



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**TÂNIA MARINA LOPES AMARAL**

***ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMÁRIA PROGRESSIVA:  
UMA DOENÇA DIFERENTE DA ESCLEROSE  
MÚLTIPLA CLÁSSICA?***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NEUROLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DRA. LÍVIA DIOGO SOUSA**

**DR. JOÃO SARGENTO FREITAS**

**FEVEREIRO/2012**

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2012

# **ESCLEROSE MÚLTIPLA PRIMÁRIA PROGRESSIVA: uma doença diferente da Esclerose Múltipla clássica?**

Artigo de Revisão

**Autoria: Tânia Marina Lopes Amaral**

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Sob orientação científica de:**

**Dr. Lúcia Diogo Sousa** - Chefe do Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**Dr. João Sargento Freitas** - Interno do Internato Complementar em Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

## ÍNDICE

Glossário de siglas .....	1
Abstract / Resumo .....	3
Palavras-chave .....	6
Introdução .....	7
Objectivo .....	11
Material e Métodos .....	12
Resultados .....	15
1. Epidemiologia .....	18
1.1 Género .....	18
1.2 Idade .....	19
1.3 Distribuição geográfica .....	20
1.4 Etnia .....	21
2. Genética .....	23
3. Anatomopatologia .....	27
4. Biomarcadores .....	39
4.1 Imagiologia – RM .....	39
4.2 LCR .....	46
4.3 Potenciais evocados .....	49
4.4 Sangue .....	50
5. Clínica .....	51
6. Diagnóstico .....	55
7. Tratamento .....	62
8. Prognóstico .....	72
Conclusão .....	75
Agradecimentos .....	77
Referências .....	78

---

## **GLOSSÁRIO de SIGLAS**

**BHE** – Barreira Hemato-Encefálica

**BOC** - Bandas Oligoclonais

**CADASIL** - Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

**DT-RM** – Ressonância Magnética com Difuse Tensor

**EDSS** - Expanded Disability Status Scale

**EM** – Esclerose Múltipla

**EMER** - Esclerose Múltipla Exacerbação-Remissão

**EMPE** - Esclerose Múltipla Progressiva com Exacerbações

**EMPP** - Esclerose Múltipla Primária Progressiva

**EMSP** - Esclerose Múltipla Secundária Progressiva

**FLAIR** – Fluid Acquisition Inversion Recovery

**FTY** - Fingolimod

**GA** - Glatiramero

**HLA** - Antígeno Leucocitário Humano

**ICAM-1** - Intercellular adhesion molecule 1

**IFN- $\beta$  1a e 1b** - Interferão- $\beta$  1a e 1b

**IGIV** - Imunoglobulina humana intravenosa

**LCR** - Líquido cefalo-raquídeo

**LFA-1** - Lymphocyte function-associated antigen 1

**MHC** - Complexo Major de Histocompatibilidade

**MMP** - Metaloproteinases da matriz

**MSFC** - Multiple sclerosis funcional composite

**MTX** - Mitoxantrona

**NAA** - N-acetilaspártato

**NF-L** - Neurofilamentos de cadeia leve

**NHPT** - Nine hole peg test

**NTZ** - Natalizumab

**PASAT** - Paced Auditory Serial Addition Test

**PEV** - Potenciais evocados visuais

**RM** – Ressonância Magnética

**RM-MT** – Ressonância Magnética com transferência de magnetização

**S1P-R** - Receptor esfingosina-1-fosfato

**SBAN** - Substância branca de aparência normal

**SCAN** - Substância cinzenta de aparência normal

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TGF- $\beta$**  - Transforming growth factor  $\beta$

**TWT** - Time walk test

**VLA-4** - Late activation antigen 4

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Multiple sclerosis is a chronic inflammatory disease that leads to the formation of plates of multifocal demyelization distributed within the central nervous system in which occur myelin loss, axonal destruction and gliosis. This disease causes significant disability and according to their clinical course identifies four subtypes of multiple sclerosis: relapsing-remitting, secondary progressive, primary progressive and progressive relapsing. Among these, primary progressive multiple sclerosis is one whose characteristics move further away from the other forms.

**Objective:** This work aims to clarify whether the primary progressive multiple sclerosis is a disease other than classic multiple sclerosis weighing the arguments for and against this hypothesis.

**Material and Methods:** The systematic review involved the search strategy of the pyramid of the 5 S of Haynes (*systems, summaries, synopses, syntheses e studies*). The articles obtained were selected according to the impact factor of the journal where they were published, the number of citations, the credibility and institution of the author also the relevance to this work.

**Results:** Primary progressive multiple sclerosis has some characteristics that differ from the classic disease including age of onset, clinical presentation and gender predominance. However, the halotype DR15 and the main pathophysiological phenomena underlying the classic multiple sclerosis, like inflammation and neurodegeneration, are also present in primary progressive form despite the less prominent inflammation and its entrapment within the brain compartment, the significant cord atrophy and a bigger loss of oligodendrocytes and axons. These peculiarities have therapeutic implications and so actually there are no effective drugs for patients with primary progressive multiple sclerosis. The

imaging study reveals fewer and smaller lesions with less gadolinium enhancing and oligoclonal bands are also rarer, which motivate differences in the definition of diagnosis criteria. Primary progressive multiple sclerosis has many aspects in common with secondary progressive form except the prevalence of women and the occurrence of relapsing episodes.

**Conclusion:** The main differences found are essentially quantitative, more than qualitative, and the similarities include basilar characteristics of disease's pathogenesis. Thus, dosing the arguments for and against, the most plausible conclusion is that primary progressive form is not a different disease but a clinical variant of multiple sclerosis integral disease's spectrum.

---

## **RESUMO**

**Introdução:** A Esclerose Múltipla é uma doença inflamatória crónica que cursa com a formação de placas de desmielinização multifocal distribuídas pelo sistema nervoso central nas quais ocorre perda de mielina, destruição axonal e formação de cicatrizes gliais. Esta doença é causadora de incapacidade clínica significativa e segundo a sua evolução clínica são definidos quatro subtipos: forma exacerbação-remissão, secundária progressiva, primária progressiva e progressiva com exacerbações. Entre estes subtipos, a Esclerose Múltipla Primária Progressiva é aquela cujas características mais se distanciam das restantes formas da doença.

**Objectivos:** Neste trabalho de revisão pretende-se clarificar se a Esclerose Múltipla Primária Progressiva é uma doença diferente da Esclerose Múltipla clássica pesando os argumentos a favor e contra esta hipótese.

**Material e Métodos:** A estratégia de pesquisa da revisão sistemática seguida foi a pirâmide dos 5 S de Haynes (*systems, summaries, synopses, syntheses e studies*). Os artigos foram seleccionados consoante o factor de impacto da revista em que foram publicados, o número de citações, a credibilidade do autor e da instituição a que pertence e ainda a relevância para este trabalho.

**Resultados:** A esclerose múltipla primária progressiva possui características que a afastam da forma clássica da doença nomeadamente a idade de início, forma de apresentação clínica e predomínio de género. No entanto, o halotipo DR15 e os principais fenómenos fisiopatológicos subjacentes à esclerose múltipla clássica, inflamação e neurodegeneração, também estão presentes nos doentes com a forma primária progressiva apesar de a inflamação ocorrer em menor grau e estar circunscrita ao compartimento central e de se verificar maior perda axonal e de oligodendrócitos e atrofia medular. Estas particularidades têm implicações



terapêuticas não existindo actualmente nenhum fármaco eficaz para a esclerose múltipla primária progressiva. O estudo imagiológico demonstra lesões menos numerosas, que sofrem menos realce com o gadolínio e as bandas oligoclonais também mais raras nesta forma da doença o que condiciona divergências na definição dos critérios de diagnóstico. A forma primária progressiva mostrou ter muitos pontos em comum com a secundariamente progressiva exceptuando o predomínio feminino e a presença de exacerbações.

**Conclusão:** As principais diferenças encontradas foram sobretudo de carácter quantitativo e menos de cariz qualitativo verificando-se também semelhanças nas características fundamentais da patogénese da doença. Assim, doseando os argumentos a favor e contra, a conclusão mais plausível é que a forma primária progressiva não se trata de uma doença independente mas sim de uma variante clínica da Esclerose Múltipla integrante do espectro da doença.

**PALAVRAS-CHAVE:** Esclerose Múltipla, Esclerose Múltipla Primária Progressiva, diferenças, semelhanças, epidemiologia, clínica, exames complementares, diagnóstico, tratamento, prognóstico

---

## **INTRODUÇÃO**

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica, desmielinizante e degenerativa, que atinge o sistema nervoso central (SNC). Trata-se da doença desmielinizante inflamatória mais frequente no mundo estimando-se que afecte mais de 2 500 000 de pessoas e que a sua prevalência na Europa, América do Norte e Austrália varie entre 1/500 e 1/1500 habitantes (Miller e Laery, 2007), o que faz da EM a causa mais comum de incapacidade neurológica não-traumática adquirida nos adultos jovens (Ford et al, 2002). Em Portugal estima-se que a prevalência da EM seja de aproximadamente 50/100000 (João de Sá, 2005), afectando portanto cerca de 5 mil pessoas no país. Considerando que surge preferencialmente em adultos jovens entre os 20 e os 40 anos, a EM é uma doença com grande impacto social pois causa uma elevada taxa de absentismo laboral e consequentemente dificuldades na subsistência.

A apresentação clínica da EM é muito variada pois depende da localização da inflamação e da desmielinização no SNC. A apresentação clínica pode ocorrer na forma de surto, nos casos de Esclerose Múltipla Exacerbação-Remissão (EMER), ou na forma progressiva nos doentes com Esclerose Múltipla Primária Progressiva (EMPP). Estes subtipos clínicos podem evoluir ou não para as formas Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP) ou Esclerose Múltipla Progressiva com Exacerbações (EMPE), respectivamente.

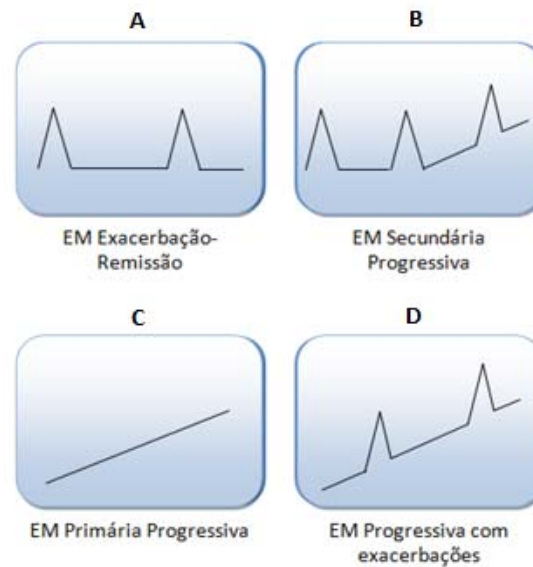


Figura 1: Classificação das formas clínicas da Esclerose Múltipla com esquema dos respectivos padrões clínicos evolutivos. A-EMER; B-EMSP; C-EMPP; D-EMPE. (Adaptado de Montalban e Rio, 2001)

A frequência de cada uma das formas clínicas da EM não é igual entre si, verificando-se que a grande maioria dos doentes com EM, cerca de 80-85% (Ebers, 2004), apresenta um episódio agudo ou sub-agudo de distúrbio neurológico, com instalação em horas ou dias, resultante de um evento desmielinizante inflamatório agudo no SNC. Este evento deve ter uma duração igual ou superior a 24 horas, na ausência de febre ou infecção, seguido de remissão completa ou parcial dos sintomas que pode demorar dias ou semanas. As alterações neurológicas que ocorrem com menos de um mês de intervalo são consideradas pertencentes ao mesmo surto. Estes episódios constituem as exacerbações que caracterizam o subtipo **EMER** (Fig. 1-A). No período entre os surtos, as funções neurológicas permanecem estáveis.

Cerca de 85-90% dos doentes com EMER desenvolve doença progressiva após 15-20 anos de evolução (Tremlett et al, 2010) passando a designar-se **EMSP** pois a fase progressiva da doença ocorre subsequentemente à fase de exacerbação-remissão. Nesta fase a deterioração contínua das funções neurológicas ocorre independentemente dos surtos. O seu diagnóstico é

---

sempre datado retrospectivamente uma vez que se tem de confirmar a progressão após 6 meses do seu início. Os doentes com EMER têm portanto um risco contínuo de desenvolver EMSP (Fig. 1-B), não se conseguindo no entanto prever.

Historicamente, foi em 1868 que Charcot reconheceu em alguns doentes com EM uma evolução progressiva desde o início da doença. Em 1955, McAlpine diferenciou os doentes com doença progressiva desde o início da doença daqueles que apresentavam progressão após uma fase de exacerbação-remissão.

Os subtipos de EM que possuem uma fase progressiva no seu curso clínico fazem parte da designada EM crónica progressiva, que engloba a EMSP, a EMPP e a EMPE. Em dois destes subtipos ocorrem exacerbações, nomeadamente na EMSP em que a primeira exacerbação surge antes do início da fase progressiva, e na EMPE em que a primeira exacerbação acontece após o início da fase progressiva.

Aproximadamente 10-15% dos doentes com EM têm curso progressivo desde o início da doença sem que ocorra qualquer episódio de exacerbação ou remissão, verificando-se uma acumulação progressiva de défices neurológicos (Thompson et al, 2000; McDonnell e Hawkins, 2002). Os doentes que possuem este padrão clínico têm **EMPP** (Fig. 1-C). A velocidade de progressão é variável sendo permitidos, no entanto, períodos de estabilidade ocasionais e ligeiras melhorias ou agravamentos temporários do quadro na EMPP, mas sem nunca ocorrerem surtos bem definidos.

Uma minoria significativa dos doentes com EMPP, cerca de 28%, sofre uma única exacerbação durante todo o curso da doença, tratando-se neste caso de EM transicional (Cottrell et al, 1999). Nos casos em que a doença tem um curso progressivo desde o início mas ocorrem várias exacerbações está-se perante a **EMPE** (Fig. 1-D), que afecta cerca de 5% dos doentes acompanhados em consulta de EM.

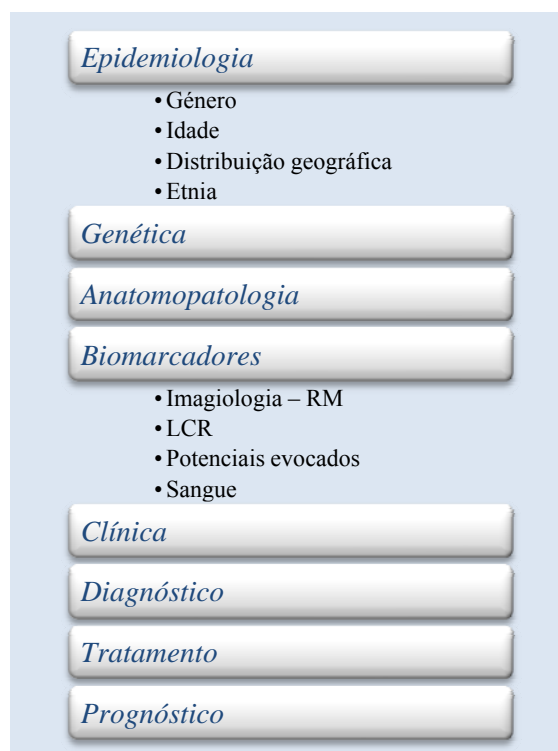
Particularmente, a EMPP pelas suas características específicas suscita na comunidade científica a possibilidade de constituir uma entidade nosológica independente da EM clássica uma vez que a sua apresentação clínica não engloba a marca típica da doença – os surtos. Também a ausência de resposta a qualquer das terapêuticas aprovadas para a forma clássica e as particularidades anatomo-patológicas da inflamação e neurodegeneração observadas na EMPP apontam no sentido de se estar perante doenças distintas.

## OBJECTIVO

A EMPP é a forma clínica da EM que mais se distancia dos restantes subtipos da doença não só pela apresentação clínica mas também pelas suas características a nível epidemiológico, genético, anatomopatológico, imagiológico, de líquido cefalo-raquídeo (LCR), diagnóstico, na resposta às terapêuticas e a nível prognóstico.

Assim, é objectivo deste trabalho realizar uma revisão sistemática da literatura, efectuar um levantamento das características da EMPP e comparar com as relativas à EM clássica, com o intuito de pesar os argumentos a favor e contra a hipótese de a EMPP ser uma doença distinta da EM clássica.

Para tal fim, a abordagem das particularidades da forma primária progressiva nos diferentes níveis de interesse da entidade nosológica em análise será realizada segundo o seguinte esquema organizativo:



## MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho, como método de pesquisa da literatura foi seguido o modelo dos 5 S de Haynes (Figura 2), um sistema piramidal com cinco níveis de organização da evidência científica.



Figura 2: Modelo dos 5 S de Haynes (*Systems; Summaries; Synopses; Syntheses; Studies*)

No topo da pirâmide estão os sistemas (*systems*) que combinam a informação de doentes específicos com a melhor evidência que se aplica, no entanto ainda não estão plenamente desenvolvidos.

Seguem-se os sumários (*summaries*), que são guias de prática clínica, cuja pesquisa foi feita através da *Dynamed* e do *Uptodate* utilizando como palavra-chave “primary progressive multiple sclerosis”.

No patamar abaixo estão as sinopses (*synopses*) que foram pesquisadas no *ACP Journal club* e no *Evidence-Based Medicine* usando a mesma palavra-chave.

Na secção seguinte estão as sínteses (*syntheses*) que incluem a síntese da evidência e as revisões sistemáticas, tendo sido usada como equação de pesquisa o termo composto “primary progressive multiple sclerosis”, com aspas, na plataforma *Cochrane Library* e *Pubmed*, a última com aplicação do filtro metodológico *Clinical Queries* que selecciona os consensos, metanálises, *guidelines*, medicina baseada na evidência e revisões sistemáticas.

Na base estão os estudos (*studies*), que são os estudos originais, foi utilizado o motor de busca da *Pubmed* tendo sido usada a linguagem MeSH (*Medical Subject Headings*) que considera a linguagem controlada da *National Library of Medicine* permitindo efectuar uma pesquisa com os termos correctos e sem sinonímias. Ao digitar “primary progressive multiple sclerosis” foi sugerido o termo “multiple sclerosis chronic progressive” pelo que se teve de associar “primary progressive multiple sclerosis” para se efectuar a pesquisa. Posteriormente foram associados *subheadings* relativos aos diferentes itens abordados neste trabalho, obtendo-se a seguinte equação de pesquisa:

“primary progressive multiple sclerosis”	AND	“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>epidemiology</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>genetics</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>radiography</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>blood</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>cerebrospinal fluid</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>diagnosis</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>pathology</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>physiopathology</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>therapy</b> ”[Mesh] OR
		“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>drug therapy</b> ”[Mesh]



A pesquisa foi repetida utilizando-se *limits* nomeadamente trabalhos posteriores a 1997, idioma inglês, português e espanhol e considerando apenas os estudos em humanos. Na *Pubmed* também foi realizada pesquisa em texto livre para certificar a inclusão dos artigos mais recentes utilizando-se a seguinte equação de pesquisa:

<p><b>“primary progressive multiple sclerosis”</b></p>	<p><b>AND</b></p>	<b>“epidemiology” OR</b>
		<b>“genetics” OR</b>
		<b>“radiography” OR</b>
		<b>“blood” OR</b>
		<b>“cerebrospinal fluid” OR</b>
		<b>“diagnosis” OR</b>
		<b>“pathology” OR</b>
		<b>“physiopathology” OR</b>
		<b>“therapy” OR</b>
<b>“drug therapy”</b>		

Os critérios considerados para a selecção dos artigos obtidos através da pesquisa basearam-se no factor de impacto da revista em que foram publicados, o número de citações do artigo, a credibilidade do autor e da instituição a que pertence e ainda a relevância do artigo para a construção deste trabalho de revisão.

## RESULTADOS

Na secção dos sistemas não foi possível realizar a pesquisa pois é uma ferramenta que ainda se encontra em construção. Nas restantes secções, os resultados obtidos estão esquematizados na figura 3 e que a seguir se descrevem.

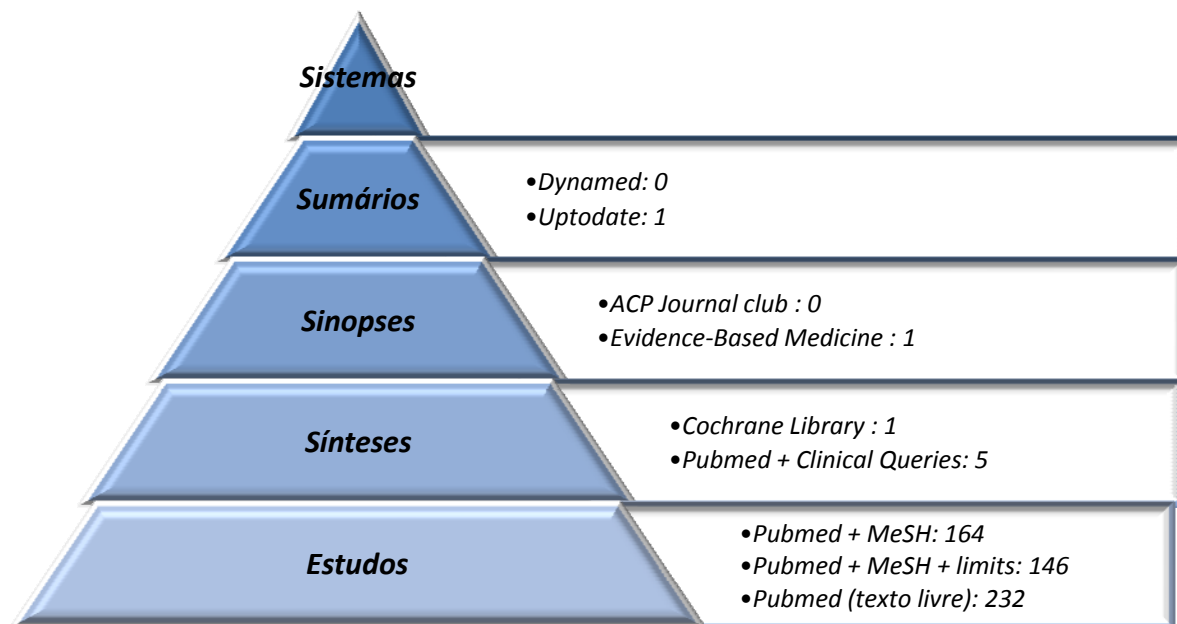


Figura 3: Resultados obtidos na pesquisa da literatura segundo o modelo dos 5 S de Haynes.

A pesquisa dos sumários, utilizando como palavras-chave “primary progressive multiple sclerosis” na fonte *Dynamed* não foi obtido nenhum resultado, usando-se o *Uptodate* obteve-se um resultado.

Na secção das *synopses*, recorrendo ao *ACP Journal club* não se conseguiu nenhum resultado mas utilizando a *Evidence-Based Medicine* obteve-se um resultado.

As sínteses publicadas na *Cochrane Library* resumem-se a um resultado e na interface de pesquisa *Pubmed*, com aplicação do filtro metodológico *Clinical Queries*, obtiveram-se

cinco resultados utilizando como equação de pesquisa o termo composto “primary progressive multiple sclerosis” com aspas.

Na base da pirâmide, os estudos foram pesquisados na plataforma da *Pubmed* utilizando o termo MeSH (“multiple sclerosis chronic progressive” AND “primary progressive multiple sclerosis”) obtiveram-se 164 artigos. Com a associação dos *subheadings* obteve-se a equação de pesquisa explicitada na secção dos Métodos e conseguiram-se 150 resultados dos quais 147 não estavam replicados na pesquisa com *Clinical Queries*. Realizando esta pesquisa com os limites de data, seleccionando-se trabalhos a partir de 1997, escolhendo como idioma o inglês, o português e o espanhol e considerando apenas os estudos em humanos, foram conseguidos **146** resultados no total, dos quais 143 não estavam replicados na pesquisa com *Clinical Queries*. Os artigos obtidos para cada um dos *subheadings* e os respectivos artigos seleccionados para a elaboração deste trabalho expõem-se no seguinte esquema:

“primary progressive multiple sclerosis” AND:	Resultados	Artigos Seleccionados
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>epidemiology</b> ”[Mesh]	12	11
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>genetics</b> ”[Mesh]	11	9
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>pathology</b> ”[Mesh]	13	10
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>physiopathology</b> ”[Mesh]	25	22
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>radiography</b> ”[Mesh]	26	23
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>cerebrospinal fluid</b> ”[Mesh]	5	5
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>blood</b> ”[Mesh]	5	4
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>diagnosis</b> ”[Mesh]	22	20
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>therapy</b> ”[Mesh]	4	2
“Multiple Sclerosis, Chronic Progressive/ <b>drug therapy</b> ”[Mesh]	23	19
<b>TOTAL</b>	<b>146</b>	<b>125</b>

Na pesquisa executada na *Pubmed* em texto livre, utilizando-se a equação de pesquisa referida anteriormente na secção dos Métodos, obtiveram-se 232 resultados dos quais 84 foram diferentes dos obtidos com a ferramenta MeSH. Considerando os mesmos limites da língua e da espécie humana obtiveram-se 74 artigos diferentes e acrescentando o limite da data conseguiram-se **68** trabalhos diferentes dos obtidos com o MeSH, dos quais 33 foram excluídos por falta de não interesse para este trabalho.

A seguir expõem-se os resultados para cada uma das áreas de interesse da EMPP, segundo o seguinte esquema:

- 1. *Epidemiologia***
  - 1.1 Género*
  - 1.2 Idade*
  - 1.3 Distribuição geográfica*
  - 1.4 Etnia*
- 2. *Genética***
- 3. *Anatomopatologia***
- 4. *Biomarcadores***
  - 4.1 Imagiologia – RM*
  - 4.2 LCR*
  - 4.3 Potenciais evocados*
  - 4.4 Sangue*
- 5. *Clínica***
- 6. *Diagnóstico***
- 7. *Tratamento***
- 8. *Prognóstico***

No final de cada uma das secções é apresentado um quadro síntese que resume os pontos em comum e as diferenças entre a EMPP e a EM clássica.

## 1. EPIDEMIOLOGIA

Na pesquisa realizada na *Pubmed*, utilizando o vocabulário MeSH e os limites definidos anteriormente na secção dos métodos, obtiveram-se 12 resultados relativos à epidemiologia da EMPP, dos quais foram seleccionados 11 pela sua relevância para este trabalho.

### 1.1 – Género

A EM clássica, tal como outras doenças auto-imunes, afecta preferencialmente o género feminino numa proporção de duas mulheres para um homem, o mesmo se verificando na EMSP (Koch et al, 2007). Esta diferença de incidência entre o sexo masculino e feminino é menos pronunciada nos doentes com EMPP pois nesta forma clínica o ratio é de 1,3 mulheres para um homem (Rice et al, 2002), afectando portanto uma maior proporção de homens do que a EM clássica, tal como esquematizado na figura 4.

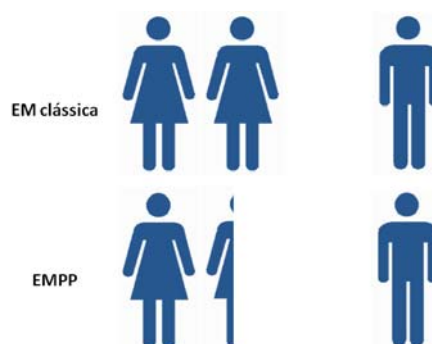


Figura 4: Proporção de mulheres e homens afectados pela EM clássica e EMPP.

---

A tendência é que o ratio homens/mulheres se iguale nos doentes com EMPP (Thompson, 2004). Este facto poderá ser parcialmente explicado pelo efeito da idade e pela influência das alterações hormonais, nomeadamente a diminuição do efeito protector hormonal da testosterona que torna os homens mais susceptíveis ao desenvolvimento da doença. Também a infrarregulação das células T e B, abordada mais à frente neste trabalho na secção da anatomopatologia, que ocorre com o avançar da idade pode predispor para a menor inflamação que faz parte do fenótipo da EMPP (Hawker, 2011).

## **1.2 – Idade**

Os doentes com EM clássica são geralmente diagnosticados entre os 20 e os 40 anos, sendo o pico de incidência aos 30 anos (Confavreux et al, 2000), enquanto os indivíduos com EMPP são diagnosticados com idades superiores, sendo a diferença de cerca de 10 anos uma vez que a idade média global de início clínico da EMPP é aos 39 anos, com um pico aos 30-35 anos nos homens e aos 40-45 anos nas mulheres (Cottrell et al, 1999).

Nos doentes com EMPP a gravidade da doença é maior quando o início da doença ocorre em idades mais precoces, já na EMER é o início tardio que prevê maior severidade da perda cognitiva.

Alguns estudos reportaram que não existem diferenças significativas entre a idade de início da EMPP e a idade em que começa a fase progressiva da EMSP (Koch et al, 2007) ocorrendo entre os 38 e os 40 anos de idade (Ebers, 2004). Contrariamente, outro estudo (Tremlett et al, 2009) mostrou que a EMSP tem um início mais tardio, com idade média de início da fase progressiva aos 49 anos enquanto na EMPP seria aos 41 anos. Uma explicação possível para estes dados é o facto de a EMSP ter uma fase inicial de exacerbação-remissão o

que adia a manifestação de progressão relativamente à EMPP na qual a fase progressiva é manifestação clínica inicial ocorrendo em idades mais jovens do que na forma secundária.

Na idade infantil, a EMPP é virtualmente desconhecida (Miller e Leavy, 2007).

### 1.3 – Distribuição geográfica

Em 1975, Kurtzke introduziu o conceito de “gradiente de latitude” segundo o qual a prevalência da EM aumentava com a latitude, ou seja a distância ao Equador, sendo maior no hemisfério norte do que no sul. Assim, tal como ilustra a figura 5, a EM seria mais frequente na Europa, particularmente nos países nórdicos, na América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, sendo rara no extremo oriente e pouco frequente em África e na América do Sul.

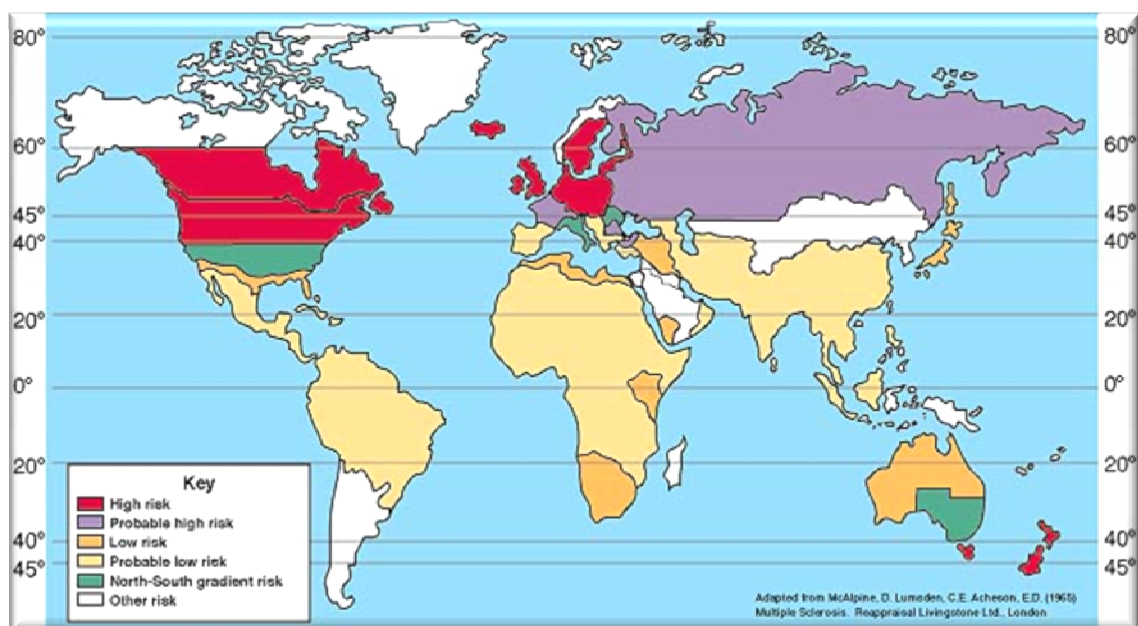


Figura 5: Distribuição mundial da Esclerose Múltipla. (Adaptado de <http://www.mscc.co.uk>)

No entanto, estudos epidemiológicos mais recentes revelaram taxas de prevalência elevadas, comparáveis às dos países nórdicos, em regiões de Itália e de Espanha apesar de em áreas próximas adjacentes as taxas de prevalência serem bastante inferiores, o que tem vindo a

modificar a visão da distribuição mundial da EM. Para além das regiões citadas relativamente à incidência da EM, e que inclui a forma primária progressiva, doentes com EMPP também têm sido reportados noutras regiões do mundo como o Brasil e o Irão.

Com os dados de prevalência disponíveis não é possível no entanto identificar diferenças ou semelhanças significativas na distribuição geográfica da forma primariamente progressiva relativamente à EM clássica.

#### **1.4 - Etnia**

A prevalência da EM é mais elevada em indivíduos caucasianos e menor nos asiáticos e negros africanos (Compston et al, 1998), o que está em concordância com a distribuição geográfica da doença pois é mais frequente nas áreas habitadas por caucasianos.

Não foram encontrados dados relativamente à prevalência da EMPP nas diferentes etnias pelo que não se podem retirar conclusões a cerca de diferenças ou semelhanças entre este subtipo clínico e a EM clássica.



Em resumo, as características epidemiológicas da EMPP que a aproximam e distanciam da EM clássica são enumeradas no seguinte quadro:

Semelhanças Epidemiológicas	Diferenças Epidemiológicas	
	EM Clássica	EMPP
Distribuição geográfica	Predomínio feminino	Semelhança entre géneros
Preferência étnica	(1H:2M)	(1H: 1,3M)
	Adulto jovem (30A)	Idade mais tardia (39A)

---

## 2. GENÉTICA

Considerando a pesquisa realizada na *Pubmed*, utilizando o vocabulário MeSH e os limites definidos na secção dos métodos, obtiveram-se 11 resultados relativos à genética da EMPP, dos quais foram seleccionados 9 pela sua relevância para este trabalho. Entre a literatura seleccionada, constatou-se que a etiologia da EM permanece ainda desconhecida, contudo existe forte evidência de que se trata de uma doença imuno-mediada na qual células imunitárias do indivíduo reconhecem erroneamente os antígenos da mielina do SNC desencadeando um ataque auto-imune que escapa aos mecanismos de regulação e se perpetua e autonomiza com consequente lesão do SNC. Tal como acontece na maioria das patologias auto-imunes, a EM é uma doença que muito provavelmente surge em indivíduos geneticamente susceptíveis após contactarem com determinado factor ambiental.

A influência de factores genéticos na patogénese da EM foi sugerida pela descrição de diferentes elementos da mesma família com a doença, no entanto a forma de hereditariedade não obedecia a padrões mendelianos. Também se verificou que os familiares em primeiro, segundo e terceiro grau de doentes com EM tinham um risco superior ao da população em geral de desenvolver a doença, sendo o risco variável de acordo com o grau de parentesco, como mostra a tabela 1.

Grau de parentesco com indivíduo índice	Risco de recorrência ajustado à idade (%)	Aumento do risco em relação à população geral
População geral	0,1	1
Familiares em 1º grau adoptados	0,1	1
Meios-irmãos criados no mesmo ambiente	1,1	11
Meios-irmãos em diferentes ambientes	1,4	14
Familiares em 1º grau	2-5	20-50
Gêmeos Dizigóticos	4-6	40-60
Gêmeos Monozigóticos	25-30	250-300
Filhos de pais com EM	30,5	>300

Tabela 1: Risco de recorrência da EM ajustado à idade e aumento do risco em relação à população geral de acordo com o grau de parentesco com o indivíduo índice. (Adaptado de Grupo de Estudos Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2010. Esclerose Múltipla.pp95)

A taxa de concordância em gémeos monozigóticos com EM é superior relativamente aos gémeos dizigóticos, o que corrobora a hipótese da participação de uma componente genética no desenvolvimento da EM. No entanto, a concordância entre os gémeos monozigóticos não é 100% o que sugere que os factores genéticos não explicam plenamente o desenvolvimento da doença pelo que factores ambientais contribuem também para a sua patogénese. Estudos com emigrantes confirmaram a ideia de que os factores exógenos têm influência significativa no desenvolvimento da EM e que a exposição seria particularmente relevante se ocorresse numa fase precoce da adolescência. Actualmente reconhecem-se alguns factores ambientais relacionados com a EM, nomeadamente factores infecciosos (vírus Epstein Barr), nutricionais e climáticos (exposição solar), que poderão explicar em parte a distribuição geográfica da doença no mundo.

Em algumas famílias existem membros com EMER e outros com EMPP o que é a favor de um conceito unificador da doença. Nas formas familiares de EM clássica, a taxa de aparecimento de familiares afectados com a doença é ligeiramente maior do que na EMPP (Cottrell, 1999), no entanto estes dados podem estar influenciados pela idade mais avançada dos grupos com EMPP e dos seus familiares em primeiro grau. Os doentes com a forma familiar de EMPP têm um início clínico 5 anos mais precoce do que os têm a forma esporádica desta forma clínica (Koch et al, 2009).

Os estudos genéticos efectuados em doentes com EM revelaram uma associação consistente com os alelos da região da classe II do antígeno leucocitário humano (HLA), localizado no braço curto do cromossoma 6, e que é parte do complexo major de histocompatibilidade (MHC). Existem três moléculas HLA classe II, nomeadamente o HLA-DR, DQ e DP que são moléculas apresentadoras de antígeno expressas na superfície das células do sistema imunitário. O primeiro halotipo a ser associado à EM foi o HLA-DR15, com os alelos DRB1\*1501, DRB5\*0101 e DQB1\*0602, sendo este o halotipo que tem uma associação genética mais forte com a susceptibilidade para a EM. Num trabalho de revisão (Schmidt et al, 2006) foi confirmada maior prevalência do halotipo HLA-DR15 nos doentes com EM, comparativamente aos controlos, não se tendo encontrado no entanto associação clara com as variantes clínicas da doença (Hensiek et al, 2002). Os doentes portadores do HLA DR15 iniciam a doença em idades mais jovens, tanto nos casos de EMER como nos de EMPP (Masterman et al, 2002). Um estudo avaliou possíveis diferenças entre os subgrupos da EM para os alelos DRB1 mas não foram encontradas diferenças significativas (Masterman et al, 2000). No entanto, os doentes com EMPP são mais susceptíveis de terem o halotipo DR6 combinado com o halotipo DRB1 (Greer e Pender, 2003).

Apesar do sucesso inicial nos anos 70 em que se relacionava a susceptibilidade para a EM com os loci do HLA, a tentativa de implicar inequivocamente outros genes candidatos

para além dos responsáveis pelo MHC não tem sido muito proveitosa, excepto a descoberta recente de uma associação significativa com alelos que codificam os receptores  $\alpha$  da interleucina 2 e interleucina 7 (Hafler et al, 2007).

Tendo em conta o exposto, as semelhanças e diferenças a nível genético entre a EMPP e a EM clássica podem ser resumidas no seguinte quadro:

Semelhanças Genéticas	Diferenças Genéticas	
	EM Clássica	EMPP
Halotipo DR15 Famílias com casos de EMER e EMPP	Formas familiares com maior transmissão à descendência	Halotipo DR6 associado ao DRB1

### 3. ANATOMOPATOLOGIA

Os 32 trabalhos seleccionados a partir dos 38 obtidos na pesquisa da literatura reiteraram que a EM é uma doença inflamatória crónica que afecta o SNC e cuja lesão característica é a placa desmielinizante na qual se observa perda de mielina e de oligodendrócitos, destruição axonal e formação de cicatrizes gliais, conjuntamente com a presença de um infiltrado inflamatório. Na fase aguda, as lesões possuem predominantemente elementos inflamatórios, nomeadamente linfócitos e macrófagos, anticorpos, factores do complemento e vários mediadores moleculares da resposta imune. Além do infiltrado inflamatório presente nas lesões e difusamente em todo o SNC, nas lesões desmielinizantes focais iniciais da EM ocorre desmielinização localizada apenas nas placas e que condiciona uma disfunção neurológica transitória que corresponde aos surtos. Com a evolução para fases subagudas e crónicas, os elementos inflamatórios desaparecem progressivamente à medida que são substituídos pela cicatriz astroglial e ocorre atrofia do neuro-eixo predominando a degeneração, o que resulta numa incapacidade neurológica progressiva.

Em 2000, Lucchinetti e sua equipa criaram uma classificação imunopatológica definindo quatro padrões de desmielinização na EM expostos na figura 6.

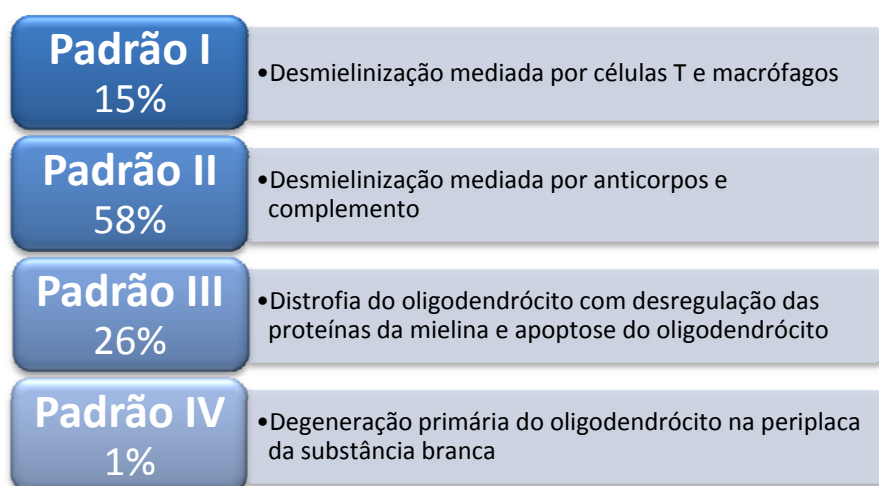


Figura 6: Padrões de desmielinização da Esclerose Múltipla.

Os padrões de desmielinização possuem heterogeneidade inter-individual, que é indicadora da variabilidade clínica, mas verifica-se homogeneidade intra-individual em todas as placas activas de um doente num determinado momento evolutivo da doença (Lucchinetti et al, 2004). A fase da doença em que é realizada a biópsia não está associada com o padrão encontrado (Lucchinetti et al, 2004), sendo esta falta de associação temporal a favor de uma ausência de evolução sequencial dos padrões imunopatológicos num doente com EM.

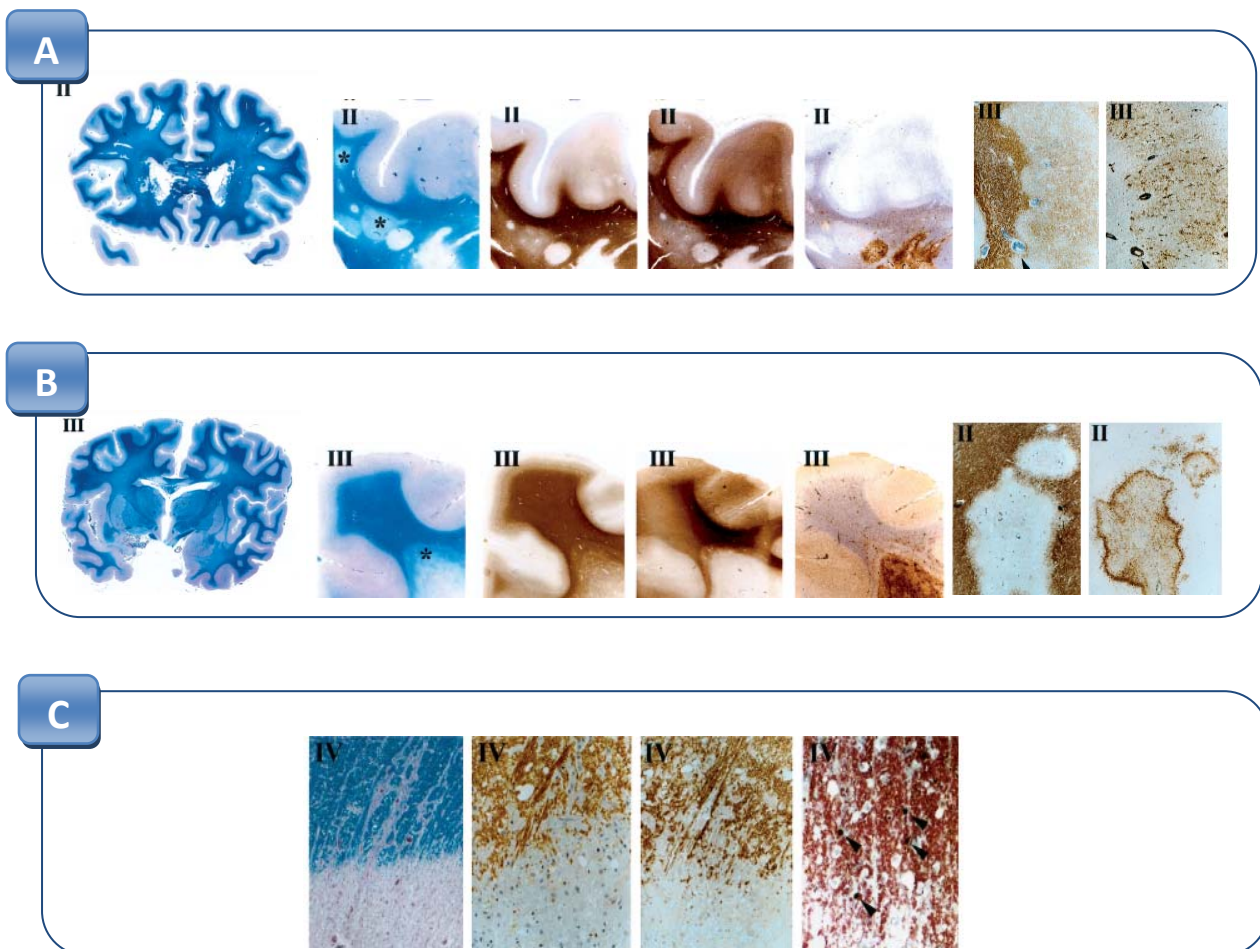


Figura 7: Imagens de anatomia-patológica relativas aos padrões de desmielinização II (A), III (B) e IV (C).

(Adaptado de Lucchinetti et al, 2000)

O Padrão I é caracterizado por uma celularidade acentuada, com macrófagos e linfócitos T, degradação das bainhas de mielina com sobrevivência dos oligodendrócitos o que

possibilita uma remielinização rápida e extensa. No Padrão II (Fig.7-A) predominam os factores humorais ocorrendo destruição da mielina devido a uma reacção antigénio-anticorpo mediada por linfócitos T que provoca a lise e desaparecimento de oligodendrócitos, com recrutamento de células progenitoras. Os padrões I e II correspondem aos processos auto-imunes clássicos e observam-se em todas as formas clínicas da doença, sendo o padrão II mais frequentemente encontrado nos doentes com EM.

O Padrão III (Fig.7-B) caracteriza-se pela degeneração e perda de células e de axónios, ocorrendo distrofia do oligodendrócito com apoptose induzida por moléculas inflamatórias. No Padrão IV (Fig.7-C) ocorre degeneração primária dos oligodendrócitos, com marcada morte celular, devido a alterações metabólicas e à infiltração de linfócitos T e macrófagos. Este padrão só se observa nas lesões crónicas da forma primariamente progressiva da EM, no entanto nem todos os doentes com EMPP possuem este padrão (Lucchinetti et al, 2004), sugerindo que pelo menos um subgrupo de doentes com EMPP tem um tipo específico de lesão do oligodendrócito que propicia a desregulação do seu ciclo no contexto do processo inflamatório. Os restantes padrões imunopatológicos I, II e III estão presentes nos diferentes subtipos clínicos da doença.

O padrão de desmielinização tem influência no défice neurológico resultante pois a recuperação ou a irreversibilidade da lesão dependem da integridade ou não dos oligodendrócitos. Assim, se esta célula for poupada ocorre remielinização, que é incompleta pois as bainhas de mielina formadas são finas e os internódulos são uniformemente curtos, estando este fenómeno presente nos padrões I e II. Por outro lado, nos padrões lesionais III e IV em que ocorre distrofia do oligodendrócito com consequente destruição celular, a remielinização não se processa e instala-se uma acumulação de défice neurológico.

Os fenómenos fisiopatológicos de inflamação e neurodegeneração ocorrem em diferentes graus nas diferentes variantes clínicas da EM. Na EMER a inflamação predomina e



---

está presente desde o início da doença, condicionando desmielinização com perda axonal limitada que origina disfunção neurológica potencialmente reversível. Nas formas primária e secundariamente progressivas a componente inflamatória tende a ser menor e a perda axonal degenerativa é mais grave, sendo responsável pelo agravamento clínico progressivo e irreversível nestes doentes. Assim, o principal substrato patológico da forma progressiva da EM é a desmielinização focal, a gliose, a degeneração e perda axonal e a atrofia difusa da substância branca e cinzenta. Particularmente, na EMPP as principais características anatomo-patológicas que a diferenciam da EM clássica são (Lucchinetti e Bruck, 2004; Kutzelnigg et al, 2005):

- A. O menor grau de inflamação
- B. A perda mais pronunciada de oligodendrócitos,
- C. A redução axonal mais extensa,
- D. A desmielinização cortical
- E. A activação microglial

A seguir aprofunda-se cada um destas características fisiopatológicas particulares da EMPP.

---

### A. EMPP - menos inflamação

---

Nos doentes com EMPP existem algumas evidências sugestivas de uma menor componente inflamatória nesta forma clínica de EM, nomeadamente o menor número de células inflamatórias nas áreas perivasculares e nas lesões do parênquima com uma redução relativa das células T e B infiltrantes (Lucchinetti et al, 2004), a presença de bandas oligoclonais (BOC) negativas no LCR numa maior percentagem dos casos e a escassa resposta à terapêutica imunossupressora, abordada mais à frente neste trabalho.

Estudos *post-mortem* também sugerem que nos doentes com EMPP a neurodegeneração é mais proeminente do que a inflamação (Lucchinetti et al, 2000; Kutzelnigg et al, 2005), contrariamente ao que se observa nos casos de EM clássica cujo principal substrato patológico é a inflamação activa e recorrente que condiciona a formação de novas lesões (Lassmann et al, 2007; Wolinsky et al, 2007). Na EMPP raramente surgem novas lesões inflamatórias desmielinizantes, apesar de se manter uma componente de inflamação global crónica menos severa por muito tempo (Bruck et al, 2002).

O infiltrado inflamatório presente nas lesões da EM é constituído por populações heterogéneas de células T, macrófagos e células microgliais residentes activadas e ainda por células B e células plasmáticas em menor número (Lucchiotti, 2004). As populações de linfócitos T e de macrófagos são encontradas essencialmente em lesões activas clássicas da EM na fase aguda da doença, já nos doentes com EMPP estas populações são muito menores (Lassmann et al, 2007).

A apoptose de linfócitos parece ser o mecanismo major para a resolução da inflamação na EM e é regulada por proteínas inibidoras e promotoras deste processo de morte celular

---

programada. A molécula bcl-2 é a maior molécula anti-apoptótica e é expressa por linfócitos T nas placas de EM estando também significativamente associada à sobrevivência e remielinização dos oligodendrócitos. Na EMSP e na EMER os níveis de expressão de bcl-2 são mais altos comparativamente à EMPP (Bruck et al, 2002; Lucchinetti e Wolfgang, 2004), o que pode implicar maior vulnerabilidade para lesão dos oligodendrócitos nos doentes com EMPP. Quando comparada aos controlos, a EMPP tem maior proporção de expressão de bcl-2 nas células T (Marrack e Kappler, 2004) o que sugere que nas lesões da EMPP há redução na eliminação de células T, o que explicaria a resposta limitada às terapias supressoras de células T.

Na EM clássica desenvolve-se uma resposta auto-imune das células T periféricas contra os antígenos do SNC estando envolvidos os compartimentos imunitários periférico e central, no entanto na EMPP a lesão do SNC deve-se à neurodegeneração (Trapp e Nave, 2008) e a um processo inflamatório crónico envolvendo apenas o compartimento central e que está delimitado pela BHE (barreira hemato-encefálica) (Bradl e Lassmann, 2009). Assim, a inflamação não está ausente nas fases progressivas da EM mas sim compartimentada no SNC, delimitada pela BHE parecendo derivar de uma resposta inflamatória que já não está sob controlo do sistema imunitário periférico. Isto pode explicar, em parte, a inefectividade das terapêuticas imunomoduladoras actuais nesta fase da doença. A inflamação compartimentada conduz a uma expansão lenta das lesões desmielinizantes preexistentes assim como da lesão difusa, essencialmente axonal, na substância branca de aparência normal (SBAN) (Lassmann et al, 2007). Neste contexto, a lesão inflamatória dos tecidos pode ser devida à formação de estruturas linfocíticas foliculo-like, contendo agrupamentos de células B e de células plasmáticas nas meninges e nos espaços perivasculares, que estão associadas à rápida progressão da doença e à lesão cerebral grave (Lassmann et al, 2007; Magliozzi, 2007) e que

---

podem ser uma possível razão para a persistência da inflamação no SNC nos doentes com EMPP (Serafini et al, 2004; Aloisi et al, 2006).

As moléculas de adesão têm um papel central na migração de leucócitos periféricos para o SNC. Na EM clássica verifica-se uma diminuição significativa da expressão da maioria das moléculas de adesão na superfície dos leucócitos e aumento das suas formas solúveis plasmáticas (Brieva et al, 2002), nomeadamente dos níveis da ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) e L-selectina (Hohlfeld, 2004). A EMPP difere da EM clássica pois os doentes apresentam valores expressão de adesinas de superfície dos leucócitos e aos níveis séricos muito semelhantes aos dos controlos saudáveis (Hohlfeld, 2004). Estes dados suportam a hipótese de que a migração de leucócitos periféricos para o SNC pode desempenhar um papel importante na patogénese da EMER e EMSP mas poderá ser menos relevante na EMPP, explicando a falta de exacerbação clínica e a escassez de lesões evidentes neste subtipo clínico. Outro estudo (Ukkonen e tal, 2007) mostrou por outro lado que em doentes com EMPP existe sobreexpressão da expressão de moléculas de adesão, particularmente a VLA-4 (late activation antigen 4), a LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1) e a ICAM-1, no sangue e LCR relativamente aos controlos, o que seria consistente com a transmigração de linfócitos activados no SNC e indução ou manutenção da inflamação no microambiente do cérebro. Neste estudo encontraram ainda uma menor expressão de LFA-1 na EMPP comparativamente à EMSP, o que é consistente com o menor nível de inflamação existente na EMPP (Montalban, 2001).

---

**B. EMPP – maior perda de oligodendrócitos**

---

O grau de lesão neurológica observada em doentes com EM resulta de uma relação dinâmica entre o ataque auto-imune contra o SNC e a capacidade de reparação do SNC. Assim, nos casos de EM clássica os surtos de défice neurológico são temporários pois são causados pela desmielinização activa nas placas que depois recupera pelo processo de remielinização devido à preservação das células formadoras da mielina central. Contudo, a remielinização é limitada e esgota-se com o tempo verificando-se depois um défice cumulativo que persiste e é definitivo. Contrariamente aos pacientes com EM clássica nos quais ocorre extensa remielinização, na EM progressiva acredita-se que a remielinização é escassa ou ausente pois os oligodendrócitos são extensamente destruídos sem que ocorra recrutamento de células progenitoras nas placas inactivas. Na EMPP o número de oligodendrócitos é menor do que nos casos de EM clássica (Lucchinetti et al, 1999) pois, especialmente nas fases crónicas da EM, os oligodendrócitos são perdidos durante o processo de desmielinização (Bruck et al, 2002). Um estudo (Bramow et al, 2010) demonstrou que a capacidade de remielinização no cérebro é maior nos doentes com EMPP do que naqueles com EMSP, apesar de a remielinização na espinal medula não diferir entre os dois grupos.

O óxido nítrico é um possível mediador da lesão do oligodendrócito uma vez que os seus níveis estão mais elevados no LCR de doentes com EMPP do que nos controlos, apesar de as concentrações séricas serem semelhantes (Peltola et al, 2001). Estes achados sugerem que o nitrato tem um papel na lesão do tecido nervoso da EMPP mas não existe ainda evidência suficiente de que o seu papel é diferente nas outras formas de EM.

### C. EMPP – maior perda axonal

A patogénese da EM não envolve apenas a mielina e o oligodendrócito afectando também a estrutura nervosa que envolvem, designadamente o axónio. A extensão da lesão axonal muito provavelmente representa o substrato patológico subjacente à incapacidade permanente observada nos doentes com EM, no entanto o mecanismo de lesão axonal ainda não é conhecido.

A degeneração axonal começa precocemente no curso da doença, ainda nas fases agudas, sendo a lesão do axónio de carácter inflamatório com formação de bolbos de retracção axonais, edema, infiltração por macrófagos e ausência da proliferação de astrócitos. Nas fases crónicas, a lesão tardia do axónio é uma consequência da desmielinização que expõe o axónio a factores patológicos, principalmente os macrófagos e seus mediadores da inflamação aguda, e que perde os factores tróficos de suporte proporcionados pela bainha de mielina e pelos oligodendrócitos. Progressivamente o número de axónios vai diminuindo até que a capacidade de reserva funcional do SNC seja esgotada (Bjartmar et al, 2003; Lassmann et al, 2003) e, uma vez atingido este limiar, nenhuma perda axonal posterior se torna clinicamente aparente apresentando-se sim como um agravamento progressivo dos sintomas típicos da EM progressiva. Assim, nas formas de EM progressiva a perda axonal é mais acentuada do que na forma clássica da doença.

Apesar de a experiência clínica e os estudos de RM sugerirem que a neurodegeneração pode tornar-se independente da inflamação na doença progressiva (Trapp e Nave, 2008), Frischer e sua equipa (2009) mostraram que a lesão axonal está invariavelmente associada à inflamação, em todas as lesões e estadios da EM e especialmente na EM progressiva.

---

**D. EMPP – desmielinização cortical**

---

A EM é uma doença caracterizada pela desmielinização que afecta sobretudo a substância branca do SNC, no entanto os doentes com EM crónica têm proporções mais altas de desmielinização de substância cinzenta do que de substância branca (Gilmore, 2006), observando-se nos doentes com EMPP que a atrofia é particularmente mais pronunciada na substância cinzenta profunda (Sepulchre et al, 2006). A forma mais frequente de desmielinização cortical é a subpial (Kutzelnigg, 2005) e está localizada sobretudo nos sulcos corticais, particularmente nos sulcos cerebrais mais profundos, nomeadamente na área insular, cingulada, córtex frontobasal, temporobasal e cerebelo (Kutzelnigg, 2007). As lesões corticais na EM progressiva podem surgir como pequenas lesões perivasculares intra-corticais ou em continuidade com as placas da substância branca subcorticais. Um estudo (Calabrese, 2010) mostrou por outro lado que não havia diferença entre os doentes com EMPP e os com EMER na frequência e volume das lesões corticais ou na sua distribuição pelos lobos cerebrais.

A extensão da desmielinização da substância branca na espinal medula de doentes com EMPP tem níveis significativamente mais baixos do que na EMSP, apesar de a EMPP ter uma perda axonal na substância branca de aparência normal (SBAN) semelhante à da EMSP (Lucchinetti, 2009). Este facto pode ser explicado pela maior extensão de perda axonal nas áreas desmielinizadas, sendo de 33% na EMPP e de 16% na EMSP (Tallantyre, 2009), o que sugere que os axónios da EMPP são mais vulneráveis à inflamação/desmielinização da substância branca do que os axónios da EMSP.

### **E. EMPP – activação microglial**

Tal ocorre na EMER, também na EM progressiva ocorrem lesões focais inflamatórias desmielinizantes que cursam com lesão axonal variável, no entanto as lesões localizadas na substância branca são placas de desmielinização inactivas ou que sofrem uma expansão lenta, contendo infiltrados inflamatórios moderados e nas quais ocorre profunda activação microglial (Bradl, 2009). A activação microglial e a lesão e perda axonal difusa foram observadas na SBAN de doentes com EMPP e EMSP (Kutzelnigg et al, 2005) parecendo então estar relacionada com a lesão difusa da SBAN que ocorre nas formas progressivas da doença mas cujo mecanismo é até agora pouco conhecido. As anormalidades observadas na SBAN incluem processos inflamatórios difusos e activação generalizada da microglia associada a lesão e destruição axonal seguida de desmielinização secundária (Kutzelnigg et al, 2005). A extensão global da lesão na SBAN não está correlacionada com o número, tamanho, localização ou destrutividade das lesões focais na substância branca cerebral (Kutzelnigg, 2005) ou da espinal medula (Evangelou, 2005) sugerindo que a lesão axonal difusa da SBAN ocorre independentemente das placas focais. Nas formas progressivas, para além das alterações na SBAN também a atrofia difusa da substância branca e cinzenta se tornam proeminentes (Miller, 2002). Tanto a atrofia cerebral como a verificada a nível da espinal medula estão correlacionadas com o grau de incapacidade medida pelo EDSS (Kurtzke's Expanded Disability Status Scale) e são mais graves nos doentes com incapacidade locomotora (Rovaris, 2008). A atrofia cerebral progressiva e tende a ser constante num mesmo individuo mas varia consideravelmente entre doentes (Ingle et al, 2003). A atrofia da espinal medula está presente apenas nos doentes com EMPP (Ramió-Torrentá et al, 2006; Bieniek et al, 2006), não se observando nos casos de EM clássica, o que é concordante com o facto de a mielopatia progressiva ser a apresentação clínica usual da EMPP, como se expõe



mais à frente neste trabalho. Estudos mostraram que a atrofia da espinal medula a nível de C2 é semelhante na EMPP e na EMSP (Thompson, 2004), existindo uma boa relação com a incapacidade clínica (Thompson, 1997).

Segundo o exposto, as semelhanças e diferenças anatomo-patológicas que distinguem a EMPP da EM clássica podem ser resumidas no seguinte quadro:

Semelhanças Patológicas	Diferenças Patológicas	
	EM Clássica	EMPP
Inflamação	Padrões imunológicos I-III	Padrões imunológicos I-IV
	Inflamação é predominante	Menos inflamação
Neurodegeneração	Inflamação compartimento periférico e central	Inflamação compartimento central com BHE íntegra
	Mais bcl-2	Menos bcl-2
Padrões I, II e III de desmielinização	Placas activas	Placas inactivas
	Menos moléculas de adesão na superfície dos leucócitos e mais no sangue	Moléculas de adesão semelhantes a controlos
Aumento do bcl-2	Menor perda de oligodendrócitos	Maior perda de oligodendrócitos
	Menor destruição axonal	Maior destruição axonal
Lesão axonal	Desmielinização cortical moderada	Desmielinização cortical proeminente
	Remielinização frequente	Remielinização rara
	Lesão da SBAN moderada	Lesão da SBAN proeminente
	Atrofia da espinal medula menos marcada	Atrofia marcada da espinal medula

---

## 4. BIOMARCADORES

### 4.1 – Imagiologia - RM

A análise de 23 dos 26 artigos obtidos na pesquisa da literatura relativa a esta secção, evidenciou que a generalização do uso da ressonância magnética (RM) permitiu melhorar o diagnóstico da EM, fazendo parte dos actuais critérios de diagnóstico da EM pois tem uma elevada sensibilidade na detecção e caracterização de lesões encefálicas, nomeadamente da substância branca. A sequência com maior sensibilidade para as lesões da substância branca é a ponderada em T2, especialmente após atenuação para fluidos (FLAIR – fluid acquisition inversion recovery), tendo a sequência T1 menor capacidade de discriminação.

Este método de imagem constitui ainda um instrumento importante na monitorização da evolução da doença permitindo a caracterização da disseminação no tempo e no espaço necessárias para a definição da doença. A RM também auxilia na exclusão de condições patológicas cuja tradução clínica pode mimetizar o quadro da EM, no entanto a sua especificidade é mais limitada pois aspectos característicos da EM podem ser encontrados noutras situações clínicas.

Na realização da RM com intuito diagnóstico não se usa contraste (gadolínio-DTPA) por rotina, no entanto a sua utilização pode-se justificar para a exclusão de outras condições como doenças granulomatosas ou malformações vasculares. O realce das lesões com gadolínio-DTPA é um indicador da integridade da BHE pois quando há inflamação do SNC ocorre um aumento da permeabilidade da BHE permitindo a passagem do produto de contraste do sangue para as zonas de lesão. As lesões dos doentes com EMPP realçam menos frequentemente com o uso de gadolínio-DTPA do que as dos doentes com EMER uma vez que a BHE está mais íntegra e a inflamação é menos marcada nos doentes com EMPP,

---

comparativamente aos casos de EM clássica. No entanto, o realce com gadolínio poderá ser menos específico e sensível da integridade da BHE do que inicialmente previsto pois estudos mostraram uma perda continua da integridade da BHE nas placas inactivas, em que a inflamação é escassa (Lucchinetti et al, 2007), e anormalidades endoteliais na substância branca de aparência normal (SBAN) e na substância cinzenta de aparência normal (SCAN) de doentes com EMPP (Leech et al, 2007).

A escassa captação de gadolínio nas lesões da EMPP pode ser potenciada triplicando a dose do contraste, no entanto a taxa de realce continua a ser menor do que nos outros tipos de EM (Silver et al, 1997). Nos doentes com EMER, as lesões detectadas com a dose tripla de gadolínio são menos destrutivas do que as detectadas com dose única (Rovaris et al, 1999). Assim, o uso de gadolínio é mais útil no diagnóstico da EMER do que a definição de novas lesões da EMPP uma vez que as lesões que realçam têm uma associação significativa com as exacerbações clínicas.

O número de lesões que realçam após o uso de contraste nos doentes com EMPP com menos de 5 anos de evolução está associado a doença mais acentuada em termos clínicos e imagiológicos (Rovaris et al, 2006), nomeadamente maior incapacidade clínica (Losseff et al, 2009) e atrofia da substância branca mais acentuada (Ingle et al, 2005). Isto sugere que o realce, principalmente na fase inicial da doença, pode ser indicador de pior prognóstico. No entanto, a médio prazo a actividade da lesão tem uma pequena influência na capacidade clínica (Losseff et al, 2009).

As imagens obtidas por RM convencional nos doentes com EM clássica revelam múltiplas lesões localizadas na substância branca e cinzenta cerebral e da espinal medula. As localizações mais comuns das lesões são as áreas periventriculares, justacorticais e infratentoriais, para todos os fenótipos de EM. Nos doentes com EMPP a RM mostra, no entanto, poucas alterações ao nível do SNC e as lesões presentes tendem a ter menor

---

actividade e a ser mais pequenas com uma taxa de formação de novas lesões mais baixa, apesar do aumento concomitante da incapacidade clínica verificado nestes doentes. Assim, existe uma falta de correlação clínico-radiológica nos casos de EMPP, que é mais pronunciada nas fases tardias da doença, e que poderá ser em parte explicada pelas limitações dos métodos de avaliação clínica, nomeadamente o EDSS, pela afectação da SBAN, por lesões localizadas em áreas cerebrais silenciosas, por lesões localizadas na espinal medula e pela baixa especificidade histológica das ponderações efectuadas em T2. O número de lesões detectadas na avaliação inicial do doente não parece influenciar a taxa de progressão clínica nos 15 anos subsequentes (Mostert et al, 2010). A nível medular existem poucas diferenças relativamente ao número e tamanho das lesões assim como no grau de atrofia medular entre a EMPP e a EMSP (Thompson, 2004).

A distribuição probabilística das lesões na substância branca também difere entre a EMER e a EMPP, verificando-se um envolvimento prevalente das áreas anatómicas com função motora nos doentes com a forma primariamente progressiva da doença (Perri, 2008), o que vai de encontro ao predomínio de sintomatologia motora observada nos doentes com este subtipo clínico. As lesões detectadas na ponderação T2 localizadas na via motora e associativa têm um importante contributo para a progressão da incapacidade nos doentes com EMPP, e que é independente do envolvimento espinal (Bodini et al, 2011). As lesões localizadas na espinal medula são mais específicas de EM e não surgem com o decorrer da idade ao contrário das lesões localizadas no cérebro que, nos indivíduos mais velhos, com maior probabilidade podem constituir anormalidades não relacionadas com a EM. Este facto ganha especial importância na EMPP pois os doentes têm idades de apresentação e de diagnóstico mais avançadas. No entanto, a frequência das lesões da espinal medula é menor do que a frequência das lesões cerebrais em todas as formas de EM, pelo que as lesões medulares não são tão sensíveis para detectar diferenças entre os vários subtipos clínicos da

EM. Apesar disto, nas formas exacerbação-remissão as lesões medulares são tipicamente multifocais, com extensão inferior a dois segmentos vertebrais e ocupam apenas parte da área transversa da espinal medula, já os doentes com EMPP apresentam uma hiperintensidade moderada difusa na ponderação T2 (Lycklama et al, 2003). Enquanto a nível cerebral ocorrem padrões distintos entre a EMPP e a EMSP, a nível da espinal medula as lesões contribuem de igual forma para a determinação da incapacidade acumulada em ambos os fenótipos (Rocca, 2011).

Tal como foi exposto, os dados obtidos por RM convencional correlacionam-se fracamente com as manifestações clínicas da EMPP, pelo contrário as técnicas avançadas de RM como a espectroscopia por RM, a RM com transferência de magnetização (MT - magnetisation transfer) e a RM com DT (Difuse Tensor) constituem uma ferramenta útil na compreensão dos mecanismos subjacentes à incapacidade acumulada nos doentes com EMPP pois permitem a obtenção de informação quantitativa relativa ao tecido lesionado com maior especificidade patológica para os processos de desmielinização e perda neuroaxonal do que a RM convencional (Bakshi et al, 2008). Assim, as técnicas não-convencionais da RM constituem um método auxiliar na detecção de alterações tecidulares não detectadas pela RM convencional, ajudando a descortinar o paradoxo clínico-radiológico.

A espectroscopia por RM permite estimar a concentração de metabolitos *in vivo* entre os quais o N-acetilaspartato (NAA) que é um marcador da integridade neuroaxonal. A sua aplicação no estudo da EM revelou níveis de NAA diminuídos na SBAN de doentes com EMPP (Ingle et al, 2005), não existindo diferenças significativas nos valores observados em doentes com EMPP ou EMSP (Tallantyre, 2009).

A MT tem uma sensibilidade patológica superior à RM convencional, detectando anormalidades subtis, como a desmielinização e perda axonal, no tecido cerebral aparentemente normal dos doentes com EMPP (Rovaris et al, 2008). A diminuição dos

valores de MTR da SBAN e da SCAN de doentes com EMPP estão associadas a maior incapacidade clínica, sendo preditivos do prognóstico clínico (Khaleeli et al, 2008). As alterações detectadas por MTR nas lesões visíveis em T2, na SBAN e na SCAN de doentes com EMER e com EMPP são semelhantes, sugerindo que ocorre uma alteração semelhante nas lesões e nos cérebros aparentemente normais nas duas formas de doença (Perri, 2008). Foi encontrada uma correlação baixa mas significativa ( $r=0.21$ ) entre a incapacidade clínica e a combinação dos dados da área da secção transversa ao nível de C2 e a lesão do tecido da espinal medula medida por MTR (Rocca, 2011).

A técnica DT (diffusion tensor) da RM permite a avaliação quantitativa das microestruturas do tecido cerebral explorando as propriedades de difusão da água, sendo sensível à acumulação de lesões no cérebro de doentes com EMPP que são indetectáveis pela RM convencional (Rovaris et al, 2005; Schmierer et al, 2004). Revela lesões de pequenas dimensões mas em número significativo no tecido cerebral de aparência normal que são independentes da extensão das lesões visualizadas na ponderação T2 (Ukkonen et al, 2009). É provável que estas lesões expliquem a falta de correlação entre os défices cognitivos e os achados imagiológicos na RM. A avaliação da distribuição de lesões da substância branca e cinzenta em doentes com EMPP mostrou a presença de anormalidades detectadas pela RM DT em áreas cerebrais associadas a funções motoras e cognitivas (Rocca, 2011). Um estudo (Agosta et al, 2005) aplicou o DT-RM na espinal medula de doentes com EMPP e detectou uma diminuição na fracção anisotrópica e um aumento na difusão, que não estavam relacionadas com as alterações detectadas por DT-RM no cérebro. Considerando histogramas da média de difusão e da fracção de anisotropia foram encontradas diferenças entre os doentes com EMPP e os controlos mas não foram encontradas diferenças relativamente aos outros subtipos da doença (Cercignami et al, 2001). Outro estudo (Rovaris, 2002), que comparou a EMPP e a EMSP, revelou que a média de difusão das lesões da SBAN e da SCAN era

significativamente maior na EMSP do que na EMPP, apesar de o histograma da fracção anisotrópica não revelar diferenças significativas entre os dois grupos.

As particularidades imagiológicas da EMPP que a aproximam e distanciam da EM clássica estão resumidas no seguinte quadro:

Semelhanças Imagiológicas (RM)	Diferenças Imagiológicas (RM)	
	EM Clássica	EMPP
Lesões no cérebro	Maior tamanho e nº de lesões	Menos lesões e mais pequenas
Lesões na espinal medula	Mais lesões novas	Poucas lesões novas
Níveis de NAA	Frequente realce com gadolínio	Infrequente realce com gadolínio
	Afecta áreas motoras e sensitivas	Envolvimento prevalente de áreas motoras



---

## 4.2 – LCR

O líquido cefalo-raquídeo (LCR) tem um contacto próximo com o parênquima do SNC pois circula nos espaços ventriculares e subaracnoideu, recebendo os produtos dos processos inflamatórios e neurodegenerativos que acometem o SNC. Assim, a sua composição pode reflectir modificações estruturais do tecido nervoso, como as que se processam a nível das lesões desmielinizantes da EM, pelo que o estudo do LCR constitui uma ferramenta útil no estabelecimento do diagnóstico de EMPP assim como na orientação de diagnósticos alternativos.

Na pesquisa feita na literatura relativamente às características do LCR nos doentes com EMPP obtiveram-se 5 resultados, todos com relevância científica, e direccionavam no sentido de a análise do LCR incluir a contagem diferencial de células, proteínas totais, albumina, glicorráquia, índice de IgG e análise das bandas oligoclonais (BOC). Nos casos em que as proteínas e o número de células brancas estão aumentados deve ser pesquisado um diagnóstico alternativo à EM pois no LCR de doentes com EM não ocorrem geralmente alteração da contagem celular, excepto nas fases de surto em que se pode observar uma ligeira pleocitose. Os valores das proteínas totais são normais em dois terços dos doentes, nos restantes pode existir ligeira hiperproteïnorráquia. A função da BHE é avaliada pelo quociente LCR/soro da albumina e não está alterada na maioria dos doentes com EM.

As BOC apesar de não serem específicas da EM, porque se podem detectar numa percentagem considerável de doentes com outras patologias, são um elemento muito favorável ao diagnóstico de EM. O critério de positividade aceite na detecção de BOC pressupõe a demonstração de duas ou mais bandas distintas no perfil electroforético do LCR que não estejam presentes no perfil sérico correspondente. O aparecimento de BOC na

---

imunoelectroforese do LCR deve-se ao aumento da síntese intratecal de IgG induzida pelo processo inflamatório no qual ocorre estimulação de determinados clones plasmocitários contra antígenos localizados no espaço subaracnoideu.

As bandas são primariamente devidas a IgG apesar de alguns casos predominarem as IgA, e mais raramente as IgM. As bandas de IgM contra os lípidos da mielina são frequentemente encontradas na fase inicial da EM com exacerbações (37,68% na EMER e 62,86% na EMSP) (Sola et al, 2010) e são preditivas de uma evolução mais agressiva da doença pois são os anticorpos mais eficientes para o complemento, podendo causar desmielinização associada a lesão axonal (Mead et al, 2002). Contrariamente, na EMPP as BOC de IgM são raras (13%) e a sua presença demonstrou não influenciar o tempo para atingir maior incapacidade clínica (Sola et al, 2010) indicando um papel menor da IgM nesta forma de EM.

Nas formas progressivas, 30% dos doentes não têm BOC no LCR (Wolinsky et al, 2003) incluindo a EMPP na qual existe uma menor evidência de síntese intratecal de IgG e o aparecimento de BOC ocorre preferencialmente na fase inicial da doença, apesar de poderem desaparecer ocasionalmente. Os doentes com EMPP que possuem o LCR positivo têm doença mais destrutiva do que aqueles com falta de evidência de componente imunopatogénico das células B no LCR.

As BOC representam quase uma impressão digital que sofre poucas alterações ao longo do curso da doença. Assim, a repetição da análise do LCR nos doentes com EMPP não é necessária pois a progressão clínica, contínua por definição, está sempre presente (Thompson, 2000).

No estudo do LCR também é possível proceder à quantificação de IgG mas esta análise quantitativa não deve ser considerada um substituto das BOC, que é a análise mais

sensível e específica, funcionando assim como uma ferramenta complementar (Freedman, 2004).

Considerando o exposto, os aspectos que aproximam e distanciam a EMPP da EM clássica resumem-se no seguinte quadro:

Semelhanças no LCR	Diferenças no LCR	
	EM Clássica	EMPP
Evidência de síntese de Ig	BOC frequentes	BOC menos frequentes
	BOC de IgG e IgM	BOC de IgG

---

### **4.3 - POTENCIAIS EVOCADOS**

Os potenciais evocados representam a descarga síncrona de uma população de neurónios provocada por um estímulo sensorial específico e deliberado, podendo fornecer evidência neurofisiológica de defeitos de uma via de condução na suspeita de EM, no entanto, não são específicos do processo patológico subjacente.

Os potenciais evocados podem demonstrar lesões que não são aparentes no exame neurológico e ainda demonstrar o carácter desmielinizante ou axonal dessas lesões pois as lesões desmielinizantes provocam aumento das latências enquanto as lesões axonais provocam diminuição das amplitudes com latências normais.

A resposta aos potenciais evocados visuais (PEV) é considerada como evidência positiva de diagnóstico de EM se tiver uma onda bem definida e aumento da latência da onda P100 uni ou bilateralmente, ficando acima do limite superior do normal ajustado para a idade. Na EMPP a resposta aos PEV é particularmente mais informativa em pacientes sem sintomas visuais.

Outros potenciais evocados, como os somato-sensoriais e os do tronco cerebral, são menos fiáveis e úteis no diagnóstico de EM do que os PEV mas podem demonstrar atrasos de condução central do tipo visto na EM.

Nos 2 trabalhos analisados não foram encontradas referências a diferenças nos resultados dos potenciais evocados em doentes com EMPP relativamente à EM clássica.

---

#### 4.4 – SANGUE

Considerando os quatro trabalhos seleccionados entre os cinco obtidos na pesquisa da literatura, verifica-se que actualmente não existem quaisquer marcadores séricos de diagnóstico validados para a EM. Alguns estudos têm procurado encontrar um marcador biológico e existem já alguns candidatos que aguardam confirmação por estudos ulteriores.

Entre os candidatos estão as metaloproteinases da matriz (MMP). Um trabalho (Uccelli et al, 2003) demonstrou que a concentração sérica da forma MMP-2 está aumentada em doentes com EM crónica progressiva e que a forma MMP-9 está aumentada no LCR e soro dos doentes com formas exacerbação-remissão activas. Apesar do potencial das MMP na distinção entre diferentes subtipos da doença, são necessários mais estudos para a sua validação como marcador biológico.

Segundo um estudo (Malmestrom et al, 2004), os neurofilamentos de cadeia leve (NF-L), que integram o citoesqueleto axonal, parecem ser um marcador de lesão axonal promissor uma vez que a sua concentração está aumentada no LCR de doentes com formas exacerbação-remissão e progressivas da EM, e de forma mais acentuada durante os surtos. Também foram encontrados anticorpos IgG anti-NF-L mais elevados nos doentes com formas progressivas, particularmente nas formas primárias progressivas, do que nos outros subtipos (Ehling et al, 2004).

Outro trabalho (Teunissen et al, 2005) sugere que os doentes com forma primária progressiva têm um decréscimo mais marcado do 24S-hidroxicolesterol, que é um metabolito do colesterol específico do cérebro e o único marcador sérico relacionado com a lesão neuronal.

## 5. CLÍNICA

Nesta secção foram obtidos 22 artigos através da pesquisa descrita nos Métodos, e destes foram utilizados 15 pela sua relevância científica. Estes trabalhos mostraram que a apresentação clínica da EM é muito variada pois depende da localização da inflamação, da desmielinização, da lesão axonal e da gliose reactiva localizada no sistema nervoso central. As lesões presentes determinam alterações da condução neuronal que se traduzem no aparecimento de sinais e sintomas da doença, na forma de surtos, com défices neurológicos prolongados por dias a semanas que incluem alterações sensitivas (20-34%) como disestesias e parestesias, défices motores (14-35%) como a espasticidade e diminuição da força muscular, nevrite óptica (13-25%), diplopia (7-10%), ataxia (10%), alterações urinárias e intestinais, vertigem, surdez, fadiga, problemas sexuais, alterações cognitivas e alteração do humor e depressão. (Esclerose Múltipla - Grupo de Estudos Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia, 2010). Após o surto segue-se uma fase de recuperação frequentemente completa resultante da redução da inflamação e da remielinização parcial das vias afectadas. Com a repetição dos surtos verifica-se uma tendência para a persistência de sequelas que conduzem ao acumular de incapacidade.

Contrariamente à EM clássica em que a apresentação inicial mais comum é a perturbação sensitiva, na EMPP a manifestação inicial predominante é de natureza motora. Assim, estes doentes apresentam mais frequentemente paraparésias/paraplegias espásticas assimétricas (83%) de instalação insidiosa e agravamento gradual com hiper-reflexia, evocando mielopatia crónica, podendo ser acompanhadas de fraqueza. Os doentes com EMPP também podem apresentar síndrome cerebelar progressivo (8%) com incoordenação, desequilíbrio e tremor, hemiplegia (6%), síndrome visual (1%), síndrome do tronco cerebral (1%) nomeadamente diplopia, disfagia e disfonia, e síndrome cognitivo (1%) (Stevenson et al,

---

1999). A fase precoce da EMPP é a fase clinicamente mais activa da doença (Thompson, 2004).

Na forma exacerbação-remissão da EM a deterioração clínica durante o surto é normalmente mais rápida, de duração limitada e reversível, já na EMPP a deterioração clínica processa-se de um modo mais lento, prolongado ou indefinido, não sendo reversível (Pender, 2004). A fase progressiva da EMSP tem um curso de doença e uma taxa de acumulação de incapacidade semelhante à observada na EMPP (Cottrell, 1999), o que pode sugerir que estes dois subtipos de doença partilham o mesmo mecanismo de neurodegeneração ou então que a EMPP seja uma forma de EMSP na qual os surtos foram muito ténues e passaram despercebidos.

A incidência da disfunção cognitiva nos doentes com EMPP é muito variável consoante os trabalhos publicados, variando de 7 até 58% (Wachowius et al, 2005; Potagas et al, 2008) afectando diversos domínios, nomeadamente a memória de trabalho, a atenção, a velocidade de processamento e funções executivas, comparativamente a controlos saudáveis (Ukkonen et al, 2009). Contudo os défices cognitivos são mais frequentes nas formas progressivas da EM do que na EM clássica, sendo a capacidade de execução cognitiva dos doentes com EMPP e EMSP semelhante (Ukkonen et al, 2009). Contrariamente, outro grupo de trabalho reportou uma lentificação do processamento da informação menos pronunciado em doentes com EMPP comparativamente a doentes com EMER ou EMSP (Denney et al, 2005). A diminuição cognitiva na EMPP tem como melhor factor preditivo o volume das lesões focais na substância branca na ponderação T2 da RM (Penny et al, 2010). O volume das lesões na ponderação T1 não prevê a disfunção cognitiva nos doentes com EMPP (Penny et al, 2010), contrariamente ao reportado para os doentes com EMER (Summers et al, 2008). A reserva cognitiva, nomeadamente os anos de escolaridade e o QI (coeficiente de inteligência), é um factor preditivo robusto da cognição (Penny et al, 2010), tal como se

---

constata na EMER (Summers et al 2008), sugerindo que a reserva cognitiva poderá determinar a organização de sinapses compensatórias.

A avaliação objectiva da progressão da EM é feita com base em dois instrumentos, o EDSS e o MSFC (multiple sclerosis funcional composite). A taxa de progressão traduzida pelo valor de EDSS é maior na EMPP do que na forma clássica da EM mas muito semelhante se comparada com a EMSP. O EDSS não valoriza de forma equitativa todas as limitações físicas, como o tremor incapacitante, ou qualquer alteração cognitiva ou depressiva (Koch et al, 2009), tendo fiabilidade e reprodutibilidade limitadas (Rovaris et al, 2008) tanto na EMPP como na EMSP (Cadavid et al, 2010). O MSFC engloba vários subtestes, nomeadamente o TWT (time walk test), o NHPT (nine hole peg test) e o PASAT (Paced Auditory Serial Addition Test). O TWT é considerado um parâmetro mais reprodutível do que a EDSS (Bosma et al, 2009), prevendo a progressão clínica, enquanto o EDSS não o faz. A associação do TWT e EDSS é a combinação mais desejável de entre todas as escalas clínicas, fornecendo informação complementar nos doentes com EMPP (Bosma et al, 2009).



As diferenças a nível clínico que separam a EMPP da EM clássica e as semelhanças que as aproximam estão esquematizadas no seguinte quadro:

Semelhanças Clínicas	Diferenças Clínicas	
	EM Clássica	EMPP
Progressão e défice cognitivo equivalentes à EMSP	Com exacerbações	Sem exacerbações
	Apresentação com sintomas sensitivos	Apresentação com sintomas motores
	Défice cognitivo menos frequente	Défice cognitivo mais frequente
	Menor taxa de progressão	Maior taxa de progressão

---

## 6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da EM é essencialmente clínico, considerando os cinco artigos seleccionados a partir dos 22 resultados da pesquisa efectuada, baseando-se na demonstração de défices neurológicos que indiquem a ocorrência de lesões em tempos diferentes e em diferentes localizações e a exclusão de outras causas capazes de condicionar um quadro clínico semelhante. O diagnóstico pode também ser feito a partir da combinação de dados clínicos e paraclínicos pois exames complementares como o estudo do LCR permitem a demonstração da natureza inflamatória da doença e a demonstração da presença de lesões clinicamente silenciosas pode ser feita com recurso à RM e aos potenciais evocados. Contudo nenhum exame complementar de diagnóstico, nem mesmo o estudo histopatológico das lesões do SNC que tem aspectos típicos, permitem afirmar com certeza absoluta o diagnóstico de EM.

O diagnóstico de EMPP é mais difícil de se conseguir do que o da EMER pois o padrão de deterioração neurológica com duração de meses ou anos também surge em outras doenças neurológicas, enquanto o padrão de exacerbação-remissão da EM clássica é pouco frequente noutras doenças neurológicas para além da EM. O reconhecimento de uma EMPP é também dificultado pela menor variedade de sinais e sintomas e pelo facto de as lesões cerebrais focais serem menos numerosas e o seu realce menos frequente na RM assim como as BOC do LCR ocorrem menos frequentemente nos doentes com EMPP.

Para se efectuar o diagnóstico de EM e, dependendo da clínica de apresentação, é importante a exclusão de outras patologias que podem estar na origem do quadro clínico, nomeadamente vasculites do SNC, causas infecciosas como a sífilis e borreliose, nos quadros de paraparésia equacionar as lesões compressivas da espinal medula, nomeadamente tumores

---

incluindo linfoma e malformações vasculares, e ainda doenças da substância branca como o caso de adrenomieloneuropatia ligada ao X. Ainda no caso dos doentes com EMPP os principais diagnósticos diferenciais que devem ser colocados são relativos à paraplegia espástica progressiva. A lista é extensa e deve ter em conta alguns parâmetros nomeadamente a idade do doente, pois adultos mais velhos são mais susceptíveis de ter espondilose cervical. A história familiar também é relevante pois se for positiva indicia uma paraplegia espástica hereditária, leucodistrofia ou CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). Outro parâmetro a considerar no diagnóstico diferencial da EMPP é a localização geográfica, pois o vírus linfotrópico humano de células T está confinado a determinadas partes do mundo como Caraíbas e América latina e também pode mimetizar o quadro clínico desta forma clínica de EM.

Em 1965, Schumacher propôs como critérios de diagnóstico da EM dois ou mais episódios de disfunção neurológica, com pelo menos um mês de separação ou progressão lenta durante mais de 6 meses com sinais de disfunção neurológica, ou disseminação no espaço comprovada clinicamente. Em 1983 surgiram os critérios de Poser para o diagnóstico da EM que consideravam o diagnóstico definitivo se ocorressem duas exacerbações e existisse evidência clínica de duas lesões separadas ou então se ocorressem duas exacerbações com evidência clínica de uma lesão e evidência paraclínica de outra lesão. Poser propôs ainda que os sintomas de disfunção neurológica (exacerbações) deviam durar pelo menos 24 horas, sendo permitidas no entanto flutuações sintomáticas, particularmente no contexto de infecção ou exercício, considerando-se ainda hoje estes requisitos para definir um surto. Quer os critérios de Schumacher quer os de Poser não são apropriados para o diagnóstico da EMPP pois requerem a ocorrência de surtos de disfunção neurológica, o que não faz parte da apresentação clínica da EMPP.

Em 2000, Thompson e colaboradores de vários centros europeus desenvolveram critérios de diagnóstico para a EMPP baseados nos dados clínicos, nas alterações do LCR, da RM do cérebro e espinal medula e nas alterações dos potenciais evocados. Definiram então três níveis de certeza diagnóstica: definitivo, provável e possível (Fig. 8).

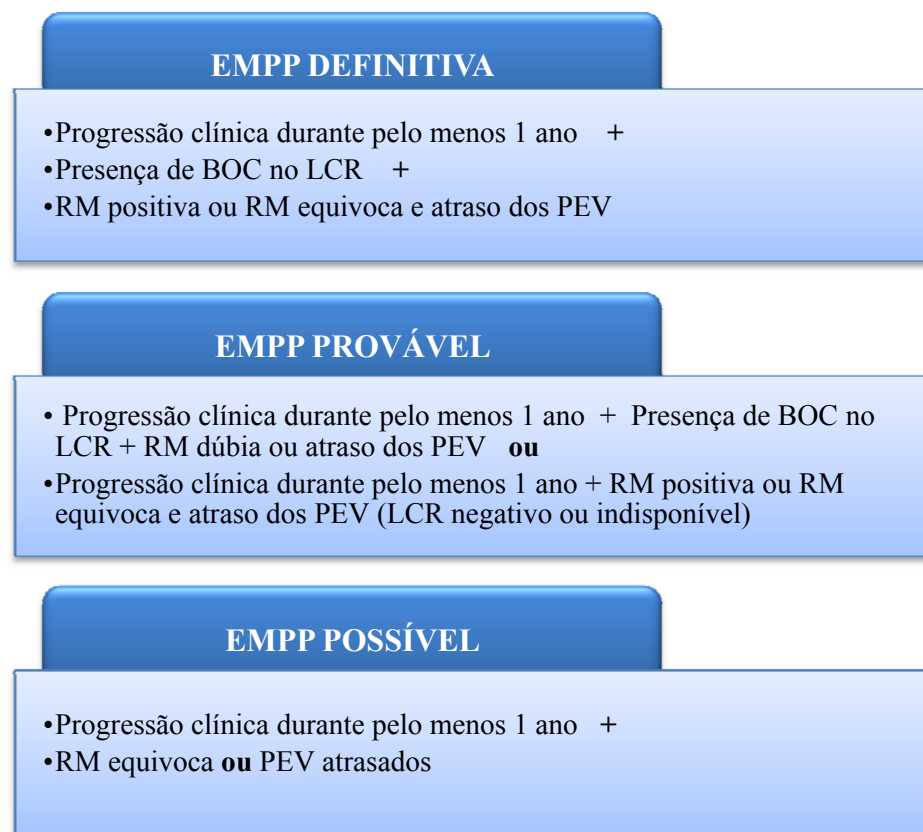
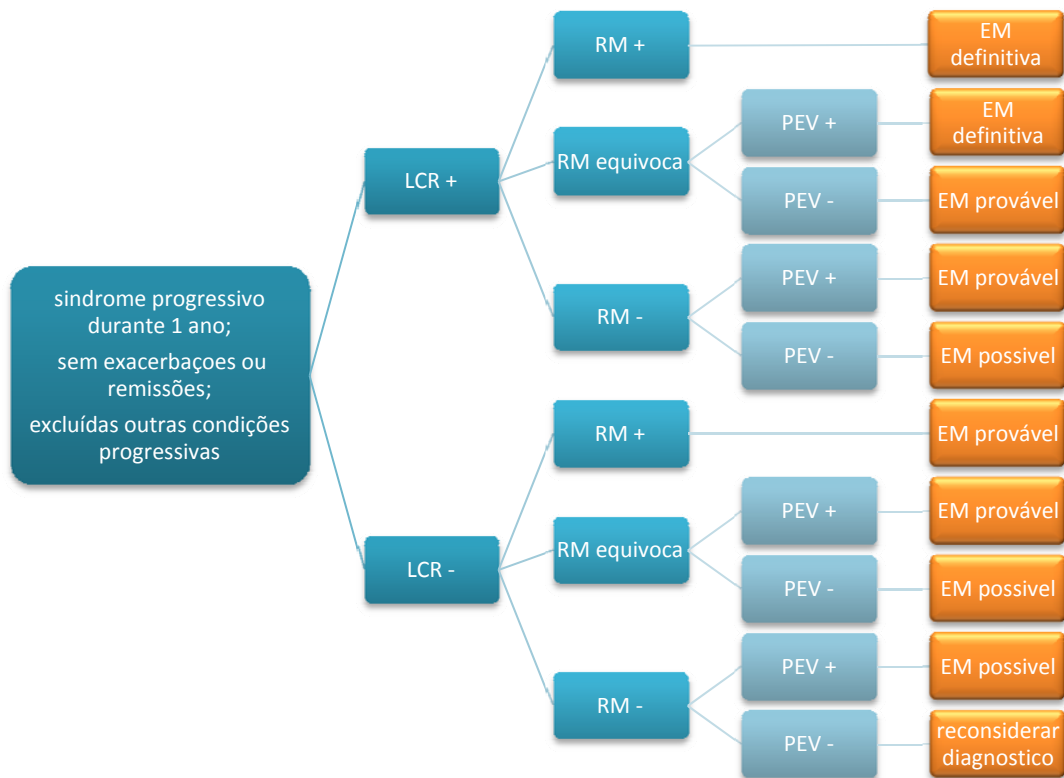


Figura 8: Níveis de certeza diagnóstica na EM definidos por Thompson em 2000.

Para alcançar estes níveis de certeza diagnóstica, Thompson e colegas propuseram o seguinte diagrama de diagnóstico para a EMPP:



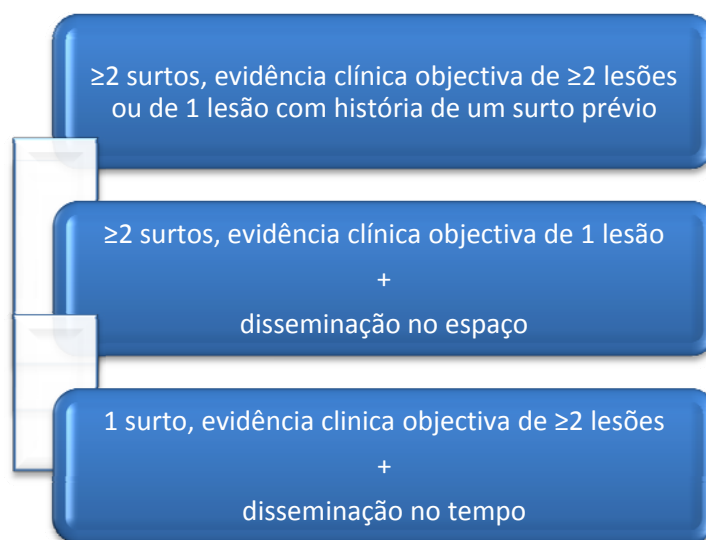
(Adaptado de Thompson, 2000)

Assim, no estabelecimento destas categorias de diagnóstico, a doença progressiva tem de ter uma duração mínima de um ano, sem exacerbações ou remissões, e é indispensável a demonstração de síntese intratecal de IgG, através da presença de BOC no LCR, para fazer um diagnóstico definitivo. Várias combinações de dados da RM cerebral e medular e de alterações nos PEV são necessárias para estabelecer os diferentes níveis de diagnóstico desta classificação. Se na RM forem encontradas 9 lesões cerebrais, 2 lesões medulares ou 4-8 lesões cerebrais e 1 lesão medular, a RM é considerada positiva. Nos casos de RM equívoca são detectadas menos de 4 lesões cerebrais e só 1 lesão medular ou 4-8 lesões cerebrais e

nenhuma lesão medular, pelo que se torna necessário recorrer à evidência dos PEV para suportar um diagnóstico de certeza.

Em 2001, foram propostos os critérios de diagnóstico de McDonald para a EM que já incorporavam a evidência por RM pelo que se mostraram mais apropriados para o estabelecimento do diagnóstico de EMPP. McDonald e colegas propuseram a eliminação das categorias de dúvida (provável e possível) do diagnóstico de EM simplificando com a possibilidade de apenas duas categorias: ser EM ou não ser EM.

Os critérios de McDonald foram revistos em 2005 e em 2010 por Polman e colegas, e actualmente o diagnóstico de EM é feito se uma das seguintes premissas estiver satisfeita:



Segundo os critérios de McDonald, o diagnóstico de EMPP é considerado definitivo quando se verifica que a doença tem pelo menos um ano de progressão, retrospectiva ou prospectivamente, e estão presentes dois dos seguintes itens: (1) evidência de BOC de IgG e/ou aumento do índice de IgG no LCR, (2) duas ou mais lesões focais na espinal medula na RM, (3) 9 lesões cerebrais na RM ou 4-8 lesões cerebrais na ponderação T2 da RM com PEV positivos. Estes critérios estão esquematizados na figura 9.

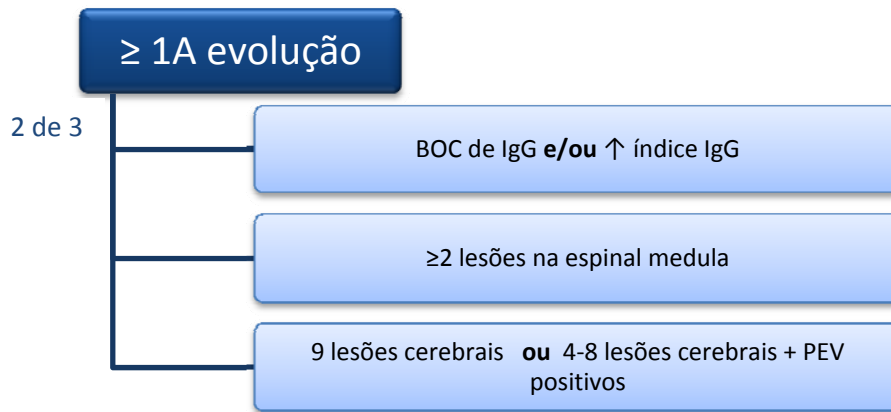


Figura 9: Critérios de McDonald para o diagnóstico da EMPP.

Com a revisão efectuada por Polman é possível chegar ao diagnóstico de EMPP com uma punção lombar negativa quando a RM do cérebro e da espinal medula são positivas.

Segundo os critérios de McDonald revistos em 2010, a evidência de disseminação no tempo é igual para a EMER e para a EMPP sendo considerados critérios de disseminação no tempo (Fig.10) a detecção de uma lesão nova em T2 e/ou com realce com gadolínio, tendo como referência uma RM inicial independentemente da altura em que foi realizada, ou a presença simultânea de lesões assintomáticas, com ou sem realce por gadolínio, em qualquer momento da doença.

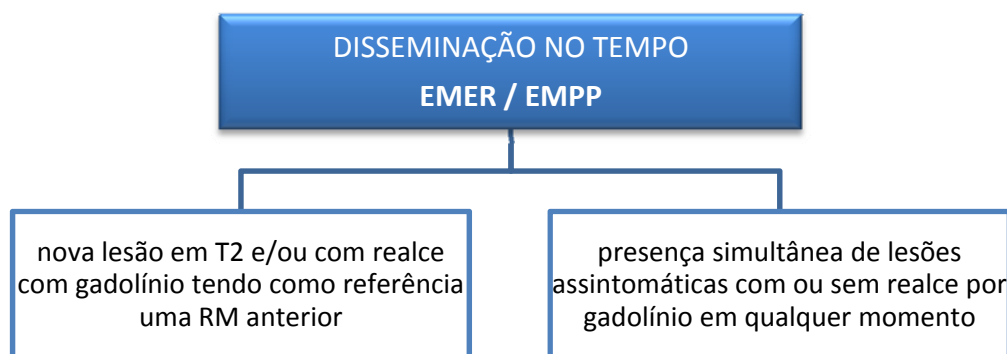


Figura 10: Critérios de disseminação no tempo para a EMER e EMPP.

Os requisitos para se considerar a disseminação no espaço nos doentes com EM (Fig. 11), segundo os critérios de McDonald revistos em 2010, são a presença de pelo menos uma

lesão em T2 em pelo menos duas das seguintes áreas do SNC: periventricular, justacortical, infratentorial e espinal medula.

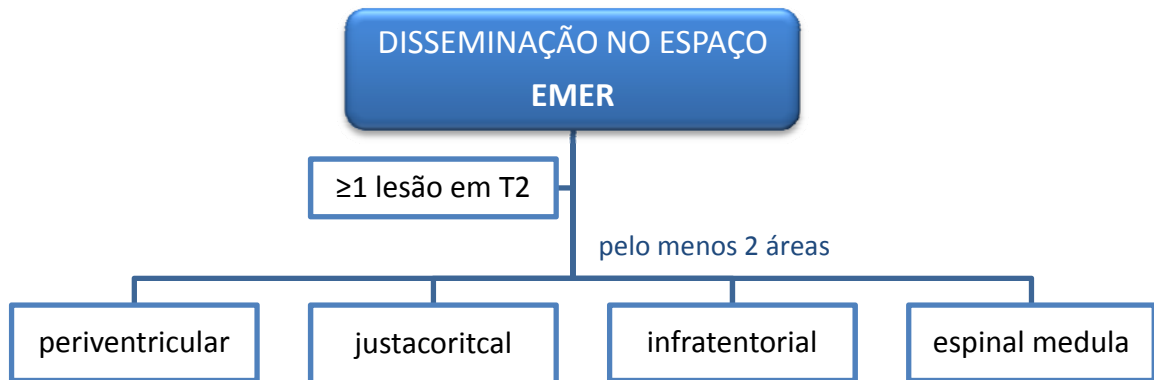


Figura 11: Critérios de disseminação no espaço para a EMER.

Os critérios para a disseminação no espaço para a EMPP (Fig.12) diferem dos definidos para EM clássica e requerem duas das seguintes premissas: uma ou mais lesões em pelo menos uma das áreas características da EM (periventricular, justacortical, infratentorial), duas ou mais lesões na espinal medula, LCR positivo com evidência de BOC e/ou aumento do índice de IgG.

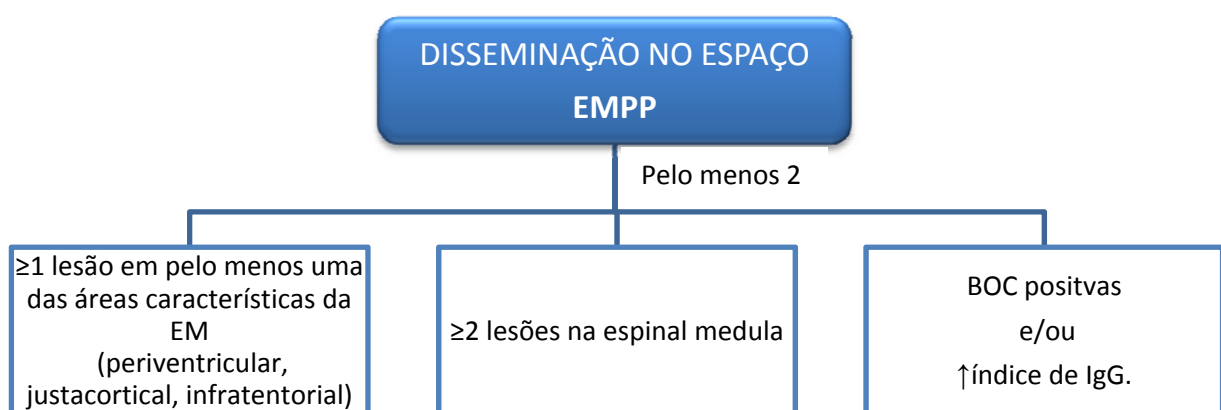


Figura 11: Critérios de disseminação no espaço para a EMPP.



Os critérios de diagnóstico de McDonald revistos são mais sensíveis do que os critérios de McDonald originais. No entanto, são menos sensíveis do que os critérios de Thompson pois os últimos conseguem incluir um maior número de doentes com EMPP do que os critérios de McDonald, apesar de mais difíceis de aplicar (Seze, 2007).

Os pontos em comum e de divergência em relação ao diagnóstico da EMPP e da EM clássica estão resumidos no seguinte quadro:

Semelhanças Diagnósticas	Diferenças Diagnósticas	
	EM Clássica	EMPP
Critérios de disseminação no tempo	Critérios requerem ocorrência de surtos	Critérios não exigem história de surtos mas sim demonstração de BOC e lesões no SNC
	Critérios de disseminação no espaço	

---

## 7. TRATAMENTO

A clínica dos doentes com EM é potencialmente incapacitante pelo que se torna premente intervir precocemente no sentido de melhorar a sintomatologia e o curso natural da doença. Entre os 27 trabalhos obtidos na pesquisa efectuada, 21 foram considerados pela sua relevância e consideravam como tratamento sintomático mais utilizado nos surtos de disfunção neurológica a metilprednisolona, na dose de 500-1000 mg por dia durante 3 a 5 dias, pois tem um efeito imunossupressor potente devido à sua acção anti-inflamatória, com redução das citocinas pró-inflamatórias e indução da apoptose das células T, tendo também efeitos na regulação da permeabilidade da BHE. Apesar de estar comprovado que o uso de corticosteróides a curto prazo contribui para a diminuição da gravidade e duração dos surtos da EM clássica, não existe ainda evidência segura de que o seu uso previna novos surtos ou reduza a progressão da incapacidade neurológica. Assim, não existem ainda dados que demonstrem a capacidade de os corticosteróides modificarem o curso da EMPP a longo prazo, tendo sido mesmo reportada deterioração súbita após injeção intravenosa da metilprednisolona em casos de EM progressiva avançada (Koch e Keyser, 2006).

A utilização de fármacos modificadores de doença não tem efeitos curativos mas permite uma diminuição do número e gravidade das exacerbações e das lesões no SNC e um atraso da progressão e incapacidade. Esta categoria de fármacos inclui agentes imunomoduladores e agentes imunossupressores cujo efeito se deve ao facto de a EM ser uma doença imuno-mediada. Para o tratamento da EM clássica estão actualmente aprovados os seguintes fármacos: acetato de glatiramer (GA), interferão- $\beta$  1a e 1b (IFN- $\beta$  1a e 1b), mitoxantrona (MTX), natalizumab (NTZ) e fingolimod (FTY). Os agentes de primeira linha são o IFN- $\beta$  e o GA pois permitem uma redução de 29-34% da taxa anual de surtos

---

comparativamente ao placebo, num período de dois anos de tratamento, tendo também uma modesta efectividade no atraso da progressão da incapacidade (Goodin, 2002).

Perante a eficácia destes fármacos na EM clássica têm sido desenhados estudos para avaliar o seu efeito nas formas progressivas da doença, estando já aprovado o uso de INF- $\beta$  1b e de MTX nos casos de EMSP. As características da EMPP criam dificuldades na selecção e acompanhamento dos doentes nos estudos e infelizmente não existe ainda nenhum tratamento aprovado para a EMPP pois a neurodegeneração irreversível característica desta forma clínica não responde aos fármacos cujo alvo terapêutico é a inflamação.

Um dos fármacos testados nos doentes com EMPP foi o **interferão- $\beta$**  que é uma substância anti-viral e anti-inflamatória que inibe a activação e proliferação de células T e reduz a permeabilidade da BHE a células inflamatórias. Este fármaco mostrou ser eficaz nas formas clássicas de EM com uma redução da taxa anual de surtos em 30% (Rice, 2006) e diminui a acumulação de incapacidade neurológica e o aparecimento de novas lesões em T2. Existem duas formas disponíveis desta substância, o INF- $\beta$  1a e o INF- $\beta$  1b tendo um estudo comparativo concluído que o INF- $\beta$  1b tem superioridade terapêutica em relação ao INF- $\beta$  1a semanal (Durelli et al, 2002). O efeito do INF- $\beta$  foi estudado nas formas progressivas da EM. Num trabalho (Leary et al, 2003) envolvendo 50 pessoas com EMPP tratadas durante 2 anos com INF- $\beta$ -1a intramuscular não foram reportados efeitos benéficos no desenvolvimento de incapacidade ou na atrofia cerebral ou da espinal medula. Outro estudo (Montalban, 2004) realizado com 73 doentes com EMPP acompanhados durante 2 anos reportou uma tendência não significativa para uma menor acumulação incapacidade, avaliada pelo EDSS, nos doentes tratados com INF- $\beta$  1b em relação ao grupo placebo (28% vs 38%) sendo o efeito mais significativo se avaliação fosse efectuada pelo MSFC, no entanto não foram reportados efeitos na atrofia cerebral e da espinal medula apesar da menor acumulação de lesões hipointensas em T2 e em T1. Em 2010 outro estudo (Rojas et al, 2010) corroborou as

conclusões dos dois estudos enunciados anteriormente uma vez que não foi identificada associação entre o tratamento com INF- $\beta$  e a redução da progressão da incapacidade nos casos de EMPP.

Outro fármaco testado foi o **acetato de glatiramero** que consiste numa combinação de quatro aminoácidos com estrutura semelhante à da proteína básica da mielina e que induz alteração na resposta imune deslocando os linfócitos Th1 permitindo a dominância do fenótipo Th2. As células Th2 ao serem expostas a antígenos resultantes da degradação da mielina no SNC, desencadeiam uma resposta imune caracterizada pela produção de citocinas anti-inflamatórias. O GA mostrou ser efectivo na redução da taxa anual de surtos em 30% (Munari, 2006), na diminuição da actividade das lesões (Filippi, 2001) e na redução da acumulação de incapacidade medida pela EDSS nos doentes com EMER. O seu efeito em doentes com EMPP foi avaliado num estudo randomizado (Wolinsky et al, 2004) com 943 doentes tratados com GA durante três anos tendo-se verificado uma tendência benéfica nos doentes com EMPP mas não foram atingidos níveis de significância estatística, pelo que o estudo foi interrompido por futilidade na segunda análise intermédia.

O **natalizumab** é um anticorpo oligoclonal para a subunidade  $\alpha 4$  do VLA-4, uma proteína da superfície dos linfócitos que permite a sua adesão ao endotélio vascular da BHE. Assim, o seu principal mecanismo de acção passa pelo impedimento da transmigração dos linfócitos através da BHE para o SNC (Steinman, 2005). O estudo AFFIRM (Polman et al, 2006) demonstrou a sua eficácia nos doentes com EMER causando uma redução de 68% na taxa de surtos relativamente ao grupo placebo, e uma redução significativa da progressão da incapacidade de 42% em dois anos de tratamento. O efeito do natalizumab ainda não foi testado em doentes com EMPP.

Outro fármaco disponível é a **mitoxantrone** que faz parte do grupo dos citotóxicos pois bloqueia a síntese de DNA. Possui um efeito imunomodulador promovendo a supressão

de células *T-helper*, inibindo a proliferação de macrófagos e células B e reduzindo a produção de imunoglobulinas anti-mielina. Nos doentes com EMER, a MTX proporciona uma redução de 69% na taxa anual de surtos, suprime a actividade inflamatória detectada na RM e reduz significativamente a acumulação de incapacidade mantida. Um trabalho (Fox et al, 2009) reportou resultados positivos com a sua utilização em doentes com EMSP, contudo nos doentes com EMPP os resultados foram negativos.

A **imunoglobulina humana intravenosa (IGIV)** tem um efeito imunomodulador na EM pois neutraliza os anticorpos contra proteínas da mielina restaurando o padrão fisiológico de variação na concentração de anticorpos auto-ímmes. Pode ainda ligar-se a receptores de superfície de linfócitos B, diminuindo a produção de anticorpos, bloquear receptores Fc dos macrófagos, ligar-se a receptores específicos em linfócitos T promovendo um processo de imunorregulação ou atenuar a activação de componentes activados do complemento. Os doentes tratados com IGIV tiveram uma redução de 59% na taxa anual de surtos (Fazekas, 1997). Um estudo avaliou o efeito da IGIV nas formas progressivas da EM, em 197 doentes com EMSP e 34 com EMPP, e verificou uma diminuição sustentada da progressão clínica nos grupos com EMSP e EMPP combinados, contudo, quando avaliados isoladamente esta tendência foi estatisticamente significativa apenas nos doentes com EMPP mas não no grupo de doentes com EMSP (Pohlau, 2007).

Os bons resultados obtidos com estes fármacos no controle dos surtos na EM clássica incentivaram o desenvolvimento de novas armas terapêuticas para a EM que ainda estão em estudo mas que têm revelado resultados promissores, nomeadamente o fingolimod, o rituximab e o riluzole.

O estudo INFORMUS está a decorrer e pretende avaliar o efeito do **fingolimod (FTY)** em 654 doentes com EMPP, terminando em Dezembro de 2013. O FTY é um modelador do receptor esfingosina-1-fosfato (S1P-R) que se liga ao receptor dos linfócitos circulantes

provocando o seu sequestro nos gânglios linfáticos, reduzindo assim a circulação de linfócitos a nível periférico e a sua recirculação no SNC e também reduz o seu potencial para lesionar as células nervosas. O seu efeito modelador não causa imunossupressão global pois a activação de células B e T e a função de memória das células T não se encontra alterada. O FTY atravessa a BHE e pode ter efeitos directos no SNC, o que é uma vantagem relativamente às outras terapias imunomodadoras da EM. Estas conclusões foram obtidas em dois grandes estudos que revelaram que o fingolimod é efectivo no tratamento da EMER. Um dos estudos foi o TRANSFORMS (Cohen, 2010), com 1292 doentes, que comparou a eficácia e segurança do FTY oral com o INF- $\beta$  1a sendo que 80-83% dos doentes tratados com FTY permaneceram livres de surtos por mais de um ano contra 69% nos tratados com INF- $\beta$  1a. O outro estudo (Kappos, 2010) designado FREEDOMS avaliou os efeitos do FTY oral diário, envolvendo 1272 doentes com EMER para analisar a segurança e eficácia versus placebo. Verificou-se que o FTY reduziu a taxa de surtos em 54% (0,5mg) e 60% (1,25mg) comparativamente ao placebo. O estudo FREDDOMS II é a continuação do estudo FREEDOMS por mais dois anos e vai terminar em Abril 2013.

Uma estratégia imunomodadora potencialmente útil no tratamento da EMPP é o **rituximab**, um anticorpo monoclonal específico para o antigénio de superfície CD20 expresso em linfócitos B que se pensa ter influência na anormal resposta imunitária que causa o ataque sistémico imune contra a mielina. O rituximab mostrou ter benefícios no tratamento da EM clássica pois possibilita uma redução de 91% no número de novas lesões e de lesões que captam contraste na RM e uma redução de 58% na taxa de surtos (Hauser, 2008). Um estudo (Hawker et al, 2009) demonstrou que o rituximab tinha benefícios nos pacientes com EMPP com lesões que realçavam com gadolínio, mas não era eficaz nos pacientes com lesões sem realce, o que é pouco valorizável uma vez que muitos dos doentes com EMPP não têm realce das lesões do SNC com o uso de contraste. Um ensaio duplamente cego com 435

---

doentes com EMPP avaliou a eficácia do rituximab versus placebo durante 2 anos e verificou que as diferenças na taxa de progressão da doença entre os grupos não atingiram significância estatística (placebo 38.5% vs rituximab 30.2%) (Hawker et al, 2009).

Uma versão humanizada do rituximab, o **ocralizumab**, também foi avaliada e num estudo de fase II mostrou que nos doentes com EMER reduz significativamente o número total de lesões com realce após contraste na RM (96% se dose 2000mg e 89% se dose de 600mg, comparando com placebo) e diminui a taxa anual de surtos (73% com dose de 2000mg e 80% com dose de 600mg, comparando com placebo), em 24 semanas de tratamento. Actualmente o estudo encontra-se na fase III e inclui dois sub-estudos: o OPERA I e II com doentes com EMER e o ORATIO com doentes com EMPP. O estudo ORATIO, no qual participa o serviço de neurologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra, inclui 630 doentes com EMPP, foi iniciada em Março de 2011 e avalia a progressão da incapacidade, o volume total das lesões em T2 assim como a segurança, tolerabilidade e incidência de eventos adversos. Termina em Agosto de 2017.

Um pequeno estudo piloto acompanhou 16 doentes com EMPP por um período de um ano antes e durante o tratamento com **riluzole**, um antagonista do glutamato e bloqueador dos canais de sódio, tendo-se verificado uma aparente estabilização do volume das lesões hipointensas em T1 e da área transversa da espinal medula cervical, o que sugere um possível efeito neuroprotector do riluzole (Kalkers et al, 2002). No entanto são necessários mais estudos para confirmar estes dados.

Uma das desvantagens dos fármacos modificadores de doença actualmente disponíveis é a sua via de administração parenteral. Têm sido testadas fórmulas medicamentosas com boa biodisponibilidade oral, melhorando assim a comodidade e consequentemente a adesão dos doentes à terapêutica. Estudos preliminares mostram que fármacos como o laquinimod, o

---

teriflunamida e o BG-12, todos por via oral, têm resultados encorajadores a nível da sua eficácia nos doentes com EM.

O **laquinimod** é um imunorregulador com excelente biodisponibilidade oral que inibe a inflamação induzida por linfócitos T CD4+ e macrófagos, induz a libertação de TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) e altera o balanço de citocinas a favor de um perfil Th2. Estudo na fase IIa com 209 doentes durante 2 anos mostrou uma redução de 44% da média cumulativa de lesões activas na RM e um estudo posterior, na fase IIb, com duração de 3 anos e com 306 doentes mostrou redução de 40% na média basal cumulativa. Dos dois estudos de fase III um já foi concluído e ainda não publicado mas apresentado em reuniões internacionais (AAN 2011 e EC TIMS 2011) mostrou um benefício de cerca de 30% na redução da incapacidade e de 23% na redução da taxa anual de surtos. Ainda não foi testado em doentes com EMPP mas parece ser um fármaco promissor para esta forma da doença.

Outro fármaco em estudo de administração oral é o **teriflunomida**, um metabolito activo da leflunomida com efeitos imunomoduladores. É um inibidor irreversível da dihidro-orotate desidrogenase que está envolvida na síntese de pirimidinas propondo-se também como mecanismo de acção a inibição pleotrópica da activação de células T. Um ensaio de fase II (O'Connor et al, 2006) envolvendo 179 doentes com EM durante 36 semanas mostrou redução do número de lesões activas para as doses de 7 e 14 mg/dia. Os doentes tratados com a dose mais alta tiveram uma redução mais significativa da carga lesional em T2 e menor agravamento da incapacidade clínica. O ensaio multicêntrico TENSO incluiu 1088 doentes e foi observada uma redução de 31% na taxa anual de surtos comparativamente ao placebo, uma diminuição da carga lesional (67% na dose 14mg/dia e 37% na dose 7mg/dia) e uma redução do risco de progressão da incapacidade (20% na dose 14mg/dia, 22% na dose 7mg/dia e 27% no placebo). O seu efeito nos doentes com EMPP ainda não foi testado.



O **BG-12** é derivado do fumarato administrado por via oral. Tem um efeito imunomodulador com propriedades anti-inflamatórias e protectoras celulares por suprarregulação das respostas anti-oxidantes. Um estudo em fase II (Kappos et al, 2008) incluiu 257 doentes. Foram testadas diferentes doses contra placebo e o grupo que recebeu a maior dose (720mg) foi o que teve melhores resultados em relação ao placebo com uma redução de 69% do número de novas lesões que realçam com contraste na RM e uma redução de 48% no número de novas lesões ou aumento das lesões hiperintensas em T2. Só a dose 720mg mostrou ter benefício reduzindo em 32% a taxa de surtos comparativamente aos doentes que receberam placebo, no entanto sem significância estatística. Está a decorrer estudo na fase III. Ainda não foi estudado o seu efeito nos doentes com a forma primariamente progressiva da EM.

Apesar de os agentes farmacológicos referidos apresentarem eficácia parcial na fase de exacerbação da forma clássica da doença, têm apenas um modesto ou nulo efeito no desenvolvimento da neurodegeneração e incapacidade clínica da fase progressiva da doença, particularmente na EMPP. Assim, não existe até ao presente nenhum agente terapêutico aprovado ou licenciado capaz de modificar o curso da doença progressiva atrasando a sua progressão e a acumulação de incapacidade. Uma das explicações possíveis para as terapêuticas serem ineficazes nas formas progressivas da EM é o substrato patológico subjacente à EMPP pois a inflamação está circunscrita ao compartimento cerebral, delimitada pela BHE fechada ou reparada (Lucchinetti, 2009), pelo que os fármacos não conseguem atingir o seu alvo terapêutico por não conseguirem atravessar a BHE.

Uma vez que ainda não existe tratamento aprovado específico para esta forma clínica da EM pode-se recorrer à terapêutica empírica com glucocorticóides em pulsos mensais, metotrexato e mitoxantrona. A abordagem conservadora é uma actuação apropriada incluindo

tratamentos de reabilitação personalizados, como a fisioterapia, terapia da fala e terapia ocupacional, orientados por equipas multidisciplinares.

Tendo em conta o exposto, as principais diferenças entre a EMPP e a EM clássica apodem ser resumidas no seguinte quadro:

Diferenças no Tratamento		
	EM Clássica	EMPP
APROVADOS	Interferão- $\beta$	Sem opções terapêuticas eficazes
	Acetato de glatiramero	
	Mitoxantrone	
	Natalizumab	
	Fingolimod	
	IGIV	
EM ESTUDO	Rituximab (?)	IGIV (?)
	Riluzole (?)	Ocrelizumab (?)
	Liquinimod (?)	
	Teriflunomida (?)	
	BG-12 (?)	

## 8. PROGNÓSTICO

Na EM são consideradas características clínicas de bom prognóstico a idade de início inferior a 40 anos, o sexo feminino, a afectação óptica ou sensitiva desde o início da doença, o curso com exacerbação-remissão e a baixa frequência de surtos, menos de três por ano. As características desfavoráveis da EM são por oposição a idade de início superior a 40 anos, o sexo masculino, apresentação com sintomas motores ou cerebelosos, curso progressivo e um elevado número de exacerbações, mais de 3 por ano. À excepção desta última, todas as características descritas definem a EMPP pelo que os doentes com EMPP têm um prognóstico mais pobre do que todas as restantes formas de EM (Thompson, 2004).

Os principais factores de mau prognóstico nos doentes com EMPP são o desenvolvimento rápido e precoce de incapacidade, definida pelo tempo necessário para atingir o grau 3 do EDSS, e o envolvimento de três ou mais sistemas neurológicos na altura da apresentação da doença (Thompson, 2004; Ebers, 2004). A diferença média entre os doentes com três ou mais sistemas afectados e os que têm apenas um ou dois sistemas comprometidos é de 10 anos para atingir o grau 8 do EDSS e de 20 anos para atingir o grau 10 do EDSS (Ebers, 2004), pois o tempo médio para atingir o EDSS10 é de 33,2 anos quando apenas um sistema está envolvido e cerca de 13,5 anos nos casos em que três ou mais sistemas estão envolvidos (Cottrell, 1999). O género e a idade de início não têm efeitos na taxa de progressão da doença (Tremlett et al, 2005) Um estudo mostrou que uma idade mais jovem no início da doença estava associada a maior tempo para atingir EDSS 6, no entanto estes doentes com início de doença precoce atingiram EDSS 6 com uma idade mais jovem, pelo que a idade jovem no início da doença não deverá ser considerada preditiva de melhor prognóstico (Koch et al, 2009).

Um estudo demonstrou que a presença de sintomas sensoriais no início da doença é preditiva de uma progressão mais lenta da EMPP, sendo maior o tempo e maior a idade para atingir o grau 6 do EDSS (Koch et al, 2009).

Comparativamente a doentes com EMER, a incapacidade clínica acumulada ocorre mais precocemente nos doentes com EMPP (Tremlett et al, 2006) pois estes atingem os mesmos graus de EDSS mais cedo do que os que têm EMER, apesar de a taxa de incapacidade ser muito variável nos doentes com EMPP uma vez que um quarto alcança o grau 6 do EDSS em 7,3 anos e um quarto mantém marcha sem auxílios 25 anos após o início da doença (Miller e Leary, 2007).

Quando a comparação é feita com a EMSP, alguns autores reportaram que os doentes com a forma secundária progressiva atingem a incapacidade clínica em idades mais jovens do que aqueles que têm EMPP (Confavreux e Vukusic, 2006) e que o desenvolvimento de incapacidade clínica permanente ocorre mais rapidamente nos doentes com EMSP do que naqueles que têm a forma primariamente progressiva da doença (Tremlett et al, 2009). Contrariamente, outro estudo (Confavreux et al 2000) concluiu que a taxa média de deterioração é semelhante para a EMPP e EMSP quando se considera a passagem de um grau 6 de EDSS para um grau 8 (Tremlett et al, 2009), assim como as curvas de progressão para atingir o EDSS 6, 8 ou 10 após o início da fase progressiva da EMSP são muito semelhantes às da EMPP. Estes resultados vão de encontro ao facto de a EMPP ser muito semelhante à EMSP removendo a fase das exacerbações. Assim, pode-se equacionar que uma vez atingido o limiar clínico da incapacidade acumulada, a progressão da doença não é afectada pelas exacerbações sobrepostas ao quadro progressivo.

Apesar de o prognóstico dos doentes com EM, e particularmente os que têm EMPP ser bastante variável, em geral as formas primariamente progressivas são as que acarretam um pior prognóstico relativamente às restantes.

Relativamente à mortalidade, estima-se que dois terços dos doentes com EMPP morre por resultado directo de complicações da EM e cerca de um terço morre por uma variedade de outras causas (Cottrell, 1999).

Tendo em conta o exposto, as diferenças do prognóstico da EMPP e da EM clássica podem ser resumidas no seguinte quadro:

<b>Diferenças Prognósticas</b>	
<b>EM Clássica</b>	<b>EMPP</b>
Incapacidade clínica irreversível atingida mais lenta e tardiamente	Incapacidade clínica irreversível atingida mais rápida e precocemente
Melhor prognóstico	Pior prognóstico

---

## CONCLUSÃO

A EM é uma entidade clínica ainda não plenamente compreendida o que motiva o levantamento pertinente de dúvidas nomeadamente quanto à coesão do seu todo versus os subtipos que engloba. Em especial, a forma primariamente progressiva para além do evidente distanciamento clínico e imagiológico em relação à EM clássica, possui também um perfil de inflamação distinto. Enquanto nos doentes com EMPP o processo inflamatório se inicia a nível do compartimento central com activação da microglia, ficando sequestrado e mantido de forma continuada durante toda a evolução da doença, já na forma clássica da EM com surtos o ponto de partida da inflamação ocorre a nível do compartimento imune periférico e transmite-se ao compartimento imune central com posterior auto-perpetuação da inflamação sequestrada no SNC, correspondendo esta fase às formas secundárias progressivas. A dicotomia destes perfis fisiopatológicos é consubstanciada pela inefectividade dos fármacos aprovados para a EMER nos doentes com EMPP já que actuam ou no compartimento periférico da inflamação ou na barreira hemato-encefálica impedindo a transmissão da mesma para o compartimento central.

Apesar dos pontos de partida da inflamação na EMER e EMPP divergirem inicialmente, a progressão observada na forma clássica da EM ocorre no sentido de uma aproximação à forma progressiva pois também nesta ocorre uma compartimentalização do processo inflamatório a nível central. Este facto considerado conjuntamente com o carácter essencialmente quantitativo, mais do que qualitativo, das diferenças encontradas nos estudos neuropatológicos faz ressaltar uma ideia unificadora na qual a forma primária progressiva da EMPP não se trata de uma entidade nosológica distinta da EM clássica mas sim parte do espectro de manifestação da EM clássica. Acrescenta-se ainda a existência das designadas

formas transicionais que se comportam clinicamente como formas primariamente progressivas mas que não se distinguem em termos imagiológicos da EMSR.

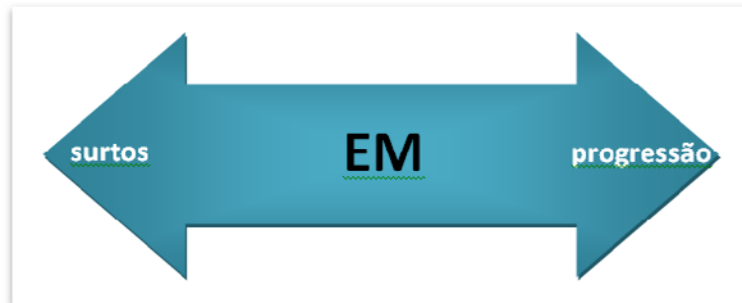


Fig.12 – Esquema representativo do espectro da EM.

A ideia de *continuum*, representada no esquema da figura 12, que engloba as diversas combinações de surtos e progressão caracterizadoras das diferentes formas clínicas da EM, é reforçada ainda pela semelhança observada a diversos níveis, excepto a nível imagiológico, entre a EMPP e a EMSP, principalmente quando nesta deixam de ocorrer surtos, sugerindo que a EMPP será uma forma clínica muito semelhante à secundariamente progressiva mas cuja fase de exacerbação-remissão inicial está de algum modo amputada, evoluindo subclínicamente e passando por isso despercebida para o doente.

Considerando a mesma origem nosológica da EMPP relativamente à EM clássica, é crucial que futuramente continue a investigação especialmente em torno da EMPP no sentido de melhor compreender os seus mecanismos fisiopatológicos e deste modo melhorar o desenho dos estudos possibilitando o desenvolvimento de tratamentos efectivos nesta forma clínica da doença tão limitadora da vida diária dos seus portadores e cujas ferramentas médicas actualmente disponíveis são frustrantes pela sua ineficácia.

## **AGRADECIMENTOS**

Um agradecimento à Dra. Livia Sousa e ao Dr. João Sargento Freitas pela orientação, disponibilidade e prontidão no acompanhamento do processo de elaboração desta tese e ainda pela revisão científica final do trabalho.

Agradeço ainda à Dra. Helena Donato pela orientação na realização da pesquisa sistemática da literatura para concretização da revisão sistemática.



---

## **REFERÊNCIAS**

- Agosta F, Benedetti B e Rocca MA, *et al.* (2005) Quantification of cervical cord pathology in primary progressive MS using diffusion tensor MRI. *Neurology*, 64, pp. 631–635
- Aloisi F e Pujol-Borrell R. (2006) Lymphoid neogenesis in chronic inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*; 6: 205–217.
- Bakshi R, Thompson AJ, Rocca MA, Pelletier D, Dousset V, Barkhof F, Inglese M, Guttmann CR, Horsfield MA, Filippi M (2008) MRI in multiple sclerosis: current status and future prospects. *Lancet Neurol* 7:615–625
- Bieniek M, Altmann DR, Davies GR, Ingle GT, Rashid W, Sastre-Garriga J *et al.* (2006) Cord atrophy separates early primary progressive and relapsing remitting MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 77: 1036–9.
- Bjartmar C, Wujek JR, Trapp BD. (2003) Axonal loss in the pathology of multiple sclerosis: consequences for understanding the progressive phase of the disease. *J Neurol Sci*; 206: 165–71
- Bodini B, Battaglini M, De Stefano N, Khaleeli Z, Barkhof F, Chard D *et al.* (2011) T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 82:72e77
- Bosma LV, Kragt JJ, Brieva L, Z Khaleeli, X Montalban, CH Polman, AJ Thompson, M Tintoré and BMJ Uitdehaag. (2009) The search for responsive clinical endpoints in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*; 15: 715-720.
- Bradl M, Lassmann H. (2009) Progressive multiple sclerosis. *Semin Immunopathol* 31:455–465
- Bramow S, Frischer JM, Lassmann H, Koch-Henriksen N, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H. (2010) Demyelination versus remyelination in progressive multiple sclerosis. *Brain* 133:2983–2998
- Brieva L, Río J, Montalbán X. (2002) [Primary progressive multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 35(11):1074-80
- Bruck W, Lucchinetti C, Lassmann H. (2002) The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*; 8: 93±7
- Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. (2010) [Responsiveness of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) to disease progression and therapeutic intervention in progressive forms of multiple sclerosis]. *Rev Neurol*. 51(6):321-9.

- 
- Calabrese M, Battaglini M, Giorgio A, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Gallo P, De Stefano N. (2010) Imaging distribution and frequency of cortical lesions in patients with multiple sclerosis. *Neurology*;75(14):1234-40.
  - Cercignani M, Inglese M, Pagani E, Comi G, Filippi M. (2001) Mean diffusivity and fractional anisotropy histograms of patients with multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:952–958
  - Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. (2010) Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* ;362(5):402–415.
  - Compston A, Ebers GC, Matthews B, et al. (1998) *McAlpine's Multiple Sclerosis*, ed. 3. London:Churchill Livingstone
  - Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. (2000) Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Eng J Med* 343:1430-1438
  - Confavreux C, Vukusic S. (2006) Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg*; 108:327–332.
  - Cottrell DA, M Kremenchutzky and GPA Rice, *et al.* (1999) The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 122, pp. 625–639.
  - de Seze J, Debouverie M, Waucquier N, Steinmetz G, Pittion S, Zephir H, Fleury M, Blanc F, Vermersch P. (2007) Primary progressive multiple sclerosis: a comparative study of the diagnostic criteria. *Mult Scler*.13(5):622-5
  - Denney DR, Sworowski LA and Lynch SG. (2005) Cognitive impairment in three subtypes of multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 20, pp. 967–981
  - Di Perri C, Battaglini M, Stromillo ML, Bartolozzi ML, Guidi L, Federico A, De Stefano N. (2008) Voxel-based assessment of differences in damage and distribution of white matter lesions between patients with primary progressive and relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol*.65(2):236-43.
  - Durelli L, Verdun E, et al. (2002) Independent comparison of interferon (INCOMIN) Trial study group. Every-other-day interferon beta-1b versus once-weekly interferon beta-for multiple sclerosis:results of a 2-year prospective randomized multicentre study. *Lancet*; 359 (9316):1453-60
  - Ebers GC. (2004) Natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*;10:S8-S15
-

- 
- Ehling R, Lutterotti A, Wanschitz J, Khalil M, Gneiss C, Deisenhammer F, et al. (2004) Increased frequencies of serum antibodies to neurofilament light in patients with primary chronic progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler*;10:601–606
  - Evangelou N, DeLuca GC, Owens T, Esiri MM (2005) Pathological study of spinal cord atrophy in multiple sclerosis suggests limited role of focal lesions. *Brain* 128:29–34.
  - Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser Fuchs S, Nahler G, Mamoli B (1997). Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 349:589–593
  - Filippi M, Rovaris M, Rocca MA, et al. (2001) Glatiramer acetate reduces the proportion of new MS lesions evolving into “black holes”. *Neurology*;57:731–733
  - Ford HL, Gerry E, Johnson M, Williams R. (2002) A prospective study of the incidence, prevalence and mortality of multiple sclerosis in Leeds. *J Neurol.* 249(3):260-5.
  - Fox RJ, Arnold DL. (2009) Seeing injectable MS therapies differently: they are more similar than different. *Neurology*.;72(23):1972-3
  - Freedman MS. (2004) Primary progressive multiple sclerosis: cerebrospinal fluid considerations. *Mult Scler*;10 Suppl 1:S31-4; discussion S34-5.
  - Frischer JM, Bramow S, Dal-Bianco A, Lucchinetti CF, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, Sorensen PS, Lassmann H. (2009) The relation between inflammation and neurodegeneration in multiple sclerosis brains. *Brain.* 132(Pt 5):1175-89.
  - Gilmore CP, Bö L, Owens T, Lowe J, Esiri MM, Evangelou N. (2006) Spinal cord gray matter demyelination in multiple sclerosis—a novel pattern of residual plaque morphology. *Brain Pathol*;16(3):202-8.
  - Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. (2002) Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology*; 58(2):169–178.
  - Hafler et al. (2007) The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Eng J Med*, 357
  - Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, Vollmer T, Antel J, Fox RJ, Bar-Or A, Panzara M, Sarkar N, Agarwal S, Langer-Gould A, Smith CH; HERMES Trial Group. (2008)
-

B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 358(7):676-88.

- Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, Calabresi PA, Antel J, Simon J, Hauser S, Waubant E, Vollmer T, Panitch H, Zhang J, Chin P, Smith CH. (2009) OLYMPUS trial group. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.*66(4):460-71.
- Hawker K. (2011) Progressive multiple sclerosis: characteristics and management. *Neurol Clin.*29(2):423-34.
- Hensiek AE, Sawcer SJ, Feakes R, Deans J, Mander A, Akesson E, Roxburgh R, Corradu F, Smith S, Compston DA. (2002) HLA-DR 15 is associated with female sex and younger age at diagnosis in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*72(2):184-7.
- Hohlfeld R, (2004) Immunological factors in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10 suppl 1, pp. S16–S21.
- Ingle GT, Stevenson V, Miller DH and Thompson AJ. (2003) Primary progressive multiple sclerosis: a 5-year clinical and MR study. *Brain*, 126, pp. 2528–2536
- Ingle GT, Sastre-Garriga J, Miller DH, Thompson AJ.(2005) Is inflammation important in early PPMS? a longitudinal MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 76(9):1255-8
- Kalkers N, Barkhof F e Bergers E, *et al.* (2002) The effect of the neuroprotective agent riluzole on MRI parameters in primary progressive multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler*, 8, pp. 532–553.
- Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. (2010) A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*;362(5):387–401.
- Kappos L, Gold R, Miller DH, Macmanus DG, Havrdova E, Limmroth V, Polman CH, Schmierer K, Yousry TA, et al (2008) BG-12 Phase IIb Study Investigators. Efficacy and safety of oral fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIb study. *Lancet.* 372(9648):1463-72.
- Khaleeli K, Ciccarelli O, Manfredonia F. (2008) Predicting Progression in Primary Progressive Multiple Sclerosis: A 10-Year Multicenter Study. *Ann Neurol*;63:790–793

- 
- Koch M e Keyser J. (2006) Irreversible neurological worsening following high-dose corticosteroids in advanced progressive multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol*, 29, pp. 18–19.
  - Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, Tremlett H. (2009) The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*.;73(23):1996-2002
  - Koch M, Mostert J, Heersema D, De Keyser J. (2007) Progression in multiple sclerosis: further evidence of an age dependent process. *J Neurol Sci* 255:35-41
  - Kutzelnigg A, Faber-Rod JC, Bauer J, Lucchinetti CF, Sorensen PS, Laursen H, Stadelmann C, Brück W, Rauschka H, Schmidbauer M, Lassmann H. (2007) Widespread demyelination in the cerebellar cortex in multiple sclerosis. *Brain Pathol*.
  - Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, Bruck W, Rauschka H, Bergmann M, Schmidbauer M, Parisi JE, Lassmann H (2005) Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain* 128:2705–2712
  - Lassmann H, Brück W, Lucchinetti CF (2007). "The immunopathology of multiple sclerosis: an overview". *Brain Pathol*. 17 (2): 210–8
  - Lassmann H. (2003) Brain damage: when multiple sclerosis is diagnosed clinically *Lancet*. 361(9366):1317-8.
  - Leary SM, DH Miller and VL Stevenson, *et al*. Interferon beta-1a in primary progressive MS: an exploratory, randomized, controlled trial. *Neurology*, 60 (2003), pp. 44–51.
  - Leech S, Kirk J, Plumb J, McQuaid S. (2007) Persistent endothelial abnormalities and blood-brain barrier leak in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Neuropathol Appl Neurobiol*.33(1):86-98.
  - Losseff NA, Wang L, Lai HM, et al. Progressive cerebral atrophy in multiple sclerosis. A serial MRI study. *Brain* 1996; 119(pt 6):2009 –2019.
  - Lucchinetti C, W Bruck, J Parisi, B Scheithauer, M Rodriguez and H Lassmann. (1999) A quantitative analysis of oligodendrocytes in multiple sclerosis lesions. a study of 113 cases. *Brain*, 122, pp. 2279–2295.
  - Lucchinetti C, W Bruck, J Parisi, B Scheithauer, M Rodriguez and H Lassmann. (2000) Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*, 47, pp. 691–693.
  - Lucchinetti C, Bruck W. (2004) The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*.10 Suppl 1:S23-30.

- 
- Lycklama G, Thompson A, Filippi M, Miller D, Polman C, Fazekas F, Barkhof F. (2003) Spinal-cord MRI in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2:555–562
  - Magliozzi R, Howell O, Vora A, Serafini B, Nicholas R, Puopolo M, Reynolds R, Aloisi F. (2007) Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*;130(Pt 4):1089-104
  - Malmestrom C, Haghighi S, Rosengren L, Andersen O, Lycke J. (2004) Neurofilament light protein and glial fibrillary acidic protein as biological markers in MS. *Neurology*; 251:1278-9
  - Marrack, P., Kappler, J., (2004). Control of T cell viability. *Annu Rev Immunol* 22, 765–787.
  - Masterman T, Hillert J. (2002) HLA-DR15 and age of onset in multiples sclerosis. *Eur J Neurol*; 9:177-85
  - Masterman T, Ligers A, Olsson T, Anderson M, Olerup O, Hillert J. (2000) HLA-DR15 is associated with lower age of onset in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 48:211-19.177-85
  - McDonald WI, A Compston and G Edan, *et al.* (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 50, pp. 121–127
  - McDonnell GV, Hawkins SA. (2002) Primary progressive multiple sclerosis: increasing clarity but many unanswered questions. *J Neurol Sci*;199:1-15.
  - Mead RJ, Singhrao SK, Neal JW, Lassmann H and Morgan BP. (2002) The membrane attack complex of complement causes severe demyelination associated with acute axonal injury. *J Immunol*; 168: 458–465.
  - Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. (2002) Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological methodological aspects and clinical relevance. *Brain* 125:1676–1695.
  - Miller DH, Leary SM. (2007) Primary-progressive multiple sclerosis. *Lancet Neurol*;6:903–912.
  - Montalban X, (2004) Overview of European pilot study of interferon beta-1b in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*, 10 suppl 1, pp. S62–S64.
  - Montalban X, Rio J. (2001) Primary progressive multiple sclerosis *Neurol Sci*.;22 Suppl 2:S41-8.
-

- 
- Mostert JP, Koch MW, Steen C, Heersema DJ, De Groot JC, De Keyser J. (2010) T2 lesions and rate of progression of disability in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 17:1471–1475
  - Munari L, Lovati R, Boiko A. (2006) Therapy with glatiramer acetate for multiple sclerosis. In: *The Cochrane Library*, Issue 4, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Lt
  - O'Connor PW, Li D, Freedman MS, Bar-Or A, Rice GP, Confavreux C, Paty DW, Stewart JA, Scheyer R; Teriflunomide Multiple Sclerosis Trial Group; University of British Columbia MS/MRI Research Group. (2006) A Phase II study of the safety and efficacy of teriflunomide in multiple sclerosis with relapses. *Neurology*;66(6):894-900.
  - Pedrosa, R., Grupo de Estudos Esclerose Múltipla da Sociedade Portuguesa de Neurologia, (2010). *Introdução à Esclerose Múltipla*. 1ª edição. Portugal, Lisboa: Biogen Idec, pp95.
  - Peltola J, Ukkonen M, Moilanen E, Elovaara I. (2001) Increased nitric oxide products in CSF in primary progressive MS may reflect brain atrophy. *Neurology*.57(5):895-6
  - Pender MP, Csurhes PA, Wolfe NP, Hooper KD, Good MF, McCombe PA, Greer JM. (2003) Increased circulating T cell reactivity to GM3 and GQ1b gangliosides in primary progressive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci*.10(1):63-6.
  - Pender MP. (2004) The pathogenesis of primary progressive multiple sclerosis: antibody-mediated attack and no repair? *J Clin Neurosci*. 11(7):689-92.
  - Penny S, Khaeeli Z, Thompson A, Ron M. (2010). Early imaging predicts later cognitive impairment in primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 74:545-552
  - Pohlau D, Przuntek H, Sailer M, Bethke F, Koehler J et al. (2007) Intravenous immunoglobulin in primary and second progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Multl Scle*; 13:1107-1117
  - Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*; 354(9):899–910.
  - Polman CH, Stephen C. Reingold, Gilles Edan, Massimo Filippi, Hans-Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D. Lublin, Luanne M. Metz, Henry F. McFarland, Paul W. O'Connor, Magnhild Sandberg-Wollheim, Alan J. Thompson, Brian G. Weinshenker, and Jerry S. Wolinsky. (2005) Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis:2005 Revisions to the “McDonald Criteria”, *Ann Neurol*;58:840–846
-

- 
- Potagas C, Giogkaraki E, Koutsis G, et al. (2008) Cognitive impairment in different MS subtypes and clinically isolated syndromes. *J Neurol Sci*; 267:100-106
  - Ramió-Torrentà L, Sastre-Garriga J, Ingle GT, Davies GR, Ameen V, Miller DH, Thompson AJ. (2006) Abnormalities in normal appearing tissues in early primary progressive multiple sclerosis and their relation to disability: a tissue specific magnetisation transfer study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 77(1): 40-5.
  - Rice GPA, Incorvaia B, Munari L, et al. (2006) Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. In: *The Cochrane Library, Issue 4*, Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd
  - Rice GP, Incorvaia B, Munari L, Ebers G, Polman C, D'Amico R, Filippini G. (2001) Interferon in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*; (4):
  - Rocca MA, Absinta M, Filippi M. (2011) The role of advanced magnetic resonance imaging techniques in primary progressive MS. *J Neurol*.
  - Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, Patrucco L, Cristiano E. (2010) Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 20;(1)
  - Rovaris M, A Gallo and P Valsasina, *et al.* (2005) Short-term accrual of grey matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI. *NeuroImage*, pp. 1139–1146.
  - Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, Ghezzi A, Caputo D, Montanari E, Bertolotto A, Bergamaschi R, Capra R, Mancardi GL, Martinelli V, Comi G, Filippi M. (2002) Assessment of normal-appearing white and gray matter in patients with primary progressive multiple sclerosis: a diffusion-tensor magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol* 59:1406–1412
  - Rovaris M, E Judica and A Gallo, *et al.* (2006) Grey matter damage predicts the evolution of primary progressive multiple sclerosis at 5 years. *Brain*, 129, pp. 2628–2634.
  - Rovaris M, Judica E, Sastre-Garriga J, Rovira A, Sormani MP, Benedetti B, Korteweg T, De Stefano N, Khaleeli Z, Montalban X, Barkhof F, Miller DH, Polman C, Thompson AJ, Filippi M. (2008) Large-scale, multicentre, quantitative MRI study of brain and cord damage in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 14:455–464
  - Sá, João Carlos Correia, (2005) *Esclerose Múltipla*, Ambar
  - Schmidt S, Pericak-Vance MA, Sawcer S, Barcellos LF, Hart J, Sims J, Prokop AM, van der Walt J, DeLoa C, Lincoln RR, Oksenberg JR, Compston A, Hauser SL,
-



---

Haines JL, Gregory SG; Multiple Sclerosis Genetics Group. (2006) Allelic association of sequence variants in the herpes virus entry mediator-B gene (PVRL2) with the severity of multiple sclerosis. *Genes Immun.* 7(5):384-92

- Schmierer K, Altmann DR, Kassim N, Kitzler H, Kerskens CM, Doege CA, Aktas O, Lünemann JD, Miller DH, Zipp F, Villringer A. (2004) Progressive change in primary progressive multiple sclerosis normal-appearing white matter: a serial diffusion magnetic resonance imaging study. *Mult Scler.* 10(2):182-7
- Sepulchre J, J Sastre-Garriga e M Cercignani, *et al.* (2006) Regional grey matter atrophy in early primary progressive multiple sclerosis: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol*, 63, pp. 1175–1180.
- Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, Stille W e Aloisi F. (2004) Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*; 14: 164–174.
- Silver NC, Good CD, Barker GJ et al. (1997) Sensivity of contrast enhanced MRI in multiple sclerosis. Effects of gadolinium dose, magnetization trans imaging. *Brain*;120:1149-61
- Sola P, Mandrioli J, Simone AM, Ferraro D, Bedin R, Annecca R, Venneri MG, Nichelli PF e Merelli E. (2010). Primary progressive versus relapsing-onset multiple sclerosis: presence and prognostic value of cerebrospinal fluid oligoclonal IgM. *Multiple Sclerosis Journal* 17(3) 303–311
- Steinman L. (2005) Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. *Nat Rev Drug Discov.*;4:510–518.
- Stevenson VL, Miller DH, Rovaris M, et al. (1999) Primary and transitional progressive MS: a clinical and MRI cross-sectional study. *Neurology*; 52:839–845.
- Summers M, Fisniku L, Anderson V, Miller D, Cipelotti L, Ron M. (2008) cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis can be predicted by imaging performed several years earlier. *Mult Scler*; 14:197-204
- Tallantyre EC, Bø L, Al-Rawashdeh O, Owens T, Polman CH, Lowe J, Evangelou N. (2009) Greater loss of axons in primary progressive multiple sclerosis plaques compared to secondary progressive disease. *Brain.*;132(Pt 5):1190-9.
- Teunissen CE, Dijkstra CD, Polman C. (2005) Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*; 4:32-41

- 
- Thompson A, (2004) Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler.*;10 Suppl 1:S2-7.
  - Thompson AJ, Montalban X, Barkhof F, Brochet B, Filippi M, Miller DH, Polman CH, Stevenson VL, McDonald WI. (2000) Diagnostic criteria for primary progressive multiple sclerosis: A position paper. *Ann Neurol* 47:831–835.
  - Thompson AJ, Polman CH, Miller DH, et al. (1997) Primary progressive multiple sclerosis. *Brain*; 120:1085-1096.
  - Thompson AJ. (2004) Overview of primary progressive multiple sclerosis (PPMS): Similarities and differences from other forms of MS, diagnostic criteria, pros and cons of progressive diagnosis. *Mult Scler* 10(Suppl 1):S2–S7.
  - Trapp BD, Nave KA. (2008) Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.*;31:247-69.
  - Tremlett H, D Paty and V Devonshire, (2005) The natural history of primary progressive MS in British Columbia, Canada. *Neurology*, 65, pp. 1919–1923
  - Tremlett H, Paty D, Devonshire V. (2006) Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66:172-177
  - Tremlett H, Zhao Y, Devonshire V; UBC Neurologists. (2009) Natural history comparisons of primary and secondary progressive multiple sclerosis reveals differences and similarities. *J Neurol.*;256(3):374-81
  - Tremlett, H., Zhao, Y., Rieckmann, P., Hutchinson, M., (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. *Neurology* 74, 2004–2015.
  - Uccelli A, Pedemonte E, Narciso E, Mncardi G. (2003) Biological markers of the inflammatory phase of multiple sclerosis. *Neurol Sci*; 24:S271-S4
  - Ukkonen M, Vahvelainen T, Hämäläinen P, Dastidar P e Elovaara I. (2009) Cognitive dysfunction in primary progressive multiple sclerosis: a neuropsychological and MRI study. *Multiple Sclerosis*; 15: 1055–1061
  - Ukkonen M, Wu X, Reipert B, Dastidar P e Elovaara I, (2007) Cell surface adhesion molecules and cytokine profiles in primary progressive multiple sclerosis *Multiple Sclerosis*; 13: 701-707.
  - Wachowius U, Talley M, Silver N, Heinze KJ, Sailer M. (2005) Cognitive impairment in primary and secondary progressive multiple sclerosis. *J Clin Exp Neuropsychol*;27:65-77
-

- Wolinsky JS, (2004) The PROMiSe trial: baseline data review and progress report. *Mult Scler*, 10, pp. S65–S72.
- Wolinsky JS; (2003) PROMiSe study group. The diagnosis of primary progressive multiple sclerosis. *L Neurol Sci*; 206:145-52
- Wolinsky, J. S., Narayana, P. A., O'Connor, P., Coyle, P. K., Ford, C., Johnson, K., Miller, A., Pardo, L., Kadosh, S., Ladkani, D.; (2007) PROMiSe Trial Study Group
- World Health Organization. Neurology atlas. 2004.  
[http://www.who.int/mental\\_health/neurology/neurogy\\_atlas\\_review\\_references.pdf](http://www.who.int/mental_health/neurology/neurogy_atlas_review_references.pdf)