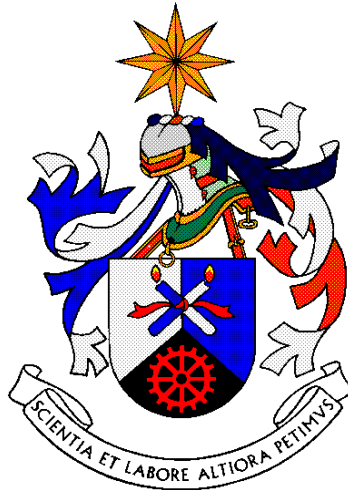


UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



**A INTERACÇÃO DE FACTORES AMBIENTAIS NA
GÉNESE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA

Rute Salomé Guedes da Mota

Covilhã, Maio de 2009

A INTERACÇÃO DE FACTORES AMBIENTAIS NA GÉNESE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Rute Salomé Guedes da Mota

Orientador: Doutor Pedro Rosado

*Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde da
Universidade da Beira Interior para obtenção do grau de Mestre em
Medicina*

AGRADECIMENTOS

Agradecimento sincero ao meu orientador, Doutor Pedro Rosado, pela disponibilidade e por todo o apoio prestado na elaboração deste trabalho.

Dedico este trabalho...

Aos meus pais e irmão

Aos meus amigos

Ao Gonçalo

ÍNDICE

Lista de abreviaturas.....	i
Lista de tabelas.....	ii
Lista de figuras.....	ii
Resumo.....	iv
Abstract.....	v
Introdução.....	1
Objectivos.....	2
A Esclerose Múltipla.....	3
Factores que condicionam o aparecimento da Esclerose Múltipla.....	36
Considerações e Perspectivas.....	48
Bibliografia.....	49

Lista de abreviaturas

- EM – Esclerose múltipla
- SNC – Sistema Nervoso Central
- TC – Tomografia computadorizada
- RMN – Ressonância magnética
- BHE – Barreira Hematoencefálica
- MHC – Complexo de imunohistocompatibilidade
- MBP – Proteína mielínica básica
- NO – Neurite óptica
- OI – Oftalmoplegia internuclear
- EDSS – Kurtzke Expanded Disability Status Score
- FC – Sistemas funcionais
- LCR – Líquido cefalo-raquidiano
- PL – Punção lombar
- PE – Potenciais evocados
- MZ – Monozigóticos
- HZ – Heterozigóticos
- EBV – Epstein-Barr vírus
- HHV-6 – Herpes Humano vírus 6
- LES – Lúpus eritematoso sistémico
- ACO – Anticonceptivos orais

Lista de tabelas

- Tabela 1 – História familiar (pág.9)
- Tabela 2 – Manifestações clínicas características de EM (pág.19)
- Tabela 3 – Sinais e sintomas comuns o início da EM (pág.21)
- Tabela 4 – Sinais e sintomas comuns na EM (pág.22)
- Tabela 5 – Sinais e sintomas comuns na EM (pág.24)
- Tabela 6 – Critérios diagnósticos de EM (pág.25)
- Tabela 7 – EDSS (pág.31)
- Tabela 8 – Evidência de EM em PE, PL e RMN (pág.35)

Lista de figuras

- Figura 1 – Distribuição mundial da EM (pág.7)
- Figura 2 – Condução nervosa em axónios mielinizados (pág.12)
- Figura 3 – Condução nervosa em axónios desmielinizados (pág.13)
- Figura 4 – Desmielinização (pág.13)
- Figura 5 – EM recidivante/remitente (pág.27)
- Figura 6 – EM progressiva primária (pág.27)
- Figura 7 – EM progressiva secundária (pág.28)
- Figura 8 – EM recidivante progressiva (pág.28)
- Figura 9 – T2 e Densidade protónica – placas hiperintensas (pág.33)
- Figura 10 – T1 – placas hipointensas com evidência de perda axonal e desmielinização (pág.34)

- Figura 11 – Relação entre a radiação UVA e a prevalência de EM em França (pág37)
- Figura 12 – Distribuição anómala da prevalência da EM na Noruega (pág. 38)
- Figura 13 – Concordância de gémeos e irmãos para Riquetsia, Polio e EM (pág. 40)
- Figura 14 – Taxa de prevalência de EM em parentes (pág.42)
- Figura 15 – Incidência de EM de acordo com a infecção EBV (pág.44)

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica e imprevisível do sistema nervoso central que afecta mais de 1 milhão de pessoas em todo o mundo, das quais 5000 são portugueses. Foi reconhecida como uma doença há mais de 100 anos e é actualmente objecto de pesquisas intensas em relação às suas causas e tratamento.

A diferente susceptibilidade à doença, a sua desigual distribuição geográfica e o facto de migrações de zonas de maior prevalência para zonas de menor prevalência nos primeiros anos de vida, diminuírem o risco de desenvolvimento de EM, parecem sugerir efectivamente uma interacção entre factores genéticos e ambientais.

Com esta dissertação de mestrado pretende-se fazer uma revisão bibliográfica onde é exposta a doença com todo o seu perfil clínico; o tema central incide na abordagem aos factores etiológicos que condicionam o aparecimento da EM, com base numa bibliografia epidemiológica actualizada que documenta e analisa as variações da incidência e prevalência da doença segundo a localização geográfica e susceptibilidade genética, trajectos migratórios e infecções virais, entre outros factores.

Por fim, um apontamento de considerações e perspectivas é feito com o objectivo prático e real de instituir um cunho de utilidade clínica, às evidências etiológicas aqui fundamentadas.

PALAVRAS-CHAVE: *esclerose múltipla, factores etiológicos, genética, geografia, migrações, agentes infecciosos*

ABSTRACT

The multiple sclerosis (MS) is a chronic and unexpected central nervous system illness that affect more than 1 million of people in the whole world, of which 5000 are Portuguese. It was recognized as an illness has more than 100 years ago and its causes and treatment have been currently object of intense research. The different illness susceptibility, its different geographic distribution and the fact of migrations of zones of bigger prevalence for zones of lesser prevalence in the first years of life, diminish the risk of development of MS, seem to suggest an interaction between genetic and environmental factors. This Mastership Thesis intends to make bibliographic revision where the illness is described with all its clinical profile, and where the central subject is the etiologic factors that influence the appearance of MS, through an actual epidemiologic bibliography that justifies the illness incidence and prevalence by geographic localization and genetic predisposition, migrations and infections, among others factors. Finally, a conclusion and perspective note is made with the real and practic goal of institute a clinical utility profile, to the etiologic evidences.

KEY-WORDS: *multiple sclerosis, etiologic factors, genetic, geography, migrations, infectious agents*

INTRODUÇÃO

A palavra “esclerose” deriva do grego “*sklérosis*” sendo aplicado em patologia humana com o sentido de endurecimento, sobretudo o que ocorre em formação anatómica que sofreu processo inflamatório.

A EM constitui a doença mais comum, secundária a um processo inflamatório desmielinizante no SNC. Estima-se que afecte mais de um milhão de doentes em todo o mundo. Apresenta-se com distribuição unimodal entre os 20-40 anos de idade, com maior incidência no sexo feminino e raça caucasiana. Geograficamente incide com maior prevalência nas regiões situadas entre os paralelos 44 e 64 N, sendo consideradas áreas de alta prevalência, aquelas com número de casos acima de 30/100000 habitantes, média prevalência áreas com número de casos entre 5 a 30/100000 habitantes e baixa prevalência com número de casos inferior a 5/100000 habitantes. ^(8,9)

Na América do Norte, 300 000 pessoas sofrem de EM. A idade inicial é entre os 20 e 30 anos e quase 70% dos doentes apresentam manifestação da doença entre os 21 e 40 anos, raramente ocorre antes dos 10 anos de idade ou depois dos 60 anos, no entanto, já foram descritos casos de doentes com 3 e 67 anos de idade. ^(10,11)

Em relação a custos económicos e sociais, a EM constitui a principal causa de invalidez em jovens adultos por doença do SNC. Nos E.U.A. o custo de vida por doente incluindo serviços, alterações da habitação e veículo, medicação, aquisição de equipamento especializado e perda de rendimento, foi em 1994, de 2,5 milhões de dólares. ⁽¹⁵⁾

A Esclerose Múltipla é uma doença crónica do SNC, de causa ainda não totalmente conhecida, com características auto-imunes, inflamatórias e degenerativas que resulta de uma interacção entre factores genéticos e exógenos; enquanto a herança genética modula a susceptibilidade à doença de toda a população em geral, estudos epidemiológicos sugerem os factores ambientais como tendo um papel fundamental no aparecimento e progressão da EM. Resultados de estudos acerca da sazonalidade do nascimento dos doentes com EM, o início da doença e as exacerbações, assim como tendências temporais aparentes na relação entre a incidência e o género, suportam a ideia da influência dos vírus, dos processos metabólicos e dos estilos de vida no risco de EM. O EBV, o aporte de vitamina D, e o tabaco são os factores que podem explicar tais padrões epidemiológicos. ⁽¹²⁾

OBJECTIVOS

A presente monografia tem como objectivo rever e discutir a interacção dos factores ambientais na génese e evolução da Esclerose Múltipla, proporcionando um melhor entendimento da doença e, eventualmente, o desenho de estratégias de prevenção futuras.

A ESCLEROSE MÚLTIPLA

Perspectiva Histórica

Uma breve viagem pela história da esclerose múltipla desde o primeiro caso conhecido datado do século XIV, passando pelo reconhecimento desta entidade clínica como uma doença distinta durante o século XIX, até à utilização hoje em dia das tecnologias de imagem que revelam detalhes acerca da patologia da doença e aumentam a nossa capacidade de avaliar novos tratamentos.

O primeiro registo de um caso de esclerose múltipla refere-se a Santa Lidwina de Schiedam (1380-1433). Lidwina viveu na Holanda do século XIV e textos históricos revelam que padecia de uma doença debilitante com características compatíveis com a EM.⁽¹⁾

A doença da Santa Lidwina começou pouco após ter sofrido uma queda enquanto patinava, com 16 anos de idade. Desde essa altura, desenvolveu dificuldade em andar, cefaleias e odontalgias violentas. Aos 19 anos de idade, ambas as pernas estavam paralisadas e a acuidade visual diminuída. Durante os 34 anos seguintes, a sua condição piorou lentamente, apesar de períodos aparentes de remissão, até que faleceu aos 53 anos de idade.

No entanto, só depois de cinco séculos passados, é que Jean-Martin Charcot, um eminente neurologista Francês do século XIX que trabalhou no hospital Salpêtrière em Paris,⁽²⁾ foi o primeiro a estabelecer ligações precisas e alterações patológicas vistas nas amostras post-mortem, que hoje se sabem ser da responsabilidade da Esclerose Múltipla. Pela primeira vez, quase quarenta anos após a descoberta das lesões, a

situação clínica foi descrita por Charcot como esclerose em placas e a Esclerose Múltipla foi reconhecida como uma doença distinta de outras.⁽³⁾

Outra grande personagem na história da Esclerose Múltipla foi Walter Russell Brain (1895-1966). A sua contribuição para o nosso conhecimento e compreensão começou com a publicação de uma revisão da esclerose disseminante em 1930⁽⁴⁾, mais de 60 anos após o trabalho de Charcot.

Brain escreveu um livro de texto intitulado Doenças do Sistema Nervoso que continha uma secção referente à Esclerose Múltipla. Este livro foi inicialmente publicado em 1933 e depois regularmente revisto pelo próprio Brain até à sua morte em 1966.⁽⁵⁾

O desenvolvimento de tecnologias imagiológicas tais como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética nuclear (RMN) permitiram que fossem efectuados grandes avanços em muitas áreas de investigação médica.

A visualização do cérebro e da espinal-medula, bem como as lesões no seu interior, foram melhoradas dramaticamente pelo trabalho de Ian Young (1932-presente). Em 1981⁽⁶⁾, Young publicou um artigo demonstrando a aplicação efectiva da RMN no diagnóstico da Esclerose Múltipla.

Quando se observa as imagens originais de Young e se compara as imagens produzidas por duas técnicas imagiológicas diferentes - TC e RMN, a superior sensibilidade da RMN é claramente visível.

Young previu com rigor o valor da RMN em muitos aspectos do acompanhamento da Esclerose Múltipla, observando que a RMN promete ser muito importante tanto para os doentes que apresentam sinais e sintomas referentes ao cérebro como para aqueles nos quais a doença aparece confinada à espinal-medula. A técnica pode também dar uma

medida da gravidade da doença e ser portanto utilizada para monitorizar a eficácia das terapêuticas. ⁽⁶⁾

Na sequência da utilização por Young da RMN no estudo da EM, o próximo grande passo dado neste campo foi efectuado em 1986 por Robert Grossman (1945-presente), um radiologista a trabalhar em Filadélfia, EUA. Grossman descobriu que quando utilizava o meio de contraste gadolínio-DPTA, algumas lesões na RMN contrastavam enquanto outras não. ⁽⁷⁾

Grossman concluiu que com este contraste, era possível identificar a ruptura da barreira hemato-encefálica, indicando áreas de inflamação.

A RMN contrastada com gadolínio pode ser utilizada para identificar novas lesões, permitindo uma monitorização objectiva da actividade da doença a nível do SNC. Este facto é muito importante pois permite acompanhar a evolução da doença, sendo por outro lado um método rápido e objectivo de avaliar a eficácia de novas modalidades de tratamento.

Epidemiologia

Raça

A prevalência de EM na população caucasiana da América do Norte e Europa apresenta uma ordem de magnitude elevadíssima em relação à população de raça negra em África e à população oriental da Ásia. No norte da Europa, especialmente na Escandinávia, o risco é maior; registos sugerem que a actual distribuição da EM pode ser resultado da ocupação dos vikings na Idade Média, altura em que foi introduzida na população nativa a susceptibilidade genética. ⁽¹⁴⁾

A resistência racial constitui a explicação mais plausível para as áreas de baixa prevalência como África, Índia, China, Japão e Sudeste Asiático. (14) As diferenças étnicas também estão na base da explicação do fenómeno de resistência à doença, em populações que residem em áreas de alta prevalência, tais como os esquimós, ciganos húngaros, aborígenes australianos e maoris da Nova Zelândia. (14)

A taxa de ocorrência de EM em afro-americanos é cerca de metade dos americanos caucasianos, no entanto adquiriram um risco aumentado em relação aos seus ancestrais talvez devido à mistura racial. (14)

Distribuição Geográfica

Existe uma distribuição geográfica muito específica da EM no mundo.

A incidência da doença é significativamente mais elevada em territórios de alta latitude comparativamente com áreas de baixa latitude. Esta observação é baseada na incidência da EM na Escandinávia, E.U.A. e Canadá assim como Austrália e Nova Zelândia. Os dados recolhidos de estudos migratórios mostram que: se a exposição a um ambiente de alto risco ocorrer até a adolescência, o indivíduo assume esse mesmo risco; este conceito é muito bem ilustrado em trabalhos sobre o baixo risco da população caucasiana nascida na África do Sul em comparação com os emigrantes vindos do Reino Unido, onde a doença é muito mais prevalente.

As conclusões decisivas a tirar da prevalência geográfica da EM são: 1- existe um gradiente norte-sul independente de factores raciais/genéticos; 2- as maiores diferenças de prevalência ocorrem na ausência de diferença de latitude; 3- indivíduos da mesma etnia ou têm a mesma taxa de prevalência ou têm taxas diferentes vivendo em áreas geograficamente separadas e 4- existem resistências isoladas apesar da latitude. (13)

Assim, é impossível explicar a prevalência da EM somente baseado em dados geográficos; uma combinação de uma distribuição heterogénea de factores genéticos e ambientais constituem o requisito para explicar o aparecimento da doença.

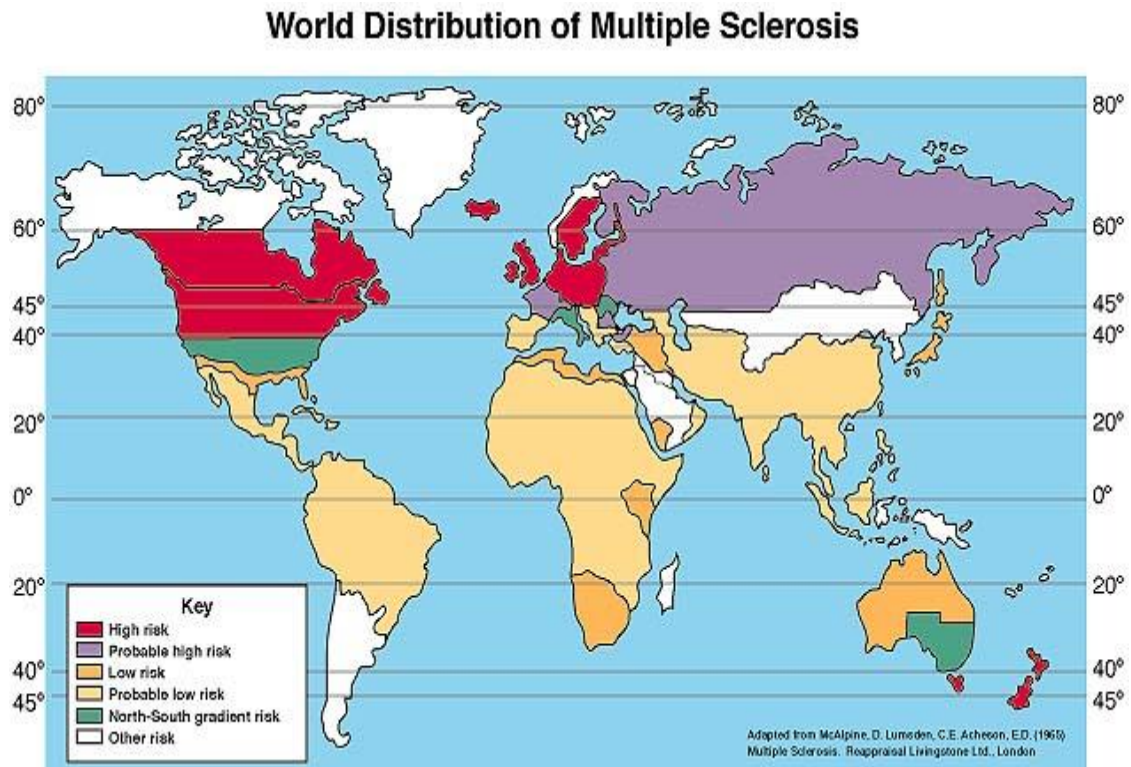


Figura 1 ⁽¹⁶⁾

Migrações

O estudo das migrações tem constituído uma ferramenta fundamental no entendimento da EM. De uma forma geral a migração altera o risco da doença, sendo que imigrantes tendem a adoptar o risco de EM do país de destino; obviamente essa diferença só é visível na descendência.

O facto de os imigrantes adquirirem o risco de EM do país de destino, leva-nos a pensar que o risco da doença resulta de uma exposição ambiental durante os primeiros anos de

vida. Estudos nos E.U.A. confirmaram a diminuição do risco a par da migração para o sul, sendo esta mudança mais proeminente em crianças menores de 10 anos de idade. ⁽¹⁴⁾

Desta forma podemos concluir que: em áreas de alta prevalência, indivíduos susceptíveis adquirem o risco de EM durante a infância e adolescência (antes dos 15 anos), a migração para áreas de baixa prevalência antes desta fase da vida, reduz o risco anteriormente elevado de EM. Depois da adolescência, a migração de áreas de alta para áreas de baixa prevalência não afectam o risco. ⁽¹⁴⁾

“Clusters”

Existem vários registos que descrevem a ocorrência de EM numa frequência não esperada em áreas circunscritas como Key West (Florida), Los Alamos County (New Mexico), Vaasa (Finland) e Colchester County (New Scotland). ⁽¹⁴⁾ Este fenómeno ilustra-nos um possível factor etiológico comum nas áreas afectadas não esquecendo no entanto o factor coincidência.

Surto epidémico

A mais notável “epidemia” de EM foi descrita nas ilhas Faroe depois destas terem sido ocupadas pelas tropas britânicas durante a II Guerra Mundial; aumentos de risco similares ocorreram nas ilhas Shetland e Orkney, na Islândia e na Sardenha. ^(10,11)

História Familiar

Cerca de 20% dos doentes de EM têm pelo menos um parente afectado pela mesma doença. Em comparação com a população em geral, os parentes em 1º grau de doentes com EM têm um risco acrescido de 20 a 40 vezes mais de desenvolver a doença. ⁽¹⁴⁾

O risco é alto entre irmãos, especialmente irmãs, e decresce progressivamente entre filhos, tias, tios e primos. Em relação aos gémeos, os heterozigóticos têm o mesmo risco que irmãos que é de 3 a 5%, enquanto que em monozigóticos o risco dispara para pelo menos 20%.⁽¹⁵⁾

No entanto, uma vez que as taxas mais altas de risco genético de EM são sempre inferiores a 50%, é evidente que existe uma contribuição significativa de factores não genéticos.⁽¹⁵⁾

<u>Pais</u>	<u>Filho</u>	<u>Filha</u>
<i>Mãe com EM</i>	3,8%	3,7%
<i>Pai com EM</i>	0,8%	2,0%
<u>Irmãos</u>	<u>Irmã</u>	<u>Irmão</u>
<i>Irmã com EM</i>	5,6%	2,2%
<i>Irmão com EM</i>	3,5%	4,1%
<u>Gémeos</u>	<u>Independente do sexo</u>	
<i>Gémeos monozigóticos com EM</i>	25-40%	
<i>Gémeos heterozigóticos com EM</i>	4%	

Tabela 1⁽¹⁵⁾

Definição

Caracteriza-se pela tríade de inflamação, desmielinização e gliose, podendo a sua evolução ser do tipo surto-remissão ou progressiva, de início ou após uma fase inicial de surtos. As suas manifestações clínicas variam de benignas a rapidamente progressivas e incapacitantes.⁽¹⁷⁾

Patogenia

Anatomia patológica

A lesão típica da EM é a placa cerebral ou espinal, que consiste numa discreta região de desmielinização com preservação relativa dos axónios, apesar de estudos de espectroscopia e patologia sugerirem que a perda axonal constitui parte integral do processo de desmielinização.⁽¹⁵⁾

O cérebro de um doente de EM revela níveis variáveis de atrofia e dilatação ventricular, de acordo com a fase e evolução da doença. As lesões (placas) variam de 1-2mm até placas maiores confluentes e que podem ser visíveis na superfície da medula espinal durante a inspecção da peça anatómica. As lesões agudas são caracterizadas por um infiltrado perivenular de células mononucleares inflamatórias, predominantemente linfócitos T, macrófagos e eventualmente alguns plasmócitos, que infiltram a substância branca periventricular, tronco cerebral e medula espinal. No entanto, podem ser detectadas, apenas em estudos de microscopia, pequenas placas na substância cinzenta.

(15)

Nos locais de inflamação aguda, a ruptura da BHE constitui um passo crítico na evolução das lesões; a BHE depende de “tight junctions” entre as células endoteliais que

não se rompem, no entanto é activado um sistema de transporte transendotelial que transporta proteínas, anticorpos e citocinas para dentro das células cerebrais.

No centro da placa, encontram-se os macrófagos que parecem ter um papel importante na ruptura da mielina dos axónios, e podem também encontrar-se alguns axónios reactivos. Em relação ao destino dos oligodendrócitos em lesões de EM, convencionou-se que, no centro da placa a diminuição da oligodendroglia é proporcional à perda de mielina e que na periferia da placa o número de oligodendrócitos era preservado ou até aumentado (oligodendrócitos sobreviventes ou resultantes da diferenciação de células precursoras), sugerindo uma tentativa de remielinização – placas fantasma. ⁽¹⁵⁾ Esta remielinização pode explicar a lenta recuperação de um ataque agudo em comparação com a recuperação rápida resultante da resolução do edema, inflamação e remoção de factores tóxicos, associados a placas agudas onde a destruição de mielina é mínima.

Quanto às placas crónicas, estas não resultam de um único episódio severo de desmielinização mas sim de um grupo de episódios recorrentes de desmielinização sempre no mesmo local, sendo assim excedida a capacidade de remielinização dos oligodendrócitos ou resultado de alterações teciduais que impedem a remielinização.

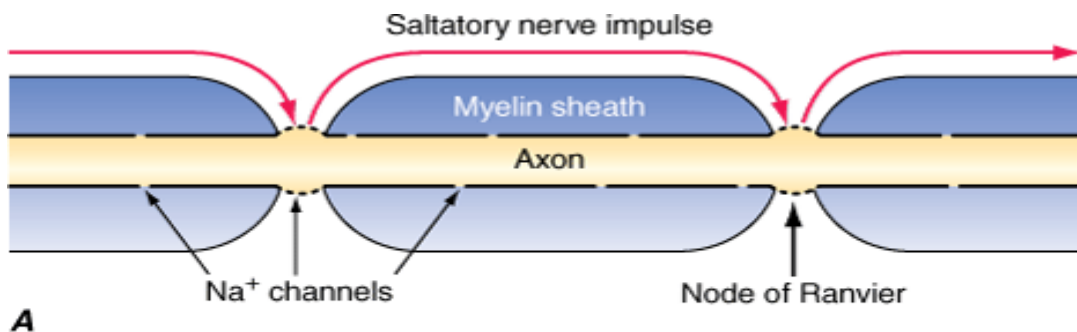
Apesar das descrições das lesões agudas e crónicas, estas fazem parte de um grupo heterogéneo de características: em alguns doentes, as placas são predominantemente inflamatórias com preservação de oligodendrócitos activos e evidências de remielinização, enquanto que em outros doentes a destruição de oligodendroglia é extensa com possibilidade mínima de remielinização.

Os alvos específicos dos danos imunologicamente mediados da EM continuam indeterminados: podem ser os oligodendrócitos e a mielina em simultâneo, assim como

o primeiro alvo poderá ser unicamente a mielina e os oligodendrócitos poderão sobreviver aos ataques, pelo menos nos estádios iniciais da doença.

Fisiopatologia

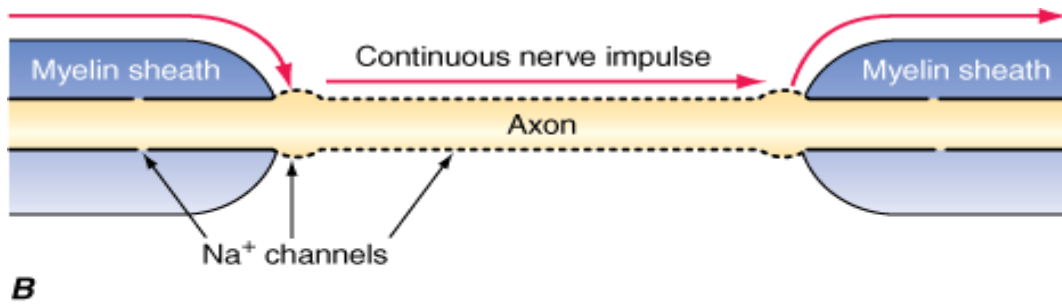
A mielina constitui a membrana plasmática do oligodendrócito que proporciona o isolamento da corrente eléctrica ao longo do axónio. Os axónios mielinizados propagam rapidamente impulsos nervosos em modo saltatório com um factor de transmissão de alta segurança; a corrente é induzida pela abertura de canais de alta voltagem de Na^+ que se encontram nos nódulos de Ranvier, este influxo cria uma corrente que se propaga de nódulo em nódulo. A abertura de canais de K^+ finaliza o fluxo e leva à repolarização.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig.2 – Condução nervosa em axónios mielinizados

A desmielinização interrompe a corrente na medida em que é removido o isolador dos segmentos internodais do axónio. Para pequenos segmentos (um ou dois internódulos), a desmielinização não é crítica, pela acção do factor de transmissão de alta segurança, no entanto em segmentos mais longos, a corrente é interrompida.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig.3 – Condução nervosa em axónios desmielinizados

As manifestações clínicas negativas e permanentes da EM são resultado de bloqueios persistentes da corrente, em áreas de grandes placas e as consequentes alterações fisiológicas que, ao afectar o factor de transmissão de alta segurança, pioram o quadro clínico.

Adicionado a todas estas alterações estruturais e fisiológicas, é de considerar também a contribuição da inflamação, edema e consequente libertação de citocinas e moléculas de adesão na placa, que intoxicam os axónios.

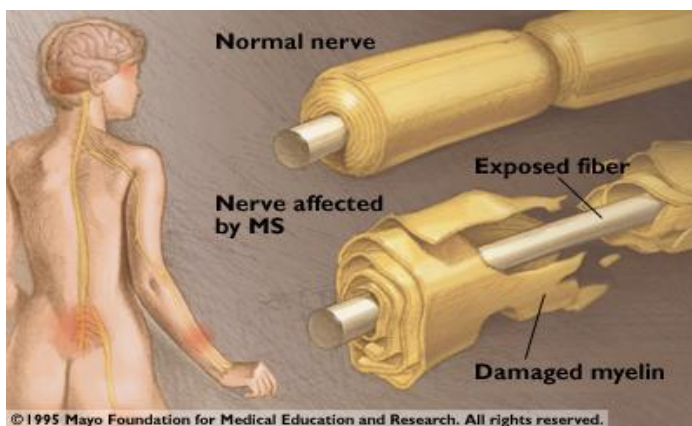


Figura 4 ⁽²⁶⁾ - Desmielinização

Etiologia

O desenvolvimento da EM é influenciado por factores ambientais, em particular a infecção pelo EBV, factores genéticos, que incluem tipos HLA específicos, e uma predisposição para a autoimunidade em geral. ⁽¹⁸⁾

Infecção

A epidemiologia sugere e suporta a ideia de uma infecção viral como causa da EM. É proposto que o papel do EBV é infectar células B autoreactivas que deslocam-se para o SNC promovendo a sobrevivência de células T autoreactivas locais. ⁽¹⁸⁾ Este tema será desenvolvido adiante, uma vez que faz parte do tema central deste trabalho

Genética

O locus principal susceptível de EM fica situado dentro da região da classe II do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Os alelos HLA-DRB1, que constituem os factores mais prováveis de susceptibilidade de EM, foram intensamente explorados em modelos de animais transgénicos, chegando-se à conclusão de que o alelo HLA-DRB1*15 é determinante de susceptibilidade de EM. Desta forma, os haplotipos que carregam este alelo estarão sujeitos a risco semelhante; se tal não se verificar os papéis para outros locus nesta região seriam implicados neste estudo.

Foi testada a hipótese que compara haplotipos estratificados marcados por HLA classe I; haplotipos portadores de HLA-DRB1*15 em 1970 indivíduos de 494 famílias de EM mostraram-se heterogéneos, conduzindo a ideia de que alguns haplotipos HLA-DRB1*15 determinam a susceptibilidade enquanto outros não. Três grupos de haplotipos HLA-DRB1*15 de classe I não foram transmitidos: (i) HLA-DRB1*15-

HLA-B*08 (TR = 25, NT = 23, Odds Ratio = 1.09), (ii) -HLA-B*27 (TR = 18, NT = 17, Odds Ratio = 1.06), e (iii) raros HLA-DRB1*15 haplotipos (frequência <0.02). Os haplotipos raros são significativamente diferentes dos haplotipos comuns, e as transmissões são semelhantes àquelas para os haplotipos de classe I não-HLA-DRB1*15. Estes resultados indicam inequivocamente que HLA-DRB1*15 é parte de um haplotipo susceptível mas não o próprio alelo de susceptibilidade. Estes resultados implicam fortemente que as diferenças entre os haplotipos HLA-DRB1*15 fornecerão a base de susceptibilidade MHC-associada para a EM e levantarão a possibilidade que o haplotipo de MHC é a unidade fundamental de controlo genético da resposta imunológica. ⁽¹⁹⁾

Autoimunidade

Em indivíduos saudáveis existem níveis baixos de células B e T autoreactivas pelo facto de terem escapado à deplecção clonal durante o desenvolvimento imunológico, tornando-se deste modo tolerantes aos seus antigénios.

Assim, a autoimunidade desenvolve-se quando estas células perdem a sua tolerância, iniciando-se um complexo processo de reactividade imunológica em tecidos alvo.

Um dos mecanismos potencialmente responsáveis pela perda de tolerância é o mimetismo molecular entre autoantigénios e antigénios estranhos. Variados péptidos virais e bacterianos partilham semelhanças estruturais com importantes proteínas da mielina e algumas delas têm a capacidade de activar clones de células T específicas. Outro mecanismo possível consiste numa infecção do SNC que, causando danos nos tecidos, leva à libertação de antigénios na circulação periférica onde estes podem encontrar células T autoreactivas correspondentes.

A proteína mielínica básica (MBP), que constitui 30% de todas as proteínas da mielina, é considerada um dos principais alvos do ataque autoimune. As células T autoreactivas que respondem à MBP são encontradas na circulação periférica em níveis bastante mais elevados em doentes de EM, que em indivíduos saudáveis. ⁽¹⁵⁾

Características clínicas

A EM constitui um síndrome clínico caracterizado por um padrão de surto – remissão, que afecta diversas vias da substância branca no SNC, com apresentação inicial geralmente em jovens adultos. No entanto a doença apresenta alguns traços de heterogeneidade clínica.

Défice cognitivo

Testes neuropsicológicos mostraram que 34 a 65% dos doentes de EM apresentam défice cognitivo. ⁽¹⁵⁾

As manifestações mais frequentes são o défice de atenção e de memória recente, dificuldade em solucionar problemas e desempenhar tarefas cognitivas, assim como processamento lento das informações. Foi demonstrado que a perda axonal na substância branca central começa nos estadios precoces da doença assim como o adelgaçamento do corpo caloso, o alargamento dos ventrículos e outras evidências de atrofia cerebral. ⁽²⁰⁾

Vários estudos mostram taxas elevadas de depressão em doentes de EM com uma prevalência de vida de 50% e uma prevalência anual de 20%. ⁽²¹⁾ A depressão é muitas vezes secundária ao fardo de viver com uma doença crónica incurável.

A epilepsia é três a seis vezes mais frequente na EM que na população em geral. Estudos baseados em imagens de RMN sugerem uma possível correlação entre patologia inflamatória cortical e as convulsões epiléticas.⁽²²⁾

Disfunção dos pares cranianos

Disfunção das vias visuais

A neurite óptica (NO) é o distúrbio mais frequente envolvendo as vias visuais.⁽¹⁵⁾ Apresenta-se como um síndrome unilateral agudo ou subagudo, caracterizado por dor no olho acentuada pelos movimentos oculares e consequente diminuição da visão central (escotoma). Depois de um ataque agudo de NO, 90% dos doentes recuperam a visão ao fim de 2 a 6 meses.⁽¹⁵⁾

Disfunção das vias motoras oculares

São frequentes o nistagmo e a oftalmoplegia internuclear (OI). O nistagmo, em especial o pendular adquirido, caracterizado por oscilações oculares rápidas e de pequena amplitude, é visto frequentemente em doentes com marcada perda de acuidade visual. A OI consiste no comprometimento da adução do olho afectado por lesão do fascículo longitudinal medial ipsilateral.

Disfunção de outros pares cranianos

A nevralgia do trigémio constitui um achado muito comum no adulto jovem, apesar de ser pouco frequente no conjunto das manifestações clínicas típicas da doença.⁽¹⁵⁾

Sintomatologia vertiginosa é vista em 30 a 50% dos doentes de EM.⁽¹⁵⁾

Défi ce sensitivo

As manifestações sensitivas são muito frequentes e sentidas por quase todos os doentes de EM a qualquer altura do curso da doença, podendo resultar de lesões da via espinotalâmica ou das colunas posteriores. Podem ocorrer alterações subjectivas, como parestesias, ou diminuição da sensibilidade profunda ou superficial. A distribuição das manifestações sensitivas depende da topografia das lesões. ⁽¹⁵⁾

Défi ce motor

A disfunção da via corticoespinhal é comum na EM. Apresenta-se como parésia, espasticidade, hiperreflexia e sinal de Babinski, frequentemente assimétricos – característicos do síndrome do 1º neurónio motor.

É também, muito frequente, um padrão ascendente de fraqueza que se inicia nas extremidades inferiores e progride ao longo do tempo até às extremidades superiores.

(15)

Défi ce cerebelar

A disfunção geralmente manifesta-se como tremor de acção, podendo envolver os membros, a cabeça, o tronco e a voz (disartria). Na fase avançada da doença pode ser difícil determinar o grau de envolvimento cerebelar na medida em que os défices motores e sensitivos podem afectar a coordenação. ⁽¹⁷⁾

Disfunção vesical, intestinal e sexual

O grau de disfunção sexual e dos esfíncteres costuma acompanhar o défi ce motor nas extremidades inferiores. Um dos sintomas mais frequentes de disfunção vesical é a

urgência miccional que resulta de uma hiperreflexia do detrusor, reflectindo uma lesão supra segmentar. Com a evolução da doença, os sintomas vão se agravando até à incontinência urinária.

A obstipação (>30%) acaba por ser mais frequente que a incontinência fecal (15%), resultante da diminuição da mobilidade geral do doente. ⁽¹⁷⁾

A disfunção sexual é comum; 50% dos doentes ficam sexualmente inactivos e 20% apresentam actividade sexual diminuída. ⁽¹⁵⁾

Manifestações clínicas sugestivas de EM	Manifestações pouco sugestivas de EM
Apresentação inicial entre os 15 e os 50 anos	Apresentação inicial antes dos 10 anos ou depois dos 60 anos
Surto - Remissão	Progressão contínua
Neurite óptica	Demência precoce
Fenómeno de Lhermitte	Rigidez
Oftalmoplegia internuclear	Défices corticais: afasia, apraxia
Fadiga	Défice que se desenvolve em poucos minutos
Agravamento da sintomatologia com a elevação da temperatura corporal (Fenómeno de Uhthoff)	

Tabela 2. Manifestações Clínicas características de Esclerose Múltipla ⁽¹⁵⁾

O Fenómeno de Lhermitte constitui um sintoma sensitivo transitório descrito como um choque eléctrico que desce pela coluna em resposta a movimentos activos ou passivos do pescoço; pode ser um sintoma muito raro ou dar-se com o mínimo movimento da cabeça ou pescoço. Apesar de muito característico da EM não constitui um sinal patognomónico.

O Fenómeno de Uhthoff é a designação para uma sensibilidade acrescida ao aumento de temperatura corporal que leva ao agravamento temporário da sintomatologia pré-existente. Este fenómeno resulta do bloqueio da condução nervosa paralelo ao aumento de temperatura; em indivíduos saudáveis, o factor de protecção da condução nervosa diminui com o aumento da temperatura, em doentes de EM com nervos desmielinizados o limite de temperatura no qual se dá o bloqueio da condução nervosa é muito mais baixo. Mais uma vez, este é um achado muito característico da EM mas não patognomónico.

A fadiga exacerbada e desproporcional à actividade física realizada constitui um achado muito comum em doentes de EM, no entanto não tem relação com a gravidade da doença.⁽¹⁵⁾

Manifestação clínica	Frequência (%)
Monossintomático	45-79
Polissintomático	21-55
Fraqueza	10-40
Parestesias	21-40
Perda sensorial	13-39
Neurite óptica	14-29
Diplopia	8-18
Ataxia	2-18
Disfunção vesical	0-13
Vertigem	2-9

Tabela 3. Sinais e sintomas comuns no início da doença ⁽²⁴⁾

<u>Sinais e Sintomas</u>	<u>Frequência (%)</u>
Motores	
Fraqueza	65-100
Espasticidade	73-100
Hiperreflexia / sinal de Babinski	62-98
Sensoriais	
Diminuição da sensibilidade vibratória e postural	48-82
Diminuição da sensibilidade táctil, térmica e dolorosa	16-72
Dor (moderada a severa)	11-37
Sinal de Lhermitte	1-42
Cerebelares	
Ataxia	37-78
Tremor	36-81
Nistagmos	54-73
Disartria	29-62
Pares cranianos	
Acometimento visual	27-55
Distúrbios oculares (III, IV e VI)	18-39
Nervos V, VII e VIII	5-52
Sinais bulbares	9-49
Vertigem	7-27
Autonómicos	

Disfunção vesical	27-55
Disfunção intestinal	39-64
Disfunção sexual	33-59
Sudorese e anormalidades vasculares	38-43
Psiquiátricos	
Depressão	8-55
Euforia	4-18
Anormalidades cognitivas	11-59
Outros	
Fadiga	59-85

Tabela 4. Sinais e sintomas comuns na Esclerose Múltipla ⁽²⁴⁾

Convulsões	Cefaleia
Nevralgia do trigémio	Coreia e atetose
Mioclonia	Espasmo hemifacial
Mioquimia	Torcicolo espasmódico
Distonia focal	Síndrome do 2º neurónio motor
Pernas inquietas	Histeria
Afasia	Anosmia
Surdez	Síndrome de Horner
Arritmias cardíacas	Edema pulmonar
Disfunção hipotalâmica	Narcolepsia

Tabela 5. Sinais e sintomas pouco comuns na Esclerose Múltipla (24)

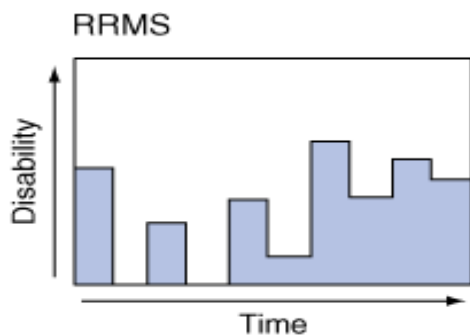
Apresentação clínica	Dados adicionais necessários para o diagnóstico de EM
<p>* 2 ou mais ataques (surtos) * evidência clínica de 2 ou mais lesões</p>	<p>Nenhum</p>
<p>* 2 ou mais ataques * evidência clínica de 1 lesão</p>	<p>Disseminação espacial, demonstrado por: * RM * ou um LCR positivo e duas ou mais lesões vistas em RM consistentes com EM * ou ataques clínicos futuros envolvendo diferentes localizações</p>
<p>* 1 ataque * evidência clínica de 2 ou mais lesões</p>	<p>Disseminação cronológica, demonstrado por: * RM * ou segundo ataque</p>
<p>* 1 ataque * evidência clínica de 1 lesão (apresentação monossintomática, síndrome clínico isolado)</p>	<p>Disseminação espacial, demonstrado por: * RM *ou segundo ataque * ou LCR positivo e duas ou mais lesões vistas em RM consistentes com EM e Disseminação cronológica, demonstrado por RM</p>
<p>Progressão neurológica insidiosa sugestiva de EM (EM progressiva primária)</p>	<p>LCR positivo e disseminação espacial demonstrada por: *9 ou mais lesões cerebrais vistas em T2 *ou 2 ou mais lesões na medula espinhal</p>

	<p>*ou 4 a 8 lesões cerebrais mais 1 lesão na medula espinhal</p> <p>ou</p> <p>*PEV anormais associados a 4 a 8 lesões cerebrais</p> <p>*ou com menos de 4 lesões mais 1 lesão da medula espinhal demonstrada por RM</p> <p>e</p> <p>*disseminação cronológica demonstrada por RM</p> <p>ou</p> <p>*1 ano de progressão da doença</p>
--	---

Tabela 6. Critérios diagnósticos ⁽²³⁾

Tipos Clínicos de Esclerose Múltipla

- ✓ **EM recidivante/remitente:** padrão clássico a EM com ataques ou surtos dos quais se recupera totalmente ou com sequelas ou défices residuais; corresponde a 85% dos casos. ⁽¹⁷⁾

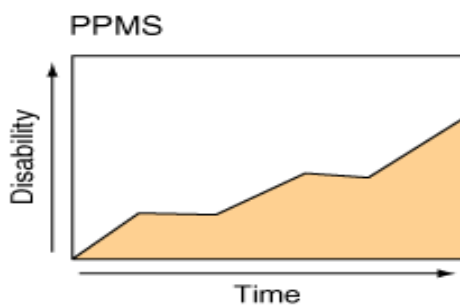


A

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig. 5

- ✓ **EM progressiva primária:** declínio funcional constante desde o início da doença; apresenta-se numa idade mais avançada, cerca dos 40 anos, e corresponde a 15% dos casos. ⁽¹⁷⁾

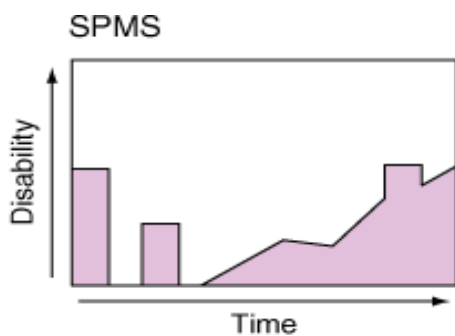


C

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig. 6

- ✓ **EM progressiva secundária:** inicia-se com um padrão clássico de EM recidivante/remitente passando a determinada altura a um declínio progressivo característico da EM progressiva primária; cerca de 50% dos doentes com EM recidivante/remitente manifestarão EM progressiva secundária após 15 anos de doença o que leva à ideia de que este tipo de EM corresponde a um estágio tardio da doença clássica. ⁽¹⁷⁾

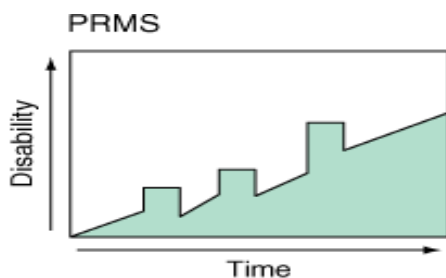


B

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig. 7

- ✓ **EM recidivante progressiva:** inicia-se com um padrão de declínio progressivo constante, apresentando alguns ataques agudos, entre os quais se mantém a progressão contínua da doença; corresponde a 5% dos casos. ⁽¹⁷⁾



D

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com> Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig. 8

Também são descritas outras formas raras de EM:

- ✓ **EM Benigna:** exacerbações leves e infrequentes com completa ou quase completa recuperação e com mínima ou nenhuma incapacidade. ⁽²⁴⁾

- ✓ **EM Maligna ou variante de Marburg:** início agudo com progressão rápida e sem remissões, evoluindo para o óbito em poucas semanas. ⁽²⁴⁾

Prognóstico

A escala Kurtzke Expanded Disability Status Score (EDSS) constitui uma medida de incapacidade neurológica da EM. EDSS de 1,0 a 4,5 é referente a doentes capazes de deambular e EDSS de 5,0 a 9,5 compreende os doentes com incapacidade de deambulação e ocupacional.

A EDSS quantifica a incapacidade segundo oito Sistemas Funcionais (FS):

- piramidal
- cerebelar
- tronco cerebral
- sensorial
- intestinal e vesical
- visual
- cerebral ou mental
- outros

Kurtzke Expanded Disability Status Score	
0.0	Exame neurológico normal
1.0	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em um FS
1.5	Nenhuma incapacidade, sinais mínimos em mais que um FS
2.0	Incapacidade mínima em um FS
2.5	Incapacidade leve em um FS ou Incapacidade mínima em dois FS
3.0	Incapacidade moderada em um FS ou Incapacidade leve em três ou quatro. Deambulação plena.
3.5	Deambulação plena com incapacidade moderada em um FS e mais do que incapacidade leve em vários FS
4.0	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 500m
4.5	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 300m
5.0	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 200m
5.5	Deambulação sem ajuda ou descanso por mais de 100m
6.0	Necessidade de assistência unilateral para deambular cerca de 100m com ou sem repouso
6.5	Necessidade de assistência bilateral constante para andar cerca de 20m sem repouso
7.0	Incapaz de deambular além de cerca de 5m, mesmo com apoio; essencialmente restrito à cadeira de rodas; capaz de andar de cadeira de rodas e transferir-se sozinho

7.5	Incapaz de deambular mais que alguns passos; restrito à cadeira de rodas; pode necessitar de ajuda para transferir-se
8.0	Essencialmente restrito ao leito ou cadeira de rodas, porém for a do leito a maior parte do dia; mantém muitas funções de autocuidado; uso geralmente eficaz dos braços
8.5	Essencialmente restrito ao leito durante a maior parte do dia; algum uso eficaz dos braços; mantém algumas funções de autocuidado
9.0	Doente acamado e incapaz; pode comunicar e alimentar-se
9.5	Doente acamado e totalmente incapaz; incapaz de comunicar ou alimentar-se
10.0	Morte por EM

Tabela 7 ⁽¹⁷⁾

Sexo – O prognóstico parece ser mais favorável em mulheres que em homens. ⁽¹⁵⁾

Idade de apresentação da doença – A idade média de apresentação da doença é aos 29 anos mas, um início numa idade precoce tem um prognóstico mais favorável que um início numa idade tardia. O tipo recidivante/remitente, de melhor prognóstico, é mais comum em doentes jovens e o tipo progressivo é mais comum em grupos etários mais elevados.

Doentes com doença leve (EDSS 0 – 3) e 5 anos de diagnóstico só raramente progridem para doença severa (EDSS 6): em 10 anos – 7,5% e em 15 anos – 11,5%. ⁽¹⁵⁾

Queixas iniciais – Défice sensitivo e disfunção dos pares cranianos, em particular a Neurite óptica, parecem relacionar-se com um bom prognóstico; sintomas piramidais, cerebelares e do tronco cerebral acarretam um prognóstico mais reservado. ⁽¹⁵⁾

Efeito da gravidez – Doentes grávidas sofrem menos episódios do que o esperado durante a gestação (especialmente no último trimestre), mas mais episódios nos primeiros três meses pós-parto. ⁽¹⁷⁾ No entanto dados de estudos recentes revelam que o prognóstico em mulheres grávidas não é diferente do daquelas que não estão; a gravidez não tem efeito negativo na EM e esta não tem efeito negativo para o feto ou para o curso da gravidez. ⁽¹⁵⁾

Diagnóstico

Ressonância Magnética

A RMN veio revolucionar o diagnóstico e tratamento da EM e constitui actualmente o meio de diagnóstico mais utilizado.

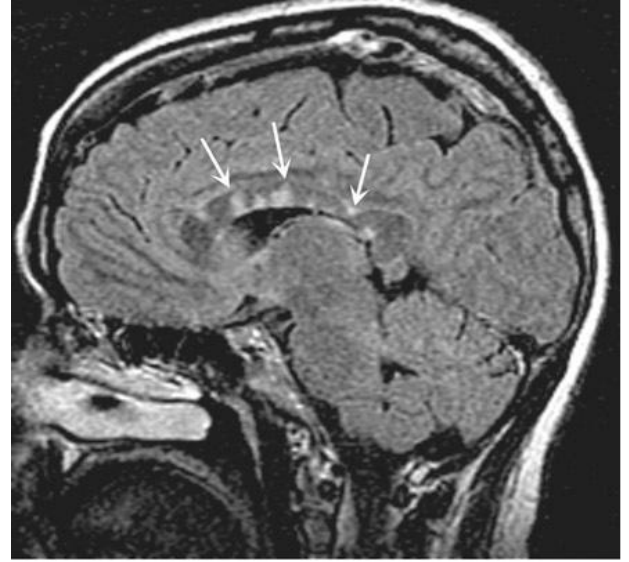
As placas de EM são tipicamente encontradas na região periventricular, corpo caloso e centro semioval; menos comum nas estruturas profundas de substância branca e nos gânglios da base. Estas placas têm uma aparência tipicamente ovóide e estão dispostas em ângulos rectos em relação ao corpo caloso como se dele irradiassem – “dedos de Dawson”; as lesões são multifocais no cérebro, tronco cerebral e espinhal medula. ⁽¹⁵⁾

Aproveitando a ruptura da BHE, é utilizado um agente contrastante paramagnético que extravasa para dentro do parênquima, evidenciando deste modo a actividade das placas



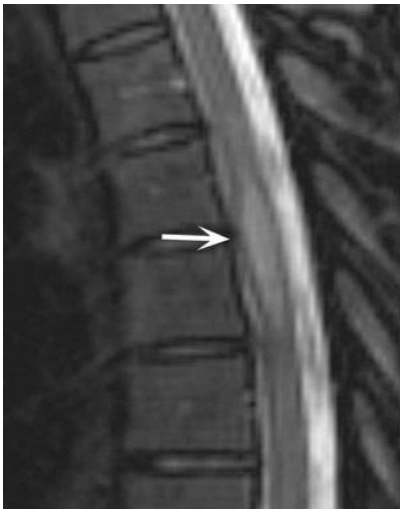
A

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



B

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



C

Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Fig. 9 - T2 e Densidade protónica (placas hiperintensas)

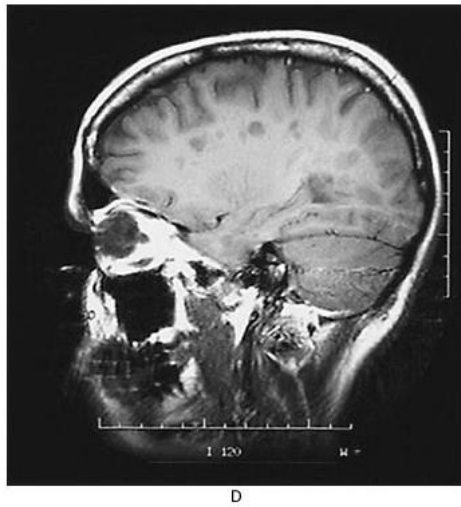


Fig.10 - T1(placas hipointensas com evidência de perda axonal e desmielinização)⁽⁶⁷⁾

Os últimos estudos revelam que a RMN detecta mais lesões que a TC, e a maior parte das lesões vistas na RMN correspondem às lesões detectadas na Anatomia Patológica; doentes com EM clinicamente estabelecida apresentam em RM, lesões típicas de EM em mais de 90% dos casos.⁽¹⁵⁾

Tomografia computadorizada

A utilidade da TC recai apenas na exclusão de outras etiologias possíveis para os sintomas. Os achados, em doentes de EM, incluem atrofia inespecífica e lesões hipodensas com distribuição periventricular.

Punção Lombar

Os achados no LCR, individualmente, não podem determinar nem excluir o diagnóstico de EM, no entanto constituem um critério auxiliar. O LCR na EM é aparentemente

normal, incolor e com pressão adequada. As anormalidades incluem pleocitose leve de células mononucleares e aumento do nível de síntese intratecal de imunoglobulinas, em especial da IgG a par do aparecimento de faixas oligoclonais quando se submete o LCR a electroforese. ⁽¹⁷⁾

Potenciais Evocados

Os PE avaliam a função das vias aferentes (visuais, auditivas e somatossensitivas) ou eferentes (motoras) do SNC. Não é um meio de diagnóstico específico, no entanto o atraso acentuado na latência de um componente específico dos PE é sugestivo de desmielinização. As anormalidades em uma ou mais modalidades de PE ocorrem em 65 a 80% dos doentes com EM. ⁽¹⁵⁾

	PE Visuais	PE Auditivos	PE Somatossensoriais	PL - Bandas Oligoclonais	RMN
EM clanicamente definida	80 a 85%	50 a 65%	65 a 80%	85 a 95%	90 a 97%

Tabela 8 ⁽¹⁵⁾

A INTERACÇÃO DE FACTORES AMBIENTAIS NA GÉNESE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA

Geografia

A distribuição geográfica da EM é fulcral para a compreensão da influência do ambiente. Dados americanos revelam gradientes norte-sul e oeste-este. ⁽²⁷⁾ Por volta de 1850, a imigração escandinava para os E.U.A. tomou grandes proporções nas regiões a noroeste, que ilustram a distribuição actual da doença, sugerindo uma interacção genético-ambiental. ⁽²⁸⁾

A intersecção de dados australianos e dos veteranos de guerra americanos revelaram uma maior homogeneidade étnica na Austrália. Diferenças quanto à susceptibilidade relacionada com os diferentes locais de nascimento e subsequentes domicílios sugerem que o risco de doença se altera até ao início da idade adulta e que o ambiente tem um papel importante na determinação do despoletar da penetração genética. ⁽²⁹⁾

Estudos cuja amostra foi constituída por uma população etnicamente homogénea e localmente sedentária de agricultores franceses e suas famílias, mostraram um gradiente norte-sul tal como na Europa e América do Norte mas um este-oeste ao contrário do norte do E.U.A., além da evidência de uma irregularidade focal. Isto é, o baixo risco característico da Córsega e Côte d'Azur é mantido ao longo da costa Atlântica até que é alcançada uma zona de prevalência anormalmente baixa (Poitou-Carentes - 47 por 100 000), delimitada a este por uma região de prevalência maior que 70 por 100 000. ⁽³⁰⁾ Esta microheterogeneidade sugere uma influência climatérica, nomeadamente a exposição solar – a quantidade de luz solar durante o inverno caminha a par da prevalência, sendo que quanto maior a luz solar, menor será a prevalência.

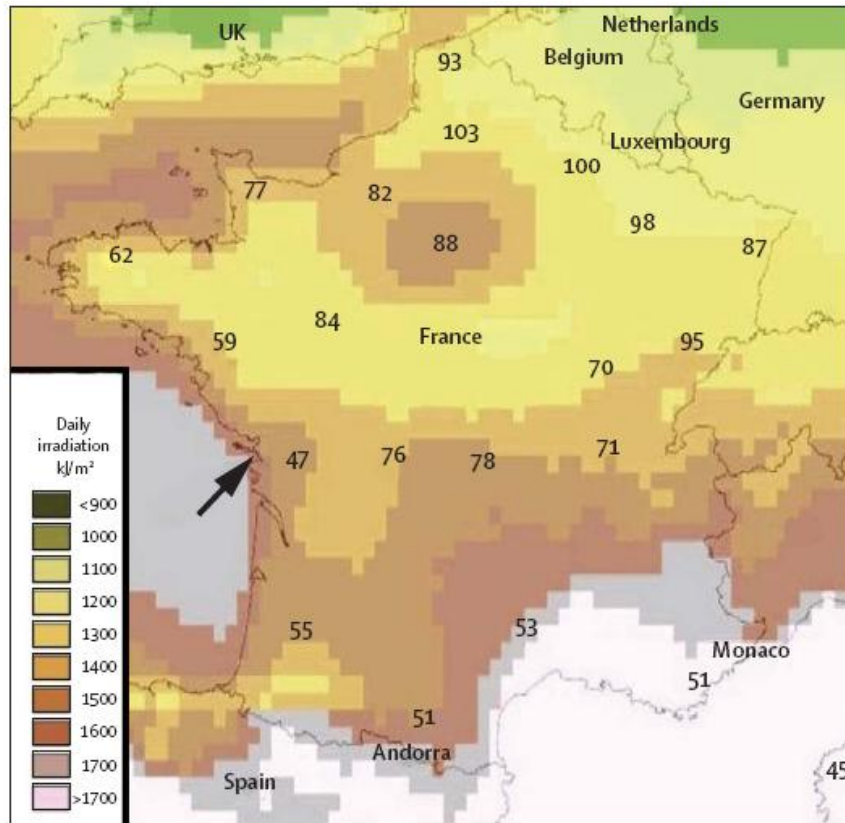


Figure 1: August monthly mean ultraviolet irradiation and MS prevalence in France. Prevalence figures per 1000. UV data reproduced from the SoDa service with permission from Ecole des Mines de Paris/Armines. Arrow indicates the Poitou-Charentes region of anomalously low MS prevalence.

Fig. 11⁽²⁸⁾

No entanto, estudos na Noruega mostram que a exposição solar por si só, não pode constituir o único factor de influência, uma vez que o norte norueguês não usufrui de luz solar durante dois meses completos e, ao contrário do esperado, não possui a maior incidência em relação às restantes regiões. Deste modo verifica-se que a incidência é mais alta na Escócia e Inglaterra que em Finmark e Troms no norte da Noruega.⁽³¹⁾ Este paradoxo faz pensar numa possível interacção entre a exposição solar e o tipo de dieta – é conhecido o papel do óleo de peixe na prevenção a EM^(31, 32), que por sua vez é consumido em maior número nas áreas de menor prevalência tal como nas regiões nortenhas da Noruega.

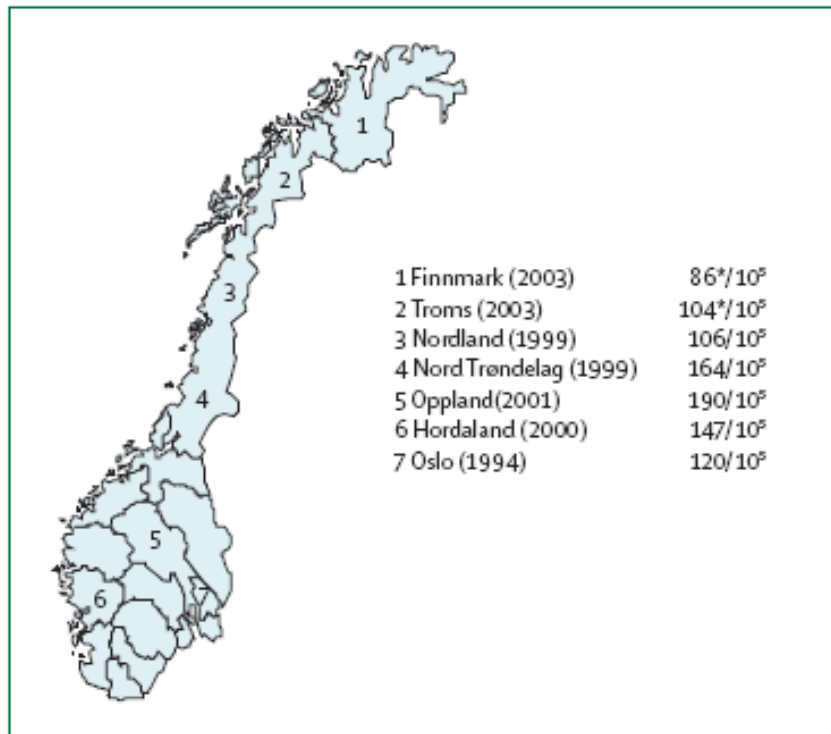


Figure 2: Anomalous distribution of MS prevalence in Norway
If MS prevalence were influenced by sunlight alone, the maximum would be in the north. But the highest prevalence is in landlocked Oppland in the south.
* Estimates based on patients included in this study. Reproduced with permission from Springer Science and Business Media.⁴⁶

Fig. 12⁽²⁸⁾

Migrações

Estudos nos E.U.A. confirmaram a diminuição do risco a par da migração para o sul, sendo esta mudança mais proeminente em crianças menores de 10 anos de idade. O facto de os imigrantes adquirirem o risco de EM do país de destino, leva-nos a pensar que o risco da doença resulta de uma exposição ambiental durante os primeiros anos de vida,⁽¹⁴⁾ o que dá origem a uma divergência de opiniões quanto à importância dos estudos migratórios.

Deste modo, os estudos migratórios são incapazes de estabelecer o tempo de exposição ambiental, e embora o início da doença seja na maioria das vezes clinicamente discreto, a resistência e susceptibilidade pode estar relacionada com exposições cumulativas. ⁽²⁸⁾ A população migrante tende a não ser representativa da sua região de origem, sendo tipicamente mais jovens, mais saudáveis e de um estatuto sócio-económico mais alto. Estes dados podem não ser adequados para avaliar o risco da doença no país de origem assim como desigualdades nos cuidados de saúde podem levar a diferenças nos diagnósticos. Falhas em definir valores por idades correspondentes a diferentes regiões de origem podem levar a riscos aparentes em detrimento de riscos reais. ⁽³³⁾

Estudos Genéticos

Gêmeos

É facto que a concordância para EM é maior em gémeos monozigóticos (MZ) que em heterozigóticos (HZ) e ainda maior em pares femininos. ⁽³⁴⁾ Deste modo, se o risco ambiental for determinado ao nível da população em geral, é de esperar igualdade em gémeos MZ, no entanto, evidências recentes mostram que diferenças na concordância reflectem efeitos ambientais diferentes. Assim a concordância entre gémeos MZ é claramente influenciada por prevalência ou incidência anteriores sugerindo que os efeitos na população são independentes ou interagem com genes susceptíveis. ⁽²⁸⁾

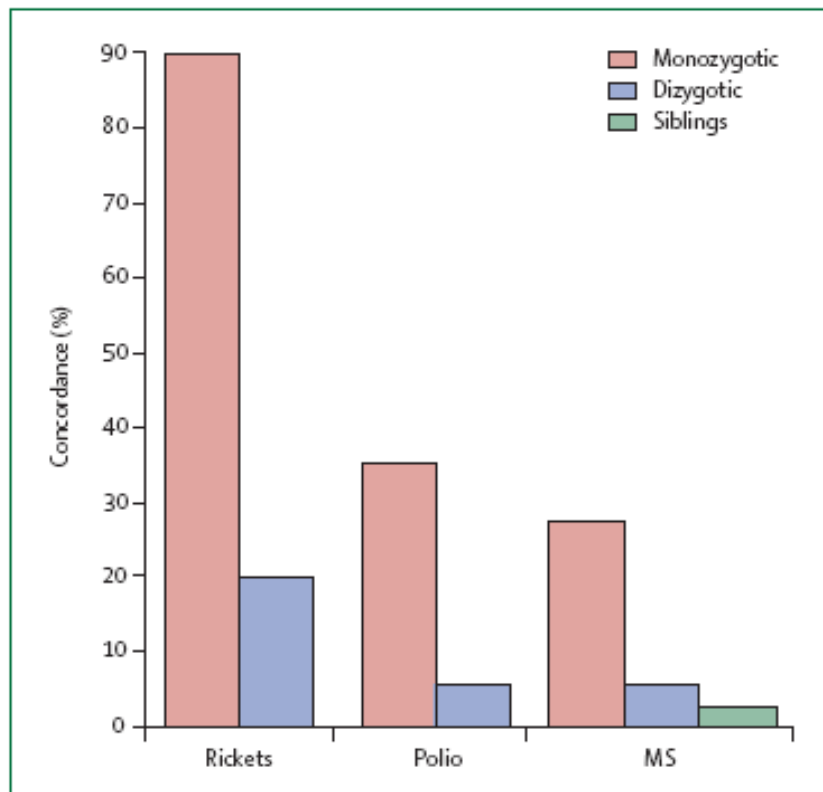


Figure 3: Twin and, where available, sibling concordance rates for rickets,³⁸ polio,³⁸ and MS²²

Fig. 13⁽²⁸⁾

Existe uma forte correlação da idade de início da doença em gémeos MZ ($r=0,78$), maior que em irmãos não gémeos ($r=0,18$), mas poucos gémeos HZ revelam esta concordância e por isto esta é uma relação inadequadamente estudada.⁽³⁵⁾ Os gémeos HZ podem ser como os MZ por partilharem o ambiente intra-uterino e o momento do nascimento, ou então como os irmãos não gémeos com quem se assemelham geneticamente.

Adopção

De entre 1201 parentes em 1º grau não biológicos de indivíduos adoptados com EM, apenas um caso de EM foi encontrado, enquanto, em parentes biológicos o número esperado seria 25. ⁽³⁶⁾ Assim, não existe risco associado com o facto de crescer com alguém susceptível a desenvolver EM, a menos que haja parentesco biológico.

Meios irmãos

Tal como nos estudos da adopção, não existe nenhum risco acrescido com o facto de os meios irmãos crescerem juntos no mesmo ambiente familiar ou não.

O risco de desenvolver EM como herança genética em irmãos que partilham apenas um dos progenitores, revela-se significativamente maior em irmãos da mesma mãe. ⁽³⁷⁾

Cônjuges

Estudos não revelaram risco acrescido para cônjuges de doentes com EM. ⁽³⁸⁾

	Prevalence
General population rate	1/1000
Adoptive siblings	1/1000
First cousin	7/1000
Paternal half sibling	13/1000
Half sibling reared apart	21/1000
Maternal half sibling	24/1000
Full sibling risk	35/1000
HLA identical sibling	80/1000
Sibling in consanguineous mating	90/1000
Child or sibling	197/1000
Offspring conjugal pair	200/1000
Monozygotic twin risk	270/1000

Table: Population-based prevalence rates in relatives of MS probands

Fig. 14 ⁽²⁸⁾

Agentes Infecciosos

O objectivo será perceber de que modo os agentes infecciosos podem constituir uma explicação plausível para a epidemiologia da EM. Neste contexto foram propostas duas hipóteses: a hipótese da poliomielite e a hipótese da prevalência. A primeira sugere que existe um vírus que adquirido em jovens adultos ou adultos, aumenta o risco de EM mas que adquirido na infância demonstra um carácter menos agressivo e até protector da doença.⁽⁴⁹⁾ A segunda hipótese, baseia-se nos estudos das ilhas Faroe onde se registou uma epidemia de EM que sugere existir um organismo patogénico mais comum nas áreas de maior prevalência.⁽⁵⁰⁾

A partir da hipótese da poliomielite, chegou-se a uma hipótese mais geral denominada, hipótese da higiene. De acordo com esta ideia, a exposição a vários agentes infecciosos nos primeiros anos de vida torna-se protector contra a EM, sem responsabilizar um

agente patogénico específico. ⁽⁵¹⁾ Assim, a EM caracteriza-se por uma reacção auto-imune que é desencadeada em indivíduos susceptíveis, em resposta a infecções por múltiplos organismos, com risco aumentado quanto maior a idade de aquisição da infecção. Esta teoria pode explicar o gradiente da latitude e o carácter aparentemente protector dos indivíduos que nascem em áreas de baixo risco e migram para áreas de alto risco, assim como outros factores protectores tais como alto nível sócio cultural.

No entanto, existem duas limitações para esta hipótese: uma é a multiplicidade de agentes infecciosos e a diversidade de respostas que sugerem uma fraca probabilidade de todos estarem igualmente e indiscriminadamente envolvidos na predisposição para a EM, outra, é o risco extremamente baixo de EM entre os indivíduos seronegativos para EBV.

Vírus Epstein-Barr (EBV)

Aproximadamente 100% dos doentes de EM são seropositivos para EBV. ^(52, 53)

Tendo como referência indivíduos infectados com EBV nos primeiros anos de vida, o risco é 10 vezes menor entre os indivíduos EBV negativos e 2 a 3 vezes maior entre os indivíduos infectados com EBV na idade adulta. Em suma, existe um risco 20 vezes maior de desenvolver EM, nos indivíduos com história de mononucleose (manifestação clínica do EBV durante a idade adulta) em comparação com aqueles que são EBV negativos. ⁽⁵³⁾

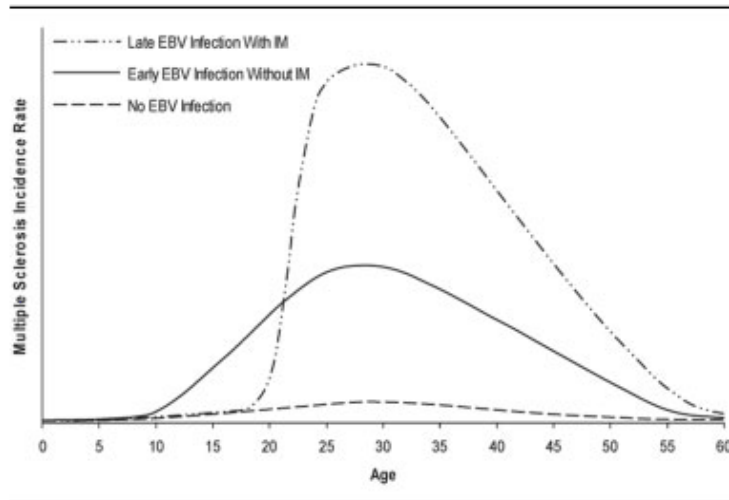


Fig 2. Schematic representation of multiple sclerosis incidence according to Epstein–Barr virus infection. Reprinted with permission from Thacker and colleagues.⁵⁴

Fig. 15⁽⁵³⁾

Chlamydia pneumoniae

Exemplo de uma associação que foi recentemente desmentida pela ausência de confirmação de DNA de *C. pneumoniae* no LCR de doentes com EM.^(39, 40, 41, 42, 43)

Vírus Herpes Humano 6 (HHV-6)

Evidência do envolvimento do HHV 6 na EM inclui achados de anatomia patológica e estudos imunológicos e moleculares que revelam a presença de DNA viral e outros marcadores de infecção no soro e LCR de doentes com EM^(44, 45) e algumas evidências da reactivação do vírus em maior número que em indivíduos saudáveis.⁽⁴⁶⁾ Outros estudos sugerem uma variante com maior associação com a EM – HHV 6A.^(47, 48)

“Clusters”

Existem poucos casos de “clusters” de EM documentados. Nos E.U.A a incidência é de 5 casos por 100 000, sendo necessário ocorrer 25 casos por 100 000 para obter significância estatística.⁽²⁸⁾ Deste modo, os resultados apontam para uma situação de casualidade.

Latitude, luz solar e vitamina D

Populações que vivem em áreas do globo localizadas em altos graus de latitude, carecem de luz solar e sofrem do consequente défice de vitamina D. A prevalência de EM é maior onde o aporte de vitamina D é menor, seja pela insuficiente exposição solar ou pelo défice dietético.⁽⁵⁴⁾

A administração do metabolito activo da vitamina D em ratos com encefalomielite alérgica experimental (modelo animal da EM) não só previne o aparecimento da doença como reduz a sua actividade.⁽⁵⁴⁾ Desta forma, concentrações óptimas de vitamina D podem ser benéficas para os doentes com EM, no sentido da supressão da actividade da doença assim como na prevenção das complicações ósseas e musculares inerentes.

Tabaco

Vários estudos demonstram um agravamento da sintomatologia da EM depois de fumar e uma associação positiva entre o início dos hábitos tabágicos e o risco de doença foi encontrada em alguns casos.⁽⁵⁵⁾

Embora o acaso não possa ser excluído, combinando as evidências de alguns estudos e a falta de explicações alternativas convincentes, sugerem que de facto, fumar aumenta o risco de EM. Além disso, o tabaco está associado a uma rápida transição entre o tipo

recidivante/remitente e o tipo progressivo secundário. ⁽⁵⁶⁾ O risco ou a progressão da EM associados ao tabaco foram pouco estudados; estes podiam incluir os efeitos neurotóxicos dos componentes do cigarro, ideia indirectamente suportada pela sua associação com a neuropatia óptica ⁽⁵⁷⁾ ou pelos seus efeitos imunomoduladores ^(58, 59), sugeridos pelo risco aumentado de desenvolver outras doenças auto-imunes, incluindo a artrite reumatóide, doença de Graves, LES e cirrose biliar primária. Por outro lado, o tabaco aumenta o risco e a frequência de infecções respiratórias, as quais foram associadas a maior risco de EM.

Dieta

Alguns estudos ecológicos revelaram que uma dieta rica em gorduras animais saturadas poderia aumentar o risco de EM. ⁽⁶⁰⁾ No entanto, o único estudo prospectivo que se realizou acerca desta associação, não revelou risco aumentado de EM com dietas ricas em qualquer gordura animal, mostrando até um carácter protector da gravidade e frequência dos surtos através do ácido linoleico. ⁽⁶¹⁾

Não foi encontrada nenhuma associação significativa entre o consumo de frutas e vegetais e o risco de EM. ⁽⁶²⁾

Hormonas Sexuais

Valores elevados de estrogénios parecem deslocar a resposta imunitária do tipo pró-inflamatório predominante na EM, para o tipo não inflamatório. ^(63, 64) Este efeito pode

explicar a diminuição do número de surtos durante a gravidez, estado em que o nível de estrogénios é máximo. No entanto o seu efeito protector parece ser transitório uma vez que nem o uso de ACO nem a paridade são associados a menor risco. ^(65,66)

CONSIDERAÇÕES E PERSPECTIVAS

Embora a etiologia da EM seja desconhecida, uma grande variedade de factores ambientais têm sido alvo de inúmeros estudos no sentido de encontrar possíveis factores de risco, o que tem vindo a ser um trabalho árduo por diversos motivos. Qualquer agente ambiental pode ser somente um de muitos factores capazes de desencadear EM num indivíduo geneticamente susceptível, sendo que estes podem até não constituir causa necessária ou suficiente. Por outro lado, a EM é uma doença com um período latente provavelmente longo entre a exposição e o início dos sintomas, o que torna ainda mais difícil para verificar se a exposição precedeu a doença.

A importância destes estudos reside na possibilidade real de estarmos perante um avanço na prevenção da doença; transformar todas as evidências estatísticas em indicadores e métodos passíveis de serem utilizados na prática clínica, cruzando-os com os conhecimentos de susceptibilidade genética estabelecidos, no sentido de prevenir o aparecimento dos primeiros sintomas.

Dado a magnitude dos recursos necessários para este tipo de estudos, serão precisos grandes esforços dos colaboradores para suportarem os projectos. A maior consideração deve ser dada ao uso de dados recolhidos combinados com os factores suspeitos, ao longo de um determinado período de tempo, de modo a alcançar resultados que se possam transformar em evidências e com estas ser possível não só predizer o risco, mas assim como diminuir as manifestações clínicas da doença.

Fica o desafio, talvez esta seja a etapa seguinte para a resolução do enigma da EM.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Medaer R. Does the history of multiple sclerosis go back as far as the 14th century? *Acta Neurologica Scandinavica* 1979;60;189-192.
- (2) McDonald WI. The dynamics of multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 1993;240;28-36
- (3) Lerner AJ. Aetiological role of viruses in multiple sclerosis: A review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 1986;79;412-417
- (4) Brain WR. Critical Review: disseminating sclerosis. *Quarterly Journal of Medicine* 1930;23;343-391
- (5) Compston A. Reviewing multiple sclerosis. *Postgraduate Medical Journal* 1992;68;507-516
- (6) Young IR et al. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *The Lancet* 1981;1063-1066
- (7) Grossman RI et al. Multiple sclerosis: gadolinium enhancement in MR imaging. *Radiology* 1986;161;721-725
- (8) Victor M, Ropper AH. M. Multiple sclerosis and allied demyelinating diseases. In Victor M (ed). *Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th Edition- International edition*, New York: McGraw-Hill, 2001:955.
- (9) Callegaro D. Aspectos epidemiológicos. In Tilbery CP (ed). *Esclerose múltipla no Brasil: aspectos clínicos e terapêuticos*. São Paulo: Atheneu, 2005:13-15.
- (10) Compston A. The epidemiology of multiple sclerosis: principles, achievements, and recommendations. *Ann Neurol* 1994;36(suppl):S211-17.

- (11) Kurtzke J. Epidemiology of multiple sclerosis. In: Hallpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW, eds. Multiple sclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983:49-53.
- (12) Pugliatti M, Harbo HF, Holmøy T, Kampman MT, Myhr KM, Riise T, Wolfson C. Environmental risk factors in multiple sclerosis. *Acta Neural Scand Suppl.* [serial online] 2002 [cited 2008 Sept 20]; 188: 34-40. Available from: URL: www.pubmed.com
- (13) George C. Ebers, A. Dessa Sadovnick. The geographic distribution of multiple sclerosis: a review. *Neuroepidemiology.* [serial online] 1993 [cited 2008 Sept 20];12:1-5. Available from: URL: www.karger.com
- (14) WILLIAM E. HOGANCAMP, M.D.*; MOSES RODRIGUEZ, M.D.; BRIAN G. WEINSHENKER, M.D. The Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc.* [serial online]. 1997 [cited 2008 Sept 20]; 72:871-878. Available from: URL: www.mayoclinicproceedings.com
- (15) Bradley WG, Fenichel Gerald M, Jankovic Joseph, Daroff Robert B. *Neurology in Clinical Practice.* 4th edition. Butterworth-Heinmann Medical; 2003
- (16) The Multiple Sclerosis Research Center [Online] [cited 2008 Sept 21] Available from: URL: www.msrmc.co.uk
- (17) Kasper Dennis L, Fauci Anthony S, Longo Dan L, Braunwald Eugene, Hauser Stephen L, Jameson J Larry. *Harrison's Internal Medicine.* 16th edition. McGrawHill; 2006

- (18) Pender MP, Greer JM. Immunology of multiple sclerosis. *Curr Allergy Asthma Rep* [serial online] 2007 [cited 2008 October 18] 7(4):285-92. Available from: URL: www.pubmed.com
- (19) Chao MJ, Barnardo MC, Lincoln MR, Ramagopalan SV, Herrera BM, Dyment DA, Montpetit A, Sadovnick AD, Knight JC, Ebers GC. HLA class I alleles tag HLA-DRB1*1501 haplotypes for differential risk in multiple sclerosis susceptibility. *Proc Natl Acad Sci U S A*. [serial online] 2008 [cited 2008 October 18] 105(35):13069-74. Available from: URL: www.pubmed.com
- (20) Trapp BD, Ransohoff R, Rudick R. Axonal pathology in multiple sclerosis: relationship to neurologic disability [serial online] 1999 [cited 2008 October 18] 12(3):295-302. Available from: URL: www.co-neurology.com
- (21) R J Siegert, D A Abernethy. Depression in multiple sclerosis: a review . *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* [serial online] 2005 [cited 2008 October 18] 76:469-475. Available from: URL: www.group.bmj.com
- (22) M. Calabrese, N. De Stefano, M. Atzori, V. Bernardi, I. Mattisi, L. Barachino, L. Rinaldi, A. Morra, M. M. J. McAuliffe, P. Perini, L. Battistin, P. Gallo. [Extensive cortical inflammation is associated with](#) epilepsy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* [serial online] 2008 [cited 2008 October 18] 255:581-586. Available from: URL: www.springerlink.com
- (23) 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*. [serial online] 2001 [cited 2008 October 19] 50(1):121-7. Available from: URL: www.pubmed.com
- (24) Neurocenter BH [Online] [cited 2008 October 19] Available from: URL: www.neurocenterbh.oi.com.br
- (25) Neuroimunologia [Online] [cited 2008 October 19] Available from: URL: www.neuroimunologia.com.br
- (26) Mayo Clinic Proceedings [Online] [cited 2008 October 19] Available from: URL: www.mayoclinicproceedings.com
- (27) Bulman DE, Ebers GC. The geography of MS reflects genetic susceptibility. *J Trop Geogr Neurol* 1992; **2**: 66–72.
- (28) Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2008; **7**:268-277
- (29) Hammond SR, English DR, McLeod JG. The age-range of risk of developing multiple sclerosis: evidence from a migrant population in Australia. *Brain* 2000; **123** (Pt 5): 968–74.
- (30) Vukusic S, Van Bockstael V V, Gosselin S, Confavreux C. Regional variations of multiple sclerosis prevalence in French farmers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 707–09
- (31) Kampman MT, Wilsgaard T, Mellgren SI. Outdoor activities and diet in childhood and adolescence relate to MS risk above the Arctic Circle. *J Neurol* 2007; **254**: 471–77.
- (32) Swank RL, Dugan BB. Effect of low saturated fat diet in early and late cases of multiple sclerosis. *Lancet* 1990; **336**: 37–39.

- (33) Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; **3**: 709–18
- (34) Willer CJ, Dyment DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100**: 12877–82.
- (35) Bulman DE, Sadovnick AD, Ebers GC. Age of onset in siblings concordant for multiple sclerosis. *Brain* 1991; **114**: 937–50.
- (36) Ebers GC, Sadovnick AD, Risch NJ. A genetic basis for familial aggregation in multiple sclerosis. *Nature* 1995; **377**: 150–51.
- (37) Ebers GC, Sadovnick AD, Dyment DA, et al. Parent-of-origin effect in multiple sclerosis: observations in half-siblings. *Lancet* 2004; **363**: 1773–74.
- (38) Ebers GC, Yee IML, Sadovnik AD, Duquette P. Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in off spring. *Ann Neurol* 2000; **48**: 927–31.
- (39) Sriram S, Mitchell W, Stratton C. Multiple sclerosis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection of the CNS. *Neurology* 1998;50:571–572.
- (40) Munger KL, DeLorenze GN, Levin LI, et al. A prospective study of *Chlamydia pneumoniae* infection and risk of MS in two US cohorts. *Neurology* 2004;62:1799–1803.
- (41) Bagos PG, Nikolopoulos G, Ioannidis A. *Chlamydia pneumoniae* infection and the risk of multiple sclerosis: a metaanalysis. *Mult Scler* 2006;12:397–411.
- (42) Knox KK, Brewer JH, Henry JM, et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: systemic active infections in patients with early disease. *Clin Infect Dis* 2000;31:894–903.

- (43) Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, et al. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the central nervous system of patients with MS. *Neurology* 2000;54:265.
- (44) Soldan SS, Jacobson S. Role of viruses in etiology and pathogenesis of multiple sclerosis. *Adv Virus Res* 2001;56:517–555.
- (45) Soldan SS, Berti R, Salem N, et al. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med* 1997;3:1394–1397.
- (46) Alvarez-Lafuente R, De Las Heras V, Bartolome M, et al. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: a one-year follow-up study. *Brain Pathol* 2006;16:20–27.
- (47) Akhyani N, Berti R, Brennan MB, et al. Tissue distribution and variant characterization of human herpesvirus (HHV)-6: increased prevalence of HHV-6A in patients with multiple sclerosis. *J Infect Dis* 2000;182:1321–1325.
- (48) Xu Y, Linde A, Fredrikson S, et al. HHV-6 A- or B-specific P41 antigens do not reveal virus variant-specific IgG or IgM responses in human serum. *J Med Virol* 2002;66:394–399.
- (49) Poskanzer DC, Walker AM, Yonkondy J, Sheridan JL. Studies in the epidemiology of multiple sclerosis in the Orkney and Shetland Islands. *Neurology* 1976;26:14–17.
- (50) Kurtzke JF. Epidemiologic evidence for multiple sclerosis as an infection. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:382–427.
- (51) Hunter SF, Hafler DA. Ubiquitous pathogens: links between infection and autoimmunity in MS? *Neurology* 2000;55:164–165.
- (52) Banwell B, Krupp L, Kennedy J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 2007; **6**: 773–81.

- (53) Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis, part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; **61**: 288–99.
- (54) VanAmerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple Sclerosis and vitamin D: an update. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Aug; 58(8): 1095-109
- (55) Anonymous. Smoking and multiple sclerosis. *Br Med J* 1964;1:773.
- (56) Hernan MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain* 2005;128: 1461–1465.
- (57) The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba—clinical characterization and risk factors. The Cuba Neuropathy Field Investigation Team. *N Engl J Med* 1995;333:1176 –1182.
- (58) Sopori ML, Kozak W. Immunomodulatory effects of cigarette smoke. *J Neuroimmunol* 1998;83:148 –156.
- (59) Francus T, Klein RF, Staiano-Coico L, et al. Effects of tobacco glycoprotein (TGP) on the immune system. II. TGP stimulates the proliferation of human T cells and the differentiation of human B cells into Ig secreting cells. *J Immunol* 1988;140:1823–1829.
- (60) Swank RL, Lerstad O, Strøm A, Backer J. Multiple sclerosis in rural Norway. Its geographic and occupational incidence in relation to nutrition. *N Engl J Med* 1952;246:721–728.
- (61) Zhang SM, Willett WC, Hernan MA, et al. Dietary fat in relation to risk of multiple sclerosis among two large cohorts of women. *Am J Epidemiol* 2000;152:1056 –1064.
- (62) Warren SA, Warren KG, Greenhill S, Paterson M. How multiple sclerosis is related to animal illness, stress and diabetes. *CMAJ* 1982;126:377–385.

(63) Whitacre CC, Reingold SC, O’Loony PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999; 283:1277–1278.

(64) Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777–780.

(65) Villard-Mackintosh L, Vessey MP. Oral contraceptives and reproductive factors in multiple sclerosis incidence. *Contraception* 1993;47:161–168.

(66) Thorogood M, Hannaford PC. The influence of oral contraceptives on the risk of multiple sclerosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1296–1299.

(67) <http://www.unav.es/neurologia/UnidadEsclerosisMultiple/informationMS.htm>

