

# 1. Introdução

**Esclerose** – endurecimento, deterioração... (Barata, 2007)

Esta doença foi descrita pelo neurologista Jean-Martin Charcot nos finais do séc. XIX. (Ferro e Pimentel, 2006). A esclerose múltipla (EM) é caracterizada por uma tríada de inflamação, desmielinização e gliose. (Fauci et al, 2008)

A esclerose múltipla (EM) é também conhecida por esclerose em placas é uma doença inflamatória crónica, desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). (Whitaker e Mitchell, 1997) citado por (Sibinelli et al, 1999), (Stadelmann et al, 2008) Afecta predominantemente jovens adultos e leva a que uma porção de pacientes experimente incapacidade e perda da função neurológica. A sua etiologia real é ainda desconhecida, presume-se que seja de origem auto-imune, com baínhas de mielina e oligodendrócitos sujeitos a ataques inflamatórios (Whitaker e Mitchell, 1997) citado por (Sibinelli et al, 1999), (McFarland e Martin, 2007) citado por (Stadelmann et al, 2008)

O Curso clínico e o resultado final da EM é extremamente heterogéneo, não é previsível, varia desde relativamente benigna, mediamente incapacitante até dano neurológico severo, podendo mesmo levar à morte dentro de semanas após início da doença ou só ser descoberta acidentalmente numa autópsia. (Cocco e Marrosu, 2000), (Bennett e Gross, 1999) Apresenta diversas manifestações clínicas como diminuição das funções motoras, sensitivas, cerebelar, cognitiva, urogenital, mental e visual. (Sergott et al, 1996) citado por (Sibinelli et al, 1999).

Actualmente, devido ao avanço de técnicas laboratoriais (especialmente na área da imunologia) houve um surgimento de novas hipóteses quanto à causa desta patologia podendo passar por um agente viral, processo auto-imune ligado à expressão de factores genéticos e ambientais. (Whitaker e Mitchell, 1997) citado por (Sibinelli et al, 1999).

A distribuição mundial da doença é dispersa e acomete várias nações, embora alguns povos sejam raramente afectados. É comum em indivíduos de raça branca especialmente do norte dos EUA, Europa, Canadá e sul da Austrália. (Sergott et al, 1996) citado por (Sibinelli et al, 1999) Estudos epidemiológicos mostram baixa incidência entre negros e orientais e populações aparentemente resistentes a doença como os esquimós, Maoris da Nova Zelândia, os Lapões e os índios da América do Norte (Fernández e Fernández, 1997; Oliveira, 1997) citado por (Moreira et al, 2000). É também raramente encontrada em grupos étnicos como Batuns, Inuit, Mongóis e Húngaros, bem como a presença de neurite óptica. (Sergott et al, 1996) citado por (Sibinelli et al, 1999) A

prevalência da EM no mundo é um estudo antigo e de difícil concretização devido às diversas variáveis em causa bem como o complexo tratamento dos dados obtidos e ainda a efemeridade dos valores obtidos. A este nível de complexidade de variáveis e com a quantidade de pessoas a nível mundial, de migrações, de natalidade e de mortalidade em constante mutação, a tarefa de reunir toda esta informação e trabalhá-la torna-se bastante difícil de concretizar.

Atinge principalmente jovens adultos, onde pelo menos 75% dos casos em idades compreendidas entre os 15 e 50 anos de idade. O sexo feminino é mais frequente acometido pela patologia, em relação ao sexo masculino. (Ests et al, 1990; Malinovsky et al, 1993) citado por (Sibinelli et al, 1999) O predomínio da doença no sexo feminino é relatado por vários autores, havendo apenas diferenças de incidência de uns estudos para outros. (Oliveira, 1997; Callegaro, 1989; Callegaro, 1992; Papais-Alvarenga, 1990; Lana-Peixoto, 1992; Leite, 1990; Rolak, 1996; Tilbery, 1995) citado por (Moreira, 2000), alguns valões de exemplo são Lana-Peixoto e Lana-Peixoto encontraram 1M: 2,3F; Callegaro 1M: 1,6F; Leite et al. 1M: 2,1F e ainda 1M:1,7F (Ests et al, 1990; Malinovsky et al, 1993) citado por (Sibinelli et al, 1999). Existe um aumento significativo da sua incidência em membros da mesma família. (Ests et al, 1990; Malinovsky et al, 1993) citado por (Sibinelli et al, 1999).

Apesar da EM poder afectar qualquer parte do SNC, muito frequentemente o primeiro sinal, em portadores da doença, é a nível ocular sendo estas alterações de forma súbita ou de forma silenciosa. (Sergott et al, 1996) citado por (Sibinelli et al, 1999).

Achados oculares incluem neurite óptica (principal manifestação ocular), retinites, vasculites periféricas, comprometimentos da mobilidade ocular (diplopia, nistagmo e pars planitis). (Sergott et al, 1996) citado por (Sibinelli et al, 1999).

A manifestação mais frequente de EM é neurite óptica, experimentada por cerca de 75% de todos os pacientes com EM. (Glaser, 1998 citado por Bennett e Gross, 1999). Pode ocorrer como um sintoma que precede o diagnóstico clínico e definitivo de EM em 27% dos pacientes. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por Bennett e Gross, 1999). Pode também existir comprometimento do campo visual (CV) sem alteração típica. O escotoma pode apresentar várias formas, no entanto é infrequente que o escotoma seja cecocentral. (Keltner e Spurr, 1992) citado por (Sibinelli et al, 1999).

O diagnóstico da doença é basicamente clínico, embora sejam necessários exames como ressonância magnética, análise do fluido cerebro-espinhal e estudos de potenciais evocados, para a

sua confirmação. (Sibinelli et al, 1999).

Na minha relativamente recente prática clínica deparei-me directamente com dois casos que posteriormente se confirmaram portadores de EM e um que me chegou indirectamente e que também se veio a confirmar que o diagnóstico era o mesmo. Percentualmente estes 3 casos de entre o número total de todos os que observei é um valor baixo, no entanto não deixa de ter alguma importância clínica, uma vez que estes são os que foram detectados e confirmados, o meu objectivo com este trabalho é aumentar o conhecimento desta patologia para que o número de casos de EM que não são devidamente encaminhados ou que passem despercebidos por entre as outras condições baixe para os níveis mínimos possíveis. Uma vez que é frequente que os primeiros sintomas sejam a nível ocular e que o encaminhamento seja feito de forma correcta e o mais célere possível.

## **2. Esclerose Múltipla**

### **2.1 Prevalência**

A EM afecta cerca de 2.5 milhões de indivíduos mundialmente. (Fauci et al, 2008) Num estudo acerca da prevalência da EM no mundo encontra-se os seguintes valores, Portugal (Santarém) 47/100.000 e Espanha cerca de 50/100.000, valores muito semelhantes, considerando-se assim um risco muito semelhante (47-50/100.000) por toda a península ibérica. (Uria et al, 1997; Tola et al, 1999; Pina et al, 1998; Bufill et al, 1995; Modrego et al, 1997; Benito-Léon et al, 1998; Fernández et al, 1994; De Sá et al, 1998) citado por (Rosati, 2001) e valores semelhantes também para sul da França e Itália. (Ferro e Pimentel, 2006), (Uria et al, 1997; Tola et al, 1999; Pina et al, 1998; Bufill et al, 1995; Modrego et al, 1997; Benito-Léon et al, 1998; Fernández et al, 1994; De Sá, 1998) citado por (Rosati, 2001).

### **2.2. Etiologia**

#### **2.2.1. Factores ambientais**

Interessante é o facto de existir uma aparente relação com a latitude, onde o risco de incidência aumenta com a latitude. Dados fornecidos pelos estudos de migração confirmam que o risco de

contrair a doença variava conforme a idade a que a migração ocorria. Anterior a cerca de 15 anos de idade a pessoa adquiria um risco semelhante aos da mesma etnia que residiam na latitude para a qual migraram. Caso a migração fosse posterior aos 15 anos de idade (idade adulta) o risco era semelhante ao da zona de onde migraram. (Ferro e Pimentel, 2006) Tornando o ambiente e a sua expressão um factor a levar em consideração para além dos outros factores suspeitos como o genético. (Rosati, 2001). Uma vez que diferentes raças e etnias têm diferentes riscos de EM, estes também podem ser modificados pelo ambiente onde estes indivíduos se encontram. (Compston, 1997) citado por (Rosati, 2001).

Outros estudos contrariam este factor geográfico e de ambiente. Estudos na Europa demonstram que não existe relação directa e simples de prevalência-latitude. (Rosati, 1994) citado por (Rosati, 2001)

Estudos em gémeos monozigóticos mostraram que 60% dos casos não eram concordantes para a EM. Deixando claro que existe uma complexidade entre vários factores de entre os quais genéticos e ambientais. (Compston, 1998) citado por (Rosati, 2001).

A hipótese patogénica mais aceite é que a EM seja o resultado da conjugação de uma determinada predisposição genética e um factor ambiental ainda desconhecido que ao se apresentarem no mesmo indivíduo, originariam uma disfunção do sistema imunológico, que desenvolveria uma acção danificativa dirigida fundamentalmente contra a substância branca, com perda de oligodendrócitos e mielina, que provoca um defeito na condução dos impulsos nervosos e assim apareceriam os sintomas. (Moreira, 2000).

### **2.2.2 Factores genéticos**

Não existe evidência significativa que ligue genes específicos à susceptibilidade de poder existir EM. No entanto alguns genes dentro da região HLA parecem ter um efeito modesto. (Cocco e Marrosu, 2000) Contudo existe uma crescente evidência que a variação genética tem influência no prognóstico da EM. (Kellar-Wood et al, 1994; Schrijver et al, 1999) citado por (Weatherby, 2001).

A heterogeneidade patogénica e as diferenças fenotípicas no curso clínico e individual da EM têm levado à pesquisa de doenças que modificam os genes, em particular em regiões “imuno-relevantes” como citoquinas e genes de proteína de mielina. (Chataway et al, 1998) citado por (Schmidt et al, 2003) Uma ocorrência natural e variável de repetição em tandem polimorfismo na região do terceiro flanco interleucina 6 (IL-6) está associado a EM benigna em pacientes do sul da sardinia.

(Vandenbroeck et al, 2000) citado por (Schmidt et al, 2003) Descobertas recentes demonstram que a presença do mesmo IL-6 alelo C está relacionada com o atraso do início da doença de Alzheimer. (Papassotiropoulos et al, 1999) citado por (Schmidt et al, 2003) Estudos recentes demonstram ainda que o IL-6 tem um papel importante na regulação do processo inflamatório do SNC da EM. (Schmidt et al, 2003)

O alelo HLA-DRB1\*15 tem sido associado com a susceptibilidade para a EM em sujeitos de raça branca. (Compston, 1998; Haines et al, 1996) citado por (Weatherby et al, 2001), (Masterman et al, 2000)

Os polimorfismos individuais no locus HLA-DRB1 estão relacionados com diferentes níveis de expressão da citocina. Por exemplo, haplótipos HLA-DRB1\*3 estão relacionados com altos níveis de produção de factor alpha de necrose de tumor *in vitro*. Já os haplótipos HLA-DRB1\*15 estão associados com baixos níveis de produção desse mesmo factor. (Pociot et al, 1993) citado por (Weatherby et al, 2001)

Também foi reportada uma associação entre HLA-DRB1\*3 com a susceptibilidade para a EM e seu prognóstico, embora os resultados sejam algo conflituosos. (Duquette et al, 1985; Madigand et al, 1982) citado por (Weatherby et al, 2001).

Subtipos como HLA-DRB1\*4 foram identificados como terem ocorrido mais frequentemente em pacientes com EM PP (Concha et al, 1997; Olerup et al, 1989) citado por (Weatherby et al, 2001). Já o HLA-DRB1\*15 foi encontrado mais frequentemente em pacientes do sexo feminino com EM. (Weitkamp, 1983) citado por (Weatherby et al, 2001). As mulheres tem a tendência para ter melhor prognóstico que os homens. (Weinshenker et al, 1991) citado por (Weatherby et al, 2001), um recente ensaio terapêutico afirma que o género pode ter influência sobre a resposta ao tratamento. (Paty, 1999) citado por (Weatherby et al, 2001)

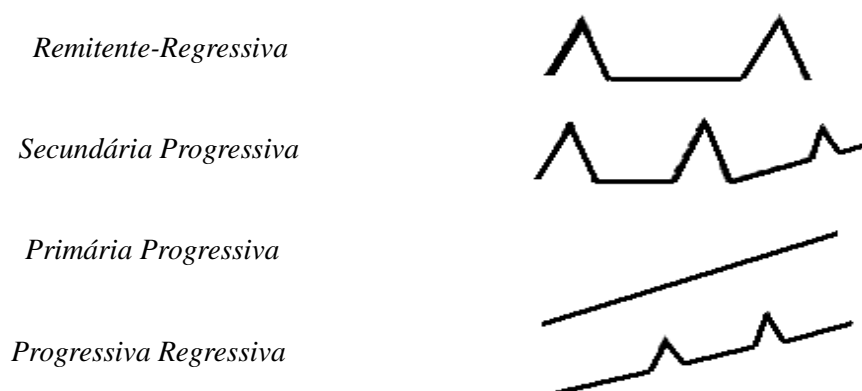
Segundo as conclusões de (Weatherby et al, 2001) temos que mulheres possuindo HLA-DRB1\*15 positivo tinham a data de início da doença mais precoce. No entanto para o sexo masculino a idade de início era independente do alelo HLA-DRB1\*15. Esta diferença entre género já não se verifica no artigo (Masterman et al, 2000) Em relação ao resultado da doença o subtipo HLA-DRB1\*15 não demonstrou nenhuma relação. Nem mesmo quando foi verificada essa relação em cada género (Weatherby et al, 2001), (Masterman et al, 2000). Apenas no caso de HLA-DRB1\*15 negativo os pacientes tinha pior evolução para uma duração de doença superior a 15 anos. (Weatherby et al, 2001) O estudo Weatherby et al (2001) sugere assim que a contribuição do HLA na EM é principalmente na data inicial da doença e no despoletar do mecanismo em vez de influenciar na progressão, cronicidade e severidade. É possível que para explicar a variação observada para o resultado de progressão da doença se tenha de procurar genes fora da região de HLA.

Uma relação entre os subtipos HLA-DRB1 e o resultado da doença é ainda incerta. O facto de os estudos com HLA na EM não mostrem uma relação sólida e os resultados ainda não sejam consensual (Duquette et al, 1985; Engell et al, 1982; Madigand et al, 1982; McDonnell et al, 1999; Olerup et al, 1987 e 1989; Poser et al, 1981; Runmarker et al, 1994; Weinshenker et al, 1998) citado por (Weatherby et al, 2001), (Masterman et al, 2000) vêm apoiar a ideia da heterogeneidade das populações com EM, mostrando assim que o resultado num estudo não pode ser generalizado para a doença como um todo. EM é considerada como tendo uma etiologia complexa em que ambos os factores de ambiente e oligogénicos contribuem para a susceptibilidade para a doença. (Weatherby et al, 2001)

## 2.3 Classificação

### 2.3.1 Tipos de percurso da EM

Actualmente são aceites quatro tipos de EM, remitente – regressiva (RR), primária progressiva (PP), secundária progressiva (SP) e progressiva regressiva (PR). Numa classificação anterior considerava-se os tipos primários progressivos e secundária progressiva como apenas um tipo único. (Lublin e Reingold, 1996) citado por (Montalban e Rio, 2001).



**Fig. 1** – Classificação dos diversos tipos de percurso de EM por Lublin e Reingold. RR é caracterizada por crises em picos claramente definidos. SP inicia-se com um curso do tipo RR seguido por uma progressão que pode incluir remitências ocasionais. PP é caracterizado por mostrar uma progressão desde o início. PR apresenta progressão desde início com claros avanços agudos. (Lublin, 1996) citado por (Montalban e Rio, 2001).

### ***Remitente – Regressiva***

É o percurso inicial mais comum. (Weinshenker et al, 1989) citado por (Schmidt et al, 2003). Conta com cerca de 85% do total de casos iniciais e é caracterizada por ataques discretos que geralmente evoluem ao longo de dias ou semanas (sendo raro o ataque duras apenas horas). (Fauci et al, 2008)

A progressão da perda de visão é assintomática e é lenta o suficiente para iludir a detecção durante vários anos de acompanhamento. (Lycke et al, 2001) Entre ataques os pacientes são neurologicamente estáveis. (Fauci et al, 2008)

Existe um indício em que se pode desenvolver uma atrofia progressiva do cérebro durante o curso RR sem que exista actividade clínica da doença. (Rudick et al, 1999) citado por (Lycke et al, 2001)

### ***Secundária Progressiva***

Alguns autores não o subdividem em subgrupo uma vez que 90% dos pacientes com RR se tornam SP no decurso da doença (final de 10-15 anos) (Weinshenker et al, 1989) citado por (Schmidt et al, 2003). Todos os casos de SP começam como RR, no entanto o curso muda. (Fauci et al, 2008)

Em termos de patologia e comparativamente entre os tipos PP e SP é significativamente mais marcada a presença de inflamação (bainha perivascular e incremento da celularidade do parênquima) no grupo secundária progressiva. (Revesz et al, 1994) c. p. (Montalban e Rio, 2001)

### ***Primária progressiva***

Pacientes com EM cujo curso da doença é progressivo desde o início, sem qualquer período de remissão ou recorrência são relativamente raros. (Montalbane Rio, 2001) (Weinshenker et al, 1989; Thompson et al, 1997) citado por (Schmidt et al, 2003). Nestes casos não existe experiência de ataques mas uma deterioração contínua desde o início. (Fauci et al, 2008) Comparativamente com RR a distribuição a nível de género é mais equalitária, começando mais tardiamente (aproximadamente aos 40 anos). (Fauci et al, 2008)

Não existe ainda uma ideia precisa da proporção de casos e varia conforme os estudos, (Montalban e Rio, 2001) uns confirmam cerca de 15% dos casos (Fauci et al, 2008), 9% (Bonduelle e Albaranes, 1962) citado por (Montalban e Rio, 2001) outros 37% (Minderhoud et al, 1988) citado por (Montalban e Rio, 2001) e outros ainda com 7.7%, sendo este último com acompanhamento dos

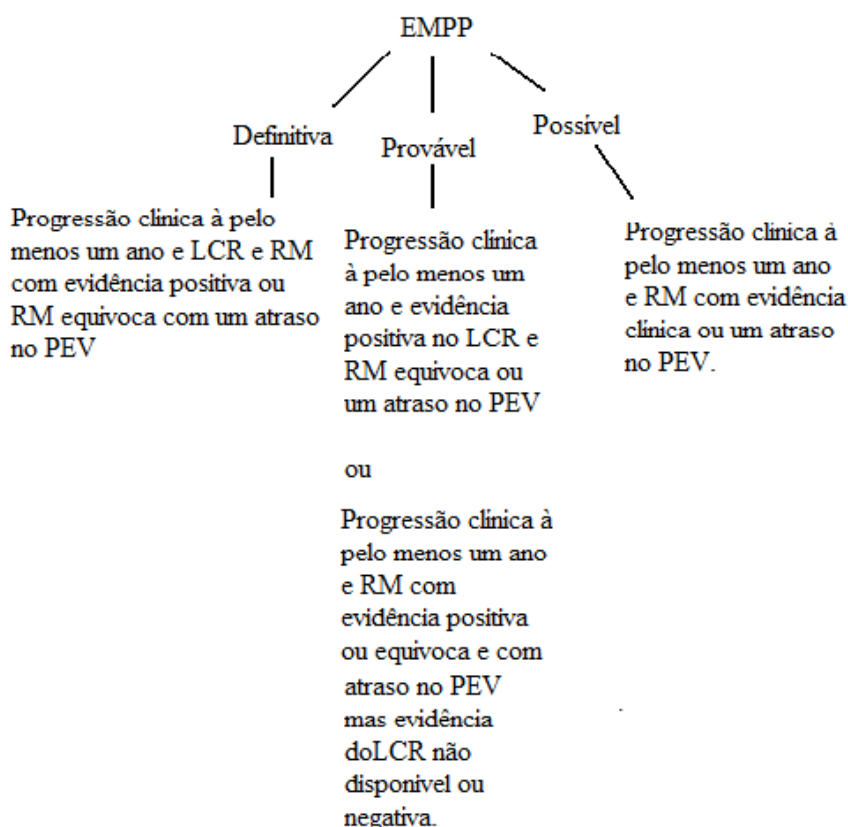
pacientes desde o início o que torna mais fidedigna esta percentagem. (Weinshenker et al, 1989) citado por (Montalbane Rio, 2001). O valor de 10% é a percentagem aceite sugerindo aproximadamente 35 000 pacientes com esclerose múltipla PP na Europa. (Thompson et al, 1997) citado por (Montalban e Rio, 2001)

Esta variabilidade de resultados prende-se pela dificuldade de diagnóstico devido às características clínicas da PP. Os critérios habitualmente usados não são úteis para a sua detecção. (Montalban e Rio, 2001)

Um novo método de critério de diagnóstico que precisa no entanto de consolidação e validação foi proposto por Thompson et al (2000) citado por (Montalban e Rio, 2001). Formulado a partir da sua experiência e revisão dos seus casos de PP, estabeleceu três níveis de diagnóstico: definitivo, provável e possível de PP (ver Fig.2). (Thompson et al, 2000) citado por (Montalban et al, 2001)

À semelhança existe o critério de Poser que usa evidências clínicas (história do paciente, exame neurológico), evidência paraclínica (scans e electrodiagnóstico) e dados laboratoriais (exame do fluído cerebro-espinhal) para providenciar critérios standardizados para classificar a EM como “definitiva” ou “provável”. (Poser et al, 1983) citado por (Bennett e Gross, 1999)

Uma maior quantidade de estudos é necessária, especialmente de longa duração, os que são habitualmente realizados são demasiado curtos para que se perceba o comportamento dos pacientes a longo prazo. (Montalban e Rio, 2001)



**Fig.2** – Fluxograma da subdivisão da EM PP em definitiva, provável e possível. (LCR- líquido cefaloraquidiano; RM- ressonância magnética; PEV- potencial evocado visual) (Montalban e Rio, 2001).

### ***Progressiva Regressiva***

PR apresenta progressão desde início com claros avanços agudos. (Lublin e Reingold, 1996) citado por (Montalban e Rio, 2001). De certa forma é uma sobreposição de PP com SP e conta com cerca de 5% dos casos de EM. (Fauci et al, 2008).

### **2.3.2 Outras formas possíveis de EM**

#### ***EM Benigna***

Definida naqueles pacientes caracterizados como portadores da forma RR que apresentavam pelo menos 10 anos de história clínica e mantinham o valor do “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) inferior ou igual 3. (Thompson et al, 1986) citado por (Moreira et al, 2000) e (McAlpine, 1961) citado por (Moreira et al, 2000), foi o primeiro a usar o termo EM benigna. Estudou 241 pacientes do Hospital Middlesex em Londres entre 1930 e 1949, todos com história clínica de início da doença no espaço de 3 anos. Após cerca de 10 anos de observação, McAlpine relatou em 1959 que 32% se mantinham estáveis. Em 1964, decorridos 5 anos, contudo, 15% destes pacientes aumentaram a sua incapacidade (McAlpine, 1964) citado por (Moreira et al, 2000) Entretanto, foi Thompson et al (1986) citado por (Moreira et al, 2000) em 1986, quem definiu como critério de EM benigna o valor do EDSS menor ou igual a 3 (consegue deambular sem nenhuma ajuda) após 10 anos de evolução da doença.

Um dado interessante foi que predominou o comprometimento óptico como sintoma inicial (25%), seguido do tronco encefálico (23,3%) e sensitivo (20%). Como sintomas evolutivos destacam-se os piramidais (68,3%), medulares e ópticos. (Moreira et al, 2000) A EM benigna não é um diagnóstico, mas um prognóstico e deve ser analisada em termos de relativa probabilidade. Nem sempre é significado de bom prognóstico, pois mesmo pacientes que preenchem estes critérios podem vir a desenvolver um qualquer grau de incapacidade. (Fernández e Fernández, 1997; Mattews et al, 1991; Weinshenker, 1995) citado por (Moreira et al, 2000)

#### ***Esclerose Múltipla Óptica-Espinal***

A forma de esclerose múltipla óptica-espinhal (EMOE) é mais comum em asiáticos inclusive

japoneses do que em outros grupos étnicos. (Shibasaki et al, 1992) citado por (Sakuma et al, 1999) À semelhança da EM, esta forma é mais comum no sexo feminino do que no masculino, no entanto a idade de começo é mais tardia na EMOE do que na EM clássica. (Sakuma, 1999) A EMOE foi definida segundo o seguinte critério pelo artigo Sakuma et al (1999) como neurite óptica recorrente ou não recorrente e mielopatia, sem sinais ou sintomas neurológicos sugerindo lesões cerebrais, cerebelares ou disfunção do tronco cerebral e sem lesões na matéria branca, cerebelo ou tronco cerebral visíveis na ressonância magnética (RM). A EMOE é distinta da EM clássica em caucasianos, onde nesta última existe envolvimento a nível clínico e de RM a nível da matéria branca, tronco cerebral e cerebelo (Fukazawa et al, 1990; Fukazawa et al, 1992; Kira et al, 1996) citado por (Sakuma et al, 1999). Não se tem conhecimento da existência de um mecanismo imunopatológico comum que opera em ambas as condições. No artigo Sakuma et al (1999) estudou-se a frequência anticorpos anti-tiróide em pacientes japoneses com EMOE e sem EMOE para avaliar uma possível ligação entre a presença destes anticorpos e EMOE, chegando aos seguintes resultados, de um total de 46 pacientes com EM foram encontrados 14 com EMOE e 32 sem EMOE, dos 46 pacientes 6 eram positivos para anticorpos anti-tiróide, 5 dos quais com EMOE e 1 sem EMOE. Encontraram uma prevalência superior de anticorpos anti-tiróide nos casos de EMOE do que nos casos sem EMOE. A frequência do soro anticorpos antinuclear foi semelhante em ambos os casos. A forma como a autoimunidade anti-tiróide está relacionada com a patogénese da EMOE é ainda desconhecida, possíveis explicações incluem efeitos moduladores imunitários de anticorpos anti-tiróide, mimetismo molecular entre tiróide e epitope de mielina e ligação genética entre autoimunidade anti-tiróide e susceptibilidade de adquirir EMOE. Não existem actualmente dados imunológicos que sugiram uma associação entre autoimunidade anti-tiróide e desmielinização. (Sakuma et al, 1999).

### ***Neuropatia óptica hereditária de Leber***

Neuropatia óptica hereditária de Leber (NOHL) é uma doença herdada por via materna e caracterizada clinicamente por neuropatia óptica bilateral com perda de visão central aguda ou subaguda (Horváth et al, 2000), (Franciotta et al, 2000). Leber foi o responsável pela descrição clínica da NOHL no final do séc. XIX. Após a introdução de estudos genéticos em portadores de NOHL foram descritos como tendo sintomas adicionais semelhantes à EM. (Flanigan et al, 1993; Harding et al, 1992; Jansen et al, 1996; Kellar-Wood et al, 1994; Leuzzi et al, 1997; Nikoskelainen et al, 1995; Olsen, 1995) citado por (Horváth et al, 2000) Uma associação entre EM e a neuropatia óptica hereditária de Leber (NOHL) tem sido levantada há várias décadas (Ferguson e Critcheley, 1928)

citado por (Mojon et al, 1999)

A NOHL não é de fácil distinção em relação às outras formas de neuropatia óptica, incluindo neurite óptica em pacientes com EM. (Mojon et al, 1999) A NOHL é primariamente causada pela mutação do ADN mitocondrial em determinadas posições dos nucleótidos (Newman, 1993) citado por (Mojon et al, 1999) e em posições de alto risco (Franciotta et al, 2000). Um artigo suporta esta relação com a identificação de mutação mitocondrial em 8 mulheres com doença semelhante à EM. (Harding, 1992) citado por (Mojon et al, 1999) Embora vários pontos de mutação do ADN mitocondrial tenham sido identificados na NOHL, três são universalmente aceites como primariamente patogénicos: G3460A, G11778A e T14484C (Macmillan et al, 1998; Riordan-Eva et al, 1995) citado por (Horváth et al, 2000) Na maioria dos casos femininos com doença EM semelhante a NOHL foi encontrada uma ligação com a mutação G11778A. (Horváth et al, 2000)

A portadores de EM com perda de visão e que possuam NOHL com telangiectasia peripapilar, ou que tenham familiares que manifestem NOHL ou que apresentem neuropatia óptica recente e severa, especialmente em fêmeas, aconselha-se que apenas estes casos sejam rastreados para mutações do ADN mitocondrial, (Chalmers et al, 1996; Harding et al, 1992; Kellar-Wood et al, 1994; Nishimura et al, 1995) citado por (Mojon et al, 1999) uma vez que as mutações não são um factor muito recorrente. (Mojon et al, 1999) Apesar da NOHL afectar maioritariamente o sexo masculino, a variante NOHL-semelhante a EM afecta mais frequentemente as mulheres. Apoiando mais uma possível associação entre NOHL e semelhante a EM. (Horváth et al, 2000). Outros artigos confirmam esta tendência para maior frequência de casos NOHL e semelhante a EM para o sexo feminino. (Flanigan e Johns, 1993; Harding et al, 1992) citado por (Franciotta et al, 2000), no entanto outros não confirmam esta mesma tendência. (Sartore et al, 1995; Leuzzi et al, 1997) citado por (Franciotta et al, 2000).

Em Horváth et al (2000) foram encontrados 2 em 39 pacientes com NOHL semelhante EM, sendo uma ligação ainda assim baixa. Levantam a hipótese de que a presença de uma mutação patogénica NOHL torna o nervo óptico mais susceptível a outros factores agressivos, como é o caso de desmielinização presente na EM. Alguns dados sugerem que a perda de visão está frequentemente associada a um abuso de nicotina e álcool em famílias com NOHL. Riordan-Eva et al (1995) citado por (Horváth et al, 2000) está assim por apurar se a doença semelhante a EM associada a NOHL é de facto EM ou apenas uma condição relacionada com o efeito metabólico da mutação mitocondrial. (Horváth et al, 2000)

Para mutações mitocondriais de ADN de baixo-risco (np4216, np4917, np13708) não foram

encontradas diferenças em termos de frequência entre o grupo com EM e o grupo controlo no artigo Franciotta et al (2000). Está de acordo com Chalmers (1996) citado por (Franciotta et al, 2000) e em divergência com Kalman et al (1995) e Mayr-Wohlfart et al (1996) citados por (Franciotta et al, 2000), Franciotta et al (2000) conclui também que as mutações secundárias não estão associadas ao envolvimento do nervo óptico de forma clínica ou subclínica, mas estão circunstancialmente associadas ao fenótipo clínico de EM que é propensa a recaídas.

### ***Doença de Schilder***

Esclerose mielinoclástica difusa (EMD, doença de Schilder) é uma desordem rara, desmielinizante do sistema nervoso central (SNC). Afecta maioritariamente crianças e apresenta-se usualmente como uma lesão intracraniana em massa (Garell et al, 1998; Konkol et al, 1987; Pretorius et al, 1998; Stachhniak et al, 1995) citado por (Fitzgerald e Coleman, 2000)

Alguns autores acreditam que a doença de Schilder não é mais do que uma forma de EM (Afifi et al, 1994; Brakovich, 1999) citado por (Fitzgerald e Coleman, 2000)). Ambas têm a mesma histopatologia. Existem características em comum mas não evidências clínicas, patológicas e neuroradiológicas específicas. (Fitzgerald e Coleman, 2000)

## **2.4 Sinais e Sintomas gerais da EM**

O início da EM pode ser abrupto ou insidioso. Os sintomas variam desde severos ou a triviais de forma que o paciente não sente necessidade de ajuda médica durante meses ou até mesmo anos. Por vezes apenas na autópsia se descobre que a pessoa tinha EM e nunca tinha manifestado sintomas durante toda a vida. (Fauci et al, 2008), (Cocco e Marrosu, 2000), (Bennett e Gross, 1999). São também descobertas evidências de EM assintomáticas em pacientes que requereram um exame de RM por outra razão não relacionada. Os sintomas são relativamente variados e dependem da localização e severidade das lesões no SNC. (Fauci et al, 2008)

Todos os lobos cerebrais parecem estar similarmente afectados, com uma predominância ligeira do giro cingulado e dos lobos frontal e temporal. (Bo et al, 2003) citado por (Stadelmann et al, 2008) Lesões na matéria branca em EM são patologicamente heterogéneas e podem ser de tamanho e aparência variável. Lesões de diâmetro superior a 2 cm são incomuns e podem simular neoplasias ou abscessos na RM. (Ernst et al, 1998) citado por (Castriota-Scanderbeg et al, 2002). O

envolvimento da matéria cinzenta também pode estar presente tendo já tido sido noticiado por observadores no final do séc.XIX, propondo-se a extensão da desmielinização cortical para explicar a severidade da incapacidade detectada nos pacientes afectados. (Taylor, 1892; Sander, 1898) citado por (Stadelmann et al, 2008) Em média cerca de 15-25% da matéria cinzenta encontrava-se desmielinizada em pacientes com EM crónica. (Albert et al, 2007; Bo et al, 2003; Kutzelnigg et al, 2005) citado por (Stadelmann et al, 2008)

Algumas lesões podem ter um certo grau de remielinização e reparação tecidular enquanto outras têm tecido extensamente danificado. (Dagher e Smirniotopoulos, 1996) citado por (Castriota-Scanderbeg et al, 2002)

Há a evidência de vários artigos que a difusão de água é maior em lesões de EM (agudas e crónicas) do que em matéria branca normal. (Horsfield et al, 1996) citado por (Castriota-Scanderbeg et al, 2002). Parâmetros de difusão podem também ser usados para distinguir tipos de lesões, os valores de maior difusão são os que representam as lesões mais antigas e destrutivas. (Werring et al, 1999; Castriota-Scanderbeg et al, 2000) citado por (Castriota-Scanderbeg et al, 2002)

A EM compromete três regiões do sistema nervoso

- Medula espinal – fraqueza, espasmos musculares, fadiga, distúrbios sexuais, etc.
- Tronco cerebral- diplopia, nistagmo, ataxia, disartria e disfagia
- Hemisférios cerebrais – declínio intelectual, depressão, euforia, demência entre outras alterações.

Outros fenómenos transitórios também podem ser referidos: epilepsia, espasmos tónicos e fenómeno de Uhthoff (Miller e Newman, 1998; Dantas e Zangalli, 1999; Dantas e tal, 1999 ; Dujmovic et al, 2004; Rousseff et al , 2005) citado por (Andrade et al, 2007).

### ***Degeneração de Wallerian***

O mecanismo que produz a perda de axónios não é conhecido. Vários estudos sugeriram que a degeneração de Wallerian possa ser um mecanismo de contribuição. (Trapp et al, 1998; Lovas et al, 2000) citado por (Casanova et al, 2003). Através da concentração de N-acetyl-aspartame (NAA), actualmente aceite como um marcador de danos neuronais. (De Stefano et al, 2000) citado por (Casanova et al, 2003) (Van Walderveen et al, 1999; Evangelou et al, 2000; Barkhof e Van Walderveen, 1999) citado por (Casanova et al, 2003) pode-se estudar esses mesmos danos a nível

da EM. NAA está exclusivamente no SNC (Tallan et al, 1956) citado por (Casanova et al, 2003) e é produzido por um metabolismo oxidativo da mitocôndria (Patel e Clark, 1979; Birken e Oldendorf, 1989) citado por (Casanova et al, 2003). Uma permanente diminuição de NAA pode resultar em danos axonais. (Davie et al, 1994; De Stefano et al, 1995; Heales et al, 1995; Clark, 1998) citado por (Casanova et al, 2003). Uma diminuição da concentração de NAA e NAA/Cr (creatina) tem sido demonstrada em lesões agudas (Miller, 1991; Arnold et al, 1992) citado por (Casanova et al, 2003) e crônicas (Matthews et al, 1991a; Matthews et al, 1991b; Van Hecke et al, 1991) citado por (Casanova et al, 2003) de EM, diminui também na aparência normal de matéria branca em EM progressiva e em RR com deficiência moderada a severa. (De Stefano et al, 1998) citado por (Casanova et al, 2003) Uma diminuição do NAA também é possível porque a produção de NAA pode estar reduzida devido à incapacidade metabólica das mitocôndrias como ocorre na EM aguda. (De Stefano et al, 1995) citado por (Casanova et al, 2003)

Os resultados de Casanova et al (2003) mostram que existe um dano axonal significativo na matéria branca aparentemente normal sendo o local de dano distante das lesões, mesmo após uma completa recuperação dos ataques agudos que ocorreram. Este estudo conclui que os danos estão presentes numa fase inicial da doença (Casanova et al, 2003). Confirma também os resultados de outras pesquisas, onde afirmam que existe uma correlação entre os danos axonais e a duração da EM e ainda a frequência de recidivâncias. Existe um declínio contínuo de densidade de axônios ao longo do tempo, com mais intensidade nos pacientes com maior taxa de recidivâncias. (Goneen et al, 2000; De Stefano et al, 1998; Narayanan et al, 1998) citado por (Casanova et al, 2003).

### ***Patologia Cortical***

A extensão da patologia axonal surge como a correlação mais importante do déficit clínico de forma persistente em pacientes com EM. (Dutta e Trapp, 2007) citado por (Stadelmann et al, 2008)

Para além das lesões da matéria branca, facilmente detectáveis por técnicas de imagem, estudos patológicos mostram áreas de extensão cortical e de matéria cinzenta como estando desmielinizadas em sujeitos com EM. (Stadelmann et al, 2008)

O sulco está preferencialmente afectado por desmielinização subpial, um achado que originou a hipótese de mediadores estagnados de LCR possam induzir ou predispor a desmielinização subpial cortical. (Peterson et al, 2001) citado por (Stadelmann et al, 2008)

A desmielinização da matéria cinzenta não é restrita a áreas cerebrais corticais, mas também

envolve o profundo núcleo da matéria cinzenta. (Huitinga et al, 2004; Vercellino et al, 2005) citado por (Stadelmann et al, 2008). Existe também relatos de desmielinização extensa do córtex cerebral. (Kutzelnigg et al, 2007) citado por (Stadelmann et al, 2008). No caso de desmielinização na medula espinal existe uma maior afecção em termos de percentagem da matéria cinzenta do que da branca, no entanto, a desmielinização subpial não apreço ser uma característica da patologia EM da medula espinal. (Bo et al, 2006) citado por (Stadelmann et al, 2008).

Estudos patológicos demonstraram desmielinização extensa em cerca de 90% dos pacientes com longa duração da doença. (Albert et al, 2007) citado por (Stadelmann et al, 2008).

## **Neuropatia Óptica**

A prevalência de NO nos EUA é de 115 por 100.000, a incidência de NO na comunidade branca é de 5 por 100.000 por ano. (Rodriguez et al, 1995) citado por (Germann et al, 2007).

A maioria dos casos ocorre em pacientes com idades entre 15 e 45 anos (Germann et al, 2007) ou 20 e 50anos (Frohman et al, 2005), as mulheres são mais afectadas do que os homens (Germann et al, 2007) numa relação aproximada de 3 para 1 (Frohman et al, 2005).

A maioria dos casos deve-se à desmielinização por inflamação do NO. A patofisiologia que leva à desmielinização é maioritariamente idiopática. Ocasionalmente, pode ser devido a um processo infeccioso envolvendo as órbitas ou os seios paranasais. NO derivada de desmielinização inflamatória acarreta uma grande associação com EM, no entanto casos isolados podem ocorrer. (Germann et al, 2007).

O diagnóstico é feito com base na história e resultados de exames. A RM pode contribuir com informação acerca do prognóstico em termos do risco futuro de EM. (Germann et al, 2007).

Patologicamente o nervo é rodeado por células inflamatórias que iniciam um inchaço e fragmentação do tecido do nervo óptico, seguidamente ocorre ainda mais degeneração com os macrófagos a fagocitar os produtos da divisão de mielina. (Javerbaum et al, 1984) citado por (Germann et al, 2007).

As outras causas menos comuns de NO, surgem secundariamente a várias doenças sistémicas, toxinas e trauma. Algumas doenças como diabetes mellitus, lúpus sistémico eritematoso, arterite temporal, tuberculose, encefalite e certos medicamentos têm sido associados a NO. (Germann et al, 2007).

## Manifestações Clínicas da NO

A história típica de NO é uma perda de AV que declina gradualmente até que chega ao seu nível mais baixo em cerca de dez dias, (Javerbaum et al, 1984) citado por (Germann et al, 2007) ou num período entre sete a dez dias (Frohman et al, 2005). A visão melhora gradualmente ao longo das semanas seguintes, chegando mesmo a bons níveis de visão na maioria dos pacientes. (Javerbaum et al, 1984) citado por (Germann et al, 2007). Uma progressão de declínio de visão após duas semanas é pouco usual. (Beck et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005)

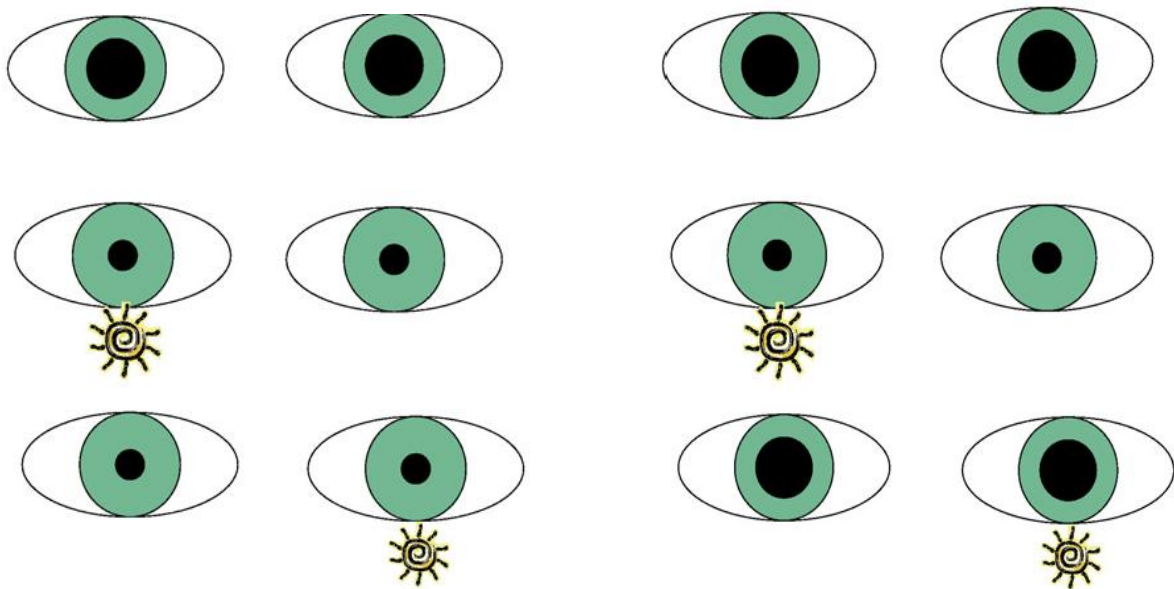
Um bom prognóstico de recuperação de visual é esperada, cerca de 95% dos casos chegam a acuidades visuais iguais ou superiores a 5/10. (Optic Neuritis Study Group, 2004) citado por (Germann et al, 2007).

NO apresenta AV diminuída, percepção de cor diminuída ou imprecisa (desaturação) no campo central de visão. (Fauci et al, 2008) Visão das cores e sensibilidade ao contraste são as que maioritariamente estão afectadas. (Germann et al, 2007) Os sintomas variam de severidade (moderada a severa, raramente completa). A Av pode variar desde 10/10 a sem percepção de luz. (Javerbaum et al, 1984) citado por (Germann et al, 2007), (Fauci et al, 2008).

Os sintomas regularmente incluem baixa de AV, percepção de cor, dor ocular e defeito pupilar aferente no olho afectado. (Hickman et al, 2002; Optic Neuritis Study Group, 1991; Perkin e Rose, 1979; Levatin, 1959) citado por (Germann et al, 2007)

Dor periorbital (agravada por movimento ocular) frequentemente precede ou acompanha a perda de visão. (Fauci et al, 2008). Esta dor moderada à volta dos olhos está presente em mais de 90% dos pacientes. Caracteriza-se por dor aflitiva, sofrimento e desconforto geral. O desconforto pode começar dentro de dias ou semanas após o início dos sintomas de problemas de visão. Este desconforto geralmente diminui ao fim de dias ou cerca de duas semanas. A melhoria dos sintomas correlacionam-se com a resolução da inflamação e em associação com bloqueio da condução do nervo. (Youl et al, 1991) citado por (Germann et al, 2007)

Um defeito pupilar aferente (DPA) também está habitualmente presente devido à perda de fibras ramo aferente do arco reflexo. (Fauci et al, 2008; Cox et al, 1981) citado por (Germann et al, 2007) O olho afectado “percebe” menos luz como resultado da disfunção do nervo óptico, o cérebro recebe a informação com menos luz e como resultado contrai menos a pupila quando luz directa é aplicada no olho afectado, tal não acontece no olho normal. O teste da lanterna oscilante entre os olhos é anormal em cerca de 90% dos casos de NO. (Cox, 1981) citado por (Germann et al, 2007)



a) Sujeito normal

b) Defeito aferente no olho esquerdo

**Fig.3 a)** Quando cada olho é iluminado sucessivamente, ambas as pupilas contraem numa resposta normal. **b)** Quando a luz é aplicada ao olho normal, verifica-se uma constrição pupilar em cada olho, seguida de uma falha de resposta de constrição ou dilatação das pupilas quando a luz é aplicada no olho afectado. (Germann et al, 2007)

Um exame fundoscópico pode ser normal ou revelar um edema de disco (papilite). Palidez do disco óptico (atrofia óptica) geralmente segue-se à NO. (Fauci et al, 2008).

A maioria dos casos de NO são retrobulbares e um exame de fundoscopia parecerá normal. (Lightman et al, 1987) citado por (Germann et al, 2007).

Em 1/3 dos casos a inflamação envolverá o disco do nervo óptico (papilite) resultando num inchaço mediano no exame fundoscópico. Vários edemas e hemorragias no disco são achados frequentes em NO, outros diagnósticos devem ser explorados (hipertensão maligna, neuropatia óptica isquémica anterior, doença de Lyme, papiledema por dano intracraniano). (Germann et al, 2007) Os sintomas são em geral monoculares mas também se podem apresentar binocularmente. (Fauci et al, 2008) A perda de visão é geralmente unilateral, sendo nas crianças mais frequente a perda binocular. Caso ocorra perda de visão bilateral deve-se investigar outras possíveis causas, tendo em mente a NO como diagnóstico de exclusão. (Germann et al, 2007).

Aproximadamente 30% dos pacientes que apresentem NO aguda vieram a desenvolver EM num prazo aproximado de cinco anos. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por (Germann et al, 2007)

## 2.5 Incapacidade Neurológica

O acesso à incapacidade neurológica de forma quantitativa é de difícil obtenção. Devido a vários factores e porque a severidade geral pode ser muito variável entre indivíduos, inclusive no mesmo paciente ao longo do tempo. Os métodos mais usados são a escala Kurtzke de estado de incapacidade e a sua forma modificada escala alargada de estado de incapacidade “Expanded Disability Status Scale” (EDSS) . (Kurtzke, 1983) citado por (Cocco e Marrosu, 2000).

## 2.6 Meios de Diagnóstico de EM

A RM é o método mais sensível e não invasivo disponível, para detectar áreas de desmielinização no SNC. (Mechtler e Kinkel, 1993) citado por (Bennett e Gross, 1999). A modalidade de RM que providencia informação específica e sensível em relação a doenças na matéria branca é pT2. (Laule et al, 2004) Através deste método as áreas de intensidade de sinal elevado (pT2) demonstram placas desmielinizadas ou inflamatórias. São úteis para estabelecer o diagnóstico, sendo no entanto desprovidas de informação em relação à idade das lesões. Lesões que aparecem em intensidade de sinal de elevado em scans pT1 com contraste de tintura de gadolínio, permitem indicar áreas de actividade de doença mais recentes, ajudando a distinguir placas novas das mais antigas. (Miller et al, 1993a) citado por (Bennett e Gross, 1999). A RM não só é útil para providenciar diagnóstico, mas também ajuda no curso clínico da doença bem como a fornecer um resultado mensurável dos efeitos dos agentes terapêuticos administrados nos ensaios clínicos. (Katz et al, 1993; Smith et al, 1993) citado por (Bennett e Gross, 1999).

A RM tem sido uma ferramenta inestimável para a visualização de lesões em EM. Apesar de não ser necessária para o diagnóstico da EM, é altamente recomendada, porque permite a demonstração da disseminação de lesões em termos de tempo e espaço. (McDonald et al, 2001) citado por (Laule et al, 2004).

Técnicas direccionadas para a observação de matéria branca de aspecto aparente normal em EM foram necessárias para assim analisar anomalias com mais sensibilidade e especificidade. As técnicas são: ressonância magnética espectroscópica (RME) (De Stefano et al, 2001; Kapeller et al, 2002; Sarchielli et al, 1999) c. p. (Laule et al, 2004) tem a vantagem, na pesquisa de danos axonais, de permitir a medição in vivo. (Casanova et al, 2003); transferência de magnetização (TM) (Tortorella et al, 2000) citado por (Laule et al, 2004); tensor de difusão (Bammer et al, 2000; Cercignani et al, 2001) citado por (Laule et al, 2004). Todas elas já demonstraram valor ao analisar

tecido cerebral aparentemente normal e lesões em EM. (Laule et al, 2004).

O sinal do cérebro em RM é quase inteiramente proveniente de água. No cérebro humano, o sinal proveniente da água pode ser separado em três componentes:

1-Componente longo de pT2 (~2s) devido ao fluido cerebro-espinhal

2-Componente intermédio de pT2 (~100ms) proveniente da água intra e extracelular

3-Componente curto de pT2 (~20ms) que se julga que provem de água presa entre bicamadas de mielina (água da mielina).

Como toda a água contribui para o sinal RM, a soma das amplitudes dos três componentes dá-nos o conteúdo em água. A razão entre amplitude da água na mielina (componente pT2 curto) e a amplitude total do sinal dá-nos a fracção de água da mielina. (Whittall et al, 1997) citado por (Laule et al, 2004) Estudos histopatológicos demonstraram que a fracção de água na mielina corresponde qualitativamente à distribuição anatómica da mielina em si. (Moore, 2000) citado por (Laule et al, 2004).

Na EM existe um maior conteúdo de água quando a matéria branca aparenta estar normal e um baixo valor de fracção de água na mielina do que no grupo de controlo. As lesões incrementam o conteúdo em água e heterogeneamente reduzem a fracção de água na mielina. A causa para o incremento de conteúdo em água nas lesões pode ser devido ao edema ou inflamação. Laule et al (2004) propõem que existam diferenças na forma da distribuição pT2 para estas duas patologias, podendo-se assim diferenciar cada uma. Um modelo simples sugere que quando observado 2.2% de aumento no conteúdo em água e 16% na fracção de água na mielina em EM e em matéria branca aparentemente normal, são devidos aos resultados de perda difusa de mielina. (Laule et al, 2004).

Em experiências com modelos animais, chegou-se à conclusão que medições através de pT2 são mais específicas do que a razão transferência de magnetização em relação a indicar conteúdo de mielina num tecido. (Gareau et al, 1999 e 2000) citado por (Laule et al, 2004).

Em 56 pacientes com síndromes isolados (expl. Neurite óptica) o aparecimento de novas lesões (pT2) três meses após apresentação foi útil para prever o diagnóstico definitivo de EM. (Dalton et al, 2003) citado por (Frohman et al, 2005).

O mais importante preditor de desenvolvimento subsequente de EM é a presença de lesões na matéria branca observadas por RM. (Germann et al, 2007) A RM cerebral revela lesões na matéria branca em 50% dos casos com NO. (Germann et al, 2007). Assim em pacientes com NO ou com suspeita de NO, deve-se efectuar uma RM para verificar a presença de lesões e assim prever o risco de desenvolver EM e adequar uma terapia. (Optic Neuritis Study Group, 1997; Purvin e Kawasaki,

2005) citado por (Germann et al, 2007). O risco de 5 anos com NO em desenvolver EM foi para um grupo de estudo, 16% em pacientes com RM normal, 37% para pacientes com 1 a 2 lesões e 51% com 3 ou mais lesões. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por (Germann et al, 2007). Diversas outras doenças têm imagens de RM semelhantes às encontradas na EM, no entanto a RM é usada em conjunto com outros métodos de diagnóstico efectuando-se a avaliação clínica a fim de estabelecer o diagnóstico de EM. (Bennett e Gross, 1999).

Tomografia computadorizada é relativamente insensível para a detecção de inflamação no nervo óptico. A RM pode mostrar dados anormais no nervo óptico em muitos casos, apesar de a RM em NO ter pouca probabilidade de revelar uma disfunção alternativa para a disfunção visual. (Purvin e Kawasaki, 2005; Miller et al, 1993b; Guy et al, 1992; Rizzo, 2002) citado por (Germann et al, 2007)).

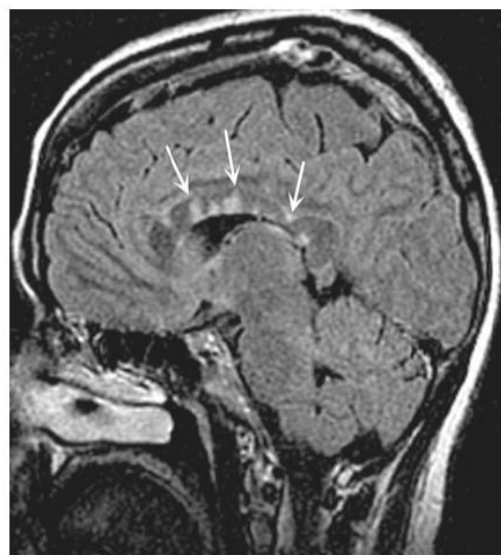
Análises laboratoriais do líquido céfalo-raquidiano foram o primeiro procedimento de diagnóstico desenvolvido para providenciar a confirmação de EM. (Bennett e Gross, 1999)

Um aumento dos níveis de imunoglobulina G (IgG) no líquido céfalo-raquidiano relativamente ao serum IgG é encontrado em 65-68% dos pacientes com EM. (Bennett e Gross, 1999)

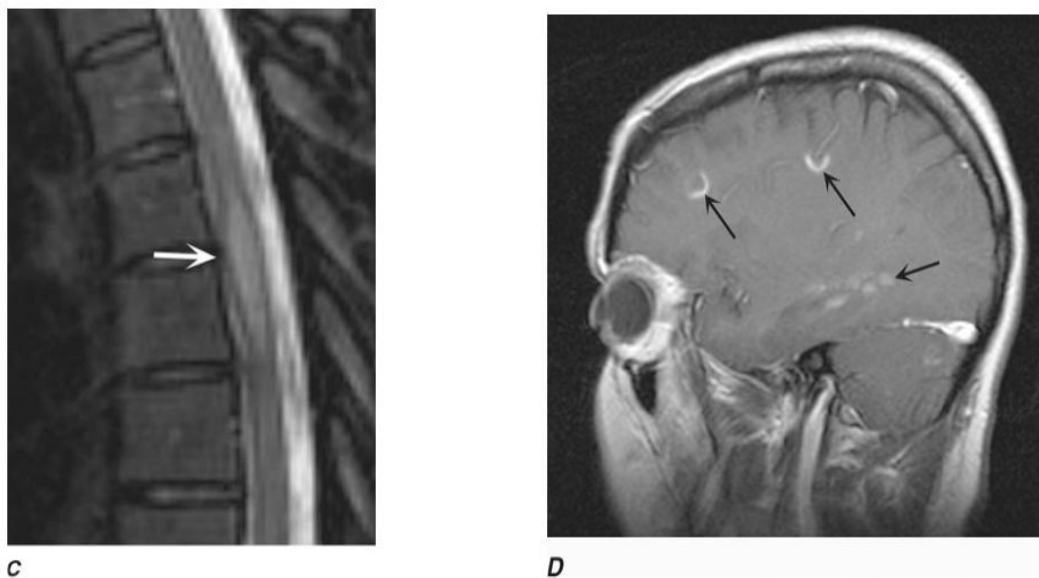
Entre os exames complementares preconizados para o diagnóstico de EM estão a RM, o exame do líquido céfalo-raquidiano e o PEV (Kaufman et al, 2000; Wakakura et al, 1999; Beck et al, 1992; Keltner et al, 1993; Rizzo e Lessel, 1988 , 1991; Rizzo et al 2002; Newman, 1998) citado por (Frohman et al, 2005).



A



B



**Fig.4** - Imagens de RM em EM. **a)** Imagem axial em pT2 demonstra múltiplos sinais brilhantes anormais na matéria branca, típico para EM. **b)** Imagem sagital pT2 (recuperação líquido-atenuada da inversão) imagem na qual o alto sinal de fluido cerebro-espinhal foi suprimido. O fluido cerebro-espinhal aparece escuro, enquanto as áreas de edema ou desmielinização aparecem elevadas em sinal como apontado pelas setas no corpo caloso. Lesões na parte anterior do corpo caloso são frequentes em EM e raras na doença vascular. **c)** imagem sagital em pT2 em rápido spin da espinha torácica mostra lesões fusiformes em sinal de elevada intensidade no meio da corda espinhal torácica. **d)** Imagem sagital pT1 obtida por administração intravenosa de gadolinio, revela áreas focais na disrupção da barreira sangue-cérebro, identificada por setas em regiões de sinal de elevada intensidade. (Fauci et al, 2008)

## 2.7 Possíveis Associações de doenças

Uma associação entre EM e doenças reumáticas (Baker et al, 1972) citado por (Spadaro et al, 1999) maioritariamente com lúpus sistêmico eritematoso (Wallace, 1997) citado por (Spadaro et al, 1999) está confirmada por vários artigos, uma outra possível associação é proposta por (Spadaro et al, 1999) entre esclerose sistêmica e EM, no entanto o número de casos existentes é diminuto, apenas três casos confirmados (Jawad et al, 1997) citado por (Spadaro et al, 1999), (Trostle et al, 1986) citado por (Spadaro et al, 1999). O artigo Spadaro et al (1999) descreve uma rara associação entre esclerose sistêmica e EM, concluindo que apesar de que a associação não poder ser claramente confirmada por eles, sugerem que um papel autoimune suspeito na patogênese destas duas doenças pode explicar a sua coexistência.

## 2.8 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial deve ser feito entre EM e as seguintes doenças:

*Encefalomielite aguda disseminada*

*Síndrome do anticorpo antifosfolípide*

*Doença de Behçet's*

*Arteriopatia cerebral autossômica dominante, enfarte subcortical e leucoencefalopatia*

*Leucodistrofias congénitas (exemplo: adrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)*

*Vírus da imunodeficiência humana (VIH)*

*Neuropatia óptica isquémica (arterítica ou não arterítica)*

*Doença de Lyme*

*Encefalopatia mitocondrial com acidose láctea e episódios AVC*

*Neoplamo (exemplo: linfoma, glioma, meningioma)*

*Sarcoidose*

*Síndrome Sjogren*

*AVC e doença cerebrovascular isquémica*

*Sífilis*

*Lúpus sistémico eritematoso e desordens vasculares relacionadas do colagénio*

*Paraparesia tropical espástica (vírus linfotrófico de células T)*

*Malformações vasculares*

*Vasculite (SNC primária ou outra)*

*Deficiência vitamina B12*

**Tabela 1** - Desordens que imitam a EM. (Fauci et al, 2008)

Não existe sinal clínico ou teste para diagnosticar a EM. Deve ser considerado a possibilidade de um diagnóstico alternativo (ver tabela 1) particularmente quando:

- 1) Sintomas são localizados exclusivamente na fossa posterior, junção crânio-cervical ou corda espinhal.
- 2) A idade é inferior a 15 ou superior a 60 anos de idade.
- 3) O curso clínico é progressivo desde o início.
- 4) O paciente nunca experimentou sintomas visuais, sensoriais ou urinários.
- 5) Dados laboratoriais (ex: RM, LCR ou PEV) são atípicos.

Similarmente, sintomas que são raros ou incomuns na EM, como por exemplo, afasia, parkinsonismo, coreia de Huntington, demência isolada, atrofia muscular severa, neuropatia periférica, perda de consciência episódica, febre, cefaleia, convulsões ou coma. A todos os pacientes com suspeita de EM deve ser procurados os valores de taxa de sedimentação de eritrócitos, nível do soro da vitamina B12, teste de anticorpos antinuclear e anticorpo treponema. (Fauci et al, 2008).

<b>Diagnóstico</b>	<b>Investigação</b>
lesões compressivas	RM, angiografia
disordens sistêmicas	Taxa de sedimentação de eritrócitos, auto-anticorpos
Sarcoidose	Raio X peitoral, outros
Infecção SNC	Borrelia, brucella, sífilis
Paraparesia espástica tropical	HTLV-1
doença anterior de hom	electromiografia
degeneração combinada subaguda	Soro vitamina B12
Adreno-leuco-mieloneuropatia	Soro de ácidos gordos de cadeia muito longa
Neuropatia óptica de Leber	Avaliação do DNA mitocondrial

**Tabela 2-** Diagnóstico diferencial de EM PP. (Montalban e Rio, 2001)

Para casos onde estão presentes características não típicas de NO, como grande edema nervo óptico, exsudatos retinianos, ausência de melhoria da acuidade visual dentro de 30 dias ou ausência de dor, deve ser considerado a realização de testes para lúpus, doença de Lyme, sarcoidose, sífilis, vírus “Oeste do Nilo” (Anninger et al, 2003) citado por (Frohman et al, 2005), erliquiose (Lee et al, 2003) citado por (Frohman et al, 2005) e neuropatia hereditária de Leber. (Frohman et al, 2005)

A NO desmielinizante pode ser de difícil distinção em relação à neuropatia óptica isquêmica anterior (NOIA). (Keltner et al, 1993; Rizzo, 1988 e 1991) citado por (Frohman et al, 2005)

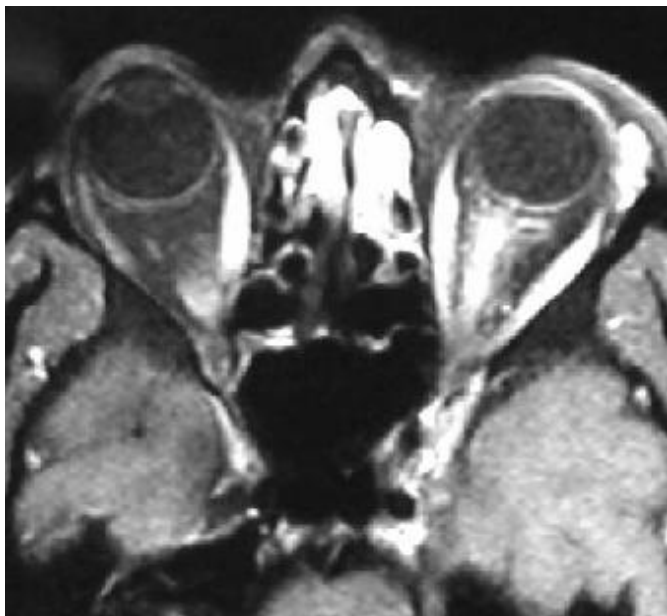
As principais diferenças entre ao NO e a NOIA estão esquematizadas na seguinte tabela:

	NO desmielinizante	NOIA
Idade	20-50	> 50
edema disco	1/3 pacientes tipicamente sem hemorragias ou exsudados	Presente, maioritariamente sectorial, camada das fibras nervosas , hemorragias
dor	comum (>90%)	não comum (<10%)
defeito CV	tipicamente central mas altamente variável	tipicamente altitudinal

**Tabela 3-** Diferença entre NO desmielinizante e NOIA. (Frohman et al, 2005)

Mas um defeito altitudinal do CV (supressão do campo visual acima ou abaixo da linha horizontal) pode sozinho, não ser um factor determinante na distinção entre as duas patologias, uma vez que, 10-15% dos pacientes com NO podem apresentar um defeito altitudinal. (Keltner et al, 1993; Rizzo e Lessel, 1988 e 1991) citado por (Frohman et al, 2005).

Apesar de raramente ser necessário usar meios de imagem para diferenciar estas duas patologias, uma RM orbital demonstraria um comprometimento do nervo óptico no caso de neurite óptica. (Rizzo et al, 2002) citado por (Frohman et al, 2005) lesões de NO aguda têm sido demonstradas por RM (Youl et al, 1991) citado por (Lycke et al, 2001).



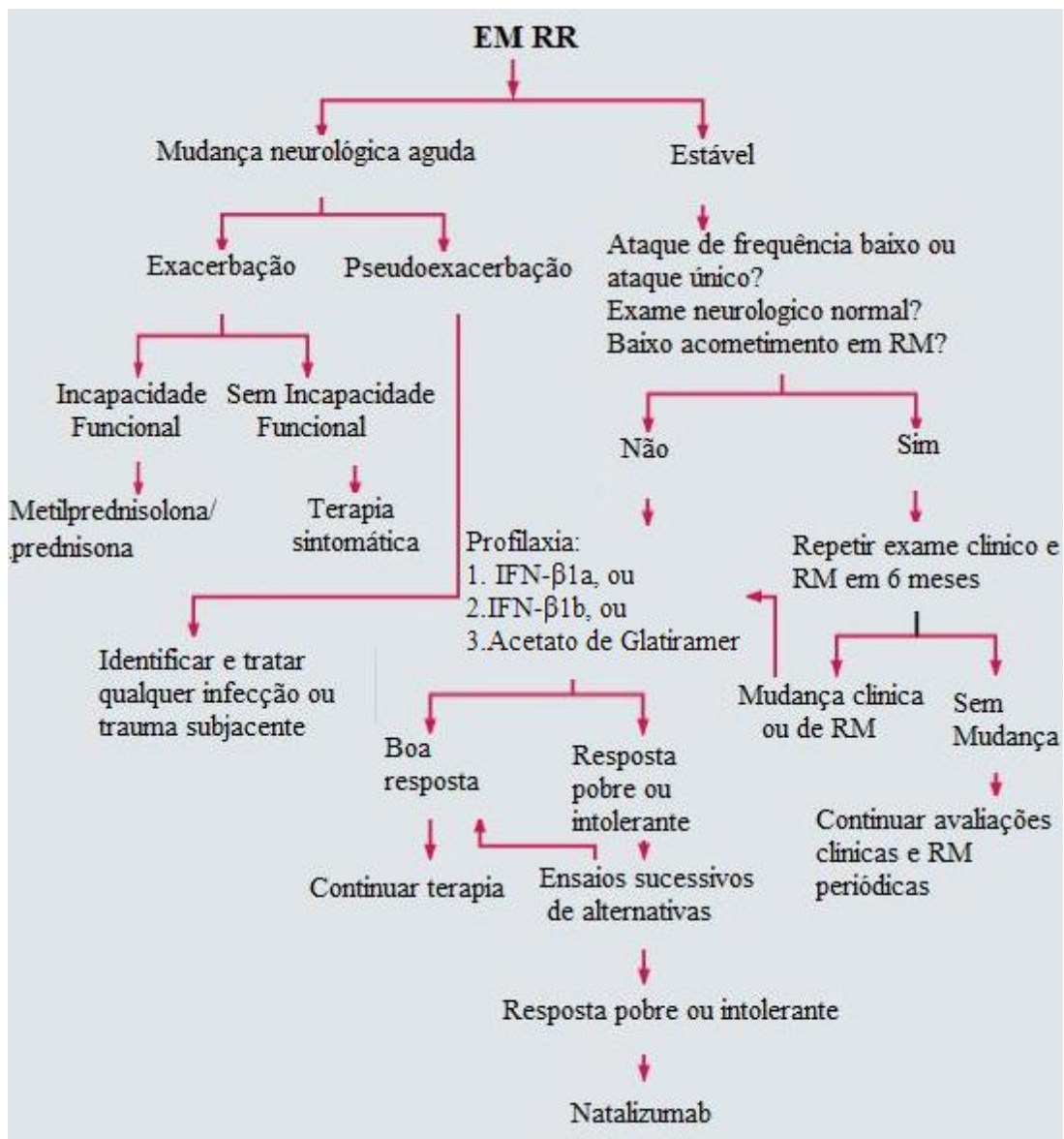
**Fig. 5-** Imagem RM orbital (axial pT1 reforçada por gadolínio) apresenta neuropatia óptica aguda no olho esquerdo. De notar o engrossamento e reforço do nervo óptico esquerdo. (Frohman et al, 2005)

## 2.9 Tratamento

Uma estratégia de terapêutica eficaz passaria por se compreender os factores genéticos que originam a patogenese da EM, no entanto mais estudos têm de ser realizados para uma maior compreensão. Este objectivo ainda está longe de ser alcançado uma vez que apenas os primeiros passos estão a ser dados na área da genética relacionada com EM e não sabemos realmente o papel que os genes têm na EM, na sua severidade e resultado final. (Cocco e Marrosu, 2000)

O tratamento para a EM pode ser dividido em várias categorias 1) tratamento do ataque agudo à medida que este ocorre, 2) tratamento de agentes modificadores da doença que reduz a actividade biológica da EM e 3) terapia sintomática. Tratamento que promove remielinização ou reparação neuronal não existem actualmente, no entanto será a melhor aposta futura. (Fauci et al, 2008)

Fauci et al (2008) propõem em esquema os seguintes tratamentos para o caso EM RR e EM Progressiva:



**Fig.6-** Tratamento para RR. (Fauci et al, 2008)

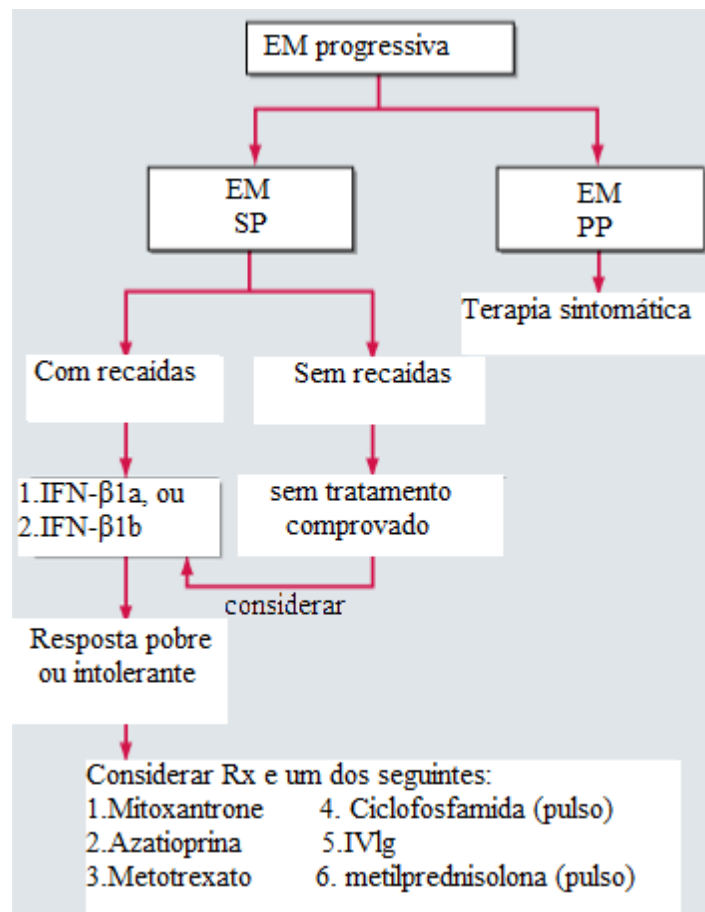


Fig.7- Tratamento para EM progressiva. (Fauci et al, 2008)

Tratamento para sintomas podem ser usados em algumas complicações neurológicas na EM (ver tabela 4), não existindo um tratamento curativo para a patologia em si. (Schapire, 1994) citado por (Bennett e Gross, 1999).

<b>sintoma</b>	<b>Medicamento</b>
Espasticidade	baclofeno diazepam dantroleno
Fadiga	amantadina pernolina
disfunção urinária	propantelina Oxibutinina
Ataxia	isoniazida Clonazepam
neurite óptica	esteroides orais/ i.v.

Tabela 4 – Tratamento da EM sintomática. (Bennett e Gross, 1999)

O objectivo do tratamento em EM é prevenir as recaídas e piorias progressivas da doença. (Bennett e Gross, 1999)

Assim um tratamento inicial rápido que reduza a actividade inflamatória pode limitar a perda axonal e atrasar o desenvolvimento de incapacidade neurológica irreversível em EM. (Casanova et al, 2003)

Até recentemente os esteróides (orais e intravenosos) eram maioritariamente usados na terapia da EM. Em alguns pacientes os esteroides diminuíram a duração e severidade dos ataques na forma RR. Avanços recentes na pesquisa terapêutica mostraram a eficiência do beta interferão (avonex, betaseron) na redução do número de exacerbações e possível abrandamento da progressão de incapacidade física em formas do tipo RR (Jacobs e Johnson, 1994; Rudick et al, 1997) citado por (Bennett e Gross, 1999).

Os interferões são uma família de glicoproteínas com actividades antivirais e imunomoduladoras, o seu uso é baseado nas hipóteses etiológicas da doença. Esta terapia tem mais efectividade nos estágios iniciais da doença, quando os défices neurológicos têm menos de seis meses. Outro agente promissor na redução da taxa de recaída e que já demonstrou melhoria significativa a nível neurológico é o acetato de glatiramer (copaxone) (Rudick et al, 1997; Johnson, 1998) citado por (Bennett e Gross, 1999).

No ensaio aleatório, duplo-cego, placebo versus controlo no estudo de prevenção de controlo de alto risco de esclerose múltipla foi administrado metilprednisolona intravenosa durante três dias seguido de duas semanas com prednisolona oral. Chegaram à conclusão de que os pacientes que receberam interferão beta-1a (Avonex) tinham uma redução de 44% no risco de três anos de EM definitiva quando comparados com os que receberam o tratamento placebo. O desenvolvimento das lesões ou o aparecimento de novas lesões no cérebro (RM) também diminuiu no grupo que recebeu o interferão. (Jacobs et al, 2000) citado por (Frohman et al, 2005).

Um outro estudo (Tratamento precoce da EM) também obteve resultados semelhantes, o interferão beta-1a está associado à redução na conversão em EM clinicamente definitiva num período de dois anos. (Comi et al, 2001) citado por (Frohman et al, 2005).

### Tratamento da NO

Não existe cura conhecida para a NO. Um ensaio com 457 pacientes veio adicionar mais conhecimento acerca do tratamento neste tipo de patologia. O objectivo era saber o benefício do uso de corticoesteróides no tratamento da EM. Pacientes foram tratados com prednisona oral,

metilprednisolona de forma intravenosa seguido de prednisona oral ou com tratamento placebo. (Beck et al, 1992) citado por (Germann et al, 2007).

O tratamento intervenoso com metilprednisolona melhorou a função visual, mas não melhorou o resultado visual a longo prazo, após seis meses até dez anos, comparativamente ao placebo ou ao grupo de prednisona oral. (Optic Neuritis Study Group, 1993 e 2004) citado por (Germann et al, 2007). O benefício foi maior nos primeiros quinze dias. (Optic Neuritis Study Group, 1993) citado por (Germann et al, 2007). Também foi notado um aumento do risco de recorrência de NO nos pacientes com tratamento de prednisona oral. (Optic Neuritis Study Group, 1997; Beck et al, 1993) citado por (Germann et al, 2007). Outros estudos também mostraram que o uso oral de metilprednisolona poderia ajudar a acelerar a recuperação dos sintomas visuais. (Sellebjerg et al, 1999) citado por (Germann et al, 2007).

Metilprednisolona intravenosa pode ter um efeito benéfico duplo nos pacientes com lesões na matéria branca na RM do cérebro por atrasar os sintomas de início de EM. No entanto a metilprednisolona não parece alterar o risco de desenvolvimento ou o grau de incapacidade. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por (Germann et al, 2007).

O estudo concluiu que o tratamento de três dias com aplicação intravenosa de metilprednisolona reduz a taxa de desenvolvimento de EM por um período de dois anos. (Beck et al, 1993) citado por (Germann et al, 2007). Já o estudo de cinco anos de acompanhamento dos mesmos pacientes revelou não existir diferenças significativas em relação a outros grupos de tratamento no desenvolvimento de EM. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por (Germann et al, 2007).

Esta é a razão pela qual alguns neurologistas considerem a aplicação de esteróides por via intravenosa para cada ataque de NO, sendo também bem aceite nenhum tratamento durante o curso de acção. Está claro que o tratamento com estes medicamentos aceleram a melhoria da função visual, no entanto nada indica que melhoram o resultado final, podendo apenas diminuir os sintomas de início de EM por um período finito de tempo. (Optic Neuritis Study Group, 2003 e 2004; Purvin et al, 2005) citado por (Germann et al, 2007). Resultados de uma meta-análise de ensaios com controlo por placebo versus corticosteróides demonstrou que a longo prazo não foi alcançada melhoria. (Brusaferri e Candelise, 2000) citado por (Germann et al, 2007).

Uma recomendação do sub comité de norma de qualidade da academia americana de neurologia em 2000 foi “A decisão de usar esses medicamentos para acelerar a recuperação, mas não melhorando o resultado final da visão deve ser baseado em outros factores que não baseados em resultados , tais como a qualidade de vida, os riscos para o paciente, função visual do olho contralateral ou outros factores que se achem adequados. (Optic Neuritis Study Group, 1991) citado por (Germann et al, 2007)

Quando o tratamento é iniciado, o regime de preferência (sugerido pelo ensaio) é metilprednisolona

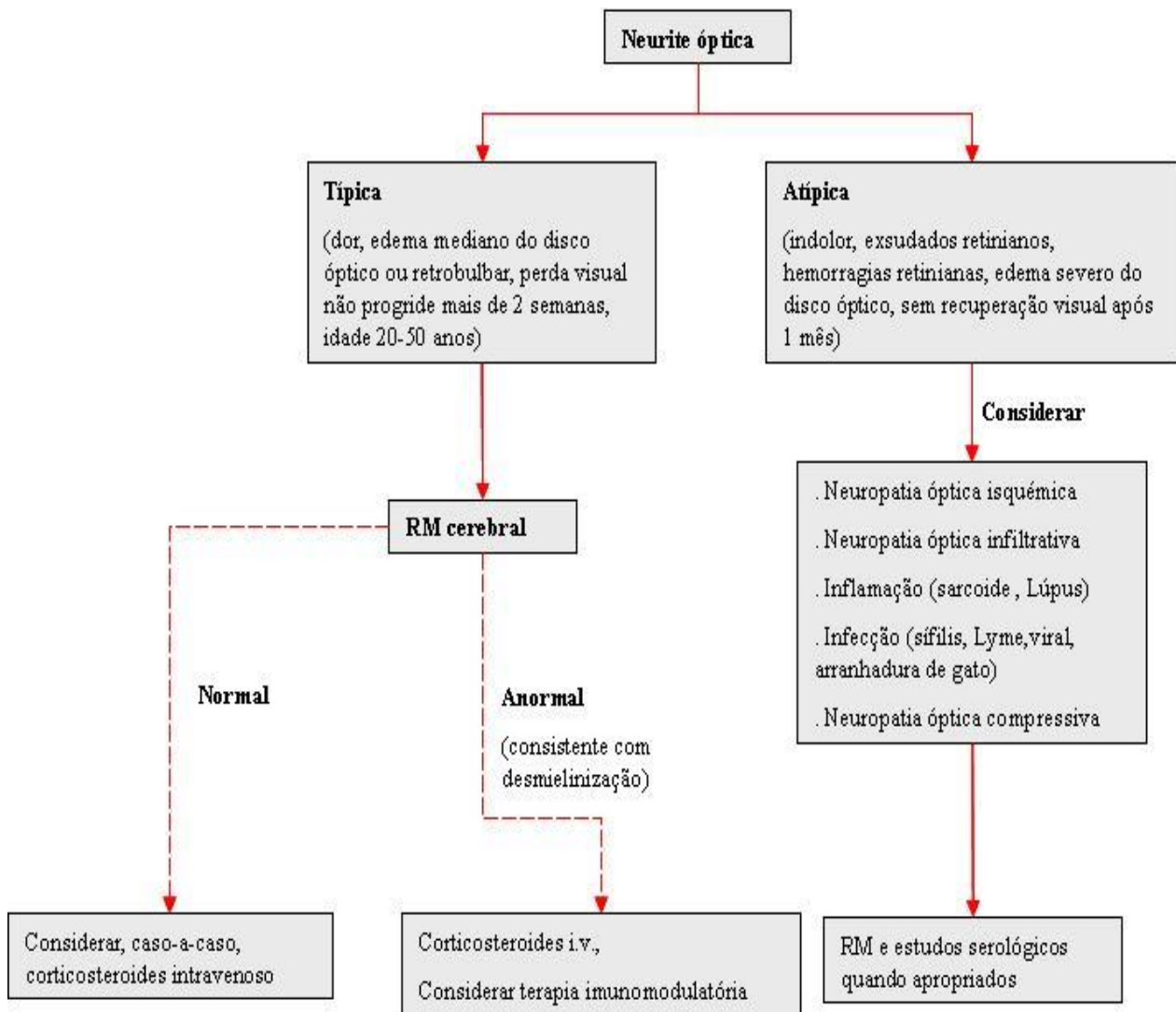
por via intravenosa 1g/dia durante três dias seguido de 1mg/kg por dia de prednisona oral durante onze dias. (Trobe et al, 1999) citado por (Germann et al, 2007)

Outros ensaios aleatórios mostraram que a terapia com interferão depois do desenvolvimento de NO aguda desmielinizante em pacientes com lesões na matéria branca na RM do cérebro, reduzia a taxa de acumulação de novas lesões na RM. O potencial benefício a longo prazo desta terapia na EM não é ainda conhecido. (Jacobs et al, 2000; CHAMPS study Group, 2001; Comi et al, 2001; CHAMPIONS Study Group, 2006) citado por (Germann et al, 2007)

Uma meta-análise de doze estudos randomizados de esteróides em pacientes com EM e NO, mostrou um efeito benéfico a nível visual a curto-prazo dos corticosteroides, já a longo prazo não existe benefício. (Brusaferri e Candelise, 2000) citado por (Frohman et al, 2005)

O ensaio de tratamento da neurite óptica é o maior estudo aleatório para o assunto de tratamento de neurite óptica com corticosteróides. O ensaio usou três grupos de tratamento: 1) metilprednisolona intravenosa durante três dias seguida de prednisolona oral; 2) prednisolona oral e 3) placebo. (Beck et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005). EM relação à AV os três grupos tiveram os mesmos resultados passados seis meses, apesar disso houve umas diferenças positivas no grupo com Prednisolona intravenosa para a sensibilidade ao contraste e visão das cores. (Beck et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005). Ao final de um ano não se detectou diferenças entre os grupos incluindo em medições de AV, visão das cores e sensibilidade ao contraste. (Beck et al, 1993) citado por (Frohman et al, 2005)

No ensaio de tratamento da neurite óptica, o uso de corticosteroides orais está associado a uma recorrência de NO. (Optic Neuritis Study Group, 1997) citado por (Frohman et al, 2005) Este valor apenas era significativo para cinco anos após a primeira ocorrência de NO, ao final de dez anos este valor já não era considerado significativo. (Optic Neuritis Study Group, 2004) citado por (Frohman et al, 2005)



**Fig. 8** - Algoritmo para acesso e tratamento da NO. (Frohman et al, 2005)

## 2.10 Gravidez

A gravidez no caso de pacientes com EM experimentam menos ataques do que o esperado durante a gestação (especialmente no último trimestre), mas mais ataques do que o esperado ao fim de três meses após o parto. Olhando para o tempo geral da gravidez (nove meses mais três de pós-parto) o curso da doença não é afectado. Deve-se ter a preocupação a nível do estado físico da mãe, a sua capacidade para cuidar do bebé e um possível apoio social. As terapias em geral são descontinuadas durante a gravidez apesar do actual risco com interferões e acetato de Glatiramer ser baixo. (Fauci et al, 2008)

### 3. O olho e EM

Existe habitualmente um enorme e diversificado conjunto de sinais e sintomas durante o curso de EM, os síndromes clínicas durante exacerbações são muitas vezes difíceis de definir claramente e de deduzir neuroanatomicamente. (Lycke et al, 2001)

Os achados oculares na EM são frequentes e muitas vezes a primeira manifestação da doença. (Sibinelli et al, 1999)

Num estudo retrospectivo foram encontrados os seguintes sintomas para cada tipo de EM, os sintomas iniciais mais comuns foram: sensitivos (31,7%), ópticos (26,8%), piramidais (17,8%), medulares (16,5%), de tronco encefálico (13,5%) e cerebelares (5,9%). (Moreira et al, 2000)

Num estudo em São Paulo - Brasil com 64 pacientes, 44 (68,75%) apresentaram alguma manifestação ocular, sendo a NO a mais frequente 28 (43,75%) sendo mesmo o primeiro sintoma da doença em 18 (28,2%) dos casos. Nos outros 10 casos, onde a NO não foi o primeiro sintoma, esta patologia (NO) ocorreu entre 6 meses a 13 anos após o diagnóstico de EM. (Sibinelli et al, 1999) outros artigos revelam outros números em (Lana-Peixoto e Lana-Peixoto, 1991) citado por (Sibinelli et al, 1999) de 88 pacientes com neurite óptica idiopática isolada (NOII) 9 desenvolveram EM após um período que variou entre 1 mês a 5 anos. Outro estudo (Alvarez e Cardenas, 1989) citado por (Sibinelli et al, 1999) de 23 pacientes apenas 1 caso com NOII desenvolveu EM num período médio de 9,7 anos. (Lana-Peixoto e Lana-Peixoto, 1991; Alvarez e Cardenas, 1989) citado por (Sibinelli et al, 1999)

Apesar de os sintomas durante NO variarem consideravelmente (Frederiksen, 1995) citado por (Lycke et al, 2001) eles são habitualmente fáceis de reconhecer e distinguir de outros sintomas relacionados com EM. (Lycke et al, 2001)

Em Sibinelli et al (1999) 95% dos casos com NO referiram dor que antecedia ou acompanhava a crise. Alterações na motilidade ocular extrínseca foram a segunda manifestação ocular mais frequentemente observada. (Sibinelli et al, 1999). A oftalmoplegia internuclear é a causa mais comum de déficit na movimentação oculares de diplopia na EM, ocorre em cerca de 53% dos casos. (Rullen et al, 1983) citado por (Sibinelli et al, 1999)

Desmielinização do nervo óptico leva a uma perda frequente de células ganglionares e como consequência a atrofia do nervo. (Gartner, 1953) citado por (Iester et al, 2009). Estudos em

autópsias revelaram que o nervo óptico está comprometido na maioria dos casos de EM avançada. (Lumsden,1970; Ulrich e Groeke-Lorenz, 1983) citado por (Lycke et al, 2001)

A visão do processo neuropatológico, em relação à condição clínica de RR parece estar hoje em dia estabilizada, no entanto existe a evidência de uma forma mais ou menos contínua de actividade em EM e a maioria das lesões não dão sintomas ou sinais clínicos. (Miller et al, 1988; Thompson et al, 1991; Willoughby et al,1989) citado por (Lycke et al, 2001)

Mostrou-se em (Lycke et al, 2001) que a disfunção assintomática da visão é uma característica em pacientes com curso do tipo RR que nunca evidenciaram NO. (Lycke et al, 2001)

### **3.1 Estruturas Anatômicas**

#### **3.1.1 Uveítes**

Uveíte é uma condição ocular inflamatória que pode causar uma significativa incapacidade visual e é vista frequentemente em associação com doenças sistémicas, incluindo EM. (Rothova et al, 1992) citado por (Edwards et al, 2008)

Uveíte anterior apresenta-se tipicamente como olho doloroso vermelho e existe um número variável de células na câmara anterior. Uveíte intermédia manifesta-se frequentemente como pars planitis e produz sintomas como corpos flutuantes (exsudados no corpo vítreo com aspecto de bolas de neve) levando a visão desfocada. Uveíte posterior é caracterizada por inflamação na retina, incluindo vasculite retiniana e coroide, e provoca visão desfocada ou mesmo baixa de visão. Se a inflamação afectar todos os segmentos designa-se de panuveítis. Quando a câmara anterior e o vítreo estão afectados de forma equalitária, de acordo com a recente nomenclatura a condição é referida como uveíte anterior e intermédia e não como panuveítis. (Jabs et al, 2005) citado por (Edwards et al, 2008)

Estudos mostram que a incidência varia entre 1.1% até 7% nos casos de uveíte sintomática em pacientes com EM. (Biousse et al, 1999) citado por (Edwards et al, 2008). A prevalência de uveíte sintomática na população é de 0.13% . (Gritz e Wong, 2004) citado por (Edwards et al, 2008)

Inflamação ocular assintomática, inclusive invólucro perivascular ou “cuffing” tem sido detectada entre 18% até 46% em pacientes com EM. (Graham et al, 1989; Breger e Leopold,1966) citado por (Edwards et al, 2008)

O padrão clínico de uveíte que ocorre em EM abrange praticamente todas as manifestações clínicas.

(Biousse et al, 1999; Towler e Lightman, 2000; Schmidt et al, 2001; Zein et al, 2004) citado por (Edwards et al, 2008)). Num estudo anterior Biousse et al (1999) citado por (Edwards et al, 2008) mostrou que a panuveíte ou a uveíte anterior eram as formas mais frequentes de diagnóstico, outros estudos não suportaram este achado. (Towler e Lightman, 2000; Schmidt et al, 2001 ) citado por (Edwards et al, 2008) este facto pode ser devido se os estudos forem anteriores à normalização da nomenclatura da uveíte, sendo classificadas uveítes anteriores e intermédias como panuveítes. (Jabs et al, 2005) citado por (Edwards et al, 2008) a escolha das populações também tem um papel fundamental. (Edwards et al, 2008)

As uveítes são dez vezes mais comum na EM do que na população geral. (Newman, 1998; Ganley, 1984) citado por (Frohman et al, 2005). Inflamação ocular pode ser encontrada ocasionalmente em EM. Manifestações vão desde uveítes (anterior ou posterior), pars planitis e periflebites. (Frohman et al, 2005). A uveíte anterior que surge como complicação em EM é de natureza tipicamente granulomatosa, podendo se manifestar antes de qualquer outra evidência de EM. (Newman, 1998) citado por (Frohman et al, 2005)

A Pars planitis é uma inflamação que ocorre pelo pars plana do olho. Apesar de geralmente não provoca sintomas, este tipo de inflamação ocular pode originar em perda visual causada por catarata ou formação de membrana epiretinal ou edema macular. (Frohman et al, 2005). A Periflebite é uma bainha das veias retinianas por linfócitos e células do plasma. (Hornsten,1971; Rucker,1944; Arnold et al, 1984; Shaw et al, 1987) citado por (Frohman et al, 2005). A prevalência da periflebite na EM tem sido estimada entre 10-36%. (Tola et al, 1993; Toussaint, 1982; Adams et al, 1985) citado por (Frohman et al, 2005)

Foi encontrada em inflamação ocular em 4 (6,25%) dos casos. Especificamente foi encontrado 1 caso com uveíte granulomatosa anterior, outro com pars planitis com a presença de células no corpo vítreo, outro ainda apresentava uveíte não granulomatosa acompanhada de edema cistóide na mácula). (Sibinelli et al, 1999)

Noutros artigos a EM tem sido associada à presença de inflamação intra-ocular (uveítes) e vasculite retínica, com incidência que varia entre 2,4 a 27%. (Warner e Lessel, 1994; Arnold et al, 1984; Kenison et al, 1994; Lim et al, 1991; Palimeris et al, 1994) citado por (Sibinelli et al, 1999) variabilidade possivelmente devido às populações estudadas, técnicas de exame e critérios de diagnóstico. (Sibinelli et al, 1999) todos os pacientes com diagnóstico de síndrome de uveítes foram submetidos a investigação clínica e laboratorial para outras possíveis causas de uveíte, não tendo sido encontrado nenhum dado positivo, dando suporte a possível associação com a EM. (Sibinelli et

al, 1999)

Devido à uveíte anterior sintomática ser rara em EM deve-se excluir outras possíveis causas de inflamação de uveíte anterior como sífilis, sarcoidose, doença de Lyme, tuberculose, desordens reumáticas e doença de Bechet's. (Frohman et al, 2005)

A maioria dos pacientes reportou ter tido uveíte anos antes de ser diagnosticado a EM. (Towler e Lightman, 2000; Schmidt et al, 2001; Giles, 1970; Curless e Bray,1972; Steinlin et al, 1995; Jordan et al, 2003) citado por (Edwards et al, 2008). No entanto, independentemente da data de início de EM, esta tende a anteceder a uveíte, resultado que é corroborado com um estudo de (Zein et al, 2004) citado por (Edwards et al, 2008)

Os pacientes com EM e uveíte não parecem diferir dos que não têm uveíte a nível da distribuição da lesão, incapacidade neurológica ou história natural da doença. (Schmidt et al, 2001) citado por (Edwards et al, 2008)

O Reconhecimento e tratamento da uveíte pode preservar uma visão valiosa em EM, uma vez que a doença desmielinizante coloca em risco de disfunção visual. (Zein et al, 2004) citado por (Edwards et al, 2008)

Também tem sido sugerido que a uveíte pode ser protectora em termos de função visual, estando negativamente associada com atrofia óptica. (Graham et al, 1989) citado por (Edwards et al, 2008)

A relação patogénica entre a EM e uveíte é desconhecida. (Glaser, 1998) citado por (Bennett e Gross, 1999)

Várias séries clínicas têm reportado uma alta incidência de taxa de uveítes em pacientes com EM. Existe no entanto uma variação no critério de diagnóstico e classificação em ambas as patologias (EM e uveíte) tornando a interpretação destas taxas de incidência algo confusa na literatura. (Bennett e Gross, 1999)

O mecanismo de coexistência de EM e uveíte não é claro. Partilha de antígenos e determinantes antigénicos são uma possibilidade. Uma resposta imune contra a proteína de mielina pode afectar fibras nervosas mielinizadas presentes na íris (Huhtala, 1976) citado por (Edwards et al, 2008) provocando irite. (Edwards et al, 2008)

A forma mais comum de ligação entre EM e uveíte é no tipo de uveíte periférica ou periflebite. Menos frequente é a associação com iridociclite granulomatosa. (Bennett e Gross, 1999)

Bennett e Gross (1999) reportam um caso de EM com associação a uveíte granulomatosa, em que o paciente afirmava ter tido três meses de visão desfocada e fotofobia no olho direito com dor e diplopia intermitente. Exames revelaram a existência de EM. Exame oftalmológico detectou

acuidade visual baixa para o olho direito, sem melhoria com o furo estenoico e relativa baixa de acuidade no olho esquerdo com melhoria através do furo estenoico. Também estava presente oftalmoplegia internuclear, com nistagmos.

O grupo internacional de estudo de uveítes aprovou depois o termo uveíte intermédia. (Bloch-Michel e Nussemlat, 1987) citado por (Bennett e Gross, 1999), englobando o espectro de inflamações conhecidas por outras denominações como ciclites, ciclites crónicas, vititis, uveites periféricas, uveoretinites basais e par planitis. (Bennett e Gross, 1999)

A apresentação mais comum, seguinte à NO, de inflamação oftálmica em EM é o invólucro venoso periférico retiniano. (Bennett e Gross, 1999). O termo invólucro retiniano (retinal sheathing) em pacientes com EM refere a periflebite ou esclerose venosa ambas activas. (Arnold et al, 1984) citado por (Bennett e Gross, 1999). O invólucro retiniano tende a manifestar-se como uma vasculite passageira e dura entre 5 e 18 dezoito meses. Periflebite representa um processo crónico activo com infiltrados de células inflamatórias, aparecendo como névoa irregular esponjosa e branca. (Arnold et al, 1984) citado por (Bennett e Gross, 1999). Esclerose venosa em EM é um espessamento por colagénio das paredes das veias devido a uma inflamação perivascular inactiva, apresenta-se como linhas suaves e esbranquiçadas ao longo das paredes das veias. (Arnold et al, 1984) citado por (Bennett e Gross, 1999)

Invólucro venoso periférico retiniano é também um sinal de uveíte intermédia e foi inicialmente interpretada como parte do processo inflamatório. Estudos patogénicos sugeriram, no entanto, que a periflebite retiniana é uma lesão discreta, separada do processo multifocal, e não como uma extensão da inflamação do tracto uveal. (Arnold et al, 1984; Kerrison et al, 1994) citado por (Bennett e Gross, 1999)

Alguns casos de periflebite retiniana em EM têm características granulomatosas, mas a significância desta associação não é clara. (Bennett e Gross, 1999)

### **3.2.2 Retina e EM**

Em 1974 Frisen e Hoyt reportaram que a espessura da camada de fibras nervosas da retina de pacientes com EM era diferente de sujeitos normais. (Frisen e Hoyt, 1974) citado por (Iester et al, 2009). Diversos estudos mostraram uma associação entre a espessura da camada de fibras nervosas da retina e os parâmetros de RM. (Sepulcre et al, 2007) citado por (Grazioli et al, 2008), (Grazioli et al, 2008)

Técnicas não quantitativas e de forma subjectiva foram usadas para chegar a valores de 80% dos casos com EM e espessura da camada de fibras nervosas da retina anormal através da análise de fotografias retinianas sem uso da cor vermelha. (MacFadyen et al, 1988; Elbol e Work, 1990) citado por (Iester et al, 2009). Palidez do disco óptico por oftalmoscopia directa ou por slides tem sido descrita até 71% dos olhos previamente afectados com NO. (Elbol e work, 1990; Trobe et al, 1980) citado por (Iester et al, 2009) Neste artigo não foram encontradas diferenças significativas em relação à espessura da camada de fibras nervosas da retina em olhos não afectados por NO em relação aos controlos, ao contrário do que encontram (Parisi et al, 1999) citado por (Iester et al, 2009), em (Trip et al, 2006) citado por (Iester et al, 2009) encontraram diferenças significativas entre o olho com NO e o olho adelfo ou contralateral.

Usando um polarímetro como o GDx VCC (com algoritmo variável de compensação corneal) alguns autores demonstraram que a camada de fibras nervosas da retina decrescia quando estava presente um dano glaucomatoso. (Weinreb et al, 1990; Zhou e Weinreb, 2002; Tannenbaum et al, 2004) citado por (Iester et al, 2009)

O algoritmo compensa a birefrigência da córnea para cada indivíduo. (Iester et al, 2009). O analisador de imagem permite ignorar as veias retinianas quando acede à espessura da camada de fibras nervosas da retina (CFNR) (Waldock et al, 1998a e 1998b) citado por (Iester et al, 2009)

Em particular uma polarimetria de varrimento de laser, que é actualmente utilizada na detecção precoce de glaucoma, acede à espessura da CFNR através da medida da mudança de fase ou o atraso ocorrido quando a luz polarizada passa através de uma estrutura birefringente como é o caso da CFNR. O total do atraso observado é proporcional à espessura da camada. (Weinreb et al, 1990; Zhou e Weinreb, 2002; Tannenbaum et al, 2004) citado por (Iester et al, 2009)

Outros observaram que oftalmoscopia confocal de varrimento a laser como Heidelberg retina tomography (HRT) tem a capacidade de detectar mudanças glaucomatosas recentes na cabeça do nervo óptico, analisando a forma do disco óptico a três dimensões. (Kamal et al, 1999; Chauhan et al, 2001; McDonald et al, 2001) citado por (Iester et al, 2009)

Os parâmetros do HRT não foram capazes de detectar alterações na cabeça do nervo óptico, provavelmente devido à perda de células ganglionares sem a existência de escavação profunda, células astrócitos podem ocupar o espaço danificado. Este parâmetro indicador de medição da forma da escavação, usado para diferenciar olhos glaucomatosos de normais, não mostrou diferenças entre olhos com NO e olhos não afectados em pacientes com EM. (Iester et al, 2009)

Já o GDx VCC é uma técnica diferente, que possibilita a detecção de perda das células ganglionares, devido ao atraso temporal. Uma luz polarizada necessita de tempo para passar os microtubos das células ganglionares, e quando essas mesmas células morrem, existe uma diferença

no atraso temporal. O indicador do nervo óptico não demonstrou grande capacidade de diagnóstico como na clínica de glaucoma. (Iester et al, 2009)

Na população com EM, o varrimento por oftalmoscopia a laser que analisa a forma da cabeça do disco óptico a três dimensões e em particular uma mudança no seu volume não foi capaz de detectar anomalias ou mudanças. (Iester et al, 2009)

### **3.3.3 Vias visuais**

Para além do nervo óptico, qualquer parte das vias visuais sensoriais pode estar afectada, incluindo o quiasma, tratos, radiações e o córtex estriado. (Newman, 1998; Plant et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005)

Uma vez que as vias visuais estão frequentemente envolvidas, devido à desmielinização do nervo óptico (neurite óptica). Estudos recentes reportam que pode existir envolvimento das vias visuais sem que existam sintomas visuais prévios (Halliday et al, 1973; Kahana et al, 1973) citado por (Lycke et al, 2001). Existem danos nas vias visuais em muitos pacientes que nunca evidenciaram ON. (Halliday et al, 1973; Kahana et al, 1973) citado por (Lycke et al, 2001), (Lycke et al, 2001).

A EM frequentemente envolve as vias visuais pré-quiasmáticas. (Iester et al, 2009) no entanto a perda de visão também pode ser devida a lesões pós-quiasmáticas.(Plant et al, 1992) citado por (Lycke et al, 2001), lesões nas radiações ópticas são frequentemente encontradas em EM. (Ormerod et al, 1987) citado por (Lycke et al, 2001) estas lesões parecem ser assintomáticas (Hornabrook et al, 1992) citado por (Lycke et al, 2001)

## **3.2 Função Visual**

### **3.2.1 Campos Visuais**

Pouca informação encontrei relativamente ao campo visual em EM, segundo a literatura. Os defeitos de CV em EM são muito variados, não estando estabelecido um padrão característico. (Sibinelli et al, 1999) Qualquer tipo de defeito visual pode ocorrer, dependendo da localização da lesão desmielinizante. (Newman, 1998; Plant et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005)

Para Sibinelli et al (1999) o defeito de CV encontrado em 13 pacientes, com  $AV > 0.5$  foi escotoma arqueado e defeito paracentral. Nos 2 pacientes com  $AV =$  movimento de mãos, o CV revelou

escotoma central com alterações periféricas. Os restantes pacientes do estudo (49) apresentavam CV normal. O escotoma cecocentral é encontrado na minoria dos pacientes.

Defeitos de campo visual sintomáticos e homónimos são infrequentes em pacientes com EM, ocorrendo em menos de 1% dos pacientes. (Plant et al, 1992) citado por (Frohman et al, 2005). Estes defeitos são infrequentes devido à grande quantidade de lesão necessária para a sua produção, à sua natureza fugaz e a tendência para a inflamação se centrar em torno das vénulas e não de fibras dos tractos. (Frohman et al, 2005)

Defeitos de CV homónimos assintomáticos ou não reconhecidos podem ocorrer mais frequentemente do que os sintomáticos em EM. (Frohman et al, 2005)

No ensaio de tratamento da neurite óptica, 13.2% dos sujeitos apresentaram evidência de um defeito de CV quiasmático ou retroquiasmático quando rastreados em nove visitas ao longo de um ano. Desses 5.1% tem um defeito bitemporal enquanto 8.9% apresentavam um defeito homónimo. (Keltner et al, 1994) citado por (Frohman et al, 2005)

Dos pacientes que desenvolveram um defeito típico retroquiasmático 75.7% tinham um patamar anormal em RM comparativamente a 46% dos que não tinham tal defeito. (Frohman et al, 2005)

A técnica de perimetria de resolução passa-alto permite expressar os resultados em termos de números de função retinocortical dos canais neuronais. (Frisén, 1995) citado por (Lycke et al, 2001) e já antes provou alta sensibilidade para defeitos assintomáticos no campo visual central em EM (Wall, 1991) citado por (Lycke et al, 2001) foi recentemente referido que é mais sensível para alterações funcionais assintomáticas das vias visuais do que outros métodos neurooftalmológicos, incluído os potenciais evocados (PEV) (Polizzi et al, 1996) citado por (Lycke et al, 2001). Também tem o potencial de detecção de mudanças ao longo do tempo em pacientes com neuropatia óptica progressiva. (Chauhan et al, 1999) citado por (Lycke et al, 2001)

Esta é a técnica que permite identificar logo ao início da doença no curso RR o envolvimento visual assintomático. Tal não é possível com testes de visão habituais. (Lycke et al, 2001)

### **3.2.2 Sensibilidade ao Contraste**

A EM está associada a uma perda em relação à AV de alto-contraste, visão das cores, sensibilidade ao contraste(SC). (Jackson et al, 2004)

Existe um consenso geral em relação a uma perda preferencial da SC numa determinada orientação,

no entanto não está claro qual a orientação mais usualmente afectada. (Regan et al, 1980; Kupersmith et al, 1984; Regan e Maxner, 1986; Tulunay-Keesey et al, 1994) citado por (Jackson et al, 2004)

Excluíram-se os pacientes com mais de uma dioptria de astigmatismo. (Jackson et al, 2004), Apkarian et al, 1997) citado por (Jackson et al, 2004) usaram-se grelhas com orientação horizontal para aceder à SC em cinco frequências espaciais (0.22; 0.44; 0.88; 1.75 e 3.50 cpg) e três grelhas com orientação vertical (0.22; 0.44 e 0.88 cpg), os estímulos eram grelhas com luminância de modulação sinusoidal aleatoriamente apresentadas por um software de controlo. A SC foi definida como o inverso do limiar do contraste para uma dada frequência. (Jackson et al, 2004)

No estudo Jackson et al (2004) não existiu uma diferença significativa em relação à SC. Em todos os casos, não foram encontrados quaisquer defeitos a nível da orientação horizontal, valor de pouca referência visto a amostra ser pequena neste estudo.

Uma possível ligação entre a orientação preferencial e astigmatismo refractivo ou movimentos aberrantes do olho é pouco provável, uma vez que estes factores só são significativos para altas-frequências espaciais, não explicando assim a orientação encontradas em baixas frequências espaciais. (Jackson et al, 2004)

A NO pode causar defeitos na SC apesar da AV se manter normal. (Porciatti e Saturcci, 1996; Fleishman et al, 1987; Zimmern et al, 1979) citado por (Jackson et al, 2004)

### **3.2.3 Visão das Cores**

É aceite que a EM afecta mais o eixo vermelho-verde na visão das cores, outras doenças que afectem o nervo óptico também têm este defeito como predominante apesar da natureza exacta desta perda não é clara (Köllner, 1912; Cox, 1960; Tsukamoto e Adachi-Usami, 1987) citado por (Jackson et al, 2004), mas estudos recentes contrariam esta afirmação. (Katz, 1995; Mullen e Plant, 1986 ) citado por (Jackson et al, 2004)

Alguns estudos sugerem o azul-amarelo como o mais comum ou igualmente afectado. (Mullen, 1986) citado por (Jackson, 2004), outros (Travis e Thompson, 1989) citado por (Jackson et al, 2004) encontram um conjunto de padrões mistos. Numa revisão bibliográfica Katz (1995) citado por Jackson et al (2004) este tipo de padrões variados foi também encontrado, no entanto e para a fase aguda uma perda no eixo azul-amarelo era mais comum, já após seis meses o eixo mais frequentemente afectado era o vermelho-verde.

Pode existir defeito na função visual das cores apesar de a AV não estar comprometida. (Jackson et al, 2004), (Fallowfield e Krauskopf, 1984; Porciatti e Sartucci, 1996) citado por (Jackson et al, 2004)

Os danos na bainha de mielina na EM impedem a boa transmissão nervosa e assim distorce a percepção de cor por diminuição da entrada de informação dos cones da retina. (Germann et al, 2007)

A percepção e diferenciação cromática está habitualmente mais afectada do que propriamente a AV e pode ajudar na diferenciação de pacientes se executado quando existem problemas oculares. (Germann et al, 2007)

### **3.2.4 Mobilidade Ocular**

Pacientes com EM podem ocasionalmente experimentar uma fixação estável interrompida por episódios paroxismo de diplopia. (Todman, 1988; Twomey e Espir, 1980) citado por (Frohman et al, 2005)

A diplopia pode resultar de uma oftalmoplegia internuclear (OI) ou paresia do sexto nervo craniano (raramente o terceiro ou quarto). Uma OI consiste numa addução ineficaz de um olho devido a lesão do fascículo longitudinal mediano. (Fauci et al, 2008) Apesar de a EM ser uma causa pouco comum para a paralisia dos nervos cranianos, a frequência desta alteração aumenta em pacientes jovens, com predomínio do VI par. (Rush Yonge, 1981) citado por (Sibinelli et al, 1999)

### **3.2.5 Nistagmo**

Nistagmo patológico em fixação excêntrica, isto é, nistagmos evocado por fixação, é um nistagmos de abanão com um percurso lento numa direcção e um sacádico de reposição na outra. Este facto frequentemente indica falha na integração neuronal. Assim sendo, o nistagmo de fixação evocado é comum na EM devido ao número de lesões no tronco cerebral. (Frohman et al, 2005)

Nistagmo pendular (oscilação para a frente e para trás com uma fase de oscilação lenta) pode também surgir de distúrbios da integração neuronal, usualmente envolvendo redes de caminhos de feedback que interligam redes do tronco cerebral e do cerebelo. (Arnold e Robinson, 1997;

Averbuch-Heller et al, 1995) c.p (Frohman et al, 2005) o nistagmos pendular é comum em EM, sendo algo angustiante na medida de que poderá romper a visão severamente, principalmente por deslize da retina. (Averbuch-Heller, 1995; Lopez et al, 1996) citado por (Frohman et al, 2005) Exemplos incluem nistagmos elíptico e oscilações oculares associadas a tremor palatal. (Revol, 1990) citado por (Frohman, 2005), Nistagmos pendular podem surgir, em parte, de um aumento na condução de tempo das fibras demielinizadas. Outro factor contributivo para o nistagmos pendular pode ser a perda de visão. (Barton e Cox, 1993) citado por (Frohman et al, 2005) O nistagmos pendular pode também surgir de lesões no triângulo Guillian-Mollaret (Revol et al, 1990) citado por (Frohman et al, 2005) (núcleo dentado (apex do triângulo) e pedúnculo cerebelar superior, núcleo vermelho, trato tegmentar central (base do triângulo), oliva inferior, pedúnculo cerebelar inferior) (Person et al, 2005) e podem ser associadas com o tremor palatal (palatal mioclonus) (Revol et al, 1990) citado por (Frohman et al, 2005). Uma forma pouco usual de nistagmus pendular horizontal tem sido descrita na EM na qual a convergência evoca o nistagmos pendular. (Barton et al, 1999) citado por (Frohman et al, 2005)

Não foi observado nistagmo em nenhum paciente. (Sibinelli et al, 1999) Outros artigos sugerem uma percentagem de 67% dos pacientes portadores de EM. (Rush e Yonge, 1981; Warner e Lessel, 1994) citado por (Sibinelli et al, 1999)

Várias drogas, incluindo gabapentina (semelhante a acção GABA) e memantina (com bloqueio NMDA, receptor de modulação AMPA e acção dopaminérgica) pode melhorar a incapacidade visual que acarreta o nistagmos pendular que tão frequentemente é encontrado na EM. (Strupp et al, 2004; Kalla et al, 2004;Averbuch-Heller, 1999; Ashe et al, 1991; Todman, 1988) citado por (Frohman et al, 2005)

Nistagmos é frequentemente observado no olho abductor, para além de um desvio enviesado. Um OI bilateral é particularmente sugestiva de EM. Outras formas de distúrbios de fixação em EM são paresia de fixação horizontal, síndrome “um e meio” (paresia de fixação horizontal e OI) e nistagmos adquirido pendular. (Fauci et al, 2008)

### **3.2.6 PEV**

O teste de PEV acede à função aferente (visual, auditória e somatosensorial) ou eferente (motora) dos percursos do SNC. Anormalidades em uma ou mais modalidades de PEV ocorrem em 80-90% dos casos de EM. Anomalias do PEV não são específicas para EM, no entanto um atraso na latência

de um componente específico (em oposição de uma redução da amplitude ou de uma distorção da forma de onda) é sugestivo de desmielinização. (Fauci et al, 2008)

Halliday, McDonald e Mushin (Halliday et al, 1972) citado por (Andrade et al, 2007) em 1972 definiram o exame como de grande validade para o estudo pré-quiásmático das vias visuais em pacientes com EM (Tumas e Sakamoto, 1995; Cuypers et al, 1995; Leys et al, 1991) citado por (Andrade et al, 2007)

O exame do PEV por reversão de padrões, em baixa frequência temporal de um padrão xadrez preto e branco, apresenta menor variabilidade e maior sensibilidade para detectar situações anómalas nas vias visuais, sendo mesmo o método preferido para avaliar a transmissão dos estímulos pela via máculo-occipital (Fuhr et al, 2001; Tumas e Sakamoto, 1995; Hume e Waxman, 1988; Wilson e Keyser, 1980; Chiappa, 1990) citado por (Andrade et al, 2007)

A frequência de anormalidade do PEV por padrão reverso em pacientes com EM definida varia entre 57% e 100%, esta variabilidade prende-se pela diversidade metodológica na realização dos testes e na selecção das amostras. (Iragui-Madoz, 1990) citado por (Andrade et al, 2007)

Quanto melhor a AV, melhor será a resposta aos estímulos de PEV por reversão dos padrões. (Andrade et al, 2007), (Luccas, 1986) citado por (Andrade et al, 2007). Contudo, a AV é um factor importante na realização do exame, pois através dela se pode obter uma imagem mais nítida dos estímulos. A desfocagem visual pode influenciar negativamente os valores dos parâmetros de amplitude e latência. (Andrade et al, 2007)

A RM é superior em capacidade de detecção de envolvimento subclínico do SNC. (Comi et al, 1998) citado por (Leocani et al, 2000)

No entanto a correlação entre os PEV e medidas de incapacidade têm sido reportadas em alguns estudos como sendo boas. (Filippi et al, 1995) citado por (Leocani, 2000)

Valores de latência por si só não providenciam informação sobre a função do percurso nervoso, no entanto, observações nas mudanças da latência longitudinal dizem-nos se a severidade da disfunção nervosa está a aumentar. (Leocani et al, 2000) Uma limitação em PEV é a alta variabilidade em pacientes com EM, que em parte é devido à instabilidade da condução em axónios parcialmente desmielinizados e também à fraca cooperação dos examinados. (Leocani et al, 2000)

A longo prazo (três anos) dados de um estudo (Brusa et al, 1999) citado por (Leocani et al, 2000)

sugerem que o acompanhamento com PEV de pacientes com NO aguda revela uma diminuição da latência do PEV no olho afectado. Em contraste, a latência aumenta no olho não afectado, sugerindo uma possível remielinização do olho afectado e uma actividade subclinica da doença. (Brusa et al, 1999) citado por (Leocani et al, 2000)

A curto prazo (2-26 semanas) não foi encontrado efeito da metilprednisolona intravenosa no PEV em pacientes com NO, não existindo alteração significativa nem na amplitude nem na latência, quer de pacientes tratados com esteróides nem com tratamento placebo. (Kapoor et al, 1998) citado por (Leocani et al, 2000)

No seu estudo (Iester et al, 2009) usou uma carta de contraste de 70%. A luminância do ecrã foi de  $80\text{cd/m}^2$ . Usou duas frequências espaciais 1 e 4 ciclos por grau (cpg) como resultados obtiveram que existe mais frequentemente dados anormais em relação a PEV, 76% para 1 cpg e 81% em 4 cpg, em olhos com historial de NO do que naqueles sem qualquer história de NO que apresentaram dados anormais em 44% para 1 cpg e 55.5% para 4 cpg.

Quando PEV aumenta então a CFNR está diminuída. (Iester et al, 2009)

## 4. Conclusão

Um único diagnóstico para a EM não existe, e mesmo um diagnóstico conclusivo pode demorar meses ou anos. (Bennett e Gross, 1999)

Cabe a cada profissional e aos Optometristas encaminhar adequadamente cada caso, uma vez que somos por vezes, os primeiros a quem estas pessoas recorrem por sinais e sintomas visuais, que por si só são na maioria dos casos dos primeiros sinais/sintomas manifestos pela doença. Cabe-nos efectuar uma anamnese completa, medir a AV ao longe e ao perto (explo: Snellen e Jaeger respectivamente), a sensibilidade ao contraste também deve ser verificada, avaliar a motilidade ocular, procurar por sinais na biomicroscopia, avaliar os reflexos pupilares, realizar tonometria, oftalmoscopia ( lente de 90D, retinografia ou através do oftalmoscópio), avaliar a visão das cores, realizar uma campimetria, e caso possível um PEV, Gdx VCC, HRT ou OCT complementar a aquisição de dados.

Diagnóstico, tratamento e acompanhamento devem ser executados com colaboração de um neurologista e oftalmologista. (Germann et al, 2007). O profissional de optometria deveria, na minha opinião, encaminhar para um neurologista e também para neurooftalmologista ou oftalmologista, para a execução de todos os testes que achem adequados. Uma vez que na ausência de achados clínicos patognomônicos ou testes laboratoriais definitivos, a esclerose múltipla ainda permanece um diagnóstico de exclusão. No entanto, uma história clínica bem realizada apoiada em métodos de investigação paraclínicos (LCR, potenciais evocados, ressonância magnética) permitem descartar com bastante segurança outras enfermidades e chegar a uma definição diagnóstica e cada vez mais precoce da EM na maioria dos casos. (Moreira et al, 2000) O Paciente com NO devem efectuar RM a fim de estabelecer o seu risco de EM. (Frohman et al, 2005) Depois da detecção de NO, é apropriado discutir com o paciente a associação com a EM. Pacientes com alto risco (mais de 2 lesões na matéria branca do cérebro por RM) deve-se considerar uma terapia com esteroides (metilprednisolona intravenosa durante três dias seguidos de prednisona oral por mais onze) e/ou interferão (semanal). (Germann et al, 2007)

O OCT pode ser útil como medida complementar à RM para avaliação dos pacientes com EM, particularmente no acesso à neurodegeneração. Podendo auxiliar na monitorização e avaliação do paciente no recurso a drogas no tratamento neuroprotectivo e reparativo que vão surgir futuramente em terapias a elaborar. (Grazioli et al, 2008)

## 5. Bibliografia

Adams. C.W.M., Poston, R.N., Buk, S.J., Sidhu, Y.S., Vipond, H., “*Inflammatory vasculitis in multiple sclerosis*”, J Neurol Sci, 69, 269–83, 1985.

Afifi, A., Bell, Menezes, A., et al, “*Myelinoclastic diffuse sclerosis (Schilders disease) radiographics*”, 16, 1509-1511, 1994.

Albert, M., Antel, J., Bruck, W., Stadelmann, Cm., “*Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis*”, Brain Pathol, 17, 129–138, 2007.

Alvarez, G, Cardenas, M., “*Multiple Sclerosis following optic neuritis in Chile*”, J neurol Neurosurg Psichiat, 52-115, 1989.

Andrade, E.P., Sacai, P.Y., Berezovsky, A., Salomão, S.R., “*Alterações encontradas no potencial visual evocado por padrão reverso em pacientes com esclerose múltipla definida*”, Arq Bras Oftalmol, 70 (6), 943-8, 2007.

Anninger, W.V., Lomeo, M.D., Dingle, J., Epstein, A.D., Lubow, M., “*West Nile virus-associated optic neuritis and chorioretinitis*”, Am J Ophthalmol, 136, 1183–85, 2003.

Apkarian, P., Tijssen, R., Spekrijse, H., Regan, D., “*Origin of notches in CSF: optical or neural?*” Invest Ophthalmol Vis Sci, 28, 607–612, 1987.

Arnold, A.C., Pepose, J.S., Hepler, R.S., Foos, R.Y., “*Retinal periphlebitis and retinitis in multiple sclerosis: I. Pathologic characteristics*”, Ophthalmology, 91(3), 255-262, 1984.

Arnold, D.L., Matthews, P.M., Francis, G.S., O’Connor, J., Antel, J.P., “*Proton magnetic resonance spectroscopic imaging for metabolic characterization of demyelinating plaques*”, Ann Neurol 31, 235–241, 1992.

Arnold, D.B., Robinson, D.A., “*The oculomotor integrator: testing of a neural network model*”, Exp Brain Res, 113, 57–74, 1997.

- Ashe, J., Hain, T.C., Zee, D.S., et al, “*Microsaccadic flutter*”, Brain, 114, 461–72, 1991.
- Averbuch-Heller, L., Zivotofsky, A.Z., Das, V.E., et al, “*Investigations of the pathogenesis of acquired pendular nystagmus*”, Brain, 118, 369–78, 1995.
- Averbuch-Heller, L., “*Acquired nystagmus*”, Curr. Treat. Options Neurol., 1, 68–73, 1999.
- Baker, H.W.G., Balla, J.I., Burger, H.G., Ebeling, P., Mackay, I.R., “*Multiple sclerosis and autoimmune diseases*”, Aust NZ J Med, 3, 256–260, 1972.
- Bammer, R., Augustin, M., Strasser-Fuchs, S., Seifert, T., Kapeller, P., Stollberger, R., Ebner, F., Hartung, H.P., Fazekas, F., “*Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis*”, Magn Reson Med, 44, 583–591, 2000.
- Barata J.L.T., “*Dicionário médico para todos*”, Dom Quixote, 2ªed., 79, 2007.
- Barkhof, F., Van Walderveen, M., “*Characterization of tissue damage in multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance*”, Philosophical Trans Biol Sci, 354, 1675–1686, 1999.
- Barton, J.J., Cox, T.A., “*Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: Clinical observations and the role of optic neuropathy*”, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 56, 262–67, 1993.
- Barton, J.J., Cox, T.A., Digre, K.B., “*Acquired convergence-evoked pendular nystagmus in multiple sclerosis*”, J Neuro-ophthalmol, 19, 34–38, 1999.
- Beck, R.W., Cleary, P.A., Anderson, M.M., et al., “*A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis*”, N Engl J Med, 326, 581-8, 1992.
- Beck, R.W., et al., “*The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis*”, N Engl J Med, 329, 1764- 9, 1993.
- Benito-Léon, J., Martín, E., Vela, L., et al, “*Multiple sclerosis in Móstoles, central Spain*”, Acta Neurol Scand, 98, 238-242, 1998.
- Bennett, L.W., Gross, J. D., “*Anterior granulomatous uveitis as an ophthalmic manifestation of*

*multiple sclerosis*”, *Clinical Eye and Vision Care*, 11, 207-213, 1999.

Biousse, V., Trichet, C., Bloch-Michel, E., Roullet, E., “*Multiple sclerosis associated with uveitis in two large clinic-based series*”, *Neurology*, 52(1), 179–181, 1999.

Birken, D.L., Oldendorf, W.H., “*NAcetyl-L-aspartic acid: a literature review of a compound prominent in 1 HNMR spectroscopic studies of brain*”, *Neurosci Biobehav Rev*, 89(13), 23–31, 1989.

Bloch-Michel, E., Nussenblatt, R.B., “*International uveitis study group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease*”, *Am J Ophthalmol*, 103(2), 234-235, 1987.

Bo, L., Vedeler, C.A., Nyland, H.I., et al., “*Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients*”, *J Neuropathol Exp Neurol*, 62, 723–732, 2003.

Bo, L., Owens, T., et al., “*Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis: a novel pattern of residual plaque morphology*”, *Brain Pathol*, 16, 202–208, 2006.

Bonduelle, M., Albaranes, R., “*Etude statistique de 145 cases de la sclerose en plaque*”, *Sem Hop Paris*, 38, 3762–3773, 1962.

Brakovich, A.J., “*Pediatric neuroimaging*”, 3<sup>rd</sup> edn, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 1999.

Breger BC, Leopold IH., “*The incidence of uveitis in multiple sclerosis.*”, *Am J Ophthalmol*, 62(3):540–545,1966

Brusa A, Jones SJ, Kapoor R, Miller DH, Plant GT, “*Long term recovery and fellow eye deterioration after optic neuritis, determined by serial visual evoked potentials.*” *J Neurol* 246:776-782, 1999.

Brusaferri, F., Candelise, L., “*Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*”, *J Neurol*, 247, 435- 42, 2000.

Bufill, E., Blesa, R., Galàn, I., Dean, G., “*Prevalence of multiple sclerosis in the region of Osona,*

*Catalonia, northern Spain*”, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 58, 577-581, 1995.

Callegaro, D., “*Contribuição do estudo clínico evolutivo da esclerose múltipla: análise de 120 pacientes*”, Tese de Doutorado, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 1989.

Callegaro, D., Lolio, C.A., Radvany, J., Tilbery, CITADO POR, Mendonça, R.A., Melo, A.CITADO POR, “*Prevalence of multiple sclerosis in the city of São Paulo, Brazil in 1990*”. Neuroepidemiology, 11, 11-14, 1992.

Casanova, B., Martínez-Bisbal, M., C., Valero, C., Celda, B., Martí-Bonmatí, L. Pascual, A., Landente, L., Coret, F., “*Evidence of Wallerian degeneration in normal appearing white matter in the early stages of relapsing-remitting multiple sclerosis*”, J Neurol, 250, 22–28, 2003.

Castriota-Scanderbeg, A., Sabatini, U., Fasano, F., Floris, R., Fraracci, L., Di Mario, M., Nocentini, U., Caltagirone, C., “*Diffusion of water in large demyelinating lesions: a follow-up study*”, Neuroradiology, 44, 764–767, 2002.

Castriota-Scanderbeg, A., Tomaiuolo, F., Sabatini, U., et al, “*Demyelinating plaques in relapsing-remitting and secondary-progressive multiple sclerosis: assessment with diffusion MR imaging*”, AJNR, 21, 862–868, 2000.

Cercignani, M., Inglese, M., Pagani, E., Comi, G., Filippi, M., “*Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis*”, Am J Neuroradiol, 22, 952–958, 2001.

Chalmers, R.M., Robertson, N., Compston, D.A.S., Harding, A.E., “*Sequence of mitochondrial DNA in patients with multiple sclerosis*”, Ann Neurol, 40, 239–243, 1996.

CHAMPIONS Study Group, “*IM interferon B-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event*”, Neurology, 66, 678- 84, 2006.

CHAMPS Study Group, “*Interferon B-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis*”, Am J Ophthalmol, 132, 463-71, 2001

Chataway, J., Feakes, R., Corradu, F., Gray, J., Deans, J., Fraser, M., Robertson, N., Broadley, S.,

Jones, H., Clayton, D., Goodfellow, P., Sawcer, S., Compston, A., “*The genetics of Multiple Sclerosis: principles, background and updated results of the United Kingdom systematic genome screen*”, Brain 121, 1869–1887, 1998.

Chauhan BC, McCormick TA, Nicoletta MT, LeBlanc RP. “*Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma.*” Arch Ophthalmol, 119: 1492–1499, 2001.

Chauhan, B.C., House, P.H., McCormick, T.A., LeBlanc, R.P., “*Comparison of conventional and high-pass resolution perimetry in a prospective study of patients with glaucoma and normal controls*”, Arch Ophthalmol, 117, 24, 1999.

Chiappa, K.H., “*Pattern-shift visual evoked potentials: methodology*”, Chiappa KH, editor. Evoked potentials in clinical medicine. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Raven Press, 37-109, 1990.

Clark, J.B., “*N-acetyl aspartate: a marker for neuronal loss or mitochondrial dysfunction*”. Dev Neurosci, 20(4–5), 271–276, 1998.

Cocco, E., Marrosu, M.G., “*Is multiple sclerosis severity a genetically influenced trait?*”, Neurol Sci, 21, 843-847, 2000.

Comi G, Filippi M, Rovaris M, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T “*Clinical, neurophysiological, and magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis.*” J Neurol Neurosurg Psychiatry 64[Suppl]:S21-S25, 1998.

Comi, G., Filippi, M., Barkhof, F., et al, “*Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study*”, Lancet, 357, 1576–82, 2001.

Compston, A., “*Genetic epidemiology of multiple sclerosis*”, J Neurol Neurosurg Psychiatry 62, 553-561, 1997.

Compston, A., “*Genetic susceptibility to multiple sclerosis. In: McAlpine’s multiple sclerosis*”, 3<sup>rd</sup> edn, Churchill Livingstone, London, 116–128, 1998.

Compston, A., “*Genetic susceptibility to multiple sclerosis*”, In: Compston, A., Ebers, G., Lassmann, H., et al, (eds), 1998

Concha, E.G., Arroyo, R., Crusius, J.B., Campillo, J.A., Martin, C., Varela, E., Pena, A.S., Claveria, L.E., Fernandez-Arquero, M., “*Combined effect of HLA-DRB1\*1501 and interleukin-1 receptor antagonist gene allele 2 in susceptibility to relapsing/remitting multiple sclerosis*”, J Neuroimmunol 80, 172–178, 1997.

Cox J. “*Colour vision defects acquired in disease of the eye.*” Br J Physiol Opt 17:17, 1960.

Cox, T.A., Thompson SH, Corbett JJ., “*Relative afferent papillary defects on optic neuritis*”, Am J Ophthalmol, 92, 685-90, 1981

Curless RG, Bray PF. “*Uveitis and multiple sclerosis in an adolescent*”. Am J Dis Child.123(2):149–150, 1972.

Cuypers, M.H., Dickson, K., Pinckers, A.J., Thijssen, J.M., Hommes, O.R., “*Discriminative power of visual evoked potential characteristics in multiple sclerosis*”, Doc Ophthalmol. 90(3), 247-57, 1995

Dagher, A.P., Smirniotopoulos, J., “*Tumefactive demyelinating lesions*”, Neuroradiology, 38, 560–565, 1996.

Dalton, C.M., Brex, P.A., Miszkiel, K.A., et al, “*New T2 lesions enable an earlier diagnosis of multiple sclerosis in clinically isolated syndromes*”, Ann Neurol, 53, 673–76, 2003.

Dantas, A.M., Spielmann, A., Lalanne, M., Corbe, C., “*Neuro-oftalmologia*” Rio de Janeiro: Cultura Medica, 316, 1999.

Dantas, A.M., Zangalli, A.L., editores, “*Neuro-oftalmologia*”, Rio de Janeiro: Cultura Médica, 1, 65, 1999.

Davie, C.A., Hawkins, CITADO POR, Barker, G.L., Brennan, A., Tofs, P.S., Miller, D.H., “*Serial proton magnetic resonance spectroscopy in acute multiple sclerosis*”, Brain 117:49–58, 1994.

De Sá, J., Mendes, H., Pallos, A., et al, “*The prevalence of multiple sclerosis in Portugal: results of a population-based study*”, Mult Scler 4, 368, 1998.

De Stefano, N., Matthews, P.M., Arnold, D.L., “*Reversible decreased Nacetyl-aspartate after acute brain injury*”, Magn Reson Med, 34, 721–727, 1995.

De Stefano, N., Matthews, P.M., Fu, L., Narayana, S., Stanley, J., Francis, G., Antel, J.P., Arnold DL., “*Axonal damage correlates with disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Results of a longitudinal magnetic resonance spectroscopy study*”, Brain 121, 1469–1477, 1998.

De Stefano, N., Narayanan, S., Francis, G.S., Arnaoutelis, R., Tartaglia, M.C., Antel, J.P., Matthews, P.M., Arnold, D.L., “*Evidence of axonal damage in the early stages of multiple sclerosis and its relevance to disability*”, Arch Neurol 58, 65–70, 2001.

De Stefano, N., Narayanan, S., Matthews, P.M., Mortilla, M., Dotti, M.T., Federico, A., Arnold, D.L., “*Proton MR spectroscopy to assess axonal damage in multiple sclerosis and other white matter disorders*”, J Neurovirol 6 (Suppl2), S121–129, 2000.

Dujmovic, I., Mesaros, S., Pekmesovic, T., Levic, Z., Drulovic, J., “*Primary progressive multiple sclerosis: clinical and paraclinical characteristics with application of the new diagnostic criteria*”, Eur J Neurol, 11(7), 439-44, 2004.

Duquette, P., Decary, F., Pleines, J., Boivin, D., Lamoureux, G., Cosgrove, J.B., LaPierre, Y., “*Clinical sub-groups of multiple sclerosis in relation to HLA: DR alleles as possible markers of disease progression*”, Can J Neurol Sci 12, 106–110, 1985.

Dutta, R., Trapp, B.D., “*Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis*”, Neurology, 68, S22–S31, 2007.

Edwards L. J., Dua, H., Constantinescu C. S. “*Symptomatic Uveitis and Multiple Sclerosis*”. Neuro-Ophthalmology.32:49–54, 2008.

Elbol P, Work K. “*Retinal nerve fiber layer in multiple sclerosis.*” Acta Ophthalmol (Copenh) 68: 481–486,1990.

Engell, T., Raun, N.E., Thomsen, M., Platz, P., “*HLA and heterogeneity of multiple sclerosis*”,

Neurology, 32, 1043–1046, 1982.

Ernst, T., Chang, L., Walot, I., Huff, K., “*Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion*”, Neurology 51, 1486–1488, 1998.

Ests, M.L., Rudick, N.A., Barnett, G.H., et al, “*Stereotactic biopsy of an active multiple sclerosis lesion*”, Arch Neurol, 47, 1299-303, 1990.

Evangelou, N., Esiri, M.M., Smith, S., Palace, J., Matthews, P.M., “*Quantitative pathological evidence for axonal loss in normal appearing white matter in multiple sclerosis*”, Ann Neurol 47, 391–395, 2000.

Fallowfield L, Krauskopf J. “*Selective loss of chromatic sensitivity in demyelinating disease. Invest Ophthalmol*” Vis Sci, 25:771–773,1984.

Fauci , Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo, “*Harrison’s- Principles of internal medicine*”, Mcgraw-Hill, 17<sup>a</sup> ed., 2008.

Ferguson, F.R., Critchley, M., “*Leber's optic atrophy and its relationship with heredo-familial ataxias*”, J Neuro Psychopathol, 9, 120±132, 1928.

Fernández, O., Fernández, V.E., “*Esclerosis múltiple: una enfermedad relativamente frecuente en España*”, Fundación Española de Esclerosis Múltiple (FEDEM), Málaga, 1997.

Fernández, O., Luque, G, San Román, C., et al, “*The prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Vélez-Málaga, southern Spain*”, Neurology 44, 425-429, 1994.

Ferro J., Pimentel, J., “*Neurologia-principios, diagnóstico e tratamiento*”, Lidel, cap.9, 2006

Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V, Locatelli T, Scotti G et al “*Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis.*” J Neurol Neurosurg Psychiatry 58:31-37, 1995.

Fitzgerald, M.J., Coleman, L.T., “*Recurrent myelinoclastic diffuse sclerosis: a case report of a child with Schilder’s variante of multiple sclerosis*”, Pediatr Radiol, 30, 861-865, 2000.

Flanigan, K.M., Johns, D.R., “*Association of the 11778 mitochondrial DNA mutation and demyelinating disease*”, *Neurology* 43, 2720–2722, 1993.

Flanigan, K.M., Johns, D.R., “*Association of the 11778 mitochondrial DNA mutation and demyelinating disease*”, *Neurology* 43, 2720–2722, 1993.

Fleishman JA, Beck RW, Linares OA, Klein JW. “*Deficits in visual function after resolution of optic neuritis*”. *Ophthalmology*, 94:1029–1035, 1987.

Franciotta, D., Bergamaschi, R., Piccolo, G., Zardini, E., Cosi, V., “*Multiple secondary Leber’s hereditary optic neuropathy mutations in Italian patients with multiple sclerosis*”, *J Neurol*, 247, 304–305, 2000.

Frederiksen, J.L., “*Optic neuritis: a common first manifestation of MS*”, *Int MSJ* 2, 27–32, 1995.

Frisen L, Hoyt WF. “*Insidious atrophy of retinal nerve fibers in multiple sclerosis. Funduscopy identification in patients with and without visual complaints*” *Arch Ophthalmol* 92: 91–97, 1974.

Frisén, L., “*High-pass resolution perimetry: central-field neuroretinal correlates*”, *Vision Res*, 35, 293–301, 1995.

Frohman, E.M., Frohman, T.C., Zee, D.S., McColl, R., Galetta, S., “*The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis*”, *Lancet Neurol*, 4, 111–2, 2005.

Fuhr, P., Borggreffe-Chappuis, A., Schindler, C., Kappos, L., “*Visual and motor evoked potentials in the course of multiple sclerosis*”, *Brain*, 124, 2162–8, 2001.

Fukazawa, T., Hamada, T., Tashiro, K., Morikawa, F., Yanagihara, T., “*Acute transverse myelopathy in multiple sclerosis*”, *J Neurol Sci*, 100, 217–222, 1990.

Fukazawa, T., Miyasaka, K., Tashiro, K., Hamada, T., Morikawa, F., Yanagihara, T., Hamada, K., “*MRI findings of multiple sclerosis with acute transverse myelopathy*”, *J Neurol Sci* 110, 27–31, 1992.

Ganley, J.P., “*Uveitis and multiple sclerosis: an overview*”, Saari KM, ed. Uveitis Update. Amsterdam: Excerpta Medica, 345–49, 1984.

Gareau, P.J., Rutt, B.K., Bowen, C.V., Karlik, S.J., Mitchell, J.R., “*In vivo measurements of multi-component T2 relaxation, behaviour in guinea pig brain*”, Magn Reson Imaging, 17, 1319–1325, 1999.

Gareau, P.J., Rutt, B.K., Karlik, S.J., Mitchell, J.R., “*Magnetization transfer and multicomponent T2 relaxation measurements with histopathologic correlation in an experimental model of MS*”, J Magn Reson Imaging 11, 586–595, 2000.

Garell, P., Menezes, A.H., Moore, S.A., et al, “*Presentation, management and follow-up of Schilder’s disease*”, Pediatr Neurosurg, 29, 86-91, 1998.

Gartner, S., “*Optic neuropathy in multiple sclerosis*”, Arch Ophthalmol, 50, 718–726, 1953,

Germann, C.A., Baumann, M.R., Hamzavi, S., “*Ophthalmic diagnoses in the ED: optic neuritis*”, American Journal of Emergency Medicine, 25, 834–837, 2007.

Giles CL. “*Peripheral uveitis in patients with multiple sclerosis.*” Am J Ophthalmol., 70(1):17–19, 1970.

Glaser, J.S., “*Topical diagnosis: prechiasmal visual pathways*”, in Tasman W, Jaeger EA, editors. Clinical ophthalmology. Ch 5. Lippincott: Williams & Wilkins, 44-45, 1998.

Goneen, O., Catalaa, I., Babb, J.S., Ge, Y., Mannon, L.J., Kolson, D.L., Grossman, R.I., “*Total brain N-acetylaspartate: A new measure of disease load in MS*”, Neurology, 54, 15–19, 2000.

Graham EM, Francis DA, Sanders MD, Rudge P. “*Ocular inflammatory changes in established multiple sclerosis.*” J Neurol Neurosurg Psychiatry, 52(12):1360–1363, 1989.

Grazioli Erica, Zivadinev Robert, Weinstock-Guttman Bianca, Lincoff Norah, Baier Monika, Wong Jan Rang, Hussein Sara, Cox Jennifer L., Hojnacki David, Ramanathan Murali. “*Retinal nerve fiber layer thickness is associated with brain MRI outcomes in multiple sclerosis.*Journal of the Neurological Sciences” 268 12–17, 2008.

Gritz D, Wong I. “Incidence and prevalence of uveitis in Northern California. *The Northern California Epidemiology of Uveitis Study. Ophthalmology.*”111:491–500, 2004.

Guy, J., Mao, J., Bidgood, W.D., et al, “*Enhancement and demyelination of the intraorbital optic nerve: fat suppression magnetic resonance imaging*”, *Ophthalmology*, 99, 713- 9, 1992.

Haines, J.L., Ter-Minassian M., Bazyk, A., Gusella, J.F., Kim, D.J., Terwedow, H., Pericak-Vance, M.A., Rimmler, J.B., Haynes, C.S., Roses, A.D., Lee, A., Shaner, B., Menold, M., Seboun, E., Fitoussi, R.P., Gartioux, C., Reyes, C., Ribierre, F., Gyapay, G., Weissenbach, J., Hauser, S.L., Goodkin, D.E., Lincoln, R., Usuku, K., Oksenberg, J.R., et al, “*A complete genomic screen for multiple sclerosis underscores a role for the major histocompatibility complex. The Multiple Sclerosis Genetics Group*”, *Nat Genet*, 13, 469–471, 1996.

Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J., “*Delayed visual evoked response in optic neuritis*”, *Lancet*, 1(7758), 982-5. 1972.

Halliday, A.M., McDonald, W.I., Mushin, J., “*Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis*”, *BMJ* 4, 661–664, 1973.

Harding, A.E., Sweeney, M.G., Miller, D.H., Mumford, C.J., Kellar-Wood, H., Menard, D., McDonald, W.I., Compston, D.A.S., “*Occurrence of a multiple sclerosis- like illness in women who have a Leber’s hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutation*”, *Brain* 115, 979–989, 1992.

Heales, S.J., Davies, S.E., Bates, T.E., Clark, J.B., “*Depletion of brain glutathione is accompanied by impaired mitochondrial function and decreased Nacetyl aspartate concentration*”, *Neurochem Res*, 20, 31–38, 1995.

Hickman, S.J., Dalton, C.M., Miller, D.H., et al, “*Management of acute optic Neuritis*”, *Lancet*, 360, 1953 – 62, 2002.

Hornabrook, R.S.L., Miller, D.H., Newton, M.R., MacManus, D.G., du Boulay, G.H., Halliday, A.M., McDonald, W.I., “*Frequent involvement of the optic radiation in patients with acute isolated optic neuritis*”, *Neurology* 42, 77–79, 1992.

Hornsten, G., “*The relation of retinal periphlebitis to multiple sclerosis and other neurological disorders*”, *Acta Neurol Scandinav*, 47, 413–25, 1971.

Horsfield, M.A., Lai, M., Webb, S.L., et al, “Apparent diffusion coefficient in benign and secondary progressive multiple sclerosis by nuclear magnetic resonance”, *Magn Reson Med*, 36, 393–400, 1996.

Horváth R., Abicht A., Shoubridge E.A., Karcagi V., Rózsa C., Komoly S., Lochmüller H., “*Leber’s hereditary optic neuropathy presenting as multiple sclerosis -like disease of the CNS*”, *J Neurol*, 247, 65–67, 2000.

Huhtala A. “*Origin of myelinated nerves in the rat iris*”. *Exp Eye Res*. 22(3):259–265, 1976.

Huitinga I, Erkut ZA, Van Beurden D, Swaab DF. “*Impaired hypothalamuspituitary-adrenal axis activity and more severe multiple sclerosis with hypothalamic lesions.*” *Ann Neurol*, 55:37–45, 2004.

Hume, A.L., Waxman, S.G., “*Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course*”, *J Neurol Sci.*, 83(2-3), 191-210, 1988.

Iester, M., Cioli, F., Uccell, iA., Papadia, M., Bandini, F., Mancardi, G.L., Calabria, G.A., “*Retinal nerve fibre layer measurements and optic nerve head analysis in multiple sclerosis patients*”, *Eye*, 23, 407–412, 2009.

Iragui-Madoz, V.J., “*Electrophysiology of multiple sclerosis*”, Daly, D.D., Pedley, T.A., editors, *Current practice of clinical electroencephalography*, 2<sup>nd</sup> ed., New York: Raven Press, 708-38, 1990.

Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, “*The Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of Uveitis Nomenclature for reporting clinical data. Results of the first international workshop.*” *Am J Ophthalmol.*, 140:509–516, 2005.

Jackson Timothy, L., Ong Gek L, Ripley Lionel, “*Orientalional Contrast Sensitivity and Chromatic Contrast Thresholds in Multiple Sclerosis.*” Elsevier, 2004.

Jacobs L, Johnson KP. "A brief history of the use of interferons as treatment of multiple sclerosis." Arch Neurol, 51:125-1251, 1994.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. "The effect of intramuscular interferon beta 1a treatment initiated at the time of a first acute clinical demyelinating event on the rate of development of clinically definite multiple sclerosis." N Engl J Med 343: 898–904, 2000.

Jansen PHP, van der Knaap MS, de Coo IFM "Leber's hereditary optic neuropathy with the 11778 mtDNA mutation and white matter disease resembling multiple sclerosis: clinical, MRI and MRS findings." J Neurol Sci 135: 176–180, 1996.

Javerbaum J, Mitchell JA, Dawson R. "Optic neuritis." Ann Emerg Med, 13:1061- 4, 1984.

Jawad SH, Askari A, Ward AB "Case hystory of a patient with multiple sclerosis and scleroderma." Br J Rheumatol 36:502–509, 1997.

Johnson KP. "Neurology" 50:701-708, 1998.

Jordan JF, Walter P, Ayertey HD, Brunner R. "Intermediate uveitis in childhood preceding the diagnosis of multiple sclerosis: a 13-year follow-up" Am J Ophthalmol., 135(6):885–886, 2003.

Kahana E, Leibowitz U, Fishback N, Alter M "Slowly progressive and acute impairment in multiple sclerosis." Neurology 23:729–733, 1973.

Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, et al. "4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain." Neurology, 62: 1228–29, 2004.

Kalman B, Lublin FD, Alder H, "Mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis." Mult Scler 1:32–36, 1995.

Kamal DS, Viswanthan AC, Garway-Heath DF, Hitchings RA, Poinosawmy D, Bunce C. "Detection of optic disc change with the HRT before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma." Br J Ophthalmol 83: 290–294,1999.

Kapeller P, Brex P, Chard D, Dalton C, Griffin C,McLean M, Parker G, Thompson A, Miller D

*“Quantitative H-1 MRS imaging 14 years after presenting with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis.” Mult Scler 8:207–210, 2002.*

Kapoor R, Miller DH, Jones SJ, Plant GT, Brusa A et al *“Effects of intravenous methylprednisolone on outcome in MRI-based prognostic subgroups in acute optic neuritis”.*Neurology 50:230-237, 1998.

Katz B. *“The dyschromatopsia of optic neuritis: a descriptive analysis of data from the optic neuritis treatment trial”.* Trans Am Ophthalmol Soc, 93:685–708, 1995.

Katz D, Taubenberger JK, Cannella B et al. *“Correlation between magnetic resonance imaging findings and lesion development in chronic, active multiple sclerosis.”* Ann neurol.34 (5):661-669, 1993.

Kaufman DI, Trobe JD, Eggenberger ER, et al. *“Practice parameter: the role of corticosteroids in the management of acute monosymptomatic optic neuritis.”* Neurology, 54: 2039–44, 2000.

Kellar-Wood H, Robertson N, Govan GG, Compston AS, Harding AE *“Leber’s hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis.”* Ann Neurol 36 : 109–112, 1994.

Keltner J, Spurr J. *“Quality Control Functions of the visual field reading center for the optic neuritis treatment trial.”* In : Ophthalmology Clinics of North America. Philadelphia. W B Saunders Company, 1992.

Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, Beck RW. *“Baseline visual field profile of optic neuritis: the experience of the Optic Neuritis Treatment Trial.”* Arch Ophthalmol., 111: 231–34,1993.

Keltner JL, Johnson CA, Spurr JO, et al. *“Visual field profile of optic neuritis: one year follow-up in the optic neuritis treatment trial”.* Arch Ophthalmol., 112: 946–53, 1994.

Kenison JB, Flynn T, Green WR. *“Retinal pathologic changes in Multiple Sclerosis.”* Retina 14:445-51, 1994.

Kerrison JB, Flynn T, Green WR. *“Retinal pathologic changes in multiple sclerosis.”* Retina, 14:445-451, 1994.

Kira J, Kanai T, Nishimura Y, Yamasaki K, Matsushita S, Kawano Y, Hasuo K, Tobimatsu S, Kobayashi T, “*Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders.*” *Ann Neurol* 40 :569–574, 1996.

Koßlner H. “*Die Störungen des Farbensinnes: Ihre klinische Bedeutung und ihre Diagnose. Berlin: Karger*” 1912.

Konkol RJ, Bousounis D, Kuban KC. “*Schilder’s disease: additional aspects and a therapeutic option.*” *Neuropediatrics* 18:149-152, 1987.

Kupersmith MJ, Seiple WH, Nelson JJ, Carr RE. “*Contrast sensitivity loss in multiple sclerosis.*” *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 25:632–639, 1984.

Kurtzke JF “*Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS)*” *Neurology* 33:1444-1452,1983.

Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, et al. “*Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis.*” *Brain Pathol*, 17:38–44, 2007.

Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. “*Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis.*” *Brain* 128:2705–2712, 2005.

Lana-Peixoto MA, Lana-Peixoto M. “*The Risk of Multiple Sclerosis Developing in Patients with Isolated Idiopathic Optic Neuritis in Brazil*” *Arq Neuro Psiquiat*, 49(4):377-83, 1991.

Lana-Peixoto MA, Lana-Peixoto MI. “*Is multiple sclerosis in Brazil and Asia alike?*” *Arq Neuropsiquiatr* 50:419-425, 1992.

Laule C.,Vavasour I. M.,Moore G. R. W.,Oger J.,Li D. K. B. , Paty D. W. MacKay,A. L. “*Water content and myelin water fraction in multiple sclerosis*” *J Neurol* 251 : 284–293, 2004.

Lee MS, Goslee TE, Lessell S. “*Ehrlichiosis optic neuritis*”. *Am J Ophthalmol*, 135: 412–13, 2003.

Leite ACCB, Andrade C, Novis S. “*Esclerose múltipla no Rio de Janeiro: apresentação clínica em 51 casos*”. *Arq Neuropsiquiatr* 48 (Supl):66<sup>a</sup>, 1990.

Leocani L., Medaglini S., Comi G. “*Evoked potentials in monitoring multiple sclerosis*” *Neurol Sci* 21:S889-S891, 2000.

Leuzzi V, Carduzzi CA, Lanza M, Salvetti M, Ristori G, Di Giovanni S, Torroni A “*LHON mutations in Italian patients affected by multiple sclerosis.*” *Acta Neurol Scand* 96 :145–148, 1997.

Levatin P. “*Pupillary escape in disease of the retina or optic nerve*”, *Arch Ophthalmol*, 62:768- 79, 1959.

Leys MJ, Candaele CM, De Rouck AF, Odom JV. “*Detection of hidden visual loss in multiple sclerosis. A comparison of pattern-reversal visual evoked potentials and contrast sensitivity.*” *Doc Ophthalmol*. 77(3):255-64., 1991.

Lightman S, McDonald WI, Bird AC, et al. “*Retinal venous sheathing in optic neuritis: its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis*”. *Brain*, 110:405 – 15, 1987.

Lim JI, Tessler HH, Goodwin JA. “*Anterior granulomatous uveitis in patients with multiple sclerosis.*” *Ophthalmol*, 98:142-5, 1991.

Lopez LI, Bronstein AM, Greasty MA, et al. “*Clinical and MRI correlates in 27 patients with acquired pendular nystagmus.*” *Brain*, 119: 465–72, 1996.

Lovas G, Szilagi N, Majtensy K, Palkovits M, Komoly S “*Axonal changes in chronic demyelinated spinal cord plaques.*” *Brain* 123:308–317, 2000.

Lublin FD, Reingold SC “*Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey.*” *Neurology* 46:907–911, 1996.

Luccas FJC, Rodrigues Alves CA. “*Potencial evocado visual por padrão reverso (PEV-PR): influência da acuidade visual*”. *Rev Bras Oftalmol.*, 45(3):97-103., 1986.

Lumsden CE “*The Neuropathology of Multiple Sclerosis. In: Vinken PJ, Bruyn G (eds) Multiple sclerosis and other demyelinating diseases.*” North-Holland Publishing Company, Amsterdam, pp 234–237, 305–308, 1970.

Lycke Jan, Tolleson Per Olof, Frisé Lars “*Assymptomatic visual loss in multiple sclerosis.*” J Neurol 248: 1079-1086, 2001.

MacFadyen DJ, Drance SM, Douglas GR, Airaksinen PJ, Mawson DK, Paty DW. “*The retinal nerve fiber layer, neuroretinal rim area, and visual evoked potentials in MS.*” Neurology, 38: 1353–1358, 1988.

Macmillan C Kirkham T, Fu K, Allison E, Andermann D, Chilayat D, Fortier D, Gans M, Hare H, Quercia N, Zackon D, Shoubridge EA “*Pedigree analysis of French Canadian families with T14484C Leber’s hereditary optic neuropathy*” Neurology 50:417–422, 1998.

Madigand M, Oger JJ, Fauchet R, Sabouraud O, Genetet B “*HLA profiles in multiple sclerosis suggest two forms of disease and the existence of protective haplotypes.*” J Neurol Sci 53:519–529, 1982.

Malinovsky SM, Pulido JS, Goeken NE et al. “*The Association of HLA B8, B51, DR2 and Multiple Sclerosis in Pars Planitis.*” Ophthalmol, 100(8) 1199-205, 1993.

Masterman Thomas, Ligers Arturs, Olsson Tomas, Andersson Magnus, Olerup Olle, Hillert, Jan. HLA-DR15 “*Is Associated with Lower Age at Onset in Multiple Sclerosis.*” Ann Neurol, 48, 211–219, 2000.

Matthews PM, Francis G, Antel J, Arnold DL “*Proton magnetic resonance spectroscopy for metabolic characterization of plaques in multiple sclerosis*”. Neurology 41:1251–1256 2a.ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991:P231-250, 1991b.

Matthews WB, Compston A, Allen IV, Martyn CN, “*McAlpine’s multiple sclerosis*”, 3<sup>rd</sup> ed. Churchill Livingstone, London, 101-142, 1991a.

Mayr-Wohlfart U, Paulus C, Henneberg A, Rödel G “*Mitochondrial DNA mutations in multiple sclerosis patients with severe optic involvement*” Acta Neurol Scand 94:167–171, 1996.

McAlpine D. “*The benign form of multiple sclerosis: a study based on 241 cases seen within 3 years of onset and followed up until the 10th year or more of the disease.*” Brain, 84:186-203, 1961.

McAlpine D. *“The benign form of multiple sclerosis: results of a long-term study.”* Br Med J,2:1029-1032, 1964.

McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS *“Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis.”* Ann Neurol 50:121–127, 2001.

McDonnell GV, Mawhinney H, Graham CA, Hawkins SA, Middleton D *“A study of the HLA-DR region in clinical subgroups of multiple sclerosis and its influence on prognosis.”* J Neurol Sci 165:77–83, 1999.

McFarland HF, Martin R. *“Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity.”* Nat Immunol, 8:913–919, 2007.

Mechtler LL, Kinkel PR. *“Magnetic resonance imaging in demyelinating, infectious, metabolic, and congenital diseases”.* Curr Opin Neurol 6(6):912-918., 1993.

Miller DH, Barkhof F, Nauta JJ. *“Gadolinium enhancement increases the sensitivity of MRI in detecting disease activity in multiple sclerosis.”* Brain, 116(Pt 5):1077-1094, 1993a.

Miller DH, MacMannus DG, Bartlett PA, et al. *“Detection of optic nerve lesions in optic neuritis using frequency-selection fat-saturation sequences”.* Neurology, 35:156- 8., 1993b.

Miller DH, Rudge P, Johnson G, Kendall BE, MacManus DG, Moseley IF *“Serial gadolinium enhanced magnetic resonance imaging in multiple sclerosis.”* Brain 111:927–939, 1988.

Miller DH, Austin SJ, Connelly A, Yould BD, Gadian DG, McDonald WI *“Proton magnetic resonance spectroscopy of an acute and chronic lesion in multiple sclerosis”* (letter). Lancet 337:58–59, 1991.

Miller NR, Newman NJ. *“The essentials: Wash and Hoyt’s clinical neuroophthalmology”.* 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins p.198, 1998.

Minderhoud JM, van der Hoeven JH, Prange AJ “*Course and prognosis of chronic progressive multiple sclerosis. Results of an epidemiological study.*” Acta Neurol Scand 78:10–15, 1988.

Modrego Pardo PJ, Pina Latorre MA, López A, Errea JM “*Prevalence of multiple sclerosis in the province of Teruel, Spain*”. J Neurol 244:182-185, 1997.

Mojon. D S. ,Fujihara K., Hirano M. Miller,C. ,Lincoff N. S. ,Jacobs L. D. ,Greenberg S. J..Lebers “*Hereditary optic neuropathy mitochondrial DNA mutations in familial multiple sclerosis.*” Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol, 1999.

Montalban X., Rio,J. “*Primary progressive multiple sclerosis.*” Neurol Sci 22:S41–S48, 2001.

Moore GR, Leung E,MacKay AL,Vavasour IM,Whittall KP, Cover KS, Li DK, Hashimoto SA, Oger J, Sprinkle TJ, Paty DW “*A pathology-MRI study of the short-T2 component in formalin-fixed multiple sclerosis brain.*” Neurology 55, 1506–1510, 2000.

Moreira, Marcos Aurélio, Felipe Eduardo, Mendes Maria, Fernanda, Tilberycharles Peter, “*Esclerose múltipla – Estudo descritivo de suas formas clínicas em 302 casos*” Arq Neuropsiquiatr, 58(2-B): 460-466, 2000.

Mullen KT, Plant GT. “*Colour and luminance vision in human optic neuritis*”. Brain,109:1–13, 1986.

Narayanan PA, Doyle TJ, Lai D,Wolinsky JS “*Serial proton magnetic resonance spectroscopic imaging, contrast- enhanced magnetic resonance imaging, and quantitative lesion volumetry in multiple sclerosis.*” Ann Neurol 43:56–71, 1998.

Newman NJ “*Leber's hereditary optic neuropathy. New genetic considerations.*” Arch Neurol 50:540±548, 1993.

Newman NJ. “*Multiple sclerosis and related demyelinating diseases.*” In: Miller NR, Newman NJ, eds. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro- Ophthalmology, 5th edn. Baltimore: Williams and Wilkins, 5539–76, 1998.

Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, Savontaus ML “*Leber's “plus” : neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy.*”

J Neurol Neurosurg Psychiatry 59 :160–164, 1995.

Nishimura M, Obayashi H, Otha M, Uchiyama T, Hao Q, Saida T, “*No association of the 11778 mitochondrial DNA mutation and multiple sclerosis in Japan.*” Neurology 1333±1334, 1995.

Olerup O, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S “*HLA class II genes in chronic progressive and in relapsing/ remitting multiple sclerosis*”. Lancet II:327, 1987.

Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, Olsson T, Kam-Hansen S, Moller E, Carlsson B, Wallin J P “*Rimarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities.*” Proc Natl Acad Sci USA 86:7113–7117, 1989.

Oliveira EML. “*Estudo retrospectivo de 50 pacientes do ambulatório de doenças neuromusculares da UNIFESP - EPM, no período de 1983-1995.*” Tese de Mestrado, Escola Paulista de Medicina UNIFESP. São Paulo, 1997.

Olsen NK, Hansen AW, Norby S, Edal AL, Jorgensen JR, Rosenberg T “*Leber’s hereditary optic neuropathy associated with a disorder indistinguishable from multiple sclerosis in a male harbouring the mitochondrial DNA 11778 mutation.*” Acta Neurol Scand 91 : 326–329, 1995.

Optic Neuritis Study Group. “*High and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial*”. Arch Ophthalmol, 121:944 – 9, 2003.

Optic Neuritis Study Group. “*The 5-year risk of MS after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial.*” Neurology, 49:1404-1413, 1997.

Optic Neuritis Study Group. “*The clinical profile of optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial.*” Arch Ophthalmol, 109:1673 - 8., 1991.

Optic Neuritis Study Group. “*Visual function five years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial.*” Arch Ophthalmol, 115:1545- 52, 1993.

Optic Neuritis Study Group. “*Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial.*” Am J Ophthalmol, 137:77- 83, 2004.

Optic Neuritis Study Group. "Visual function more than 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial." *Am J Ophthalmol* 137: 77–83, 2004.

Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1997, 115: 1545–52.

Ormerod IEC, Miller DH, McDonald WI, du Boulay EPGH, Rudge P, Kendall BE, Moseley IF, Johnson G, Tofts PS, Halliday AM, Bornstein AM, Scaravilli F, Harding AE, Barnes D, Zilkha KJ "The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions: a quantitative study." *Brain* 110:1579–1616, 1987.

Palimeris G, Marcomichelakis N, Konstantinidou V et al. "Intermediate uveitis what is the natural course of the disease and its relationship with other systemic disease?" *Eur J Ophthalmol* 4(4):223–7, 1994.

Papais-Alvarenga RM, Santos CMM, Bernadini JSA, Camargo SMGG. "Esclerose múltipla: perfil clínico e epidemiológico no Rio de Janeiro". *Arq Neuropsiquiatr*, 48(Supl):63A., 1990.

Papassotiropoulos A, Bagli M, Jessen F, Bayer AT, Maier W, Rao ML, Heun R "A genetic variation of the inflammatory cytokine interleukin-6 delays the initial onset and reduces the risk for sporadic Alzheimer's disease". *Ann Neurol* 45:666–668, 1999.

Parisi V, Manni G, Spadaio M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S et al. "Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients." *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 40: 2520–2527, 1999.

Patel TB, Clark JB "Synthesis of N-acetyl-L-aspartate by rat brain mitochondria and its involvement in mitochondrial/ cytosolic carbon transport." *Biochem J* 184:539–546, 1979.

Paty DW, "On behalf of the Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Beta-Interferon 1a in MS Study Group Results of the 3- year, double blind, placebo-controlled study of interferon beta-1a (Rebif) in secondary-progressive MS (abstract)". Presented at the 9th meeting of the European Neurological Society, Milan, 246:I/15, 1999.

Perkin GD, Rose FC, editors. *“Optic neuritis and its differential diagnosis.”* Oxford Oxford University Press. p. 1-292, 1979.

Person, Osmar Clayton, et al. *“Zumbido: aspectos etiológicos, fisiopatológicos e descrição de um protocolo de investigação”*, Arq Med ABC. 2005.

Peterson JW, Bo L, Mork S, et al. *“Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions”*. Ann Neurol, 50:389–400, 2001.

Pina MA, Ara JR, Modrego Pj et al *“Prevalence of multiple sclerosis in the sanitary district of Calatayud, northern Spain: is Spain a zone of high risk for this disease?”* Neuroepidemiology 17:258-264, 1998.

Plant GT, Kermode AG, Turano G, Moseley IF, Miller DH, MacManus DG, Halliday AM, McDonald WI *“Symptomatic retrochiasmal lesion in multiple sclerosis: clinical features, visual evoked potentials and magnetic resonance imaging”*, Neurology 42:68–76, 1992.

Pociot F, Briant L, Jongeneel CV, Molvig J, Worsaae H, Abbal M, Thomsen M, Nerup J, Cambon-Thomsen A *“Association of tumour necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and II major histocompatibility complex alleles with the secretion of TNF- $\alpha$  and TNF-beta by human mononuclear cells: a possible link to insulin-dependent diabetes mellitus.”* Eur J Immunol 23:224–231, 1993.

Polizzi A, Schenone M, Balestra G, Ciurlo C, Gatti G, Mancardi G, Bandini F, Corallo G *“Analysis of early visual field defects in multiple sclerosis: Correlation with chromatic sense evaluations and pattern reversal visual evoked potentials.”*, 1996. In: Wall M, Heijl A (eds) Perimetry Update 1996/97. Kugler Publications by, Amsterdam/New York, Wurzburg, Germany, pp 387–390.

Porciatti V, Sartucci F. *“Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli-specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis.”* Brain 119:740, 1996.

Poser CM, Paty DW, Scheinberg L et al. *“New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocol”* Ann Neurol, 13(3):227-231, 1983.

Poser S, Ritter G, Bauer HJ, Grosse-Wilde H, Kuwert EK, Raun NE *“HLA-antigens and the*

- prognosis of multiple sclerosis.*” J Neurol 225:219–221, 1981.
- Pretorius M, Looock D, Ravenscroft, A, et al “*Schilder’s disease of Schilder type 3 young South African Children: dramatic response to corticosteroids.*” J Child Neurol 13: 197-201, 1998.
- Purvin V, Kawasaki A. “*Neuro-ophthalmic emergencies for the neurologist.*” Neurologist,11:195 – 233, 2005.
- Regan D, Maxner C. “*Orientation dependent loss of pattern sensitivity and flicker sensitivity in multiple sclerosis*”. Clin Vis Sci, 1:1–23, 1986.
- Regan D, Whitlock JA, Murray TJ, Beverley KI. “*Orientation specific losses of contrast sensitivity in multiple sclerosis*”. Invest Ophthalmol Vis Sci,19:324–328, 1980.
- Revesz T, Kidd D, Thompson AJ, Barnard RO, McDonald WI “*A comparison of the pathology of primary and secondary multiple sclerosis*”. Brain 117:759–765, 1994.
- Revol A, Vighetto A, Confavreux C, et al. “*Oculo-palatal myoclonus and multiple sclerosis*”. Rev Neurol (Paris) 146: 518–21, 1990.
- Riordan-Eva P, Sanders MD, Govan GG, Sweeney MG, DaCosta J, Harding AE “*The clinical features of Leber’s hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation*”, Brain 118:319–337, 1995.
- Rizzo J, Andreoli C, Rabin J. “*Use of magnetic resonance imaging to differentiate optic neuritis and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*”. Ophthalmology 109:1679 – 84, 2002.
- Rizzo JF, Lessell S. “*Optic neuritis and ischemic optic neuropathy. Overlapping clinical profiles.*” Arch Ophthalmol, 109: 1668–72, 1991.
- Rizzo JF, Lessell S. “*Risk of multiple sclerosis after uncomplicated optic neuritis: A long-term prospective study*”. Neurology 38: 185–90, 1988.
- Rodriguez M, Siva A, Cross SA, et al. “*Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*”. Neurology,45:244- 50, 1995.

Rolak LA. *“The diagnosis of Multiple sclerosis”*. *Neurol Clinic*,14:27-42, 1996.

Rosati G *“Descriptive epidemiology of multiple sclerosis in Europe in the 1980s: A critical overview”*, *Ann Neurol* 36[Suppl 2]:S164-S174, 1994.

Rosati,G. *“The prevalence of multiple sclerosis in the world: an update.”* *Neurol Sci* 22:117-139, 2001.

Rothova A, Buitenhuis HJ, Meenken C, Brinkman CJ, Linssen A, Alberts C, et al. *“Uveitis and systemic disease”*. *Br J Ophthalmol.* 76(3):137–141, 1992.

Rousseff RT, Tzvetanov P, Rousseva MA. *“The bifid visual evoked potential - normal variant or a sign of demyelination?”* *Clin Neurol Neurosurg.* 107(2):113-6, 2005.

Rucker CW. *“Sheathing of the retinal veins in multiple sclerosis”*. *Mayo Clinic Proc* 19: 176–78, 1944.

Rudick RA, Cohen JA, Guttman-Weinistock B, Kinkel RP, Ransohoff RM. *“Management of multiple sclerosis.”* *New Engl .J Med*,337(22):1604-1611, 1997.

Rudick RA, Fischer E, Lee J-C, Simon J, Jacobs L,Group at MSCR *“Use of the brain parenchymal fraction to measure whole brain atrophy in relapsing-remitting MS”*.*Neurology* 53:1698–1704, 1999.

Rullen JPH, Sanders EACM, Hogenheis LAH. *“Eye Movement Disorders in Multiple Sclerosis and Optic Neuritis.”* *Brain* 106:121-40, 1983.

Runmarker B,Martinsson T, Wahlstrom J,Andersen O. *“HLA and prognosis in multiple sclerosis”*. *J Neurol* 241:385–390, 1994.

Rush JA, Yonge BR. *“Paralysis of cranial nerves III, IV and VI: causes and prognosis in 1000 cases”* *Arch Ophthalmol*,99:77-9, 1981.

Sakuma Ryo, Fujihara Kazuo, Sato Nobuyuki, Mochizuki Hiroshi, Itoyama,Yasuto. *“Optic-spinal*

*form of multiple sclerosis and anti-thyroid autoantibodies*". J Neurol 246 :449–453, 1999.

Sander M. "*Hirnrindenbefunde bei multipler Sklerose*". Monatschr Psych Neurol, IV:429–436, 1898.

Sarchielli P, Presciutti O, Pelliccioli GP, Tarducci R, Gobbi G, Chiarini P, Alberti A, Vicinanza F, Gallai V "*Absolute quantification of brain metabolites by proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing white matter of multiple sclerosis patients*". Brain 122:513–521, 1999.

Sartore M, Grasso M, Piccolo G, Fasani R, Bergamaschi R, Malaspina A, Ceroni M, Kobayashi M, Semeraro A, Arbustini E, Surrey S, Fortina P "*Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)-related mitochondrial DNA sequence changes in Italian patients presenting with sporadic bilateral optic neuritis*". Biochem Mol Med 56:45–51, 1995.

Schapiro RT. "*Symptom management in multiple sclerosis*". Ann Neurol, 36(Suppl):S123-S129. 1994.

Schmidt S, Wessels L, Augustin A, Klockgether T. "*Patients with Multiple Sclerosis and concomitant uveitis/periphlebitis retinae are not distinct from those without intraocular inflammation*". J Neurol Sci. 187(1-2):49–53, 2001.

Schmidt Stephan, Papassotiropoulos Andreas, Sotgiu Stefano, Kölsch Heike, Arru Giannina, Fois Maria Laura, Haase Claus G., Schmitz Sandra, König Nicolaus, Harzheim Michael, Heun Reinhard, Klockgether Thomas, "*Investigation of a genetic variation of a variable number tandem repeat polymorphism of interleukin-6 gene in patients with multiple sclerosis*". J Neurol 250 : 607–611, 2003.

Schrijver HM, Crusius, JBA, Uitdehaag BMJ, Garcia Gonzalez MA, Kostense PJ, Polman C, Pena AS "*Association of interleukin-1beta and interleukin-1 receptor antagonist genes with disease severity*". Neurology 52:595–599, 1999.

Sellebjerg F, et al. "*A randomized, controlled trial of oral highdose methylprednisolone in acute optic neuritis*". Neurol, 52: 1479- 84, 1999.

Sepulcre J, Murie-Fernandez M, Salinas-Alaman A, Garcia-Layana A, Bejarano B, Villoslada P.

“Diagnostic accuracy of retinal abnormalities in predicting disease activity in MS”. *Neurology* 68:1488–94, 2007.

Sergott RC, Beck WR, Lisak PR et al. “Multiple Sclerosis. In: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR: *Ocular Infection and Immunity*”. Baltimore. Mosby, 1996.

Shaw PJ, Smith NM, Ince PG, Bates D. “Chronic periphlebitis retinae in multiple sclerosis: a histopathological study”. *J Neurol Sci* 77: 147–52, 1987.

Shibasaki H, Kudo N, Nishitani H, Saida T, Ohno Y, Fukuyama Y, “Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: reappraisal of clinical features”. *J Tropical Geographr Neurol* 2 : 73–82, 1992.

Sibinelli Maria, Cohen Ralph, Ramalho António, Tilbery Charles, Lake Jonathan. “Manifestações oculares em pacientes com esclerose múltipla em São Paulo”, Congresso Brasileiro de Oftalmologia em Recife e no Congresso Panamericano de Oftalmologia e AAO em Orlando, 1999.

Smith ME, Stone LA, Albert PS et al. “Clinical worsening in multiple sclerosis is associated with increased frequency and area of gadopentetate dimeglumine-enhancing magnetic resonance imaging tests”. *Ann Neurol* 33(5):480-489, 1993.

Spadaro Antonio, Sensi Felice, Barrella Massimo, Francia Ada, “Systemic sclerosis and multiple sclerosis”. *J Neurol* 246:497–499, 1999.

Stachhniak JB, Mickle JP, Ellis T, et al “Myelinoclastic diffuse sclerosis presenting as a mass in a child with Turners syndrome”. *Pediatr Neurosurg* 22:266-269, 1995.

Stadelmann Christin, Albert Monika, Wegner Christiane, Brück Wolfgang, “Cortical pathology in multiple sclerosis”. *Current Opinion in Neurology*, 21:229–234, 2008.

Steinlin MI, Blaser SI, MacGregor DL, Buncic JR. “Eye problems in children with multiple sclerosis”. *Pediatr Neurol*. 12(3):207–212, 1995.

Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, et al. “Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study”. *Neurology* 61: 165–170, 2004.

Tallan HH, Moore S, Stein WH “N-Acetyl-L-aspartic acid in brain”. *J Biol Chem* 219:257–264,

1956.

Tannenbaum DP, Hoffman D, Lemij HG, Garway-Heath DF, Greenfield DS, Caprioli J. “*Variable corneal compensation improves discrimination between normal and glaucomatous eyes with scanning laser polarimeter*”. *Ophthalmology* 111: 259–264, 2004.

Taylor EW. “*Zur pathologischen Anatomie der multiplen Sklerose*”. *Dtsch Z Nervenheilkd* 5:1–26, 1892.

Thompson AJ, Hutchinson M, Brazil J, et al. “*A clinical and laboratory study of benign multiple sclerosis*”. *Q J Med*,58:69-80, 1986.

Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH et al “*Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: a position paper*”. *Ann Neurol* 47:831–835, 2000.

Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, McDonald WI, Brochet B, Filippi M et al “*Primary progressive multiple sclerosis*”. *Brain* 120:1085–1096, 1997.

Thompson AJ, Kermode AG, Wicks D, MacManus DG, Kendall BE, Kingsley DPE, McDonald WI “*Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple Sclerosis*”. *Ann Neurol* 29:53–62, 1991.

Tilbery CP, Felipe E, Baldauf CM, Peres MFP. “*Esclerose múltipla: análise clínica e evolutiva de 214 casos*”. *Arq Neuropsiquiatr* 53:203-207, 1995.

Todman DH. “*A paroxysmal ocular motility disorder in multiple sclerosis*”. *Aust NZ J Med* 18: 785–87, 1988.

Tola MA, Yugueros MI, Fernández-Buey N, Fernández- Herranz R “*Prevalence of multiple sclerosis in Valladolid, northern Spain*”. *J Neurol* 246:170-174, 1999.

Tola MR, Granieri E, Casetta I, et al. “*Retinal periphlebitis in multiple sclerosis: a marker of disease activity?*” *Eur Neurol* 33: 93–96, 1993.

Tortorella C, Viti B, Bozzali M, Sormani MP, Rizzo G, Gilardi MF, Comi G, Filippi M “*A*

*magnetization transfer histogram study of normal-appearing brain tissue in MS*". *Neurology* 54: 186–193, 2000.

Toussaint D. "*Altérations du fond d'oeil dans la sclérose en plaques*". *Bull Soc Belge Ophtalmol*, 199/200: 235–56, 1982.

Towler HM, Lightman S "*Symptomatic intraocular inflammation in multiple sclerosis*". *Clin Experiment Ophthalmol*. 28(2):97–102, 2000.

Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, Rudick R, Mork S, Bo L "*Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis*". *N Engl J Med* 333:278–285, 1998.

Travis D, Thompson P. "*Spatiotemporal contrast sensitivity and colour vision in multiple sclerosis*". *Brain* 112:283–303, 1989.

Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT et al. "*Quantification of optic nerve head topography in optic neuritis: a pilot study*". *Br J Ophthalmol* 90: 1128–1131, 2006.

Trobe JD, Glaser JS, Cassady JC. "*Optic atrophy. Differential diagnosis by fundus observation alone*". *Arch Ophthalmol*, 98: 1040–1045, 1980.

Trobe JD, Sieving PC, Guire KE, et al. "*The impact of the optic neuritis treatment trial on the practices of ophthalmologists and neurologists*". *Ophthalmology* 106:2047 – 53, 1999.

Trostle DC, Helfrich D, Medsger TA Jr. "*Systemic sclerosis (scleroderma) and multiple sclerosis*". *Arthritis Rheum* 42:225–263, 1986.

Tsukamoto M, Adachi-Usami E. "*Color vision in multiple sclerosis with optic neuritis*". *Acta Soc Ophthalmol Jpn* 91:613–621, 1987.

Tulunay-Keesey U, Brooks BR, Kukuljan R, Hoeve JN. "*Effect of orientation on spatiotemporal contrast sensitivity in multiple sclerosis*". *Vis Res* 34:123–136, 1994.

Tumas V, Sakamoto AC. "*Anormalidades do potencial visual por padrão reverso em pacientes com*

*esclerose múltipla definida*". Arq Neuropsiquiatr. 53(4):743-8, 1995.

Twomey JA, Espir MLE. "*Paroxysmal symptoms as the first manifestations of multiple sclerosis*". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 43: 296–304, 1980.

Ulrich J, Groebke-Lorenz W "*The optic nerve in multiple sclerosis. A morphological study with retrospective clinico-pathological correlations*". *Neuro-ophth* 3:149–159, 1983.

Uria DF, Calatayud MT, Virgala P et al "*Multiple sclerosis in Gijon health district, Asturias, northern Spain*". *Acta Neurol Scand* 96:375-379, 1997.

Van Hecke P, Marchal G, Johannik K, Demaerel P, Wilms G, Carton H "*Human brain proton localized NMR spectroscopy in multiple sclerosis*", 1991.

Van Walderveen MAA, Barkhof F, Powells PJW, va Schijndel RA, Polman CH, Castelijns JA "*Neuronal damage in T1-hypointense multiple sclerosis lesions demonstrated in vivo using proton magnetic resonance spectroscopy*". *Ann Neurol* 46:79–87, 1999.

Vandenbroeck K, Fiten P, Ronsse I, Goris A, Porru I, Melis C, Rolesu M, Billiau A, Marrosu MG, Odenakker G. "*High-resolution analysis of IL-6 minisatellite polymorphism in Sardinian multiple sclerosis: effect on course and onset of disease*". *Genes and Immunity* 1:460–463, 2000.

Vercellino M, Plano F, Votta B, et al. "*Grey matter pathology in multiple sclerosis*". *J Neuropathol Exp Neurol* 64:1101–1107, 2005.

Wakakura M, Minei-Higa R, Oono S, et al. Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. *Jpn J Ophthalmol*, 43: 127–32, 1999.

Waldock A, Potts MJ, Sparrow JM, Karwatowski WSS. "*Clinical evaluation of scanning laser polarimetry: I intraoperator reproducibility and design of a blood vessel removal algorithm*". *Br J Ophthalmol* 82: 252–259, 1998a.

Waldock A, Potts MJ, Sparrow JM, Karwatowski WSS. "*Clinical evaluation of scanning laser polarimetry: II polar profile shape analysis*". *Br J Ophthalmol* 82: 260–266, 1998b.

Wall M “*High-pass resolution perimetry in optic neuritis*”. Invest Ophthalmol Vis Sci 32:2525–2529, 1991.

Wallace DJ, Metzger AL “*Systemic lupus erythematosus and the nervous system*”. In Wallace DJ, Hahn HB (ed) Dubois’ lupus erythematosus. Williams & Wilkins, Baltimore, pp 723–754, 1997.

Warner J, Lessel S. “*Neuro Ophthalmology of Multiple Sclerosis*”. Clin Neurosc 2(3-4):180-8, 1994.

Weatherby S.J., Thomson, Pepper L., Donn R., Worthington J., A. Mann C.L., Davies M.B., Fryer A. A., Boggild M.D., Young C. A., Jones P.W., Strange R. C., Ollier W. E.R., Hawkins citado por. “*HLA-DRB1 and disease outcome in multiple sclerosis*”. J Neurol 248 : 304–310, 2001.

Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A, Quigley H, Shaw B, Reiter K. “*Histopathologic validation of four-ellipsometry measurements of retinal nerve fiber layer thickness*”. Arch Ophthalmol 108: 557–560, 1990.

Weinshenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J et al. “*The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability*”. Brain 112:133–146, 1989.

Weinshenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, Carriere W, Baskerville J, Ebers GC “*The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. III. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome*”. Brain 114:1045–1056, 1991

Weinshenker BG, Santrach P, Bissonet AS, McDonnell SK, Schaid D, Moore SB, Rodriguez M “*Major histocompatibility complex class II alleles and the course and outcome of MS: a population-based study*”. Neurology 51:742–747, 1998.

Weinshenker BG. “*Epidemiology of multiple sclerosis*”. Neurol Clin 14:291-308, 1995.

Weitkamp LR “*Multiple sclerosis susceptibility. Interaction between sex and HLA*”. Arch Neurol 40:399–401, 1983.

Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al “*Diffusion tensor imaging of lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis*”. Neurology 52: 1626–1632, 1999.

Whitaker JN, Mitchell GW. *“Clinical Features of Multiple Sclerosis”*. In: Raine C, McFarland HF, Tourtellotte WW. *Multiple Sclerosis: Clinical and pathogenetic basis*. London, Chapman and Hall 1997.

Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW *“In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain”*. *Magn Reson Med* 37:34–43, 1997.

Willoughby EW, Grochowski E, Li DKB, Oger J, Kastrukoff LF, Paty DW *“Serial magnetic resonance scanning in multiple sclerosis: A second prospective study in relapsing patients”*. *Ann Neurol* 25:43–49, 1989.

Wilson WB, Keyser RB. *“Comparison of the pattern and diffuse-light visual evoked responses in definite multiple sclerosis”*. *Arch Neurol.* 37(1):30-4, 1980.

Youl BD, Turano G, Miller DH, et al. *“The pathophysiology of acute optic neuritis: an association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits”*. *Brain* 114:2437- 50, 1991.

Zein G, Berta A, Foster S. *“Multiple sclerosis-associated uveitis”*. *Ocular Immunology and Inflammation* 12(2):137–142, 2004.

Zhou Q, Weinreb RN. *“Individualized compensation for anterior segment birefringence during scanning laser polarimetry”*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43: 2221–2228, 2002.

Zimmern RL, Campbell FW, Wilkinson IMS. *“Subtle disturbances of vision after optic neuritis elicited by studying contrast sensitivity”*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 42:407–412, 1979.