

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM ADULTOS COM DOENÇAS DESMIELINIZANTES MONOFÁSICAS

ENCEFALOMIELE AGUDA DISSEMINADA OU UMA VARIANTE DA ESCLEROSE MÚLTIPLA ?

FABIANO REIS, ELIANE KOBAYASHI**, ERNANE P. MACIEL**, VERÔNICA DE A. ZANARDI***, JOSÉ R. DE MENEZES NETTO***, BENITO P. DAMASCENO**, FERNANDO CENDES***

RESUMO: A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é doença monofásica inflamatória difusa do sistema nervoso central, que geralmente ocorre após infecção ou vacinação. Neste estudo, apresentamos a análise da ressonância magnética (RM), líquido e aspectos clínicos de quatro pacientes com diagnóstico presuntivo inicial de ADEM. O achado de lesões desmielinizantes na RM foi importante, mas não por si só suficiente para o diagnóstico definitivo. O seguimento clínico e realização de RM de controle, para excluir o aparecimento de novas lesões e reavaliar as anteriores, assim como as análises líquóricas, foram importantes para o diagnóstico diferencial com outras doenças desmielinizantes, particularmente a esclerose múltipla. Além disso, mostramos que a introdução precoce de metilprednisolona foi eficaz tanto para a melhora do quadro clínico quanto para redução ou desaparecimento das lesões na RM.

PALAVRAS-CHAVE: encefalomielite aguda disseminada, esclerose múltipla, desmielinização, líquido, ressonância magnética.

Magnetic resonance imaging and clinical features in adults with monophasic demyelinating diseases: acute disseminated encephalomyelitis or a variant of multiple sclerosis?

ABSTRACT - Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) is a widespread monophasic inflammatory disease affecting the central nervous system, that usually follows an infection or vaccination. In this study, we present an analysis of magnetic resonance imaging (MRI), cerebrospinal fluid (CSF) and clinical aspects in four patients with clinical diagnosis of ADEM. The presence of MRI demyelinating lesions was crucial, but not in itself sufficient for definitive diagnosis. Clinical and MRI follow up, in order to exclude new lesions and to reevaluate the former ones, as well as CSF, were important for the differential diagnosis with other demyelinating diseases, particularly multiple sclerosis. In addition, we have shown that early treatment with methylprednisolone after the initial symptoms was effective for improving clinical manifestations as well as for reducing MRI lesions.

KEY-WORDS: acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, demyelination, cerebrospinal fluid, magnetic resonance imaging.

A encefalomielite aguda disseminada (ADEM) é doença desmielinizante, classicamente de curso monofásico, com provável etiologia auto-imune. Manifesta-se com quadro neurológico multifocal, em geral de início súbito e evolução em dias, podendo inclusive levar ao coma. Mais frequente em crianças, geralmente é precedida por quadro de infecção viral ou vacinação, embora em muitos casos não se

Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP): *Aluno do curso de Medicina; **Departamentos de Neurologia e ***Radiologia. Aceite: 10-junho-1999.

Dr. Fernando Cendes - Departamento de Neurologia, FCM/UNICAMP - Caixa Postal 6111 - 13083-970 Campinas SP - Brasil.

identifique qualquer antecedente relevante^{1,2}. Sobretudo em adultos, os critérios diagnósticos são ainda controversos e em geral o diagnóstico de ADEM é feito por exclusão. Os exames laboratoriais não são específicos. A tomografia computadorizada (TC) de crânio em geral é normal. A ressonância magnética (RM) mostra lesões cerebrais em região subcortical, no tronco cerebral e na medula espinhal, mais frequentemente em nível cervical. As características das lesões na RM são indistinguíveis de outras lesões inflamatórias desmielinizantes, como as da esclerose múltipla (EM)¹⁻⁵.

O objetivo deste estudo é estudar achados de neuroimagem em pacientes com quadro clínico compatível com ADEM e correlacioná-los com o exame do líquido cefalorraquidiano (LCR) e com o tratamento e curso da doença.

PACIENTES E MÉTODO

Estudamos retrospectivamente quatro pacientes do sexo masculino, com quadro clínico compatível com ADEM, submetidos a exame por RM e LCR (incluindo bioquímica, citologia e imunologia). Os exames de RM foram realizados em aparelhos de 1.5 ou 2T, sendo obtidas aquisições em T1, T2, DP e FLAIR, em cortes axiais, coronais e sagitais de 4 a 6 mm, com e sem injeção de gadolínio. Todos os pacientes receberam metilprednisolona, com intervalos variados após início dos sintomas. Os dados sobre o tratamento estão resumidos na Tabela 1.

Apresentação clínica

Paciente 1. Sexo masculino, 22 anos, usuário de cocaína inalatória, foi atendido no dia 03/março/95 no Ambulatório de Neurologia com história de diminuição da acuidade visual, alteração da visão de cores e diplopia, que se instalaram em 45 dias, com início 2 anos antes do primeiro atendimento. Ao exame neurológico apresentava nistagmo horizontal e vertical bidirecional. Exames complementares como hemograma, glicemia, uréia, creatinina, eletrólitos e enzimas hepáticas foram normais. LCR lombar de 22/agosto/95 foi normal, exceto pela eletroforese de proteínas que mostrou discreta redução beta-2 2,9% (normal 4,5 a 7,7) e gama no limite superior 11,2% (normal de 6,3 a 10,9), bandas oligoclonais não pesquisadas.

LCR lombar de 19/maio/97 mostrou aumento de albumina 77,5% (normal de 57,9 a 67,5). A RM de março/1996, 3 anos após início dos sintomas, mostrou zonas de hipersinal em T2 e hipossinal em T1, sem captação de contraste, na ponte e mesencéfalo ventral, estendendo-se até diencéfalo e região caudal de bulbo. RM de controle em outubro/98: dentro dos padrões da normalidade.

Tabela 1. Resposta ao tratamento com metilprednisolona

Paciente	Metilprednisolona Dose IV (gramas/dia)	Intervalo entre aparecimento de sintomas e tratamento inicial	Tempo de tratamento	Resposta
1	2	2 anos	2 dias, repetido por 3 vezes, com intervalos mensais	Manteve diplopia, com remissão dos outros sintomas, num seguimento de 18 meses.
2	1*	2 meses	5 dias	Recuperação completa, num seguimento de 15 meses.
3	2	Menor que 24 horas	2 dias	Remissão completa dos sintomas, num seguimento de 9 meses.
4	2	11 meses	2 dias repetidos, por 3 vezes, com intervalos mensais	Remissão completa, com reaparecimento de sintomas 10 meses após tratamento.

*recebeu dexametasona, 4 mg, IV, 6/6 horas, dois dias antes de receber metilprednisolona.

Paciente 2. Sexo masculino, 26 anos, atendido no Ambulatório de Neurologia em 21/outubro/97, com história de aparecimento de uma vesícula em lábio inferior, uma semana antes de quadro de diplopia, parestesias em região retroauricular e cervical esquerda (E), além de diminuição de sensibilidade em região lateral de membro superior E, até primeiro e segundo dedos, que se instalaram em 45 dias. Ao exame neurológico apresentava: paralisia de músculo reto orbitário lateral à E, discreta diminuição da força em membro superior E, diminuição da sensibilidade tátil e dolorosa na região lateral de membro superior E, cervical E e ângulo da mandíbula, além de reflexo faríngeo abolido. LCR lombar de 31/outubro/97 apresentava xantocromia discreta, 13 leucócitos/mm³ (linfócitos 57%, monócitos 36%, neutrófilos 2%, plasmócitos 2%, macrófagos 3%). Eletroforese de proteínas com diminuição de beta, 8,9% (normal de 13 a 25) e aumento de gama, 16,8% (normal de 7 a 14). A IgG para vírus herpes simples tipo II foi reagente (24 U), IgM não reagente, presença de três bandas oligoclonais em gama.

LCR lombar de 22/maio/98: aumento de albumina 72,8% (normal de 57,9 a 67,5), diminuição de beta-2 4,2% (normal de 4,7 a 7,7), diminuição de gama 3,8% (normal de 6,3 a 10,9).

Realizou RM de crânio de outubro/97, 2 meses após sintomas iniciais, que mostrou lesões na substância branca dos hemisférios cerebrais e na medula cervical (Fig 1). RM de controle, em maio/98, mostrou desaparecimento ou diminuição das lesões anteriores, sem impregnação por contraste (Fig 2).

Paciente 3. Sexo masculino, 24 anos, com história de parestesia no joelho e mão direita (D), além de déficit motor em mão D, que se instalaram 12 horas após ter sido picado por abelhas, em outubro/1997. LCR suboccipital de 04/dezembro/97 foi normal, exceto por discreto aumento de proteínas, 35 mg/dl (normal até 30); bandas oligoclonais não foram pesquisadas. Na evolução houve melhora importante do quadro clínico, com

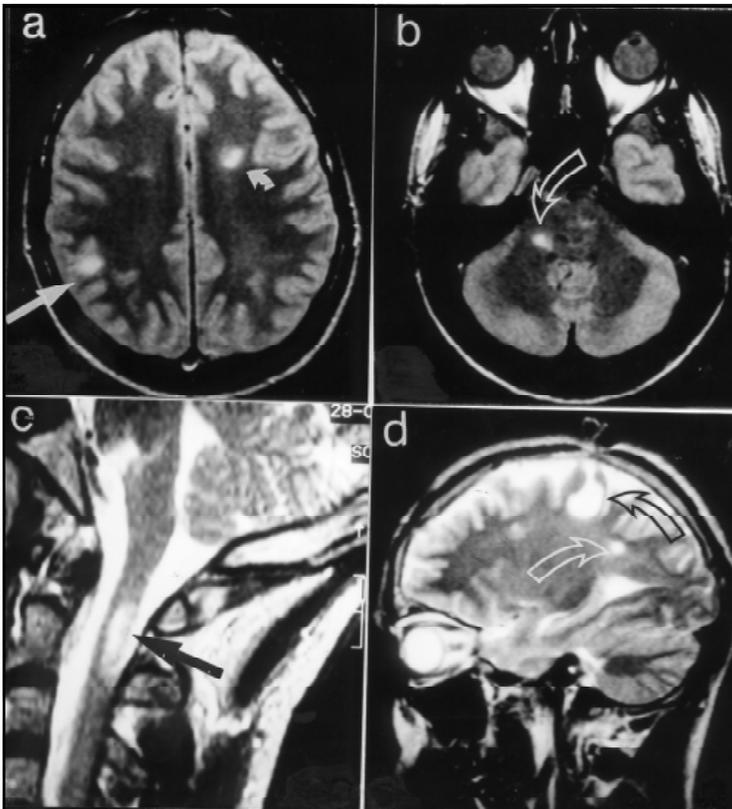


Fig 1. Paciente 2. Lesões hiperintensas em substância branca (setas) em imagens axiais T2 ponderadas (a, b); Imagens sagitais T2 ponderadas mostrando lesão hiperintensa extensa em medula cervical (c) e lesão hiperintensa em centro semioval e medular de giros corticais (d).

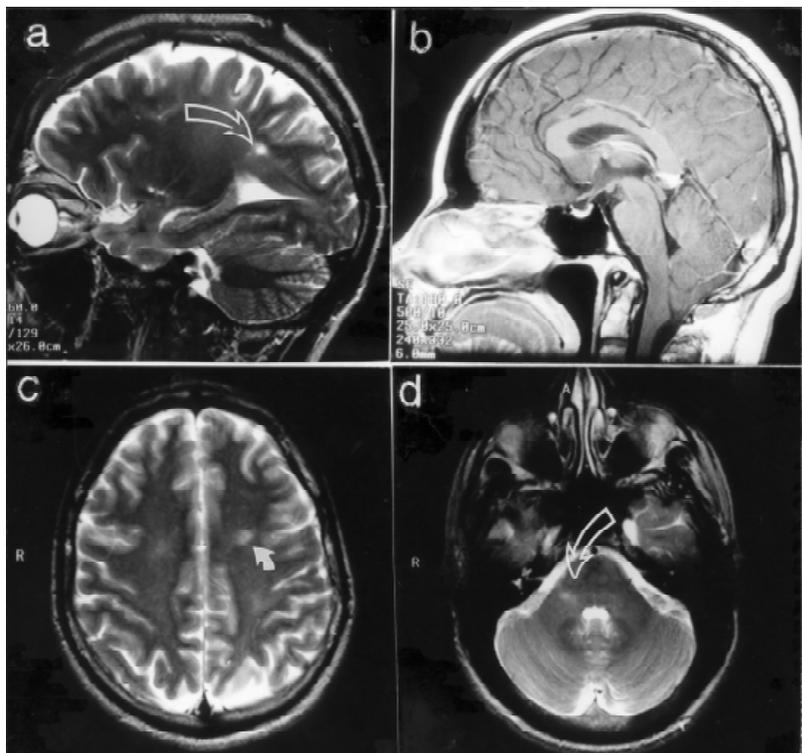


Fig 2. Paciente 2. Imagens T2 sagitais mostrando desaparecimento ou redução significativa das lesões mostradas na figura 1 (a); imagem em T1 após a injeção de gadolínio, não mostrando áreas de hiper captação (b); imagens axiais em T2 mostrando lesões de menor diâmetro e densidade (c, d).

resolução completa, num seguimento de 9 meses. LCR lombar de 04/maio/98 - Eletroforese de proteínas: aumento de albumina 68% (normal de 57,9 a 67,5), aumento de alfa 2 7,2% (normal 3,8 a 6,2), diminuição de beta-2 3,4% (normal de 4,5 a 7,7), diminuição de gama 5,6% (normal de 6,3 a 10,9).

RM de crânio novembro/97, 2 meses após início dos sintomas: múltiplas lesões nodulares na substância branca periventricular e também em regiões subcorticais, com hipersinal em T2, DP e FLAIR, sem captação de contraste. RM de controle agosto/98: área de hipersinal em T2 na substância branca de centros semiovais e periventricular, sem captação de contraste, correspondendo às lesões antigas e sem surgimento de novas lesões.

Paciente 4. Sexo masculino, 38 anos, sem antecedentes mórbidos relevantes, em outubro/1997 apresentou episódios de longa duração de soluços e dificuldade para deglutir, com melhora espontânea após 20 dias. Em novembro/1997, iniciaram-se episódios recorrentes de parestesias nos membros superior e inferior E e déficit motor no membro inferior E. Em 5/março/98 foi atendido no Pronto Socorro com quadro progressivo de piora da fala (nos últimos 5 meses) e distúrbios na marcha. Ao exame físico: hemiparesia leve à E, ataxia cerebelar à E, nistagmo horizontal bilateral, fala pseudobulbar, ptose palpebral bilateral. Evoluiu apresentando episódios de tontura, fala discretamente disártrica, com melhora completa das hemiparestesias e da hemiparesia. LCR lombar de 06/abril/98: com aumento de albumina 73,4% (normal 57,9 a 67,5), diminuição de beta-2 3,6% (normal 4,5 a 7,7) e gama 5,6% (normal 6,3 a 10,9); bandas oligoclonais não pesquisadas.

RM de janeiro/98, realizada 3 meses após início do quadro, mostrou lesão em ponte (Fig 3 a, b, c, d) e a RM de controle, 3 meses após a primeira foi normal (Fig 3 e).

Em agosto/1998 retornou ao serviço com reagudização do quadro de ataxia. LCR lombar de 14/agosto/98 mostrava aumento discreto de albumina 68,8% (normal 57,9 a 67,5) e diminuição de beta-2 3,5% (normal 4,5 a 7,7). Nova RM mostrou lesão em bulbo (Fig 3 f).

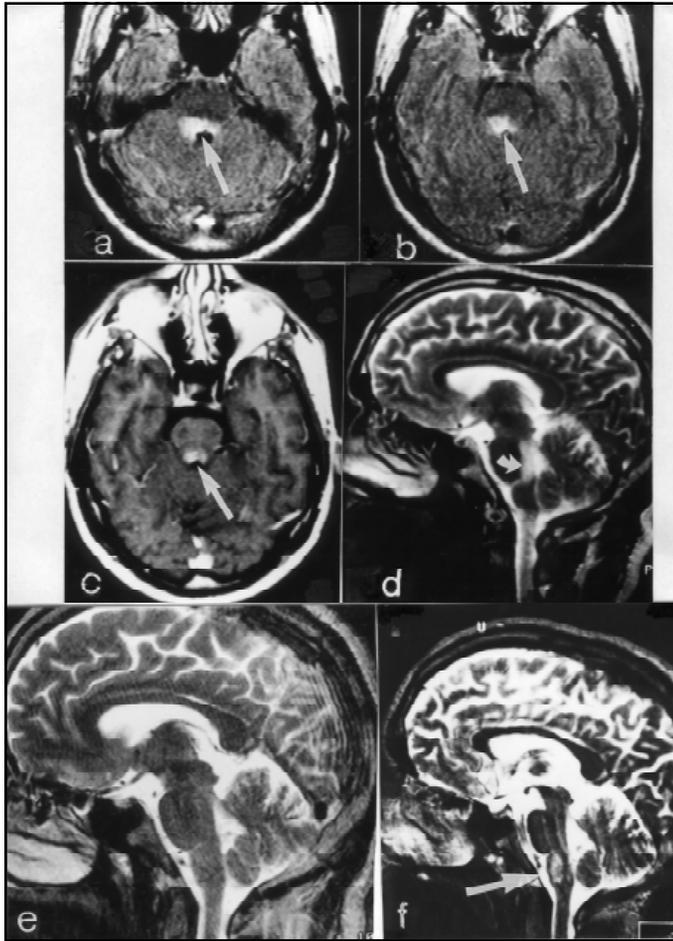


Fig 3. Paciente 4. Imagens em plano axial T2/ FLAIR, mostrando lesão com hipersinal na porção súpero-posterior da ponte (a, b); T1 pós gadolínio, com impregnação homogênea de contraste (c); T2 sagital mostrando a mesma lesão com hipersinal em região súpero-posterior de ponte (d); RM no plano sagital, em T2, realizada 3 meses após a primeira, com desaparecimento da lesão (e); RM no plano sagital, em T2, realizada após a nova sintomatologia, 4 meses após a RM normal anterior, mostrando nova lesão, ovalada, em pirâmide bulbar com hipersinal (f).

DISCUSSÃO

A ADEM é doença desmielinizante aguda, mais frequente em crianças, mas também pode acometer adultos e indivíduos idosos, em geral, após quadro de infecção viral, especialmente doenças exantemáticas e infecções de vias aéreas superiores. Ocorre também após vacinação (contra raiva, difteria, tétano, meningite) ou sem qualquer antecedente identificável^{1,2,6,7}.

As observações clínicas e patológicas que melhor caracterizam a ADEM são provenientes de estudos de casos (particularmente em crianças) nos quais dados epidemiológicos estabeleceram uma ligação entre uma infecção viral específica ou vacinação e a síndrome em questão⁸. Neste contexto, a síndrome ocorrendo depois da infecção aguda pelo vírus da caxumba ou vacinação anti-

rábica pode ser considerada como o protótipo da ADEM. Incertezas diagnósticas geralmente ocorrem quando não há antecedente de um processo viral ou vacinação, e sobretudo, quando na idade adulta. Além disso, existem variantes desta síndrome e a raridade dessas entidades dificulta a relação precisa entre cada uma delas com a ADEM propriamente dita ou com a EM⁸.

Habitualmente, a ADEM apresenta curso monofásico, com início súbito de sintomas como febre, cefaléia e sinais meníngeos. Pode evoluir com quadro multifocal com convulsões, síndromes deficitárias, ataxia, síndrome medular, paralisia de nervos cranianos, coreoatetose, estupor e coma. A mortalidade na fase aguda varia de 10-20%. Acredita-se que a boa resposta ao tratamento depende da precocidade com que é instituído⁹. O uso de metilprednisolona sob a forma de pulsoterapia tem sido eficaz. Após a resolução do quadro agudo, em crianças, podem-se observar alterações permanentes do comportamento, retardo mental ou epilepsia^{1,6}. Além disso, há relatos de casos em que, mesmo com instituição tardia de tratamento com corticóide, houve boa resposta, entretanto com necessidade de tratamento de manutenção por um período prolongado⁹. Nossos dados, do mesmo modo, mostram que o início tardio do tratamento não ocasionou melhora significativa. Nos pacientes em que o tratamento foi iniciado mais precocemente (Tabela 1) houve boa resposta terapêutica. No caso do Paciente 4, quando se instituiu terapêutica após recorrência das lesões, admitindo-se, portanto, um diagnóstico de EM, também houve boa resposta terapêutica no seguimento de 6 meses. Assim, de modo similar ao que se postula no tratamento da fase aguda da EM, a administração precoce de altas doses de metilprednisolona na ADEM contribui para acelerar a melhora clínica⁹.

A alteração patológica mais evidente é o achado de focos perivenulares de desmielinização, com notável ausência de microrganismos identificáveis no tecido cerebral. Embora a destruição da mielina pelos monócitos tenha sido apontada como o evento primário na ADEM, tem-se demonstrado também o papel da lesão vascular, secundária à deposição de imunocomplexos circulantes e ativação do complemento, na patogênese da doença. Postula-se que a alteração inicial seria dano endotelial mediado por complemento, levando à desmielinização perivascular, com lesão tissular ocorrendo como fenômeno secundário^{1,2,6}.

O diagnóstico imageológico da ADEM progrediu bastante com o advento da RM, uma vez que a TC é exame pouco sensível para a avaliação de lesões desmielinizantes. Na literatura, tem-se descrito áreas múltiplas de lesão cortical e subcortical, cuja localização anatômica apresenta correlação com o quadro neurológico. As lesões são em número variável, geralmente não-hemorragícas, assimétricas e podem apresentar impregnação por gadolínio. A impregnação que ocorre na ADEM, assim como na fase ativa de outras doenças desmielinizantes, deve-se a alterações locais na barreira hemato-encefálica², não sendo útil na diferenciação diagnóstica, apesar de ser um parâmetro de atividade das lesões. A RM realizada no seguimento mostra, na maioria dos estudos, resolução quase completa das lesões, não havendo entretanto um tempo determinado para que isso ocorra. Isto é importante na consideração do diagnóstico diferencial das lesões como primeira manifestação de EM, na qual, em geral, há aumento do número de lesões em exames seriados^{1-3,6}.

O padrão líquórico não é patognômico na ADEM, podendo ser absolutamente normal. Entretanto, podemos observar características inflamatórias, inclusive com bandas oligoclonais que desaparecem após a resolução do quadro, ao contrário da EM¹⁰.

Apesar da sensibilidade da RM na ADEM, diagnósticos diferenciais devem ser lembrados, sobretudo os infartos embólicos, que têm distribuição vascular típica e geralmente não restritos à região subcortical; e as vasculites, que apresentam lesões multifocais, córtico-subcorticais.

Em conclusão, a EM apresenta lesões à RM que muitas vezes são indistinguíveis da ADEM, seja pela sua localização ou características de imagem. Embora o curso clínico permita a distinção das duas patologias, a EM também pode apresentar curso monofásico progressivo ou remissão por anos após a primeira manifestação^{1,2,6,10}. Nossos dados reforçam a indicação da corticoterapia precoce

e a importância do seguimento dos pacientes com quadro clínico inicial de ADEM, pois a ocorrência de um segundo surto (como no paciente 4), modifica a conduta de seguimento, sendo necessários novos exames para afastar EM.

REFERÊNCIAS

1. Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. Gadolinium enhancement in ADEM. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:673-675.
2. Caldemeyer KS, Smith RR, Harris TM, Edwards MK. MRI in acute disseminated encephalomyelitis. *Neuroradiology* 1994;36:216-220.
3. Atlas SW, Grossman RI, Goldberg HI, Hackney DB, Bilaniuk LT, Zimmerman RA. MR diagnosis of acute disseminated encephalomyelitis. *J Comput Assist Tomogr* 1986;10:798-801.
4. Kesselring J, Miller D, Robb SA, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: MRI findings and the distinction from multiple sclerosis. *Brain* 1990;113:291-302.
5. Lukes AS, Norman D. Computed tomography in acute disseminated encephalomyelitis. *Ann Neurol* 1983;13:567-572.
6. Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 6.Ed. New York: McGraw-Hill, 1997: 921-924.
7. Py MO, André C. Encefalomielite aguda disseminada e vacinação anti-meningocócica A e C. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:632-635.
8. Francis GS, Duquette P, Aantel JP. Inflammatory demyelinating diseases of central nervous system. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in clinical practice*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1996: 1307-1343.
9. Straub J, Choffon M, Delavelle J. Early high dose intravenous methylprednisolone in acute disseminated encephalomyelitis: a successful recovery. *Neurology* 1997;49:1145-1147.
10. Poser CM, Paty DN, Scheinberg L, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis, guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-231.