculares, metabólicas, inflamatórias e infecciosas (Marti-Fabregas et al., 1989; New, 2005; Ho et al., 2007). A

abrangência do termo e a heterogeneidade dos processos etiopatogênicos envolvidos justificam a necessidade de estudos específicos de cada uma das entidades nosológicas subjacentes (Scott et al., 2011). Outrossim, a evolução clínica difere entre estes, visto que os distúrbios infecciosos e vasculares tipicamente apresentam evolução monofásica, enquanto as doenças inflamatórias da medula espinhal podem ser recorrentes (Gajofatto et al., 2010; De Seze et al., 2001a). O envolvimento inflamatório da medula espinhal, responsável por cerca de 20% dos casos de mielopatia aguda, é denominado mielite (Kurtzke, 1975; Transverse Myelitis Consortium Working Group, 2002; Ho et al., 2007).

A etiologia da processo inflamatório na mielite aguda, embora mais restrito que a da mielopatia aguda também engloba um grupo heterogêneo de entidades inflamatórias, tais como: doenças infecciosas, pós-infecciosas, pós-imunização, doenças inflamatórias sistêmicas e paraneoplásicas e, por fim, doenças inflamatórias demielinizantes do sistema nervoso central (SNC) (de Seze et al., 2001a; TMCWG, 2002; de Seze et al., 2005; Klein et al., 2010; Alvarenga et al., 2010; Frohman, Wingerchuk, 2010; Chaves et al., 2012). Ainda assim, entre 15% e 50% dos casos, a etiologia idiopática é aventada (Marti-Fabregas et al., 1989; De Seze et al., 2001a; TMCWG, 2002, Harzheim et al., 2004; de Seze et al., 2005, Klein et al., 2010, Alvarenga et al., 2010, Chaves et al., 2012).

O quadro clínico de mielite aguda é traçado pela instalação em horas a semanas de dor radicular, déficit motor, alteração esfíncteriana e de sensibilidade com nível rostral claramente definido (Ropper, Poskanzer,

1978). A presença do nível sensitivo rostral, decorrente do envolvimento no eixo transversal de vias longitudinais ascendentes e descendentes da medula espinhal, levou ao termo amplamente conhecido como “mielite transversa aguda” (Suchett-Kaye, 1948).

Inicialmente, a incidência da mielite transversa aguda (MTA) foi avaliada entre um e oito casos por milhão de habitantes/ano, mas têm alcançado estimativas de 24,6/milhões de habitantes/ano, em estudos mais recentes (Kurtzke, 1975; Bermann et al., 1981; Debette et al., 2009; Klein et al., 2010). A entidade clínica acomete todas as idades, com pico nas segunda e quarta décadas (Frohman, Wingerchuk, 2010; Scott et al., 2011). Há discreta predominância feminina, porém o papel da raça ou distribuição geográfica é indefinido (de Seze et al., 2001a; Scott et al., 2011). O aumento na incidência é atribuído a dois fatores: um maior índice de suspeita e conhecimento pelo clínico e ao desenvolvimento de novas técnicas diagnósticas, tais como a imagem por ressonância magnética (RM) (De Seze et al., 2001a; Scott, 2007; Scott et al., 2011; Kitley et al., 2012a).

O diagnóstico de MTA é pautado na presença de síndrome medular completa associada à lesão intrínseca da medula espinhal à RM e confirmação de processo inflamatório no SNC (TMCWG, 2002). A marca cardinal desse processo é a quebra da barreira hematoencefálica (BHE), confirmada por, pelo menos, um dos dois achados: (i)- aumento da celularidade ou da síntese intratecal de imunoglobulina da classe G (índice de IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR), ou (ii) - captação de contraste paramagnético na RM (TMCWG, 2002).

O prognóstico da MTA depende da recuperação da incapacidade funcional e do risco de recorrência (Bruna et al., 2006; Debette et al., 2009; Gajofatto et al., 2010). Até um terço dos casos persiste com incapacidade funcional moderada a grave e 20% podem apresentar recorrência (Ropper, Poskanzer, 1978; de Seze et al., 2001a; Debete et al., 2009; Gajofatto et al., 2010; Scott et al., 2011). Os preditores de pior incapacidade funcional, historicamente conhecidos, são dor lombar, choque medular e curto tempo de instalação dos sintomas (Ropper, Poskanzer, 1978). Os preditores de evolução recorrente, idealmente avaliados em séries prospectivas, são ainda escassamente estudados (Scott et al., 2011). Destarte, a recorrência é atribuída à etiologia do processo inflamatório e às características das lesões à RM (Scott, 2007; Matsuoka et al., 2007).

A RM, considerada o exame de escolha na avaliação inicial do paciente com lesão medular, revolucionou a compreensão anatômica das lesões da medula espinhal de natureza inflamatória (Scott et al., 2011). A classificação da lesão medular pela distribuição no eixo axial e longitudinal, traz informações sobre as possíveis etiologias e o risco de recorrência (TMCWG, 2002; Wuermser et al., 2007; Scott et al., 2011).

Em pacientes com MTA, a extensão longitudinal do processo inflamatório intramedular permite distinguir dois padrões de distribuição da lesão medular: uma forma curta que, geralmente, é parcial (LMC), e outra extensa (LME) que usualmente é completa e associada ao acometimento de três ou mais segmentos vertebrais (SV) à RM ponderada em T2 (Scott, 2007). Por sua vez, o comprometimento no eixo axial parcial ou completo

determina duas apresentações clínico-radiológicas MTA-P e MTA-C, de acordo com o envolvimento de menos ou mais que 50% do eixo transversal da medula espinhal (Scott, 2007) .

Pacientes com MTA-P comparados àqueles com MTA-C apresentam um maior risco de recorrência e conversão para diagnóstico de esclerose múltipla (EM), em séries prospectivas (Ford et al., 1992; Scott, 2007). A mais comum das doenças inflamatórias e desmielinizantes do SNC (Zettl et al., 2012), a EM evolui de forma recorrente em 80% dos casos, seguida de uma fase progressiva secundária em 50% deles (Confraveux, Vukusic, 2006). A incidência da EM é variável com nítido predomínio na população caucasóide e em regiões de clima temperado (Callegaro et al., 1992; Confraveux, Vukusic, 2006). Preferencialmente, acomete indivíduos jovens na segunda e terceira décadas, com discreta predominância feminina. A etiopatogenia da EM, ainda que incerta, envolve componentes de imunidade humoral e celular (Disanto et al., 2012). As abordagens terapêuticas disponíveis reduzem a recorrência e a progressão da incapacidade funcional (Fox, Rhoades, 2012).

Ainda considerando a classificação clínico-radiológica da lesão medular, a definição de MTA-P, no eixo axial, permite o diagnóstico precoce de EM. Por sua vez, no eixo longitudinal, a categorização da LME suporta o diagnóstico de uma forma inaugural de neuromielite óptica (NMO). (Ford et al., 1992; Wingerchuk et al., 1999; Weinshenker et al., 2006; Scott, 2007). De fato, a presença de LME é associada a uma apresentação clínica grave e incapacitante, descrita inicialmente na forma idiopática da MTA ((de Seze et al., 2001^a). Essa apresentação clínica de lesão medular foi denominada

mielite transversa longitudinalmente extensa (MTLE) e associada à NMO no estudo seminal do professor Weinshenker (de Seze et al., 2001a; Weinshenker et al., 2006).

A NMO é caracterizada por episódios graves de neurite ótica (NO) e mielite, com evolução recorrente em 80% dos casos, e representa de 10% a 50% dos pacientes atendidos em centros terciários de doenças inflamatórias desmielinizantes (Wingerchuk et al., 1999; Papaiz-Alvarenga et al., 2002; Sellner et al., 2010). Na forma isolada e monofásica da MTLE, um anticorpo da classe 1 das imunoglobulinas G humanas (IgG1) direcionado contra a aquaporina-4 (AQP4), chamado AQP4-IgG, altamente específico para a NMO, é descrito em 9% a 38% dos casos (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). A presença desse anticorpo, em pacientes com primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa (PEMTLE), implica 55% de recorrência no primeiro ano após o evento índice (Weinshenker et al., 2006). Assim, desde o advento do anticorpo, formas limitadas de NO recorrente e MTLE isolada ou recorrente, são denominadas espectros da neuromielite óptica (ENMO), e o conceito de NMO está em constante transformação (Weinshenker et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007; Matiello et al., 2008; Lana-Peixoto, Callegaro, 2012).

O ponto cardinal na evolução desse conceito ocorreu, em 2004, quando o grupo da Dra. Lennon reportou a presença do referido anticorpo IgG1, em 80% dos pacientes com NMO recorrente, e a ausência naqueles com outras doenças inflamatórias do SNC, denominando-o, então, de NMO-IgG (Lennon et al., 2004). No ano subsequente, a AQP4, uma proteína do

canal de água astrocitário, foi identificada como antígeno-alvo, e o termo AQP4-IgG tem sido empregado para descrever este anticorpo (Lennon et al., 2005; Paul et al., 2007; Pittock, 2008; Gonzalez et al., 2012; Papadopoulos, Verkman, 2012). Desde então, diversos métodos de detecção do anticorpo vêm sendo descritos e a sensibilidade varia entre 33% e 91%, enquanto a especificidade permanece alta, em torno de 85 e 100% (Gonzalez et al., 2012). Independente do método utilizado, pacientes positivos para uma das técnicas podem ser negativos para outras e vice-versa, de forma que não há superioridade estabelecida (Sellner et al., 2010; Gonzalez et al., 2012; Long et al., 2012). No Brasil, a imunofluorescência indireta (IFI) é a técnica disponível e validada para detecção do anticorpo direcionado contra aquaporina-4 (Dellavance et al., 2011). (figura1).

Figura 1 - Imagem de imunofluorescência indireta com substrato de tecido de cerebelo de rato: autoanticorpos detectados nos microvasos e na camada granular. (FOTC MC/V: Microvasos e capilares; CG: camada granular Aumento de 400x). Imagem gentilmente cedida por Alessandra Dellavance, Instituto Fleury)

O termo aquaporina, cuja descoberta resultou no prêmio Nobel de Química em 2003, remete a uma classe de proteínas integrais da membrana celular composta por tetrâmeros, que determinam oito hélices transmembranas e cinco alças externas de conexão, formando um poro estreito que permite a passagem de água. Até o momento existem 13 aquaporinas identificadas, entre as quais a AQP4 (Figura 2), o mais abundante canal de água do SNC, representa o de maior importância clínica (Gonzalez et al., 2012).

Figura 2 - Sequência da proteína AQP4 humano, demonstrando: as oito hélices transmembrana, seis longas e duas curtas, denominadas M1-M8; os sítios de início da translação que determinam as duas isoformas da proteína Met-1 e Met-23 (preto), o terminal N, sitio de interação intermolecular para produzir um arranjo de disposição da matriz ortogonal de partículas (rosa), resíduos de cisteína envolvidos na regulação da MOP (azul) e o domínio terminal C (vermelho)

(Adaptado com autorização de Papadopoulos, Verkman, 2012).

Com estrutura terciária similar a de outras aquaporinas, os tetrâmeros da AQP4 dispõem-se em duas isoformas M1-AQP4 e M23-AQP4, que se combinam em arranjos mistos na superfície da membrana celular, formando uma estrutura macromolecular, cuja disposição, conhecida com matriz ortogonal de partículas (MOP), é fundamental para a interação antígeno-anticorpo (Gonzalez et al., 2012; Papadopoulos, Verkman, 2012).

O anticorpo AQP4-IgG reconhece as duas isoformas, mas tem maior afinidade pela M23-AQP4 que forma os maiores agrupamentos de MOP. De importante para a NMO, o anticorpo da classe IgG1 liga-se preferencialmente à MOP, e essa ligação é capaz de desencadear a resposta imunológica mediada por complemento (Gonzalez et al., 2012; Papadopoulos, Verkman, 2012). A AQP4 é expressa nos pés dos astrócitos, em íntimo contato com os vasos sanguíneos (Figura 1), do cérebro, medula espinhal, nervo óptico, teto do IV ventrículo, tronco cerebral, particularmente na superfície pial e ependimária (Lennon et al., 2005).

A ligação AQP4-IgG / MOP da AQP4 pode desencadear ambas: a citotoxicidade mediada por complemento (CMC) e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), seguida de recrutamento de leucócitos, liberação de citocinas que levam à inflamação, edema, morte de astrócitos, seguida de dano axonal e desmielinização secundária (Lennon et al., 2005; Gonzalez et al., 2012; Papadopoulos, Verkman, 2012). As lesões da NMO mostram disposição vasculocêntrica e são associadas à perda de AQP4, da proteína ácida fibrilar glial (GFAP), com deposição de complemento perivascular e necrose secundária (Misu et al., 2007). Diante do exposto,

atualmente, a NMO é definida como a primeira canalopatia inflamatória, desmielinizante e necrosante do SNC, de natureza imunológica e autoimune, mediada sobretudo, mas não exclusivamente, por imunidade humoral (Papadopoulos, Verkman, 2012).

A história natural da NMO é marcada pela gravidade das recaídas em 80% dos casos, com evolução monofásica em 10% a 20% e relatos anedóticos de evolução progressiva (Wingerchuk et al., 1999; Kimbrough et al., 2012). Em 5 anos, a mortalidade chega a 30%, e cerca de 50% dos pacientes apresentam considerável incapacidade funcional, com restrição a cadeira de rodas e amaurose bilateral (Wingerchuk et al., 1999).

Todavia, a detecção do AQP4-IgG ampliou o conceito da doença e permitiu o diagnóstico e tratamento de formas limitadas da doença, tais como, a MTLE e a NO (Weinshenker et al., 2006; Matiello et al., 2008). Cerca de 80% das recaídas ocorrem nos primeiros 3 anos da doença, e o tratamento com imunossupressão agressiva mudou o curso natural da doença, evitando as recorrências e estabilizando a incapacidade funcional. (Wingerchuk et al., 2007; Kimbrough et al., 2012). Em cerca de 40% dos casos, o quadro inaugural da NMO é representado por MTLE monofásica, e a evolução para síndrome completa, usualmente, ocorre após um período médio 28 meses (Uzawa et al., 2012).

Dessa forma, a intrigante interface entre a MTLE e a NMO envolve uma lacuna entre consensos e controvérsias (Sellner et al., 2010; Kitley et al., 2012a). Há consenso de que a MTLE é uma característica da NMO e que, pacientes com PEMTLE, soropositivos para o anticorpo AQP4-IgG,

representam ENMO com 55% a 100% de recorrência no primeiro ano (Weinshenker et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007; Sepúlveda et al., 2012).

Contudo, é controverso se pacientes com MTLE, na ausência do AQP4-IgG, apresentam uma forma inaugural e soronegativa da NMO ou uma entidade isolada, monofásica e idiopática (Kitley et al., 2012a; Sepúlveda et al., 2012). No mais detalhado estudo de história natural realizado antes do advento do anticorpo AQP4-IgG, cerca de 80% dos pacientes com NMO apresentam recorrência nos primeiros 3 anos (Wingerchuk et al., 1999). Em uma recente coorte retrospectiva de pacientes com NMO seronegativos, que iniciaram a doença com episódio monofásico de MTLE, a recorrência ocorreu em um tempo médio de apenas 6 meses (Jarius et al., 2012). Por outro lado, em uma série prospectiva de pacientes com PEMTLE soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG, não há descrição de recorrência nos 2 primeiros anos de doença (Weinshenker et al., 2006). Em uma série prospectiva mais recente, 20% dos pacientes apresentaram recorrência medular exclusiva, no período médio de 7 meses (Sepúlveda et al., 2012). Por sua vez, 80% desses pacientes apresentam uma doença monofásica e isolada por um período médio de 30 meses, e uma etiologia idiopática é sugerida (Sepúlveda et al., 2012).

O conceito de etiologia idiopática é, por definição, uma incógnita. Não obstante, a definição da forma isolada e monofásica da MTLE (MTLEI) foge ao academicismo, e poderá trazer notáveis implicações na pesquisa básica e na prática clínica. Na pesquisa básica, a definição da MTLEI, distinta da NMO, instiga a pesquisa de novos marcadores e possíveis mediadores

patogênicos (Kitley et al., 2012c; Sepúlveda et al., 2012). Na prática clínica, acarreta significativa mudança de conduta ao limitar o uso de terapia imunossupressora prolongada com riscos potenciais em doentes com apresentação monofásica.

Pela gravidade do comprometimento clínico e extensão do processo inflamatório, a MTLEI representa um arquétipo no estudo das lesões medulares inflamatórias. Ainda que rara, a doença tem consequências catastróficas no nível pessoal e social (Kitley et al., 2012a). Do ponto de vista sócioeconômico, a MTLE determina elevados custos de saúde pública usualmente associados a lesões medulares e incapacita indivíduos em plena faixa etária produtiva (Priebe et al., 2007). No que tange ao aspecto individual, acarreta significativo risco de morte e transmite aos sobreviventes um expressivo comprometimento de qualidade de vida, tanto pela incapacidade funcional grave como pela incerteza da recorrência.

O tratamento a longo prazo de pacientes com MTLE é igualmente permeado por consensos e controvérsias. É consenso que o tratamento imunossupressor evita recorrência no contexto de NMO (Kimbrough et al., 2012). Baseado na experiência de especialistas, pacientes com MTLE soropositivos para o AQP4-IgG, portanto, portadores de ENMO, são estratificados para receber terapia imunossupressora de manutenção, desde a fase aguda da lesão medular por um período de 5 anos (Weinshenker et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007). Ainda assim, na ausência de estudos prospectivos, há controvérsia sobre a eficácia, a segurança e o tempo adequado do tratamento nesses pacientes (Kimbrough et al., 2012).

Por sua vez, ainda que a MTLE soronegativa para AQP4-IgG possa representar o evento índice de NMO soronegativa, o risco de recorrência e a necessidade do tratamento imunossupressor de manutenção são indefinidos nesse contexto (Sepúlveda et al., 2012). Considerando o potencial risco da terapia imunossupressora de manutenção utilizada para NMO, seu uso em pacientes que apresentem uma condição clínica com evolução monofásica é obviamente controverso e potencialmente nocivo.

Como nota, relatos anedóticos de recorrência ocorrendo anos a décadas após o episódio isolado de MTLE, sugerem que o risco de recorrência nunca possa ser afastado (Wingerchuk et al., 1999, in: Lana-Peixoto, Callegaro, 2012). A realização de estudos prospectivos por mais de uma década implica grande e dispendioso desafio na pesquisa clínica. Por sua vez, estudos retrospectivos em populações diferentes têm falhado ao tentar distinguir, por critérios clínicos e paraclínicos, a MTLE isolada daquela que representa ENMO (Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010; Kitley et al., 2012a; Chang et al., 2012).

A interpretação desses achados gera controvérsia inclusive sobre a existência da MTLE, como uma forma isolada e sítio restrita de doença inflamatória do SNC. Todavia, postulamos que a forma isolada da MTLE (MTLEI) represente uma entidade clínica inflamatória do SNC, com perfil clínico e paraclínico distintos daqueles do ENMO e evolução monofásica. Para confirmar esta hipótese, consideramos que o estudo de pacientes no PEMTLE, soronegativos para AQP4-IgG, com acompanhamento prospectivo

durante período maior que 3 anos possa contribuir para a distinção da MTLEI daquela que representa o ENMO.

Por fim, avaliamos que o estudo da entidade clínica conhecida como MTLE é justificado por suas implicações, na pesquisa básica e na prática médica, por suas perspectivas com efeitos pessoais e na sociedade. Consideramos que por meio de um desenho prospectivo, durante um seguimento maior que 3 anos, englobando o período de maior taxa de recorrência da doença, contemplando variáveis clínicas, laboratoriais, líquóricas e imagenológicas, este estudo possa contribuir para a melhor compreensão dessa entidade nosológica grave e imprevisível.

2 Objetivos

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

- 1- Avaliar no primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa soronegativa para o anticorpo AQP4-IgG, as características da forma isolada e monofásica, distinguindo-a do espectro da neuromielite óptica.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1- Determinar a prevalência da soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG em pacientes com episódio isolado de mielite transversa longitudinal extensa, e avaliar diferenças clínicas e evolutivas entre pacientes soropositivos e soronegativos.
- 2- Avaliar o impacto da terapêutica imunossupressora, isolada ou combinada, quanto à redução na incapacidade funcional na fase aguda, e quanto à redução na recorrência na fase crônica.

3 Revisão da literatura

Avanços contínuos nas técnicas de neuroimagem, nos mais refinados ensaios para detecção de autoanticorpos, corroborados pelo exponencial aumento de trabalhos colaborativos multicêntricos, permeiam a intrigante mudança conceitual ocorrida no conhecimento das mielopatias inflamatórias, e justificam a inclusão de um capítulo sobre a revisão da literatura nesta tese (Thagard, 1997; Scott et al., 2011). Na última década, a evolução no conceito da mielite transversa gerou a definição, mais restrita, da MTLE e sua curiosa interface com a NMO (TMWG, 2002; Weinshenker et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007; Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010; Scott et al., 2011; Lana-Peixoto, Callegaro, 2012).

Para melhor compreensão dessa interface, revisamos os seguintes aspectos: (1) história; (2) epidemiologia; (3) quadro clínico; (4) critérios diagnósticos; (5) exames complementares; (6) diagnóstico diferencial; (7) fisiopatologia; (8) tratamento e (9) prognóstico.

3.1 HISTÓRIA

A evolução histórica da MTLE remete ao estudo de pacientes com mielite transversa e neuromielite óptica.

3.1.1 Evolução histórica da mielite transversa aguda

A entidade conhecida como mielopatia aguda não compressiva é reconhecida, desde o século XIX, mas os relatos anátomopatológicos iniciais descreviam conjuntamente processo inflamatório e vascular (Altroch, 1963; Kurtzke, 1975). Em 1948, Dr. Suchett-Kaye, neurologista inglês, descreveu um caso clássico de paraparesia rapidamente progressiva, com nível sensitivo torácico, ocorrendo como uma complicação pós-infecciosa de uma pneumonia, utilizando pela primeira vez o termo “mielite transversa aguda” (MTA) (Suchett-Kaye, 1948).

Tipicamente, as lesões medulares na mielite inflamatória expandem-se em múltiplos segmentos vertebrais (SV), e o envolvimento transversal completo nem sempre é confirmado nos achados radiológicos ou patológicos (Scott, 2007). Ainda assim, pela importância do nível sensitivo rostral no diagnóstico sindrômico, o termo cunhado em 1948 é mantido e a entidade tem sido associada a envolvimento inflamatório e desmielinizante do SNC, bem como a doenças inflamatórias sistêmicas (de Seze et al., 2001a; de Seze et al., 2001b).

Na primeira tentativa de estabelecer critérios diagnósticos e avaliar o prognóstico, em 1978, Ropper e Poskanzer estudaram pacientes com mielite transversa. Empregando como critérios diagnósticos a presença de sintomas motores e sensitivos com nível rostral claramente definido com evolução em até 28 dias, e excluindo pacientes com doenças compressivas e doenças

sistêmicas, eles identificaram os seguintes fatores, como marcadores de pior prognóstico: dor radicular como sintoma inaugural e instalação rápida dos sintomas (Ropper, Poskanzer, 1978).

Em 1990, Christensen et al. estudaram uma série de pacientes com mielopatia transversa aguda, usando critérios diagnósticos mais restritivos que os de Ropper, a saber: presença de disfunção esfinteriana e um tempo de instalação dos sintomas em até 14 dias. Nessa casuística, foi identificado que um terço dos pacientes tinha um bom prognóstico, um terço melhora parcial e um terço evoluía sem melhora. O pior prognóstico foi associado ao início com dor e evolução rápida com choque medular (Christensen et al., 1990).

Em 1992, Ford et al. estudaram 15 pacientes com sintomas sensitivos assimétricos e déficit motor leve a moderado, definindo pela primeira vez o conceito de mielite transversa parcial, termo conhecido como MTA-P. Nesse estudo prospectivo, com média de acompanhamento de 38 meses e RM de encéfalo com alterações inespecíficas da substância branca, a MTA-P foi associada à EM em 80% dos casos (Ford et al., 1992). Por sua vez, em 1993, Morrissey et al. demonstraram que, em pacientes com RM de encéfalo normal, a conversão para EM ocorre entre 20% e 30% dos pacientes (Morrissey et al., 1993; Bashir, Whitaker, 2000; Scott et al., 2005).

Só em 2001, foi publicada a maior série de casos de mielopatia aguda, com o objetivo de identificar a etiologia inflamatória versus não inflamatória. Achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem definiram as seguintes causas de mielopatia inflamatória: infecção, desmielinização,

doenças inflamatórias sistêmicas e paraneoplásicas. Enquanto a mielopatia não inflamatória foi associada a doenças metabólicas, vasculares, neoplásicas e também paraneoplásicas (de Seze et al., 2001a). Pela primeira vez, a lesão medular longitudinalmente extensa (LMLE) foi associada à mielite inflamatória, a doenças sistêmicas e ao prognóstico pior (de Seze et al., 2001a). Desde então, a literatura médica têm usado de modo intercambiável os termos lesão medular extensa (LME) e lesão medular longitudinalmente extensa (Kitley et al., 2012a).

Em 2002, com o objetivo de definir critérios homogêneos e preditivos para o diagnóstico de processo inflamatório na medula espinhal de natureza idiopática, foi proposta a primeira classificação de pacientes com MTA (TMCWG, 2002). Em 2005, com objetivo de validar estes critérios e identificar fatores prognósticos, foram estudados 288 pacientes com mielite, 16,5% destes com etiologia inflamatória idiopática (TMCWG, 2002; de Seze et al., 2005). Essa série de pacientes com MTA idiopática demonstrava homogeneidade nos seguintes achados de neuroimagem: todos apresentavam RM do encéfalo normal, 95% deles, lesões medulares com extensão por três ou mais segmentos vertebrais e 40% captação de gadolínio. O prognóstico ruim, com incapacidade grave e restrição a cadeira de rodas, foi reportado em 40% dos pacientes, e um quarto deles apresentou recorrência em 3 anos (de Seze et al., 2005). Desde então, o envolvimento longitudinalmente extenso à RM delinea um subgrupo específico e mais grave de pacientes com mielite (Pawate, Sriram, 2009).

Finalmente, em 2006, Weinshenker cunha o termo mielite transversa longitudinal extensa e sugere ser esta uma forma limitada de NMO (Weinshenker et al., 2006). Doravante, a MTLE é entendida como espectro da NMO (ENMO) (Wingerchuk et al., 2007). Todavia, os achados que suportam esse conceito, tais como soroprevalência do anticorpo AQP4-IgG e recorrência, encontrados por Weinshenker, não foram reproduzidos em outros estudos retrospectivos e prospectivos de MTLE (Apóstolos-Pereira et al., 2008; Pawate, Sriram, 2009; Kim et al., 2010, Qiu et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012). Essas controvérsias, reforçam a importância de estudar a interface entre a MTLE e o ENMO.

No Brasil, a evolução histórica do conhecimento a respeito da MTA compreende uma curta lista de relatos e séries de casos, nos quais doenças sistêmicas, como lúpus eritematoso sistêmico (LES), e infecciosas, como a neuroesquistossomose são associadas à entidade clínica (Scaff et al., 1985; Brito, Nobrega, 2003; Carod et al., 2004). Recentemente, com o objetivo de estudar as características da MTA idiopática foi publicada a primeira série brasileira de pacientes com mielite (Alvarenga et al., 2010). Nesse estudo retrospectivo, MTA idiopática foi a etiologia de 58% dos casos de mielopatia aguda não compressiva, e cerca de 60% deles apresentavam LMLE (Alvarenga et al., 2010).

3.1.2 Evolução histórica da neuromielite óptica

A primeira descrição conhecida da associação entre o acometimento da medula espinhal e dos nervos ópticos, datada de 1844, é atribuída ao médico italiano Giovanni Battista Pescetto (1806-1884) (Jarius, Wildeman, 2012). Relatos paralelos da associação da mielite aguda e neurite óptica foram descritos na literatura médica proveniente da Itália, Inglaterra, Alemanha e França (Pescetto, 1844; Lockhart, 1965; Erb, 1880; Gault, 1894). Um aspecto interessante é que a associação entre mielite e neurite óptica foi descrita antes mesmo da primeira descrição isolada de mielite transversa aguda (Suchett-Kaye, 1948).

Por sua vez, a descrição mais conhecida e importante da associação entre mielite e neurite óptica foi feita pelo médico francês Eugène Devic, em 1894, durante o primeiro congresso de medicina interna de Lyon, França. A partir desse relato, foi cunhado o termo neuromielite óptica, justificando sua importância histórica e seu epônimo amplamente conhecido: doença de Devic. Na descrição original, Devic descreve uma paciente de 45 anos com antecedentes de cefaléia e depressão. Ela havia procurado o serviço médico por queixa de fraqueza generalizada cerca de 1 mês antes da instalação do quadro medular, caracterizado por retenção urinária seguida por fraqueza progressiva nos membros inferiores que culminou em paraplegia. Queixa de diminuição da acuidade visual surgiu 3 dias após a alteração vesical, associada a edema de papila bilateral. A paciente evoluiu com amaurose e paraplegia, falecendo cerca de 60 dias após o início das queixas clínicas. Do ponto de vista patológico, o envolvimento preferencial dos nervos ópticos e

da medula espinhal, acometendo a substância branca e cinzenta, foi descrito de forma seminal nesse relato (Devic, 1895; Gault, 1894).

No Brasil, a primeira publicação de NMO é datada de 1943. Trata-se do relato de duas mulheres originárias do Rio de Janeiro, com quadro simultâneo de perda visual bilateral total e paraplegia em vigência de caxumba, sem nenhuma recuperação durante nove meses de acompanhamento (Marques, 1943). Recentemente, vêm crescendo o número de publicações brasileiras sobre NMO e ENMO, embora séries prospectivas estejam faltando (Papaiz-Alvarenga et al., 2002; Bichuetti et al., 2008; Bichuetti et al., 2009; Adoni, 2010; Alvarenga et al., 2010).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

A incidência da mielite aguda foi estimada entre 1 a 8 casos por milhão de habitantes em estudos populacionais realizados na era pré exame de RM (Kurtze, 1975; Bermann et al., 1981). Mas, estimativas mais recentes avaliam 24,6 a 31 casos por milhão de habitantes, quando todas as etiologias de mielite são consideradas (MacDonald et al.; 2000; Debete et al., 2009; Klein et al., 2009; Bhat et al., 2010).

A MTA idiopática acomete indivíduos jovens, preferencialmente mulheres, com pico nas segundas e quarta décadas, sem predileção de raça ou distribuição geográfica (de Seze et al., 2001a; TMCWG, 2002; Alvarenga

et al., 2010). A respeito dos dados demográficos, idade e gênero podem ser úteis para diferenciar a etiologia da mielite. De fato, em pacientes com síndrome medular, a etiologia isquêmica é mais comumente vista em idosos, enquanto a etiologia inflamatória predomina em mulheres (Scott et al., 2011). Outros fatores demográficos como raça e distribuição geográfica não foram adequadamente avaliados em pacientes com MTA (Scott et al., 2011).

Ainda que a MTA apresente ampla distribuição geográfica, há diferença na percepção de mielite transversa ao redor do mundo. Na Europa e Estados Unidos da América (EUA), a principal causa de doença inflamatória do SNC é a esclerose múltipla e, um episódio de MTA, sobretudo no contexto de MTA-P, está associado à mesma. Entretanto, esse parece não ser o caso de países em desenvolvimento, onde a incidência de EM é relativamente menor, e a etiologia infecciosa parece ter maior relevância (Callegaro et al., 1992; Brito, da Nóbrega, 2003; Paiva et al., 2010). No Brasil, em cerca de 5% dos casos de MTA, foi identificada uma etiologia infecciosa, associada aos seguintes agentes: Herpes zoster, Citomegalovirus, *Schistosoma* (Alvarenga et al., 2010).

Considerando nossa população, no qual a esquistossomose é endêmica, a interação da mielite transversa merece uma breve análise (Brito, da Nóbrega, 2003). Esquistossomose é a infecção parasitária causada por helmintos do gênero *Schistosoma sp.* Aproximadamente, 200 milhões de pessoas são infectadas pelas diferentes espécies do parasita, 120 milhões apresentam sintomas e 20 milhões desenvolvem as formas mais graves da doença. Trata-se de uma doença altamente relacionada à

pobreza, e está presente em 74 países, em especial na África Subsaariana, Ásia e Brasil.

A neuroesquistossomose, definida como comprometimento do SNC pelo *Schistosoma sp*, uma condição importante e subdiagnosticada na nossa população, pode se apresentar como mielorradiculite ou mielite transversa (Ferrari, Moreira, 2011). A mielite transversa esquistossomótica acomete preferencialmente crianças e adultos jovens, com predomínio no gênero masculino, sendo responsável por 5% das admissões por mielite aguda em serviço terciário de reabilitação no Brasil (Carod Artal et al, 2004). Tipicamente, a mielite transversa esquistossomótica apresenta envolvimento longitudinal extenso à RM (Saleem et al., 2005). Em pacientes com MTLE associada à esquistossomose, não foi encontrada soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG (Apóstolos-Pereira et al., 2010).

A incidência de MTLE é desconhecida, mas esta entidade vem sendo cada vez mais discernida, e sua frequência entre pacientes com doenças inflamatórias desmielinizantes do SNC varia amplamente, entre 4% e 65%, de acordo com a população e o desenho do estudo (Kitley et al., 2012a). Na Austrália, em um banco de dados de doença desmielinizante do SNC, MTLE representa 4% dos casos (Qiu et al., 2010). Um estudo italiano retrospectivo demonstrou que 5% (2/48) dos pacientes com MTA idiopática, apresentaram MTLE monofásica (Gajofatto et al., 2010). Na população japonesa, MTLE foi encontrada em 30% dos pacientes com a forma clássica de EM (Matsuoka et al., 2007). Um pequeno estudo asiático de pacientes com MTA, não associada a EM ou à doença inflamatória sistêmica,

demonstrou MTLE em 65% dos pacientes (Choi et al., 1996). Em coortes retrospectivas de pacientes com MTA, o diagnóstico de MTLE representa 50% dos casos na Argentina e 61% no Brasil (Alvarenga et al., 2010; Chaves et al., 2012). Visto que estas séries não apresentam achados homogêneos, quanto a soropositividade para AQP4-IgG ou recorrência, persiste a dúvida sobre a prevalência de ENMO entre os pacientes com diagnóstico inicial de MTLE.

A carência de estudos epidemiológicos em pacientes com MTLE explica-se pela raridade e recente definição da entidade. O diagnóstico é baseado em critérios clínicos, radiológicos e pela ausência do anticorpo AQP4-IgG (Kitley et al., 2012a). Sendo assim, o estudo das variáveis epidemiológicas em pacientes com MTLE necessitaria idealmente de uma abordagem multicêntrica, prospectiva, com avaliação clínica, laboratorial e de neuroimagem. Na ausência de estudos ideais, os aspectos epidemiológicos de pacientes com MTLE são inferidos com base em informações obtidas daqueles com MTA e NMO em populações diversas.

A incidência de NMO tem sido estimada entre 0,5 a 4/milhão de paciente/ano e prevalência de 5 a 44 milhões de pessoas (Cabre et al., 2009; Cabrera-Gomez et al., 2009; Asgari et al., 2011; Mealy et al., 2012). No entanto, esse dados podem estar subvalorizados, visto que a NMO é uma doença rara e, possivelmente, ainda pouco diagnosticada. De fato, cerca de 30% a 40% dos pacientes com diagnóstico NMO, inicialmente, foram diagnosticados como EM (Cabre, 2011; Mealy et al., 2012; Jarius et al., 2012). Em um recente estudo germânico, o erro diagnóstico diminuiu de

52% para 12% com o uso do anticorpo AQP4-IgG (Jarius et al., 2012). Os testes necessários para o diagnóstico adequado de NMO, especificamente, a RM de neuro-eixo e testes sorológicos para detecção do anticorpo AQP4-IgG são caros e não se encontram disponíveis em todas as regiões geográficas (Chaurasia et al., 2006; Jacob et al., 2007).

Por sua vez, a NMO tende a ser mais encontrada em populações com maior miscigenação, bem como em certas regiões da Ásia, África e América (Modi et al., 2001; Papais-Alvarenga et al., 2002; Adoni et al., 2008; Nakashima et al., 2010). A carência de recursos de saúde justamente nas populações onde a NMO é mais frequente, os custos envolvidos nos exames complementares necessários para o diagnóstico, associados à necessidade de medidas terapêuticas, reforçam a importância de estudar achados clínicos e critérios diagnósticos mais acessíveis para nortear o atendimento inicial desses pacientes (Lana-Peixoto, Callegaro, 2012).

3.3 QUADRO CLÍNICO

A síndrome medular (SM) associada às mielopatias inflamatórias apresenta, conforme a extensão do envolvimento da medula espinhal, dois padrões de apresentação clínica, a saber: síndrome medular completa (SMC) e síndrome medular parcial (SMP). A SMP caracteriza-se por déficit motor leve a moderado, sintomas sensitivos assimétricos ou dissociados e

disfunção esfincteriana ocasional (Ford et al., 1992). Pacientes com SMC desenvolvem déficit motor moderado a grave, causando perda sensitiva simétrica abaixo do nível da lesão (Scott, 2007).

A apresentação clínica da mielite transversa é usualmente caracterizada por uma SMC, de instalação em horas a semanas, caracterizada por dor radicular, déficit motor, alteração esfincteriana e de sensibilidade com nível rostral claramente definido (Ropper, Poskanzer, 1978). Quando o nível máximo de déficit é alcançado, cerca de 50% dos pacientes encontram-se paraplégicos, 80%-94% dos pacientes apresentam alteração de sensibilidade, descritas como hipoestesia, parestesias ou disestesias em faixa com nível rostral claramente definido e, virtualmente, todos os pacientes desenvolveram algum grau de disfunção vesical (Lipton, Teasdall, 1973).

Pacientes com déficit motor leve a moderado, envolvimento assimétrico, nível sensitivo dissociado e sintoma esfincteriano ocasional evoluindo em horas a dias recebem o diagnóstico de MTA-P (Ford et al., 1992). Perda proprioceptiva isolada e assimétrica nos membros superiores e sinal de Lhermitte são achados frequentes nesses pacientes (Jacob, Wrinshenker, 2008). A MTA-P, embora preferencialmente associada à EM, pode ocorrer em pacientes com NMO ou MTA isolada (Wingerchuk et al., 1999; Alvarenga et al., 2010; Mealy et al., 2012). Ademais, pacientes com MTA-P apresentam maior risco de evoluírem com mielite recorrente, quando comparados com pacientes com MTA-C (Alvarenga et al., 2010). Nesse

contexto, a maior gravidade da disfunção motora e autonômica foi associada à evolução monofásica em pacientes com MTA-C.

Por sua vez, o quadro clínico da MTLE é relativamente homogêneo, com grave comprometimento motor, autonômico e sensitivo (Scott et al., 2012). Os pacientes com MTLE apresentam, por definição, SMC mas a simetria do envolvimento sensitivo e motor é variável, sendo reportada entre 27 e 75% (de Seze, 2001a). Em pacientes MTLE decorrente de NMO, a SMC também é a apresentação usual, com distúrbio esfinteriano, autonômico e simetria dos sintomas sensitivos e motores (Wingerchuk et al., 1999).

Tanto na MTLEI como em pacientes com ENMO, o déficit motor é usualmente grave e determina para ou tetraparesia ou para/tetraplegia (Sellner, 2011). Para a classificação da gravidade do déficit motor, o primeiro e mais utilizado método é a escala proposta pelo British Medical Research Council, conhecida como MRC (Medical Research Council, 1976). Inicialmente, a escala MRC foi idealizada para avaliar pacientes com doenças do sistema nervoso periférico e tornou-se referência mundial, pela facilidade da aplicação e reprodutibilidade (Medical Research Council, 1976). A força muscular (FM) é graduada de zero a 5, no qual zero corresponde à ausência de contração, 1- esboço de contração muscular, 2- movimentos ativos, sem ação da gravidade, 3- movimentos ativos contra ação da gravidade, 4- vence a gravidade, mas, não a resistência do examinador e 5- FM normal.

Inicialmente, antes do advento do anticorpo AQP4-IgG, em pacientes com NMO, a presença de plegia ou intenso comprometimento da FM, foi associada à forma monofásica (Wingerchuk et al., 1999). De fato, déficit motor grave foi encontrado em apenas um terço dos pacientes com NMO recorrente (Wingerchuk et al., 1999). Recentemente, no entanto, os achados de choque medular ou FM menor que 2, na escala MRC, foram associados à soropositividade para AQP4-IgG em pacientes com MTLE decorrente de NMO (Jarius et al., 2012). Em estudo de pacientes com primeiro episódio de MTLE, a gravidade do déficit motor não têm sido descritas como preditor de curso clínico ou diagnóstico etiológico.

Figura 3 - Representação esquemática dos dermatomos com sua respectiva área de inervação

(Reproduzido com autorização de: Santos, M, Apóstolos-Pereira SL, Rabelo GD, Callegaro D, Marchiori PE Síndromes medulares. In: Saraiva HM, Awaka S. Pronto-Socorro Hospital das Clínicas – FMUSP. São Paulo: Manole; 2008. p.1733-45.).

A síndrome sensitiva em pacientes com MTLE apresenta, por definição, nível rostral que segue a distribuição dos dermatômos (Figura 2). Sintomas específicos como distúrbio sensitivo em faixa, dor neuropática, sinal de Lhermitte e espasmos tônicos paroxísticos são descritos tanto em pacientes com MTLEI como naqueles com NMO. Particularmente, dor radicular, sinal de Lhermitte e espasmos tônicos paroxísticos são descritos em um terço dos pacientes com NMO recorrente, e considerados mais frequentes nessa forma da doença, quando comparada à monofásica (Wingerchuk et al., 1999).

O sinal de Lhermitte é descrito como a sensação de choque que percorre o dorso ou os braços, desencadeado pela flexão cervical. Sua fisiopatologia está relacionada à hipersensibilidade de mecanorreceptores na coluna cervical, com a flexão cervical desencadeando atividade espontânea de unidades sensitivas previamente silentes. Este sintoma foi inicialmente associada à EM, mas pode ser encontrado em qualquer forma de mielopatia que afete a porção posterior da coluna cervical (Smith, McDonald, 1980).

Os espasmos tônicos paroxísticos e dolorosos caracterizam-se por uma postura distônica, de início súbito e curta duração, uni ou bilateral, que podem ser precedidos por uma aura sensitiva, usualmente dolorosa ipsi ou contralateral ao membro afetado, e podem ocorrer espontaneamente ou desencadeados por movimentos voluntários, estímulos sensitivos ou hiperventilação. No início, foram descritos como a forma de movimento involuntário mais comum em pacientes com EM, mas também são

encontrados em casos de MTA, MTLE e NMO, nos quais têm sido reportados com frequência (Matthews, 1958). Embora a presença do sinal de Lhermitte e espasmos tônicos paroxísticos sejam comuns em pacientes com MTLE associada à NMO, a comparação da frequência desses sinais entre pacientes com MTLEI e NMO não é descrita (Osterman, Westerberg, 1975; Wingerchuk et al., 1999; Usmani et al., 2012).

As disfunções autonômicas encontradas em pacientes com MTLEI e NMO não diferem daquelas observadas em outras formas de mielite inflamatória, e incluem: alterações pressóricas, anidrose, vasodilatação e aumento da temperatura da pele, com posterior vasoconstrição e diminuição da temperatura, sudorese e piloereção. As alterações esfinterianas e sexuais são muito comuns, cursando com atonia e distensão vesical e, após a fase de choque medular, com espasticidade e diminuição volumétrica. Urgência miccional, incontinência vesical e anal, priapismo, sensação de evacuação incompleta e constipação são queixas frequentes. Distúrbios esfinterianos são descritos em 20% e 70% dos pacientes com MTLE, mas não foram associados à soropositividade para AQP4-IgG ou recorrência. Recentemente, um estudo brasileiro demonstrou que alterações esfinterianas são descritas em 61% (oito de 13) pacientes com NMO e foram associadas ao maior tempo de doença (Carvalho et al., 2011). Estudos comparando alterações autonômicas em pacientes com MTLEI e NMO estão faltando.

A extensão rostral da lesão medular em direção à junção cervicobulbar, pode comprometer o centro respiratório no bulbo, a área

postrema, o núcleo do trato solitário, o teto do quarto ventrículo e a transição ponto-mesencefálica, desencadeando uma plethora de sintomas de tronco, tais como: insuficiência respiratória, disfagia, disartria, ataxia, vertigem, paralisia facial periférica, dor ou disestesia facial, zumbido, hipoacusia, náuseas, vômitos e/ou soluços incoercíveis, bem como alterações da motricidade ocular. A presença de sinais de tronco é tipicamente atribuída à NMO, porém não identificamos estudo comparando a frequência desses achados em pacientes com MTLEI (Popescu et al., 2011).

A presença de sintomas de distúrbios do sono, anorexia, hiperfagia, emagrecimento ou obesidade, distúrbio da sudorese, temperatura corporal, hipotensão, bradicardia, sudorese excessiva, pré-síncope e perda da consciência, denotando disfunção hipotalâmica foram recentemente associados à NMO, e não são descritos em pacientes com MTLE monofásica (Kanbayashi et al., 2009).

A presença de sintomas encefálicos, em pacientes com SMC, sugere um quadro clínico-radiológico grave, de evolução tipicamente monofásica, conhecido como Encefalomielite disseminada aguda (EMDA). Por sua vez, alterações como afasia, confusão, déficit cognitivo e psiquiátrico, denotando envolvimento cortico-subcortical por edema vasogênico, decorrente da quebra da BHE, reveladas à RM, como leucoencefalopatia posterior reversível, são descritas no contexto de NMO, e não são descritas na MTLEI (Magaña et al., 2009).

O tempo de instalação dos sintomas, em pacientes com MTA idiopática, usualmente compreende o período de 2 a 4 semanas (Ropper,

Poskanzer, 1978; TMCWG, 2002). Em diversas séries prospectivas e retrospectivas de pacientes com NMO, o tempo de instalação da síndrome medular não é citado (Wingerchuk et al., 1999; Jarius et al., 2012). Relatos anedóticos com tempo de instalação variável, desde episódios ictais com evolução aguda em horas ou protraída em semanas são descritos como apresentação atípica de NMO. No entanto, o tempo de instalação “típico” dos episódios de recaídas de NMO não tem sido previamente reportado. Uma revisão sistemática recente sugere que o tempo de instalação dos sintomas, de forma aguda ou subaguda, não está associado à etiologia da mielite (Scott et al., 2011).

Em pacientes com MTLE, três estudos em populações diferentes falharam ao tentar distinguir a apresentação clínica daquela que representa o evento inicial da NMO, da forma isolada e, possivelmente, idiopática, (Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010; Kitley et al., 2012a; Sepúlveda et al., 2012).

3.4 CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico de mielite transversa aguda (MTA) é baseado na presença de síndrome medular completa, lesão intrínseca da medula espinhal à RM, e confirmação de processo inflamatório (TMCWG, 2002). A inflamação pode ser evidenciada por melhor da captação de contraste paramagnético à RM, ou ainda, pela presença de pleocitose ou aumento da

síntese intratecal de imunoglobulina (índice de IgG) no líquido cefalorraquidiano (LCR) (TMCWG, 2002; Roman 2003).

O diagnóstico de NMO, baseado nos critérios idealizados por Wingerchuk em 1999 e modificados em 2006 (Wingerchuk et al., 2006), requer a presença dos dois critérios absolutos e dois, dentre os três considerados como suportivos (Wingerchuk et al., 2006). Os critérios absolutos são: NO e MTA com qualquer intervalo de tempo entre ambas. Os critérios de suporte são: i- RM demonstrando lesão da medula espinhal extensa por três ou mais SV contíguos; ii- RM de encéfalo que não preencha critérios de EM no início da doença; iii- positividade para o anticorpo AQP4-IgG (Wingerchuk et al., 2006).

Com o objetivo de ampliar o diagnóstico de formas inaugurais de NMO, o conceito de espectro da NMO (ENMO), sugerido em 2007, engloba a presença de soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG, associada a uma das seguintes condições: i - MTLE idiopática recorrente ou monofásica; ii - NO recorrente ou simultânea; iii - Forma óptico-espinhal da EM; iv - NO ou MTLE associada à doença autoimune sistêmica, v - NO ou MTLE associada a lesões cerebrais típicas de NMO (Wingerchuk et al., 2007). Ao contrário dos critérios de NMO, publicados em 2006, o conceito de ENMO não teve critérios validados séries prospectivas ou retrospectivas.

O aumento significativo do número de relatos de casos de manifestações atípicas de NMO, caracterizadas pela presença de sintomas de tronco, hipotalâmicos ou cerebrais, associados à presença do anticorpo AQP4-IgG, levou à necessidade de expansão do conceito de ENMO

recentemente denominado espectro expandido da NMO (EENMO) (Lana-Peixoto, Callegaro, 2012). Esse critério compreende a presença de ambos: pelo menos uma de cinco síndromes clínicas, associadas a um de dois achados de exames complementares. As síndromes clínicas compreendem: i- NO bialteral, monofásica, recorrente ou simultânea, ii - MTLE, iii - sintomas de tronco recorrentes, iv - sintomas hipotalâmicos recorrentes, v - sintomas cerebrais recorrentes. Os exames complementares compreendem: sorologia positiva para o AQP4-IgG e RM de encéfalo com lesões típicas de NMO. Embora represente um critério simples e prático que amplia as possibilidades diagnósticas de pacientes com suspeita de NMO, esse critério, recentemente publicado, ainda não foi validado em séries prospectivas.

Por fim, não existem critérios diagnósticos para identificar a forma isolada da MTLE (Sepúlveda et al., 2012). Afastados diagnósticos de outras entidades que justifiquem o quadro medular, pacientes com MTLE isolada e soronegativa são categorizados, de forma aleatória, como ENMO ou idiopática (Wingerchuk et al., 2007; Kitley et al., 2012a). Destarte, considerando estudos prévios de MTLE e a necessidade de exclusão de doença sistêmica, infecciosa ou paraneoplásica, delineamos o seguinte algoritmo diagnóstico para pacientes com MTLEI: 1- presença de mielopatia inflamatória, de acordo com o TMWG, 2- instalação aguda a subaguda, 3 - RM com LME por mais de 3 SV, 4 - RM do encéfalo não sugestiva de NMO ou EM, 4- soronegatividade para anticorpo AQP4-IgG, e 5- exclusão de outros diagnósticos. Esse algoritmo está exposto na Figura 1 (Anexo A).

3.5 EXAMES COMPLEMENTARES

A realização de exames complementares é de importância ímpar em pacientes com MTA, MTLE e NMO, com o objetivo de: excluir outros diagnósticos e prever a recorrência. Nesse sentido, serão revisados aqui o papel da pesquisa de autoanticorpos, do estudo do LCR e da RM cerebral e medular.

3.5.1 Pesquisa de autoanticorpos

A presença de autoanticorpos é a marca registrada das doenças imunológicas, nas quais a imunidade humoral tem um papel significativo como é o caso da NMO e do LES. Alguns autoanticorpos são específicos para certas doenças, tais como o anti-DNA nativo e LES ou o AQP4-IgG e a NMO (Lennon et al., 2004; Dellavance et al., 2005). Outros estão associados a um grupo de doenças, como é o caso do Anti-U1-URNP, presente na esclerose sistêmica, na doença mista do tecido conjuntivo (DMTC) e no LES.

Na associação entre autoanticorpos e doenças imunológicas, um paradigma afirma que, quando um anticorpo é descrito originalmente em

associação com uma doença específica, ele pode ter algum papel na etiopatogenia da doença ou ser apenas um biomarcador. Após a descrição seminal, estudos mais abrangentes em populações diferentes devem ser repetidos com os objetivos de validar ou refutar o achado inicial (Dellavance et al., 2011). Marcadores sorológicos de autoimunidade, na ausência de sinais clínicos específicos, podem representar apenas o reflexo de um processo inflamatório sistêmico de natureza imunomediada (Tan, 1997).

Anticorpos direcionados contra antígenos nucleares

Anticorpos direcionados contra antígenos nucleares (ANA) são descritos em casos de MTA, MTLE e NMO, mas sua relevância é discutível (De Seze et al., 2001; TMCWG, 2002; Pittock, 2008; Sepulveda et al., 2012). Os ANA não têm papel patogênico definido nas mielopatias inflamatórias, e sua presença é, atualmente, interpretada como evidência de autoimunidade sistêmica (Wingerchuk, Weinshenker, 2012). O fator anti-nucleo (FAN) foi recentemente associado à MTLE em uma série prospectiva, porém sem correlação com recorrência ou gravidade (Sepulveda et al., 2012)

Em pacientes com MTA, a presença do anticorpo direcionado contra o complexo polipeptídeo do RNA de 60 e 52 quilodaltons (KD), conhecido como antígeno Ro ou anti-SSA, foi associado à recorrência da mielite em um estudo retrospectivo, no qual não há descrição de quantos desses pacientes apresentavam MTLE (Scott et al., 2011). Por sua vez, em um estudo prospectivo de pacientes com MTLE, a presença de anticorpos nucleares,

especificamente, anti-SSA/Ro, foi associada à recorrência. Nesse estudo, todavia, a presença do anti-SSA/Ro foi associada à soropositividade para AQP4-IgG, que foi ainda mais sensível para prever recorrência (Weinshenker et al., 2006). Desta forma, a relação entre Anti-SSA/Ro e MTLE precisa ser melhor estudada. Obviamente, a presença do anticorpo específico de uma doença, tais como: Anti-SSA/Ro e Síndrome de Sjogren (SS), na ausência de sintomas clínicos típicos da mesma, não implica seu diagnóstico (Pittock, 2008; Wingerchuk; Weinshenker, 2012).

Anticorpo direcionado contra a aquaporina-4

Em 2004, utilizando técnica de imunofluorescência indireta (IFI) em cortes seriados de cerebelo de rato, o grupo da Clínica Mayo reportou a presença de uma imunoglobulina da classe G, denominada NMO-IgG, no soro de 80% de pacientes com NMO e ausência em pacientes com EM. (Lennon et al., 2004). Em menos de 1 ano, o mesmo grupo definiu o antígeno-alvo desse anticorpo: uma proteína da BHE presente nos pés dos astrocitos, chamada aquaporina-4. Anticorpos direcionados contra AQP4, da classe IgG1, são chamados atualmente de AQP4-IgG, e sua patogenicidade tem sido confirmada em diversos estudos (Gonzalez et al., 2012; Papodopoulus, Verkman, 2012). Em qualificados laboratórios ao redor do mundo, diversas técnicas vêm sendo descritas para identificar o anticorpo, desde métodos simples como a imunofluorescência indireta (IFI), radioimunoprecipitação (RIPA), ensaio imunoenzimático (ELISA) ou de sofisticadas técnicas baseadas em cultura de células transfectadas

(Takahashi et al., 2006; Sellner et al., 2010, Gonzalez et al., 2012). Regra geral, não há superioridade estabelecida, a sensibilidade varia em torno de 65% e 80% e a especificidade em torno de 80% a 100% para pacientes com NMO. Embora seja raramente encontrado em pacientes com MTA-P, o AQP4-IgG é, frequentemente, verificado em pacientes com MTLE (Scott et al., 2006). De fato, nesse grupo, sua presença foi associada à recorrência clínica em duas séries prospectivas na população caucasóide americana e espanhola (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012).

No Brasil, onde dispomos apenas da técnica de IFI (Figura 4) para estudo do anticorpo antiaquaporina-4, a soropositividade para o mesmo foi encontrada em 23% e 59% dos pacientes com MTLE (Apóstolos-Pereira et al., 2008; Adoni et al., 2010; Dellavance et al., 2011). Não há descrição sobre uso de imunossupressores e tempo entre sintomas medulares à época da coleta nessas casuísticas retrospectivas (Alvarenga et al., 2010). Na avaliação de pacientes com NMO, a prevalência do NMO-IgG alcançou 65% em uma coorte retrospectiva brasileira e o uso de imunossupressores não influenciou a soropositividade (Adoni, 2010). Até a publicação desta tese, não haviam estudos sobre o papel do AQP4-IgG em pacientes brasileiros com MTLE.

Figura 4 - Exemplo de Imunofluorescência indireta: Auto-anticorpos contra aquaporina 4. - cortes de cerebelo de rata. Aumento de 400X – FITC. MC/V – microvasos e capilares; CG – camada granular.

(Imagem gentilmente cedida por Alessandra Dellavance, Instituto Fleury)

3.5.2 Líquido cefalorraquidiano

Em pacientes com MTA a pleocitose, sobretudo quando maior que dez células por milímetro cúbico (cels/mm^3) está associada à etiologia inflamatória (de Seze et al., 2001a). Especificamente, pleocitose maior que 30 cels/mm^3 , descrita em 35% dos casos de mielite, sugere outra etiologia que não EM (de Seze et al., 2001a). Usualmente, a detecção de BOC ocorre

em 85 e 90% dos pacientes com MTA que evoluem para EM, e 20 e 30% daqueles que evoluem para EMDA, NMO ou vasculite relacionada à doença sistêmica e raramente associado à MTA infecciosa ou para-infecciosa. Em pacientes com MTA, a presença de BOC e pleocitose indicam processo inflamatório subjacente, sendo o primeiro achado associado à EM e o último à NMO (Scott et al., 2011)

Em pacientes com MTLE, estudos que avaliem o perfil líquido são escassos (Sellner et al., 2010; Scott et al., 2011). As características do LCR não são descritas na série prospectiva americana de pacientes com MTLE (Weinshenker et al., 2006). Por outro lado, a presença de pleocitose foi associada à forma recorrente de MTLE em um estudo coreano retrospectivo, e em uma recente série prospectiva espanhola (Kim et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012).

Em pacientes com NMO, 14% a 74% apresentam pleocitose, com mediana de 18 cels/mm³ e faixa de variação de 6 - 1.000 (Sellner et al., 2010; Jarius et al., 2012). O perfil citológico usualmente demonstra predomínio de linfócitos e monócitos, mas eosinófilos e neutrófilos podem predominar. A pleocitose é associada com a atividade da doença, refletindo quebra da BHE, e a presença de mais que 50 cels/mm³ é descrita em até 35% dos pacientes com NMO (Sellner et al., 2010). A presença ou ausência de pleocitose e a mediana da contagem de cels/mm³ não diferem entre pacientes soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG (Jarius et al., 2012). Hiperproteinorraquia é descrita em 46% e 75% dos pacientes, contudo a síntese intratecal de IgG é usualmente transitória e restrita à fase

aguda. BOC são detectadas de forma transitória em até 36% dos casos (Jarius et al., 2012).

O anticorpo AQP4-IgG foi descrita no LCR de pacientes com NMO com sorologia negativa para o referido autoanticorpo. Desde então, a pesquisa do anticorpo AQP4-IgG no LCR como critério diagnóstico foi postulado (Bennet et al., 2009; Klawiter et al., 2009). Recentemente, contudo, observou-se que a positividade no LCR se correlaciona com a soropositividade, e não há consenso sobre o papel da pesquisa de AQP4-IgG no LCR (Sellner et al., 2010; Mckeon et al., 2011). Neurofilamentos de cadeia pesada e proteína ácida fibrilar glial (GFAP) são liberados no LCR como resultado de injúria e estão aumentados em pacientes com NMO quando comparados àqueles com EM (Misu et al., 2009). Porém, o papel desses imunomarcadores no LCR ainda está restrito à pesquisa clínico-laboratorial.

3.5.3 Ressonância magnética

3.5.3.1 Neuroimagem nas lesões medulares

A extensão do processo inflamatório, no eixo longitudinal, distingue a MTLE do envolvimento curto e parcial da medula espinhal, conhecido como MTA-P. Enquanto a primeira, associada ao AQP4-IgG entre 9% a 40% dos casos, é frequentemente atribuída ao ENMO, a segunda é raramente associada ao anticorpo e representa o evento inicial de EM em, pelo menos,

10% dos casos (Scott et al., 2006; Weinshenker et al., 2006; Scott et al., 2011; Sepúlveda et al., 2012). Não obstante, ainda que a MTLE seja característica da NMO, “mielite transversa curta” pode ser encontrada em até 20% dos casos (Mealy et al., 2012).

A mediana da extensão da lesão medular é descrita como 5 SV em pacientes com MTLE monofásica soronegativos para AQP4-IgG, enquanto alcança 8 SV em pacientes com MTLE soropositivos (Weinshenker et al., 2006). Um recente estudo prospectivo de MTLE, com 30 meses de tempo médio de seguimento, não encontrou associação entre a extensão da lesão medular e a forma recorrente de MTLE, embora um discreto aumento de risco seja sugerido na análise multivariada (Sepúlveda et al., 2012). Com dados conflitantes, a extensão da lesão medular como preditor de recorrência precisa ser melhor estudada.

3.5.3.2 Neuroimagem do encéfalo

Por definição, a RM do encéfalo é normal em pacientes com mielite, que preenchem critérios para MTA idiopática (de Seze et al., 2001; Gajofatto et al., 2010; Alvarenga et al., 2010; Chaves et al., 2012). Por sua vez, anormalidades inespecíficas à RM encefálica, que não preenchem critérios para EM, foram descritas recentemente em 25% dos pacientes com MTLE isolada e monofásica soronegativa para AQP4-IgG (Sepúlveda et al., 2012).

A RM encefálica em pacientes com NMO demonstra alteração de sinal na substância branca de natureza inespecífica e assintomática em 60%

e 89% dos pacientes com NMO e em 30% dos pacientes com ENMO (Pittock et al., 2006; Kim et al., 2010; Bichuetti et al., 2010; Chan et al., 2011; Mealy et al., 2012). Em um recente estudo retrospectivo norte-americano, cerca de 30% dos pacientes foram erroneamente diagnosticados como EM na avaliação inicial (Mealy et al., 2012). A interpretação desses achados inespecíficos à RM encefálica, como evidência de EM, foi associada ao erro diagnóstico (Mealy et al., 2012). Diferenciar pacientes com EM daqueles com NMO é de importância crítica, visto que o tratamento com imunomodulador indicado para a primeira, pode piorar a evolução da segunda (Kimbrough et al., 2012). Adicionalmente, o papel dessas alterações encefálicas inespecíficas, como marcador prognóstico de recorrência em pacientes com MTLE, é desconhecido.

3.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A etiologia da MTA engloba um grupo heterogêneo de doenças inflamatórias e desmielinizantes do SNC, doenças inflamatórias sistêmicas, doenças infecciosas ou parainfecciosas e paraneoplásicas (Pandit et al., 2009; Frohman, Wingerchuk, 2010; Zettl et al., 2012). Doenças não inflamatórias podem mimetizar a mielite transversa aguda (de Seze et al., 2001b). Entre as doenças não inflamatórias, destacam-se as metabólicas, vasculares e tumorais.

As doenças inflamatórias desmielinizantes do SNC associadas com MTA compreendem a EM, a NMO e a EMDA (Weinshenker et al., 2006; Scott, 2007; Wingerchuk et al., 2007). Essa última usualmente apresenta evolução monofásica, e as duas primeiras são tipicamente recorrentes (Menge et al., 2005). A NMO pode ocorrer no contexto de doença autoimune órgão específica, tais como LES, SS, doença celíaca ou *Miastenia Gravis* (MG) (De Seze et al., 2001b; Leite et al., 2012; Gonzalez et al., 2012).

As doenças inflamatórias sistêmicas que frequentemente são associadas à MTA incluem: LES, síndrome de anticorpo antifosfolípideo (SAAF), DMTC, SS, Doença de Behcet (DB) e sarcoidose (Alexander et al., 1981; Barile, Lavalley, 1992; Mok, Lau, 1995; Mok et al., 1998; Mok et al., 1999; Kovacs et al., 2000; de Seze et al., 2001a; De Seze et al., 2001b; Chen et al., 2004; Dolhun, Sriram, 2009; Fukae et al., 2010). Essa associação advém de relatos e séries de casos e uma relação causal, entre doença reumatológica e MTA, não está claramente estabelecida (Gordon, Isenberg, 1990; Espinosa et al., 2010). Ainda assim, um maior risco de recorrência tem sido descrito nesses pacientes.

A MTA pode ser a manifestação de uma doença parainfecciosa em 30% dos casos, com evolução tipicamente monofásica (Seet et al., 2006). Enfermidades virais, bacterianas e parasitárias podem se apresentar como MTA. O tratamento etiológico é fundamental para determinar a melhora funcional e a recorrência raramente ocorre nesse cenário (Paiva et al., 2010).

A SM aguda em pacientes com doenças neoplásicas já conhecidas, rapidamente suscita a etiologia compressiva decorrente de metástase. Afastado esse diagnóstico por meio da RM, a hipótese de MTA paraneoplásicas é aventada e o prognóstico depende da neoplasia de base. Em pacientes sem neoplasia conhecida, envolvimento medular pode ser a primeira manifestação de uma síndrome paraneoplásicas e esse diagnóstico, ainda que raro não deve ser relegado ao esquecimento (Keegan et al., 2008).

Por fim, em 15% e 36% dos casos, a MTA é definida como idiopática (de Seze et al., 2001; TMCWG, 2002; Harzeim et al., 2004; de Seze et al., 2005).

3.7 FISIOPATOLOGIA

O estudo da patogênese da MTA reflete a natureza heterogênea dessa entidade nosológica. A causa específica de MTA idiopática é desconhecida, mas uma etiologia inflamatória imunomediada é postulada com base nos raros casos de autópsia, na pleocitose linfocítica vista no LCR, na extrapolação de estudos de imagem e na associação com síndrome parainfecciosa e outras doenças imunológicas (Kerr, Ayetey, 2002). Não há estudos anátomopatológicos específicos de pacientes com a MTLE isolada, e sua patogênese é ainda mais escassamente compreendida. Estudos

fisiopatológicos são baseados em relatos de casos de MTLE associada a infecções, doença sistêmica, NMO e a EM (Luchinetti et al., 2000).

Na MTLE associada a LES, por exemplo, mecanismos fisiopatológicos aventados envolvem ambas trombose e vasculite. A hipótese de trombose arterial está sobretudo associada à presença de anticorpos anti-fosfolípídeos (aPL) em pacientes com LES (Seet et al., 2006). Postula-se que a interação direta de aPL com fosfolípídios da medula espinhal justifique o envolvimento contínuo da lesão medular em pacientes com SAAF e LES (Seet et al., 2006, Birnbaum et al., 2009).

Por sua vez, os achados patológicos na lesão medular decorrentes de NMO demonstram áreas de necrose, cavitação, perda axonal e de mielina, aumento dos vasos perilesionais com espessamento de suas paredes e hialinização (Misu et al., 2007). Na fase aguda, as lesões apresentavam infiltração de macrófagos, linfócitos B e T, além de presença importante de imunoglobulinas, sobretudo IgM e de complemento em um padrão característico em roseta (Misu et al., 2007). Tal disposição vasculocêntrica de imunoglobulina e componentes do complemento ativados suportam o papel da imunidade humoral direcionada contra um antígeno perivascular.

Evidências diretas que o AQP4-IgG é patogênico, são demonstradas na Figura 5 (Papadopoulos; Verkmann, 2012). Por fim, estudos da injeção intracerebral do anticorpo associado à extrato de complemento humano, reproduz as características histológicas das lesões da NMO, a saber: depósito de complemento ativado na região perivascular, perda da AQP4 e GFAP na lesão, infiltrado inflamatório de células e perda de mielina (Misu et

al., 2007). A perda da GFAP, um marcador de astrócitos, em lesões com extensa redução de AQP4, sugere que a morte astrocitária é precedida pela destruição da AQP4. Áreas de perda de AQP4 e GFAP, associadas a preservação da mielina mostram, por sua vez, que a morte astrocitária precede a desmielinização.

Figura 5 - Formação das lesões na neuromielite óptica: A) SNC normal com AQP4-IgG circulante no soro. (B) No início da formação da lesão, AQP4-IgG liga-se aos processos podócitos dos astrócitos, ativa complemento e desencadeia deposição de complexo de ataque à membrana; (C) As citocinas (por exemplo, a interleucina 17, interleucina 8 e fator estimulante de colônias de granulócitos) recrutam neutrófilos e eosinófilos nos espaços perivasculares; a degranulação de neutrófilos leva a morte de astrócitos. Perda de astrócitos leva à morte de oligodendrócitos, que causa a degeneração axonal (D), e morte neuronal (E). Macrófagos infiltrantes (e possivelmente micróglia) fagocitam debris de células e mielina. (F) lesões maduras são caracterizadas por necrose tissular completa e infiltração disseminada por macrófagos; astrócitos reativos marcados como AQP4-positivos são confinados em torno da lesão.

(Adaptado com autorização de Papadopoulos, Verkman, 2012).

3.8 TRATAMENTO

Com base na experiência clínica, o uso de corticosteroides é recomendado na fase aguda de pacientes com MTA, MTLE e recorrência da NMO (Scott et al., 2011; Kimbrough et al., 2012). Não há estudos específicos em pacientes com MTLE.

Apesar da disseminação do uso de corticosteroides para o tratamento de pacientes com MTA, seu benefício foi questionado por dois autores independentes (Kalita, Misra, 2001; Bruna et al., 2006). Em um estudo retrospectivo, com 67% dos pacientes tratados, nenhum benefício foi estabelecido por um deles (Bruna et al., 2006). No entanto, os autores não especificam dose ou tempo entre início do sintoma e tratamento (Bruna et al., 2006).

Na ausência de estudos bem controlados e baseados em uma vasta experiência clínica histórica, o uso de corticosteroides persiste, como primeira linha de tratamento para pacientes com apresentação aguda de doenças desmielinizantes do SNC, tais como MTA, MTLE e NMO. O uso de plasmaférese em casos refratários a corticosteróides acarreta resultados favoráveis em pacientes com doenças desmielinizantes do SNC (Weinshenker et al., 1999; Keegan et al., 2005). Dentre estas, a melhor resposta foi observada, quando há uma imunopatogênese humoral subjacente, como ocorre na NMO (Keegan et al., 2005). Estudo específico em pacientes com MTA ou MTLE não foram encontrados. Na falha de

corticosteroides e/ou plasmaférese, um estudo de pacientes com MTA idiopática demonstrou melhora significativa de pacientes escalonados para receber ciclofosfamida (Greenberg et al., 2007). Por sua vez, em pacientes com NMO, uma avaliação retrospectiva de sete pacientes com NMO falhou em demonstrar benefício (Bichuetti et al., 2012). Regra geral, a melhor estratégia terapêutica na fase aguda de pacientes com MTLE persiste indefinida.

3.9 PROGNÓSTICO

O prognóstico da MTLE está associado à gravidade do quadro inicial, à etiologia e à frequência de recorrência dos eventos. Estudos comparando o prognóstico de pacientes com MTLE isolada com o de pacientes com NMO e ENMO são escassos (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Cerca de 90% dos pacientes deambulavam sem apoio, após um período de 2 anos, em uma recente série prospectiva de pacientes com MTLE isolada (Sepúlveda et al., 2012). Por sua vez, cerca de 50% dos pacientes com NMO são incapazes de deambular sem auxílio ou apresentam perda visual total em, pelo menos, um dos olhos após 5 anos do início da doença (Wingerchuk et al., 1999). Esses achados sugerem que a evolução clínica de pacientes com MTLEI é divergente daquela apresentada por pacientes com NMO.

A mortalidade, em pacientes com NMO, foi reportada como 30%-50% em séries antigas, uma das quais, brasileira (Wingerchuk et al., 1999; Papaiz-Alvarenga et al., 2002). Em séries mais recentes, ambas brasileiras, a taxa de mortalidade foi menor que 9% e 14% (Bichuetti et al., 2009; Adoni, 2010). Não existem estudos sobre mortalidade em pacientes com MTLEI ou, comparação dessa entidade, com MTLE associada ao ENMO.

3.9.1 Prognóstico funcional

Em pacientes com MTA, os preditores de pior incapacidade funcional historicamente conhecidos são dor lombar, choque medular e curto tempo de instalação dos sintomas (Ropper, Poskanzer, 1978).

Em pacientes com MTLE, o único preditor de pior recuperação funcional foi a maior pontuação na escala de incapacidade funcional na fase aguda (Sepúlveda et al., 2012). Esta ferramenta de avaliação, amplamente difundida, é conhecida como escala expandida de incapacidade funcional (EDSS), apresenta 20 níveis de pontuação, distribuídos de zero a dez, onde dez significa óbito pela doença desmielinizante. A pontuação é baseada na avaliação clínica dos seguintes sistemas funcionais neurológicos: visual, cerebral, tronco cerebral, cerebelar, piramidal, sensitivo, autonômico e outros sinais ou sintomas (Kurtze, 1983; Gaspari et al., 2002) (ANEXO C).

3.9.2 Recorrência

Os preditores de evolução recorrente variam, conforme a etiologia do processo inflamatório e as características das lesões à RM (Scott, 2007; Matsuoka et al., 2007). Em pacientes com MTA, o início do quadro como MTA-P confere ao paciente um risco maior de recorrência, quando comparado com pacientes com MTA-C. Especificamente, pacientes com MTA-P e ressonância do encéfalo anormal apresentam 80% de chance de conversão para EM. Pacientes com MTA-P e ressonância do encéfalo normal apresentam em 5 anos uma taxa de 10% de conversão para EM, e pacientes com MTA-C apresentam risco de 0% e 2%.

O estudo da MTLE, como entidade clínica isolada da MTA e da NMO, foi realizado pela primeira vez por Weinshenker, em 2006, com o objetivo de avaliar o risco de recorrência em pacientes com episódio único de MTLE soropositivos para NMO-IgG. Desde então, em pacientes com MTLE, a presença do AQP4-IgG é considerada preditor de recorrência, e a soropositividade define pacientes como portadores do ENMO (Weinshenker et al., 2006; Sellner et al., 2010). Nessa casuística de pacientes com MTLE, aspectos clínicos e de neuroimagem não foram preditores de recorrência e a evolução de pacientes soronegativos tem sido pouco estudada (Weinshenker et al., 2006).

Observa-se que a apresentação clínica inicial da MTLE é menos estudada, quando comparada com a da NO, por exemplo. De fato, um

recente trabalho comparativo demonstra que a gravidade da apresentação da NO é associada ao diagnóstico final de NMO em detrimento de EM (Fernandes et al., 2012). Contudo a NO isolada, ainda que grave, não tem sido considerada ENMO embora a MTLE isolada e soronegativa para AQP4-IgG frequentemente recebe esse rótulo (Wingerchuk et al., 2007). Entendemos que a MTLE é uma doença grave e esse fenótipo de apresentação é típico da NMO mas a apresentação clínica da síndrome medular em pacientes com MTLE é escassamente estudada (Sato, Fujihara, 2011).

De maneira análoga ao conceito de gravidade como marcador de NMO em pacientes com primeiro episódio de NO, hipotetizamos que o quadro clínico de pacientes com MTLE em sua forma isolada seja diferente daqueles com MTLE decorrente de ENMO. Adicionalmente, a utilização exclusiva de sorologia para o AQP4-IgG, como divisor de água entre ambos os diagnósticos, revela limitações importantes. Ademais, é sabido que as diversas técnicas de detecção do AQP4-IgG oferecem uma sensibilidade de 40% e 60% e seus níveis podem flutuar durante a doença.

Destarte, o conceito de que pacientes com primeiro episódio de MTLE (PEMTLE) “devem” representar a forma recorrente e soronegativa de NMO, favorece a hipótese de que “todo” paciente com MTLE representa uma forma inaugural de NMO e, portanto, espectro dessa doença (Wingerchuk et al., 2007). Por outro lado, em pacientes com MTLE soronegativos para NMO-IgG a ausência de recorrência em um seguimento prospectivo médio

de 2 anos, favorece a hipótese de existirem duas entidades diferentes apresentando-se com um fenótipo clínico similar (Weinshenker et al., 2006).

Na literatura, aspectos referentes ao quadro clínico, LCR e RM não foram adequadamente estudados para prever prognóstico em pacientes com MTLE (Kitley et al., 2012a). O entendimento de diferenças clínicas, laboratoriais e de neuroimagem entre essas duas entidades, MTLE isolada e ENMO, pode nos ajudar a melhor compreensão de ambas (Kitley et al., 2012a).

4 Casuística e Métodos

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da instituição (Anexo D). O estudo seguiu os princípios da declaração de Helsinki.

Os pacientes ou seus responsáveis legais no caso de pacientes menores de idade (ou sem condições neurológicas de compreender os termos do estudo) assentiram em participar, mediante a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo E).

4.1 POPULAÇÃO E CASUÍSTICA

Cento e oitenta e dois pacientes consecutivos não selecionados admitidos no período entre janeiro de 2005 e dezembro de 2011 na divisão de clínica neurológica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com diagnóstico de síndrome medular e RM evidenciando lesão medular longitudinalmente extensa. Os pacientes foram avaliados na enfermaria de neurologia clínica e no ambulatório de doenças desmielinizantes e inflamatórias da divisão de clínica neurológica.

A abordagem diagnóstica dos pacientes avaliados seguiu o algoritmo expresso no Anexo A. O diagnóstico diferencial dos pacientes excluídos foi demonstrado no Anexo F. Os critérios de inclusão e exclusão, a composição da casuística e o desenho do estudo, são expostos a seguir.

4.1.1 Critérios de Inclusão

- Episódio único de síndrome medular caracterizada por :
 - Disfunção motora, sensitiva e autonômica decorrente de lesão medular, com sinais e sintomas bilaterais e nível rostral claramente definido.
- Tempo de instalação entre o início dos sintomas até o zênite da síndrome medular, incluindo um período de 120 dias.
 - A evolução foi definida como aguda, quando o tempo de instalação ocorreu em menos de 21 dias, e subaguda quando ocorreu em mais que 21 e menos que 120 dias
- Evidência de mielite transversa inflamatória idiopática, de acordo com os critérios do Grupo de Trabalho em Mielite Transversa (TMCWG, 2002) com processo inflamatório no SNC demonstrado por:
 - Pleocitose, definida por contagem de células por milímetro cúbico (cels/mm^3) > 5 , e/ou, aumento no índice de IgG, definido como $> 0,7$, no estudo do LCR;e/ou,
 - Realce pós-contraste (gadolínio) à RM,
- Extensão da lesão medular por três ou mais segmentos vertebrais caracterizada por hipersinal na imagem ponderada em T2 à RM da coluna,

- RM do encéfalo normal ou demonstrando lesões da substância branca inespecíficas e não sugestivas de EM, EMDA e NMO.

4.1.2 Critérios de Exclusão

Os pacientes que apresentassem quaisquer um dos critérios abaixo foram excluídos (Tabela 1):

- História, exame clínico ou complementar sugestivos das seguintes entidades nosológicas: mielopatia traumática, compressiva, vascular, actínica, neoplásica ou paraneoplásica, metabólica, infecciosa, associada à doença sistêmica e/ou desmielinizante do SNC;
- Diagnóstico prévio de NMO, de acordo com os critérios de Wingerchuk, 2006 (Wingerchuk et al., 2006);
- Diagnóstico prévio de EM, conforme critérios de McDonald 2010 (Polman et al., 2011);
- Diagnóstico prévio de doença sistêmica associada à MT, tais como LES, SS, DMTC, DB ou sarcoidose;
- Manifestações prévias ou atuais sorológicas ou clínicas de infecções por espiroquetas; micoplasma; vírus da imunodeficiência humana (HIV); vírus linfotrófico T humano tipo I ou II (HTLV I-II); vírus da família herpes, tais como (herpes simples vírus tipo 1, herpes simples vírus tipo 2, vírus da herpes zoster (HZV), Epstein Barr Vírus (EBV), Citomegalovírus (CMV),

herpes vírus humano tipo 6 (HSV), enterovírus; vírus da hepatite C ou B; e/ou infecções parasitárias, tais como equistossomose e cisticercose;

- RM do encéfalo com alterações sugestivas de EM, EMDA ou NMO; e
- Não anuência em participar do estudo.

4.1.3 Composição e caracterização da casuística

Quarenta e três pacientes preencheram os critérios de inclusão acima, sendo excluídos dois que não consentiram em participar dos estudos por motivos de migração para outras regiões do país.

A amostra foi composta de 41 pacientes, 27 (65,9%) do gênero feminino e 33 (80%) de origem afro-brasileira (pardos ou negros). A média de idade de início da doença foi 39,5, com desvio padrão (DP) de $\pm 15,5$ e faixa de variação de 11 a 70 anos) (Anexo E).

4.1.4 Desenho do estudo

Este é um estudo prospectivo e observacional de uma coorte transversal de 41 pacientes admitidos sequencialmente com PEMTLE, submetidos à avaliação clínica, paraclínica, e acompanhamento longitudinal. A resposta à terapêutica imunossupressora foi descrita.

Ao final do seguimento, os pacientes foram classificados em dois grupos, a saber: espectro da neuromielite óptica (ENMO) ou mielite transversa longitudinalmente extensa isolada (MTLEI). O desenho do estudo está descrito na Figura 6.

Legendas:*AQP4-IgG: anticorpo da classe G das imunoglobulinas direcionado contra aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta; EM: Esclerose múltipla, ENMO: Espectro da neuromielite óptica; MTLE: Mielite transversa longitudinalmente extensa, MTLEI: MTLE isolada; MTLER: MTLE recorrente; NMO: Neuromielite óptica, PEMTLE: primeiro episódio de MTLE.

Figura 6 - Desenho do estudo: Elegibilidade e seguimento dos pacientes com primeiro episódio de mielite transversa longitudinalmente extensa

O diagnóstico de ENMO foi definido nas seguintes condições: 1- PEMENTLE e sorologia positiva para AQP4-IgG; 2- MTLE recorrente independente da sorologia para AQP4-IgG; 3- Recorrência com sinais e sintomas de envolvimento de tronco cerebral ou encéfalica, associada à RM não sugestiva de EM, independente da sorologia para AQP4-IgG; 4- neuromielite óptica definida de acordo com os critérios de Wingerchuk de 2006 (Wingerchuk et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007; Sellner et al., 2010).

Pacientes com PEMENTLE, sorologia negativa para AQP4-IgG e que não apresentaram recorrência durante o acompanhamento foram rotulados como MTLEI (Figura 6 – Desenho do estudo).

4.2 AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

A coleta de dados da avaliação inicial dos pacientes incluiu:

- Dados demográficos: gênero, idade no início da doença e etnia declarada pelo paciente;
- Dados clínicos no primeiro episódio de mielite: história de infecção ou vacinação no período de, até 3 meses antes do início dos sintomas, sintomas e sinais sistêmicos,
- Caracterização da síndrome neurológica, por meio do exame neurológico completo, com ênfase na descrição dos seguintes aspectos:
 - sintoma inicial;

-
- síndrome medular motora, com:
 - avaliação das alterações ou ausência da marcha, e
 - caracterização do déficit motor de 0 a 5, conforme a escala MRC, Anexo C (Medical Research Council, 1976) ,
 - síndrome sensitiva com descrição de sinal de Lhermitte e espasmos tônicos paroxísticos;
 - síndrome autonômica com descrição de alterações esfinterianas;
 - presença de choque medular; e
 - presença de sintomas e sinais de comprometimento do tronco encefálico, tais como: insuficiência respiratória, disartria, disfagia, paresia facial, diplopia ou alterações da motricidade ocular, e finalmente, náuseas com ou sem vômitos ou soluços incoercíveis;
 - Avaliação da incapacidade funcional, mediante escala de incapacidade funcional de Kurtzke, denominada EDSS (Expanded Disability Status scale), Anexo C. (Kurtzke, 1983);
 - Tempo de instalação entre o primeiro sintoma até o déficit neurológico máximo, com estratificação dos pacientes, de acordo com a evolução em: aguda (menos de 21 dias) e subaguda (mais de 21 dias) (Scott et al., 2011);
 - Presença de doenças associadas: imunológicas e endocrinológicas; e
 - História familiar de doenças imunomediadas.

4.3 AVALIAÇÃO PARACLÍNICA

4.3.1 Avaliação Laboratorial

A avaliação laboratorial, realizada em todos os pacientes, incluiu:

- 1 - Hemograma completo;
- 2 - Bioquímica;
- 3 - Velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa;
- 4 - Coagulograma;
- 5 - Dosagem de vitamina B12 e ácido fólico;
- 6 - Dosagem de Hormônio TSH e T4 livre;
- 7 - Dosagem da concentração do complemento total e suas frações 3 e 4 (C3 e C4);
- 8 - Eletroforese de proteínas séricas;
- 9 - Testes sorológicos para:
 - a. Sífilis (VDRL e FTA-Abs),
 - b. HIV (ELISA),
 - c. HTLV-I-II (imunofluorescência indireta),
 - d. Vírus da família herpes (CMV, HSV e HZV),
 - e. Vírus da hepatite C e B;

10 - Pesquisa de autoanticorpos:

a. Anticorpos antinucleares

- i. FAN;
- ii. Anti-SS-A/RO;
- iii. Anti-SS-B/La;
- iv. Anti-DNA-nativo de dupla hélice;
- v. Anti-SCL-70;
- vi. Anti-U1-RNP;

b. Fator reumatóide (FR),

c. ANCA,

d. Anticardiolipina das classes G e M das imunoglobulinas (ACL-IgG e ACL-IgM),

e. Anticoagulante lúpico;

f. Anticorpos tireoidianos

- i. TRAB

- ii. Anti-TPO

- iii. Antitireoglobulina

4.3.2 Sorologia AQP4-IgG

Pesquisa do anticorpo da classe das imunoglobulinas G (AQP4-IgG) direcionado contra a aquaporina-4 foi realizado pelo método de imunofluorescência indireta (IFI), com substrato de cerebelo e mesencéfalo de rato no Instituto Fleury de pesquisa com avaliador cego para quadro clínico e de imagem. Detalhes da metodologia do ensaio, sensibilidade e especificidade para a neuromielite óptica em nossa população estão publicados (Adoni, 2010; Dellavance et al., 2011).

Ao final do seguimento, foram comparados, os dois grupos de pacientes, positivos e negativos para o AQP4-IgG, em relação aos seguintes aspectos:

- 1 - Tempo entre o evento clínico e a coleta da amostra sorológica;
- 2 - Uso de medicação imunossupressores a época da coleta da amostra;
- 3 - Características demográficas;
- 4 - Características clínicas do PEMTLE;
- 5 - Associação com outros autoanticorpos;
- 6 - Características do LCE, a saber: pleocitose, proteína, índice de IgG e BOC;
- 7 - Características da lesão medular vista na RM;
- 8 - Recorrência, sitio de recorrência e média da razão de recorrência anualizada (RRA);

- 9 - Evolução para NMO conforme critérios de Wingerchuk (Wingerchuk et al., 2006), e
- 10- Incapacidade funcional avaliada pelo EDSS na fase aguda e no último seguimento (Kurtzke,1983).

4.3.3 Líquido cefalorraquidiano (LCR)

O estudo do LCR incluiu:

- 1 - Contagem global de células/mm³
- 2 - Perfil citológico global e diferencial
- 3 - Perfil bioquímico
- 4 - Eletroforese de proteínas em gel de agarose
- 5 - Imunologia para sífilis, CMV, HSV, HZV, HTLV-I-II, cisticercose e esquistossomose.
- 6 - Índice de IgG

O índice de IgG, foi calculado pela razão entre a gamaglobulina do LCR dividida pela gamalgobulina do soro, dividida pela razão entre a albumina do LCR e a albumina do soro. Um valor maior que 0,7 foi considerado evidência de síntese intratecal de gamaglobulina.

- 7 - Pesquisa de bandas oligoclonais (BOC) foi realizada pelo método de isoeletrofocalização.

4.3.4 Ressonância Magnética

A RM do neuroeixo (encéfalo, medula cervical, torácica e lombar) foi realizada em até 30 dias da admissão na instituição. Os exames foram realizados em aparelho de 1,5 Tesla, do Instituto de Radiologia da FMUSP. As sequências de RM seguiram o seguinte protocolo: imagens axiais e sagitais ponderadas em T2, FLAIR e T1 com e sem administração de gadolínio. Os exames foram avaliados por radiologista do Instituto de Radiologia, de acordo com a rotina do Departamento de Neurologia Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, cego para o resultado da sorologia para o AQP4-IgG.

A extensão da lesão medular longitudinal (ELML) foi definida, conforme o número de SV acometidos. A topografia longitudinal foi classificada entre uma das categorias a seguir: 1- cervical, 2- cervicotorácica, 3- torácica, 4- tóracolumbar, 5- lombar ou 6- toda a medula espinhal. A presença ou não de lesão no bulbo foi avaliada separadamente. No plano axial, a distribuição da lesão foi nomeada como holomedular, centromedular, ambos, ou periférico.

A RM do Encéfalo, realizada no início do seguimento, foi avaliada quanto a presença ou ausência de sinais inespecíficos de alteração na substância branca cerebral.

4.4 TERAPÊUTICA

Todos os pacientes foram submetidos à imunossupressão não específica, de forma isolada ou combinada (Mandler et al., 1988; Watanabe et al., 2007). Na falta de evidência estabelecida para tratamento de pacientes com MTLE, a seguinte abordagem terapêutica foi proposta (Kimbrough et al., 2012):

Na fase aguda, a imunossupressão isolada, incluiu a administração de metilprednisolona (MP), na dose de 1 grama/dia por 5 dias. A imunossupressão combinada, utilizada em pacientes sem resposta à terapia inicial, abarcou a associação de plasmaférese, imunoglobulina humana endovenosa (2g/Kg divididos em 5 dias) ou ciclofosfamida endovenosa (800 mg/m², até a dose máxima de 1 grama, dose única). A comparação entre o EDSS inicial, em 6 meses e 1 ano, foi utilizada para avaliar a resposta clínica à terapêutica instituída na fase aguda.

Após o evento ictal, pacientes gravemente afetados (EDSS > 6,0), e sem complicações infecciosas, foram submetidos à imunossupressão de indução. Essa abordagem foi pautada na administração de pulsoterapia endovenosa com MP (1 grama/dia/mês) associada à ciclofosfamida (800 mg/m²/dia/mês - até a dose máxima de 1 grama) por 6 meses consecutivos. A resposta clínica à imunossupressão de indução foi avaliada por meio da comparação entre as seguintes variáveis: 1- EDSS na fase aguda, em 6 meses e em 1 ano; 2- Recorrência precoce dentro do primeiro ano.

Na fase crônica da doença, a imunossupressão de manutenção consistiu no uso de baixas doses de prednisona (<20mg/dia) e azatioprina (1 a 3 mg/Kg/dia), abordagem denominada imunossupressão combinada. O uso de uma das duas medicações foi chamada imunossupressão isolada (Mandler et al., 1988; Watanabe et al., 2007).

A imunossupressão de manutenção foi utilizada em todos os pacientes classificados como ENMO (Wingerchuk, Weinshenker, 2008). No grupo de pacientes com MTLE monofásica e sorologia negativa para AQP4-IgG, a imunossupressão de manutenção foi decidida de forma individualizada. A resposta à abordagem terapêutica na fase crônica, foi avaliada pela comparação entre: 1 - EDSS na fase aguda e ao final do seguimento; 2- Recorrência, e média da RRA. Foi avaliado se o tratamento de manutenção ou a ausência dele evitou a recorrência em pacientes com PENTLE e AQP4-IgG negativa.

4.5 ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO

No acompanhamento prospectivo, foram avaliados os seguintes aspectos: recorrência, incapacidade funcional e óbito.

A recorrência foi definida clinicamente pelo desenvolvimento de um novo sintoma ou sinal neurológico ou pela piora de um déficit antigo, após a estabilização do quadro por um período mínimo de 30 dias. A recorrência medular foi definida pela presença de novos sintomas ou piora dos sintomas

prévios, confirmada por alterações no exame neurológico, após estabilização do quadro inicial pelo mesmo período supracitado. A recorrência no nervo óptico foi definida pela ocorrência em qualquer momento do quadro clínico de neurite óptica, baseado na história aguda de perda visual progressiva preferencialmente associada com dor à movimentação ocular, com documentação de diminuição da acuidade visual, déficit pupilar aferente relativo e fundo de olho compatível. A recorrência decorrente de envolvimento do tronco cerebral foi definida pela presença de qualquer um dos sintomas seguintes: insuficiência respiratória neurogênica, disfagia, disartria, ataxia, vertigem, paralisia facial periférica, dor ou disestesia facial, zumbido, hipoacusia, diplopia, alteração da motricidade ocular, náuseas, vômitos ou soluços incoercíveis. A recorrência decorrente de envolvimento encefálico foi analisada, de acordo com os sintomas apresentados e exame de imagem, confirmando doença desmielinizante.

Os seguintes dados referentes à recorrência foram analisados: tempo para a primeira recorrência, tipo de recorrência (mielite transversa, neurite óptica, tronco cerebral ou encefálico), taxa de recorrência anual, número de recorrências ao final do seguimento e preditores de recorrência.

A incapacidade funcional foi avaliada pela escala de EDSS na fase aguda, no 6º mês, no 1º ano e, anualmente, até a última visita. A pontuação máxima na escala de EDSS refere-se a óbito pela doença. (Kurtze, 1983). A incapacidade funcional em pacientes AQP4-IgG positivos e negativos foi comparada.

Ao final do seguimento, foram definidos dois grupos de diagnóstico: ENMO e MTLEI conforme o desenho do estudo (Figura 4). Por fim, o diagnóstico ao final do seguimento e os preditores de evolução para ENMO foram estudados.

4.6 ESTATÍSTICA

As características demográficas, achados clínicos, laboratoriais e de neuroimagem estão apresentadas por meio de ferramentas descritivas. As variáveis categóricas estão apresentadas como proporção. Variáveis quantitativas contínuas foram expressas como média e desvio-padrão da média. Variáveis quantitativas discretas e variáveis qualitativas ordinais foram, por sua vez, apresentadas pela mediana e faixa de variação.

Os pacientes foram comparados quanto ao status sorológico para AQP4-IgG, e quanto ao diagnóstico ao final do seguimento (ENMO e MTLEI). A análise comparativa das variáveis clínicas, laboratoriais e de neuroimagem entre os grupos definidos foi realizada por meio dos testes: exato de Fisher, t de student, razão de probabilidades, U-Mann-Whitney e Wilcoxon, conforme apropriado.

Para avaliar quais as variáveis que mais influenciaram a evolução com recorrência, foi feita uma análise multivariada, usando o modelo de regressão logística, com inclusão das variáveis independentes que tiveram

valor de $p < 0,10$ na análise bivariada. Recorrência foi a variável dependente.

A sobrevida livre de recorrência foi avaliada, de acordo com as seguintes características clínicas: presença do AQP4-IgG, pleocitose no LCR e extensão da lesão medular. As estimativas do tempo médio livre de recorrências foram avaliadas com uso da função Kaplan-Meier. O teste de log-rank foi usado para a comparação estatística entre as curvas. Os resultados foram expressos em razão de chances com intervalo de confiança de 95%.

Para a comparação do EDSS na fase aguda, conforme momento e tipo de imunossupressão, e para a comparação do EDSS na fase crônica, de acordo com o tratamento e anos de acompanhamento, foram realizadas equações de estimação generalizadas com distribuição marginal normal e função de ligação identidade, supondo matriz de correlações autoregressivas de ordem 1 entre os momentos ou anos de acompanhamento (McCullag, Nelder, 1999), seguidas das comparações múltiplas de Bonferroni (Neter et al., 1996) entre os momentos ou anos de acompanhamento.

A análise multivariada por meio da função discriminante canônica foi utilizada, para avaliar em pacientes com sorologia negativa para AQP4-IgG, padrão de comportamento diferenciado entre os dois grupos monofásicos e recorrentes. Posteriormente, o mesmo método foi aplicado para distinguir entre os dois grupos de pacientes com MTLEI e ENMO, a apresentação do

primeiro episódio de MTLE (Scott et al., 2011). Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

Os dados foram armazenados em formato eletrônico SPSS for windows versão 17.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois) e a confidencialidade dos mesmos foi mantida durante todo o projeto.

5 Resultados

Do total de quarenta e um pacientes, vinte e dois (53,7%) permaneceram com a forma de mielite transversa longitudinal extensa isolada durante o período de seguimento médio de 3,7 anos.

Dezenove (46,3%) pacientes foram designados como espectro da neuromielite óptica (ENMO), por apresentarem, no mínimo, um dos seguintes critérios: sorologia positiva para AQP4-IgG em 11 (26,8%) e/ou recorrência em 12 (29,3%). O tempo de seguimento não diferiu entre os grupos de pacientes com MTLEI e ENMO ($p=0,3$) (Tabela 1).

Tabela 1 – Diagnóstico dos pacientes com primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa ao final do seguimento

Diagnóstico	Inicial	Final		Valor de P
	PEMTLE	MTLEI	ENMO	
N, %	41, 100%	22, 53,7%	19, 46,3%	
Tempo de seguimento (anos)*	3,7; 3,3 ($\pm 2,2$ DP)	3,3; 3,1 ($\pm 1,8$ DP)	4,2; 4,4 ($\pm 2,7$ DP)	0,3**

Legendas: PEMTLE: primeiro episódio de mielite transversa longitudinalmente extensa; MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica.* Expresso em média, mediana, desvio-padrão da média. **Teste de U-Mann-Whitney.

A comparação entre as características clínicas e paraclínicas do total de 41 pacientes são demonstradas, de acordo com os grupos definidos: pelo AQP4-IgG em positivos ($n=11$) e negativos ($n=30$), e pelo diagnóstico ao final do seguimento em MTLEI ($n=22$) e ENMO ($n=19$). Os dados que alcançaram significância estatística estão realçados em negrito.

5.1 DADOS CLÍNICOS NO PRIMEIRO EPISÓDIO DE MTLE

5.1.1 Dados Demográficos

Não houve diferença entre os grupos, no que tange aos aspectos demográficos. Nesta amostra de pacientes com MTLEI e ENMO, as ancestralidades oriental ou indígena não foram encontradas.

Tabela 2 – Caracterização das variáveis demográficas dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre positivos e negativos para o anticorpo aquaporina-4-IgG

Dados demográficos	TOTAL (n = 41)		AQP4-IgG				P
			Negativo (n = 30)		Positivo (n = 11)		
Origem afro-brasileira (n, %)	33	80,5	22	73,3	11	100	0,08 *
Idade de início (média, ±DP)	39,5	15,5	37,5	±14,1	44,9	±18	0,18 **
Gênero Feminino (n,%)	27	65,9	17	56,7%	10	90,9%	0,06 *

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. Origem afrodescendente: pardos e negros. *Teste exato de Fisher, ** Teste t de student.

Tabela 3 – Caracterização das variáveis demográficas dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Dados demográficos	TOTAL (n = 41)		Diagnóstico final				P
			MTLEI (n = 22)		ENMO (n = 19)		
Origem afro-brasileira (n, %)	33	80,5	16	72,7	17	89,5	0,25*
Idade de início (media, ±DP)	39,5	15,5	35,8	14,1	43,7	16,4	0,10**
Gênero Feminino (n,%)	27	65,9	14	63,6	13	68,4	1,00*

Legendas: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite óptica. Origem afrodescendente: pardos e negros *Teste exato de Fisher, **Teste t de student.

5.1.2 Antecedentes pessoais

História de infecção e imunização precedendo a instalação do quadro medular ocorreu, respectivamente, em sete (17,1%) e dois (4,9%) dos 41 pacientes. Dezesete pacientes (41,5%) relataram transtorno de estresse adaptativo, relacionado aos seguintes acontecimentos biográficos críticos: perda de ente querido, conflito marital e conflito no trabalho.

Tabela 4 - Caracterização dos eventos prévios à instalação do quadro medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Eventos Prévios	TOTAL (n = 41)		AQP4-IgG				P*
			Negativo (n = 30)		Positivo (n =11)		
Infecção prévia (n, %)	7	17	5	16,7	2	18,2	1,00
Imunização (n, %)	2	4,9	2	6,7	0	0	0,50
Transtorno de estresse adaptativo (n, %)	17	41,5	11	36,7	6	54,5	0,48

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. *Teste exato de Fisher.

Tabela 5 - Caracterização dos eventos prévios à instalação do quadro medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Eventos Prévios	TOTAL (n= 41)		Diagnóstico final				P*
			MTLEI (n = 22)		ENMO (n = 19)		
Infecção prévia (n, %)	7	17	5	22,7	2	10,5	0,41
Imunização (n, %)	2	4,9	2	9,1	0	0	0,50
Transtorno de estresse adaptativo (n, %)	17	41,5	9	52,9	8	47,1	1,0

Legendas: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica. *Teste exato de Fisher.

5.1.3 Características clínicas do primeiro episódio de síndrome medular

As características clínicas da instalação da SM, estão descritas abaixo ou esquematizadas nos Tabelas 6 e 7. Na Tabela 6, são mostradas as diferenças entre soropositivos e soronegativos, e na Tabela 7, são demonstradas as diferenças entre os grupos de MTLEI e ENMO.

Sintomas sistêmicos, descritos como mal estar generalizado, astenia e mialgia, concomitante com o quadro medular, foram relatados por 17 pacientes (41,5 %), e não foram associados ao antecedente de infecção ou vacinação ($p=0,42$). A presença de sintomas sistêmicos foi associada ao diagnóstico final de ENMO ($p=0,01$), elevando em sete vezes as chances desse diagnóstico ($p=0,01$, razão de chance (RC) de 7,8 e intervalo de confiança (IC) entre 1,9 – 32). O tempo médio livre de recorrência foi 42 meses e 96 meses, respectivamente em pacientes com ou sem esses sintomas ($p=0,002$).

O sintoma neurológico, mais frequentemente descrito, como queixa inicial foi alteração sensitiva, relatada por 38 de 41 pacientes (92,7%). A queixa sensitiva foi referida como: dor neuropática em 22 (53,7%), parestesias em 12 (29,3%), sinal de Lhermitte em tres (7,3%) e hipoestesia em um paciente (2,4%).

Tabela 6 - Características clínicas do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

VARIÁVEIS CLÍNICAS	TOTAL		AQP4-IgG				P
	(n = 41)		Negativo(n=30)		Positivo(n=11)		
Sintomas sistêmicos e sintoma neurológico inicial (n,%)							
Sintomas sistêmicos	17	41,5	12	40	5	45,5	1,00*
Queixa sensitiva	38	87,8	28	93,3	10	90,9	1,00*
Queixa motora	3	7,3	2	6,7	1	9,1	1,00*
Síndrome sensitiva							
Dor neuropática	29	70,7	20	66,7	9	81,8	0,45*
Sinal de Lhermitte	27	65,9	18	60,0	9	81,8	0,27*
Espasmos tônicos	24	58,5	14	46,7	10	90,9	0,01*
Alteração sensitiva profunda	38	92,7	28	93,3	10	90,0	1,00*
Síndrome motora							
Ausência de marcha	27	65,9	16	53,3	11	100	0,007*
Marcha parética	7	17,1	7	23,3	0	0	0,16*
Marcha atáxica	3	7,3	3	10,0	0	0	0,55*
Paraparesia	9	22	9	30,0	0	0	0,08*
Tetraparesia	14	34,1	12	40,0	2	18,2	0,27*
Paraplegia	7	17,1	2	6,7	5	45,5	0,01*
Tetraplegia	11	26,1	7	23,3	4	36,4	0,44*
FM-MS** mediana (variação)	3,1	(0-5)	3 (0-4)		2 (0 -5)		0,40**
FM-MI** mediana (variação)	1,7	(0-5)	4 (0- 5)		0 (0-2)		0,03**
Força muscular menor que 2	24	58,5	13	43,3	11	100	0,001*
Hiperreflexia	21	51,2	20	66,7	1	9,1	0,001*
Hiporreflexia/arreflexia	20	48,8	10	33,3	10	90,0	0,001*
Síndrome autonômica							
Disfunção urinária e retal	38	92,7	27	90,0	11	100	1,00*
Incontinência Urinária	36	87,8	27	90,0	9	81,8	0,59*
Incontinência fecal	15	36,6	9	30,0	6	54,5	0,27*
Disfunção sexual	12	29,3	9	30,0	3	27,3	1,00*
Alterações pressóricas	24	58,5	15	50	9	81,8	0,09*
Síndrome medular							
Assimétrica	9	22,0	7	23,3	2	18,2	1,00*
Choque Medular	17	41,5	9	30,0	8	72,7	0,02*
Envolvimento de tronco encefálico							
Sinais de tronco	12	29,3	7	23,3	5	45,5	0,25*
Sinal de Horner	7	17,1	4	13,3	3	27,3	0,36*
Soluços/náuseas e/ou vômito	10	24,4	5	16,7	5	45,5	0,09*
Disfagia	5	12,2	3	10,0	2	18,3	0,59*
Insuficiência respiratória	4	9,8	1	3,3	3	27,3	0,05*

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. FM : força muscular avaliada pela escala MRC. MS: membros superiores. MI: membros inferiores. • dados expressos em mediana e faixa de variação *Teste exato de Fisher, **Teste de U-Mann-Whitney.

Tabela 7 - Características clínicas do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

VARIÁVEIS CLÍNICAS	TOTAL (n = 41)		Diagnóstico final				Valor de p
			MTLEI (n = 22)		ENMO (n = 19)		
Sintomas sistêmicos e sintoma neurológico inicial (n,%)							
Sintomas sistêmicos	17	41,5	5	22,7	12	63,2	0,01*
Queixa sensitiva	38	87,8	20	90,9	16	84,9	0,64*
Queixa motora	3	7,3	2	4,5	2	10,5	0,50*
Síndrome sensitiva							
Dor neuropática	29	70,7	14	63,6	15	78,9	0,32*
Sinal de Lhermitte	27	65,9	11	50	16	84,2	0,04*
Espasmos tônicos	24	58,5	9	40,9	15	78,9	0,02*
Alteração sensitiva profunda	38	92,7	20	90,9	18	94,7	1,00*
Síndrome motora							
Ausência de marcha	27	65,9	12	54,5	15	78,9	0,18*
Marcha parética	7	17,1	5	22,7	2	10,5	0,41*
Marcha atáxica	3	7,3	2	9,1	1	5,3	1,00*
Paraparesia	9	22	6	27,3	3	15,8	0,96*
Tetraparesia	14	34,1	9	40,5	5	26,3	0,51*
Paraplegia	7	17,1	1	4,5	6	31,6	0,03*
Tetraplegia	11	26,1	6	27,7	5	26,3	1,00*
FM-MS**mediana (variação)•	3,1	(0-5)	3,2 (0-5)		3,0 (0-4)		0,70**
FM-MI**mediana (variação)•	1,7	(0-5)	2,1 (0-5)		1,2 (0-5)		0,08**
Força muscular ** menor que 2	24	58,5	8	36,4	16	84,2	0,002*
Hiperreflexia	21	51,2	13	59,1	8	42,1	0,53*
Hiporreflexia/arreflexia	20	48,8	9	40,9	11	57,9	0,35*
Síndrome autonômica							
Disfunção urinária e retal	38	92,7	19	86,4	19	100	0,24*
Incontinência Urinária	36	87,8	20	90,9	16	84,2	0,65*
Incontinência fecal	15	36,6	7	31,8	8	42,1	0,53*
Disfunção sexual	12	29,3	6	27,3	6	31,6	1,00*
Alterações pressóricas	24	58,5	12	54,5	12	63,2	0,75*
Síndrome medular							
Síndrome medular assimétrica	9	22,0	6	27,3	3	15,8	0,46*
Choque Medular	17	41,5	8	36,4	9	47,4	0,63*
Acometimento de tronco encefálico							
Sinais de tronco	12	29,3	3	13,6	9	47,4	0,03*
Sinal de Horner	7	17,1	2	9,1	5	26,3	0,21*
Soluços/náuseas e/ou vômito	10	24,4	2	9,1	8	42,1	0,02*
Disfagia	5	12,2	2	9,1	3	15,8	0,64*
Insuficiência respiratória	4	9,8	1	4,5	3	15,8	0,32*

Legenda: ENMO- §Teste de Mann-Whitney FM**: Força muscular em membros avaliada pela escala MRC. MS: membros superiores. MI: membros inferiores. • dados expressos em mediana e faixa de variação *Teste exato de Fisher, **Teste de U-Mann-Whitney.

O sintoma dor foi referido como dor lombar em 12 (29,3%), dor radicular em seis (14,6%) e dor nucal em quatro (9,8%) pacientes. Queixa motora como sintoma inicial ocorreu em três (7,3%) pacientes. Nenhum paciente iniciou com sintoma esfinteriano ou autonômico. O nível sensitivo rostral mais comumente encontrado foi T5 em 11 (26,8%) e C5 em nove sujeitos (22%). Alteração da sensibilidade profunda foi comum, 38 pacientes (92,7%) apresentando hipopalestesia e 35 (85,4%) anartrestesia.

5.1.4 Tempo de instalação da síndrome medular

A mediana do tempo de instalação, desde o primeiro sintoma até o zênite do déficit neurológico, foi de 15 dias (faixa de variação entre 4 horas a 120 dias).

Tabela 8 - Caracterização do tempo de instalação da síndrome medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Tempo de instalação	TOTAL		AQP4-IgG				P
	(n = 41)		Negativo(n=30)		Positivo (n=11)		
Aguda (<21dias) (n,%)	29	70,7	23	76,7	6	54,5	0,25*
Tempo de Instalação (horas-dias)	15		8,5		20		0,28**
(mediana, faixa de variação)	(4h-120 dias)		(4h-120 dias)		(1-90 dias)		

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. *Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney.

Tabela 9 - Caracterização do tempo de instalação da síndrome medular em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Variáveis Clínicass	TOTAL (n = 41)		Diagnóstico final		P		
			MTLEI (n = 22)	ENMO (n = 19)			
Aguda (<21dias) (n,%)	29	70,7	19	86,4	10	52,5	0,03*
Tempo de Instalação (horas- dias) (mediana, variação)	15		6		19		0,009
	(4h-120dias)		(4h -120dias)		(1-120 dias)		**

Legendas: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica.* *Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney.

Pacientes com tempo de instalação subaguda, em mais de 21 dias, apresentaram chances 5,7 vezes maiores de diagnóstico de ENMO ao final do seguimento ($p = 0,03$; RC 5,7 IC: 1,3 – 25,9). A evolução protraída não foi associada à concomitância de sintomas sistêmicos ($p=0,18$) ou de infecção ($p=0,32$).

5.1.5 Escore de incapacidade funcional no primeiro episódio de MTLE

A mediana do escore de EDSS na instalação foi 8,5 (faixa de variação: 4,0 - 9,5 e desvio padrão: 1,1).

Tabela 10 - Caracterização da incapacidade funcional, pela escala EDSS, em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre positivos e negativos para o anticorpo AQP4-IgG

Incapacidade Funcional	TOTAL (n = 41)	AQP4-IgG		P
		Negativo(n=30)	Positivo(n=11)	
EDSS	8,5	8,0	8,5	0,04 **
(mediana, faixa de variação)	(4-9,5)	(4 – 9,5)	(7,5 - 9,5)	
EDSS > 7,5 (n,%)	27 65,9	16 53,3	11 100	0,007*

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional. *Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney

Tabela 11 - Caracterização da incapacidade funcional, pela escala EDSS, em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Incapacidade Funcional	TOTAL (n = 41)	Diagnóstico Final		P
		MTLEI (n=22)	ENMO (n=19)	
EDSS	8,5	8,25	8,5	0,60 **
(mediana, faixa de variação)	(4-9,5)	(5,5-9,5)	(7,5 - 9,5)	
EDSS > 7,5 (n,%)	27 65,9	12 54,5	15 78,9	0,18*

Legendas: EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional (Kurtze, 1983), MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite óptica. Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney.

5.1.6 Doenças associadas

5.1.6.1 Doenças Imunomediadas

Quatro pacientes (9,8%) apresentaram outras doenças imunológicas durante o acompanhamento prospectivo: três de 19 (15,8%) no grupo com ENMO e um de 22 (4,5%) no grupo com MTLEI, sem diferença significativa entre eles ($p=0,32$). As doenças apresentadas foram, no primeiro grupo: uveíte, artrite e tireoidite enquanto, no segundo: sacroilíte.

5.1.6.2 Endocrinopatias

Endocrinopatia ocorreu em 14 de 41 pacientes (31,7%) e sua associação com o anticorpo AQP4-IgG está demonstrada na Tabela 12.

Tabela 12 - Endocrinopatias em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Endocrinopatias	TOTAL (n = 41)		AQP4-IgG				P *
			Negativo(n=30)		Positivo(n=11)		
Presença de endocrinopatia	14	34,1	9	30	5	45,5	0,70
Hipotireodismo	6	14,6	1	3,3	5	45,5	0,03
<i>Diabetes mellitus</i>	6	14,6	3	10	3	27,3	0,32
DM Tipo 1	3	7,3	2	6,7	1	9,1	1,00
Hlperfagia	1	2,4	1	3,3	0	0	1,00
Anorexia	6	14,6	4	13,3	2	18,2	0,65
Galactorreia	7	17,1	4	13,3	4	36,4	0,17
Hiperprolactinemia	3	7,3	2	6,7	1	9,1	1,00
Amenorreia (n=17)	9 de 17	53	4 de 11	36,4	5 de 6	83,3	0,08
Obesidade §	3	7,3	3	10	0	0	0,55

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4. DM: *Diabetes mellitus*. O sintoma amenorreia foi analisado no grupo de mulheres em idade fértil, no total 17 pacientes. *Teste exato de Fisher.

As diferenças no perfil de alterações endócrinas em pacientes com MTLEI e ENMO estão delineadas na tabela 13.

Tabela 13 - Endocrinopatias em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa. Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Endocrinopatias	TOTAL (n=41)		Diagnóstico final				P
			MTLEI (n=22)		ENMO (n=19)		
Presença de endocrinopatia	14	34,1	7	31,9	7	36,8	0,70
Hipotireodismo	6	14,6	1	4,5	5	26,3	0,08
<i>Diabetes mellitus</i>	6	14,6	2	9,1	4	21,1	0,39
DM Tipo 1	3	7,3	1	4,5	2	10,5	0,58
Hiperfagia	1	2,4	1	4,5	0	0	1,00
Anorexia	6	14,6	3	13,6	3	15,8	1,00
Galactorreia	7	17,1	1	4,5	6	31,6	0,04
Hiperprolactinemia	3	7,3	1	4,5	2	10,5	0,58
Amenorréia (n=17)	9 de 17	22	3 de 10	30	6 de 7	85,7	0,05
Obesidade§	3	7,3	0	0	3	10,5	1,0

Legendas: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica. DM: *diabetes mellitus*. O sintoma amenorréia foi analisado no grupo de mulheres em idade fértil, no total 17 pacientes. *Teste exato de Fisher.

Entre os seis indivíduos (14,6%) que apresentaram *Diabetes Mellitus*, duas pacientes apresentaram primo-descompensação de *Diabetes Mellitus* tipo I, concomitante com o primeiro episódio de MTLE e evoluíram como ENMO (10,5%).

A presença de galactorreia não foi associada a hipotireodismo ($p=0,23$). Galactorreia ocorreu em sete de 41 pacientes (17,1%), associada à hiperprolactinemia documentada em três (7,3%). Galactorreia foi

associada ao diagnóstico final de ENMO ($p=0,04$). Como nota, um paciente masculino com MTLEI, soronegativo para o AQP4-IgG, desenvolveu galactorreia e hiperprolactinemia.

Entre os 41 pacientes, 17 compunham o grupo denominado mulher em idade fértil, 10 delas com diagnóstico final de MTLEI e sete de ENMO. Amenorréia ocorreu em nove das 17 (52,9%): três das 10 portadoras de MTLEI, e seis das sete pacientes com ENMO (85,7%) ($p=0,05$) (Tabelas 12 e 13). A tríade de amenorreia, galactorreia e hiperprolactinemia foi encontrada em duas dessas pacientes. Nenhum desses pacientes apresentou lesões hipotalâmicas na RM do encéfalo.

5.1.7 História familiar

História familiar de doença imunomediada esteve presente em quatro pacientes, com diagnóstico final de ENMO, sem significância estatística ($p=0,09$). As seguintes doenças foram relatadas: artrite reumatóide (2), psoríase (1), colangite (1). Nenhum paciente relatou história familiar de doença inflamatória desmielinizante do SNC.

5.2 DADOS LABORATORIAIS

5.2.1 Sorologia para o anticorpo AQP4-IgG

Os dados da tabela 14 demonstram que o status sorológico para o AQP4-IgG não foi associado ao tempo decorrido entre o início dos sintomas e a coleta da amostra do soro ou ao uso de medicação imunossupressora. Trinta e cinco dos 41 pacientes (85,4%) estavam em tratamento: 25 (73,5%) em uso isolado de corticosteróides, enquanto 18 (52,9%) de forma associada a imunossupressores (ciclofosfamida em 10, azatioprina em seis e metotrexato em dois pacientes).

Tabela 14 - Uso de imunossupressor e tempo entre ictus e coleta da sorologia para AQP4-IgG

Variáveis	AQP4-IgG				P
	Positivo (n=11)		Negativo (n=30)		
Uso de imunossupressor (n, %)	11	100	24	80	0,17*
Tempo entre ictus e coleta (dias)	180 (8 - 1870)		91 (8 – 1090)		0,37**

Legendas: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI. Mediana e faixa de variação Teste exato de Fisher, **Teste de Mann-Whitney, valores expressos e mediana e variação.

5.2.2 Outros autoanticorpos

A presença de autoanticorpos sistêmicos ocorreu em 19 de 41 pacientes (46,3%) e, em conjunto, não foi associação à soropositividade à AQP4-IgG ($p=0,29$), recorrência ($p=0,49$) ou evolução para diagnóstico final de ENMO ($p=0,21$). O perfil de autoanticorpos é demonstrado nas tabelas 15 a 17.

Tabela 15 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Auto anticorpos	TOTAL (n = 41)		AQP4-IgG				P*
			Negativo (n=30)		Positivo (n=11)		
	N	%	N	%	N	%	
Presença de autoanticorpos	19	46,3	4	18,2	7	36,8	0,29
FAN	6	14,6	2	6,7	4	36,4	0,03
Anti-DNA Nativo	1	2,4	0	0	1	9,1	0,27
Anti-SS-A	3	7,3	1	3,3	2	18,2	0,17
Anti-SS-B	1	2,4	0	0	1	9,1	0,27
ANCA	1	2,4	1	3,3	0	0	1,00
FR	3	7,3	3	10	0	0	0,55
Anticardiolipina IgG	2	4,9	0	0	2	18,2	0,06
Anticardiolipina IgM	9	22,0	6	20	3	27,3	0,68
Anticoagulante lúpico	1	2,4	0	0	1	9,1	0,27
Anti-U1-RNP	1	2,4	0	0	1	9,1	0,27
Anti-SM	1	2,4	0	0	1	9,1	0,27
Anti-TPO	2	4,9	1	3,3	1	9,1	0,47
Anti-TRAB	2	4,9	0	0	2	18,2	0,06

Legenda: ACL IgM – anticardiolipina isotipo IgM; ACL IgG – anticardiolipina isotipo IgG; Anticoagulante lúpico; anti DNA nativo – anticorpo antiácido desoxirribonucleico nuclear; ANCA – anticorpo anticitoplasma de neutrófilos AQP4-IgG – anticorpo direcionado contra antiaquaporina 4 avaliado por imunofluorescência indireta; Anti-Sm: anticorpo anti-smith; Anti-SS-A – anticorpo da SS tipo A; Anti-SS-B- anticorpo da SS tipo B. Anti-TPO : Anticorpo antitiroperoxidase, Anti-TRAB: anticorpo antireceptor de TSH; Anti-U1-RNP: anticorpo ribonucleoproteína, FAN – fator antinúcleo; FR: fator reumatóide. *Teste exato de Fisher.

A presença de FAN foi associada à presença do anticorpo AQP4-IgG (figura 7).

Figura 7 - IFI demonstrando associação entre auto-anticorpos: FAN e AQP4IgG. Imunofluorescência indireta - cortes de cerebelo de rata. Aumento de 400X – FITC. MC/V – microvasos e capilares; FAN – Fator anti- núcleo.

(Imagem gentilmente cedida por Alessandra Dellavance, Instituto Fleury)

Tabela 16 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Auto anticorpos	TOTAL (n = 41)		Diagnóstico final				P*
			MTLEI (n=22)		ENMO (n=19)		
	N	%	N	%	N	%	
Presença de autoanticorpos	19	46,3	8	36,4	11	57,9	0,21
FAN	6	14,6	1	4,5	5	26,3	0,08
Anti-DNA Nativo	1	2,4	0	0,0	1	5,3	0,46
Anti-SSA/Ro	3	7,3	0	0	3	15,8	0,09
Anti-SSB/La	1	2,4	0	0,0	1	5,3	0,46
ANCA (p-ANCA,c-ANCA)	1	2,4	1	4,5	0	0,0	1,00
FR	3	7,3	2	9,1	1	5,3	1,00
Anticardiolipina IgG	2	4,9	0	0	2	10,5	0,20
Anticardiolipina IgM	9	22,0	3	13,6	6	31,6	0,06
Anticoagulante lúpico	1	2,4	0	0,0	1	5,3	0,46
Anti-U1-RNP	1	2,4	0	0,0	1	5,3	0,46
Anti-SM	1	2,4	0	0,0	1	5,3	0,46
Anti-TPO	2	4,9	1	4,5	1	5,3	1,00
Anti-TRAB	2	4,9	0	0,0	2	10,5	0,29

Legenda: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica. ACLIgM – anticardiolipina isotipo IgM; ACLIgG – anticardiolipina isotipo IgG; ACL: Anticoagulante lúpico; anti DNA nativo – anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico nuclear; ANCA – anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; Anti-Sm: anticorpo anti-Smith; Anti-SS-A – anticorpo da SS tipo A; Anti-SS-B- anticorpo da SS tipo B. Anti-TPO: Anticorpo anti-tireoperoxidase, Anti-TRAB: anticorpo antireceptor de TSH; Anti-U1-RNP: anticorpo ribonucleoproteína, FAN – fator antinúcleo; FR: fator reumatóide. *Teste exato de Fisher

Cada um dos auto-anticorpos avaliados e sua associação com recorrência são demonstrados na Tabela 17.

Tabela 17 - Autoanticorpos na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre formas clínicas monofásica e recorrentes

Autoanticorpo	Geral (n=41)	Evolução Clínica		RC* Valor	Estimativa de Risco	
		Monofásica (n=29)	Recorrência (n=12)		95% Intervalo de confiança Inferior	Superior
AQP4-IgG	11 26,8%	7 23,8%	4 33,3 %	1,571	,361	6,842
FAN	6 14,6%	2 6,9%	4 33,3%	6,750	1,038	43,874
Anti-DNA nativo	1 2,4%	1 3,4%	0 ,0%	0,700	,571	,857
Anti-SS-A	3 7,3%	2 6,9%	1 8,3%	1,227	,101	14,962
Anti-SS-B	1 2,4%	1 3,4%	0 ,0%	0,700	,571	,857
ANCA	1 2,4%	1 3,4%	0 ,0%	0,700	,571	,857
FR	3 7,3%	2 6,9%	1 8,3%	1,227	,101	14,962
ACL IgG	2 4,9%	0 0,0%	2 16,7%	0,256	,150	,438
ACL IgM	9 22,0%	4 13,8%	5 41,7%	4,464	,939	21,228
ACL	1 2,4%	0 ,0%	1 8,3%	0,700	,571	,857
Anti-U1-RNP	1 2,4%	1 3,4%	0 ,0%	§		
Anti-SM	1 2,4%	1 2,4%	0 ,0%	§		
Anti-TPO	2 4,9%	2 6,9%	0 ,0%	§		
Anti-TRAB	2 4,9%	2 6,9%	0 ,0%	§		

Legenda: ACLIgM – anticardiolipina isotipo IgM; ACLIgG – anticardiolipina isotipo IgG; ACL: Anticoagulante lupico, ; anti DNA nativo – anticorpo anti-ácido desoxirribonucleico nuclear; ANCA – anticorpo anticitoplasma de neutrófilos; Anti-Sm: anticorpo anti-smith; Anti-SS-A – anticorpo da SS tipo A; Anti-SS-B- anticorpo da SS tipo B. Anti-TPO : Anticorpo anti-tiroperoxidase, Anti-TRAB: anticorpo anti-receptor de TSH; Anti-U1-RNP: anticorpo ribonucleoproteína, FAN – fator antinúcleo; FR: fator reumatóide. *Teste de razão de probabilidades §Não foi possível calcular estimativa de risco.

A presença dos autoanticorpos não se correlacionou com o desenvolvimento de doença sistêmica relacionada, visto que nenhum paciente dessa casuística desenvolveu quadro reumatológico após o quadro medular.

Uma paciente com NMO definida, de acordo com critérios de Wingerchuk, soropositiva para AQP4-IgG e FAN, apresentou artrite isolada. Uveíte foi observada em uma paciente com MTLE monofásica e positividade para AQP4-IgG, FAN e Anti-U1-RNP. Tireoidite, associada a presença de anti-TPO e anti-TRAB, foi observada em uma paciente com MTLE monofásica e AQP4-IgG positivo. Sacro-ilíte foi observada em uma paciente com MTLE monofásica soronegativa para todos os auto-anticorpos.

5.3 DADOS LIQUÓRICOS

O estudo do LCR confirmou a presença de processo inflamatório em 38 dos 41 pacientes (92,7%), independente da soropositividade para AQP4-IgG ou diagnóstico final de ENMO ($p=0,67$ e $0,4$, respectivamente).

O processo inflamatório foi definida como hipercelularidade em 26 (63,4%), hiperproteinorraquia em 28 (68,3%) e índice de IgG elevado em 23 pacientes (56,1%).

As tabelas 18 e 19 mostram as características do LCR de acordo com as soropositividade para o AQP4-IgG e o diagnóstico ao final do seguimento.

A hipercelularidade se correlacionou com a soropositividade para o AQP4-IgG ($p= 0,04$), a recorrência ($p=0,03$) e evolução com ENMO ($p=0,004$) (Gráfico 1).

A hiperproteinorraquia ou o aumento do índice de IgG não se correlacionaram com soropositividade para o AQP4-IgG ($p=0,71$ e $p=0,72$, respectivamente), recorrência ($p=0,89$ e $p=0,56$, respectivamente) ou diagnóstico final de ENMO ou MTLEI ($p=0,77$ e $p=0,84$, respectivamente). A presença de BOC ocorreu em uma paciente (2,4%), soropositiva para AQP4-IgG que apresentou evolução monofásica.

Tabela 18 - Estudo do líquido cefalorraquidiano na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

	TOTAL		AQP4-IgG				P
			Negativo (n=30)		Positivo (n=11)		
	Med	Variação	Med	Variação	Med	Variação	
Celularidade (cels/mm3) •	7	0-154	5,5	0 – 154	15	1 – 95	0,04**
Linfócitos	80	1-100	80	1-100	74	24-98	0,89**
Reticulomócitos	12	0-80	13	0-80	8	2-24	0,11**
Plasmócitos	0	0-30	0	0-30	0	0-1	0,91**
Neutrófilos	1	0-70	1,5	0-36	1	0-70	0,82**
Eosinófilos	0	0-19	0	0-19	0	0-4	0,91**
Basófilos	0	0-17	0	0-7	0	0-1	0,85**
Macrófagos	0	0-8	0	0-8	0	0-1	0,96**
Proteína (mg/dl)	59	21 -284	56	21- 284	59	30 - 92	0,71**
Índice de IgG (VR < 0,7)	0,8	0,3-3,8	0,78	0,3 -3,8	0,83	0,5 -1,5	0,72**
BOC (n,%)	1	2,4%	0	0	1	3,4%	0,26*

Legenda: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI •Contagem de células por milímetro /cúbico. Índice de IgG: índice de síntese intratecal de imunoglobulina G. *Teste exato de Fisher. **Teste de U-Mann-Whitney. Índice de IgG: índice de síntese intratecal de imunoglobulina G. BOC: Bandas oligoclonais

Tabela 19 - Estudo do líquido cefalorraqueano na mielite transversa longitudinal extensa. Distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

	TOTAL		Diagnóstico final				P
			MTLEI		ENMO		
	Med	Variação	Med	Variação	Med	Variação	
•Celularidade (cels/mm3)	7	0-154	4	1 - 154	30	0-143	0,004**
Linfócitos	80	1-100	80	3-100	79,5	1-98	0,84**
Reticulomócitos	12	0-80	16	0-80	9	2-70	0,18**
Plasmócitos	0	0-30	0	0-11	0	0-30	0,55**
Neutrófilos	1	0-70	1	0-21	3	0-70	0,10**
Eosinófilos	0	0-19	0	0-19	0	0-4	0,92**
Basófilos	0	0-17	0	0-7	0	0-1	0,82**
Macrófagos	0	0-8	0	0	0	0-8	0,55**
Proteína (mg/dl)	59	21 -284	52	21-284	59	27-169	0,77**
Índice de IgG (VR < 0,7)	0,8	0,3-3,8	0,8	0,3 -3,8	0,8	0,5 -1,5	0,84**
BOC (n,%)	1	2,4%	0	0	1	3,4%	0,32*

Legenda: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite Óptica •Contagem de células por milímetro /cúbico. **Teste de U-Mann-Whitney * Teste exato de Fisher. Índice de IgG: índice de síntese intratecal de imunoglobulina G. BOC: Bandas oligoclonais.

Gráfico 1 - Comparação entre pleocitose no primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa com diagnóstico ao final do seguimento

Legenda: MTLEI: Mielite transversa longitudinal extensa isolada. NMO neuromielite óptica. O gráfico 1 mostra que pacientes com diagnóstico final de ENMO apresentam estatisticamente maior contagem de células no exame de LCR ($p = 0,004$).

A presença de mais de 50 células/mm³ (cels/mm³) foi preditor de menor tempo livre de recorrência ($p=0,02$). Em pacientes com celularidade líquórica maior ou igual a 50 cels/mm³, o tempo médio livre de recorrência foi de 42 meses, enquanto esse tempo foi de 83,7 meses em pacientes com celularidade menor que 50 cels/mm³ (Gráfico 2). Avaliados apenas o grupo AQP4-IgG negativo, a correlação entre pleocitose e recorrência foi confirmada ($p=0,04$).

Gráfico 2 - Curva de sobrevida livre de recorrência em pacientes com mielite transversa longitudinal extensa de acordo com a pleocitose e o tempo para primeira recorrência

Legenda: Sobrevida acumulada refere-se à sobrevida livre de recorrência. Censurado refere-se aos pacientes cujo tempo de seguimento não completou o tempo de acompanhamento total do grupo. O gráfico 2 mostra que pacientes com celularidade maior que 50 cels/mm³ apresentaram menor tempo livre de recorrência. (p = 0,017).

5.4 DADOS DE NEUROIMAGEM

A captação de gadolínio, confirmando um processo inflamatório como exemplificado na figura 8, foi observado em 34 dos 41 pacientes (82,9%), sem associação com soropositividade para AQP4-IgG ou diagnóstico ao final do seguimento ($p=0,41$ e $0,71$, respectivamente).

Figura 8 - RM: imagem da coluna cervical, no plano sagital, aquisição ponderada em T1 pré e pós contraste paramagnético, demonstrando hipossinal em T1 associada a extensa e heterogênea captação de contraste posterior e bulbar

As características de neuroimagem, de acordo com a sorologia para AQP4-IgG e com o diagnóstico final, são explanadas nas tabela 20 e 21.

Tabela 20 - Neuroimagem na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Variáveis de neuroimagem	TOTAL (n=41)		AQP4-IgG				P
			negativo (n=30)		positivo (n=11)		
Captação de contraste (n,%)	34	82,9	23	78,7	11	100	0,16*
Extensão total da lesão # (mediana, variação)	6,0 (3 – 19)		9 (6- 19)		6 (3 – 19)		0,001**
Extensão por > 6 SV# (n,%)	19	46,3	9	30	10	90,9	0,001*
Lesão multissegmentar	4	9,8	2	6,7	2	18,2	0,28*
Localização Sagital							
Lesão medula Inteira (n,%)	1	2,4	1	3,3	0	0	1,00*
Lesão cervical (n,%)	13	31,7	11	36,7	2	18,2	0,45*
Lesão cervico-torácica (n,%)	16	39,0	8	26,7	8	72,7	0,01*
Lesão torácica (n,%)	8	19,5	7	23,3	1	9,1	0,41*
Lesão toraco-lombar (n,%)	4	4,9	4	13,3	0	0	0,55*
Localização axial							
Axial holo e centro-medular (n,%)	3	7,3	2	6,7	1	9,1	1,00*
Axial holo-medular (n,%)	19	46,3	15	50	4	36,4	0,49*
Axial centro-medular (n,%)	17	41,5	11	36,7	6	54,5	0,14*
Axial Periférica (n,%)	2	4,9	2	6,7	0	0	1,00*
Hipossinal T1 (n,%)	5	12,2	2	18,2	3	10,0	0,60*
Lesão bulbar (n,%)	8	19,5	4	13,4	4	36,4	0,18*
Lesão encefálica inespecífica (n,%)	12	29,3	4	36,4	8	36,7	0,70*

Legenda: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI SV: segmentos vertebrais.. # Extensão avaliada em número de segmentos vertebrais.* Teste exato de Fisher ** Teste de U-Mann-Whitney.

Tabela 21 - Neuroimagem na mielite transversa longitudinal extensa: distinção entre mielite isolada ou espectro da neuromielite óptica

Variáveis de neuroimagem	TOTAL (n=41)		Diagnóstico final				P
			MTLEI (n=22)		ENMO (n=19)		
Captação de contraste (n,%)	34	82,9	17	77,3	17	89,5	0,41*
Extensão total da lesão # (mediana, variação)	6,0 (3 – 19)		6 (3 -19)		9 (3 – 18)		0,04**
Extensão por > 6 SV# (n,%)	19	46,3	6	27,3	13	68,4	0,01*
Lesão multissegmentar	4	9,8	1	4,5	3	15,8	0,33*
<i>Localização Sagital</i>							
Lesão medula Inteira (n,%)	1	2,4	1	4,5	0	0	1,00*
Lesão cervical (n,%)	13	31,7	9	40,9	4	21,1	0,20*
Lesão cervico-torácica (n,%)	16	39,0	4	18,2	12	63,2	0,001*
Lesão torácica (n,%)	8	19,5	5	22,7	3	15,8	0,44*
Lesão toraco-lombar (n,%)	4	4,9	4	18,2	0	0	0,11*
<i>Localização axial</i>							
Axial holo e centro-medular (n,%)	3	7,3	1	4,6	2	10,5	0,58*
Axial holo-medular (n,%)	19	46,3	12	54,5	7	36,8	0,35*
Axial centro-medular (n,%)	17	41,5	7	41,7	10	52,6	0,21*
Axial Periférica (n,%)	2	4,9	2	9,1	0	0	0,49*
Hipossinal T1 (n,%)	5	12,2	2	9,1	3	15,8	0,64*
Lesão bulbar (n,%)	8	19,5	1	4,5	7	36,8	0,02*
Lesão encefálica inespecífica (n,%)	12	29,3	3	13,6	9	47,4	0,04*

Legenda: MTLEI: mielite transversa longitudinalmente extensa isolada ENMO: espectro da neuromielite óptica. SV: segmentos vertebrais. # Extensão avaliada em número de segmentos vertebrais. * Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney.

No plano axial a lesão holomedular (figura 9) foi observada em 19 pacientes (46,3%), centro-medular (figura 10) em 17 (41,5%) enquanto 3 (7,3%) apresentaram concomitância das duas lesões, e 2 pacientes (4,9%) lesões periféricas.

Figura 9 - RM: imagem da coluna cervical, no plano axial, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal holomedular cervical

A distribuição da lesão no eixo axial não se correlacionou com recorrência ou soropositividade para o AQP4-IgG (Tabela 21).

Figura 10 - RM: imagem da coluna torácica, no plano axial, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal centromedular

No eixo longitudinal, a lesão extensa cérvico-torácica ocorreu em 16 pacientes (39%), e foi associada à soropositividade para AQP4-IgG e ao diagnóstico de ENMO ($p=0,01$ e $0,001$, respectivamente).

Figura 11 - RM: imagem da coluna torácica e transição tóraco-lombar, no plano sagital, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal extenso desde D5 até o cone medular

A mediana da extensão da lesão avaliada em segmentos vertebrais no corte sagital, visualizada à RM ponderada em T2, foi de seis (média de $7,8 \pm 4,4$ DP), variando de três a 19. A extensão da lesão correlacionou-se com o diagnóstico final de ENMO ($p=0,04$), com a soropositividade para AQP4-IgG ($p=0,003$) e com a recorrência ($p=0,001$).

A extensão da lesão por mais de 6 SV, demonstrado na figura 11, correlacionou-se com recorrência, sem alcançar significância estatística com menor média de tempo livre de recorrência (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Curva de sobrevida livre de recorrência dos pacientes mielite transversa longitudinal extensa de acordo com a extensão da lesão medular à ressonância magnética e o tempo para primeira recorrência

Legenda: Sobrevida acumulada refere-se á sobrevida livre de recorrência. Censurado refere-se aos pacientes cujo tempo de acompanhamento não completou o tempo de acompanhamento total do grupo. SV: extensão da lesão avaliada por número de segmentos vertebrais. O gráfico 3 mostra que pacientes com extensão da lesão por mais de 6 SV apresentam tempo livre de recorrência similar do ponto de vista estatístico (teste de log rank, $p = 0,37$).

O acometimento de bulbo, exemplificado na figura 12, ocorreu em oito pacientes (19,5%), e foi associado ao diagnóstico de ENMO ($p=0,02$). Lesão bulbar não foi associada a positividade para AQP4-IgG ($p=0,18$), mas sim a recorrência ($p=0,03$). No grupo de pacientes com MTLE soronegativos para AQP4-IgG, a presença de lesão bulbar também foi associada a recorrência ($p=0,04$) e a chance de recorrência foi 12 vezes maior do que em pacientes sem lesão bulbar ($p=0,04$, RC: 12, IC: 1,1 -148).

Figura 12 - RM: imagem da coluna cervical, no plano sagital, aquisição ponderada em T2, demonstrando hipersinal holomedular com efeito tumefativo acometendo desde a pirâmide bulbar até nível de C6.

A RM do encéfalo foi normal em 29 pacientes (76%) enquanto 12 (34,2%) apresentaram alterações inespecíficas da substância branca que não eram sugestivas de EM, NMO ou EMDA, conforme exigido pelos critérios de inclusão. (Figura 13)

A presença de alterações na substância branca consideradas inespecíficas, exemplificado na figura 13, foi associada à recorrência ($p=0,001$) na análise do total de 41 pacientes com MTLE e no grupo de 30 soronegativos para AQP4-IgG ($p=0,02$).

Figura 13 - RM: imagem do encéfalo, no plano axial, aquisição ponderada em T2/FLAIR, demonstrando hipersinal inespecífico da substância branca em paciente de 69 anos com MTLE.

5.5 TRATAMENTO

5.5.1 Fase aguda

Treze pacientes (31,7%) receberam imunossupressão isolada, enquanto vinte e oito (68,2%) receberam imunossupressão combinada. Houve redução na escala de EDSS, em todos os pacientes no primeiro ano, independente da imunossupressão utilizada ($p < 0,001$), como demonstrado no gráfico 4 e na tabela 24. Todos os pacientes soropositivos para AQP4-IgG receberam imunossupressão combinada na fase aguda.

Gráfico 4 - Valores médios de EDSS segundo imunossupressão ao longo do primeiro ano de tratamento na fase aguda

Legenda: EDSS: escala expandida de incapacidade funcional de Kurtzke. A escala do EDSS na fase aguda foi comparada com 1 a 6º mês, e entre 6º e 12º mês. O gráfico demonstra redução do EDSS, independente da imunossupressão utilizada.

Tabela 22 - Descrição do EDSS na fase aguda segundo momento e tipo de imunossupressão

Tempo	Imunossupressão						P**
	Combinada			Isolada			
	Média	DP	N	Média	DP	N	
EDSS – Ictus	7,98	1,21	28	8,00	1,06	13	0,22
EDSS - 6º Mes	6,18	1,73	28	5,96	1,76	13	0,33
EDSS - 12º.Mes	5,44	2,05	27	5,71	1,94	12	0,40

Legenda: Número: Número de recorrências no primeiro ano e tempo para primeira recorrência (meses). EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, (média, DP da média). * Teste de U-Mann-Whitney.

A imunossupressão de indução com ciclofosfamida foi utilizada em 14 pacientes, 8 deles (57,15%) soropositivos AQP4-IgG. A análise comparativa entre o grupo de pacientes tratados ou não com imunossupressão de indução, demonstra melhora na incapacidade funcional em todos os pacientes e ausência de recorrência no primeiro ano de seguimento. Os pacientes soropositivos para AQP4-IgG apresentaram declínio do EDSS significativamente maior, quando comparados aos soronegativos igualmente tratados com imunossupressão de indução ($p=0,04$).

A tabela 23 demonstra a resposta a tratamento em pacientes soropositivos que receberam terapia de indução com ciclofosfamida.

Tabela 23 - Resposta a tratamento e efeitos adversos no grupo de pacientes soropositivos para AQP4-IgG submetidos a tratamento de indução com ciclofosfamida no primeiro ano

	TOTAL		Tratamento de indução com ciclofosfamida				P
			Não (n=3)		Sim (n=8)		
EDSS AGUDO	8,5	8 (±0.65)	8,5	8,6 0,6	8,5	8,5 0,7	NS**
EDSS – 6º MES	6.75	6.5 (±1.1)	6,3	6,4 0,8	7,2	6,6	NS**
EDSS – 12º MES	6	5,3 (±1.8)	6	5,8 1,3	6	5,2 2,0	NS**
Taxa de recorrência/paciente	0,42	(0-4)	1,5	(0-4)	0	(0-0)	<0,001**
Recorrência/paciente	1	0,38(±0,99)	1	1,2 /1	0	0/0	<0,001**
Efeitos adversos (n,%)	5	50	1	25%	4	50%	NS*
Efeitos adversos graves (n,%)	1	8%	0	0	1	13%	NS*

Legenda: EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, (média, DP da média). *Teste exato de Fisher **Teste de U-Mann-Whitney.

5.5.2 Fase crônica

A imunossupressão de manutenção foi realizada em todos os (11) pacientes com MTLE soropositivos AQP4-IgG e nove dos 30 pacientes soronegativos, conforme demonstrado na tabela 24.

Tabela 24 - Tratamento de manutenção dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa e recorrência

	Total (n=41)		Tratamento de manutenção				p
			Sim (n=20)		Não (n=21)		
AQP4-IgG positivo (n, %)	11	26,8	11	55%	0	0%	n.a.
RRA	0,20	(±0,41)	0,26	(±0,53)	0,14	(0,26)	0,40*
EDSS Inicial	8,5	(4-9,5)	8,5	(6,5-9,5)	8,0	(4-9,5)	0,10*
EDSS final	4,5	(5-10)	4,5	(5-10)	5,5	(2,5-8)	0,30*
Tempo livre de recorrência (m)	35	(±4,1)	42	(±7,6)	29	(±3,4)	0,11**
Tempo de seguimento (a)	3,7	(±3,5)	4,6	(±6,3)	2,9	(±2,6)	0,01**

Legenda: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI. EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, expresso em mediana, valor mínimo e valor máximo. n: número de pacientes em cada grupo. n.a.: dado descritivo, significância não avaliada. RRA: Razão de recorrência anualizada. *Teste de U-Mann-Whitney ** Teste t de student. Tempo livre de recorrência e tempo de seguimento, expressos em meses (m) e anos (a) média e desvio-padrão da média.

No grupo soronegativo para AQP4-IgG, a chance de recorrência não foi associada ao uso de tratamento imunossupressor de manutenção após o evento índice de MTLE ($p=1,0$), como pode ser observado na tabela 25.

Tabela 25 - Tratamento de manutenção dos pacientes com mielite transversa longitudinal extensa e AQP4-IgG negativo

	Total (n=30)		Tratamento de manutenção				p
			Sim (n=9)		Não (n=21)		
Recorrência (n, %)	8	26,7	2	28,6%	6	22,2%	1,0§
RRA	0,15	(±0,06)	0,15	(±0,14)	0,14	(0,06)	0,80*
EDSS Inicial	8,0	(4-9,5)	8,5	(6,5-8,5)	8,0	(5-10)	0,66*
EDSS final	5,5	(5-10)	4,5	(5-10)	5,5	(2,5-8)	0,82*
Tempo livre de recorrência (m)	35	(±4,1)	42	(±7,6)	29	(±3,4)	0,11**
Tempo de seguimento (a)	3,7	(±3,5)	4,6	(±6,3)	2,9	(±2,6)	0,13**

Legenda: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI. EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, expresso em mediana, valor mínimo e valor máximo. n: número de pacientes em cada grupo. RRA: Razão de recorrência anualizada. § Teste exato de Fisher. *Teste de U-Mann-Whitney. ** Teste t de student. Tempo livre de recorrência e tempo de seguimento, expressos em meses (m) e anos (a) média e desvio-padrão da média.

As Tabelas 26 e 27 mostram que o EDSS difere estatisticamente ao longo dos momentos de acompanhamento, tanto na fase aguda ($p < 0,001$), independente da imunossupressão utilizada ($p = 0,977$) como na fase crônica ($p = 0,001$) independente do tipo de tratamento ($p = 0,658$).

Tabela 26 - Resultado das análises de comparação do EDSS nas fases agudas entre os tipos de tratamento e momentos de acompanhamento

Variável	Fator	Estatística de teste (Wald)	gl	p
EDSS	Imunossupressão*	0,00	1	0,977
	Momento inicial, 6o. Mes, 1o. Ano	173,89	2	<0,001
	Imunossupressão*Momento	2,62	2	0,270

Legenda: *Comparação entre imunossupressão isolada ou combinada. EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional.

Houve melhora na incapacidade funcional na fase crônica em todos os pacientes, independente do tipo de imunossupressão de manutenção utilizada, como demonstrado na tabela 27.

Tabela 27 - Descrição do EDSS na fase crônica segundo anos de acompanhamento e tipo de imunossupressão de manutenção

Ano de tratamento	Tratamento								
	Sem tratamento			Isolada			Combinada		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
1	5,38	2,20	17	5,75	1,94	4	5,78	1,90	20
2	5,19	2,08	13	3,50	1,83	7	5,38	1,46	8
3	5,56	2,01	8	2,79	1,60	7	4,86	1,86	7
4	5,25	2,10	4	1,50	0,71	5	3,50	1,00	4
5				1,42	0,66	6	4,00	0,00	2
6	3,00	1,41	2	1,88	1,55	4	4,00	.	1
7	1,17	0,76	3	3,83	1,76	3			
8				3,25	1,77	2			

Legenda: EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, expresso em média e desvio-padrão da média. N: número de pacientes em cada grupo: Sem tratamento, Imunossupressão Isolada e Combinada.

5.6 ACOMPANHAMENTO PROSPECTIVO

5.6.1 Recorrência

Doze de 41 pacientes (29,3%) apresentaram recorrência. A média do tempo livre de recorrência foi de 35 meses ($\pm 4,1$) e o tempo médio de seguimento não diferiu entre pacientes recorrentes ou monofásicos ($p=0,27$).

A recorrência restrita a medula espinhal ocorreu em 7 pacientes (17,1%), caracterizando a MTLE recorrente (MTLER), considerada ENMO. Um desses pacientes com ENMO, apresentou recorrência no tronco cerebral com náuseas, soluços e vômitos incoercíveis associado a lesão na área póstrema à RM. Cinco pacientes (12,2%) apresentaram NO, completando critérios de Wingerchuk para NMO. Uma das cinco pacientes com NMO, também apresentou acometimento cerebral caracterizado por encefalopatia posterior reversível. A análise do grupo de 12 pacientes recorrentes, demonstrou que a mediana do tempo livre de recorrência foi de 12 meses (variação de 2,1 a 73,3 meses), a RRA média foi de 0,69 ($\pm 0,5$ DP) e o número de recorrências por pacientes foi de 2,7 ($\pm 3,2$ DP).

A recorrência ocorreu em quatro (36,6%) dos 11 pacientes positivos para AQP4-IgG e em oito (26,7%) dos 30 pacientes soronegativos, independente do status sorológico ($p=0,7$). (tabela 28)

Tabela 28 - Recorrência em pacientes com MTLE, distinção entre soropositivos e soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

Recorrência	Total (n=41)	AQP4-IgG				P
		Positivo (n=11)		Negativo(n=30)		
Recorrência (n,%)	12, 29,3%	4	36,4	8	26,7	0,70*
ENMO ou MTLE Recorrente (n,%)	7,17,1%	1	9,1	6	20	0,65*
NMO, Critérios de Wingerchuk (n,%)	5, 12,2%	3	27,3	2	6,7	0,10*
Recorrência de tronco	1 , 2,4%	0	0	1	3,6	1,00*
Recorrência cerebral	1, 2,4%	0	0	1	3,6	1,00*
Tempo livre de recorrência (meses)**	35 (±4,1)	21 (2 -107)		31 (3 - 95)		0,85**
RRA*	0,20 (±0,41)	0,37 (±0,60)		0,15 (±0,3)		0,49**
Número de recorrência/paciente	2,1	2,1		0,15		0,01**
Tempo de seguimento (anos)	3,7(± 3,5)	4,9 (±2,8)		3,2 (±1,9)		0,06**

Legenda: AQP4-IgG: anticorpo direcionado contra aquaporina-4 avaliado por IFI. n: número de pacientes em cada grupo. n.a.: dado descritivo, significância não avaliada. ENMO: Espectro da neuromielite óptica NMO: Neuromielite óptica. MTLE R: mielite transversa longitudinal extensa recorrente. RRA: Razão de recorrência anualizada. *Teste de exato de Fisher ** Teste t de student. Tempo livre de recorrência e tempo de seguimento, expressos em meses (m) e anos (a) média e desvio-padrão da média.

A capacidade da sorologia AQP4-IgG para prever recorrência nessa amostra é mostrada na tabela 29.

Tabela 29 - Valor da soropositividade para AQP4-IgG para prever recorrência

	Recorrência	Diagnóstico Final	
		MTLER	NMO
Sensibilidade, %	41	25	75
Especificidade, %	75	70	75
VPP	41	16	25
VPN	75	70	76
Falso negativo	0,7	0,9	0,4
Falso positivo	0,2	0,3	0,2
RV +	1,4	0,5	2,7
RV -	0,9	1,2	0,5
Escore F	0,3	0,1	0,4

Legendas: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. RV: Razão de verossimilhança. VPP: Valor preditivo positivo, VPN: Valor preditivo negativo. Escore F: Medida de performance do teste. NMO: Neuromielite óptica. MTLER: mielite transversa longitudinal extensa recorrente.

A presença dos seguintes achados foram associados a recorrência na análise dos 41 pacientes e na análise isolada dos 30 pacientes soronegativos: sintomas sistêmicos ($p=0,001$), pleocitose no LCR ($p=0,03$), e alterações no bulbo ($p=0,03$) e na substância branca encefálicas ($p=0,02$) à RM.

5.6.2 Incapacidade funcional

A evolução do EDSS, explanada na tabela 30, demonstra redução significativa na incapacidade funcional na fase aguda no 6º mês e ao final de 1 ano de acompanhamento ($p \leq 0,001$).

Tabela 30 - Comparação da diferença média do EDSS na fase aguda e fase crônica em cada ano de avaliação

Variável	Comparação	Diferença média	Erro Padrão	gl	p
EDSS fase aguda	Fase aguda - 1 a 6 meses	1,88	0,15	1	<0,001
	Fase aguda - 6 a 12 meses	2,41	0,20	1	<0,001
	1 a 6 meses - 6 a 12 meses	0,54	0,15	1	0,001
EDSS fase crônica	1 ano - 2 anos	0,68	0,20	1	0,015
	1 ano - 3 anos	0,99	0,29	1	0,014
	1 ano - 4 anos	1,64	0,39	1	0,001
	1 ano - 5 anos	2,06	0,50	1	0,001
	1 ano - 6 anos	1,95	0,59	1	0,028
	1 ano - 7 anos	1,89	0,67	1	0,136
	1 ano - 8 anos	2,39	0,94	1	0,303
	2 anos - 3 anos	0,31	0,23	1	>0,999
	2 anos - 4 anos	0,96	0,35	1	0,185
	2 anos - 5 anos	1,38	0,48	1	0,121
	2 anos - 6 anos	1,27	0,58	1	0,786
	2 anos - 7 anos	1,21	0,66	1	>0,999
	2 anos - 8 anos	1,71	0,93	1	>0,999
	3 anos - 4 anos	0,65	0,29	1	0,691
	3 anos - 5 anos	1,07	0,45	1	0,476
	3 anos - 6 anos	0,96	0,56	1	>0,999
	3 anos - 7 anos	0,90	0,65	1	>0,999
	3 anos - 8 anos	1,40	0,92	1	>0,999
	4 anos - 5 anos	0,42	0,37	1	>0,999
	4 anos - 6 anos	0,31	0,51	1	>0,999
	4 anos - 7 anos	0,25	0,62	1	>0,999
	4 anos - 8 anos	0,75	0,91	1	>0,999
	5 anos - 6 anos	-0,11	0,39	1	>0,999
	5 anos - 7 anos	-0,17	0,55	1	>0,999
	5 anos - 8 anos	0,33	0,88	1	>0,999
	6 anos - 7 anos	-0,06	0,43	1	>0,999
	6 anos - 8 anos	0,44	0,82	1	>0,999
	7 anos - 8 anos	0,50	0,73	1	>0,999

Legenda: EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional, (media, DP da media), gl: grau de liberdade.

Na fase crônica, ocorreu redução na escala do EDSS entre o primeiro ano e os demais anos até o 6º ano ($p < 0,005$). A partir do 7º ano não houve melhora da incapacidade funcional ($p > 0,005$) (Tabela 31).

A pontuação no EDSS inicial, ou seja no PEMTLE, foi maior no grupo de pacientes positivos para AQP4-IgG quando comparados aos negativos ($p = 0,04$). A redução no EDSS foi relativamente maior nos pacientes soropositivos para ($p = 0,026$) (Tabela 31).

Tabela 31 - Avaliação da incapacidade funcional pelo EDSS acordo com a sorologia para o AQP4-IgG

Incapacidade funcional	AQP4-IgG		P value
	Positivo N=11	Negativo N=30	
EDSS Fase aguda	8,5 (7,5 - 9,5)	8,0 (4 – 9,5)	0,04 *
EDSS 6º mês	7,0 (4,0 – 8,0)	6,0 (3,0 – 9,0)	0,52 *
EDSS 1º ano	6,0 (7,5 - 9,5)	6,0 (2,0 – 8,0)	0,59 *
EDSS na última visita	4,0 (1,0 -8 ,0)	5,5 (5 – 10,0)	0,18 *
Variação do EDSS Fase aguda – 6º mês	2,0 (0,5 – 4, 0)	1,5 (0 – 4,5)	0,65 *
Variação do EDSS Fase aguda – 1º. Ano	3,5 (2,0 – 6, 0)	1,5 (0 – 6, 0)	0,03 *
Variação do EDSS Fase aguda – ultimo	4,5 (0,0 – 9, 0)	2,5 (-2,0 – 7,0)	0,02 *
Tempo de seguimento	4,9 ($\pm 2,8$)	3,2 ($\pm 1,9$)	0,06 **

Legenda: AQP4-IgG: sorologia para o anticorpo da classe IgG direcionado contra a aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta. EDSS: Escala expandida de incapacidade funcional. Variação do EDSS expressa em mediana, valor mínimo e valor maximo). Tempo de seguimento expresso média e desvio-padrão da média. *Teste de U-Mann-Whitney. ** Teste t de student.

Gráfico 5 - Evolução na escala do EDSS, em ambos os grupos de pacientes com MTLEI e ENMO ($p = 0,001$ para MTLEI $p < 0,001$ para ENMO) Teste de Wilcoxon-pareado

Gráfico 6 - Valores de EDSS inicial e final segundo diagnóstico ao final do seguimento: demonstrando redução da incapacidade funcional evidenciada pela redução na escala do EDSS, de acordo com a soropositividade para AQP4-IgG. ($p < 0,001$ para AQP4-IgG negativo, $p = 0,003$ para os soropositivos) Teste de Wilcoxon-pareado

5.6.3 Óbito

Ocorreu um óbito em uma paciente de 68 anos (caso 37), negativa para AQP4-IgG, que apresentou síndrome medular caracterizada por instalação subaguda de paraplegia com nível torácico e espasmos tônicos paroxísticos associado a lesão medular longitudinalmente extensa torácica. (figura 14)

Figura 14 - RM: imagem da transição cervico-torácica e coluna torácica, plano sagital, aquisição ponderada em T2, mostrando lesão longitudinalmente extensa cervico-torácica

A paciente desenvolveu neurite óptica após 11 meses do quadro medular, com melhora parcial após corticoterapia endovenosa.

Na evolução apresentou paralisia facial periférica à direita com captação de contraste na porção proximal do nervo facial ao exame de RM (figura 15).

Figura 15 - RM: imagem no plano coronal de aquisição ponderada em T1 com gadolínio, mostrando captação de contraste na porção proximal do nervo facial

No 17º mês apresentou quadro confusional agudo associado a alteração encefálica compatível com leucoencefalopatia posterior (figura 16). A paciente manteve-se em imunossupressão com corticosteróides e azatioprina. No 18º mês de doença evoluiu com sepse, choque séptico e veio a falecer.

Figura 16 - Sequência de aquisição de RM do encéfalo ponderada em T2/FLAIR, no plano axial, mostrando a evolução da lesão da substância branca posterior com reversão no último exame

5.6.3 Diagnóstico ao final do Seguimento

O diagnóstico ao final do seguimento permaneceu como MTLE isolada e monofásica em 22 pacientes (53,7%).

Entre os 19 pacientes (46,3%) definidos como ENMO, cinco (12,2%) satisfizeram critérios de Wingerchuk para NMO, sete (16,8%) desenvolveram recorrência medular exclusiva, e sete (16,8%) apresentaram evolução monofásica com AQP4-IgG positivo. Ainda entre os 19 pacientes com ENMO, 11 (57,8%) eram soropositivos para AQP4-IgG e apresentaram as seguintes características: todos eram afrodescendentes, 10 (90,1%) eram do sexo feminino e apresentavam idade média de 44,9 (± 18 DP). A síndrome medular apresentada por estes pacientes apresentou associação significativa com as seguintes variáveis: incapacidade de assumir ortostase, com EDSS $>7,5$ ($p=0,007$), paraplegia ($p=0,03$), força muscular menor que 2 (MRC) ($p=0,001$), acometimento de tronco ($p=0,03$), espasmos tônicos ($p=0,01$), reflexos abolidos e choque medular ($p=0,02$), assim como uma maior incapacidade funcional avaliada pelo EDSS ($p=0,04$). O perfil laboratorial demonstrava pleocitose no LCR ($p=0,04$), acometimento cervico-torácica ($p=0,01$) e uma maior extensão longitudinal da lesão medular ($p=0,03$) à RM.

Os dados clínicos, laboratoriais e radiológicos presentes no PEMTLE que foram significativos para diferenciar pacientes com MTLEI daqueles com ENMO estão expostos na tabela 32. A análise multivariada, através do modelo de regressão logística, não foi capaz de prever risco de recorrência.

Tabela 32 - Variáveis clínicas e para-clínicas presentes no episódio isolado de MTLE e preditoras de evolução para ENMO

Variáveis	Valor de P	Teste
Sintomas sistêmicos	0,006	Teste exato de Fisher
Espasmos tônicos	0,02	Teste exato de Fisher
Sinal de Lhemitte	0,04	Teste exato de Fisher
Paraplegia	0,03	Teste exato de Fisher
Força muscular menor que 2	0,001	Teste exato de Fisher
Sinais de tronco	0,02	Teste exato de Fisher
Soluços, náuseas e/ou vômitos	0,02	Teste exato de Fisher
Tempo de instalação	0,009	U-Mann-Whitney
Instalação em menos de 21 dias	0,03	Teste exato de Fisher
Maior contagem de células no LCR	0,004	U-Mann-Whitney
Celularidade > 50 cels/mm ³	0,03	Teste exato de Fisher
Maior extensão da lesão medular	0,04	U-Mann-Whitney
Extensão > 6 segmentos vertebrais	0,001	Teste exato de Fisher
Lesão Cérvico-torácica	0,01	Teste exato de Fisher
Lesão em bulbo	0,01	Teste exato de Fisher
Lesões encefálicas inespecíficas	0,01	Teste exato de Fisher

Legenda: MTLE - Mielite Transversa Longitudinal Extensa, ENMO- Espectro da Neuromielite Óptica.

O resultado da análise discriminante mostrou que no PEMTLE, o perfil dos pacientes com a forma isolada de MTLE é distinto daqueles com ENMO ($p=0,005$). A função de correlação canônica, na centróide dos grupos, apresentou média de - 1,54 para o grupo MTLEI e 1,98 para ENMO conforme expresso nos gráficos 5 e 6 (Lambda de Wilks de 0,24, $p= 0,005$). O tempo médio de seguimento foi similar entre os grupos ($p=0,3$).

Gráfico 7 - Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, com o objetivo de discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,7 anos (DP: $\pm 2,2$). Diagnóstico final do grupo: MTLE isolada (n=22)

Gráfico 8 - Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, com o objetivo de discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,7 anos (DP: $\pm 2,2$). Diagnóstico final do grupo: ENMO (n=19)

As variáveis intervalares, observadas no PEMTLE e incluídas no modelo de análise discriminante, foram: idade de início da doença, tempo de instalação dos sintomas, intensidade do déficit de força muscular, extensão da lesão medular à RM, e por fim, celularidade, proteína e índice de IgG no LCR. A probabilidade do modelo em prever o diagnóstico correto foi avaliada em 87,8% conforme explanado na tabela 33 e nos gráficos 7 e 8.

Tabela 33 - Probabilidade de prever o diagnóstico ao final do seguimento na avaliação do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa isolada

		GRUPO		TOTAL
		MTLEI	ENMO	
N	MTLEI	20	2	22
N	ENMO	3	16	19
%	MTLEI	90,9	9,1	100
%	ENMO	15,8	84,2	100

Legenda: MTLE I - Mielite Transversa Longitudinal Extensa Isolada, ENMO- Espectro da Neuromielite Óptica.

A análise discriminante, no grupo de pacientes com PEMTLE soronegativos para AQP4-IgG, distinguiu pacientes com MTLEI daqueles com ENMO soronegativa ($p=0,005$). A função de correlação canônica apresenta média de 1,69 para a MTLEI e 7,35 para ENMO conforme expresso nos gráficos 9 e 10 (Lambda de Wilks de 0,12, $p= 0,005$). O tempo médio de seguimento foi similar entre os grupos ($p=0,9$).

Gráfico 9 - Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG para discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,3 anos (DP: $\pm 1,9$). Diagnóstico final do grupo: MTLE isolada(n=22)

Gráfico 10 - Análise dos fatores clínicos, laboratoriais e radiológicos em pacientes com MTLE, soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG para discriminar o diagnóstico final. Tempo médio de seguimento de 3,3 anos (DP: $\pm 1,9$). Diagnóstico final do grupo: ENMO (n=8)

As seguintes variáveis, no primeiro episódio de MTLE, foram incluídas no modelo para prever o diagnóstico final: idade de início, tempo de instalação dos sintomas, intensidade do déficit de força muscular, extensão da lesão medular à RM, e por fim, celularidade, proteína e índice de IgG no LCR. A probabilidade do modelo em prever o diagnóstico correto foi avaliada em 93,3% conforme explanado na tabela 34 e nos gráficos 9 e 10.

Tabela 34 - Probabilidade de prever evolução recorrente ao final do seguimento na avaliação do primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa em pacientes soronegativos para o anticorpo AQP4-IgG

		GRUPO		TOTAL
		MTLEI	ENMO	
N	MTLEI	21	1	22
N	ENMO	1	7	8
%	MTLEI	95,5	4,5	100
%	ENMO	12,5	87,5	100

Legenda: AQP4-IgG: Anticorpo direcionado contra a Aquaporina-4, avaliado por imunofluorescência indireta MTLE I - Mielite Transversa Longitudinal Extensa Isolada, ENMO- Espectro da Neuromielite Óptica.

6 *Discussão*

Serão discutidos os seguintes aspectos: caracterização da casuística (1); aspectos demográficos (2), clínicos (3), laboratoriais (4), de neuroimagem (5), terapêuticos (6) e de prognóstico (7) bem como as considerações finais (8) abordando as limitações (8.1) e as perspectivas (8.2) do estudo.

6.1 CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Nossa casuística foi extraída de uma população de pacientes consecutivos atendidos com MTLE entre 2005 e 2011 e representa a maior casuística de MTLE já publicada (Tabela 20). A população atendida em nosso serviço representa casos de alta complexidade encaminhados ao maior hospital terciário do País provenientes de diversos Estados. Isso torna nossos resultados representativos, no mínimo, para nossa população. A casuística compôs-se com um predomínio de pardos e afrodescendentes, de gênero feminino com faixa etária de 40 anos, compatível com estudos previamente publicados (Tabela 20).

Todos os pacientes avaliados apresentavam lesão longitudinal extensa na RM e critérios de inflamação no SNC, conforme exigido pelos critérios de inclusão. Pacientes com mielite secundária a processo

infeccioso, associada à doença inflamatória sistêmica ou do SNC foram excluídos com o objetivo de avaliarmos os casos considerados, na avaliação inicial, como de natureza inflamatória idiopática.

A pesquisa do anticorpo AQP4-IgG foi inserida na abordagem diagnóstica de pacientes com MTLE a partir de 2006. Séries de pacientes com lesão medular longitudinalmente extensa previamente publicadas não descreveram o perfil inflamatório como critério de inclusão a despeito de usarem o termo mielite. Nosso estudo avaliou tanto o aspecto inflamatório da lesão medular longitudinalmente extensa, como a presença do anticorpo.

Tendo em vista a composição da casuística, a abordagem dos aspectos clínicos, laboratoriais e de neuroimagem e o desenho prospectivo com seguimento por mais de 3 anos deste estudo, consideramos nossos dados relevantes no entendimento da mielite transversa longitudinalmente extensa inflamatória, permitindo-nos inferir novas variáveis sugestivas de recorrência.

Tabela 35 – Comparação entre séries prévias de MTLE e esse estudo

Perfil do estudo	P	Idade de início (med, var)	Gênero Feminino %*	Perfil étnico Caucasoide %	Tempo de instalação (dias)**	Lesão cerebral (n, %)	LME (no. de SV)	LCR Cels/mm ³ **	BOC (n, %)	Índice de IgG (mediana)	AQP4-IgG (n, %)	Anticorpos sistêmicos (n, %)	Tempo de seguimento meses (med, var.)	Evolução clínica			Preditores de recorrência
														M (n, %)	R (n, %)	NMO (n, %)	
Chan, China, 2005 - Relato de caso	2	26 (19-37)	100% (2:0)	0, 0%	NA	NA	3	14 (0-28)	NA	NA	NA	NA	NA	0, 0%	2, 100%	(0, 0%)	NA
Weinshenker, USA, 2006 - Prospectivo	29	40 (33-61)	55,20% 1,2:1	46%	NA	NA	8 (4-20)	NA	NA	NA	37,9	20,3	20 (11,6 - 41,2)	24, 83%	5, 17%	1, 3,5%	NMO-IgG, LR4,6 ANA, LR 4,2 ENA, LR 2,1
Matsuoka, Japan 2007, Retrospectivo	4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	25	NA	NA	0, 0%	4, 100%	0	NA
Marignier, France, 2008 - Retrospectivo	13	44 (22 -62)	53% ± 1 : 1	NA	NA	5, 38%	NA	NA	3 (11 testados) 27%	NA	54	NA	NA	6 46%	7 54%	NA	NA
Pawate, USA 2009 -Retrospectivo	6	41	67% 2 :1	NA	56 (2-360)	0	NA	88	17%	0, 71	0	0	27 (9 – 36)	0	0	0	Sem recorrência
Kim, South Korea 2010 - Retrospectivo	20	50	25% 1 : 3	0, 0%	NA	3, 15%	5,3 +/- 1,6	17	0%	0, 50	15	NA	58	7, 35%	8, 40%	4, 20%	NA
Qiu, Austrália, 2010 - Retrospectivo	6	40	50% 1 : 1	100%	NA	NA	10,2 ± 5,5	NA	2 (4 testados) 50%		17	1 17%	NA	1 17%	4 83%	NA	NA
Alvarenga, Brasil 2010 - Retrospectivo	10	37***	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	30	NA	NA	1, 10%	2, 20%	NA	NA
Adoni, Brazil 2010 - Retrospectivo	13	26***	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	23	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Chaves, Argentina 2012 - Retrospectivo	13	59***	70% ± 2 : 1	NA	NA	0	6 (3-18)	NA	NA	NA	NA	NA	57 (±8)	NA	NA	NA	NA
Chang, China 2012 - Retrospectivo	30	40	83% (5:1)	0, 0%	NA	11, 33%	5 ± 3,6	14 (±29)	1, 33%	0,6	18 60%	9, 36	5,6	12 40%	18 60%	15 83%	AQP4-ab
Sepúlveda, Espanha 2012 – Prospectivo	23	46 (20-77)	70% (±2:1)	95%	NA	7 30%	5 (3-19)	NA	5 24%	NA	2 9%	16 70%	30 (3-29)	16 69%	7 30%	0	AQP4-ab ELLM
Esse estudo Prospectivo	41	40	65% ± 2 : 1	8, 19%	15 (< 1 - 120)	12, 29%	6 (3 - 18)	7,5 (0 - 154)	1, 4%	0,8	22,8	19, 47%	37 (7 - 96)	28, 68%	13, 32%	5, 20,5%	*

Legenda: BOC: Bandas oligoclonais, Cels/mm³: células por milímetro cúbico; LME: extensão longitudinal da lesão medular; LCR: líquido cefalorraquidiano; M: evolução monofásica; N: número; NA: não avaliados; AQP4-IgG: sorologia para anticorpo direcionado contra aquaporina-4 por imunofluorescência indireta; P: número de pacientes estudados, R: evolução recorrente SV: segmentos vertebrais; * Valores expressos em porcentagem, ** Valores expressos em mediana e variação. Valores da mediana de idade de todos os pacientes avaliado no estudados (não estavam disponíveis os daqueles portadores de MTLE, que representa uma parte dessas casuísticas). Med.: mediana, Var: variação valor mínimo e valor máximo.

6.2 ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

Não houve diferença significativa entre a média da idade de início da doença, o gênero e a raça declarada entre pacientes com MTLEI e ENMO (Tabela 4). Os dados sobre a MTA idiopática, publicados antes do advento da RM e do anticorpo AQP4-IgG, mostram que essa entidade atinge todas as idades mas usualmente apresenta pico bimodal aos 10-19 anos e aos 30-39 anos. Em nossa casuística de pacientes com MTLEI, aquele mais novo apresentou o quadro aos 10 anos, enquanto o mais velho, aos 69 anos em consonância com a distribuição univesal da MTA idiopática. Além disso, a média de idade de início desses pacientes (35 anos) foi consonante, com a referida em série brasileira de pacientes com MTA idiopática e séries norte-americana, australiana e chinesa de pacientes com MTLE (Weinshenker et al., 2006; Alvarenga et al., 2010; Qiu et al., 2010; Chang et al., 2012). O nosso estudo divergiu de duas séries, realizados na Espanha e Coreia, onde foi reportada média de idade de início após os 45 anos (Kim et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012). Possivelmente essas diferenças sejam decorrentes do tamanho das amostras ou diversidade populacional. Por sua vez, os pacientes que ao final do seguimento, evoluíram com diagnóstico de ENMO, apresentaram média de idade (44 anos) semelhante àquela descrita previamente para portadores da forma recorrente da NMO (Wingerchuk et al., 2007).

Treze pacientes (68,9%) do gênero feminino compunham o grupo de ENMO e 14 (64,6%) o grupo com MTLEI. A predominância feminina foi

observada em ambos os grupos de pacientes com MTLEI e ENMO, em consonância com a maioria dos estudos realizados nesse área (Weinshenker et al., 2006; Alvarenga et al., 2010; Chang et al., 2012; Sepúlveda et al., 2012). Outrossim, dados conflitantes a esse respeito foram descritos em três séries australiana, francesa e coreana. Assim, nas duas primeiras, não houve diferença entre os gêneros, o estudo coreano encontrou predominância masculina e sugeriu que os seus pacientes apresentavam uma entidade clínica diferente e possivelmente idiopática (Maringuer et al., 2007; Qiu et al., 2010; Kim et al., 2011). Estudos históricos em pacientes com MTA idiopática não demonstravam predominância de gênero e julgamos que esse aspecto merece maiores estudos no contexto de MTLEI.

No grupo com diagnóstico final de ENMO, observamos uma discreta predominância feminina (2:1 de relação homem:mullher) em pacientes soronegativos e uma expressiva predominância em soropositivos (9:1), em concordância com um estudo recente de Jarius et al. onde 83% das pacientes femininas e 43% dos masculinos apresentaram soropositividade (Jarius et al., 2012). Em menor escala, nossos achados demonstraram uma tendência de associação ente gênero feminino e soropositividade para AQP4-IgG ($p=0,06$), com cerca de 40% das pacientes femininas e apenas 5% dos masculinos soropositivos. Sabe-se que, influências hormonais ou fatores relacionados ao gênero podem desempenhar um papel em algumas doenças auto-imunes, como LES, situação na qual as mulheres são cerca de dez vezes mais acometidas que os homens (Rioux, Abbas, 2005). Este

também, parece ser o caso da NMO soropositiva para AQP4-IgG (Jarius et al., 2012).

No Brasil, origem racial é um tema extremamente controverso, visto que a miscigenação é uma característica sociocultural da nossa população, composta por não brancos em 52% (IBGE Censo, 2010). Feita essa ressalva, descrever perfil racial parece-nos útil para futuras comparações, visto que esse aspecto é raramente discutido em pacientes com MTA, considerada uma entidade de distribuição similar em todas as raças (Scott et al., 2011).

Nós encontramos uma predominância de afrodescendentes em 72% (16/22) de pacientes com MTLEI, em divergência do estudo brasileiro realizado no estado do Rio de Janeiro, onde não foi encontrada diferenças quanto a origem racial em 16 pacientes com MTA idiopática monofásica (Alvarenga et al., 2010). As casuísticas prévios de pacientes com MTLEI eram compostas exclusivamente por asiáticos e caucasóides, com a peculiar exceção do estudo prospectivo de Weinshenker que demonstrou predomínio caucasóide em pacientes com MTLE soronegativa para AQP4-IgG e monofásica (Weinshenker et al., 2006; Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012). Essas divergências podem ser parcialmente explicada por diferenças populacionais no que diz respeito à origem racial. Por sua vez, nossos achados reforçaram a conhecida predominância de NMO em não caucasóides, visto que cerca de 90% (17/19) dos pacientes com diagnóstico de ENMO relataram ascendência afrobrasileira (Sellner et al., 2010).

6.3 ASPECTOS CLÍNICOS

A apresentação da síndrome medular (1) e as doenças associadas (2) serão discutidas.

6.3.1 Características clínicas do primeiro episódio da síndrome medular

A pesquisa de dados clínicos que ajude a distinguir entre a forma recorrente e monofásica de MTLE é de importância ímpar. Nossos achados são pioneiros nesse aspecto.

Um achado intrigante neste estudo foi a elevada frequência (40%) de pacientes que relataram transtorno de estresse adaptativo desencadeado após eventos biográficos críticos. Este dado, em concordância com a alta proporção (80%) de estresse emocional descrita em pacientes com doenças imunológicas, é respaldado na íntima associação entre o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, o sistema nervoso simpático e o sistema imunológico, bem como no aumento de células T e diminuição de cortisol no soro de pacientes com transtorno de estresse pós-traumático (Stojanovich, Marisavljevich, 2008). Ademais, um fator desencadeante desconhecido é descrito em 50% das condições imunológicas, e o estresse é reconhecido como um fator desencadeante de recorrência em pacientes com EM. Como nota, nos relatos históricos de Pesceto (1844) e Devic (1894), os pacientes

apresentaram antecedente situações de vida estressante e depressão, antes do início da doença (Pescetto, 1844; Devic, 1894). Embora não tenhamos encontrado diferença na frequência desse evento entre pacientes com MTLEI ou ENMO ($p=0,23$), a presença de disfunção adaptativa ao estresse pode ser um fator desencadeante da disfunção imunológica em ambas as situações e merece ser melhor estudado.

Imunização precedendo o quadro clínico ocorreu apenas em dois pacientes (9%) e infecção em cinco (22%) dos pacientes com MTLEI, esse achado não é relatado em outras séries (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Por sua vez, em pacientes com ENMO, infecção ocorrem em apenas 10% (2/19), em discordância de achados prévios. De fato, a associação entre quadros parainfecciosos e a NMO, descrita em 30% dos pacientes, sobretudo na forma monofásica, é um fenômeno conhecido, embora pouco estudado (Bizzoco et al., 2009; Sellner et al., 2010). No Brasil, um curioso relato de caso, envolvendo um paciente com mielite associada a *Paracoccidioides brasiliensis*, com sorologia positiva para AQP4-IgG, postula um mecanismo de mimetismo molecular como desencadeante da lesão na NMO (Brun et al., 2012)

De forma peculiar, a presença de sintomas sistêmicos tais como mal-estar generalizado, astenia e mialgia; concomitante com o quadro medular, foi relatada por 60% dos pacientes com diagnóstico final de ENMO e apenas 20% daqueles com MTLEI, associando-se à evolução recorrente. As manifestações inespecíficas trazidas por nossos pacientes são compatíveis com a síndrome de resposta inflamatória sistêmica associada a pródromos

virais inespecíficos. É sabido que a secreção de citocinas pró-inflamatórias, aumentadas durante infecções sistêmicas, são capazes de desencadear disfunção imunológica (Bizzoco et al., 2009). Contudo, em nossa casuística, a presença de sintomas sistêmicos não foi justificada por infecção ou imunização prévia. Destarte, as manifestações sistêmicas encontradas em nossos pacientes, na ausência de síndrome infecciosa, são compatíveis com os efeitos causados pela síntese de citocinas inflamatórias responsáveis pela amplificação da resposta imunológica (Stojanovich, Marisavljevic, 2008).

No que tange à NMO, sabe-se que a AQP4-IgG é 500 vezes mais concentrada no plasma que no SNC, e o mecanismo pelo qual o AQP4-IgG penetra a BHE para exercer o seu papel patogênico não está elucidado (Papadopoulus, Verknam, 2012). Em animais, a quebra da BHE, causada experimentalmente em modelos de encefalomielite auto-imune, atua como um facilitador nesse sentido. Em humanos, o aumento de citocinas pró-inflamatórias, já documentado em pacientes com NMO, podem estar envolvidos (Uzawa et al., 2010). Especulamos que os sintomas sistêmicos representem na clínica, a amplificação da resposta imunológica, causada por citocinas pró-inflamatórias, envolvidas como possíveis desencadeadores de uma disfunção imunológica. Nessa casuística, as manifestações sistêmicas no PEMTLE representaram um marcador clínico relevante e preditor de evolução recorrente. Acreditamos que pacientes com MTLE que apresentem sintomas sistêmicos no início do quadro devem ser encarados como portadores de ENMO.

Em contrapartida, não conseguimos demonstrar associação entre as manifestações sistêmicas e a soropositividade ao anticorpo AQP4-IgG. Esse dado, em consonância com os achados de Sellner, sugerem que a resposta imunológica alterada vista nesses pacientes seja decorrente, por exemplo de uma quadro infeccioso sistêmico associado a um mecanismo de mimetismo molecular (Sellner et al., 2010).

Ademais, manifestações sistêmicas de fadiga e mialgia relacionadas com o aumento de níveis de enzimas musculares, precedendo o quadro de neurite óptica foram descritos em uma análise retrospectiva de pacientes japoneses com NMO (Suzuki et al., 2010). No entanto, a avaliação laboratorial prévia à instalação do quadro medular não foi realizada nos nossos pacientes. De forma que, a associação entre a manifestação sistêmica inespecífica, vista em nossos pacientes, e lesão muscular associada ao ENMO necessita ser melhor abordada em estudos posteriores.

O sintoma neurológico de apresentação não foi associado com a evolução clínica para ENMO ou MTLEI ($p=0,5$), em concordância com estudos prévios (Chang et al., 2012; Sepúlveda et al., 2012). A presença de SMC foi um critério de inclusão deste estudo, contudo 22% dos pacientes apresentaram assimetria dos sintomas medulares, não associada ao ENMO, em concordância com estudos prévios (Weinshenker et al., 2006, Sepúlveda et al., 2012, Chang et al., 2012). No entanto, discordamos de Wingerchuk, que associa síndrome medular assimétrica à forma recorrente da NMO, enquanto este achado foi visto em apenas 15% (3/19) dos nossos pacientes com ENMO (Wingerchuk et al., 1999). Essa divergência pode ser explicada

parcialmente pela natureza retrospectiva daquele estudo, ou pelo fato de que nossos pacientes com MTLE representem uma entidade clínica diferente da NMO.

O padrão de déficit motor encontrado com mais frequência foi tetraparesia (34,1%), seguida da tetraplegia (26,8%), paraparesia (22%) e, por fim, paraplegia (17,1%), este último foi associada à soropositividade para AQP4-IgG e ENMO. Correspondente a esse achado, restrição a cadeira de rodas/leito e graduação da FM menor que dois na escala MRC, foram associadas à MTLE soropositiva para o AQP4-IgG. A mediana da força muscular, graduada pela escala MRC, foi quatro (variação de zero a cinco) em membros superiores e dois (variação de zero a quatro) em membros inferiores, e a maior gravidade do déficit motor foi observada em pacientes AQP4-IgG positivos, confirmando o papel do anticorpo como marcador de pior prognóstico e maior gravidade do déficit neurológico (Weinshenker et al., 2006; Jarius et al., 2012).

Apenas um paciente apresentou reflexos normoativos, enquanto hiperreflexia foi observada em 21 pacientes (51,2%) associada à soronegatividade para o AQP4-IgG. Hipo ou a/arreflexia, presente em 20 (48,8%), foi associada à soropositividade. Como analogia, evolução com quadro de choque medular foi mais comum em pacientes soropositivos para AQP4-IgG, com importante implicação fisiopatológica. As lesões medulares da NMO promovem o envolvimento extenso e centromedular, com consequente interrupção de vias cortico-espinhais, justificando o achado de hipo ou arreflexia e choque medular nesses pacientes. Todavia, o padrão de

reflexos e a presença de choque medular, não distinguiram no PENTLE, pacientes que evoluíram com ENMO daqueles que permaneceram com MTLEI ao final do estudo ($p=0,35$). Não encontramos descrição do padrão de reflexos ou da frequência de choque medular em outros estudos de pacientes com MTLE. Assim, julgamos que, essas características, úteis na prática clínica, precisam ser estudadas em séries maiores (Weinshenker et al., 2006; Chang et al., 2012; Sepúlveda et al., 2012).

Todos os pacientes apresentavam nível sensitivo rostral, como critério de inclusão, e o quinto dermatomo torácico (T5) foi o mais comum, seguida do quinto cervical (C5), em consonância com os achados de neuroimagem que mostraram um predomínio cervico-torácica. Alteração sensitiva profunda foi observada em 38 de 41 (93%) e dor neuropática em 29 (71%). Essas características da SM não foram úteis, em distinguir pacientes positivos e negativos para o anticorpo, ou pacientes com diagnóstico final de ENMO ou MTLEI. Concordamos que a alta prevalência desse achado em um grupo de pacientes com SMC, não nos permite maiores inferências sobre estes achados semiológicos e, represente um viés de seleção da nossa amostra.

A dor neuropática, sobretudo dor radicular, vêm sendo associada à NMO recorrente (Wingerchuk et al., 1999; Jarius et al., 2012). Em concordância, nós encontramos esse achado em cerca de 80% (15/19) dos pacientes com ENMO. Adicionalmente, a dor radicular é considerada um marcador de pior prognóstico em pacientes com MTA, e aqui, foi encontrada em 60% (14/22) dos pacientes com MTLEI, porém sem implicação prognóstica (Christensen et al., 1990). Ponderamos que, em decorrência da

pesquisa ativa de sinais e sintomas na nossa avaliação, encontramos uma elevada frequência (70%) do sintoma dor em ambos os grupos de pacientes com ENMO e MTLEI, justificando a maior frequência quando comparada a outras séries retrospectivas. Por consequência, dessa alta prevalência (“efeito teto”) numa amostra relativamente pequena, consideramos difícil demonstrar associação significativa entre dor neuropática no PEMTLE, diagnóstico ou gravidade clínica. No entanto, devido a importância óbvia desse sintoma, com consequências significativas na qualidade de vida, reconhecemos que esse aspecto necessita ser melhor estudado.

Na fase aguda do PEMTLE, o sinal de Lhermitte foi encontrado em 66% (27/41) dos casos. Sua presença foi associada ao diagnóstico final de ENMO, sendo encontrado em 84% (16/19) deste grupo de pacientes. Essas informações reforçam a importância deste achado semiológico, já associado à NMO no estudo de história natural de Wingerchuk em 35% dos casos (Wingerchuk et al., 1999). A maior frequência encontrada em nossos casos, quando comparada a série de Wingerchuk, pode ser justificada pela elevada frequência de lesão cervical alta, descrita em 84,5% (16/19) dos nossos pacientes com ENMO (Wingerchuk et al., 1999). Porém, cerca de 60% (13/22) dos casos de MTLEI também apresentavam comprometimento cervical, a despeito de uma menor frequência relativa deste achado. Destarte, concluímos que, na avaliação inicial do pacientes com MTLE, a presença do sinal de Lhermitte, deve reforçar a suspeita de NMO.

Espasmos tônicos paroxísticos e dolorosos foi relatado por 40% (9/22) dos pacientes com MTLEI e cerca de 80% (15/19) dos pacientes com

ENMO, sendo então, associado a esta última bem como, à soropositividade para AQP4-IgG. A fisiopatologia dos espasmos tônicos é controversa, mas a hipótese mais aceita credita o fenômeno a uma irritabilidade axonal secundária à liberação de mediadores pró-inflamatórios solúveis, tais como: o leucotrieno C, capaz de despolarizar tonicamente as células de Purkinje (Ostermann, Westenberg, 1975; Usmani et al. 2012). Em consequência deste fenômeno, acredita-se que ocorra um distúrbio na condução neuronal em vias desmielinizadas, com uma transmissão efática no eixo transversal propagando-se para vias do trato córtico-espinhal e vias sensitivas do trato espinho-talâmicos, justificando a aura sensitiva associada (Sozzi et al., 1987).

Nossos dados acrescentam informação aos estudos prévios de NMO, por ressaltar que a presença de espasmos tônicos, na avaliação inicial de pacientes com MTLE, sugere o diagnóstico de NMO, confirmando o papel fisiopatológico da desmielinização nessa entidade clínica (Wingerchuk et al., 1999; Usmani et al., 2012.; Schmidt et al., 2012). Ao contrário dos achados de Wingerchuk que descreve uma frequência de 35%-40% de espasmos tônicos em pacientes com NMO recorrente, encontramos este sintoma em quatro de cinco (80%) pacientes com NMO recorrente definida. Ademais, espasmos tônicos foram relatados por 78% (11/14) dos pacientes com ENMO: 75% (9/12) no grupo recorrente e 86% (6/7) daqueles com doença monofásica. Adicionalmente, a significativa presença desse sintoma em 90% (10/11) dos pacientes soropositivos, suporta a idéia que o processo inflamatório mediado pelo anticorpo esteja associado a uma maior

excitabilidade axonal e consequente agravamento dos espasmos (Usmani et al., 2012).

Os sinais clínicos de envolvimento do tronco encefálico no PEMTLE ocorreram em cerca de 30% (12/29) dos pacientes. Este achado associou-se à evolução para o diagnóstico final de ENMO, tendo sido encontrado em 40% (9/19) dos pacientes desse grupo, em concordância com a alta prevalência de sintomas de tronco (37%) no evento índice de NMO em uma recente série japonesa (Uzawa et al., 2012). No estudo de Misu et al, achados clínicos de tronco foram sugestivos de diagnóstico de NMO em detrimento do diagnóstico de EM (Misu et al., 2007). De modo análogo, os nossos dados demonstram que a presença de sintomas de tronco no PEMTLE, sugere o diagnóstico de NMO, em detrimento do diagnóstico de MTLEI.

Ademais, no grupo de pacientes com diagnóstico de ENMO, a presença desses sintomas foi associado a soropositividade para o AQP4-IgG ($p=0,03$). Particularmente, a presença da tríade de soluços, náuseas e vômitos, vista em cerca de 25%(10/41) dos pacientes, foi associada ao diagnóstico final de ENMO. Esse dado corrobora com a literatura vigente, sugerindo que a representação clínica do envolvimento da área póstrema e núcleo do trato solitário, área considerada rica em AQP4-IgG, sugere fortemente o diagnóstico de NMO, principalmente na sua forma soropositiva (Popescu et al., 2011).

O importante achado de insuficiência respiratória com necessidade de ventilação mecânica, historicamente associado à NMO, responsável pela

significativa mortalidade da doença (30%). No PEMTLE, esse achado foi visto em cerca de 10% (4/41) dos pacientes aqui estudados e tem sido descrito em até 30% dos pacientes com NMO (Wingerchuk et al., 1999). Ao final do seguimento três deles foram diagnosticadas como ENMO enquanto uma permaneceu com MTLEI. Embora os nossos achados não tenham alcançado significância estatística neste aspecto, ponderamos que no PEMTLE, a apresentação com insuficiência respiratória, pela sua gravidade, deve sugerir o diagnóstico de NMO.

Em pacientes com primeiro episódio de NO, a gravidade do déficit de acuidade visual se correlaciona com o diagnóstico de NMO (Fernandes et al., 2012). De maneira equivalente, a maior gravidade do quadro medular verificada em nossos pacientes correlacionou-se com o diagnóstico de ENMO, em detrimento de MTLEI.

Os pacientes que no PEMTLE apresentaram sinais clínicos de envolvimento de tronco, soluços, náuseas e vômitos, espasmos tônicos, sinal de Lhermitte, déficit motor grave com FM menor que dois (MRC) e paraplegia, evoluíram mais frequentemente com o diagnóstico de ENMO ao final de 3,7 anos. Estes achados foram mais comuns na nossa casuística, quando comparados com outros estudos de NMO (MRC, 1943; Wingerchuk et al., 1999; Jarius et al., 2012). Algumas peculiaridades do nosso estudo podem justificar estas diferenças. Em primeiro lugar, foi realizada uma avaliação sistemática, por um mesmo examinador, com pesquisa ativa dos sinais e sintomas. Em segundo, todos os pacientes apresentaram SMC como evento índice, viés de critério de inclusão. Em terceiro, cerca de 73%

(30/41) dos casos apresentavam, no PEMTLE, envolvimento da medula cervical à RM.

Adicionalmente, a presença de lesão cervical não foi mais comum em pacientes com ENMO quando comparados àqueles com MTLEI, nesta casuística. Sendo assim, entendemos que a diferença na apresentação clínica não pode ser atribuída apenas à topografia da lesão medular. De fato, a gravidade da síndrome clínica relacionou-se com diagnóstico de ENMO em detrimento do diagnóstico de MTLEI, de forma independente da topografia da lesão. Em decorrência disso, concluímos que no PEMTLE, uma apresentação clínica mais grave sugere o diagnóstico de ENMO, e uma forma mais branda sugere o diagnóstico de de uma entidade inflamatória, clinicamente restrita a medula espinhal, de evolução monofásica durante o período de acompanhamento médio de 3,7 anos.

O tempo de instalação da SM compreendido entre quatro horas e até 21 dias, considerado o início dos sintomas até o déficit neurológico máximo, foi apontado como condição necessária para o diagnóstico de MTA idiopática (TMCWG, 2002). No entanto, esse critério determinado de forma empírica, baseado na experiência clínica dos autores, não foi validado para o diagnóstico da forma idiopática da MTA (De Seze et al., 2005). Destarte, em 2011 um consenso da academia americana de neurologia esclarece que não há evidências sobre a definição do tempo de instalação dos sinais e sintomas até o déficit neurológico máximo para o diagnóstico de mieloaptias agudas ou subagudas (Scott et al., 2011). Por esse motivo, para o propósito deste estudo, foram incluídos pacientes com quadro de mielite inflamatório

baseada nos critérios do TMWG associados a um tempo de instalação mais abrangente.

Em concordância com a sugestão do TMWG, 90% (19/22) dos pacientes que, ao final do seguimento, permaneceram com diagnóstico de MTLE isolada e possivelmente idiopática, apresentaram SM com tempo de instalação menor que 21 dias. Quando comparados os grupos MTLEI e ENMO, pacientes com tempo de instalação dos sintomas em mais de 21 dias, apresentaram uma chance 5,7 vezes de diagnóstico de ENMO. Estudos anteriores de MTLE não fazem referência ao tempo de instalação da SM, conforme os dados da tabela 38. Esta informação não é relatada em séries de MTLE associada à NMO nem é comparada com a soropositividade ao anticorpo AQP4-IgG (Weinshenker et al., 2006; Kim et al., 2010; Jarius et al., 2012; Sepúlveda et al., 2012).

Recentemente, instalação subaguda da SM foi descrita como uma apresentação “atípica” de MTLE associada à NMO, embora a definição do que seria a apresentação típica não seja clara (Sato, Fujihara, 2011). Em contrapartida, os nossos achados sugerem que cerca de 50% (9/19) dos pacientes com ENMO, apresentam uma instalação subaguda quando o evento índice é representado pelo quadro de mielite. Por fim, no PEMTLE um tempo de instalação dos sintomas em menos que 21 dias, sugere uma evolução monofásica e isolada, possivelmente idiopática, ratificando a definição teórica da TMWG (TMWG, 2002).

Nossos dados estão em desacordo com o conceito, ainda vigente, que o perfil clínico de pacientes com MTLE monofásica e soronegativa é

indistinguível daquela que representa o evento índice da ENMO (Kitley et al. 2012a; Kitley et al., 2012b). Neste estudo, a presença dos seguintes achados clínicos favoreceu o diagnóstico de MTLEI: SM de instalação aguda, em menos de 21 dias, com gravidade moderada de déficit motor, com FM graduada em 2 a 3 (MRC), associada a baixa frequência de sintomas sistêmicos, paraplegia, espasmos tônicos paroxísticos, sinal de Lhermitte, sinais de tronco em geral e principalmente, sinais como soluços, náuseas e vômitos. Nós demonstramos que o quadro clínico inicial da mielite, em pacientes que evoluíram para NMO, foi diferente do apresentado por aqueles que permaneceram com diagnóstico de MTLEI, suportando a hipótese que estas sejam duas entidades clínicas diferentes.

6.3.2 Doenças associadas

Em discordância com a literatura publicada, não encontramos associação significativa entre ENMO e doenças imunomediadas, presente em apenas três de 19 pacientes (16%) (McKeon et al., 2009). Atribuímos esse achado a um possível viés de seleção causado pelos estritos critérios de inclusão de nossa casuística, pelos quais foram excluídos pacientes com doenças reumatológicas associadas à mielite transversa.

Por outro lado, entre os pacientes com MTLEI, apenas um desenvolveu doença de base imunológica, em concordância com outras publicações de pacientes com MTLE (Qiu et al., 2010, Kim et al., 2010,

Sepúlveda et al., 2012). É conhecido que pacientes com doença autoimune são predispostos a desenvolver outra (Gordon, Isenberg, 1990; Theodorou, 2002) e que o quadro medular pode preceder o início de doença reumatológica em até 5% dos casos de MTLE associada à LES (Yamamoto et al., 2006; Espinosa et al., 2010). Contudo nenhum dos nossos pacientes, com MTLEI ou ENMO, desenvolveu critérios para doença do colágeno durante o seguimento de 3,7 anos.

A partir do estudo seminal de Vernant et al., a NMO tornou-se classicamente associada a endocrinopatias, incluindo: amenorréia, galactorréia, *Diabetes insipidus*, hipotireodismo e hiperfagia (Vernant et al., 1997). Nossos achados, reforçam a importância dessa associação, ao reportar alterações endocrinológicas em 36% daqueles que evoluíram com ENMO. Ademais, demonstramos, de forma pioneira, uma alta frequência (30%) de endocrinopatias no PEMTLE em pacientes com MTLEI.

Dentre as endocrinopatias, a importância da disfunção tireoidiana em pacientes com ENMO é corroborada e uma possível natureza autoimune é sugerida (Wingerchuk, Weinshenker, 2012). Cinco de 19 (26,3%) portadores de ENMO e uma de 22 (4,5%) com MTLEI apresentaram hipotireodismo, demonstrando uma tendência de associação entre esta forma de endocrinopatia e ENMO. Destarte, ratificamos estudo prévio do mesmo serviço que relata disfunção tireoidiana em 17% (5/29) dos pacientes com NMO (Adoni et al., 2010). Ademais, enquanto este não conseguiu demonstrar a associação de endocrinopatia com a presença do anticorpo,

demonstramos nessa casuística, que no PEMTLE a presença de hipotireodismo associa-se à soropositividade para AQP4-IgG.

Um achado interessante foi a associação de galactorréia no PEMTLE, com diagnóstico de ENMO ao final do seguimento. A hiperprolactinemia foi confirmada em três dos sete pacientes com galactorreia, dois deles negativos para AQP4-IgG. De fato, a galactorreia não foi associada a presença do anticorpo AQP4-IgG e também não foi decorrente de hipotireodismo, uma possível causa de galactorreia. Ao contrário do esperado os pacientes não apresentavam lesões hipotalâmicas à RM de encéfalo. Do ponto de vista fisiopatológico, esse achado merece ser melhor estudado, mas confirma a importância dos sintomas neuro-endócrinos em distinguir pacientes com NMO daqueles com outras doenças desmielinizantes do SNC (Yamasaki et al., 2000). Do ponto de vista prático a galactorréia, ainda que rara, quando presente no PEMTLE, pode distinguir pacientes com ENMO daqueles com MTLEI.

Na análise do subgrupo de pacientes femininas em idade fértil, também houve uma tendência de associação entre amenorreia no PEMTLE e diagnóstico final de ENMO. A tríade clássica de amenorreia, galactorreia e hiperprolactinemia foi encontrada em duas pacientes. Essa associação está em conformidade com dados japoneses que consideram esses achados típicos da forma óptico-espinhal da esclerose múltipla, considerada atualmente ENMO (Yamasaki et al., 2000; Wingerchuk et al., 2007).

A presença de primo-descompensação de DM tipo I no PEMTLE foi um achado exclusivo dos pacientes que evoluíram para ENMO. Esse dado

favorece a hipótese de um mesmo mecanismo imunológico subjacente a ambas entidades, NMO e DM tipo I, e, enfatiza a importância do melhor entendimento do perfil de endocrinopatia neste grupo de pacientes. Exceto pela galactorreia, a presença de endocrinopatia não foi sugestiva do diagnóstico final de ENMO.

6.3.4 História familiar

A associação com história familiar de doenças imunológicas só foi relatada em pacientes com diagnóstico de ENMO, sugerindo mais uma divergência entre as duas entidades clínicas. Por sua vez, história familiar de doença desmielinizante, reportada em 3% dos pacientes com NMO, não foi encontrada nessa casuística (Matiello et al., 2010).

6.4 ASPECTOS LABORATORIAIS

6.4.1 O papel do anticorpo AQP4-IgG

A baixa soropositividade (22,8%) para AQP4-IgG nos pacientes com PENTLE aqui encontrada está em consonância com séries prévias de MTLE realizadas em diversas populações, tais como a brasileira, coreana, australiana e espanhola (Adoni et al., 2010; Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010;

Alvarenga et al., 2011; Sepúlveda et al., 2012). Por outro lado, séries americana, francesa, e brasileira usando técnica de IFI, encontraram uma maior soropositividade em pacientes com MTLE (Weinshenker et al., 2006; Marignier et al., 2008, Dellavance et al., 2011) (Tabela 36).

Como nota, no estudo de Dellavance et al., foi analisada grupo de pacientes com EM, NMO, MTLE e doenças sistêmicas, usando a mesma técnica de IFI, demonstrando uma sensibilidade de 85% e uma especificidade de 95% do método aqui empregado (Dellavance et al., 2011). Neste estudo, foi observado uma maior soropositividade para AQP4-IgG em pacientes com MTLE. Atribuímos a contrastante diferença entre o estudo de Dellavance et al. e o presente estudo (59% e 23% de soropositividade, respectivamente), ao tamanho da amostra, visto que neste estudo avaliamos mais que o dobro de pacientes daquele. Outra possibilidade é que aquele estudo tenha incluído pacientes com MTLE recorrente, enquanto este incluiu exclusivamente os pacientes com apresentação monofásica a época da coleta do soro.

Tabela 36 - Análise comparativa da soroprevalência do anticorpo AQP4-IgG em pacientes com MTLE, de acordo com o método de detecção

Autor, ano	Origem	Desenho do estudo	Método	P (n)	Sorologia		Recorrência	
					AQP4-IgG + n, (%)	AQP4-IgG - n, (%)	AQP4-IgG + n (%)	AQP4-IgG - n (%)
Weinhenker, 2006	EUA	Prospectivo	IFI	29	11 (38)	18 (62)	6 (55)	0 (0)
Matsuoka, 2007	Japão	Transversal	IFI-CHT	4	1 (25)	3 (75)	NA	NA
Marignier, 2008	França	Transversal	IFI	13	7 (54)	6 (46)	NA	NA
Kim, 2010	Coreia	Retrospectivo	RIP-CHT	20	3 (15)	17 (85)	3 (100)	10 (49)
Qiu, 2010	Australia	Retrospectivo	IFI-CHT	6	1 (17)	5 (93)	1 (100)	4 (80)
Alvarenga, 2010	Brasil	Retrospectivo	IFI	10	3 (30)	7 (70)	2 (70)	NA
Adoni, 2010	Brasil	Transversal	IFI	13	4 (23)	0 (77)	NA	NA
Dellavance, 2011	Brasil	Transversal	IFI	17	10 (59)	7 (41)	NA	NA
Long, 2012	China	Transversal	IFI-CHT	29	15 (52)	14 (48)	NA	NA
Chang, 2012	China	Retrospectivo	IFI - CHT	30	18 (60)	12 (40)	15 (83)	5 (42)
Sepúlveda, 2012	Espanha	Prospectivo	IFI-CHT	23	2 (9)	21 (91)	2 (100)	4 (19)
Este estudo	Brasil	Prospectivo	IFI	41	11 (27)	30 (63)	4 (37)	8 (27)

Legenda: AQP4-IgG +: sorologia positiva para o anticorpo direcionado contra a Aquaporina-4; AQP4-IgG -: sorologia negativa para o anticorpo direcionado contra a Aquaporina-4; EUA: Estados Unidos da América; MTLE: Mielite Transversa Longitudinal Extensa; P: pacientes; n: número de pacientes avaliados; NA: não avaliado; ND: dado não disponível; IFI: imunofluorescência indireta – leitura em substrato de tecido de cerebelo de rato(a); IFI-CHT: ensaio de IFI baseado em células humanas transfectadas com uso de células embrionárias de Rim (HEK 293) clonadas para produzir AQP4; RIP: Ensaio de radio-imunoprecipitação.

O uso de imunossupressor a época da coleta (85%) ou o longo intervalo entre o evento índice e coleta do material (150 dias em média) não influenciaram os nossos resultados, pelo menos do ponto de vista estatístico. Este achado, compatível com estudo anterior do nosso serviço

realizado com objetivo de identificar a prevalência do anticorpo em pacientes com NMO, demonstra a consistência dos dados (Adoni et al., 2010). Contudo, nossos dados contrastam com o estudo de Matsuoka et al. (2010) que reportou uma diminuição da soropositividade para AQP4-IgG em pacientes usando imunossupressores, avaliados por ensaio de IFI com substrato de células humanas transfectadas (IFI-CHT) (Matsuoka et al., 2007).

Duas séries asiáticas, usando também a técnica de IFI-CHT encontraram uma maior soropositividade (54-60%) para anticorpo AQP4-IgG em pacientes com MTLE (Long et al., 2012; Chang et al., 2012). Porém, na ausência de estudos comparativos adequados, não há superioridade estabelecida entre os métodos, e a recomendação atual é que pacientes negativos para uma técnica sejam testados através de outra metodologia (Sellner et al., 2010; Long et al., 2012)

Recentemente, foi publicado um estudo comparando as técnicas de ensaio imunoadsorvente ligado à enzima (ELISA) com substrato celular, IFI com substrato celular (IFI-CHT) e IFI com substrato de tecido, sugerindo, uma menor soropositividade da última técnica (Long et al. 2012; Kim et al., 2012). O estudo do perfil sorológico de nossos pacientes com técnicas mais recentes, poderia revelar novos elementos ou confirmar o poder dos nossos dados, e constitui uma limitação do nosso estudo. Um projeto visando a pesquisa do AQP4-IgG com IFI-CHT está em execução no serviço. De qualquer modo, na ausência óbvia de ensaio laboratorial com sensibilidade e especificidade de 100%, pretendemos dirimir a dúvida clínica sobre

conversão para NMO em pacientes com MTLE, utilizando da prerrogativa do seguimento prospectivo.

Durante o nosso acompanhamento prospectivo médio de 3,7 anos, a recidiva ocorreu em 29,5%, sendo 33% nos pacientes soropositivos e 27% nos soronegativos. Nas séries retrospectivas brasileiras, a soroprevalência do AQP4-IgG variou de 23% a 30% em pacientes com MTLE (Adoni et al., 2010; Alvarenga et al., 2010). Mas, estes estudos não tinham como objetivo avaliar prognóstico ou recorrência e a descrição sobre recorrência e tempo da doença não é clara.

A semelhança do desenho do estudo e a diferença nos resultados permitiram-nos discordar dos achados das coortes prospectivas norte-americana e espanhola, onde respectivamente 55% e 100%, dos pacientes positivos recidivaram (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Variáveis que poderiam justificar essa discordância entre os dois estudos são o intervalo de tempo entre o início dos sintomas e a coleta de soro e o tratamento imunossupressor no momento da coleta. O intervalo de tempo médio entre o episódio de MTLE e a coleta da amostra não foi citado em ambos os estudos. No estudo de Weinshenker, apenas dois de 38 pacientes recebiam imunossupressor quando avaliados para presença de AQP4-IgG, e em nossa casuística, 35 dos 41 pacientes (85,4%) estavam em tratamento imunossupressor. Por fim, todos os pacientes AQP4-IgG positivos foram mantidos em imunossupressão, justificando uma recorrência menor que a previamente descrita, nesse grupo.

6.4.2 O papel de outros autoanticorpos

A presença de outros autoanticorpos foi um achado frequente (47%) nessa série de pacientes com MTLE, sem associação com doença do colágeno. Anticorpos sem papel patogênico definido são comumente encontrados em situações de disfunção imunológica (Tan, 1997)

O achado mais comum foi o anticorpo anticardiolipina IgM (23,5%), seguido do FAN (20,7%), associados a uma chance de recorrência de 4,4 e 6,7, respectivamente. A presença de FAN foi mais comum em pacientes soropositivos para AQP4-IgG (0,03), o que diminui a importância do mesmo como preditor de recorrência, em concordância com a literatura vigente (Pittock, 2008).

Entre os nove pacientes que apresentaram ACL isotipo IgM, dois mostraram também o isotipo IgG e o FAN. Mielite associada a LES foi descrita em uma série de 14 casos, nos quais o diagnóstico de LES sucedeu o quadro medular em seis (46%) (Kovacs et al., 2000). A hipótese de trombose arterial como mecanismo fisiopatológico da mielite associada à LES e SAAF, está sobretudo associada com a presença de anticorpos antifosfolípidos (Seet et al., 2006). Contudo, na avaliação longitudinal dos nossos casos no período médio de 3,7 anos, a presença desses anticorpos não foi associado a eventos trombóticos ou quaisquer outros comemorativos clínicos ou laboratoriais, encontrados em pacientes com SAAF ou LES. Em concordância com outros autores ratificamos que, a presença de FAN e ACL

nessa população, possivelmente reflete autoimunidade não-órgão específica (Sepúlveda et al., 2012).

A associação de anticorpos anti-SS-A e anti-SS-B com recorrência de MTLE é controversa (Hummers et al., 2004; Kaplin et al., 2005; Tesser et al., 2005). Anti-SS-A e anti-SS-B foram encontrados em (8,8%) dois de 41 pacientes na nossa amostra e sua presença não foi associada com recorrência. De maneira análoga ao que ocorre com outros ANA, concordamos que a presença de anti-SS-A o anti-SS-B pode indicar autoimunidade não órgão específica nessa população (Wingerchuk, Weinshenker, 2012).

O ANCA foi encontrado em apenas um paciente (2,5%) de nossa casuística. Em uma série japonesa de 1998, p-ANCA foi encontrado em cerca de 10% dos pacientes com mielite. Estes tinham características peculiares que se assemelhavam a nossa amostra: alta prevalência de dor no início dos sintomas, evolução subaguda, pleocitose e lesão da medula espinhal longitudinalmente extensa à RM. Esses autores sugerem que a presença de p-ANCA e as características clínicas peculiares podem indicar uma forma restrita de doença autoimune (Alexander et al., 1981). No entanto, o anticorpo AQP4-IgG não estava disponível na época deste estudo, o que inviabiliza maiores especulações.

Em pacientes com ENMO, postula-se que a presença de autoanticorpos inespecíficos seja decorrente de autoimunidade sistêmica (Pittock et al., 2008). De fato, doenças imunológicas como artrite, uveíte e DM tipo I, foram observadas entre os nossos pacientes que apresentaram

AQP4-IgG positivo e anticorpos sistêmicos, embora nenhum deles tenha desenvolvido critérios clínicos compatíveis com doenças do colágeno. Apesar disso, nessa amostra, a presença de autoanticorpos em pacientes com PEMTLE, não sugeriu o diagnóstico final de ENMO.

No escopo geral da interface entre MTLEI e ENMO, nossos achados contribuem com a teoria de que ambos os grupos apresentem um perfil sorológico compatível com disfunção imunológica, mais do que comorbidade de duas doenças autoimunes (Gordon, Isenberg, 1990; Tan, 1997; Wingerchuk, Weinshenker, 2012).

6.4.3 Aspectos líquóricos

A sinalização inflamatória no LCR foi encontrada em 93% dos nossos pacientes e igualmente presente em pacientes com ENMO e MTLEI, suportando o conceito de um processo inflamatório subjacente em ambas as condições. A respeito da celularidade, nossos dados fortificam a recente sugestão da academia americana de neurologia que, pleocitose é útil em identificar pacientes com mielopatia inflamatória e nos permite acrescentar que, no evento índice da MTLE, afastada etiologia infecciosa, a pleocitose sugere o diagnóstico de NMO (Scott et al., 2011).

Nossa análise nos permitiu acrescentar que a pleocitose foi associada ainda a soropositividade para AQP4-IgG, em discordância dos achados de Jarius (Jarius et al., 2011). No PEMTLE, a hiperceularidade líquórica, particularmente quando maior que 50 cels/mm³, foi preditora de recorrência

e de menor tempo livre de recorrência (Gráfico 2). A associação entre NMO e pleocitose é conhecida, mas sua capacidade de prever evolução recorrente, não o era (Sellner et al., 2010). Esta é a primeira coorte prospectiva que associa a presença da pleocitose, em pacientes com episódio único de MTLE como preditor independente de evolução recorrente.

No PEMTLE soronegativa, uma pleocitose menor que 30 cels/mm³, sugere o diagnóstico de MTLEI e evolução monofásica. Por sua vez, em pacientes com MTLE soronegativos para AQP4-IgG, a pleocitose maior que 30 cels/mm³ pode sugerir o uso de terapia imunossupressora de manutenção com objetivo de evitar recorrência. Esta é uma idéia interessante e pioneira, propondo o papel do estudo do LCR para modificar a conduta de pacientes com mielopatia inflamatória imunomediada, independente da sua função inequívoca de afastar etiologia infecciosa.

A hiperproteínoorraquia ou níveis mais elevados de índice de IgG não foram associados à recorrência ou soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG, em consonância com estudos prévios (Sellner et al., 2010). A presença BOC ocorreu em um paciente com MTLE monofásica e AQP4-IgG positivo. Nenhum dos pacientes com MTLE isolada apresentou BOC. Esses dados são compatíveis com a baixa prevalência de BOC em nossa população (Gama, 2009), em pacientes com MTLE (Berman et al., 1981) e com NMO (Wingerchuk et al., 2007).

6.5 NEUROIMAGEM

No PEMTLE, a mediana da extensão da lesão medular no eixo longitudinal avaliada em SV foi significativamente maior em pacientes com diagnóstico final de ENMO (nove SV) quando comparados àqueles que permaneceram com MTLE isolada e monofásica (seis SV). Ademais, a presença de LME contígua por mais que seis SV ocorreu em cerca de 30% (6/22) dos pacientes com MTLEI e cerca de 70%(13/19) daqueles com diagnóstico de ENMO. A extensão da lesão é associada ao diagnóstico de NMO em diversos estudos, e nossos achados reforçam a importância desse dado radiológico em distinguir pacientes com ENMO daqueles com MTLEI (Cassinoto et al., 2009; Kim et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012).

A presença de lesão multissegmentar, um achado sabidamente associado a NMO, foi visto em três pacientes com ENMO e em apenas um com MTLEI. Tais lesões são usualmente descritas em pacientes com NMO, no estágio muito precoce ou tardio da doença, nesse último representando lesão residual e atrófica (Krampla et al., 2009). Nessa amostra, esse aspecto foi encontrado na fase aguda e não foi associada à presença do AQP4-IgG ou à recorrência.

Evidência de processo inflamatório demonstrado pela captação de contraste paramagnético foi encontrado em 83% dos casos (34/41), sem diferença entre pacientes com diagnóstico de MTLEI ou ENMO. Todos aqueles soropositivos para o AQP4-IgG e 77% (23/30) dos soronegativos

apresentaram esse perfil inflamatório à RM , em concordância com estudos prévios de neuroimagem em pacientes com NMO e MTLEI (Cassinoto et al., 2009; Kim et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012)

O hipossinal na imagem ponderada em T1, um achado associado a edema ou necrose tissular, é comumente visto na fase aguda de lesões da NMO (Cassinoto et al., 2009; Kim et al., 2010). Em contraste, nos nossos pacientes, esse foi um achado pouco descrito, ocorrendo em apenas 16% (3/19) dos pacientes com ENMO e menos de 10% (2/22) dos pacientes com MTLEI.

A lesão bulbar e/ou cervico-torácica foi associada à recorrência da doença e ao diagnóstico final de NMO, em concordância com estudos prévios (Krampla et al., 2009; Cassinoto et al., 2009). Nossos dados robustecem o de de Cassinoto et al, que também descreve a presença de lesão bulbar em cerca de um terço dos pacientes com NMO (Cassinoto et al., 2009). A associação entre lesão bulbar e NMO é amplamente conhecida, Reforçamos a importância da extensão da lesão até o bulbo, em pacientes com MTLE, como marcador de NMO e de recorrência. De forma inédita, demonstramos que, independente da sorologia para AQP4-IgG a presença de lesão bulbar no PEMTLE, é associada a uma chance 12 vezes maior de recorrência e a um menor tempo livre de recorrência. Destarte, sugerimos que esses pacientes devam ser tratados da mesma forma que aqueles com NMO, independente da sorologia para AQP4-IgG.

Em nossa casuística, a distribuição da lesão no eixo axial não foi relacionada com a gravidade da incapacidade funcional, risco de

recorrência, sorologia para AQP4-IgG ou diagnóstico de final de ENMO em discordância dos dados apresentados por Matsuoka (2007), que associou lesão centromedular à soropositividade para AQP4-IgG (Matsuoka et al, 2007). Ainda assim, ressaltamos que o envolvimento centro-medular foi visto em 63%(12/19) dos paciente com ENMO e 46%(8/22) dos pacientes com MTLEI.

O envolvimento da porção anterior da medula espinhal no eixo transversal, aspecto conhecido como “olhos de cobra” (do inglês, “snake-eyes”), foi visto em quatro pacientes (11,4%) (Figura 3), em conformidade com duas recentes séries de neuroimagem de NMO (Krampla et al., 2009; Cassinoto et al., 2009). Especula-se que a fisiopatologia responsável por esse achado radiológico seja um fenômeno isquêmico associado ao processo inflamatório ou ainda uma lesão celular causada por citotoxicidade mediada por complemento em um sítio com alta expressão de AQP4 (Krampla et al., 2009; Cassinoto et al., 2009).

Também encontramos anormalidades cerebrais à RM, descritas como hipersinal em T2/FLAIR inespecífico e sugestivos de gliose e/ou rarefação da mielina em oito de 41 (22%) dos nossos pacientes. Nenhum destes casos preenchia critérios para EM, NMO ou EMDA (Menge et al., 2005; Polman et al., 2011). A RM do encéfalo geralmente é normal no início da NMO, mas alterações inespecíficas podem ocorrer, desde que não representem critérios para EM (Wingerchuk et al., 2007; Lana-Peixoto et al., 2012) As lesões periventriculares, bulbares, próximas à área póstrema e à substância cinzenta periaquedutal, regiões de alta concentração de aquaporina-4, são

comumente descritas (Pittock et al., 2006; Bichuetti et al., 2008; Chan et al., 2011; Kim et al., 2011; Mealy et al., 2012).

Nossos dados não demonstraram lesões típicas de NMO em pacientes com MTLE, e estão de acordo com estudo brasileiro prévio de MTA, que também demonstrou alterações cerebrais inespecíficas em 45% dos pacientes MTA monofásica (Alvarenga et al., 2010). É sabido que, o valor prognóstico das lesões assintomáticas, vistas à RM de encéfalo em pacientes com episódio único de doença desmielinizante sugestiva de EM, admitiu uma grande mudança nos últimos anos, possibilitando o diagnóstico precoce desta doença (O' Riordan et al., 1998; Miller et al., 2005; Polman et al., 2011). Destarte, no PEMTLE, a presença de lesões na substância branca, até o momento interpretadas como inespecíficas, distinguiu pacientes com ENMO daqueles com MTLEI nessa casuística, com importante aplicabilidade na prática clínica.

6.6 TRATAMENTO

Avaliar a eficácia do tratamento foi um objetivo secundário deste estudo. O desenho do estudo observacional, não randomizado e não cego, permitiu-nos inferir conclusões discretas.

Na fase aguda da MTLE, a administração de corticosteróides é pautado na experiência clínica histórica decorrente da vasta utilização em pacientes com doenças inflamatórias e desmielinizantes do SNC (Kimbrough

et al., 2012). A gravidade clínica justifica a ausência de estudos placebo-controlado, e a comparação com séries históricas faz-se necessária nesse contexto. Contudo, nas principais séries de pacientes com MTLE, não há descrição da terapia utilizada e da incapacidade funcional após a fase aguda (Weinshenker et al., 2006; Kim et al., 2010; Qiu et al., 2010; Chang et al., 2012).

O papel da terapia imunossupressora na fase aguda da MTLE é citada em uma série recente, que compartilha da condição de desenho observacional, uso de corticosteróides endovenoso em todos os casos seguida de plasmaférese, imunoglobulina ou ciclofosfamida nos casos refratários (Sepúlveda et al., 2012). No presente estudo, esta abordagem denominada imunossupressão combinada foi comparada com a imunossupressão isolada com corticosteróides e não encontramos diferença significativa entre estas abordagens. Infelizmente, essa comparação não foi feita no estudo de Sepúlveda et al. Por sua vez, ratificando os achados destes autores, nós demonstramos melhora progressiva da incapacidade funcional, avaliada pela redução na escala de EDSS, em todos os pacientes ($p < 0,001$) no primeiro ano após o PEMTLE.

Nossos pacientes apresentaram uma melhora significativa da incapacidade funcional quando comparados a séries históricas de MTA (Ropper, Poskanzer, 1978; De Seze et al., 2001). Em nítida discordância dos achados de Kalita (2001) e Bruna (2006), que não conseguiram demonstrar benefício do uso de corticosteróides na avaliação após 3 meses da MTA, nós sugerimos um papel significativo na redução da incapacidade funcional,

em pacientes com MTLE tratados com pulsoterapia com corticosteróides (Kalita, Misra, 2001; Bruna et al., 2006).

Todos os pacientes soropositivos para AQP4-IgG e cerca de 55% (17/30) dos soronegativos receberam imunossupressão combinada na fase aguda devido a grave incapacidade funcional apresentada. O uso de imunossupressão combinada foi reservado a pacientes mais gravemente afetados, e este termo foi usado para pacientes submetidos à plasmaférese (2), gamaglobulina (2) ou ciclofosfamida (24). Recuperação da incapacidade funcional ocorreu em ambos os grupos, positivos e negativos para AQP-IgG, porém os primeiros apresentaram melhor recuperação. Postulamos que o mecanismo de imunidade humoral em pacientes soropositivos esteja envolvido na melhor resposta terapêutica (Kimbrough et al., 2012).

Por sua vez, o uso da ciclofosfamida foi associado a melhora da incapacidade funcional em casos de mielite inflamatória, refratários a corticosteróides, em um estudo prévio à era da AQP4-IgG (Greenberg et al.; 2007). Tendo em vista essas variáveis, inferimos que o fato de que não conseguirmos demonstrar superioridade da abordagem combinada não significa falta desta. Sugerimos que o papel da ciclofosfamida em pacientes com MTLE precisa ser melhor estudado (Greenberg et al., 2007; Kumar et al., 2008; Mok et al., 2008).

Na fase crônica, os pacientes AQP4-IgG positivos foram tratados com prednisona e azatioprina e apresentaram uma recorrência menor do que a descrita em séries históricas (Weinshenker et al., 2006), o que nos permite

especular que o tratamento imunossupressor minimizou a evolução para recorrência.

Em primeiro lugar, as evidências atuais ratificam a importância da soropositividade na evolução para recorrência clínica em formas inaugurais de NMO, como a MTLE soropositiva (Weinshenker et al., 2006, Chang et al., 2012, Sepúlveda et al., 2012). Em segundo, estudos de pacientes com NMO, demonstram uma menor taxa de recorrência com uso de prednisona e azatioprina em pacientes com NMO (Mandler et al. 1998, Watanabe et al 2007). Por fim, não julgamos ético a realização de um estudo com tratamento placebo em pacientes com MTLE ou NO, soropositivos para AQP4-IgG, tendo em vista o elevado risco e a possível gravidade de recorrência. Feita essa ressalva, consideramos a comparação de nossos dados com a série histórica de Weinshenker uma indicação para o tratamento de pacientes soropositivos. O tempo que esses pacientes devem ser mantidos em imunossupressão ainda precisa ser melhor esclarecido (Weinshenker et al., 2006; Kimbrough et al., 2012).

De fato, nenhum estudo prospectivo prévio avaliou o impacto do tratamento imunossupressor de manutenção em pacientes com MTLE (Kimbrough et al., 2012). Nossos dados demonstram que a média da RRA, respectivamente, 0,37 ($\pm 0,60$) para pacientes soropositivos e 0,15 ($\pm 0,30$) para soronegativos foi menor que a relatada em um estudos prévios (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012; Chang et al., 2012). Importante para comparação, um recente estudo chinês também compara soropositivos e soronegativos quanto ao benefício de imunossupressão na

fase crônica (Chang et al., 2012). Em contraste com os nossos resultados, não houve redução da recorrência em cinco de 18 pacientes com MTLE soropositivos tratados com azatioprina. Consideramos que o tamanho da amostra e a avaliação retrospectiva naquele estudo, podem justificar as diferenças obtidas com relação à este. Em resumo, na nossa casuística, onde todos os pacientes soropositivos foram tratados, a conversão para NMO e a RRA foi menor que a relatada em controles históricos de MTLE soropositiva, reforçando o papel do tratamento imunossupressor de manutenção em pacientes com PEMTLE soropositivos (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012).

No contexto de MTLE soronegativa para AQP4-IgG, três dos 18 (16%) pacientes no estudo de Weinshenker e cinco de 17 (31%) no estudo de Sepúlveda, receberam corticosteróides ou azatioprina, mas não há descrição da média de acompanhamento e da resposta terapêutica (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Em nossa casuística, nove de 30 pacientes (30%) com MTLE soronegativa receberam imunossupressão de manutenção após a fase aguda e foram seguidos por um tempo médio similar. O tratamento imunossupressor de manutenção não implicou redução na chance de recorrência ($p=0,4$), no tempo livre de recorrência ($p=0,11$), na média da RRA ($p=0,8$) ou no EDSS ao final do seguimento ($p=0,82$) nesse grupo de pacientes. A falta de resposta a terapia imunossupressora aponta para a heterogeneidade existente no grupo de pacientes com MTLE soronegativa, onde possivelmente estão incluídos pacientes respondedores, presumíveis representantes da NMO

soronegativa, e não respondedores, provavelmente, portadores de outra entidade clínica, onde outros mecanismos imunológicos ou não podem estar envolvidos.

6.7 PROGNÓSTICO

O prognóstico dos pacientes com PEMTLE serão discutidos de acordo com a recorrência, a incapacidade funcional e óbito, bem como o diagnóstico ao final do seguimento em pacientes tratados e não tratados com sorologia positiva ou negativa para AQP4-IgG.

6.7.1 Recorrência

Recorrência ocorreu em 30% (12/41) dos pacientes no acompanhamento prospectivo médio de 3,7 anos. Em relação ao tempo transcorrido entre o evento índice e a primeira recorrência, a média foi de 35 meses, quando analisados o grupo geral, ou apenas 12 meses quando analisado o grupo recorrente em concordância com os achados de outras séries prospectivas (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). A recorrência de mielite foi mais comum que neurite óptica em concordância

com outros estudos de MTLE (Weinshenker et al., 2006; Qiu et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012).

A recorrência restrita a medula espinhal foi identificada em 17% (7/41) 6 deles com sorologia negativa para AQP4-IgG. Nenhum desses pacientes apresentaram NO no seguimento prospectivo. A hipótese de que a MTLER seja uma entidade distinta da NMO, foi sugerida em uma série coreana (Kim et al., 2010). Contudo, pacientes com MTLER necessitaram de terapia imunossupressora de manutenção para evitar recorrências medulares potencialmente catastróficas. Destarte, do ponto de vista prático, não julgamos útil, separar pacientes com formas recorrentes medulares ou óptico espinhal. Estudos posteriores de pacientes com MTLER podem indicar uma necessidade de imunossupressão menos agressiva nesse contexto.

O AQP4-IgG se relacionou com um discreto aumento de 1,4 na chance de recorrência e de 2,7 de diagnóstico de NMO, confirmado pelos critérios de Wingerchuk (Wingerchuk et al., 2006). Pacientes soropositivos apresentaram recorrência em um tempo médio de 21 meses, enquanto no grupo soronegativo a media foi de 31 meses. Em contraste com outros estudos a recorrência não foi significativamente associada à presença do anticorpo em nossos pacientes, o que pode ser explicado pela administração de prednisona e azatioprina em todos os soropositivos (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Outrossim, o tratamento imunossupressor de indução com MP e ciclofosfamida utilizado por pacientes com MTLE e AQP4-IgG positivo pode ter evitado recorrência precoce nesse grupo.

Os pacientes soronegativos apresentaram em 20% (6/30) recorrência medular e em 7% (2/30) recorrência visual caracterizando o quadro completo de NMO, de acordo com critérios de Wingerchuk (Wingerchuk et al., 2006; Wingerchuk et al., 2007). Assim sendo, nossos achados são discordantes do estudo norte-americano que não evidenciou recidivas no grupo soronegativo, em um seguimento médio de 27 meses, enquanto 26% (8/30) dos nossos pacientes soronegativos apresentam recorrência no período médio de 31 meses (Weinshenker et al., 2006). Por sua vez, nossos dados quanto a recorrência estão em concordância com um estudo realizado na Espanha (Sepúlveda et al., 2012). Contudo, estes não encontraram outros preditores de recorrência além do AQP4-IgG, nós identificamos fatores clínicos e para-clínicos associados com esse desfecho (Sepúlveda et al., 2012).

Entre os preditores clínicos de recorrência, estão a presença de sintomas sistêmicos, déficit motor grave, sinais clínicos de envolvimento de tronco. A importância desses achados é realçada pelo menor tempo médio livre de recorrência encontrado em pacientes com sintomas sistêmicos (42 meses), comparado àqueles sem os mesmos (96 meses), e constitui um achado único deste estudo e não relatado por outros autores.

Entre os dados para-clínicos, a pleocitose no LCR e a extensão longitudinal das lesões foram fatores preditores de recorrência. Tal achado reforça o estudo recente em que a extensão da LME é associada a formas recorrentes de MTLE (Sepúlveda et al., 2012). Porém, associação com menor tempo livre de recorrência é um achado único desse estudo.

Em pacientes soronegativos para AQP4-IgG demonstraram que a extensão da lesão e a pleocitose persistem como marcadores de recorrência, e de menor tempo livre de recorrência. Consideramos essa informação útil particularmente nesses pacientes, por sugerir casos com maior risco de recorrência e nortear a necessidade de terapia imunossupressora crônica.

6.7.2 Incapacidade funcional

Em pacientes com MTLEI e soronegativa a melhora na incapacidade funcional, avaliada pelo escore de EDSS, ocorreu em todos os pacientes até o final do seguimento, ratificando os dados encontrados em uma recente série prospectiva (Sepúlveda et al., 2012) (Gráfico 5).

A incapacidade funcional, foi pior em pacientes que AQP4-IgG positivo e em pacientes com critérios de Wingerchuck para NMO, independente do status sorológico, em concordância com a maior casuística publicada de pacientes com NMO soropositivos e soronegativos (Jarius et al., 2012) (Gráfico 6).

6.7.3 Óbito

A evolução para NMO, conforme critérios de Wingerchuk, independente da sorologia, confere ao paciente o maior risco de mortalidade (Wingerchuk et al., 2006). De fato, o óbito ocorreu em uma paciente com NMO, definida pelos critérios de Wingerchuk, e foi relacionado a complicações infecciosas do tratamento. A paciente de 68 anos com MTLE inicialmente monofásica e AQP4-IgG negativa desenvolveu NO, seguida de alterações encefálicas extensas de predomínio occipital compatível com leucoencefalopatia posterior, uma evolução clinico-radiológica previamente associada a NMO (Weinshenker et al., 2008; Magana et al., 2009; Sánchez-Carteuron et al., 2010). A mortalidade foi de 20% em 3,7 anos no grupo NMO. Esses dados estão em consonância com estudos prévios de NMO que demonstram mortalidade de 30% em cinco anos. Não houve mortalidade nos outros grupos durante o seguimento. Nossos dados não nos permite inferir maior mortalidade associado ao AQP4-IgG.

6.7.4 Diagnóstico ao final do seguimento

Nossos dados são concordantes com a literatura ao confirmar que a MTLE é um dos pilares da NMO, e este é o diagnóstico final de cerca de 40% dos pacientes admitidos com primeiro episódio de MTLE.

Por outro lado, se considerarmos apenas os pacientes soronegativos para AQP4-IgG, menos de 30% apresentaram recorrência, evoluindo como ENMO, enquanto 70% dos pacientes permaneceram com MTLE isolada e monofásica e em seguimento médio de 3,7 anos.

Feita essa ressalva, nossos achados, suportam a hipótese que a MTLE isolada e soronegativa evolui como entidade monofásica em 73% (22/30) dos casos. Consideramos que essa entidade clínica é distinta da NMO e do ENMO por variáveis clínicas, liquoróricas, imagenológicas e evolutivas (Kitley et al., 2012b).

Nossos achados ratificam a alta prevalência de evolução monofásica em pacientes com MTLE soronegativos para AQP4-Ig, já referida como 100% e 80%, respectivamente no estudo norte-americano e espanhol (Weinshenker et al., 2006; Sepúlveda et al., 2012). Em virtude das diferenças nas características clínicas da apresentação da SM, do perfil laboratorial e de neuroimagem, reforçamos a hipótese de que pacientes com MTLE soronegativa representem uma outra entidade etiológica. No estudo de Sepúlveda et al, não são estudadas as características clínicas iniciais, mas são encontradas diferenças no perfil imuno-genético associado ao HLA. Este grupo associa a MTLE isolada ao genótipo do HLA DRB1*13, em contraste com o HLA DRB1*03, mais associado a pacientes com NMO, e sugere uma etiologia idiopática (Brun et al., 2010; Matiello et al., 2010; Sepúlveda et al., 2012).

Concordamos que no grupo de MTLE soronegativa podem estar incluídos: i- pacientes com NMO e anticorpos presentes, cuja detecção não

foi possível pelas técnicas empregadas; ii- pacientes com doenças associadas a outros anticorpos, ainda não descritos, ou pouco estudados como o anticorpo direcionado contra glicoproteína da mielina do oligodentrócito (anti-MOG), iii- doença inflamatória de base imunológica provável não mediada por anticorpo (Kitley et al., 2012b). Contudo a hipótese que os pacientes com MTLEI aqui apresentados representem uma entidade clínica inflamatória e desmielinizante, restrita a medula espinhal, com evolução monofásica é confirmada por achados clínicos, laboratoriais, imagenológicos e evolutivos e sancionada pela análise discriminante aqui realizada (Tabela 37). A presença do HLA DRB1*13 acima descrito pode ser associada aos nossos dados para avigorar a existência dessa nova entidade clínica.

6.8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A academia americana de neurologia enfatizou, recentemente, a escassez de evidência sobre os fatores demográficos, clínicos, laboratoriais e radiológicos úteis para identificar a etiologia e o prognóstico de pacientes com mielite aguda ou subaguda (Scott et al., 2011). O grupo sugere que estudos prospectivos, com duração maior que 3 anos, e descrição da apresentação clínica, testes sorológicos, líquóricos e de neuroimagem, avaliados através da função discriminante possa preencher essa lacuna

(Scott et al., 2011). Esse estudo cumpriu todas essas recomendações no contexto específico de pacientes com mielite transversa longitudinalmente extensa.

A apresentação inicial da mielite transversa longitudinalmente extensa isolada têm sido considerada indistinguível do quadro apresentado por pacientes com mielite recorrente ou com espectro da neuromielite óptica. A capacidade de diferenciar precocemente entre esses grupos e prever recorrência têm importantes implicações clínicas (Kim et al., 2010). Ademais, em cerca de 50% dos casos de NMO, a MTLE é a forma inaugural de apresentação, e esta tem sido considerado como ENMO independente da apresentação clínica e achados laboratoriais (Wingerchuk et al., 2007). Os dados aqui apresentados, analisados com uso da função discriminante, suportam a distinção entre MTLE isolada do ENMO.

No PEMTLE, a gravidade clínica, a maior intensidade da pleocitose no LCR e a maior extensão das lesões medulares à RM foram associadas a soropositividade para AQP4-IgG e preditoras de evolução recorrente, suportando o diagnóstico de ENMO. Esses achados respaldados pela presença de padrões contrastantes entre pacientes com NMO soropositivos e soronegativos, e pela estimativa média de 2 anos, entre primeira manifestação clínica e diagnóstico de NMO, reforçam a hipótese que nossos pacientes com MTLE isolada soronegativa e monofásica por um período médio de 3 anos sejam portadores de outra entidade clínica (Jarius et al., 2012; Uzawa et al., 2012). No escopo final desse trabalho, os dados aqui apresentados e discutidos, nos permitiu delinear um perfil de características

clínicas e para-clínicas que distinguem MTLE como parte do ENMO da MTLE isolada, de natureza inflamatória e evolução monofásica, possivelmente idiopática (Tabela 37).

Tabela 37 - Primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa: Distinção entre MTLEI e ENMO

	MTLEI	ENMO	Significância
DADOS DEMOGRAFICOS			
Idade de início	< 40 anos	> 40 anos	n.s.
Gênero Feminino	+++	+++	n.s.
Origem afro-descendente	+++	++++	n.s.
DADOS CLINICOS			
Sintomas sistêmicos	+	+++	0,006
Tempo de instalação (dias)	Aguda (± 7)	Subaguda (± 21)	0,009
Instalação aguda (< 21 dias)	++++	++	0,03
Síndrome sensitiva			
Sinal de Lhermitte	++	++++	0,04
Espasmos tônicos	++	++++	0,02
Síndrome motora			
Déficit de FM (MRC)	2 (0 - 4)	1 (0 - 4)	0,01
FM menor que 2 (MRC)	++	++++	0,01
Paraplegia	+	++	0,03
Acometimento de tronco encefálico			
Sinais de tronco em geral	+	++	0,02
Soluços/náuseas/vômito	±	++	0,02
Insuficiência respiratória	±	+	n.s.
DADOS LABORATORIAIS			
Anticorpo AQP4-IgG	-	++	*Critério de inclusão
FAN	±	+++	0,06
Pleocitose líquórica (mediana, faixa de variação)	4,0	30,0	0,004
Pleocitose > 30 cels/mm3	±	++	0,003
DADOS NEUROIMAGEM			
Encéfalo (hipersinal SB)	+	++	0,01
Tronco (hipersinal bulbo)	±	++	0,01
Cervico-torácica	+	+++	0,01
Toráco-lombar	++	+	n.s.
Extensão da LML	6 (3-19)	9 (3 – 18)	0,04
Lesão > 6 SV	++	+++	0,001
DOENÇAS ASSOCIADAS			
Hipotireodismo	±	++	0,08
Galactorréia	±	++	0,02
Amenorréia	++	++++	0,05
EVOLUÇÃO			
Recorrência	-	++	*Critério de inclusão

Legenda: AQP4-IgG : sorologia positiva para o anticorpo direcionado contra a Aquaporina-4, : imunofluorescência indireta, MTLE: Mielite Transversa Longitudinal Extensa, F:M: relação entre pacientes do sexo feminino, comparado aqueles do sexo masculino. FM : força muscular menor que 2 , avaliada pela escala MRC. MRC: escala de força do British Medical Research Council (variação de 0 a 5). LML: Lesão medular longitudinal; SV: número de segmentos vertebrais acometidos de acordo com a extensão da lesão; (++++): achado encontrado em > 75 a 100% dos casos, (+++): achado encontrado em > 50 e ≤ 75% dos casos; (++) : achado encontrado em > 25 e ≤ 50% dos casos ; (+) : achado encontrado em > de 10% e ≤ de 25% dos casos e, (±) : achado encontrado em ≤ 10% dos casos; (-) : achado não encontrado nesse grupo por definição, encontrados consistentemente na literatura vigente, como critérios de inclusão, na definição de ENMO.

6.8.1 Limitações

Nosso estudo têm limitações importantes.

Em primeiro lugar, um estudo específico de uma entidade rara e incapacitante, implicou na necessidade da avaliação de pacientes no serviço de referência terciário como o nosso. O que nos levou a perder 2 pacientes que migraram para outras regiões do país. De fato, nossos pacientes podem representar o espectro mais grave da doença.

Outrossim, em virtude da “panacéia” conceitual sobre as mielites inflamatórias, julgamos necessário utilizar rígidos critérios de seleção e acompanhamento com a finalidade de identificar a MTLE como uma entidade clínica isolada e idiopática (Scott et al., 2011). Foram excluídos nove pacientes com diagnóstico prévio de doença reumatológica que apresentaram MTLE. A exclusão de pacientes com doença reumatológicas, já justificada, implica que nossos achados não devem ser aplicados em pacientes com diagnóstico prévio de doença do colágeno. Embora a associação entre doença reumatológica e MTLE seja amplamente conhecida (Espinosa et al., 2010), a controvérsia sobre uma relação causal ou predisposição imunogenética ao desenvolvimento de doenças imunológicas persiste e não foi abordada neste estudo.

Os achados referentes a AQP4-IgG podem ser parcialmente explicados pelo uso de tratamento imunossupressor no momento da coleta da amostra para avaliação sorológica, bem como pelo longo intervalo de

tempo entre o início dos sintomas e a avaliação sorológica. Ressalta-se ainda que todos os pacientes com sorologia positiva foram mantidos em tratamento imunossupressor de manutenção, o que pode justificar parcialmente o baixo valor preditivo de recorrência da soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG nesta casuística. A repetição da sorologia regularmente e a pesquisa da AQP4-IgG em amostra do LCR, poderia aumentar o poder dos nossos dados, e o valor do anticorpo em prever recorrência e evolução para NMO, constituindo uma importante limitação do nosso estudo.

Além disso, técnicas mais recentes de detecção do anticorpo AQP4-IgG, como a pesquisa de anticorpos através de células humanas transfectadas com células embrionárias de rim (HEK293), têm demonstrado maior sensibilidade (Long et al., 2012). Contudo, essa metodologia muito utilizada em pesquisa clínico-laboratorial, ainda não é disponível na prática clínica no Brasil. Ainda que esta seja uma limitação reconhecida do nosso estudo, ponderamos que o fato de usarmos a metodologia mais empregada na prática, torna os nossos dados mais proveitosos para o clínico frente ao paciente com PEMTLE. Por outro lado, um estudo do AQP4-IgG, com uso de metodologia celular, já foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e está em execução, em colaboração com a Universidade de Tohoku, Japão.

A RM foi estudada de acordo com a rotina do serviço de neurorradiologia do ICHC-FMUSP. Todas as imagens foram obtidas na admissão, mas alguns pacientes foram admitidos com um longo tempo de sintomas. A obtenção sistemática de controle radiológico, mesmo em

pacientes assintomáticos, confirmando a doença restrita a medula espinhal, é uma lacuna no conceito de MTLE isolada. Um protocolo de acompanhamento específico dos pacientes com MTLE visando: avaliação por neuroimagem categorizada, de acordo com o tempo de evolução, seguida de controle radiológico, após a estabilização do quadro poderia aumentar o poder dos achados aqui apresentados e está em fase de aprovação.

Estudo neurofisiológico com uso de potencial evocado visual e estudo de tomografia por coerência óptica podem ser úteis para prever recorrência em pacientes com MTLE. No que diz respeito a neurofisiologia, achados conflitantes tem sido publicados e nossos pacientes não foram submetidos a avaliação neurofisiológica regular (Ropper et al.; 1992). Em relação a técnicas de tomografia por coerência óptica, contribuições interessantes têm sido feitas. Em uma análise paralela desta casuística, em associação com pacientes com diagnóstico firmado de NMO, alterações na espessura da camada de fibras retinianas foram detectadas, quando comparados á pacientes com EM. (Moura et al., 2011; Monteiro et al., 2012; Fernandes et al., 2012). O papel dessas alterações em pacientes com MTLE soropositiva e soronegativa para AQP4-IgG ainda não esta claro.

Por fim, durante a realização desse estudo prospectivo, o número de publicações sobre o tema cresceu exponencialmente e atualizações nos critérios diagnósticos de neuromielite óptica e mielite transversa idiopática, podem justificar mudanças na interpretação de alguns dados aqui obtidos (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=transverse%20myelitis>).

6.8.2 Perspectivas

Nossa opinião, baseada nessa avaliação prospectiva é que a MTLE compõe forma rara de doença inflamatória e possivelmente desmielinizante do sistema nervoso central com evolução monofásica em pelo menos três anos, e de etiologia, ainda, idiopática. Esse conceito foi fortalecido pela recente associação do genótipo HLA-DRB1*13 com a MTLE isolada, avigorando o já conhecido papel da susceptibilidade genética em doenças imunológicas (Sepúlveda et al., 2012).

Ademais, outros marcadores para doença desmielinizante inflamatória, tais como, o anticorpo direcionado contra a glicoproteína mielina do oligocentrocyto (anti-MOG) tem sido recentemente descritos em casos de NMO (Kitley et al., 2012c). O estudo desse biomarcador em pacientes com MTLE isolada representa uma nova área de investigação clínico-laboratorial. Consideramos que a proporção de casos idiopáticos tende a declinar à medida em que novos marcadores clínicos, imunológicos e de imagem são identificados em séries prospectivas como esta.

O estudo de indicações de terapia imunossupressora deve ter como objetivo avaliar a eficácia e a segurança. O desenvolvimento de medidas abrangentes de reabilitação física associadas a adaptação psicológica (coping) e reinserção na atividades sócio-laborais deve ser uma meta das equipes multiprofissionais que enfrentam ao lado do paciente o desafio de cuidar.

Por fim, estudos genômicos e proteômicos promoverão a abertura de um imenso campo do conhecimento intrínseco e terapêutico à doença, com impacto em futuro recente, sobre a qualidade de vida e sobrevida dos pacientes, e da sociedade. Com essa perspectiva julgamos que as pesquisas em doenças raras como esta aqui estudada devem trilhar o caminho da globalização com desenvolvimento de cooperação nacional e internacional.

7 Conclusões

Os resultados desse estudo prospectivo, com duração média de 3,7 anos, permitem as seguintes conclusões:

- 1- A análise multivariada e univariada de parâmetros clínicos, laboratoriais e imagenológicos no primeiro episódio de mielite transversa longitudinal extensa permitiu identificar a forma isolada e monofásica como uma entidade clínica.
- 2- A soropositividade para o anticorpo AQP4-IgG foi baixa (26%) em pacientes com episódio de mielite transversa longitudinal extensa. Os pacientes soropositivos apresentaram características clínicas, para-clínicas e evolutivas, que os diferenciaram dos pacientes soronegativos.
- 3- Na fase aguda, houve resposta a terapêutica imunossupressora em todos os pacientes, independente do uso de imunossupressão isolada ou combinada.
- 4- Na fase crônica, o tratamento imunossupressor de manutenção reduziu a chance de recorrência e conversão para síndrome completa de neuromielite óptica em pacientes soropositivos e não influenciou a recorrência em pacientes soronegativos para AQP4-IgG.

Destarte, consideramos que embora a MTLE isolada seja uma notável manifestação inicial da neuromielite óptica, é possível distingui-las por critérios clínicos, laboratoriais, imagenológicos e evolutivos.

8 Anexos

ANEXO A – ALGORITMO DIAGNÓSTICO EM PACIENTES COM SÍNDROME MEDULAR AGUDA

Fonte: Frohman, 2010; Santos, 2008.

Legendas: MTLE: Mielite transversa Longitudinalmente extensa; MTLE-R: MTLE recorrente; NMO: Neuromielite Óptica; EM: Esclerose Múltipla. MTA: mielite transversa aguda; MTA-C: mielite transversa aguda completa; MTA-P: mielite transversa aguda parcial; SM: Síndrome medular; RM: ressonância magnética; LCR: Líquido cefalo-raquidiano.

ANEXO B - ESCALA MRC

A escala MRC, tornou-se referência mundial, pela facilidade da aplicação e reprodutibilidade (Medical Research Council, 1976).

A força muscular (FM) é graduada de zero a 5:

zero corresponde a ausência de contração,

1- esboço de contração muscular,

2- movimentos ativos, sem ação da gravidade,

3- movimentos ativos contra ação da gravidade e,

4- vence a gravidade, mas não a resistência do examinador

5- FM normal.

Referência: Medical Research Council. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. War Memorandum (revised 2nd edition). London: HMSO, 1943.

ANEXO C - ESCALA EXPANDIDA DE INCAPACIDADE FUNCIONAL

(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.

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. Frequentemente 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 deambulatoria

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

REFERÊNCIA:

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983, 33: 1444-52.

Kurtzke JF. Neurologic impairment in multiple sclerosis and the disability status scale. *Acta Neurol Scandinav* 1970; 46: 493-512.

ANEXO D - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

Andamento do projeto - CAAE - 0058.0.015.000-09				
Título do Projeto de Pesquisa				
MIELOPATIA AGUDA - ANÁLISE PROSPECTIVA DE FATORES PROGNÓSTICOS DOS ASPECTOS CLÍNICOS, LABORATORIAIS, RADIOLÓGICOS EM PACIENTES COM MIELOPATIA AGUDA COMPARAÇÃO DA RESPOSTA A TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA				
Situação	Data Inicial no CEP	Data Final no CEP	Data Inicial na CONEP	Data Final na CONEP
Aprovado no CEP	02/02/2009 10:25:03	09/04/2009 14:53:47		
Descrição	Data	Documento	Nº do Doc	Origem
2 - Recebimento de Protocolo pelo CEP (Check-List)	02/02/2009 10:25:03	Folha de Rosto	0058.0.015.000-09	CEP
1 - Envio da Folha de Rosto pela Internet	23/01/2009 10:24:46	Folha de Rosto	FR239895	Pesquisador
3 - Protocolo Aprovado no CEP	09/04/2009 14:53:47	Folha de Rosto	0060/09	CEP

ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Anexo III

HOSPITAL DAS CLÍNICAS**DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO****CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL****TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .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 :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:CIDADE:.....

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA :

MIELOPATIA AGUDA - Análise de fatores prognósticos de acordo com aspectos clínicos, laboratoriais e radiológicos e resposta a terapêutica imunossupressora.

PESQUISADOR: Dra Samira Luisa dos Apóstolos Pereira

CARGO/FUNÇÃO: Médico pós-graduando INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 105734/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Neurológica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO ☐

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 : 24 meses

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

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa; 2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais ; 3. Desconfortos e riscos esperados; 4. Benefícios que poderão ser obtidos e 5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1,2 e 3: Eu entendo que fui convidado(a) ou meu familiar a participar de um projeto de pesquisa envolvendo pacientes com diagnóstico de doença da medula aguda. O objetivo geral deste estudo é analisar quais fatores podem aumentar o risco dessa doença, para entender melhor a história da própria doença. Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesta pesquisa, contudo, os resultados obtidos por essa pesquisa poderão trazer novas maneiras de entender a doença. As informações médicas que forem obtidas ao meu respeito e a respeito dos meus familiares para a realização deste estudo poderão ser compartilhadas com outros pesquisadores médicos que trabalhem na execução deste projeto. O sigilo será mantido em todas as etapas deste estudo. Se os resultados forem usados para publicação científica nenhum nome será citado. A minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem comprometer o meu atendimento ou tratamento nesta instituição. Não receberei nenhuma vantagem nesta instituição por participar neste estudo. Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os médicos pesquisadores farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Serei submetido a um exame físico neurológico para avaliar meu estado clínico no início da minha participação do estudo e a longo prazo. Além disso, fornecerei informações sobre meus exames. O

desconforto será mínimo ocasionado somente pela coleta dos exames laboratoriais de controle ou exames complementares necessários para acompanhamento da própria doença, e consultas regulares para avaliação da melhora funcional.

4. Sabendo melhor sobre os pacientes acompanhados neste protocolo poderemos diagnosticar mais precocemente e tratar melhor os pacientes com esta doença.

5. Até o momento, não há nenhum tratamento medicamentoso mais benéfico do que o utilizado neste protocolo. Esse protocolo não compara medicamentos

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

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

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

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O pesquisador executante é Dra Samira Luisa Apóstolos Pereira no HCFMUSP no ambulatório da neurologia, 6o andar, nas segunda-feiras e quarta-feira pela manhã ou por telefone: 3069-6401 ou 8361-3737.

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 200 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

ANEXO F – TABELA DE DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DOS CASOS ATENDIDOS COM LESÃO MEDULAR LONGITUDINALMENTE EXTENSA

ETIOLOGIA	(n=182)	(%)
MTLE monofásica idiopática*	43*	22,8
MTLE inflamatória desmielinizante	99	55
MTLE recorrente idiopática	25	13,9
Neuromielite Óptica	71	39,4
Esclerose Múltipla	3	1,7
MTLE infecciosa	18	10
Listeria monocytogenes	1	0,6
Esquistossomose	11	6,1
Sífilis	1	0,6
Tuberculose	2	1,1
Vírus da Hepatite C	1	0,6
Herpes Zoster	1	0,6
Citomegalovirus sp.	1	0,6
MTLE associada a colagenose	9	4,4
Lúpus Eritematoso Sistêmico	2	1,1
Síndrome do Anticorpo Antifosfolípideo	1	0,6
Síndrome de Sjogren	2	1,1
Artrite Reumatóide	1	0,6
Doença Mista do Tecido Conjuntivo	1	0,6
Doença de Behçet	2	1,1
Mielopatia não inflamatória	13	7,2
Mielopatia associada a mal-formação vascular	8	4,4
Deficiência de vitamina B12	2	1,1
Actínica	1	0,6
Neoplasia medular	2	1,1

Legendas: * 41 pacientes incluídos na coorte; LMLE: Lesão medular longitudinalmente extensa; MTLE: Mielite transversa Longitudinalmente extensa; MTLER: MTLE recorrente; NMO: Neuromielite Óptica; EM: Esclerose Múltipla.

ANEXO G - TABELA DO PERFIL DEMOGRÁFICO DA CASUÍSTICA

Número	Gênero (n,%)	Idade de início (média, DP)	Raça Declarada (n,%)
1	F	34	Caucasiana
2	F	27	Afro-brasileira
3	M	24	Afro-brasileira
4	F	27	Afro-brasileira
5	M	30	Caucasiana
6	F	11	Afro-brasileira
7	F	37	Afro-brasileira
8	F	13	Afro-brasileira
9	F	17	Afro-brasileira
10	F	29	Afro-brasileira
11	M	50	Afro-brasileira
12	M	64	Caucasiana
13	F	69	Afro-brasileira
14	F	35	Afro-brasileira
15	F	40	Afro-brasileira
16	M	29	Afro-brasileira
17	F	64	Afro-brasileira
18	F	17	Afro-brasileira
19	F	51	Afro-brasileira
20	M	33	Afro-brasileira
21	M	47	Caucasiana
22	F	48	Afro-brasileira
23	M	30	Afro-brasileira
24	M	54	Afro-brasileira
25	F	43	Caucasiana
26	M	52	Caucasiana
27	F	43	Afro-brasileira
28	F	41	Afro-brasileira
29	F	70	Afro-brasileira
30	F	43	Afro-brasileira
31	M	30	Afro-brasileira
32	M	20	Afro-brasileira
33	M	25	Afro-brasileira
34	F	43	Afro-brasileira
35	M	30	Afro-brasileira
36	F	40	Afro-brasileira
37	F	68	Afro-brasileira
38	F	33	Afro-brasileira
39	F	56	Afro-brasileira
40	F	57	Caucasiana
41	F	46	Afro-brasileira

Legenda: Branco: "caucasiano"; Preto ou Pardo: "Afro-brasileiros". Não houveram indígenas ou asiáticos (IBGE, 2010). M: Masculino; F: Feminino

9 Referências

- Adoni T. Neuromielite óptica recorrente: Aspectos clínicos, imunológicos e imagenológicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010.
- Adoni T, Lino AM, Marchiori PE, Kok F, Callegaro D. Seroprevalence of NMO-IgG antibody in Brazilian patients with neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:295.
- 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.
- Alexander GE, Provost TT, Stevens MB, Alexander EL. Sjögren syndrome: central nervous system manifestations. *Neurology*. 1981;31(11):1391-6.
- Alvarenga MP, Thuler LCS, Peçanha Neto S, Vasconcelos CCF, Camargo SG, Alvarenga MP, Papais-Alvarenga RM. The clinical course of idiopathic acute transverse myelitis in patients from Rio de Janeiro. *J Neurol*. 2010;257:992-998.
- Altroch PH. Acute Transverse Myelopathy. *Trans Am Neurol Assoc*. 1963; 88: 186-8.
- Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, Marchiori PE, Machado LR, Kok F. The role of aquaporin-4 antibodies in longitudinally extensive transverse myelitis in Brazil. ECTRIMS, 24th Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 17-20, 2008.

Apostolos-Pereira SL, Adoni T, Lino A, Machado LR, Callegaro D, Marchiori P, on behalf of the Brazilian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. Prospective follow-up of longitudinally extensive transverse myelitis associated with schistosomiasis: the role of NMO-IgG, BCTRIMS. Abstracts: 26th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) 15th Annual Conference of Rehabilitation in MS (RIMS). *Mult Scler.* 2010;16:S7.

Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, Falah M, Stenager E, Kyvik KO. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology.* 2011;76:1589.

Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus--the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 1992;19(3):370-2.

Bashir K, Whitaker JN. Importance of paraclinical and CSF studies in the diagnosis of MS in patients presenting with partial cervical transverse myelopathy and negative cranial MRI. *Mult Scler.* 2000;6:312-6.

Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, Dupree C, Glogowska M, Case D, Antel JP, Owens GP, Gilden D, Nessler S, Stadelmann C, Hemmer B. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2009; 66(5): 617–629. doi:10.1002/ana.21802.

Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology.* 1981;31(8):966-71.

Bhat A, Naguwa S, Cheema G, Gershwin ME. The epidemiology of transverse myelitis. *Autoimmun Rev.* 2010;9(5):A395-A399.

- Bichuetti DB, Lobato de Oliveira EM, Oliveira DM, Amorin de Souza N, Gabbai AA. Neuromyelitis optica treatment: analysis of 36 patients. *Arch Neurol*. 2010 Sep;67(9):1131-6.
- Bichuetti DB, Oliveira EM, Boulos FC, Gabbai AA. Lack of response to cyclophosphamide in neuromyelitis optica: evaluation of seven patients. *Arch Neurol*. 2012;69(7):938-93.
- Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, Rivero RL, Gabbai AA. Neuromyelitis optica in Brazil: a study on clinical and prognostic factors. *Mult Scler*. 2009;15(5):613-9.
- Bichuetti DB, Rivero RL, Oliveira DM, Souza NA, Abdala N, Oliveira EM, Gabbai AA. Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(1):1-4.
- Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D. Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*. 2009;60(11):3378-3387.
- Bizzoco E, J Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, Taiuti R, Siracusa G, Amato MP, Biagioli T, Loris S, Moretti M, Vinattieri A, Nencini P, Massacesi L, Matá S. Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol*. 2009;256(11):1981-8.
- Brito JC, da Nobrega PV. Myelopathy: clinical considerations and etiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):816-21.
- Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, Kaimen-Maciel DR, Matiello M, Costa RM, Deghaide NH, Costa LS, Louzada-Junior P, Diniz PR, Comini-Frota ER, Mendes-Junior CT, Donadi EA. HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2010; 16(1): 21-29.

- Brum DG, Donadi EA, Santos AC, Takayanagui OM, Marques Jr W, Barreira AA. Seropositive antiaquaporin-4 antibody associated with multisegmental myelitis in a patient with paracoccidioidomycosis. *J Neurol Sci.* 2011;309:151-153.
- Bruna J, Martínez-Yélamos S, Martínez-Yélamos A, Rubio F, Arbizu T. Idiopathic acute transverse myelitis: a clinical study and prognostic markers in 45 cases. *Mult Scler.* 2006; 12(2):169-73.
- Cabre P. Environmental changes and epidemiology of multiple sclerosis in the French West Indies. *J Neurol Sci.* 2009;286:58.
- Cabre P, Gonzalez-Quevedo A, Lannuzel A, Bonnan M, Merle H, Olindo S, Chausson N, Lara-Rodriguez R, Smadja D, Cabreara-Gomez J. Descriptive epidemiology of neuromyelitis optica in the Caribbean basin. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(8-9):676-83.
- Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol.* 2009;256:35.
- Callegaro D, Lolio CA, Radvany J, Tilbery CP, Mendonça RA, Melo AC. Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil, in 1990. *Neuroepidemiology.* 1992; 11(1): 11-14.
- Carod Artal FJ, Vargas AP, Horan TA, Marinho PB, Coelho-Costa PH. *Schistosoma mansoni* myelopathy: clinical and pathologic findings. *Neurology.* 2004; 63(2): 388-91.
- Carvalho F, Gomes C, Pereira S, Bessa Jr., Bissoli J, Callegaro D, Marchiori P, Bruschini H, Srougi M. Voiding dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Urology.* 2011;185(45) (Suppl. 4S):e605.

- Cassinoto C, Deramond H, Olindo S, Aveillan M, Smadja D, Cabre P. MRI of the spinal cord in neuromyelitis optica and recurrent longitudinal extensive myelitis. *J Neuroradiol.* 2009;36(4):199-205.
- Chan KH, Tsang KL, Fong GC, Cheung RT, Ho SL. Idiopathic severe recurrent transverse myelitis: a restricted variant of neuromyelitis optica. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(2):132-5.
- Chan KH, Tse CT, Chung CP, Lee RL, Kwan JS, Ho PW, Ho JW. Brain involvement in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Arch Neurol.* 2011;68(11):1432-9.
- Chang KH, Lyu RK, Chen CM, Wu YR, Chang HS, Huang CC, Kuo HC, Chu CC, Hsu WC, Ro LS. Distint features between longitudinally extensive transverse myelitis presenting with and without anti-Aquaporin 4 antibodies. *Mult Scler.* 2012 Jul 31.
- Chaurasia RN, Verma A, Joshi D, Misra S. Etiological spectrum of non-traumatic myelopathies: experience from a tertiary care centre. *J Assoc Physicians India.* 2006;54:445-8.
- Chaves M, Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Mielitis transversa aguda en Buenos Aires, Argentina. Estudio de una cohorte retrospectiva de 8 años de seguimiento. *Neurología.* 2012;27(6):348-53.
- Chen HC, Lai JH, Juan CJ, Kuo SY, Chen CH, Chang DM. Longitudinal myelitis as an initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *Am J Med Sci.* 2004;327(2):105-8.
- Choi KH, Lee KS, Chung SO, Park JM, Kim YJ, Kim HS, Shinn KS. Idiopathic transverse myelitis: MR characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1996;17(6):1151-1160.

- Christensen PB, Wermuth L, Hinge HH, Bømers K. Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand*. 1990;81(5):431-5.
- Confavreux C, Vukusic S. Natural history of multiple sclerosis: a unifying concept. *Brain*. 2006;129(Pt 3):606-16.
- Debette S, de Sèze J, Pruvo JP, Zephir H, Pasquier F, Leys D, Vermersch P. Long-term outcome of acute and subacute myelopathies. *J Neurol*. 2009;256(6):980-8.
- de Seze J, Lanctin C, Lebrun C, Malikova I, Papeix C, Wiertlewski S, Palletier J, Gout O, Clerc C, Moreau C, Defer G, Edan G, Dubas F, Vermersch P. Idiopathic acute transverse myelitis: application of the recent diagnostic criteria. *Neurology*. 2005;65(12):1950-3.
- de Seze J, Stojkovic T, Breteau G, Lucas C, Michon-Pasturel U, Gauvrit JY, Hachulla E, Mounier-Vehier F, Pruvo JP, Leys D, Destée A, Hatron PY, Vermersch P. Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain*. 2001a;124(Pt 8):1509-21.
- de Seze J, Stojkovic T, Hachulla E, Breteau G, Michon-Pasturel U, Mounier-Vehier F, Hatron PY, Vermersch P. Myelopathy - Sjogren's syndrome association: analysis of clinical and radiological findings and clinical course. *Rev Neurol (Paris)*. 2001b;157(6-7):669-78.
- Dellavance A, Alvarenga RR, Rodrigues SH, Kok F, de Souza AW, Andrade LE. Anti-aquaporin-4 antibodies in the context of assorted immune-mediated diseases. *Eur J Neurol*. 2011;19(2):248-52.

- Dellavance A, Viana VS, Leon EP, Bonfa ES, Andrade LE, Leser PG. The clinical spectrum of antinuclear antibodies associated with the nuclear dense fine speckled immunofluorescence pattern. *J Rheumatol*. 2005;32(11):2144-9.
- Devic E. Myélite aiguë dorse-lombaire avec névrite optique, autopsie. Congrès Français de Médecine (Premiere Session, Lyon); 1895. p. 434-9. Lyon.
- Disanto G, Morahan JM, Barnett MH, Giovannoni G, Ramagopalan SV. The evidence for a role of B cells in multiple sclerosis. *Neurology*. 2012;78(11):823-832.
- Dolhun R, Sriram S. Neurosarcoidosis presenting as longitudinally extensive transverse myelitis Case Reports. *J Clin Neurosci*. 2009;16:595-597.
- Erb W. Ueber das Zusammenvorkommen von Neuritis optica und Myelitis suba- cuta. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1880;10:146-57.
- Espinosa G, Mendizábal A, Mínguez S, Ramo-Tello C, Capellades J, Olivé A, Cervera R. Transverse myelitis affecting more than 4 spinal segments associated with systemic lupus erythematosus: clinical, immunological, and radiological characteristics of 22 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(4):246-56.
- Fernandes DB, Ramos R de I, Falcochio C, Apóstolos-Pereira S, Callegaro D, Monteiro ML. Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2012;32:102-6.
- Ferrari T, Moreira PRR. Neuroschistosomiasis: clinical symptoms and pathogenesis *Lancet Neurol*. 2011;10(9): 853-64.

- Ford B, Tampieri D, Francis G. Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy. *Neurology*. 1992;42(1):250-2.
- Fox EJ, Rhoades RW. New treatments and treatment goals for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2012;25 Suppl:S11-9.
- Frohman EM, Wingerchuk DM. Clinical practice: Transverse myelitis. *N Engl J Med*. 2010;363(6):564-72.
- Fukae J, Noda K, Fujishima K, Takahashi T, Hattori N, Okuma Y. Subacute Longitudinal Myelitis Associated with Behcet's Disease. *Inter Med*. 2010;49: 343-347.
- Gajofatto A, Monaco S, Fiorini M, Zanusso G, Vedovello M, Rossi F, Turatti M, Benedetti MD. Assessment of outcome predictors in first-episode acute myelitis: a retrospective study of 53 cases. *Arch Neurol*. 2010;67(6):724-30.
- Gama PD da. Estudo de bandas oligoclonais restritas ao líquido cefalorraquidiano em pacientes com esclerose múltipla na cidade de São Paulo [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina; 2009. [acesso 2013-01-20]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5138/tde-22022010-150700/>.
- Gaspari M, Roveda G, Scandellari C, Stecchi S. An expert system for the evaluation of EDSS in multiple sclerosis. *Artif Intelli Med*. 2002;25(2):187-210.
- Gault F. De la neuromyéélite optique aiguë. Thèse. Lyon; 1894.

- González C, González-Buitrago JM, Isquierdo G. Aquaporins, anti-aquaporin-4 autoantibodies and neuromyelitis optica. *Clin Chim Acta*. 2012;415:350-60.
- Gordon T, Isenberg D. Organ specific and multisystemic autoimmune disease: part of a spectrum which may coexist in the same patient. *Clin Rheumatol*. 1990;9(3): 401-403.
- Greenberg BM, Thomas KP, Krishnan C, Kaplin AI, Calabresi PA, Kerr DA. Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2007;68(19):1614-1617.
- Harzheim M, Schlegel U, Urbach H, Klockgether T, Schmidt S. Discriminatory features of acute transverse myelitis: a retrospective analysis of 45 patients. *J Neurol Sci*. 2004;217(2):217-23.
- Ho CH, Wuermsler LA, Priebe MM, Chiodo AE, Scelza WM, Kirshblum SC. Spinal cord injury medicine. 1. Epidemiology and classification. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(3 Suppl 1):S49-54.
- Hummers LK, Krishnan C, Casciola-Rosen L, Rosen A, Morris S, Mahoney JA, Kerr DA, Wigley FM. Recurrent transverse myelitis associates with anti-Ro (SSA) autoantibodies. *Neurology*. 2004;62(1):147-149.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE Censo 2010: Consulta online: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/apps/mapa/>
- Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: changing concepts. *J Neuroimmunol*. 2007;187:126.
- Jacob A, Weinshenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. *Semin Neurol*. 2008;28(1):105-20.

- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 anti-body positive neuromyelitis óptica: results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci.* 2011;306(1-2):82-90.
- Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, Kleiter I, Kleinschnitz C, Berthele A, Brettschneider J, Hellwig K, Hemmer B, Linker RA, Lauda F, Mayer CA, Tumani H, Melms A, Trebst C, Stangel M, Marziniak M, Hoffmann F, Schippling S, Faiss JH, Neuhaus O, Ettrich B, Zentner C, Guthke K, Hofstadt-van Oy U, Reuss R, Pellkofer H, Ziemann U, Kern P, Wandinger KP, Bergh FT, Boettcher T, Langel S, Liebetrau M, Rommer PS, Niehaus S, Münch C, Winkelmann A, Zettl U UK, Metz I, Veauthier C, Sieb JP, Wilke C, Hartung HP, Aktas O, Paul F. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation.* 2012; 9:14.
- Jarius S, Wildemann B. 'Noteomielite' accompanied by acute amaurosis (1844). An early case of neuromyelitis optica. *J Neurol Sci.* 2012;313(1-2):182–184.
- Kalita J, Misra UK. Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord.* 2001; 39(9): 471-476.
- Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, Nishizawa M, Shimizu T, Nishino S. Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitisoptica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol.* 2009 Dec;66(12):1563-6.
- Kaplin AI, Krishnan C, Deshpande DM, Pardo CA, Kerr DA. Diagnosis and management of acute myelopathies. *Neurologist.* 2005;11(1):2-18.

- Keegan M, König F, McClelland R, Brück W, Morales Y, Bitsch A, Panitch H, Lassmann H, Weinshenker B, Rodriguez M, Parisi J, Lucchinetti CF. Relation between humoral pathological changes in multiple sclerosis and response to therapeutic plasma exchange. *Lancet*. 2005;366(9485):579-582.
- Keegan BM, Pittock SJ, Lennon VA. Autoimmune myelopathy associated with collapsin response-mediator protein-5 immunoglobulin G. *Ann Neurol*. 2008;63(4):531-4.
- Kerr DA, Ayetey H. Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol*. 2002;15(3):339-47.
- Kim SH, Kim SM, Vincent A, Ahn SW, Hong YH, Park KS, Sung JJ, Lee KW. Clinical characteristics, prognosis, and seropositivity to the anti-aquaporin-4 antibody in Korean patients with longitudinally extensive transverse myelitis. *J Neurol* 2010; 257: 920-925.
- Kim YJ, Jung SW, Kim Y, Park YJ, Han K, Oh EJ. Detection of anti-aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica: comparison of tissue-based and cell-based indirect immunofluorescence assays and ELISA. *J Clin Lab Anal*. 2012 May;26(3):184-9.
- Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, Lana-Peixoto MA, Leite MI, Levya M, Marignier R, Nakashima I, Palace J, de Seze J, Stuve O, Tenenbaum SN, Traboulsee A, Waubant E, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Treatment of neuromyelitis optica: Review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012;1:180-187.
- Kitley JL, Leite MI, George JS, Palace JA. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2012a;18(3):271-85.

- Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihara K, Palace J. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012b Jun;135(Pt 6):1834-49.
- Kitley J, Woodhall M, Waters P, Leite MI, Devenney E, Craig J, Palace J, Vincent A. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology*. 2012c;79(12):1273-7.
- Klawiter EC, Alvarez E III, Xu J, Paciorkowski AR, Zhu L, Parks BJ, Cross AH, Naismith RT. NMO-IgG detected in CSF in seronegative neuromyelitis optica. *Neurology*. 2009; 72(12): 1101-1103.
- Klein NP, Ray P, Carpenter D, Hansen J, Lewis E, Fireman B, Black S, Galindo C, Schmidt J, Baxter R. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine*. 2010;18(4):1062-8.
- Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):120-124.
- Krampla W, Aboul-Enein F, Jecel J, Lang W, Fertl E, Hruby W, Kristoferitsch W. Spinal cord lesions in patients with neuromyelitis optica: a retrospective long-term MRI follow-up study. *Eur Radiol*. 2009;19(10):2535-43.
- Kumar S, Sandhya G, Rajshekhar G, Reddy R, Prabhakar S. Re: Idiopathic transverse myelitis: corticosteroids, plasma exchange, or cyclophosphamide. *Neurology*. 2008;70(2):160; author reply 160.

- Kurtzke JF. Epidemiology of spinal cord injury. *Exp Neurol*. 1975;48(3 pt.2):163-236.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983;33(11):1444-1452.
- Lana-Peixoto MA, Callegaro D. The expanded spectrum of neuromyelitis optica - evidence for a new definition. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(10):807- 813
- Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, Melamud L, Marta M, Graham A, Spillane J, Villa AM, Callegaro D, Santos E, da Silva AM, Jarius S, Howard R, Nakashima I, Giovannoni G, Buckley C, Hilton-Jones D, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology*. 2012;78(20):1601-7.
- Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005;202(4):473-7.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004;364(9451): 2106-12.
- Lipton HL, Teasdall RD. Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol*. 1973;28(4):252-7.
- Lockhart Clarke JA. On a case of paralysis. *Lancet* 1865;86:113-4.

- Long Y, Qiu W, Hu XQ, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y. Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. *Clin Neurol Neurosurg*. 2012;114:1131-1134.
- Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 Jun;47(6):707-17.
- MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in the UK. *Brain*. 2000;123(Pt 4):665-76.
- Magaña SM, Matiello M, Pittock SJ, McKeon A, Lennon VA, Rabinstein AA, Shuster E, Kantarci OH, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2009 Feb 24;72(8):712-7.
- Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1988;51(4):1219-20.
- Marignier R, de Seze J, Vukusic S, Durand-Dubief F, Zéphir H, Vermersch P, Cabre P, Cavillon G, Honnorat J, Confavreux C. NMO-IgG and Devic's neuromyelitis optica: A French experience. *Mult Scler*. 2008;14(4):440-5.
- Marques A. Da neuromielite ótica: contribuição clínica e etiológica. *Hospital*. 1943;24:49-63.
- Marti-Fabregas J, Martinez JM, Illa I, Scartin A. Myelopathy of unknown etiology. A clinical follow-up and MRI study of 57 cases. *Acta Neurol Scand*. 1989; 80(5): 455-60.

- Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury D, Plant GT, Adoni T, Weinshenker BG. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75(4):310-15.
- Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Weinshenker. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70(23): 2197-2200.
- Matiello M, Schaefer-Klein J, Brum DG, Atkinson EJ, Kantarci OH, Weinshenker BG; NMO genetics collaborators. HLA-DRB1*1501 tagging rs3135388 polymorphism is not associated with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2010; 16(8): 981-984.
- Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, Minohara M, Kikuchi H, Mihara F, Ohyaagi Y, Kira J. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1206-1223.
- Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, Ochi H, Ishizu T, Minohara M, Kikuchi H, Mihara F, Ohyaagi Y, Kira J. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1206-23.
- Matthews WB. Tonic seizures in disseminated sclerosis. *Brain*. 1958;**81**(2): 193-206.
- 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, Chan KH, Weinshenker BG, Apiwattinakul M, Wingerchuk DM, Pittock SJ. Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve*. 2009;39(1):87-90.

- McKeon A, Pittock SJ, Lennon VA. CSF complements serum for evaluating paraneoplastic antibodies and NMO-IgG. *Neurology*. 2011;76(12):1108-1110.
- Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States. A multicenter analysis. *Arch Neurol*. 2012;69(9):1176-1180.
- Medical Research Council. Aids to examination of the peripheral nervous system. Memorandum no. 45. London: Her Majesty's Stationary Office; 1976.
- Medical Research Council. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. War Memorandum (revised 2nd edition). London: HMSO, 1943.
- Menge T, Hemmer B, Nessler S, Wiendl H, Neuhaus O, Hartung HP, Kieseier BC, Stüve O. Acute disseminated encephalomyelitis: an update. *Arch Neurol*. 2005;62(11):1673-80.
- Miller D, Barkhof F, Montalban X, Thompsons A, Filippi M. Clinically isolated syndromes suggestive of Multiple Sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis and prognosis. *Lancet Neurol*. 2005; 4 (5):281-288.
- Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y. Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(5):575-7.
- Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130(Pt 5):1224-34.

- 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.
- Mok CC, Lau C S. Transverse myelopathy complicating Mixed Connective Conjunctive Disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 1995;97: 259-260.
- Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol*. 1998;25(3):467-73.
- Mok CC, Lee KW, Wong RW, Lau CS. Acute lupus myelitis affecting the clonus medullaris. *Clin Exp Rheumatol*. 1999;17(1):123-4.
- Mok CC, To CH, Mak A, Poon WL. Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol*. 2008;35(1):172-4.
- Monteiro MLR, Fernandes DB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D. Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(7): 3959-66.
- Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, Kingsley DP, Kelly MA, Francis DA, MacManus DG, McDonald WI. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow up study. *Brain*. 1993;116 (Pt 1):135-46.

- Moura FC, Fernandes DB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D, Marchiori PE, Monteiro MLR. Optical coherence tomography evaluation of retinal nerve fiber layer in longitudinally extensive transverse myelitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(1):69-73.
- Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y. A concept of neuromyelitis optica in Japan. *Brain Nerve*. 2010;62:913.
- Neter J, Kutner MH, Nachtsheim CJ, Wasserman W. *Applied Linear Statistical Models*. 4. ed. Illinois: Richard D. Irwing, 1996.
- New PW. Functional outcomes and disability after nontraumatic spinal cord injury rehabilitation: results from a retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86(2): 250-61.
- O’Riordan JI, Thompson AJ, Kinglsey DP, MacManus DG, Kendall BE, Rudge P, McDonald WI, Miller DH. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS: a 10-year follow-up. *Brain*. 1998;121(Pt 3):495-503.
- Ostermann PO, Westerberg CE. Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. *Brain*. 1975; 98(2): 189-202.
- Paiva AR, Apóstolos-Pereira SL, Lucato LT, Machado LR, Marchiori PE, Scaf M. Encephalomyelitis responsive to ganciclovir. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(4):676.
- Pandit L. Transverse myelitis spectrum disorders. *Neurol India*. 2009;57:126-33.
- Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin 4 and neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2012;11:535-44.

- 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(4):429-35.
- Paul F, Jarius S, Aktas O, Bluthner M, Bauer O, Appelhans H, Franciotta D, Bergamaschi R, Littleton E, Palace J, Seelig HP, Hohlfeld R, Vincent A, Zipp F. Antibody to Aquaporin-4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med*. 2007;4(4):e133.
- Pawate S, Sriram S. Isolated longitudinal myelitis: a report of six cases. *Spinal Cord*. 2009;47(3):257-61.
- Pescetto GB. Storia di un caso di noteomielite acuta, accompagnata da amaurosi. *Giornale delle Scienze Mediche della Società Medico-Chirurgica di Torino*; 1844. p. 311–24.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Zéphir H, Moder K, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol*. 2008 Jan;65(1):78-83.
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006;63:390-396

- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292–302.
- Priebe MM, Chiodo AE, Scelza WM, Kirshblum SC, Wuermsers LA, Ho CH. Spinal cord injury medicine. 6. Economic and societal issues in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88(3 Suppl 1):S84-8.
- Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011 Apr 5;76(14):1229-37.
- Qiu W, Wu JS, Zhang MN, Matsushita T, Kira JI, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermode AG. Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating Diseases Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):209-12.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understand the genetic bases of autoimmune disease. *Nature* 435: 584-589, 2005.
- Roman GC. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2003;60(4):730-1; author reply 730-1.
- Ropper AH, Miett T, Chiappa KH. Absence of evoked potential abnormalities in acute transverse myelopathy. *Neurology*. 1982;32(1):80-2.
- Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol*. 1978;4(1):51-9.

- Saleem S, Belal AI, el-Ghandour NM. Spinal cord schistosomiasis: MR imaging appearance with surgical and pathological correlation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(7):1646-1654.
- Sánchez-Carteyron A, Alarcia A, Ara JR, Martín J. Posterior reversible encephalopathy syndrome after rituximab infusion in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;74:1471-3.
- Santos M, Apóstolos-Pereira SL, Rabello GD, Callegaro D, Marchiori PE. Síndromes medular aguda não-traumática. In: Martins HS, Damasceno MCT, Awada SB. *Pronto-Socorro: Condutas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*. São Paulo: Manole; 2008. p.1733-45.
- Sato D, Fujihara K. Atypical presentations of neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(5):824-8.
- Scaff M, Marchiori PE, Cossermelli W, Badin A, de Assis JL, de Oliveira RM, Fernandes Mde F, Da Silva NA. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 1985;40(1):41-4.
- Schmidt FR, Costa FH, Silva FM, Maultasch H, Rosso AL, Nicaretta DH, Masttos JP, Novis SA, Alves-Leon SV. Paroxysmal dystonia and neuromyelitis optica. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(4):271-2.
- Scott TF. Nosology of idiopathic transverse myelitis syndromes. *Acta Neurol Scand*. 2007;115(6):371-6.

- Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth S, Weinshenker BG; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of American Academy of Neurology. Evidence-based guideline: Clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011;77(24):2128-34.
- Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ. Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol*. 2006;63(10):1398-400.
- Scott TF, Kassab SL, Singh S. Acute partial transverse myelitis with normal cerebral magnetic resonance imaging: transition rate to clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2005;11(4):373-7.
- Seet RC, Lim EC, Wilder-Smith EP. Acute transverse myelitis following dengue virus infection. *J Clin Virol*. 2006;35(3):310-2.
- Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, Du Pasquier RA, Polman CH, Sorensen PS, Hemmer B. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitisoptica. *Eur J Neurol*. 2010;17(8):1019-1032.
- Sellner J, Hemmer B, Mühlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. 2010;34(4):371-9.
- Sepúlveda M, Blanco Y, Rovira A, Rio J, Mendibe M, Llufríu S, Gabilondo I, Villoslada P, Castelló J, Corral J, Ayuso T, Iñiguez C, Santos S, Guíjarro C, Ramió-Torrentà L, Sempere AP, Olascoaga J, Graus F, Montalban X, Saiz A. Analysis of prognostic factors associated with longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2012 Oct 4.

- Smith KL, McDonald WI. Spontaneous and mechanically evoked activity due to central demyelinating lesion. *Nature*. 1980; 286:154-155.
- Sozzi G, Marotta P, Piatti L, Taborelli A, Dorizzi A. Paroxysmal sensory-motor attacks due to a spinal cord lesion identified by MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50(4):490-2.
- Stojanovich L, Marisavljevic D. Stress as a trigger of autoimmune disease. *Autoimmun Rev*. 2008;7(3):209-13.
- Suchett-Kaye AI. Acute transverse myelitis complicating pneumonia; report of a case. *Lancet*. 1948 Sep 11;2(6524):417.
- Suzuki N, Takahashi T, Aoki M, Misu T, Konohana S, Okumura T, Takahashi H, Kameya S, Yamaki K, Kumagai T, Fujihara K, Itoyama Y. Neuromyelitis optica preceded by hyperCKemia episode. *Neurology*. 2010;74(19):1543-5.
- Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Ishii N, Itoyama Y. Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med*. 2006;210(4):307-13.
- Tan EM. Autoantibodies and autoimmunity: a three-decade perspective. A tribute to Henry G. Kunkel. *Ann N Y Acad Sci*. 1997; 815: 1-14.
- Theodoridou A, Settas L. Demyelination in rheumatic diseases *Postgrad Med J*. 2008;84(989):127–32.
- Tesser E, Reis M de L, Borelli P, Matas SL, Reis Filho JB. Cerebrospinal fluid in the diagnosis of spinal schistosomiasis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005;63(3A):661-5.

- Thagard P. Medical analogies: why and how. In: Langley P, Shafto M. (Eds.) Proceedings of the Nineteenth Annual Conference of the Cognitive Science Society. 1997, p. 739-744. Mahway: Erlbaum. HTML
- Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. *Neurology*. 2002; 59(4):499-505.
- Usmani N, Bedi G, Lam BL, Sheremata WA. Association between paroxysmal tonic spasms and neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2012; 69(1):121-4.
- Uzawa A, Mori M, Muto M, Masuda S, Kuwabara S. When is neuromyelitis optica diagnosed after disease onset? *J Neurol*. 2012;259:1600-1605.
- Uzawa A, Mori M, Arai K, Sato Y, Hayakawa S, Masuda S, Taniguchi J, Kuwabara S. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. *Mult Scler*. 2010;16(12):1443-52.
- 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.
- Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007;13(8):968-74.
- Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, Noseworthy JH, Lucchinetti CF, Dodick DW, Pineda AA, Stevens LN, Rodriguez M. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46(6):878-886.

- Weinshenker BG, Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: clinical syndrome and the NMO-IgG autoantibody marker. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2008;318:343-56.
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol*. 2006;59(3):566-9.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53(5):1107-14.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007;6:805-815.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006;66(10):1485-9.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol*. 2008;10(1):55-66.
- Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 2012 18(1):5-10.
- Wuermser LA, Ho CH, Chiodo AE, Priebe MM, Kirshblum SC, Scelza WM. Spinal cord injury medicine. 2. Acute care management of traumatic and nontraumatic injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(3 Suppl 1):S55-61.

Yamamoto T, Ito S, Hattori T. Neurological picture. Acute longitudinal myelitis as the initial manifestation of Sjogren's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:780.

Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Osoegawa M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, Kira J. Hyperprolactinemia in optico-spinal multiple sclerosis. *Intern Med*. 2000;39(4):296-9.

Zettl UK, Stüve O, Patejdl R. Immune-mediated CNS diseases: A review on nosological classification and clinical features. *Autoimmun Rev*. 2012;11(3):167-73.

Apêndice

ARTIGO SUBMETIDO PARA PUBLICAÇÃO NO MULTIPLE SCLEROSIS JOURNAL.

13-Sep-2012

Dear Dr. Apostolos-Pereira,

Your manuscript entitled "REPEATED PULSE THERAPY OF METHYPREDNISOLONE AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PATIENTS WITH A FIRST EPISODE OF LONGITUDINALLY EXTENSIVE TRANSVERSE MYELITIS AND NMO-IgG: AN OPEN-LABEL PROSPECTIVE STUDY" has been successfully submitted online and is being considered for possible publication in Multiple Sclerosis Journal.

Your manuscript ID is MSJ-12-0694.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis> and edit your user information.

You can view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/multiple-sclerosis>.

Thank you for submitting your manuscript to Multiple Sclerosis Journal.

Yours sincerely,
Multiple Sclerosis Journal Editorial Office