

# **Estado da arte no diagnóstico de Esclerose Múltipla**

**Mafalda Azevedo Perdicóúlis**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(Mestrado Integrado)

Orientador: Prof. Doutor Francisco José Álvarez Pérez

**abril 2022**





## **Dedicatória**

À minha avó Helena, e à memória dos meus avós Αθανάσιος, Φωτεινή e Valdemar.

Estado da arte no diagnóstico de EM

## **Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Álvarez pela sua disponibilidade, e agradeço aos meus pais, à minha família e ao Afonso por todo o apoio e carinho.



## **Resumo**

A esclerose múltipla é uma doença crónica desmielinizante do sistema nervoso central, abrangendo assim o cérebro e a medula espinal, que constitui uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica em jovens adultos. A etiologia desta doença, predominantemente autoimune, não é completamente compreendida, estando, no entanto, associada a determinados fatores genéticos e ambientais conhecidos como infeções ou défice de vitamina D. É uma doença que se manifesta tipicamente entre os 20 e os 40 anos, afetando bastante mais as mulheres. A sua sintomatologia é significativamente variável, sendo que a doença se manifesta consoante as áreas afetadas pela desmielinização, podendo causar problemas cognitivos, motores e/ou sensitivos, com diferentes padrões de evolução ao longo do tempo. Pode ser uma condição relativamente benigna em alguns casos, contudo, em outros pode ser uma doença deveras incapacitante.

O seu diagnóstico é um processo complexo, dada a sintomatologia por vezes discreta e inespecífica, a heterogeneidade das manifestações clínicas e imagiológicas e a necessidade de integração dos achados dos variados exames com a história clínica. A importância do aperfeiçoamento deste processo prende-se com a possibilidade de iniciar terapêutica modificadora de doença o mais precocemente possível e com a mitigação dos erros de diagnóstico, que originam potencialmente morbilidade prolongada e iatrogenia. O objetivo deste trabalho é precisamente explorar este desafio que é o diagnóstico da esclerose múltipla, desde a clínica aos exames complementares de diagnóstico, analisando o estado da arte em todas estas vertentes.

## **Palavras-chave**

esclerose múltipla, diagnóstico, ressonância magnética, potenciais evocados, líquido cefalorraquidiano



## **Abstract**

Multiple sclerosis is a chronic and demyelinating disease of the central nervous system, affecting thus the brain and the spinal cord. It represents one of the most frequent causes of neurological impairment in young adults. The etiology of this predominantly autoimmune disease is not fully understood, however the disease is known to be associated with genetic and environmental factors like infection or vitamin D deficiency. Multiple sclerosis typically manifests between 20 and 40 years of age, affecting many more women than men. Its symptomatology is highly variable, depending on which areas are affected by the demyelination process, potentially causing cognitive, motor and/ or sensitive problems, with different evolution patterns along time. It can be a relatively benign condition in some cases, while in others quite incapacitating.

The diagnosis of multiple sclerosis is a complex process, given its sometimes slight and unspecific symptomatology, the heterogeneity of the clinical and imagiological manifestations, and the necessary integration of findings resulting from the various exams with the clinical history. The importance of mastering and improving this process lies on the possibility of initiating disease modifying therapy as soon as possible and the mitigation of misdiagnosis, which could induce prolonged morbidity and iatrogeny. This work is intended to explore this challenging diagnostic process, from the clinic to the paraclinical examinations, looking into the state of the art of these different aspects.

## **Keywords**

multiple sclerosis, diagnosis, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid



# Índice

|  |             |
|--|-------------|
| <b>Dedicatória</b>                                   | <b>iv</b>   |
| <b>Agradecimentos</b>                                | <b>v</b>    |
| <b>Resumo</b>  | <b>vii</b>  |
| <b>Abstract</b>                                      | <b>ix</b>   |
| <b>Índice</b>  | <b>xi</b>   |
| <b>Lista de Acrónimos</b>                            | <b>xiii</b> |
| <b>1 Introdução</b>                                  | <b>1</b>    |
| <b>2 Metodologia</b>                                 | <b>3</b>    |
| <b>3 Processo de diagnóstico</b>                     | <b>5</b>    |
| 3.1 Apresentação clínica .....                       | 5           |
| 3.1.1 Síndrome clinicamente isolada.....             | 5           |
| 3.1.2 Síndrome radiologicamente isolada.....         | 6           |
| 3.2 Critérios de diagnóstico.....                    | 7           |
| 3.2.1 Principais revisões de 2017.....               | 9           |
| <b>4 Técnicas de diagnóstico</b>                     | <b>11</b>   |
| 4.1 Ressonância magnética .....                      | 11          |
| 4.1.1 Sinal da veia central.....                     | 12          |
| 4.2 Líquido cefalorraquidiano.....                   | 13          |
| 4.3 Potenciais evocados .....                        | 15          |
| 4.4 Tomografia de coerência óptica.....              | 17          |
| 4.5 Observações finais.....                          | 19          |
| <b>5 Diagnóstico diferencial</b>                     | <b>21</b>   |
| 5.1 Esclerose múltipla remitente recorrente.....     | 21          |
| 5.2 Esclerose múltipla primária progressiva.....     | 22          |
| <b>6 Erros de diagnóstico</b>                        | <b>23</b>   |
| 6.1 Erros mais comuns.....                           | 24          |
| 6.2 Fontes de erro .....                             | 24          |
| 6.3 Prevenção de erros .....                         | 26          |
| <b>7 Diagnóstico de EM em populações específicas</b> | <b>29</b>   |
| 7.1 População pediátrica.....                        | 29          |

|          |                                     |           |
|----------|-------------------------------------|-----------|
|          | Estado da arte no diagnóstico de EM |           |
| 7.2      | População geriátrica.....           | 30        |
| <b>8</b> | <b>Conclusões e prospetiva</b>      | <b>33</b> |

## Lista de Acrónimos

|          |   |
|----------|---|
| BOC      | Bandas Oligoclonais   |
| CADASIL  | Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy    |
| CCG      | Camada de Células Ganglionares  |
| CFNR     | Camada de Fibras Nervosas da Retina   |
| CLIPPERS | Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroids |
| EDA      | Encefalite Disseminada Aguda  |
| EM       | Esclerose Múltipla  |
| EMPP     | Esclerose Múltipla Primária Progressiva   |
| EMSP     | Esclerose Múltipla Secundária Progressiva   |
| EMRR     | Esclerose Múltipla Remitente Recorrente   |
| DNE      | Disseminação no Espaço  |
| DNT      | Disseminação no Tempo   |
| IMC      | Índice de Massa Corporal  |
| LCR      | Líquido Cefalorraquidiano   |
| MAGNIMS  | Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis  |
| NO       | Neurite Óptica  |
| PE       | Potenciais Evocados   |
| PEATC    | Potenciais Evocados Auditivos do Tronco Cerebral  |
| PEM      | Potenciais Evocados Motores   |
| PESS     | Potenciais Evocados Somatossensoriais   |
| PEV      | Potenciais Evocados Visuais   |
| PEVM     | Potenciais Evocados Vestibulares Miogénicos   |
| PIDEM    | Painel Internacional de Diagnóstico de Esclerose Múltipla                                     |
| RM       | Ressonância Magnética   |
| SCI      | Síndrome Clinicamente Isolada   |
| SNC      | Sistema Nervoso Central   |
| SRI      | Síndrome Radiologicamente Isolada   |
| TCO      | Tomografia de Coerência Óptica  |
| TENMO    | Transtorno do Espectro da Neuromielite Óptica   |
| TMD      | Terapêutica Modificadora de Doença  |



# Capítulo 1

## Introdução

A esclerose múltipla (EM) é uma doença crónica, desmielinizante, predominantemente imuno-mediada do sistema nervoso central (SNC), e uma das causas mais comuns de incapacidade neurológica em adultos jovens em todo o mundo. Pode ter um início abrupto ou mais insidioso, os sintomas podem ser severos ou passar praticamente despercebidos e estando presentes, são muito variados, podendo haver, nomeadamente, alterações da sensação, mobilidade, equilíbrio, controlo de esfíncteres, visão e cognição. O curso da doença também pode ser extremamente variável entre os pacientes, no entanto, muitas pessoas desenvolvem incapacidade irreversível ao longo dos anos. Em comparação com a população geral, os pacientes com EM têm uma maior taxa de mortalidade e uma esperança de vida reduzida em aproximadamente 10 anos, especialmente pacientes com comorbilidades como doenças psiquiátricas, cerebrovasculares e cardiovasculares, diabetes ou cancro [1, 2, 3].

A apresentação da EM geralmente ocorre entre os 20 e os 40 anos. As mulheres são duas a três vezes mais frequentemente afetadas do que os homens, tendo esta diferença vindo a crescer, aparentemente, em algumas áreas do mundo. A prevalência média global da EM é de 33 em 100.000 pessoas, existindo uma variabilidade significativa entre países. A América do Norte e a Europa apresentam as mais elevadas prevalências, com 140 e 108, respetivamente, por 100.000 pessoas. A Ásia e a África subsariana apresentam as prevalências mais baixas, com 2,2 e 2,1, respetivamente, por 100.000 pessoas. Estudos recentes revelam que a incidência da EM tem vindo a crescer globalmente [1].

Sendo ainda escasso o conhecimento atual sobre a etiologia da doença, aceita-se geralmente uma etiologia multifatorial, em que desempenham papéis importantes os fatores genéticos e ambientais. Em indivíduos geneticamente suscetíveis, que se determinam principalmente pelo complexo de histocompatibilidade major, há alguns fatores ambientais que representam provavelmente um papel no desenvolvimento, ou não, da doença. Destaca-se a associação da infeção pelo vírus Epstein-Barr, do tabagismo, de níveis reduzidos de vitamina D, e de um IMC elevado durante a adolescência com um maior risco de desenvolvimento de EM [1, 3].

A EM remitente recorrente (EMRR) é a forma mais comum, afetando 85 a 90% dos pacientes com EM. Caracteriza-se por surtos seguidos de períodos de remissão. A recuperação destes surtos é variável e pode ser incompleta. A EM primária progressiva (EMPP), que representa 10 a 15% dos doentes com EM, caracteriza-se por um aumento insidioso de incapacidade ao longo do tempo, normalmente sem surtos. Este tipo de EM apresenta-se tipicamente numa idade mais tardia, em média aos 40 anos de idade, não existindo

uma diferença relevante entre sexos. Doentes com EMRR podem desenvolver ao longo do tempo um curso progressivo, situação designada por EM secundária progressiva (EMSP), em que há um aumento progressivo de incapacidade com ou sem sobreposição de surtos [2].

As apresentações clínicas variadas, o extenso diagnóstico diferencial e os testes diagnósticos que apesar de sensíveis são de limitada especificidade tornam um diagnóstico preciso de EM bastante desafiante [4]. Existindo atualmente terapêuticas modificadoras de doença (TMD) eficazes, torna-se mais importante encurtar o tempo para um diagnóstico confirmado de EM, de modo a iniciar TMD o mais precocemente possível e assim reduzir o risco de incapacidade permanente e de doença progressiva [5].

Em doenças de etiologia conhecida, existe por norma um teste específico que deteta, por exemplo, o agente infeccioso ou anticorpos contra este. Mesmo em doenças sem etiologia clara mas cuja patofisiologia é evidente, como é o caso de algumas doenças autoimunes, pode usualmente ser utilizado um teste específico que detete o auto-anticorpo para fazer o diagnóstico [6]. No entanto, sendo a etiologia e a patogénese relativamente desconhecidas, a EM carece ainda de um teste específico.

Os neurologistas diagnosticam frequentemente doenças para as quais não existe um teste definitivo: é o caso da enxaqueca, da doença de Parkinson e da esclerose lateral amiotrófica, por exemplo. Nestes casos, os neurologistas integram componentes da história clínica, do exame objetivo, de testes laboratoriais e imagiológicos, entre outros, de forma a atingir um grau elevado de precisão. No caso da EM, no entanto, este processo parece ser mais difícil e o diagnóstico menos seguro. A EM ganhou, assim, uma reputação de ter um diagnóstico particularmente desafiante. Por outro lado, sendo um diagnóstico com consequências substanciais na vida dos pacientes, e sendo que a iniciação precoce da terapêutica pode ter efeitos muito benéficos, os neurologistas responsáveis por um diagnóstico de EM sentem uma considerável pressão de o fazer corretamente [7].

Dada a grande variabilidade entre os pacientes de EM, a confirmação ou a exclusão de um diagnóstico de EM não é feita através de um algoritmo que inclua a realização dos mesmos testes para todos os pacientes [7].

O grande objetivo desta tese é averiguar o estado da arte no diagnóstico de EM segundo a metodologia descrita no capítulo 2. Deste modo, no capítulo 3, é explorado o processo de diagnóstico, focando na apresentação clínica, incluindo as síndromes clinicamente isolada e radiologicamente isolada, e nos critérios de diagnóstico. As principais técnicas de diagnóstico são abordadas no capítulo 4. O capítulo 5 dedica-se ao diagnóstico diferencial, particularizando para a EM remitente recorrente e para a EM primária progressiva; o capítulo 6 dedica-se ao tema dos erros de diagnóstico, concretizando alguns dos erros mais comuns, identificando as fontes de erro e formas de mitigar os mesmos; e, por fim, no capítulo 7 são abordadas algumas particularidades do diagnóstico de EM em populações em que esta é menos frequente, nomeadamente a população pediátrica e a geriátrica.

## Capítulo 2

### Metodologia

A pesquisa bibliográfica teve lugar entre os meses de setembro de 2021 e fevereiro de 2022 e inclui artigos publicados até 2021. A pesquisa foi realizada nas bases de dados Pubmed/MEDLINE. As palavras-chave utilizadas foram: “*multiple sclerosis diagnosis*”, “*multiple sclerosis MRI*”, “*multiple sclerosis CSF*”, “*evoked potentials in multiple sclerosis*”, “*multiple sclerosis OCT*”, “*differential diagnosis in multiple sclerosis*”, “*pediatric multiple sclerosis*”, “*late-onset multiple sclerosis*”. A pesquisa foi realizada em inglês, no entanto são incluídos artigos em inglês e espanhol.



## Capítulo 3

### Processo de diagnóstico

O diagnóstico de EM é por norma baseado em pelo menos um episódio clínico e achados objetivos que reflitam um evento inflamatório desmielinizante do SNC de duração sustentada, na ausência de febre ou infecção [8], podendo ser estabelecido através da demonstração clínica e/ou paraclínica de disseminação da doença no espaço (DNE) e no tempo (DNT)[1, 9].

#### 3.1 Apresentação clínica

Na avaliação de um paciente com suspeita de EM, é importante determinar o início e a evolução dos sintomas e procurar detalhar eventos neurológicos progressivos que possam indicar um surto mais antigo não reconhecido, contribuindo para o estabelecimento de um diagnóstico, bem como da caracterização do curso de doença. O exame neurológico torna-se importante para localizar a área de envolvimento no SNC e pode fornecer evidência de outras lesões através de sinais como reflexos hiperativos ou a resposta do extensor plantar [2].

Para além do tipo de curso, que pode ser progressivo ou remitente, a apresentação inicial da EM varia de acordo com a localização das lesões. Alguns sintomas comuns de apresentação incluem parestesia, hipoestesia, perda visual, diplopia, vertigem, ataxia cerebelar, nistagmo, paresia dos membros, incontinência de urgência, disfunção vesical, disfunção erétil, disfunção do esfíncter anal, sinal de Lhermitte, neuralgia do trigêmeo, espasmo hemifacial, neuralgia glossofaríngea, mioclonia facial, sinal de Uhthoff, depressão e fadiga [2, 1, 3].

##### 3.1.1 Síndrome clinicamente isolada

O primeiro episódio de disfunção neurológica, presumivelmente devido a um surto de EMRR, não preenchendo os critérios de McDonald, apelidou-se de síndrome clinicamente isolada (SCI). Para que seja considerado um surto de desmielinização, o evento deve persistir por pelo menos 24 horas e ocorrer na ausência de febre ou infecção [10]. Apresentações típicas de SCI incluem a neurite óptica (NO) unilateral aguda, mielite parcial, ou uma síndrome do tronco cerebral. Uma idade inferior a 40 anos, um início agudo ou subagudo ao longo de horas ou dias, um défice máximo até às 4 semanas desde o início do quadro e remissão espontânea são características clínicas que sugerem a desmielinização como causa destes episódio [2].

A ressonância magnética (RM) é provavelmente a ferramenta mais útil na previsão de conversão de SCI em EM. Visualizam-se anomalias sugestivas de desmielinização nas imagens de 50 a 70% dos indivíduos com SCI. O risco de conversão em indivíduos com imagens normais é de 8 a 25%, enquanto que em indivíduos com imagens com anomalias é de 60 a 82%. Determinados achados na RM estão associados a um maior risco de conversão de SCI em EM, nomeadamente o envolvimento de tratos de substância branca da função motora, o envolvimento de tratos próximos do corpo caloso, a presença de lesões medulares [11], o desenvolvimento de novas lesões cerebrais e o aumento em volume dos ventrículos laterais [10].

A presença de bandas oligoclonais (BOC) no líquido cefalorraquidiano (LCR) é também um relevante fator preditor da conversão de SCI em EM [12, 13].

### **3.1.2 Síndrome radiologicamente isolada**

A síndrome radiologicamente isolada (SRI) refere-se a uma entidade nosológica em que ocorre identificação incidental de lesões características de EM, preenchendo os critérios de DNE da revisão de 2017 dos critérios de McDonald, em indivíduos sem história de qualquer surto ou sinal de disfunção neurológica, e presumindo a exclusão de outras causas de lesões na substância branca [14, 10]. A DNE estabelece-se através da presença de pelo menos uma lesão em T2 em pelo menos 2 das seguintes localizações: periventricular, justa-cortical ou cortical, infratentorial e medula espinal [9, 10].

A utilização disseminada de RM em diversos contextos conduziu à deteção mais frequente destes achados incidentais. Na maior parte dos casos, os pacientes encontravam-se sob avaliação por cefaleia, trauma, vertigem ou outros sintomas não tipicamente atribuídos a EM [10].

A taxa de conversão em EM no caso de SRI é inferior do que com SCI. Nos cinco anos após a deteção inicial de SRI, estima-se que até 30% dos pacientes apresentem um evento desmielinizante sintomático, e cerca de 66% apresentem evolução imagiológica com novas lesões [2, 15]. A presença de lesões medulares parece estar associada a um maior risco de conversão, particularmente na medula cervical e torácica. Para além das lesões medulares, a presença de BOC no LCR e a idade reduzida constituem os mais relevantes preditores desta conversão [10], podendo também haver alguma associação com o sexo masculino [2]. Curiosamente, 10% dos pacientes com SRI desenvolvem EMPP em vez de apresentarem um evento clínico agudo, estando este curso associado a uma idade mais avançada, ao sexo masculino e uma maior carga lesional medular [15].

Em indivíduos com SRI que desenvolvem SCI, a presença de DNT na RM preenche os critérios de diagnóstico de EM [10].

### 3.2 Critérios de diagnóstico

O diagnóstico de EM tem evoluído continuamente ao longo do tempo, desde a primeira descrição da doença em 1868, por Jean Martin Charcot. As observações clínicas e patológicas de Charcot conduziram aos primeiros critérios de diagnóstico de EM, conhecidos como a *tríade de Charcot*: nistagmo, ataxia e disartria. A partir desta primeira descrição observacional, os critérios de diagnóstico de EM têm evoluído, influenciados pela crescente disponibilidade de testes paraclínicos. As revelações notáveis dos estudos de RM nas fases iniciais da doença proporcionaram os critérios iniciais de McDonald, em 2001. Estudos subsequentes de correlação clínica e imagiológica, a par do aprimoramento da tecnologia de RM, têm vindo a ocasionar as revisões de 2005, 2010 e, mais recentemente, 2017, pelo Painel Internacional de Diagnóstico de EM (PIDEM). Cada uma destas revisões tem permitido um diagnóstico cada vez mais precoce e preciso, que permite a introdução de terapêutica cada vez mais cedo [16, 8, 6].

Os critérios requerem RM ou avaliação de BOC específicas do LCR, dependendo do número de surtos com evidência clínica objetiva. Se um paciente tem um evento clínico, devem ser preenchidos os critérios de DNE e DNT; os critérios de DNE podem ser preenchidos por um surto clínico adicional numa localização diferente do SNC ou por RM que revele uma lesão em pelo menos duas localizações tipicamente afetadas em EM (periventricular, justa-cortical ou cortical, infratentorial e medula espinal) e os critérios de DNT podem ser preenchidos pela presença de BOC específicas do LCR ou por um novo surto [8].

Os estudos de validação dos critérios de McDonald de 2017 foram aplicados maioritariamente a pacientes abaixo dos 50 anos na Europa, EUA e Canadá, pelo que a sua utilização deve ser feita cuidadosamente em populações não caucasianas e acima dos 50 anos. Estes pacientes subrepresentados nos estudos de validação estão em maior risco de ter um diagnóstico alternativo que simule uma EM [17].

Desde os critérios de Schumacher de 1965 que os critérios de diagnóstico de EM se regem por cinco princípios fundamentais: i) a identificação de uma síndrome típica de desmielinização, ii) evidência objetiva de envolvimento do SNC, iii) demonstração de DNE, iv) demonstração de DNT, e v) ausência de melhor explicação do quadro clínico [18].

**i) identificação de uma síndrome típica de desmielinização** A confirmação de um diagnóstico de EM utilizando os critérios de diagnóstico de McDonald requer à partida a identificação de uma das apresentações típicas referidas em 3.1.1. A perspicácia e experiência clínicas tornam-se críticas nesta fase. Os critérios de McDonald foram validados apenas em coortes de pacientes que se apresentavam com surtos consistindo das síndromes típicas. Dado que a especificidade dos critérios não terá sido avaliada com outras síndromes, não se recomenda nesses casos a sua utilização isolada para o diagnóstico de EM. Se a apresentação de um paciente se considerar atípica, são necessários estudos clínicos, laboratoriais e imagiológicos para além dos

que são previstos nos critérios de McDonald [18].

**ii) evidência objetiva de envolvimento do SNC** Evidência objetiva de pelo menos uma lesão do SNC correspondente à apresentação de um surto típico de EM pode incluir um defeito pupilar aferente relativo num paciente que se apresente com sintomas visuais sugestivos de NO, oftalmoplegia internuclear num paciente que se apresente com diplopia, ou detecção de um nível hemissensorial num paciente com sintomas motores ou sensoriais sugestivos de mielite. Os autores da revisão de 2017 dos critérios de McDonald afirmam que evidência imagiológica ou paraclínica de uma anomalia do SNC que corresponda à localização anatômica sugerida pelos sintomas pode substituir a evidência objetiva clínica no diagnóstico de EM. Em doentes que se apresentam com sintomas de uma síndrome típica de EM mas sem evidência objetiva clínica ou paraclínica que corrobore a lesão do SNC, é necessário algum cuidado adicional no diagnóstico de EM. Os critérios de McDonald não foram testados neste tipo de casos, e a sua aplicação sem evidência objetiva diminuirá provavelmente a especificidade para EM. São necessários estudos mais aprofundados nestes casos de forma a prevenir erros de diagnóstico [18].

**iii) e iv) demonstração de DNT e DNE** Se se confirma evidência objetiva de um surto único de desmielinização associada a EM, mas não se preenchem outros elementos dos critérios de diagnóstico, estamos perante uma SCI. Deve haver averiguação subsequente de evidência de DNE e DNT. DNE é definida pela detecção de lesões em mais do que uma localização anatômica do SNC. O envolvimento multifocal do SNC é característico da EM. DNT requer confirmação de novas lesões ao longo do tempo, sugerindo uma doença que progride no tempo. Evidência de um segundo surto típico de EM numa localização diferente da primeira permitiria preencher os critérios de DNE e DNT [18].

**v) ausência de melhor explicação do quadro** abordada em maior detalhe no capítulo 5.

Em suma, os critérios de McDonald implicam três imposições principais: que os sinais e sintomas neurológicos tenham presumivelmente origem inflamatória e desmielinizante, que não exista um diagnóstico mais plausível que possa explicar o quadro clínico, e que a integração dos diversos dados seja feita por um neurologista experiente em EM [16].

Os critérios de diagnóstico de EMPP diferem dos critérios de EMRR. O diagnóstico de EMPP requer, primeiro, a confirmação de progressão gradual da doença durante pelo menos um ano, independentemente da incapacidade associada a um surto clínico, sendo que esta pode ser determinada de forma retro ou prospetiva. Para além da evolução ao longo de pelo menos um ano, os critérios de diagnóstico de EMPP requerem o preenchimento de dois dos seguintes: i) pelo menos uma lesão hiperintensa em T2 nas regiões periventricular, cortical ou justa-cortical ou infratentorial, ii) pelo menos duas lesões hiperintensas em T2 da medula espinal, ou iii) detecção de BOC específicas do líquido cefalorraquidiano

[18].

### 3.2.1 Principais revisões de 2017

A revisão de 2017 terá sido guiada pelas novas evidências acerca da aplicação da RM aos pacientes com SCI [19]. As principais alterações contempladas nesta revisão são: num paciente que se apresente com SCI típico e preenchendo os critérios de DNE, a presença de BOC específicas do LCR pode corresponder ao preenchimento dos critérios de DNT, estabelecendo assim um diagnóstico de EM; são válidas lesões assintomáticas e sintomáticas para preenchimento dos critérios de DNT e DNE; podem ser usadas lesões corticais e justa-corticais para preencher os critérios de DNE na RM [1].

**BOC do LCR** As BOC específicas do LCR podem ser utilizadas para estabelecer DNT, que previamente implicava a deteção de lesões captantes e não captantes de gadolínio, ou um surto clínico adicional numa localização diferente no SNC [8]. Tem sido demonstrado que em pacientes adultos com SCI, as BOC do LCR são um preditor independente do risco de um segundo surto, controlando variáveis demográficas, clínicas, imagiológicas e terapêuticas. Assim, com uma SCI, preenchimento dos critérios clínicos e imagiológicos de DNT e DNE e ausência de melhor explicação para a apresentação clínica, a demonstração de BOC no LCR na ausência de achados atípicos no mesmo permite o diagnóstico de EM, mesmo que os achados na RM basal não preencham os critérios de DNT e que não haja um segundo surto ou imagem de uma nova lesão ativa [20]. Deste modo, na revisão de 2017, prevê-se que seja feita punção lombar nos seguintes casos particulares: i) quando existe evidência clínica e imagiológica equívoca de suporte ao diagnóstico de EM, ii) quando existe uma apresentação não clássica, incluindo de cursos progressivos, iii) quando a apresentação clínica, imagiológica ou laboratorial é atípica e iv) em populações específicas [16].

**Lesões sintomáticas como evidência de DNT e DNE** De acordo com os critérios de McDonald de 2010, não se incluem lesões sintomáticas na contagem de lesões para a consideração da DNE, especificamente em síndromes do tronco cerebral e da medula espinal [16]. Terá surgido, no entanto, evidência para a incorporação de lesões sintomáticas na demonstração de DNE e de lesões sintomáticas realçantes na demonstração de DNT [16], melhorando a sensibilidade diagnóstica, com pouco ou nenhum prejuízo da especificidade [1]. Existe, contudo, uma exceção, associada a lesões no nervo óptico num paciente que se apresente com NO, sendo a evidência insuficiente para suportar a inclusão do nervo óptico como localização para a determinação de DNE nestes pacientes [20]. A inclusão de lesões sintomáticas vem simplificar os critérios na medida em que pode ser difícil distinguir se as lesões identificadas são ou não sintomáticas [19].

**Lesões corticais equivalentes a lesões justa-corticais** Podem agora ser utilizadas lesões corticais visualizadas através de RM para estabelecer DNE [8]. As lesões corticais são uma característica comum da EM, permitindo a identificação de pacientes

com SCI com maior risco de desenvolver EM [19]. De acordo com os critérios de McDonald de 2010, a DNE pode ser estabelecida com pelo menos uma lesão em T2, em pelo menos 2 de 4 localizações características na EM: justa-cortical, periventricular, infratentorial e medular. A captação de imagem de lesões corticais é difícil e permanece principalmente como uma área de estudo, não sendo as lesões bem visualizadas nos *scanners* convencionais de indução magnética 1.5T ou 3T [16]. Contudo, com o desenvolvimento de técnicas melhoradas de identificação de lesões corticais, o seu potencial de contribuição para o diagnóstico tem sido valorizado. Demonstrou-se que a inclusão destas lesões aumentava a precisão dos critérios, aumentando a especificidade sem comprometer a sensibilidade [1]. O PIDEM recomenda portanto que, para além das lesões justa-corticais, sejam utilizadas também as lesões corticais para preencher os critérios de DNE, ainda que reconhecendo a reduzida capacidade da RM comum para detetar lesões corticais ou de as distinguir de outras possíveis causas, e mesmo de artefactos imagiológicos [20].

**Aplicação em subtipos de EM** Os critérios de McDonald originais foram desenvolvidos para o diagnóstico em pacientes com SCI e mais tarde modificados para serem utilizados em pacientes com progressão desde a apresentação. Para além da remoção da distinção entre lesões sintomáticas e assintomáticas e a utilização de lesões corticais, os critérios de diagnóstico para EMPP permanecem inalterados na revisão de 2017 dos critérios de McDonald [20, 1].

Duas propostas feitas pela rede MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis) que requerem ainda evidência adicional de forma a serem incluídas nos critérios de McDonald são o aumento do número de lesões periventriculares necessárias para preencher os critérios de DNE de *pelo menos uma* para *pelo menos três* e a inclusão do nervo óptico como localização adicional para definição de DNE. Também está a ser investigada a aplicabilidade dos critérios de McDonald em pacientes com apresentações atípicas e a sua validação em populações diversas, bem como a incorporação de técnicas avançadas de imagem e marcadores neurofisiológicos e marcadores de fluidos biológicos [19, 20, 1].

## Capítulo 4

### Técnicas de diagnóstico

Apresentam-se de seguida os exames paraclínicos mais utilizados no diagnóstico de EM.

#### 4.1 Ressonância magnética

A RM constitui uma técnica muito sensível para a deteção de anomalias intracranianas e medulares [21], quando aplicada durante um surto e quando aplicada sequencialmente para confirmar a natureza crónica da doença [22]. Tem-se tornado ao longo do tempo uma ferramenta cada vez mais importante para diagnóstico de EM. Veio facilitar o preenchimento dos critérios de DNT e DNE [23] e pode ser útil também na demonstração de lesões atípicas sugestivas de diagnósticos alternativos [16], tendo um importante papel, juntamente com a clínica e os achados laboratoriais, na exclusão destes [2]. É particularmente desafiante a distinção entre as lesões de EM e as lesões adquiridas por doença dos pequenos vasos com base na aparência na RM, especialmente em adultos mais velhos [21, 19].

As técnicas convencionais de RM, apesar de muito sensíveis, têm limitada especificidade [24]. Técnicas de imagem mais avançadas, com elevada (3T) ou ultra-elevada (7T) intensidade de campo podem potencialmente aumentar a precisão do diagnóstico, proporcionando uma melhor resolução de imagem e sendo úteis na redução do número de diagnósticos alternativos no diagnóstico diferencial. No entanto, as imagens apresentam mais artefactos, os custos associados são mais elevados, e destacam-se a falta de padronização inter-institucional e a variável disponibilidade dos equipamentos, pelo que não são utilizados de forma rotineira [24, 21].

A RM cerebral deve ser feita em todos os pacientes em que se considere um diagnóstico de EM, apesar da eventual impossibilidade devida à disponibilidade do equipamento, o custo associado e contraindicações [20]. Apesar de a RM medular não ser obrigatória em todos os casos, é recomendável quando a apresentação sugere uma localização na medula espinal, quando o curso é primário progressivo, quando se considera a doença dentro de uma população em que esta é menos comum, como a geriátrica ou não caucasiana, ou quando são necessários dados adicionais para proporcionar mais confiança ao diagnóstico. A RM medular tem-se mostrado menos útil na população pediátrica do que em adultos [20, 2]. Dada a elevada frequência em que ocorrem lesões na medula espinal e a reduzida frequência em que esta está envolvida em condições isquémicas, inflamatórias, enxaqueca ou mesmo no envelhecimento fisiológico, a associação da RM medular à RM cerebral é útil para a distinção da EM de outros distúrbios neurológicos, contribuindo de

forma relevante para a especificidade no diagnóstico de EM. As lesões medulares ocorrem mais frequentemente na região cervical e também no cone medular, com uma extensão longitudinal não superior a dois segmentos vertebrais e uma espessura inferior a metade do diâmetro da medula espinal. Ocorrem mais frequentemente na região periférica, e nas colunas laterais e posteriores de substância branca [21, 11, 2]. Lesões medulares agudas podem provocar edema focal, podendo causar realce em imagens ponderadas em T1 pós-contraste [21]. A obtenção de imagens da medula espinal apresenta alguns desafios técnicos, sendo bastante susceptível a artefactos devido ao LCR circundante, ao osso e à gordura epidural e também devido ao movimento resultante da respiração, batimento cardíaco e deglutição, estando mais próxima dos órgãos respetivos [11].

As placas de EM são normalmente vistas como múltiplas lesões focais de sinal de intensidade intermédia a baixa nas imagens ponderadas em T1 e de sinal de intensidade elevada nas imagens ponderadas em T2 e FLAIR [21]. As lesões cerebrais e medulares podem ser realçadas com a administração de gadolínio [2]. As lesões de EM ocorrem caracteristicamente supra e infratentorialmente e de forma bilateral, mas não totalmente simétrica. Para além das localizações típicas apontadas nos critérios, o corpo caloso também constitui uma localização bastante frequente, bem como os tratos de substância branca contíguos aos ventrículos laterais. As placas de EM são caracteristicamente ovoides e encontram-se frequentemente orientadas perpendicularmente à superfície ventricular, o que constitui o típico padrão de *dedos de Dawson*, que se deve à orientação venosa e ao facto de o processo desmielinizante inflamatório ocorrer perivenularmente. Inicialmente, as lesões apresentam margens muito nítidas, contudo posteriormente tendem a convergir, especialmente nas regiões periventriculares, apresentando-se menos nítidas em fases mais tardias. Em imagens ponderadas em T1, podem por vezes visualizar-se algumas lesões apelidadas de *buracos negros* [2], que representam áreas de extenso dano estrutural e perda axonal. Na fase inflamatória, as lesões podem apresentar realce nodular ou homogéneo ou em anel, em imagens ponderadas em T1 com contraste. Também podem ocorrer na EM lesões desmielinizantes tumefativas com padrão de realce em anel aberto [21].

É interessante verificar que se verifica um denominado *paradoxo clinicorradiológico*, que se refere à observação de que a medição do volume e do número de lesões tem uma correlação muito limitada com a medição de incapacidade nos pacientes com EM [11].

#### **4.1.1 Sinal da veia central**

A relação histopatológica entre as placas de EM e as veias associadas é conhecida desde a década de 1960 [25]. O sinal da veia central constitui um biomarcador neuroimagiológico bastante sensível e específico para a EM [26] que permite estudar esta relação, envolvendo a deteção em imagens ponderadas em susceptibilidade e em T2 de uma veia que atravessa centralmente uma placa de EM. A veia deve ter uma espessura inferior a 2 mm e deve ser hipointensa [25]. A avaliação deste sinal é bastante útil na diferenciação entre EM e vasculopatias inflamatórias do SNC, que têm, por vezes, apresentações clínicas e

imagiológicas similares às da EM [27]. Apesar de ser um biomarcador promissor, é necessário algum trabalho de investigação adicional, de forma a que seja possível integrá-lo nos critérios de diagnóstico. O desenvolvimento de métodos de automatização também será benéfico, uma vez que a contagem de lesões com veia central constitui um processo moroso [25]. Sabe-se ainda pouco sobre o impacto de diferentes equipamentos e protocolos de RM na deteção do sinal da veia central [28] e este sinal terá sido ainda pouco estudado e otimizado na medula espinal e na região infratentorial [26].

### 4.2 Líquido cefalorraquidiano

A grande alteração do LCR típica de EM é a produção aumentada de imunoglobulinas intratecais. Conclui-se que existe síntese intratecal de IgG quando se detetam bandas no LCR que não existem no soro. BOC idênticas no LCR e no soro não refletem síntese patológica de imunoglobulinas no SNC, uma vez que as BOC do LCR têm origem na circulação sistémica [6]. No SNC está presente um número reduzido de clones de células B, portanto as IgG de produção intratecal poderão ser meramente oligoclonais [6, 29, 30]. Para demonstrar esta alteração, as *guidelines* do diagnóstico de EM referem-se a dois métodos diferentes: i) elevação quantitativa da IgG demonstrada por exemplo pelo índice de IgG e ii) deteção de BOC por focagem isoeletrica. Qualquer fórmula quantitativa é menos sensível do que a deteção de BOC, sendo a elevação de IgG detetada em cerca de 60% dos pacientes e as BOC positivas em 95% dos pacientes [20, 6, 30].

Depois da RM, a presença de BOC é provavelmente o marcador diagnóstico mais claro [12]. As BOC constituem um marcador dos eventos inflamatórios decorrentes no SNC, sendo reportadas em variadas condições neuroinflamatórias e infeções virais [31, 29, 6]. Apesar de não ser um teste específico de EM, a especificidade diagnóstica está entre 61 e 94%, dependendo do grupo de referência. As taxas mais baixas de especificidade ocorrem se forem apenas incluídas no grupo de comparação doenças inflamatórias do SNC. Numa população de referência mista, é expectável que a especificidade diagnóstica esteja num valor intermédio entre estes valores, o que indica que as BOC tenham uma performance diagnóstica muito aceitável, comparando, por exemplo, com as proteínas *beta-amiloide* e *tau* na doença de Alzheimer [6]. Dado que a especificidade diagnóstica das BOC pode ser bastante baixa, sugere-se que não se deva considerar as BOC do LCR como um substituto em caso de lesões inespecíficas na RM, que não preencham os critérios de DNE. Um teste inespecífico não deve ser utilizado para substituir outro teste inespecífico [29].

O valor preditivo positivo das BOC na EM depende do controlo ou população de referência e da integração de outros achados do LCR, tais como a contagem celular ou as concentrações de albumina/ proteína. Por exemplo, no caso da neuroborreliose, as BOC são frequentemente detetadas no LCR, contudo, em contraste com a EM, a concentração de proteína total e a contagem celular do LCR são substancialmente mais elevadas [6]. A ausência de BOC está associada a um elevado valor preditivo negativo, constituindo uma

*red flag* no processo de diagnóstico e implicando assim a investigação de diagnósticos alternativos. O valor preditivo negativo associado às BOC em pacientes neurológicos submetidos a punção lombar é de 90%, e mesmo em pacientes com SCI, o valor preditivo negativo é de 88%. Deste modo, a ausência de BOC deve ser considerada como um sinal de alerta no diagnóstico diferencial [6]. Apesar de a ausência de BOC no LCR não excluir um diagnóstico de EM, particularmente nas fases iniciais da doença e em crianças, o diagnóstico deve ser feito com precaução quando as BOC não são detetadas e, certamente, na presença de achados clínicos, imagiológicos ou laboratoriais atípicos [20, 29].

A avaliação do LCR torna-se fortemente recomendada quando a evidência clínica e imagiológica é insuficiente para suportar um diagnóstico de EM, quando a apresentação não é uma SCI – incluindo um curso progressivo primário – quando os achados clínicos, imagiológicos e laboratoriais são atípicos de EM, e em populações em que a EM é incomum [20]. Se a apresentação clínica e a RM forem inespecíficas, provavelmente as BOC não serão muito úteis. Havendo evidência imagiológica de DNE e DNT, mesmo com uma apresentação inespecífica, a presença de BOC no LCR contribui para uma suspeita elevada de EM [29].

Desde a versão de 2001 dos critérios de McDonald, a avaliação do LCR foi-se tornando cada vez menos necessária para a confirmação do diagnóstico nas revisões subsequentes até 2010. Veio a ganhar mais atenção na última versão, dada a sua precisão diagnóstica e os problemas crescentes decorrentes da sobre-interpretção de resultados neuroimagiológicos [6]. No contexto clínico apropriado, a evidência de síntese intratecal de anticorpos, apesar de não específica de EM, constitui evidência definitivamente útil de apoio ao diagnóstico [20].

A eletroforese foi o primeiro método que permitiu a distinção precisa de diferentes proteínas no LCR, no entanto este apresentava uma reduzida sensibilidade, requerendo grandes quantidades de LCR (cerca de 70mL). Foram feitos grandes avanços com a introdução da focagem isoelétrica em gel de agarose, seguida de *immunoblotting* específico de IgG. Hoje em dia é apenas necessária uma quantidade de LCR entre 2 a 4  $\mu$ L para a deteção de BOC [29, 6]. Comparando com a eletroforese, as BOC visualizadas através da focagem isoelétrica têm maior realce, sendo mais facilmente discriminadas num fundo de IgG policlonal. Sendo que BOC implica pelo menos duas bandas, a interpretação de uma banda ténue pode ser decisiva na avaliação, e este problema é mitigado com a focagem isoelétrica [30]. Existem alguns problemas conceituais e metodológicos na contagem de bandas. Primeiro, o número pode não ser um reflexo fiável do número de clones relevantes de células B. Para avaliar a relevância das BOC, o número de clones produtores de bandas pode ser mais relevante do que o número de bandas; e segundo, células B intratecais de expansão clonal podem aparecer antes das BOC, o que pode explicar o porquê de alguns pacientes só apresentarem BOC com o decorrer da doença [29]. Uma outra limitação provável para a utilidade das BOC no processo de diagnóstico é a própria técnica de determinação, que depende do operador. Uma possível alternativa será possivelmente, no futuro,

## Estado da arte no diagnóstico de EM

a medição de cadeias leves livres *kappa*, que parece ser tão sensível e específica para a expansão clonal como a deteção de BOC na EM [6]. Constitui um método rápido, quantitativo e facilmente padronizável [12], permitindo leituras objetivas através de medições instrumentais das concentrações, em vez da verificação visual da presença de BOC [6]. O *immunoblotting* de cadeias leves *kappa/lambda* pode ser útil quando é incerta a visualização com bandas muito ténues. A utilização de controlos de qualidade positivos e negativos e a participação em programas de controlo de qualidade será benéfica para a identificação destes problemas metodológicos [29].

Destaca-se a relevância da análise padronizada do LCR como base para a interpretação dos achados de focagem isoeétrica, bem como a relevância de uma correta seleção clínica para minimizar falsos negativos e positivos nos resultados das BOC no LCR [29, 30].

Tanto na EM como na SCI, o padrão de BOC no LCR permanece praticamente inalterado ao longo do tempo, sendo característico de cada indivíduo e tendendo a permanecer inalterado por um longo período de tempo, não obstante a intervenção terapêutica [30, 31].

Algumas moléculas adicionais do LCR podem suportar ainda mais o diagnóstico de EM, melhorando o diagnóstico diferencial dos subtipos de EM, e ainda prever o seu curso, contribuindo para a escolha terapêutica de cada paciente [6]. Achados do LCR atípicos de EM, como uma concentração proteica elevada acima de 100 mg/dL, pleocitose com mais de 50 células por mm<sup>3</sup>, ou a presença de neutrófilos, eosinófilos ou células atípicas, sugerem diagnósticos alternativos [20]. A investigação de marcadores tem interesse não só nas células e moléculas de respostas imunitária, mas também nas moléculas que refletem a heterogeneidade dos mecanismos de doença. Têm sido publicados diversos estudos sobre potenciais biomarcadores, incluindo anticorpos, citocinas e quimiocinas, proteínas do sistema de complemento e ácidos nucleicos, que podem tornar-se úteis no diagnóstico de EM, e também no seu prognóstico e na monitorização da terapêutica [6].

### 4.3 Potenciais evocados

Os potenciais evocados (PE) são usados como registo das alterações do potencial elétrico que ocorrem no sistema nervoso em resposta a um estímulo sensorial extrínseco. Estas respostas elétricas são registadas através de eléctrodos colocados no escalpe, amplificadores biológicos e computadores que calculam a média dos sinais [32]. As anomalias dos PE correspondem ao envolvimento clínico das vias aferentes estimuladas, fornecendo assim os PE informação útil acerca do processo patológico subjacente, neste caso concretamente de desmielinização e perda axonal [33]. As lesões desmielinizantes estão normalmente associadas a um alargamento do tempo de condução, enquanto que a perda axonal se associa a diminuição de amplitude ou ausência de resposta [34].

O papel dos PE na avaliação da EM tem sofrido modificações ao longo dos anos, em grande parte devido ao progresso que se tem verificado na tecnologia neuroimagiológica

[35, 34, 33, 36]. Apesar de a RM apresentar uma sensibilidade diagnóstica superior [33], os PE são ainda uma ferramenta diagnóstica útil em diversas situações clínicas [35], por contribuírem com informação acerca da funcionalidade e envolvimento patofisiológico de uma determinada via neuronal [36] para um diagnóstico mais precoce de EM, associados a outras técnicas como RM e avaliação do LCR [37]. Podem demonstrar função sensorial anómala quando a história clínica ou o exame objetivo são pouco claros [34] e revelar a presença de disfunções sensoriais das quais não há sequer suspeita quando se avalia a possibilidade de doença desmielinizante motivada por sinais e sintomas relativos a outra localização do SNC [32]. Os PE são muito sensíveis na deteção de lesões sintomáticas, tendo ainda maior importância na confirmação de surtos em pacientes que referem sintomatologia vaga e transitória [33]. A possibilidade de detetar novas lesões torna-se importante quer no diagnóstico, quer na monitorização da doença e da terapêutica [33], constituindo os resultados sucessivos dos PE informação valiosa acerca da evolução da doença [38].

Os três tipos de potenciais evocados mais usados no diagnóstico de EM e na sua gestão são os somatossensoriais (PESS), auditivos do tronco cerebral (PEATC) e visuais (PEV) [37].

Os PESS envolvem a estimulação periférica das fibras aferentes 1A em vários nervos das extremidades, sendo os potenciais ascendentes medidos em vários pontos ao longo dos nervos periféricos, medula espinal, tronco cerebral e córtex somatossensorial. Os PESS são especialmente úteis na avaliação de pacientes sem evidência de lesões desmielinizantes na RM da medula espinal [36] e na quantificação destas, o que pode ser útil na monitorização do efeito da terapêutica. Estes potenciais são particularmente benéficos uma vez que as lesões de EM na medula não são tão claramente demarcadas imagiologicamente como no cérebro [37]. Os PESS tibiais são considerados dos mais úteis PE; proporcionam achados patológicos em até 80% dos pacientes com EM sem sinais nem sintomas sensoriais. [36]. Também se destacam os PESS linguais, que têm demonstrado excelente sensibilidade na avaliação da via aferente trigeminal, sem a contaminação miogénica das respostas característica de outros PESS trigeminais, que podem ser úteis na avaliação da função do tronco cerebral [39]. Os PEATC são provocados por cliques auditivos e gravados no córtex [37]. São utilizados para detetar e localizar de forma aproximada disfunções sintomáticas e assintomáticas das vias auditivas do nervo auditivo e do tronco cerebral. Os PEV avaliam a condução neuronal nas vias ópticas. São tipicamente provocados pela observação de um padrão alternante em xadrez preto e branco iluminado ou pelo piscar de uma luz, sendo as gravações feitas no córtex visual [37]. Tem-se proposto que um xadrez colorido nos PEV de reversão de padrão seja mais útil do que o xadrez preto e branco na diferenciação entre a neuropatia da NO e a do glaucoma. A variabilidade interindividual é mais elevada com a estimulação através do piscar de uma luz, comparando com a estimulação em reversão de padrão, mas a primeira é ainda utilizada especialmente em certas populações, nomeadamente crianças pequenas, indivíduos não colaborantes e indivíduos com suspeita de distúrbio neurológico ou de simulação [40].

Para além destes, podem ainda ser feitos os PE motores (PEM) e vestibulares miogénicos (PEVM). Os PEM resultam da estimulação da área motora cerebral, como produto da ativação de um determinado número de unidades motoras [34] e avaliam o trato corticoespinal. Juntamente com os PESS, contribuem para a avaliação neurofisiológica da medula espinal. Os PEVM são manifestações de latência curta dos reflexos vestibulo-ocular e vestibulocólico que se originam, aparentemente, a partir dos otólitos [41], correspondendo a uma resposta miogénica a um forte estímulo acústico [36]. Têm a particularidade de ter origem em atividade eletromiográfica, e por isso as amplitudes poderem ser bastante mais elevadas [41]. Estes PE têm-se mostrado úteis na avaliação do envolvimento do tronco cerebral na EM [36].

A utilização de uma bateria de PE poderá aumentar a sensibilidade no diagnóstico de EM, mas não a especificidade. A especificidade dos PE é limitada, uma vez que as anomalias fisiopatológicas detetadas podem corresponder a diversas etiologias, e portanto estes resultados devem sempre ser valorizados dentro do seu contexto clínico [34]. Classicamente, o valor dos PE reside na identificação de regiões adicionais que possam ser clinicamente silenciosas, o que pode proporcionar informação necessária para satisfazer os critérios de DNE necessários para a confirmação de um diagnóstico de EM. Para este propósito, os PE mais sensíveis são os PEV [37]. Os PEV podem mesmo ser mais sensíveis do que a RM na deteção de lesões do nervo óptico [38]. A elevada sensibilidade dos PEV nas fases precoces da doença pode dever-se à elevada suscetibilidade da via óptica, como sugerem alguns estudos patológicos [33]. A NO é frequentemente o quadro de apresentação de EM, em aproximadamente 25% dos doentes [42, 43]. A sensibilidade dos PEV em pacientes com EM e uma história de NO é de 70 a 100%, enquanto que a frequência de PEV anormais em pacientes no geral com EM varia entre estudos, entre 42 e 100% [36]. Os PEV podem ser considerados uma alternativa de baixo custo e fácil acesso à RM do nervo óptico para a deteção de lesões subclínicas e para a confirmação de NO precedente ou decorrente [33]. A rede MAGNIMS contempla nos seus mais recentes critérios de RM que a confirmação neurofisiológica de disfunção do nervo óptico suporte a DNE e, em pacientes sem sintomas visuais concomitantes, a DNT [36]. Na EM, a via visual pode estar envolvida em todo o seu curso, desde a retina até ao córtex visual [42]. Os PEV têm definitivamente um papel na avaliação da extensão da desmielinização no nervo óptico e podem ser utilizados de forma a prever o grau de recuperação após uma NO, para além de detetar os danos consequentes de eventos clínicos e subclínicos de desmielinização na via visual aferente [40].

### **4.4 Tomografia de coerência óptica**

Esta nova ferramenta tem sido incorporada na avaliação de pacientes com doenças desmielinizantes como a EM de modo a tornar o diagnóstico mais precoce [5], permitindo a obtenção de imagens diretas dos segmentos axonais e dos corpos celulares das células ganglionares da retina não mielinizadas [44] e contribuindo para o conhecimento da pa-

tofisiologia [45]. Evidência relativamente recente sugere que a detecção por TCO de lesão da retina constitui uma forma sensível de identificação de dano causado por EM na via visual anterior [5].

O conceito básico da tomografia de coerência óptica (TCO) é análogo ao da ecografia, utilizando em vez em vez de ecos sonoros, ecos luminosos [44]. É utilizada luz de baixa frequência próxima ao infravermelho [46, 45] para criar as imagens da retina. A TCO constitui uma técnica não invasiva, bem tolerada, rápida (tipicamente menos de 5 minutos) [5] e relativamente econômica e fácil de usar [45]. Para além disso, é uma técnica acessível em muitos centros de EM ou através da colaboração com oftalmologistas [5]. As imagens formadas têm elevada resolução e são altamente reprodutíveis, tornando-se muito úteis no estudo da neurodegeneração da EM [45]. Conciliando a avaliação funcional precisa do sistema visual aferente com esta avaliação do grau de lesão da retina, torna-se possível correlacionar os efeitos clínicos com o grau de afeção neuronal [44].

A diminuição da espessura da camada de fibras nervosa da retina (CFNR) e da camada de células ganglionares (CCG) correlaciona-se com parâmetros clínicos e paraclínicos como biomarcadores, função visual, incapacidade e RM [45]. A atrofia do nervo óptico e a diminuição da espessura da CFNR peripapilar são dois achados típicos em pacientes com EM, com ou sem história de NO. Algoritmos de segmentação de TCO mais recentes tornaram possível a quantificação de mais camadas individuais da retina, tais como a CCG, que pode ser utilizada como um marcador no diagnóstico de EM, e também da sua severidade e da sua progressão [47]. Aproximadamente um terço dos pacientes com NO apresenta visivelmente edema da cabeça do nervo óptico durante a fase aguda, o que pode ser visualizado na TCO como um aumento na espessura da CFNR. Nestes casos, a diminuição inicial de espessura da CFNR pode estar mascarada pela resolução do edema, pelo que tem sido proposto que a espessura da CCG macular possa ser um indicador mais fiável das alterações neurológicas que se seguem a um episódio de NO [46]. As alterações na CCG plexiforme interna e na CFNR podem estar associadas a edema e neurodegenerescência, que por não serem fenómenos específicos da EM, implicam uma interpretação cuidadosa dentro do contexto clínico. Contudo, vários estudos indicam que o desenvolvimento ao longo do tempo, a severidade e a distribuição das alterações nestas camadas possa ser útil no diagnóstico diferencial de EM. No transtorno do espectro da neuromielite óptica (TENMO), por exemplo, a redução na sua espessura é normalmente muito mais severa do que numa NO de EM. Também é mais característico da EM o envolvimento do quadrante temporal na CFNR, enquanto que se encontra no TENMO uma distribuição mais difusa [45]. A TCO torna-se, deste modo, útil na distinção de diferentes patologias desmielinizantes, marcando diferenças de possíveis simuladores como TENMO [44].

A TCO apresenta, no entanto, algumas limitações. Atualmente, a resolução da TCO encontra-se entre 2-3  $\mu\text{m}$ . Controlos saudáveis também podem apresentar esta diferença interocular. Avanços na tecnologia de TCO melhoram continuamente a sua resolução, permitindo medições cada vez mais precisas [5].

## Estado da arte no diagnóstico de EM

Destaca-se ainda a angiografia TCO, que constitui uma técnica relativamente recente, totalmente não invasiva, ao contrário da angiografia convencional [45], e que produz imagens numa questão de segundos [43]. Permite investigar as estruturas microvasculares da retina e avaliar a vasculatura da retina e coroide sem necessidade de contraste. A tecnologia subjacente é baseada na deteção do movimento eritrocitário, que permite visualização direta de vasos sanguíneos *in vivo* [47]. Quando utilizada ao nível da cabeça do nervo óptico e na região macular, verifica-se uma diminuição da perfusão da retina numa porção significativa dos doentes com EM, tendo estes tido ou não inflamação prévia do nervo óptico [43].

### **4.5 Observações finais**

A técnica mais sensível e, sem dúvida, mais utilizada no diagnóstico de EM é a RM, que pode permitir facilmente preencher os critérios de DNT e DNE através da identificação das lesões características. No entanto, para aumentar o grau de especificidade do diagnóstico, é sempre interessante e, por vezes, necessário, adicionar informação advinda de outros exames, dos quais se destacam principalmente os PEV e a deteção de BOC no LCR.



## Capítulo 5

### Diagnóstico diferencial

Um dos cinco princípios fundamentais dos critérios de diagnóstico referidos na secção 3.2 é a ausência de melhor explicação do quadro clínico em consideração. Este elemento do diagnóstico de EM requer a consideração astuta do diagnóstico diferencial de EM, com atenção especial à presença de *red flags*, antes de estabelecer um diagnóstico definitivo [18]. O número relativamente elevado de pacientes referenciados para tratamento de EM que acabaram por ter, eventualmente, um diagnóstico alternativo realça a importância de os neurologistas terem o máximo cuidado nesta exclusão ativa de diagnósticos alternativos [48].

Os achados inesperados ou atípicos são chamados usualmente de *red flags*. Raramente, existem pacientes com EM que apresentam alguns destes achados atípicos, no entanto, a maioria dos pacientes com diagnósticos alternativos é identificada precisamente pela presença de uma ou mais *red flags* [7]. Dada a extensão do diagnóstico diferencial de EM, pode ser bastante vantajoso utilizar uma abordagem de identificação de *red flags* clínicas, imagiológicas e laboratoriais, que sugerem diagnósticos alternativos em que estes achados são mais frequentes [2, 49].

O rastreio casual, sem motivações clínicas, com uma bateria de testes algorítmica raramente gera um diagnóstico diferencial e conduz mais frequentemente a resultados falsos positivos [7].

Existem diversas doenças sistémicas em que as características clínicas e/ ou imagiológicas podem simular uma EM. No entanto, em quase todas, uma história clínica de qualidade e um exame físico minucioso revelam sintomas e sinais de doença sistémica, e um estudo laboratorial confirmará o diagnóstico de não-EM [50]. Os diagnósticos alternativos incluem várias doenças idiopáticas inflamatórias do SNC relacionadas com a EM, bem como uma grande variedade de outros distúrbios envolvendo a substância branca e outras doenças neuroinflamatórias [2].

O diagnóstico diferencial de EM deve ser gerado tendo por base, para além da apresentação de achados atípicos da doença, o curso clínico do quadro [49], envolvendo diferentes considerações em EM com um curso remitente ou progressivo [2].

#### 5.1 Esclerose múltipla remitente recorrente

Determinadas entidades nosológicas podem apresentar-se com evidência objetiva de uma síndrome típica de EM e demonstrar DNE e DNT clínica e imagiológicamente, preen-

chendo aparentemente os critérios de diagnóstico. Entidades como TENMO, síndromes associadas ao anticorpo anti-MOG, neurossarcoidose, e manifestações do SNC de doença oncológica e de doença reumatológica sistêmica podem apresentar-se precisamente com uma NO ou uma mielite transversa. Contudo, estas entidades acompanham-se frequentemente de pelo menos uma *red flag*, que deve alertar o clínico para a investigação de um diagnóstico alternativo. Por exemplo, uma NO bilateral ou severa poderá sugerir um TENMO; uma mielite transversa longitudinalmente extensa poderá sugerir um TENMO, neurossarcoidose, mielite associada a anti-MOG, doença reumatológica sistêmica, ou síndrome paraneoplásica; lesões completas da medula espinal ou uma história de vômitos incoercíveis também pode sugerir um TENMO. Existe uma variedade de outras *red flags* não neurológicas que podem acompanhar uma síndrome típica e sugerir diagnósticos alternativos específicos, incluindo lesões ósseas, envolvimento pulmonar, envolvimento renal, doença cardíaca, manifestações hematológicas e diabetes *insipidus* [18].

O conhecimento das entidades nosológicas concretas que são comumente confundidas com NO e mielite transversa torna-se crítico para o processo diagnóstico de EM. A NO deve ser diferenciada de neuropatia óptica isquêmica anterior não arterítica, de sintomas visuais migranosos, perda funcional de visão, distúrbios maculares ou da retina, e de neoplasias. Já a mielite transversa pode ser simulada por mielopatias de etiologia infecciosa, metabólica, neoplásica, vascular, espondilótica ou compressiva [18].

O conhecimento abrangente de cada *red flag* das entidades nosológicas simuladoras de EM não é muito acessível, fazendo com que um erro de diagnóstico de uma síndrome rara que se apresente com uma *red flag* incomum seja por vezes inevitável [18].

Como diagnósticos diferenciais de relevo para a EMRR, destacam-se ainda a vasculite do SNC, a síndrome de Susac, arteriopatia cerebral autossômica dominante com enfartes subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL), distúrbios do tecido conjuntivo, doença de Behçet, inflamação linfocítica crônica com realce perivascular pontino responsivo a esteroides (CLIPPERS) e neuropatia óptica hereditária de Leber.

## 5.2 Esclerose múltipla primária progressiva

Potenciais simuladores de EMPP incluem mielopatia compressiva, doenças hereditárias como paraplegia espástica hereditária, ataxia de Friedrich e leucodistrofias (incluindo adrenomieloneuropatia e doença de Krabbe), infecções do SNC como HTLV-1, esquistossomíase, sífilis, HIV e brucelose, doenças inflamatórias como neurossarcoidose e vasculite do SNC, doenças vasculares como malformação arteriovenosa dural e CADASIL, doenças metabólicas como deficiência de vitamina B12, fenilcetonúria e deficiência de cobre, distúrbios tóxicos como latirismo e por óxido nítrico, distúrbios paraneoplásicos, doença das células do corno medular anterior, degeneração subaguda combinada, adrenomieloneuropatia, e doença mitocondrial [51, 2, 18].

## Capítulo 6

### Erros de diagnóstico

Apesar dos grandes avanços na compreensão fisiopatológica da EM e de o reconhecimento de quadros alternativos à EM ter vindo a melhorar significativamente, os erros de diagnóstico são um aspeto importante e atual na área do diagnóstico de EM [52] e a probabilidade de ocorrerem ainda é bastante alta, especialmente quando os sintomas são vagos e não se localizam logicamente no SNC, o exame neurológico é normal ou as anomalias na RM são inespecíficas [53]. Os neurologistas especializados em EM encontram comumente pacientes erradamente diagnosticados com EM, algumas vezes por um período superior a 10 anos [48]. Estima-se que a taxa de diagnósticos errados chegue a 10% [2]. No entanto, não abundam os dados rigorosos acerca da frequência e as causas destes erros. A principal literatura disponível nesta área limita-se a estudos de caso, sendo que a maioria destes se refere a doenças e apresentações raras, o que pode ser pouco representativo do problema na prática clínica [52] e limita a possibilidade de generalização e de produção de soluções [54].

Os erros no diagnóstico de EM podem ter implicações significativas. A exposição à TMD traz riscos consideráveis, que incluem depressão, leucopenia, graves infeções oportunistas, como leucoencefalopatia progressiva multifocal, que é frequentemente fatal, autoimunidade secundária, riscos teratogénicos, toxicidade cardíaca, hepatotoxicidade, e neoplasias [55]. No caso específico de diagnóstico inapropriado de EM em doentes com TENMO, a utilização de TMD não só é inadequada como pode aumentar o risco de recidivas, podendo mesmo precipitar a morte [53]. A corticoterapia a longo termo também tem efeitos nefastos conhecidos como osteoporose, intolerância à glicose, miopatia, insuficiência adrenal, hiperlipidemia, doença gastrointestinal e doença oftalmológica [56]. Para além do problema da toxicidade medicamentosa em pessoas que não beneficiam da terapêutica, a ausência da medicação adequada para um diagnóstico alternativo pode ter consequências fatais [54]. Apesar de dificilmente mensuráveis, devemos considerar também os efeitos psicológicos substanciais associados ao ajuste a um diagnóstico de EM, e às incertezas que este diagnóstico pode trazer a um jovem adulto acerca de decisões relevantes como educação, carreira e família. Uma reversão deste diagnóstico é normalmente simplisticamente tida como positiva, mas pode ser um processo muito angustiante para alguns pacientes [4], podendo precipitar sintomas de ansiedade e depressão [54]. Pode ser particularmente difícil se o paciente for muito sintomático numa base emocional ou se o erro tiver persistido por um longo período de tempo [57]. Devemos considerar ainda o fardo financeiro para sistemas de saúde que advém de desnecessárias terapêuticas dispendiosas como a TMD, para além da monitorização e do cuidado e, por fim, considerar que erros desta natureza podem implicar processos médico-legais e litígios para os neu-

rologistas responsáveis [48].

## 6.1 Erros mais comuns

As doenças e síndromes mais frequentemente confundidos com EM terão sido diferentes ao longo do tempo, a par da evolução dos critérios de diagnóstico. Dados recentes sugerem não serem doenças raras e difíceis de diagnosticar como se poderia pensar, mas sim maioritariamente distúrbios comuns os que são confundidos com EM [53], como por exemplo a enxaqueca, fibromialgia e distúrbios neurológicos funcionais, tipicamente quando a RM feita para investigar estes problemas indica lesões da substância branca [48]. Para além destes, destacam-se também os distúrbios de conversão ou psicogénicos, TENMO, síndrome cerebelosa neurodegenerativa, leucodistrofia genética, mielite transversa idiopática, espondilose cervical com mielopatia, mielopatia não inflamatória e parkinsonismo com anomalias inespecíficas da substância branca [53]. Na década de 1980, por outro lado, notava-se um maior número de neoplasias, doenças infecciosas e vasculares como diagnósticos que eram comumente confundidos com EM, refletindo a menor disponibilidade de RM [54].

## 6.2 Fontes de erro

A aplicação dos critérios de McDonald a doentes com clínica atípica diminui a especificidade para EM, e esta é uma importante causa de erros de diagnóstico, que se reflete nas doenças mais frequentemente confundidas com EM, que não se apresentam com sintomas sugestivos de desmielinização. A má interpretação da terminologia dos critérios de diagnóstico, por prevenir a identificação de apresentações atípicas, também contribui para os erros [52, 49].

Também podem resultar erros da aplicação inapropriada dos critérios com base num evento histórico sem corroboração objetiva de uma lesão por meio de exame neurológico, PE ou imagiologia [54]. Apesar de a identificação de episódios prévios de desmielinização poder contribuir para a demonstração da DNT e confirmar o diagnóstico de EM, a avaliação de episódios históricos de sintomas neurológicos sem evidência objetiva de uma lesão tem sido comprovadamente causadora de erros de diagnóstico. Segundo os critérios de McDonald de 2017, se estes eventos históricos incluírem sintomas e evolução característicos de um ataque desmielinizante inflamatório prévio, podem ser considerados para demonstração de DNT na ausência de evidência objetiva. Determinar se um evento passado, como perturbação visual, diplopia, vertigem, diminuição da função motora ou sensorial numa extremidade, está de facto associado a desmielinização de EM é especialmente desafiante. Sem a corroboração de achados objetivos ao exame neurológico, PEV ou RM, a consideração destes sintomas históricos para demonstrar DNT requer atenção redobrada, dada a associação a erros de diagnóstico. Pode ser prudente, em alguns casos, esperar até

que imagens de RM intervaladas demonstrem a DNT para confirmar o diagnóstico [17].

O excesso de confiança na presença de anomalias na RM que preencham DNE para confirmar um diagnóstico de EM num paciente com sintomas neurológicos inespecíficos também contribui de forma relevante para estes erros. Os critérios de RM não foram desenvolvidos com o intuito de facilitar a diferenciação de EM de outras condições, como enxaqueca, que estejam associadas a anomalias na substância branca, mas sim de identificar pacientes com alto risco de desenvolver EM após apresentações clínicas típicas [54]. Anomalias na RM proporcionam muitas vezes a consideração de um diagnóstico de EM. A sobrevalorização destas anomalias imagiológicas, particularmente em pacientes com apresentações atípicas e inespecíficas contribui significativamente para diagnósticos errados de EM. A demonstração de DNE na RM é possível num largo número de condições, incluindo enxaqueca e doença isquémica de pequenos vasos, e a falta de atenção para a presença de síndromes atípicas conduz potencialmente a um diagnóstico errado [17]. Se por um lado a RM vem contribuir para o diagnóstico de EM, por outro, a sua ubiquidade atual tem vindo a implicar que anomalias inespecíficas em T2 sejam encontradas em pacientes com cefaleias, tonturas, parestesias, dor ou mesmo fadiga, e assim seja considerado um diagnóstico de EM [57]. A determinação errónea de lesões justa-corticais ou periventriculares para preencher critérios de DNE e a determinação errónea de DNT devido a variabilidade de orientação dos cortes na RM, sendo que RM feitas em *scanners* diferentes podem dar origem à aparência de novas lesões, provocam facilmente erros [54].

Tem vindo a notar-se uma tendência para os neurologistas especializados em EM, depois de verem muitas apresentações atípicas da doença, desprezarem de certo modo algumas *red flags* que podiam alertar para um diagnóstico alternativo [54]. A disponibilidade da TMD pode resultar num viés cognitivo que implica o sobrediagnóstico de EM. De facto, o atraso no diagnóstico e na instituição terapêutica de TMD está associado a um aumento do risco de incapacidade e o maior benefício da TMD verifica-se nos pacientes mais jovens, com o maior risco de atividade inflamatória corrente [53], pelo que têm vindo a ser feitos esforços nos últimos anos para um diagnóstico mais precoce, sendo que os critérios de DNT e DNE se tornaram ao longo do tempo menos estritos. Não obstante, apesar de um diagnóstico precoce ser muito desejável, tem de ser considerado o risco de um diagnóstico incorreto de EM num paciente com uma outra doença [4]. Durante a maior parte do séc. XX, a pressão para a obtenção de um diagnóstico precoce estava atenuada pela ausência de TMD. No entanto, com o surgimento do IFN beta-1b em 1993, o diagnóstico de EM passou a ser acelerado, e ainda mais com a introdução de outros agentes e a crença crescente de que a terapêutica precoce reduz a carga de doença a longo termo [58]. Há desde então uma pressão sobre os neurologistas para fazer um diagnóstico mais precoce de EM para iniciar o mais cedo possível a TMD.

### 6.3 Prevenção de erros

Os critérios de McDonald de 2017 contemplam uma discussão detalhada sobre erros de diagnóstico de EM e a sua evicção, e ainda um glossário que define os termos fundamentais clínicos, paraclínicos e imagiológicos necessários à sua correta aplicação. Esta revisão dos critérios de McDonald inclui várias novas recomendações para reduzir o potencial de erros de diagnóstico. Estes critérios devem ser utilizados nos tipos de paciente em que foram feitos estudos de validação, que se apresentam com síndromes típicas de desmielinização. [17]. Muitos dos diagnósticos confundidos com EM nem sequer se apresentam normalmente com as síndromes típicas necessárias para a aplicação dos critérios de McDonald, como é o caso da enxaqueca, fibromialgia e distúrbios neurológicos funcionais. Sugere-se assim que, em alguns casos, ou os clínicos não estão cientes de que a aplicação dos critérios diagnósticos de EM implica a confirmação objetiva de um número de síndromes específicas, ou que as síndromes são incorretamente identificadas como típicas de EM. Deste modo, conclui-se que o primeiro passo para a mitigação de erros de diagnóstico possa ser a melhor educação para diagnóstico de síndromes típicas de desmielinização [17].

Apesar de os critérios de McDonald estarem susceptíveis a erros, um conhecimento profundo destes e aplicação correta dos mesmos preveniria provavelmente muitos erros de diagnóstico [17]. Há aspetos fulcrais nos critérios de McDonald que são mal interpretados tanto por internos como por neurologistas mais dedicados à EM. Deste modo, deve haver um investimento na educação de neurologistas e mesmo neurologistas especializados em EM para a aplicação apropriada dos critérios de McDonald e para a melhor interpretação de RM. Os maiores congressos na área da EM são focados no tratamento, e não no diagnóstico, ao qual está dedicado um número muito inferior de congressos. A um nível mais amplo, do sistema de saúde, deve ser garantido o acesso equitativo a cuidados especializados de EM. Um cuidado multi-disciplinar, com acesso a especialistas em neurologia e neurorradiologia também terá certamente um impacto favorável nas taxas de erros de diagnóstico [4].

Na ausência de um marcador altamente específico para a EM, os erros de diagnóstico nem sempre podem ser evitados. Em alguns casos, pode ser necessário a passagem de algum tempo após um diagnóstico inicial para revelar algumas *red flags* de características atípicas de EM e aumentar suspeição de um diagnóstico alternativo. Assim, é necessário reavaliar qualquer diagnóstico de EM [17]. Ainda mais em pacientes com apresentações atípicas ou com anomalias inespecíficas na RM, a monitorização clínica e imagiológica prolongada é prudente. Esta observação ao longo do tempo poderá confirmar o diagnóstico de EM ou estabelecer um diagnóstico alternativo. No entanto, esta abordagem pode ser difícil à luz da evidência que sugere os benefícios de TMD precoce em pacientes com EM ou com alto risco de EM [54]. Para além da aprofundada consideração de diagnósticos neurológicos alternativos, é recomendável que seja evitado o excesso de confiança nas alterações da RM como principal apoio de um diagnóstico de EM [57].

## Estado da arte no diagnóstico de EM

Um biomarcador específico e sensível que distinguisse a EM de outras condições preveniria com certeza muitos erros de diagnóstico. Têm sido investigados vários marcadores serológicos e do LCR, porém um teste com elevada especificidade e sensibilidade permanece ainda elusivo. Novos biomarcadores candidatos, como o péptido C ligado a eritrócitos, poderão ter melhor especificidade, mas requerem ainda replicação e validação. A maior compreensão da variada genética subjacente à EM, associada a variados processos imunológicos poderá explicar porque será tão desafiante identificar um biomarcador único para a EM [53].

Critérios diagnósticos futuros poderão melhor equilibrar a necessidade de um diagnóstico precoce e o potencial de má interpretação e aplicação, tendo em conta os riscos que envolvem os erros diagnósticos [54].



## Capítulo 7

### Diagnóstico de EM em populações específicas

Apesar de a EM se manifestar tipicamente entre a terceira e quinta décadas de vida [59], é interessante notar algumas particularidades nas populações em que é menos frequente.

#### 7.1 População pediátrica

A EM de início em idade pediátrica, especialmente pré-pubertária, tem de facto algumas particularidades quando comparada com EM de início em idade adulta [60]. Até 5% dos pacientes com EM desenvolvem os primeiros sintomas em idade pediátrica, quase sempre de EMRR. Nas crianças até aos 12 anos, a EM pode apresentar-se de forma diferente dos adolescentes e dos adultos. São mais comuns as encefalopatias, os défices neurológicos multifocais (frequentemente com envolvimento proeminente do tronco cerebral ou do cerebelo) e as convulsões. Os achados da RM podem incluir lesões grandes, confluentes, hiperintensas em T2 que mostram extraordinária resolução no *follow-up*. Os achados clínicos e imagiológicos podem ser sugestivos de uma encefalite disseminada aguda (EDA). Acima dos 12 anos, já é usual a apresentação com características similares às dos adultos com SCI [2]. Em crianças com sintomas antes dos 10 anos, o tempo desde o episódio inicial até aos episódios subsequentes pode ser longo, requerendo vigilância prolongada para garantir um diagnóstico correto [61].

Em 2012, o Grupo de Estudo Internacional de EM Pediátrica estabeleceu critérios de diagnóstico para esta EM particular. Uma das principais diferenças para os critérios prévios, de 2007, é que possa ser feito o diagnóstico após um surto, utilizando os critérios de McDonald de 2010 para DNE e DNT. O facto de a apresentação com EDA poder ser considerada como surto inaugural de EM é uma particularidade importante da EM pediátrica [60]. Os critérios de McDonald de 2010 permitiram o diagnóstico de EM em crianças com mais de 11 anos que se apresentassem com SCI e evidência de DNE e DNT na RM [9]. Os critérios de McDonald de 2017 foram definidos em adultos, mas podem ser utilizados em crianças com mais de 11 anos e se o primeiro surto não for de EDA [60]. No caso de a apresentação ser uma EDA, o diagnóstico de EM implica pelo menos um surto que não seja desse tipo e a acumulação de novas lesões clinicamente silenciosas [8]. Os critérios de 2017 estão atualmente sob validação em coortes pediátricas [60].

Devido à reduzida ocorrência de EM pediátrica, deve ser feito cuidadosamente o diagnóstico diferencial, sendo necessária tanta mais consideração quanto menor a idade da criança antes de fazer o diagnóstico de EM [62]. Deve ser dado particular destaque ao TENMO AQP4 positivo e à presença de anticorpos anti-MOG, que se encontram frequen-

temente em crianças com doenças desmielinizantes agudas; algumas apresentações (como EDA e NO) podem recorrer em mais de 40% dos casos e simular EM, mas a presença de anticorpos anti-MOG sugere que não se esteja perante um diagnóstico de EM [60]. Outros diagnósticos diferenciais comuns são infeções agudas do SNC por EBV, micoplasma e enterovírus, leucodistrofias hereditárias, incluindo doença de Alexander, citopatias mitocondriais e leucodistrofia metacromática, e vasculopatias inflamatórias, incluindo lupus eritematoso sistémico, vasculite primária do SNC e neurosarcoïdose [9] e síndrome de Sjögren [62].

Uma particularidade interessante na população pediátrica é o facto de a presença de BOC no LCR aumentar significativamente a probabilidade de EM [63].

## 7.2 População geriátrica

Uma apresentação de EM após os 50 anos é classificada como EM de início tardio, e após os 60 anos, de início muito tardio. EM de início tardio corresponde a 3,4 a 4,8% e a EM de início muito tardio a cerca de 0,5% de todos os diagnósticos de EM [64].

Neste grupo populacional é comum a apresentação inicial ser monossintomática, mais frequentemente motora. Relativamente à EM típica, a EM de início tardio apresenta mais frequentemente NO e menos frequentemente envolvimento do tronco cerebral [65]. O curso clínico mais comum é o de EMPP [66], associado a um desenvolvimento mais rápido de incapacidade [65]. Existe, aparentemente, predominância no sexo feminino [66], contudo o rácio entre mulheres e homens parece ser inferior nesta faixa etária [67].

O estabelecimento de um diagnóstico de EM pode ser mais difícil em adultos com mais idade, uma vez que são frequentemente encontradas lesões da substância branca na RM devido a doença cerebrovascular de pequenos vasos [2], podendo verificar-se um declínio da especificidade da RM com maior idade [67, 68]. Devido a comorbilidades prévias e a uma maior probabilidade de deteção de lesões hiperintensas em T2 na RM, verifica-se um atraso significativo no diagnóstico, que pode chegar a 3 a 5 anos em cerca de 40% dos pacientes [66]. Para além da RM, também os achados dos PE devem ser cuidadosamente avaliados dado um aumento ligeiro a moderado da latência e uma amplitude e morfologia anormais poderem muitas vezes ser atribuídos ao processo de envelhecimento ou a outras patologias, neurológicas ou não [69]. Outros desafios associados ao diagnóstico de EM de início tardio são o largo número de diagnósticos diferenciais associados à idade, a presença de apresentações atípicas [69], o baixo índice de suspeição e a ausência de critérios de diagnóstico específicos para esta faixa etária [67].

A RM da medula espinal é bastante útil uma vez que as lesões da medula espinal não ocorrem com o envelhecimento fisiológico [2], e de acordo com vários estudos, a EM de início tardio está associada a um número significativamente superior de lesões medulares. Por outro lado, está associada a um menor número de lesões infratentoriais [67].

## Estado da arte no diagnóstico de EM

Os principais diagnósticos diferenciais a ter em conta são doença vascular do SNC e mielopatia cervical espondilótica, uma vez que são patologias mais prevalentes nesta faixa etária [66].

A avaliação de BOC no LCR também pode ser bastante útil em adultos mais velhos, bem como os PE [2]. Por outro lado sugere-se que a pleocitose do LCR seja menos frequente nestes casos [67].



## Capítulo 8

### Conclusões e prospectiva

O diagnóstico de EM baseia-se nos sinais e sintomas neurológicos observados na clínica, a par da evidência de disseminação da doença no tempo e no espaço, definida pelos critérios de McDonald, que proporcionam um diagnóstico mais célere e preciso de EM, de forma a permitir a gestão adequada do doente. Estes critérios de diagnóstico aplicam-se idealmente em pacientes com sinais e sintomas típicos e após exclusão de uma melhor explicação para o quadro. Com o surgimento de novos achados patológicos, clínicos, imagiológicos e terapêuticos, os critérios de diagnóstico têm sofrido modificações e é natural e expectável que venham a sofrer reformulações futuras.

As observações clínicas são complementadas por técnicas como a RM, que é uma técnica bastante sensível para detetar as lesões próprias da EM, tendo vindo a tornar-se fulcral no diagnóstico de EM, uma vez que facilita bastante o preenchimento dos critérios de DNT e DNE. Caso uma síndrome clínica típica se acompanhe de lesões características na RM, esta poderá ser suficiente para confirmar o diagnóstico; caso contrário, será necessário obter dados adicionais através de exames paraclínicos como a avaliação do LCR, os exames neurofisiológicos ou a TCO. A principal alteração do LCR típica de EM é a produção aumentada de imunoglobulinas intratecais. Depois da RM, a presença de BOC é provavelmente o marcador diagnóstico mais claro. Havendo evidência imagiológica de DNE e DNT, mesmo com uma apresentação inespecífica, a presença de BOC no LCR contribui para uma suspeita elevada de EM. Particularmente na população pediátrica, a presença de BOC no LCR aumenta significativamente a probabilidade de EM. Para além das BOC, é interessante continuar a investigação de outros biomarcadores do LCR, procurando que sejam mais específicos do que os que são hoje conhecidos. O estudo neurofisiológico de PE torna-se útil principalmente pela possibilidade de proporcionar evidência de suporte ao diagnóstico de EM através da identificação de uma lesão no SNC clinicamente silenciosa, demonstrando DNE. A TCO é uma ferramenta relativamente recente para o diagnóstico de EM, no entanto é, aparentemente, uma técnica bastante sensível de identificação de dano causado pela EM na via visual anterior.

O diagnóstico diferencial extenso é um dos fatores que tornam o processo de diagnóstico de EM desafiante. Os métodos complementares de diagnóstico têm cada vez mais contribuído nesta diferenciação, no entanto os erros são ainda um problema relevante. Existe um foco cada vez mais marcado em fazer um diagnóstico precoce, devido à evidência dos benefícios da iniciação precoce de TMD, no entanto alguma precipitação pode potenciar o risco de diagnósticos errados, sendo importante ter em conta que certas TMD estão contraindicadas em alguns dos mais comuns diagnósticos diferenciais de EM, como é o caso

do TENMO. De forma a prevenir os erros de diagnóstico, que resultam, para além do viés cognitivo associado à premência de uma instituição precoce da terapêutica, de uma má interpretação e de um conhecimento pouco profundo dos critérios de diagnóstico, deve ser feito um investimento na formação dos neurologistas na área da EM para a aplicação apropriada dos critérios. Apesar de a RM ser a técnica central no diagnóstico de EM, o excesso de confiança nesta técnica e a sobrevalorização das anomalias imagiológicas também são uma fonte de erro relevante que deve ser evitada, procurando complementação tanto quanto possível com outras técnicas.

Em suma, o desenvolvimento futuro deve contemplar critérios diagnósticos que possam melhor equilibrar a necessidade de um diagnóstico e instituição terapêutica precoces e o potencial de má interpretação e aplicação, a par de investigação e experimentação continuadas e do desenvolvimento expectável das técnicas imagiológicas, neurofisiológicas e laboratoriais, bem como do investimento na formação específica dos profissionais de saúde.

## Bibliografia

- [1] Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple Sclerosis: Clinical Aspects. *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(6):752–759.
- [2] Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH. Diagnosis of Multiple Sclerosis: Progress and Challenges. *The Lancet*. 2017;389(10076):1336–1346.
- [3] Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Loscalzo J, Longo D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York, NY; 2018.
- [4] Brownlee WJ, Solomon AJ. Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: Time for Action. *Multiple Sclerosis Journal*. 2021;27(6):805–806.
- [5] Villoslada P, Sanchez-Dalmau B, Galetta S. Optical Coherence Tomography: A Useful Tool for Identifying Subclinical Optic Neuropathy in Diagnosing Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2020;95(6):239–240.
- [6] Deisenhammer F. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(726):1–10.
- [7] Rolak LA, Fleming JO. The Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *The Neurologist*. 2007-03;13(2):57–72.
- [8] Langille MM, Rutatangwa A, Francisco C. Pediatric Multiple Sclerosis. *Advances in Pediatrics*. 2019;66:209–229.
- [9] Duignan S, Brownlee W, Wassmer E, Hemingway C, Lim M, Ciccarelli O, et al. Paediatric Multiple Sclerosis: A New Era in Diagnosis and Treatment. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2019;61(9):1039–1049.
- [10] Hosseiny M, Newsome SD, Yousem DM. Radiologically Isolated Syndrome: A Review for Neuroradiologists. *American Journal of Neuroradiology*. 2020;ajnr;ajnr.A6649v1.
- [11] Muccilli A, Seyman E, Oh J. Spinal Cord MRI in Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(1):35–57.
- [12] Arrambide G, Tintore M, Espejo C, Auger C, Castillo M, Río J, et al. The Value of Oligoclonal Bands in the Multiple Sclerosis Diagnostic Criteria. *Brain*. 2018;141(4):1075–1084.
- [13] de Stefano N. Response to Dr Boyko's Letter: 'Radiologically Isolated Syndrome with Oligoclonal Bands in CSF (RIS + OCB) Can Be Classified as Highly MS-risk Group'. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(7):871–871.
- [14] Lebrun C. The Radiologically Isolated Syndrome. *Revue Neurologique*. 2015;171(10):698–706.

- [15] Labiano-Fontcuberta A, Benito-León J. Radiologically Isolated Syndrome: An Update on a Rare Entity. *Multiple Sclerosis Journal*. 2016;22(12):1514–1521.
- [16] McNicholas N, Hutchinson M, McGuigan C, Chataway J. 2017 McDonald Diagnostic Criteria: A Review of the Evidence. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;24:48–54.
- [17] Solomon AJ, Naismith RT, Cross AH. Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: Impact of the 2017 McDonald Criteria on Clinical Practice. *Neurology*. 2019;92(1):26–33.
- [18] Solomon AJ. Diagnosis, Differential Diagnosis, and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2019;25(3):611–635.
- [19] Filippi M, Preziosa P, Rocca MA. MRI in Multiple Sclerosis: What Is Changing? *Current Opinion in Neurology*. 2018;31(4):386–395.
- [20] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of Multiple Sclerosis: 2017 Revisions of the McDonald Criteria. *The Lancet Neurology*. 2018;17(2):162–173.
- [21] Aliaga ES, Barkhof F. MRI Mimics of Multiple Sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. vol. 122. Elsevier; 2014. p. 291–316.
- [22] Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI Criteria for the Diagnosis of Multiple Sclerosis: MAGNIMS Consensus Guidelines. *The Lancet Neurology*. 2016;15(3):292–303.
- [23] Lunde Larsen LS, Larsson HBW, Frederiksen JL. The Value of Conventional High-Field MRI in MS in the Light of the McDonald Criteria: A Literature Review: The Value of Conventional High-Field MRI in MS in the Light of the McDonald Criteria. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2010;122(3):149–158.
- [24] Hemond CC, Bakshi R. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2018;8(5):1–21.
- [25] Bhandari A, Xiang H, Lechner-Scott J, Agzarian M. Central Vein Sign for Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Radiology*. 2020;75(6):479.e9–479.e15.
- [26] Solomon AJ. Progress towards a Diagnostic Biomarker for MS: Central Vein Sign. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(4):394–396.
- [27] Maggi P, Absinta M, Grammatico M, Vuolo L, Emmi G, Carlucci G, et al. Central Vein Sign Differentiates Multiple Sclerosis from Central Nervous System Inflammatory Vasculopathies: Central Vein Sign. *Annals of Neurology*. 2018;83(2):283–294.
- [28] Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2019;76(12):1446.

- [29] Petzold A. Intrathecal Oligoclonal IgG Synthesis in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimmunology*. 2013;262(1-2):1–10.
- [30] Link H, Huang YM. Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis Cerebrospinal Fluid: An Update on Methodology and Clinical Usefulness. *Journal of Neuroimmunology*. 2006;180(1-2):17–28.
- [31] Pryce G, Baker D. Oligoclonal Bands in Multiple Sclerosis; Functional Significance and Therapeutic Implications. Does the Specificity Matter? *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2018;25:131–137.
- [32] Chiappa KH. Pattern-Shift Visual, Brainstem Auditory and Short-Latency Somatosensory Evoked Potentials in Multiple Sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1984;436:315–327.
- [33] Leocani L, Comi G. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. In: *Handbook of Clinical Neurology*. vol. 122. Elsevier; 2014. p. 671–679.
- [34] Fernández V. Recomendaciones para la utilización clínica del estudio de potenciales evocados motores en la esclerosis múltiple. *Neurología*. 2013;28(7):408–416.
- [35] Fuhr P, Kappos L. Evoked Potentials for Evaluation of Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2001;112(12):2185–2189.
- [36] Habek M, Adamec I, Barun B, Crnošija L, Gabelić T, Krbot Skorić M. Clinical Neurophysiology of Multiple Sclerosis. In: Asea AAA, Geraci F, Kaur P, editors. *Multiple Sclerosis: Bench to Bedside*. vol. 958 of *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer International Publishing; 2017. p. 129–139.
- [37] Kraft GH. Evoked Potentials in Multiple Sclerosis. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2013-11;24(4):717–720.
- [38] Calugaru L, Calugaru GT, Calugaru OM. Evoked Potentials in Multiple Sclerosis Diagnosis and Management. *Current Health Sciences Journal*. 2016;(4):385–389.
- [39] Skorić MK. Evolution of Tongue Somatosensory Evoked Potentials in People with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2020:6.
- [40] Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *Journal of Neuro-Ophthalmology*. 2018;38(3):350–357.
- [41] Colebatch JG. Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Multiple Sclerosis. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(9):1693–1694.
- [42] Zafeiropoulos P, Katsanos A, Kitsos G, Stefaniotou M, Asproudis I. The Contribution of Multifocal Visual Evoked Potentials in Patients with Optic Neuritis and Multiple Sclerosis: A Review. *Documenta Ophthalmologica*. 2021;142(3):283–292.

- [43] Farci R, Carta A, Cocco E, Frau J, Fossarello M, Diaz G. Optical Coherence Tomography Angiography in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Study. *PLOS ONE*. 2020;15(7):1–12.
- [44] Graves JS. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2019;39(06):711–717.
- [45] Britze J, Frederiksen JL. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Eye*. 2018;32(5):884–888.
- [46] Hanson J, Lukas S, Pless M, Schippling S. Optical Coherence Tomography in Multiple Sclerosis. *Seminars in Neurology*. 2016;36(02):177–184.
- [47] Ulusoy MO, Horasanlı B, Işık-Ulusoy S. Optical Coherence Tomography Angiography Findings of Multiple Sclerosis with or without Optic Neuritis. *Neurological Research*. 2020;42(4):319–326.
- [48] Brownlee WJ. Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis: The Better Explanations in Clinical Practice. *Neurology*. 2019;92(22):1037–1038.
- [49] Toledano M, Weinshenker BG, Solomon AJ. A Clinical Approach to the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2015;15(8):57.
- [50] Siva A. Common Clinical and Imaging Conditions Misdiagnosed as Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(1):69–117.
- [51] Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25:736–752.
- [52] Solomon AJ, Weinshenker BG. Misdiagnosis of Multiple Sclerosis: Frequency, Causes, Effects, and Prevention. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2013;13(403):1–7.
- [53] Solomon AJ, Corboy JR. The Tension between Early Diagnosis and Misdiagnosis of Multiple Sclerosis. *Nature Reviews Neurology*. 2017;13(9):567–572.
- [54] Solomon AJ, Bourdette DN, Cross AH, Applebee A, Skidd PM, Howard DB, et al. The Contemporary Spectrum of Multiple Sclerosis Misdiagnosis: A Multicenter Study. *Neurology*. 2016;87(13):1393–1399.
- [55] Wingerchuk DM, Carter JL. Multiple Sclerosis: Current and Emerging Disease-Modifying Therapies and Treatment Strategies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(2):225–240.
- [56] Buchman AL. Side Effects of Corticosteroid Therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2001;33(4):289–294.
- [57] Rudick RA, Miller AE. Multiple Sclerosis or Multiple Possibilities: The Continuing Problem of Misdiagnosis. *Neurology*. 2012;78(24):1904–1906.

- [58] Miller AE, Pelletier D. Multiple Sclerosis: Rapid Diagnosis or Right Diagnosis? *Neurology*. 2016-08-16;87(7):652–653.
- [59] Benjamin I, Griggs R, Wing E, Fitz G. *Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015.
- [60] Deiva K. Pediatric Onset Multiple Sclerosis. *Revue Neurologique*. 2020;176(1-2):30–36.
- [61] Yeshokumar AK, Narula S, Banwell B. Pediatric Multiple Sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. 2017;30(3):216–221.
- [62] Alroughani R, Boyko A. Pediatric Multiple Sclerosis: A Review. *BMC Neurology*. 2018;18(27):1–8.
- [63] Boyko A. Radiologically Isolated Syndrome with Oligoclonal Bands in CSF (RIS + OCB) Can Be Classified as High MS Risk Group. *Multiple Sclerosis Journal*. 2020;26(7):869–870.
- [64] Vaughn CB, Jakimovski D, Kavak KS, Ramanathan M, Benedict RHB, Zivadinov R, et al. Epidemiology and Treatment of Multiple Sclerosis in Elderly Populations. *Nature Reviews Neurology*. 2019;15(6):329–342.
- [65] Polliack ML, Barak Y, Achiron A. Late-Onset Multiple Sclerosis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(2):168–171.
- [66] Lotti CBdC, Oliveira ASB, Bichueti DB, de Castro I, Oliveira EML. Late Onset Multiple Sclerosis: Concerns in Aging Patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(7):451–456.
- [67] Awad A, Stüve O. Multiple Sclerosis in the Elderly Patient. *Drugs & Aging*. 2010;27(4):283–294.
- [68] Arias M, Dapena D, Arias-Rivas S, Costa E, López A, Prieto JM, et al. Esclerosis múltiple de comienzo tardío. *Neurología*. 2011;26(5):291–296.
- [69] Martinelli V, Rodegher M, Muiola L, Comi G. Late Onset Multiple Sclerosis: Clinical Characteristics, Prognostic Factors and Differential Diagnosis. *Neurological Sciences*. 2004;25(S4):s350–s355.