

RELATO DE EXPERIÊNCIA

Esclerose múltipla: relato de caso e critérios de diagnóstico *Multiple sclerosis: case report and diagnostic criteria*

José Geraldo de Alencar Santos Júnior¹, Polyana Amorim Cruz Nascimento¹, Désirée de Sá Barreto Diaz Gino², Ana Carlas Carvalho Alencar², Josefa Evannayr Reis Dias¹

¹Faculdade de Medicina Estácio Juazeiro do Norte, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.

²Secretaria de Saúde do município de Barbalha, CE, Brasil.

Recebido em: 21/10/2015

Aceito em: 01/03/2016

Disponível online: 24/03/16

junior_alencar_@live.estacio.br

DESCRITORES

Esclerose múltipla;

BDNF;

Líquido cefalorraquidiano.

KEYWORDS

Multiple Sclerosis;

Brain-Derived Neurotrophic Factor;

Cerebrospinal fluid.

RESUMO

Objetivos: Discutir quais os principais biomarcadores pode ser usado como critérios de diagnósticos para esclerose múltipla de uma paciente suspeita. **Descrição do caso:** Uma mulher de 33 anos foi internada no hospital com edema facial, febre, ela parecia ansiosa a sua temperatura era de 37.5°C, a pressão arterial de 131/74 mm Hg, o pulso de 148 bpm, e a saturação de O₂ de 96%, os níveis de glicose sérica, eletrólitos, função renal e hepática estavam normais. O hematócrito estava em 46% e a hemoglobina em 16 g/dl, e leucocitose. Três semanas antes da admissão, passou por uma consulta com um neurologista, ela sofria de fadiga grave, de acordo com o exame de ressonância magnética de corte axial ponderado em T2 mostrou alguns sinais de placas de desmielinização no corpo caloso e periventriculares. A paciente também apresentou sintomas como visão turva, formigamentos, falta de equilíbrio e dores, a suspeita principal era esclerose múltipla, pois a paciente tinha todos os sintomas caraterísticos, porém em seus exames não teve nenhuma alteração específica para esclerose múltipla. **Conclusões:** É necessário o aperfeiçoamento dos critérios de diagnóstico de esclerose múltipla, certamente, em larga medida, com base no desenvolvimento de aquisições técnicas, dependentes da neuro-imunologia e de outros domínios, como técnicas moleculares para identificação de biomarcadores mais específicos, que possam ser usados como métodos de triagem tendo em vista um melhor prognóstico, evitando que ocorra evolução rápida.

ABSTRACT

Objectives: To discuss the main biomarkers that can be used as diagnostic criteria for multiple sclerosis in a suspected case. **Case report:** A 33-year-old woman was admitted to the hospital with facial edema and fever. She seemed anxious and her temperature was 37.5 °C, blood pressure 131/74 mm Hg, pulse of 148 bpm, and O₂ saturation of 96%; serum glucose, electrolytes levels, renal and liver function were normal. The hematocrit was 46% and hemoglobin 16 g/dL, and she had leukocytosis. Three weeks before admission, she had a consultation with a neurologist. She suffered from severe fatigue and the T2-weighted axial MRI assessment showed some signs of demyelinating plaques in the corpus callosum and periventricular body. The patient also had symptoms such as blurred vision, tingling, lack of balance and pain. The main suspected diagnosis was multiple sclerosis, as the patient had all the characteristic symptoms, although the exams showed no specific alterations for multiple sclerosis. **Conclusions:** It is necessary to the improve the diagnostic criteria for multiple sclerosis, mainly based on the development of technical acquisitions that depend on neuro immunology and other fields, such as molecular techniques to identify more specific biomarkers that can be used as screening methods, aiming at a better prognosis, preventing the rapid evolution of the disease.

INTRODUÇÃO

Esclerose múltipla (EM) é uma doença crônica e incapacitante do sistema nervoso central (SNC) que cursa com períodos variáveis de piora e melhora, e evolui com o acúmulo de déficits neurológicos e para incapacidade. Biomarcadores, segundo a definição do *Biomarkers Definition Working Group* (2001) é a característica objetivamente medida e avaliada como um indicador de um processo biológico, patogênico, ou resposta a uma intervenção terapêutica.¹

Não existem biomarcadores específicos relacionados com a evolução da EM que identifiquem o prognóstico do paciente ou a velocidade com que o curso da doença seguirá ao longo da vida. Existem marcadores indiretos como o aumento de produção de imunoglobulinas tipo IgG no líquido cefalorraquidiano (LCR). As imagens por ressonância magnética têm evoluído constantemente e são uma ferramenta insubstituível no diagnóstico e no acompanhamento do doente.²

Na primeira fase da doença, marcada principalmente pela inflamação, proteínas e peptídeos, como imunoglobulinas, citocinas e quimiocinas que são produzidas em diferentes fases da resposta inflamatória, ocorrem em níveis às vezes detectáveis no LCR, mas nem sempre são detectáveis no soro ou plasma. Os Linfócitos Th1, Th2, Th17 e T reguladores foram estudados na evolução da EM e estão relacionados com a instalação e com a manutenção e o controle do processo inflamatório. Citocinas produzidas por estas células como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina 4 (IL-4), interleucina 10 (IL10) foram detectados aumentados em pacientes com atividade da doença. Quimiocinas como CXCL 10 (antigamente IP-10) que atraem linfócitos ativados ao local da inflamação são detectáveis no LCR dos pacientes em todas as fases da doença e aumentadas durante o surto.³

Um dos marcadores mais específicos são os fatores neurotróficos ou neurotrofinas, proteínas produzidas pelos neurônios e pelos astrócitos. Está diretamente envolvida com o desenvolvimento, a maturação e com as funções das células nervosas. O *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) é o fator neurotrófico mais abundante no cérebro e esta relacionado com a integridade das sinapses. Sua diminuição em indivíduos adultos associa-se com neuro-degeneração, assim como seu aumento em determinadas situações esta relacionado com reparação. As células inflamatórias invasoras, macrófagos e linfócitos produzem BDNF após a inflamação aguda no SNC. Na EM, após o surto, o BDNF se encontra aumentado no soro, em relação aos níveis basais.⁴

RELATO DO CASO

Uma mulher de 33 anos foi internada no hospital com edema facial, febre, ela parecia ansiosa a sua temperatura era de 37,5°C, a pressão arterial de 131/74 mm Hg, o pulso de 148 bpm, e a saturação de O₂ de 96%, os níveis

de glicose sérica, eletrólitos, função renal e hepática estavam normais. O hematócrito estava em 46% e a hemoglobina em 16 g/dl, e leucocitose. Três semanas antes da admissão, passou por uma consulta com um neurologista, ela sofria de fadiga grave, de acordo com o exame de ressonância magnética de corte axial ponderado em T2 mostrou alguns sinais de placas de desmielinização no corpo caloso e periventriculares (Figura 1).

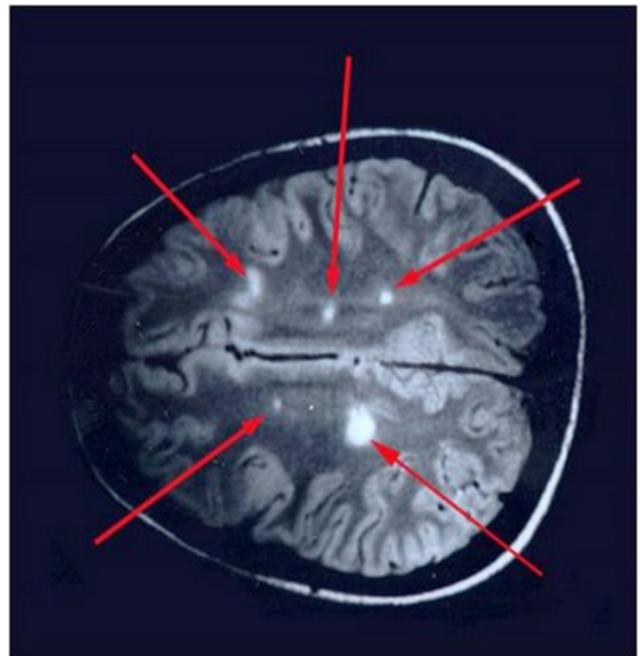


Figura 1. Ressonância magnética de corte axial, com seta indicando ponte de desmielinização no corpo caloso e periventriculares.

A paciente também apresentou sintomas como: visão turva, formigamentos, falta de equilíbrio e dores, a suspeita principal era esclerose múltipla, pois a paciente tinha todos os sintomas característico, porém em seus exames não teve nenhuma alteração específica para esclerose múltipla. A hipótese levantada é quais outros exames com biomarcador mais específico o médico pode solicitar para confirmar o diagnóstico de esclerose múltipla?

CONCLUSÃO

De acordo com Rose (1976) o diagnóstico clinicamente definitivo de esclerose múltipla consiste nos seguintes critérios:⁵

1. Evolução recorrente e remissiva com, pelo menos, dois surtos separados por intervalo não inferior a um mês, ou;
2. Evolução lenta ou gradativamente progressiva durante, pelo menos, seis meses.
3. Sintomas neurológicos verificados, atribuíveis à lesão de mais de uma área do sistema nervoso central, predominantemente da substância branca.

4. Alterações características do LCR: Pleocitose mononuclear; aumentos das concentrações de globulina gama (IgG), com distribuição oligoclonal e indicações de síntese no sistema nervoso central.
5. Habitualmente, início dos sintomas entre os dez e os cinquenta anos de idade.
6. Ausência de melhor explicação neurológica.

O estudo das imunoglobulinas G (IgG) no LCR vem sendo objeto de pesquisa mais utilizado em afecções do sistema nervoso central (SNC), visando contribuir ao problema da imunoprodução local. Esta pode ser caracterizada quando a concentração de IgG, é estudada comparativamente à proteinorraquia total (relação IgG/PT). A determinação é realizada pelo método de eletroforese de proteínas, que ocorre em gel de poliacrilamida corado com Coomassie, as proteínas são separadas pelo seu peso molecular e ponto isoelétrico em seguida é revelado o gel para que possa quantificar as bandas proteicas, a quantidade de proteínas em situação normal, e patológica expressa no aumento de imunoglobulina como mostrado na figura 2.

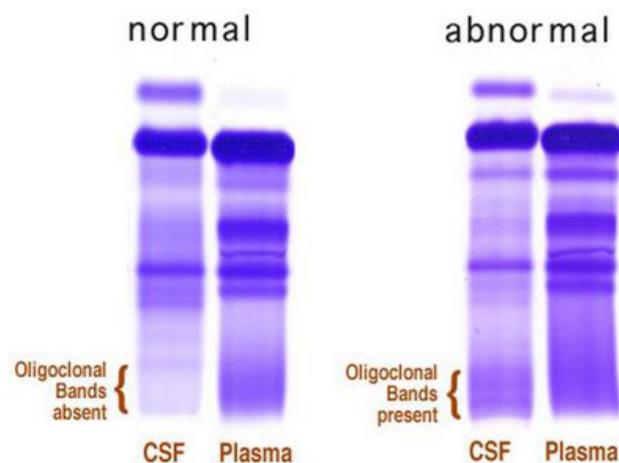


Figura 2. Eletroforese cerebrospinal fluid (CSF) ou Líquido cefalorraquidiano (LCR).

O exame do LCR abrange: citologia (contagem global e específica); determinação da concentração de proteínas totais, cloretos e glicose; determinação da atividade enzimática de transaminase glutâmico-oxalacética e desidrogenase láctica, e cultura microbiológica.

O *Brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) é o fator neurotrófico mais abundante no cérebro e esta relacionado com a integridade das sinapses, sua identificação é pelo método de *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) *sandwich*, é extremamente seguro para critério diferencial de diagnóstico de esclerose múltipla.

Então podemos utilizar um dos critérios citados acima para confirmar o caso da paciente suspeita de esclerose múltipla, caso revele alterações de concentração em um dos marcadores usados associando a ressonância magnética pode-se concluir o diagnóstico.

É necessário o aperfeiçoamento dos critérios de diagnóstico de esclerose múltipla, certamente, em larga medida, com base no desenvolvimento de aquisições técnicas, dependentes da neuro-imunologia e de outros domínios, como técnicas moleculares para identificação de biomarcadores mais específicos, que possam ser utilizados como métodos de triagem tendo em vista um melhor prognóstico, evitando que ocorra evolução rápida.

CONFLITOS DE INTERESSE

Não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutic* 2001;69(3): 89–95. doi: 10.1067/mcp.2001.113989.
2. Miller DH. Biomarkers and Surrogate Outcomes in Neurodegenerative Disease: Lessons from Multiple Sclerosis. *Neuro Rx* 2004;1(2):284-294. doi: 10.1602/neurorx.1.2.284.
3. Comini-Frota ER, Teixeira AL, Angelo JAA, et al. Evaluation of Serum Levels of Chemokines during Interferon- β Treatment in Multiple Sclerosis Patients A 1-Year, Observational Cohort Study. *CNS Drugs* 2011;25(11):971-81. doi: 10.2165/11595060-000000000-00000.2011.
4. Frota ER, Rodrigues DH, Donadi EA, et al. Increased plasma levels of brain derived neurotrophic factor (BDNF) after multiple sclerosis relapse. *Neuroscience letters* 2009;460(2):130-132. doi: 10.1016/j.neulet.2009.05.057.
5. Rose AS, Ellison OW, Myers LW, et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology (Minneap)* 1976;26(6):2-20.