

MIELITE TRANSVERSA: PATOGENIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

Chitra Krishnan ¹, Adam I Kaplin ², Deepa M. Deshpande ¹, Carlos A. Pardo ¹ and Douglas A. Kerr ¹

¹ Departamento de Neurologia, Centro da Mielite Transversa da Johns Hopkins, 600 N. Wolfe Street Pathology 627 C, Baltimore MD 21287-6965, ² Departamento de Psiquiatria e Ciência do Comportamento, Escola de Medicina da Johns Hopkins University, Osler 320, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287-5371

Tradução: Leonardo D. Gorito

ÍNDICE

1. Resumo
2. Introdução
3. O espectro das doenças neuroimunológicas
4. História da Mielite Transversa (MT)
5. Definição de mielite transversa
 - 5.1. Critérios da MT
 - 5.2. Avaliação de miopatias agudas
 - 5.3. Diagnósticos diferenciais/mielopatias não-inflamatórias
 - 5.4. Diferença da Esclerose Múltipla
6. A história natural da MT
 - 6.1. Epidemiologia e apresentação clínica da MT
 - 6.2. MT monofásica vs. MT recorrente
 - 6.3. Prognóstico
7. Imunopatogenia da MT
 - 7.1. Patologia geral da MT
 - 7.2. Imunopatogenia da MT
8. Tratamento da MT
 - 8.1. Esteróides intravenosos
 - 8.2. Troca de plasma
 - 8.3. Outros tratamentos imunomodulatórios
 - 8.4. Tratamento de longo prazo
9. Especulações sobre tratamentos futuros da MT
10. Conclusões
11. Reconhecimentos
12. Referências

1. RESUMO

A mielite transversa (MT) é uma síndrome clínica na qual um processo imunomediado causa lesões neurais na medula espinhal, resultando em vários graus de fraqueza, alterações sensoriais, e disfunção autonômica. A MT pode existir como parte de uma doença multifocal do sistema nervoso central (SNC) (e.g. EM), uma doença multisistêmica (e.g. lupus eritematoso sistêmico), ou como uma entidade idiopática isolada. Neste artigo, nós iremos resumir esquemas recentes de classificação e diagnóstico (1), que fornecem uma estrutura para a conduta precoce de pacientes com MT. Adicionalmente, nós iremos revisar conceitos atuais sobre a história natural, a imunopatogenia, e as estratégias de tratamento para pacientes com MT.

2. INTRODUÇÃO

A MT é uma síndrome rara com uma ocorrência de 1 a 8 casos novos por milhão de pessoas por ano (2). A MT é caracterizada pela inflamação de origem focal na medula espinhal e as manifestações clínicas se devem à disfunção neural resultante de vias motoras, sensoriais, e autonômicas que estão presentes na área inflamada ou

que passam por ela. Frequentemente, há uma borda rostral de disfunção sensorial e evidência de inflamação aguda bem definidas, demonstradas por imagens da medula espinhal por ressonância magnética e por punção lombar. Quando o nível máximo do déficit é alcançado, aproximadamente 50% dos pacientes têm perda de todos os movimentos de seus pés, praticamente todos os pacientes têm algum grau de disfunção da bexiga, e 80-94% dos pacientes sofrem de insensibilidade, parestesia, ou disestesia (2-7). Os sintomas autonômicos consistem na impulsão elevada de urinar, na incontinência intestinal ou urinária, na dificuldade de evacuar, na evacuação incompleta ou na constipação intestinal, e na disfunção sexual (8). Como a EM (9), a MT é a manifestação clínica de várias doenças, com apresentações e patologias distintas (10). Recentemente, nós propomos um esquema de diagnóstico e de classificação que há definido a MT como uma doença idiopática ou como uma doença associada à uma doença inflamatória conhecida (e.g. esclerose múltipla, lupus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjogren, ou neurosarcoidose) (1). Pacientes com MT devem ser oferecidos um tratamento imunomodulatório, como esteróides e plasmaférese, apesar de não haver ainda um consenso da estratégia mais apropriada. A maioria dos

Mielite transversa

Tabela 1. Espectro de Doenças Neuroimunológicas

Doença	Abreviação	Referências
Músculo		
Polimiosite	PM	27
Dermatomiosite	DM	107
Junção Neuromuscular		
Miastenia Grave	MG	25
Nervo Periférico		
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Crônica	PDIC	108, 109
Polineuropatia Desmielinizante Inflamatória Aguda	PDIA/GBS	13, 79
Medula Espinhal		
Mielite Transversa	MT/MTA	1, 3, 19, 36
Paraparesia Espástica Tropical	PET/MAH	28, 29
Rigidez Muscular Espasmódica	RME	24
Medula Espinhal e Nervo Óptico		
Neuromielite óptica	NMO	26, 101
Nervo Óptico		
Neurite óptica	NO	110
Medula Espinhal e Cérebro		
Esclerose Múltipla	EM	9
Encefalomielite paraneoplásica	-	111, 112
Cérebro		
Encefalomielite Disseminada Aguda	ADEM	113
Doenças pediátricas auto-imunes neuropsiquiátricas associadas à infecção estreptocócica	PANDAS	20, 21
Encefalopatia de Hashimoto	-	22
Encefalite de Rasmussen	ER	114, 115

pacientes com a MT tem a doença monofásica, mas até 20% dos pacientes sofrerão de episódios inflamatórios recorrentes na medula espinhal (estudo de séries de caso do JHTMC, 11, 12).

3. O ESPECTRO DAS DOENÇAS NEUROIMUNOLÓGICAS

Os achados clínicos, imunológicos, e patológicos em pacientes com a MT classificam esta doença junto com uma variedade de doenças neuroimunológicas (Tabela 1). Em cada doença, há uma alteração adquirida no sistema imunológico inato ou adquirido, resultando na disfunção e/ou na lesão celular das células do sistema nervoso. Muitas das doenças podem ser pós-infecciosas (MT, ADEM, SGB, PANDAS), sugerindo que o agente infeccioso induz a ruptura da tolerância imunológica para auto-antígenos. Na SGB, um agente infeccioso precedente (muitas vezes o *Campylobacter jejuni*), pode codificar uma molécula imitadora que parece com um hospedeiro gangliósido expressado em nervos periféricos, resultando em lesões imunomediadas (13-15). Na ADEM e na MT, a ativação de linfócitos T mediada por superantígenos pode ser um evento importante na ruptura da tolerância imunológica (16-190). Nas PANDAS, evidências atuais sugerem que o desenvolvimento de anticorpos antineuronais seguido da infecção com estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (EBHGA) resulta na disfunção do glângio basal (20, 21). Do mesmo modo, a NMO, a MT recorrente, a RME, a encefalomielite paraneoplásica, a MG, e a encefalopatia de Hashimoto, têm distúrbios humorais proeminentes que podem contribuir à disfunção neural (para pesquisas, veja (19, 22-26)). Outras doenças neste grupo, como a polimiosite, a PET/MAH, a encefalite de Rasmussen, e a MT, têm distúrbios proeminentes dos linfócitos T (para

pesquisa, veja (27-29)). Foi mostrado recentemente que a EM tem múltiplos subtipos patológicos distintos com graus diferentes de linfócitos T, macrófagos, anticorpos, e contribuições complementares (9). Em muitas das outras doenças, também é pouco provável que apenas um componente do sistema imunológico seja o único responsável pela doença clínica, e uma mistura da disfunção de linfócitos T, linfócitos B, macrófagos/células microgliais e até das células NK podem contribuir à doença. Do mesmo modo, os mecanismos da lesão neural podem envolver múltiplas vias, incluindo a destruição das células neurais pelos linfócitos T, a lesão das citocinas, a ativação de vias microgliais tóxicas, a deposição de imunocomplexos, e a lesão neural excitotóxica ou apoptótica. Apesar da MT estar relacionada com várias doenças neuroimunológicas, as explicações dos detalhes distintos dessas doenças não são claras. Possíveis explicações incluem a representação única de antígenos numa área focal da medula espinhal, o tráfico distinto de células causadoras imunológicas numa região específica da medula espinhal, ou diferenças regionais específicas na resposta imunológica (por exemplo, a elaboração diferencial de citocinas ou a apresentação eficiente de antígenos no sistema imunológico da medula espinhal).

4. HISTÓRIA DA MIELITE TRANSVERSA (MT)

Vários casos de "mielite aguda" foram descritos em 1882, e análises patológicas revelaram que alguns se deviam à lesões vasculares e outros à inflamações agudas. (30). Subseqüentemente, a ocorrência de mais de 200 casos de encefalomielite pós-vacinal foi relatada entre 1922 e 1923 na Inglaterra, uma complicação da vacinação contra varíola e raiva (31). Análises patológicas de casos fatais revelaram células inflamatórias e desmielinização

Tabela 2. Critérios Diagnósticos da MT

Critérios de inclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Desenvolvimento da disfunção sensorial, motora, ou autonômica atribuível à medula espinhal 2. Sintomas e sinais bilaterais 3. Nível sensorial claramente definido 4. Inflamação da medula espinhal demonstrada pela pleocitose no LCR ou pelo índice elevado de imunoglobulina G ou pelo aumento de gadolínio (Se nenhum dos critérios inflamatórios estiverem presentes no início dos sintomas, repita a avaliação com RM e PL entre 2-7 dias após o início dos sintomas)
Critérios de exclusão
<ol style="list-style-type: none"> 1. Histórico médico de radiação à espinha dorsal nos últimos 10 anos 2. Distribuição arterial clara déficit clínico consistente com trombose da artéria espinhal anterior 3. Etiologia compressiva extra-axial por neuroimagens (de preferência, uma RM da espinha dorsal, mas pode-se fazer uma mielografia. Raio-X e TC da espinha dorsal não são adequados) 4. Ausência de sinal anormal na superfície da espinhal dorsal consistente com a MAV 5. Evidência clínica ou serológica de alguma doença do tecido conectivo (sarcoidose, doença de Behçet, síndrome de Sjogren, LES, doença mista do tecido conectivo, etc) (Diagnóstico da MT associada com tecido conectivo) 6. Histórico médico de neurite óptica clinicamente aparente (Diagnóstico de Neuromielite óptica) 7. Manifestações do SNC por sífilis, doença de Lyme, HIV, HTLV-1, micoplasma, e outras infecções virais (e.g. HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6, enterovíruses) (Diagnóstico de mielite infecciosa) 8. Progressão ao estado crítico em menos de 4 horas desde o início dos sintomas 9. Progressão de sintomas continua após 21 dias do início dos sintomas 10. Anormalidades na RM do cérebro e da medula espinhal indicam EM e a presença de bandas oligoclonais no LCR (Indica MT associada com EM. Aplique o critério McDonald para definir definitivamente a EM)

MAV= malformação arteriovenosa; LES = lupus eritematoso sistêmico; HTLV-1= vírus linfotrópico da célula T humana do tipo 1; HSV= vírus simples do herpes; VZV= vírus varicela-zoster; EBV= vírus Epstein-Barr; CMV= citomegalovírus; HHV= vírus herpético humano

ao invés da patologia vascular descrita em relatos anteriores. Relatos subsequentes enfatizam que a MT pode ser uma resposta “alérgica” pós-infecciosa já que em muitos pacientes, “a febre tinha baixado e a brotoeja tinha começado a desaparecer” quando os sintomas da mielite começaram (32). Vários casos foram então relatados durante as próximas duas décadas nos quais agentes infecciosos, incluindo sarampo, rubéola, e micoplasma, foram diretamente isolados do líquido espinhal de pacientes com MT, sugerindo que a infecção direta da medula espinhal podia estar presente em alguns pacientes (33, 34). Foi em 1948 que o Dr. Suchett-Kaye, um neurologista inglês do Hospital St. Charles em Londres utilizou pela primeira vez o termo “mielite transversa aguda” (35) ao relatar um caso de paraparesia rapidamente progressiva com um nível sensorial torácico, ocorrendo como uma complicação pós-infecciosa de pneumonia.

A mielopatia transversa aguda (que inclui causas não-inflamatórias) e a MT têm sido usadas freqüentemente de modo passível de mudança por toda a literatura publicada. Um relato estabeleceu o seguinte critério para a mielopatia transversa: disfunção bilateral da medula espinhal se desenvolvendo durante um período de 4 semanas com um nível sensorial superior bem-definido, nenhuma doença antecedente, e exclusão de etiologias compressivas (10). Subseqüentemente, esses critérios foram alterados para incluir somente aqueles pacientes que desenvolveram um alto grau de disfunção motora, sensorial e esfínteriana em menos de 14 dias, enquanto que os pacientes com outras doenças neurológicas ou doenças sistêmicas subjacentes foram excluídos (4). Outros autores então definiram a MT como uma paraparesia que se desenvolve agudamente (sem

especificação de um tempo para o déficit máximo) com achados sensoriais bilaterais, uma função esfínteriana defeituosa, um nível espinhal segmental de distúrbio sensorial, um percurso estável não-progressivo (para distinguir da paraparesia espástica progressiva), e nenhuma evidência clínica ou de laboratório de uma compressão da medula espinhal (2). Os pacientes foram excluídos se eles tinham paraparesia espástica progressiva, um déficit sensorial incompleto ou síndrome de Brown-Séquard, sífilis, trauma dorsal severo, câncer metastático ou encefalite. Para separar ainda mais as doenças com etiologias distintas, os critérios sugeridos para a MT foram revisados para incluir somente aqueles pacientes que progrediram para o déficit máximo em menos de 4 semanas e para excluir outras doenças conhecidas, incluindo malformações arteriovenosas da medula espinhal, infecção do vírus linfotrópico da célula T humana do tipo 1 (HTLV-1), e sarcoidose (3). Com o uso desses critérios, os casos de MT foram classificados como parainfecciosos, relacionados à EM, isquemia da medula espinhal, ou idiopáticos.

Mais recentemente, mielopatias não-compressivas agudas foram classificadas de acordo com um esquema etiológico (36)-1) aquelas relacionadas à EM, 2) doença sistêmica (e.g. lupus eritematoso sistêmico [LES], síndrome antifosfolípídeo, doença de Sjögren), 3) pós-infecciosa, 4) mielopatia radiante atrasada, 5) infarto da medula espinhal, e 6) mielopatia idiopática. A presença de EM ou de uma doença sistêmica foi determinada por critérios padronizados (37-39), enquanto que as mielopatias parainfecciosas foram diagnosticadas com base na serologia positiva de IgM ou num aumento de quatro ou mais vezes do nível de IgG em dois testes sucessivos num

Mielite transversa

candidato específico/agente infeccioso. A mielopatia radiante atrasada foi diagnosticada de acordo com o histórico clínico, e o infarto da medula espinal foi diagnosticado com base nos achados apropriados de imagem e clínicos na ausência de outras etiologias prováveis. A mielite transversa idiopática foi definida nas pessoas que não podiam ser categorizadas de outra forma e constituiu 16.5% dessa série.

5. DEFINIÇÃO DA MT

5.1. Critérios da MT

Recentemente, nós propomos uma série de critérios diagnósticos que serviram para distinguir a MT das mielopatias não-inflamatórias e para distinguir a MT idiopática das MTs associadas com o SNC multifocal e com doenças inflamatórias multi-sistêmicas. Esses critérios estão resumidos na Tabela 2. Um diagnóstico da MT exige evidência de inflamação na medula espinal. Por causa que a biópsia da medula espinal não é uma opção prática na avaliação rotineira desses pacientes, a RM da medula espinal e a análise do LCR são as únicas ferramentas atualmente disponíveis para determinar a presença de inflamação na lesão envolvida. Uma RM da medula espinal realizada após injeção de gadolínio e uma punção lombar são obrigatórias na avaliação de suspeita de MT, e nós propomos que um realce da medula espinal anormal após injeção de gadolínio, ou uma pleocitose do LCR, ou um índice elevado de IgG do LCR deve ser exigido para um diagnóstico de MT (1). Se nenhum dos critérios inflamatórios forem satisfeitos no início dos sintomas, a avaliação da RM e da punção lombar deve ser repetida entre 2 à 7 dias após o início dos sintomas para determinar se estes critérios inflamatórios são satisfeitos. A taxa de síntese de IgG é um indicador de inflamação do SNC menos específico do que o índice de IgG do LCR (40,41), e não deve ser utilizada no diagnóstico. Mielopatias vasculares podem ser diferenciadas da MT por uma progressão de sintomas à uma severidade máxima em menos de 4 horas e pela ausência de inflamação como foi definido acima. Apesar disso, esses critérios não distinguem completamente as mielopatias vasculares da MT, já que as mielopatias associadas com infartos venosos ou com malformações vasculares podem progredir mais lentamente e podem satisfazer os outros critérios da MT.

Diferenciar a MT idiopática da MT atribuída à uma doença subjacente também é importante. Muitas doenças inflamatórias sistêmicas (e.g. sarcoidose, LES, doença de Behçet, síndrome de Sjögren) podem envolver o sistema nervoso e a MT pode ser uma das apresentações prováveis. Portanto, todos os paciente que apresentam a MT devem ser avaliados para saber se eles têm alguma doença inflamatória sistêmica. Informações importantes do histórico médico devem ser obtidas do paciente sobre a presença de brotoejas, suor noturno, úlceras orais ou genitais, boca/olhos secos, falta de ar, e dor pleurítica ou hematúria. A examinação deve tentar detectar a presença de uveíte ou retinite, redução da lacrimação ou salivação, erupção cutânea (malar, livedo reticular, eritema nodoso), úlceras orais ou genitais, adenopatia, dor peitoral pleurítica ou pericárdica, ou organomegalia. Os estudos de laboratório devem incluir o seguinte: CBC

com diferencial e esfregaço, ANA, SSA, SS-B, ESR, e complemento. Testes de laboratório adicionais podem ser exigidos se sinais de vasculite sistêmica forem detectados.

A partir dessa avaliação, pode ser possível distinguir a MT idiopática da MT associada com outras doenças (i.e., MT associada com doenças do SNC multifocais ou doenças inflamatórias sistêmicas). Essa distinção é importante já que pacientes com um risco alto de desenvolvimento da EM podem ser avaliados com mais cuidado ou podem ser oferecidos um tratamento imunomodulatório (42). Do mesmo modo, pacientes que têm MT associada com outras doenças podem precisar de acompanhamento médico para ver se alguma complicação sistêmica recorrente e neurológica acontece e devem ser oferecidos um tratamento imunossupressor para diminuir o risco de recorrência. Nós oferecemos constantemente à tais pacientes o tratamento com azatioprina (2-2,5 mg/kg/dia), metotrexato (15-20 mg/semana), micofenolato (2-2,5 g/dia) ou ciclofosfamida (pulso de 500-1000 mg/m² de 4-6 em 4-6 semanas para casos severos) apesar de existir uma falta e uma necessidade de experiências controladas dessas intervenções.

5.2. Avaliação de Pacientes Com Mielopatias Agudas

Recentemente, nós propomos um método diagnóstico para avaliar pacientes com mielopatias agudas (1). Este algoritmo está reproduzido aqui como ele foi empregado em 354 pacientes consecutivos que foram tratados no Johns Hopkins Transverse Myelitis Center desde julho de 1999 (Figura 1). A primeira prioridade é descartar qualquer lesão compressiva. Se é suspeito a presença de uma mielopatia baseada no histórico e no exame físico, deve-se obter uma RM com gadolínio da medula espinal o mais rápido possível. Se não houver nenhuma lesão estrutural, como sangue epidural ou uma massa espinal, então a presença ou ausência de inflamação da medula espinal deve ser documentada com uma punção lombar. A ausência de pleocitose levaria à consideração de causas não-inflamatórias da mielopatia, como malformações arteriovenosas, lipomatose epidural, embolismo fibrocartilaginoso ou possivelmente mielopatia inflamatória precoce (i.e. um LCR falso negativo). Na presença de um processo inflamatório (definido pelo realce do gadolínio, pela pleocitose de células brancas do sangue do LCR, ou pelo índice elevado da imunoglobulina no LCR), deve-se determinar se há uma causa infecciosa. Deve-se fazer exames da reação em cadeia da polimerase para determinar a presença de partículas de vírus no SNC (herpes simplex 1 e 2, varicela-zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, e enterovírus). A detecção da doença de Lyme no SNC é tipicamente baseada em métodos de detecção de anticorpos (ELISA com western blot confirmatório), e o índice do LCR/soro muitas vezes ajuda a determinar a presença de neuroborreliose (43). Evidência de infecção de *M. pneumoniae* pode ser determinada por seroconversão, que é definida por um aumento no título de quatro vezes ou por um único título de 1:128.

A próxima prioridade é definir a distribuição regional da desmielinização no SNC, já que várias

Mielite transversa

Tabela 3. Comparação entre a MT e a SGB

Características	MT	SGB	Característica Distinta
Achados motores	Paraparesia ou quadriparesia	Fraqueza ascendente extremidade inferior > extremidade superior nos primeiros estágios	MT: se houver complicação da extremidade superior, é freqüentemente tão severa como a da extremidade inferior; normalmente não há complicação da extremidade superior SGB: Normalmente há complicação da extremidade superior e ela é menos severa do que a complicação da extremidade inferior nos primeiros estágios da doença
Achados sensoriais	Normalmente pode-se diagnosticar um nível da medula espinhal	Perda sensorial ascendente extremidade inferior > extremidade superior nos primeiros estágios	MT: nível sensorial normalmente identificado. Frequentemente, não há complicação do braço SGB: não há nível sensorial, normalmente a extremidade superior é menos afetada do que a extremidade inferior nos primeiros estágios da doença
Achados autonômicos	Perda precoce do controle do intestino e da bexiga	Disfunção autonômica do sistema cardiovascular (CV)	MT: impulsão e retenção precoce de urinar proeminente; instabilidade CV somente em casos severos com um nível maior que T6. SGB: impulsão e retenção de urinar menos comum; instabilidade CV é mais comum
Achados do nervo cranial	Nenhuma	Paralisia do músculo extraocular ou fraqueza facial	SGB: neuropatias craniais são mais comuns do que na MT
Achados electrofisiológicos	Achados da EMG e da VCN podem ser normais ou podem complicar a medula espinhal: Condução central prolongada nas latências do potencial evocado somato-sensitivo (PES) ou ausência do PES em conjunção com potenciais normais de ação do nervo sensorial.	Achados da EMG/VCN confinado ao SNP: VCN motora e/ou sensorial reduzida, latências distais prolongadas; bloqueio da condução; reflexos H reduzidos que normalmente estão presentes	A falta de anormalidades do nervo periférico num paciente com fraqueza progressiva e a perda sensorial devem sugerir que uma avaliação da medula espinhal seja feita para a patologia. De modo oposto, pacientes com suspeita de MT mas que tenham resultados clínicos, radiológicos ou de laboratórios equivocados podem autorizar uma exame do nervo periférico
Achados da RM	Normalmente uma área focal com o sinal T2 elevado com ou sem realce com gadolínio	Normal	Anormalidades da RM normais podem ajudar no diagnóstico de um paciente com suspeita de SGB originada da MT
LCR	Normalmente, pleocitose no LCR e/ou índice de IgG elevado	Normalmente, proteínas elevadas na ausência da pleocitose no LCR	pelocitose no LCR e índice de IgG elevado podem ajudar no diagnóstico de um paciente com suspeita de SGB originada da MT

multifocais de desmielinização sugere o diagnóstico da MT isolada e então deve-se levar às medidas apropriadas de tratamento (Seção 8) (1).

Muitas vezes, a MT é mal diagnosticada como polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda (PDIA) ou síndrome de Guillain-Barré (SGB), porque ambas

doenças podem apresentar perdas motoras e sensoriais rapidamente progressivas envolvendo principalmente as extremidades inferiores. A tabela 3 ilustra pontos diferenciais importantes entre essas duas doenças. Uma paraparesia ou paraplegia pura com uma distribuição correspondente de perda sensorial pode favorecer a MT, enquanto a SGB pode apresentar um grau de perda motora

e sensorial envolvendo as extremidades inferiores mais do que as extremidades superiores. Quando a fraqueza e a perda sensorial envolvem ambas as extremidades superiores e inferiores igualmente com um nível distinto da medula espinhal, então a MT envolvendo a região cervical é mais provável. Os reflexos profundos do tendão que são patologicamente vivos apoiam a MT. Apesar disso, os pacientes com casos fulminantes da MT que inclui a destruição significativa da substância cinza da medula espinhal podem apresentar hipotonia e ter os reflexos profundos do tendão diminuídos ou ausentes. A retenção ou impulsão de urinar é um sintoma precoce comum na MT e é menos comum na SGB. Na SGB, a disestesia, a complicação da extremidade superior e do sétimo nervo cranial, e a ausência dos reflexos profundos do tendão envolvendo a extremidade superior são diagnósticos mais comuns. Uma RM da medula espinhal pode mostrar uma área de inflamação na MT mas não na SGB. Apesar dos diagnósticos do líquido cérebro-espinhal na MT não serem consistentes e uma contagem elevada das células poder estar ausente, normalmente há uma pleocitose linfocítica e níveis elevados de proteína. Isso contrasta com a dissociação albumino-citológica no LCR observada na SGB (44).

5.3. Diagnósticos Diferenciais/Mielopatias Não-Inflamatórias

Como foi indicado acima, os critérios e o algoritmo dos diagnósticos sugeridos primeiramente diferenciam as mielopatias inflamatórias das não-inflamatórias. Se o histórico e a avaliação não sugerirem um processo sistêmico ou inflamatório do SNC, então deve-se considerar causas isquêmicas, metabólicas, ou estruturais da mielopatia. A mielopatia vascular pode ser bem fácil de reconhecer quando houver um infarto da artéria espinhal anterior (início súbito dos sintomas com a preservação relativa da função da coluna posterior). Ou ela pode ser mais difícil de reconhecer num infarto venoso ou numa malformação vascular. Pode-se suspeitar de infarto venoso quando o histórico clínico e os estudos serológicos sugerirem um estado pro-trombótico (trombose venosa profunda, êmbolo pulmonar, lúpus reticular, anticorpos antifosfolipídeos, mutação do fator V de Leiden, resistência à proteína C ativada (RPCA), ou mutação no gene da protrombina). Pode-se suspeitar uma malformação vascular (fístula arteriovenosa dural, MAV, angioma cavernoso) se a tomografia indicar a ausência de sinal ou a presença de sangramento na medula espinhal. A ocorrência da fístula arteriovenosa dural é mais prevalente em homens com idade acima de 40 anos, e ela pode se manifestar com gagueira ou com uma mielopatia progressiva. Pacientes com fístula arteriovenosa dural podem se queixar de uma dependência postural de sintomas, e a dor normalmente é uma característica proeminente. A angiografia espinhal é o estudo diagnóstico preferível para indicar a presença de uma malformação vascular. Tratamentos cirúrgicos ou endovasculares podem resultar na estabilização ou melhora clínica numa grande parte dos pacientes (45-47).

O embolismo fibrocartilaginoso é uma causa rara (mas provavelmente há muitos casos que não são relatados) da mielopatia aguda (48-51). Na maioria dos casos relatados, há um aumento súbito na pressão

intratorácica ou intra-abdominal antes do início dos sintomas, e em várias autópsias, foi descoberto que materiais fibrocartilaginosos embolizaram para a medula espinhal. A explicação mais provável desses resultados é que o núcleo pulposo foi herniado verticalmente nas sinusóides do corpo vertebral por causa de pressão muito elevada, seguido de mais herniação através de canais vasculares para a parênquima da medula espinhal. Deve-se suspeitar de embolismo fibrocartilaginoso em pacientes com um início súbito de mielopatia que atinge a sua severidade máxima dentro de algumas horas em pacientes com uma elevação antecedente de pressão intratorácica ou intra-abdominal. A tomografia pode apresentar uma perda aguda na altura do disco intervertebral e mudanças na placa terminal do corpo vertebral adjacentes à área de anormalidade de sinal em T2 na medula espinhal.

A mielopatia por radiação pode se desenvolver a qualquer hora até quinze anos depois da radiação ionizante. Estudos patológicos apresentam complicações preferenciais de tecidos mielinizados e vasos sanguíneos, e é provável que a morte celular dos oligodendrócitos e das células endoteliais contribui à doença (52). Os pacientes podem apresentar espasticidade lentamente progressiva, fraqueza, hiperreflexia, e impulsão de urinar. Normalmente há uma anormalidade de sinal em T2 correspondente que não aumenta e preferencialmente afeta a substância branca mais superficial da medula espinhal. Apesar da anticoagulação (53, 54) ou do oxigênio hiperbárico (55-57) terem sido propostos como opções de tratamento, não se sabe claramente se eles são eficazes em pacientes com mielopatia por radiação.

5.4. Diferenciação da Esclerose Múltipla

A MT pode ser a característica principal da EM. Pacientes que são finalmente diagnosticados com a EM têm mais chances de terem resultados clínicos assimétricos, sintomas sensoriais predominantes com escassez relativa dos sistemas motores, lesões na RM estendendo em menos de dois segmentos espinhais, RM do cérebro anormal, e bandas oligoclonais no LCR (36, 58-62). Um paciente com desmielinização monofocal do SNC (mielite transversa ou neurite óptica) cuja RM do cérebro apresenta lesões consistentes com a desmielinização (63) tem uma chance de 83% de satisfazer os critérios clínicos da EM durante a década subsequente, comparado à 11% para pacientes com uma RM do cérebro normal (64).

6. A HISTÓRIA NATURAL DA MT

6.1. Epidemiologia e Apresentação Clínica da MT

A MT afeta pessoas de todas as idades com picos bimodais entre os 10 e 19 anos e entre os 30 e 39 anos (2-5). Existem aproximadamente 1400 casos novos diagnosticados nos Estados Unidos por ano, e aproximadamente 34,000 pessoas têm morbidade crônica da MT em qualquer momento. Aproximadamente 28% dos casos de MT relatados são em crianças [estudo de série de casos do JHTMC]. Não há nenhuma predisposição sexual ou familiar para a MT.

Mal-estares precedentes, incluindo sintomas não-específicos como febre, náusea, e dor no músculo,

Mielite transversa

têm sido relatadas em aproximadamente 40% dos casos pediátricos dentro de 3 semanas do início da doença (44, 65) [estudo de série de casos do JHTMC]. 30% de todos os casos pediátricos de MT que foram para um centro acadêmico tinham um histórico de alguma vacina dentro de um mês do início dos sintomas [estudo de série de casos do JHTMC]. Apesar de um histórico de alguma vacina antes do início da MT ser geralmente relatado, a relação do histórico à essa doença não é clara por causa de informação insuficiente.

A MT é caracterizada clinicamente por sintomas que se desenvolvem agudamente e subagudamente, e por sinais de disfunção neurológica em nervos motores, sensoriais, e autonômicos, e vias nervosas da medula espinhal. A fraqueza é descrita como uma paraparesia rapidamente progressiva que começa nas pernas e ocasionalmente progride para as mãos. A flacidez pode ser notada inicialmente com sintomas piramidais que aparecem gradualmente até a segunda semana da doença. Pode-se documentar um nível sensorial na maioria dos casos. O nível sensorial mais comum em adultos é a região médio-torácica, apesar de crianças poderem ter uma frequência maior de complicações da medula espinhal cervical e de nível sensorial cervical (66). A pessoa pode sentir dor nas costas, nas extremidades, e no abdômen. A parestesia é um sintoma inicial comum em adultos com MT, mas não é comum em crianças (67). Sintomas autonômicos consistem variavelmente de aumento da impulsão de urinar, incontinência do intestino ou da bexiga, dificuldade ou inabilidade em evacuar, evacuação incompleta ou constipação intestinal (8). Disfunção sexual também é um resultado comum de complicações sensoriais e autonômicas do sistema nervoso na MT (68, 69). A anestesia genital causada por complicações do nervo pudendo (S2-S4) resulta na ausência ou redução da sensibilidade da excitação cutânea em homens e mulheres. Problemas sexuais adicionais em homens com disfunção parassimpática (S2-S4) e simpática (T10-L2) em pacientes de MT inclui disfunção erétil, disfunções ejaculatórias, e dificuldade em alcançar o orgasmo. Problemas sexuais femininos correspondentes incluem lubrificação reduzida e dificuldade em alcançar o orgasmo.

Além dos sinais e sintomas de complicações diretas da medula espinhal pelo sistema imunológico na MT, parece que também existem efeitos indiretos minifestados como depressão, que lembram o que foi descrito na EM (observações não-publicadas) (70). Esta depressão não correlaciona de forma significativa com o grau de desabilidade física, e pode ter conseqüências letais resultando em suicídio em casos severos se ela não for tratada.

Quando o nível máximo de déficit é alcançado, aproximadamente 50% dos pacientes têm perda de todos os movimentos de seus pés, virtualmente todos os pacientes têm algum grau de disfunção da bexiga, e 80-94% dos pacientes sofrem de insensibilidade, parestesia ou disestesia (2-7). Mais de 80% dos pacientes alcançam o seu estado crítico dentro de 10 dias do início dos sintomas (44). Apesar do curso temporal poder variar, a função neurológica normalmente piora progressivamente

durante a fase aguda entre 4-21 dias (1).

Uma RM e uma punção lombar da medula espinhal muitas vezes apresentam evidência de inflamação aguda (2-4, 7, 10, 61, 71). No nosso estudo de série de casos de 170 casos de MT idiopática, a RM da medula espinhal apresentou uma anormalidade cervical do sinal em T2 em 44% dos casos, e anormalidade torácica do sinal em T2 em 37% dos casos. 5% dos pacientes tinham lesões multifocais e 6% apresentaram lesão hipointensa em T1. Isso correspondeu aos seguintes níveis sensoriais clínicos: 22% cervical, 63% torácico, 9% lombar, 6% sacral e nenhum nível sensorial em 7%. A extensão rostro-caudal da lesão foi de um segmento vertebral em muitos pacientes à medula espinhal inteira em dois pacientes. Em 74% dos pacientes, a lesão em T2 também teve realce com gadolínio. 42% dos pacientes tiveram uma pleocitose no LCR com uma contagem da célula branca do sangue de 38 ± 13 células (margem de 0-950 células). 50% dos pacientes revelaram níveis elevados de proteína (nível de proteína médio de 75 ± 14 g/dl). A Tabela 4 lista algumas das características radiológicas que distinguem várias mielopatias agudas.

6.2. MT Monofásica vs. MT Recorrente

75-90% dos pacientes com MT sofrem da doença monofásica e não apresentam nenhuma evidência de doença multi-sistêmica ou multifásica. Mais comumente, os sintomas irão parar de progredir depois de 2-3 semanas e as anormalidades da RM e do líquido espinhal irão se estabilizar e começar a se solucionar. Apesar disso, existem várias características que prevêm a recorrência da doença (Tabela 5). Pacientes com lesões multifocais na medula espinhal, lesões desmielinizantes no cérebro, bandas oligoclonais no líquido espinhal, doença mista do tecido conectivo, ou auto-anticorpos no soro (principalmente SS-A) têm um risco maior de recorrência (72). Estudos preliminares sugerem que pacientes com perfis de citoquina no LCR persistentemente anormais (principalmente IL-6) também podem ter um risco maior de sofrerem de MT recorrente, mas estes resultados devem ser validados antes deles serem utilizados clinicamente (73). Neste momento, nós não entendemos a contribuição relativa desses fatores para poder dizer se o tratamento imunomodulatório crônico deve ser permitido em pacientes de alto risco.

6.3. Prognóstico

Alguns pacientes com MT podem apresentar melhora na função neurológica mesmo se eles não fizerem nenhuma terapia específica. Se o paciente se recuperar, a recuperação deve começar dentro de 6 meses, e a maioria dos pacientes apresentam alguma forma de restauração da função neurológica dentro de 8 semanas (67, estudo de série de casos do JHTMC). A recuperação pode ser rápida entre o terceiro e o sexto mês depois do início dos sintomas, e pode continuar, embora seja mais devagar, até dois anos (44, 66, estudo de série de casos do JHTMC). Estudos de série de casos longitudinais da MT revelam que aproximadamente 1/3 dos pacientes se recuperam sem ou com poucas seqüelas, 1/3 têm um grau moderado de desabilidade permanente, e 1/3 têm desabilidades graves (4, 5, 10, 44, 65). O Knebusch estimou que 44% dos pacientes tiveram um resultado

Mielite transversa

Tabela 4. Características de Tomografias de Mielopatias Agudas

Característica da tomografia	Diagnóstico sugerido
Sangue na medula espinhal (sinais em T1 e T2 claros e escuros)	Malformação vascular como angioma cavernoso ou fístula arteriovenosa dural
Ausência de sinal na medula espinhal	Fístula arteriovenosa dural ou MAV
Anormalidade no sinal central em T2	Hipertensão venosa
Lesão com realce em anel	Infecção ou tumor (mas considere o percurso dos esteróides IV para descartar o processo inflamatório antes de progredir para a biópsia)
Perda aguda da altura do disco intervertebral vertical e anormalidade no sinal em T2 correspondente	Considere embolismo fibrocartilaginoso
Lesão fusiforme estendendo sobre mais de 3 segmentos sacrococcígeos	Considere a Neuromielite óptica ou MT associada à alguma doença
Lesão clara em T2 em substância branca que ocupa menos de dois segmentos da medula espinhal na extensão rostro-caudal e menos de 50% do diâmetro da medula	Considere a EM
Lesão da medula espinhal em T2 da EM adjacente à hérnia discal ou ao bordo espondilítico, mas com ausência de compressão da medula espinhal	Considere a compressão dinâmica da medula espinhal somente durante flexão ou extensão (raio-X de flexão-extensão para determinar a presença de mobilidade anormal da coluna espinhal; RM da flexão ou posição estendida ao invés da posição neutra)

Tabela 5. MT Recorrente Vs. MT Monofásica

Características	Monofásica	Recorrente
RM da medula espinhal	Lesão única em T2	Lesões múltiplas e distintas ou lesão fusiforme que se estende sobre 3 ou mais segmentos da medulla espinhal
RM do cérebro	T2 normal	Anormalidades na recuperação inversa da atenuação de fluido
Serologia do sangue	Normal	1 ou mais autoanticorpos (ANA, dsDNA, fosfolípídeo, c-ANCA)
SS-A	Negativo	Positivo
Bandas Oligoclonais no LCR	Negativo	Positivo
Doença sistêmica	Nenhuma	Doença do tecido conectivo
Complicação do Nervo Óptico	Não	Sim
IL-6 no LCR	Elevação prolongada (>50 pg/ml) (somente pesquisas)	Diminuindo ou normal (<50 pg/ml) (somente pesquisas)

bom, com marcha normal, sintomas urinários suaves, e sinais mínimos sensoriais e do neurônio motor superior. 33% dos pacientes tiveram um resultado moderado, com leve espasticidade mas com levantamento independente, urgência e/ou constipação, e alguns sinais sensoriais, e 23% dos pacientes tiveram um resultado ruim, com a incapacidade de andar ou distúrbios graves na marcha, ausência do controle da esfínter e déficit sensorial. O grupo de pacientes que nós acompanhamos no Johns Hopkins é mais grave, com somente 20% apresentando um resultado bom de acordo com essas definições, provavelmente causado por envolvimento de referência para um terceiro centro de saúde. Os sintomas associados com resultados ruins incluem dor nas costas no início, progressão rápida para sintomas máximos dentro de algumas horas, choque medular, e perturbação sensorial até o nível cervical (67). A presença da proteína 14-3-3, um indicador de lesão neuronal, no LCR durante a fase aguda também pode indicar um mal resultado (74).

7. IMUNOPATOGENIA DA MT

7.1. Patologia Geral da MT

A patologia das mielopatias agudas reflete a

natureza heterogênea dessas doenças. Poucos estudos até hoje descreveram a patologia da mielite aguda, e a maioria dessas descrições patológicas são relatos de casos clinicopatológicos (75-77). Os dados patológicos obtidos das autópsias e biópsias dos pacientes com suspeita de lesões da medula espinhal que foram comprovados depois que estão associados com a mielite foram estudados no JHTMC (dados não publicados). Esses dados também confirmam que a MT é uma doença inflamatória associada com mecanismos. De fato, todos os pacientes que satisfaziam os critérios para o diagnóstico da MT e tiraram amostras de tecidos da medula espinhal (biópsia ou autópsia) tiveram mudanças inflamatórias. Essas anormalidades patológicas invariavelmente incluíam a infiltração focal por monócitos e linfócitos em segmentos da medula espinhal e em espaços perivasculares, e uma ativação astrogliar e microglial invariável (Figura 2). A magnitude e a extensão dessas características inflamatórias variam, e elas são determinadas pelos fatores etiológicos e pelos perfis temporais das mudanças mielopáticas. A presença de mudança na substância branca, desmielinização e lesão axonal é proeminente na mielite pós-infecciosa. Apesar disso, complicações no compartimento central da medula, na substância cinza ou nos neurônios são proeminentes em alguns casos, um

Mielite transversa

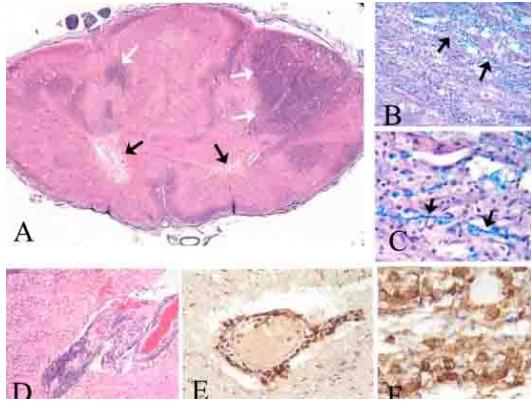


Figura 2. Histologia da MT A: A coloração de mielina da seção cervical da medula espinal de um paciente que faleceu durante um estágio subagudo da MT. Ainda existem algumas áreas mielinizadas (flechas brancas) e focos da degeneração cística no córneo anterior (flechas pretas). O restante da medula espinal apresenta inflamação crônica e desmielinização (coloração de LFB/HE). B: Uma área de desmielinização da mesma medula espinal que a A que apresenta áreas de desintegração ativa da mielina e da fibra (coloração de LFB/HE). C: Imagem de alta resolução de poucas fibras mielinizadas que foram deixadas em áreas de inflamação ativa (coloração de LFB/HE). D: Área focal de uma inflamação aguda e de uma acumulação perivascular de células inflamatórias vistas numa biópsia obtida de um paciente com MT aguda (coloração de HE). E: Infiltração perivascular pelos linfócitos T como é demonstrado pela imunocitoquímica numa área de inflamação ativa num paciente com MT (imunocoloração do CD3). F: Infiltração por macrófagos numa área da mielite (imunocoloração com o antígeno HLA).

achado que suporta o ponto de vista que na MT, ambos compartimentos da substância cinza e os da branca podem ser afetados igualmente. Em algumas biópsias obtidas durante as fases agudas da mielite, a infiltração dos linfócitos CD4+ e CD8+, junto com uma quantidade elevada de monócitos, é bem proeminente. Em biópsias obtidas durante as fases subagudas das lesões mielopáticas, se observa a infiltração proeminente de monócitos e fagócito-macrófagos. Em alguns casos, doenças auto-imunes, como o LED, levam à lesões vasculíticas que produzem áreas focais da isquemia da medula espinal sem inflamação proeminente (78). Essas observações imunopatológicas confirmam que a MT é uma doença imunomediada que envolve reações celulares e talvez fatores humorais que danificam compartimentos da medula espinal.

7.2. Imunopatogenia da MT

Crê-se que a patogenia da MT é imunomediada. Em suporte desse mecanismo, a maioria dos pacientes apresentam pleocitose no LCR e ruptura da barreira hematoencefálica numa área focal da medula espinal. Em 30-60% dos casos de MT idiopática, o paciente sofreu de uma doença antecedente respiratória, gastrointestinal, ou sistêmica (2-5, 7, 10, 65).

Portanto, nos pacientes com MT, é provável que

exista uma ativação anormal do sistema imunológico resultando em inflamação e lesão na medula espinal. Vários mecanismos potenciais para isso já foram propostos (19). Uma variedade de agentes infecciosos codifica mímicas moleculares (e.g. proteínas, glicolipídios ou proteoglicanos) que parecem auto-antígenos. A geração de uma resposta imunológica à mímica então pode resultar na ativação imunológica da reação cruzada contra o tecido próprio. Esse mecanismo é bem estabelecido na síndrome de Guillain-Barré, uma doença inflamatória monofásica, normalmente pós-infecciosa, dos nervos periféricos (79-81). Estudos mais recentes também conectam esse mecanismo com uma variedade de doenças inflamatórias do SNC (82-85). A mímica molecular pode estimular linfócitos T, e então romper a tolerância imunológica do tecido próprio que tinha existido antes (82). Alternativamente, a mímica molecular pode estimular a geração de anticorpos que fazem reação cruzada com auto-antígenos, resultando na formação do complexo antígeno-anticorpo e na ativação de lesões no tecido próprio mediadas por complemento ou mediadas por células (83-85). Esses autoanticorpos podem agir como uma agonista para os receptores celulares, alterando o sinal, o metabolismo, ou a atividade celular, (85).

Outra conexão entre a infecção antecedente e o desenvolvimento da MT pode ser a ativação fulminante de linfócitos por superantígenos microbianos. Superantígenos são peptídeos microbianos que têm uma capacidade única para estimular um número alto de linfócitos de uma forma única comparado com os antígenos convencionais. A estimulação de muitos linfócitos podem ativar uma doença auto-imune ao ativar clones das células T autorreativas (86, 87). Enquanto se sabe com muita pouca certeza sobre a causa incitante da inflamação no SNC de pacientes com MT, atualmente ninguém entende nada sobre os mecanismos das lesões de tecidos nessa doença inflamatória.

Recentemente, nós fizemos uma série de investigações que descrevem desordens imunológicas nos pacientes com MT (73, 88). Nós descobrimos que o nível de interleucina 6 (IL-6) na medula espinal de pacientes com MT era muito mais elevado do que em pacientes controles e em pacientes com EM. Apesar dos níveis relativamente baixos de IL-6 em pacientes com EM não correlacionarem com desabilidade, níveis de IL-6 em pacientes com MT fortemente correlacionaram fortemente com e indicaram desabilidade. Níveis de IL-6 no LCR de pacientes com MT correlacionaram com metabólitos de Óxido Nítrico (ON), que também correlacionaram com desabilidade. Portanto, nós sugerimos que uma regulação para cima de IL6 está associada com a produção elevada de ON e que essa elevação é etiologicamente associada à lesão de tecidos que leva à desabilidade clínica na MT.

8. TRATAMENTOS PARA A MT

8.1. Esteróides Intravenosos

O esteróide intravenoso normalmente é receitado para pacientes com MT aguda. Apesar de não ter nenhum estudo randomizado e placebo-controlado que

Mielite transversa

suporte este método, evidência de doenças similares e experiência clínica suportam este tipo de tratamento (89-93). Adicionalmente, existem vários estudos pequenos que suportam a administração em pacientes com MT (94-97). Um estudo de cinco crianças com MT grave e que tomaram Solumedrol (1g/1,73 metros quadrados por dia) por 3 ou 5 dias consecutivos, seguido de prednisona oral por 14 dias, relataram efeitos benéficos comparados à dez controles históricos (96). No grupo que foi tratado com esteróide, os pacientes levaram em média 23 dias para começar a andar, versus 97 dias, a recuperação completa ocorreu em 80% versus 10% , e 100% tiveram recuperação motora completa, versus 20%. O tratamento com esteróides não causou nenhum efeito nocivo sério.

Outras investigações sugerem que a administração de esteróides intravenosos podem não ser eficaz em pacientes com MT (44, 67, 98). O manuscrito mais significante (98) comparou 12 pacientes com MT acompanhados entre 1992-1994 que não tomaram esteróides com 9 pacientes acompanhados entre 1995-1997 que tomaram esteróides. Apesar dos autores afirmarem que não tinha nenhuma diferença estatisticamente significativa nos resultados entre os dois grupos, é evidente que os pacientes com MT que tomaram esteróides tinham uma chance maior de se recuperarem e menos deles tiveram um resultado ruim no índice de Barthel (33% vs. 67%). Portanto, as evidências disponíveis sugerem que os esteróides intravenosos são eficazes se eles forem administrados na fase aguda da MT. De qualquer forma, esses estudos não definiram a MT rigorosamente e portanto provavelmente incluíram pacientes com mielopatias não-inflamatórias.

No nosso centro, nós rotinamente oferecemos metilprednisolona intravenosa (1000 mg) ou dexametasona (200 mg) por 3-5 dias a não ser que existam razões convincentes para evitar essa terapia. A decisão de continuar a oferecer esteróides ou um tratamento novo é baseado freqüentemente no curso clínico e nas aparições na RM no fim de 5 dias de esteróides.

8.2. Troca de Plasma

Normalmente, se administra a troca de plasma quando o paciente tem MT moderada ou grave (i.e. inabilidade de andar, funções autonômicas acidentalmente debilitadas e perda sensorial nas extremidades inferiores) e demonstra pouca melhora clínica dentro de 5-7 dias do tratamento com esteróides intravenosos. Já foi comprovado que a troca de plasma é eficaz em adultos com MT e outras doenças inflamatórias do SNC. (99-101). Para obter sucesso com a troca de plasma, o paciente deve fazer um tratamento precoce (menos de 20 dias do início dos sintomas), ser do sexo masculino, e ter uma lesão clinicamente incompleta (i.e. alguma função motora nas extremidades inferiores, reflexos intactos ou reflexos rápidos) (102). Podemos falar de experiência que a troca de plasma pode melhorar substancialmente os resultados dos pacientes com MT grave (mas incompleta) e que ainda não melhoraram substancialmente com os esteróides intravenosos.

8.3. Outros Tratamentos Imunomodulatórios

Atualmente, não existe nenhuma informação controlada sobre o uso de outras estratégias de tratamento em pacientes com MT aguda. Alguns clínicos consideram a ciclofosfamida intravenosa de dose pulsada (500-1000 mg/m²) para pacientes com MT que continua a progredir apesar da terapia com esteróides intravenosos. Podemos falar de experiência que alguns pacientes responderão substancialmente à ciclofosfamida intravenosa e que esse tratamento merece ser levado em consideração enquanto nós esperamos os testes duplos-cegos do placebo. De qualquer forma, a ciclofosfamida deve ser administrada sob os auspícios de uma equipe oncológica experiente, e os cuidadores devem monitorizar o paciente com cuidado para detectar a presença de cistite hemorrágica e de cistopenias.

A filtração do LCR é uma nova terapia, que ainda não está disponível nos Estados Unidos, no qual se filtra o líquido espinhal para detectar fatores inflamatórios (incluindo células, complementos, citocinas e anticorpos) antes deles serem reintroduzidos no paciente. Num teste randomizado da filtração do LCR vs. a troca de plasma para a PDIA, a filtração do LCR foi tolerada melhor e foi pelo menos tão eficaz (103). Testes clínicos da filtração do LCR estão sendo feitos atualmente.

Deve-se considerar a terapia crônica imunomodulatória para o subgrupo pequeno de pacientes com MT recorrente. Apesar de não se saber qual é o regime de tratamento ideal, nós levamos em consideração um tratamento imunomodulatório oral por dois anos em pacientes com dois ou mais episódios distintos de MT. Nós normalmente tratamos os nossos pacientes com azatioprina (150-200 mg/kg/dia), metotrexato (15-20 mg/semana) ou micofenolato (2-3 gm/dia), mas a ciclofosfamida oral (2 g/kg/dia) também pode ser usada em pacientes com doenças inflamatórias sistêmicas. Em todos esses medicamentos, deve-se acompanhar o paciente para detectar a presença de um aumento das enzimas hepáticas ou de leucopenias.

8.4. Tratamento de Longo Prazo

Muitos pacientes com MT necessitarão de assistência reabilitativa para prevenir complicações secundárias de imobilidade e para melhorar as suas habilidades funcionais. É importante que o paciente comece a fisioterapia e a terrapia ocupacional no início da recuperação para prevenir os problemas de ruptura da pele relacionados com inatividade e a contratatura dos tecidos moles que levam à perda da margem de movimento. Os princípios da reabilitação nas fases iniciais e crônicas depois da MT estão resumidos nas Tabelas 6 e 7. Durante o período inicial da recuperação, a educação familiar é essencial para o desenvolvimento de um plano estratégico para lidar com os desafios da independência depois que o paciente retornar para a sua comunidade. A avaliação e ajustagem de talas feitas para manter de forma passiva uma posição ótima para as extremidades que não podem ser movidas ativamente são uma parte importante desse estágio do tratamento.

O tratamento de longo prazo da MT requer atenção à vários problemas. Esses são os efeitos residuais

Mielite transversa

Tabela 6. Tratamento Crônico de Pacientes com MT

Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Fortemente considere a reabilitação por hospitalização • Terapia diária na terra ou na água por 8-12 semanas • Sustentação de peso diária por 45-90 minutos. Uso de andador se o paciente não puder andar • densitometria óssea: Vitamina D, Cálcio • Se o paciente sofrer de depressão, trate-a se ela estiver interferindo com a reabilitação
Disfunção da bexiga	<ul style="list-style-type: none"> • Teste a capacidade de evacuar espontaneamente • Evite Credé (abaixar para começar a urinar) já que isso pode ser perigoso • Verifique resíduos pós-evacuação Se >80cc, considere a cateterização intermitente limpa (com um objetivo de volume menos de 400 cc) • Um cistometrograma (ou urodinâmica) não é obrigatório na fase aguda • Rx anticolinérgico se tiver muita urgência • Suco de amora para acidificar a urina
disfunção do intestino	<ul style="list-style-type: none"> • dieta com alta quantidade de fibra • aumento da ingestão de líquido • impaction fecal digital • programa do intestino: Colace, Senokot, Dulcolax, PR Docusato, bisacodilo numa base de água, Miralax, enemas como for necessário
Fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de fortificação para músculos fracos • margem de movimento passiva e ativa • Consulta de fisioterapia e terapia ocupacional • fixação ou órtese quando for necessário
Dor ou disestesia	<ul style="list-style-type: none"> • exercícios para a margem de movimento • gabapentina • carbamazepina • nortriptilina • tramadol • evite narcóticos se possível
Espasticidade	<ul style="list-style-type: none"> • exercícios para a margem de movimento • terapia aquática • baclofeno • tizanidina • diazepam • toxina botulínica • tiagabina

Princípios da Reabilitação Precoce (de semanas à meses)

Tabela 7. Tratamento Crônico de Pacientes com MT

Geral	<ul style="list-style-type: none"> • Evite complicações secundárias • Examine para detectar escoliose em pacientes com lesões graves. • Raio-X da flexão/extensão em séries das costas para seguir o ângulo • Higiene da pele para evitar ruptura • Trate a fadiga: Amantadina, Metilfenidato, Modafinilo, CoQ10 • Densitometria óssea: Vitamina D, Cálcio, Terapia com bisfosfonato • Considere e trate a depressão
Disfunção da bexiga	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos urodinâmicos para sintomas irritativos ou obstrutivos • Droga anticolinérgica se vesical hiperativo: libertação extendida, Ditropan ou Detrol • Bloqueador adrenérgico se tiver disfunção da esfíncter: Flomax, etc • A cateterização intermitente limpa é segura para longo prazo • Suco de amora/Vitamina C para acidificar a urina • Considere a estimulação do nervo sacral
disfunção do intestino	<ul style="list-style-type: none"> • dieta com alta quantidade de fibra • aumento da desmielinização de líquido • impaction fecal digital • programa do intestino: Colace, Senokot, Dulcolax, PR Docusato, bisacodilo numa base de água, Miralax, enemas como for necessário
Disfunção sexual	<ul style="list-style-type: none"> • Inibidores da fosfodiesterase V
Fraqueza	<ul style="list-style-type: none"> • Programa de fortificação para músculos fracos • Margem de movimento passiva e ativa • Fixação ou órtese quando for necessário • Continuação da terapia na terra e na água • Aparelhos para o auxílio do levantamento quando for apropriado • Sustentação de peso diária por 45-90 minutos. Andador se o paciente não puder andar • Avaliação ortopédica se houver <u>desequilíbrio da articulação</u>
Dor ou disestesia	<ul style="list-style-type: none"> • Exercícios para a margem de movimento • gabapentina • carbamazepina • nortriptilina • tramadol • lidocaina tópica (emplastro ou creme) • baclofeno intratecal ou opióides
Espasticidade	<ul style="list-style-type: none"> • Exercícios para a margem de movimento • terapia aquática • baclofeno • tizanidina • diazepam • toxina botulínica • tiagabina • testes de baclofeno intratecal

Princípios da Reabilitação Tardia (de meses à anos)

Mielite transversa

de qualquer lesão da medula espinhal, incluindo a MT. Além dos problemas médicos crônicos, existem os problemas atuais de comprar os equipamentos apropriados, reiniciar na escola para as crianças e a comunidade, e como os pacientes e as suas famílias lidam com os efeitos psicológicos desta doença.

A espasticidade normalmente é um problema difícil de controlar. O objetivo principal é manter a sua flexibilidade com uma rotina de alongamentos usando exercícios de alongamento ativo e um colete com talas para um alongamento prolongado. Essas talas são comumente usadas no tornozelo, pulso, ou cotovelo. Um programa de fortalecimento apropriado para músculos espásticos mais fracos que agem nas articulações e um regime de condicionamento aeróbico também são recomendados. Essas intervenções são suportadas por medidas adjuntivas que incluem drogas anti-espásticas (e.g. diazepam, baclofeno, dantroleno, tiagabina), injeções de toxina botulínica terapêutica, e a tala seriada. O objetivo terapêutico é melhorar a função do paciente em executar atividades específicas da vida diária (i.e. comer, se trocar, tomar banho, higiene, se movimentar) melhorando-se a margem de movimento disponível das articulações, ensinando-se estratégias compensatórias eficazes, e aliviando-se a dor.

Outro problema grande é o tratamento eficaz da função do intestino e da bexiga. Os componentes básicos para um bom tratamento são: uma dieta com uma quantidade alta de fibra, a desmielinização adequada de líquido nas horas certas, a desmielinização de medicamentos para regularizar as evacuações intestinais, e o uso de uma cateterização urinária intermitente limpa. Avaliações regulares por especialistas de estudos urodinâmicos e de ajustes do programa intestinal são recomendadas para a prevenção de complicações potencialmente sérias.

9. ESPECULAÇÕES DOS FUTUROS TRATAMENTOS DA MT

Estudos feitos nesses últimos anos têm começado a revelar anormalidades imunológicas fundamentais em pacientes com MT e doenças neuroimunológicas associadas à MT. A geração de auto-anticorpos e a presença de níveis de citoquina na medula espinhal anormalmente elevados provavelmente são eventos imunopatogênicos importantes em muitos pacientes com MT. Apesar da MT ser uma síndrome heterogênea que é associada com patologias distintas, estratégias recentes de classificação têm tentado identificar pacientes com eventos imunopatogênicos provavelmente similares. Enquanto as terapias atuais são na maioria das vezes não-específicas, terapias no futuro serão mais especificamente dirigidas àqueles eventos imunopatogênicos na MT. Por exemplo, estratégias em desenvolvimento identificarão de uma forma mais eficaz os auto-anticorpos e o antígeno para o qual eles respondem (104, 105), possibilitando o desenvolvimento de objetivos específicos para bloquear os efeitos desses auto-anticorpos. Adicionalmente, existem várias estratégias atuais e estratégias que estão sendo desenvolvidas que especificamente alteram perfis

de citoquina ou os efeitos dessas citoquinas no sistema nervoso. De qualquer forma, existe uma nota cautelosa originada de estudos recentes que examinaram o FNT - uma modulação em pacientes com a esclerose múltipla ou uma doença reumatológica sistêmica: a desmielinização paradoxal pode ser ativada pelo FNT - uma redução no sangue (106). Esses resultados podem sugerir que alterações na função do sistema imunológico podem ocorrer como resposta do bloqueio de qualquer via e que um “método do coquetel” com o objetivo de prevenir múltiplas vias pró-inflamatórias pode ser ideal.

10. CONCLUSÕES

A MT é uma síndrome clínica causada pela inflamação focal da medula espinhal. Muitos casos são pós-infecciosos e são provavelmente causados por causa de uma anormalidade temporária no sistema imunológico que resulta na lesão de uma área focal da medula espinhal. Estudos recentes têm enfatizado a necessidade de classificar a MT de acordo com a presença de evidências de doenças sistêmicas ou doenças multifocais no SNC. A importância disso é que estratégias distintas de tratamento poderão ser oferecidas à pacientes com formas distintas de MT. Apesar das causas da MT ainda serem desconhecidas, avanços recentes sugerem específicos distúrbios da citoquina que provavelmente contribuem à desabilidade prolongada. Os pacientes normalmente ficam com desabilidade prolongada por causa de lesão de neurônios motores, sensoriais, ou autonômicos na medula espinhal. Pesquisas no futuro tentarão definir as causas dos distúrbios do sistema nervoso, mecanismos efetores que propagam a resposta imunológica anormal e as vias das lesões celulares iniciados pela resposta inflamatória na medula espinhal. No final das contas, isso pode nos permitir a identificar pacientes com risco de desenvolver a MT, tratar especificamente os aspectos prejudiciais da resposta imunológica, e/ou oferecer tratamentos neuroprotetivos que minimizam a lesão neural que ocorre pela resposta da inflamação.

11. RECONHECIMENTOS

Nós reconhecemos o suporte e o apoio da Associação de Mielite Transversa (TMA) e o seu presidente Sanford Siegel. A TMA tem um papel importante na comunidade da MT e para pesquisadores tentando entender e tratar essa doença. Nós também reconhecemos o suporte financeiro do Bruce Downey, da Katie Sandler Fund para pesquisas da MT e da Claddagh Foundation do Johns Hopkins Transverse Myelitis Center.

12. REFERÊNCIAS

1. Transverse Myelitis Consortium Working Group: transverse myelitis. *Neurology* 59, 499-505 (2002)
2. Berman, M. Feldman, S. Alter, M. Zilber, N. & E. Kahana: Acute transverse myelitis: incidence and etiologic considerations. *Neurology* 31, 966-971 (1981)
3. Jeffery, D.R. Mandler, R.N. & L.E. Davis: Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases associated with multiple sclerosis

Mielite transversa

and parainfectious events. *Arch Neurol* 50 532-535 (1993)

4. Christensen, P.B. Wermuth, L. Hinge, H.H. & K. Bomers: Clinical course and long-term prognosis of acute transverse myelopathy. *Acta Neurol Scand* 81, 431-435 (1990)

5. P.H. Altrocchi: Acute Transverse Myelopathy. *Arch Neurol* 9, 21-29 (1963)

6. Misra, U.K. Kalita, J. & S. Kumar: A clinical, MRI and neurophysiological study of acute transverse myelitis. *J Neurol Sci* 138, 150-156 (1996)

7. Lipton, H.L. & R.D. Teasdall: Acute transverse myelopathy in adults. A follow-up study. *Arch Neurol* 28, 252-257 (1973)

8. Sakakibara, R. Hattori, T. Yasuda, K. & T. Yamanishi: Micturition disturbance in acute transverse myelitis. *Spinal Cord* 34, 481-485 (1996)

9. Lucchinetti, C.F. Brueck, W. Rodriguez, M. & H. Lassmann: Multiple sclerosis: lessons from neuropathology. *Semin Neurol* 18, 337-349 (1998)

10. Ropper, A.H. & D.C. Poskanzer: The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol* 4, 51-59 (1978)

11. Tippett, D.S. Fishman, P.S. & H.S. Panitch: Relapsing transverse myelitis. *Neurology* 41, 703-706 (1991)

12. Pandit, L. & S. Rao: Recurrent myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60, 336-338 (1996)

13. Oomes, P.G. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Banffer, J.R. & F.G. Van der Meche: Anti-GM1 IgG antibodies and *Campylobacter* bacteria in Guillain-Barre syndrome: evidence of molecular mimicry. *Ann Neurol* 38, 170-175 (1995)

14. Jacobs, B.C. Hazenberg, M.P. Van Doorn, P.A. Endtz, H.P. & F.G. Van der Meche: Cross-reactive antibodies against gangliosides and *Campylobacter jejuni* lipopolysaccharides in patients with Guillain-Barre or Miller Fisher syndrome. *J Infect Dis* 175, 729-733 (1997)

15. Nachamkin, I. Ung, H. Moran, A.P. Yoo, D. Prendergast, M.M. Nicholson, M.A. Sheikh, K. Ho, T. Asbury, A.K. McKhann, G.M. & J.W. Griffin: Ganglioside GM1 mimicry in *Campylobacter* strains from sporadic infections in the United States. *J Infect Dis* 179, 1183-1189 (1999)

16. Jorens, P.G. VanderBorgh, A. Ceulemans, B. Van Bever, H.P. Bossaert, L.L. Ieven, M. Goossens, H. Parizel, P.M. Van Dijk, H. Raus, J. & P. Stinissen: Encephalomyelitis-associated antimyelin autoreactivity induced by streptococcal exotoxins. *Neurology* 54, 1433-1441 (2000)

17. Kornhuber, M.E. Ganz, C. Lang, R. Brill, T. & W.

Schmahl: Focal encephalitis in the Lewis rat induced by intracerebral enterotoxin superantigen and amplified by activated intravenous splenocytes. *Neurosci Lett* 324, 93-96 (2002)

18. Eugster, H.P. Frei, K. Winkler, F. Koedel, U. Pfister, W. Lassmann, H. & A. Fontana: Superantigen overcomes resistance of IL-6-deficient mice towards MOG- induced EAE by a TNFR1 controlled pathway. *Eur J Immunol* 31, 2302-2312 (2001)

19. Kerr, D.A. & H. Ayetey: Immunopathogenesis of acute transverse myelitis. *Curr Opin Neurol* 15, 339-347 (2002)

20. Husby, G. van, d.R., I. Zabriskie, J.B. Abdin, Z.H. & R.C. Williams Jr: Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144, 1094-1110 (1976)

21. Church, A.J. Cardoso, F. Dale, R.C. Lees, A.J. Thompson, E.J. & G. Giovannoni: Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 59, 227-231 (2002)

22. Chong, J.Y. Rowland, L.P. & R.D. Utiger: Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 60, 164-171 (2003)

23. E.J. Dropcho: Remote neurologic manifestations of cancer. *Neurol Clin* 20, 85-122, vi (2002)

24. Vianello, M. Tavolato, B. & B. Giometto: Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci* 23, 145-151 (2002)

25. J. Lindstrom: Autoimmune diseases involving nicotinic receptors. *J Neurobiol* 53, 656-665 (2002)

26. Lucchinetti, C.F. Mandler, R.N. McGavern, D. Bruck, W. Gleich, G. Ransohoff, R.M. Trebst, C. Weinschenker, B. Wingerchuk, D. Parisi, J.E. & H. Lassmann: A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 125, 1450-1461 (2002)

27. Pignone, A. Fiori, G. Del Rosso, A. Generini, S. & M. Matucci-Cerinic: The pathogenesis of inflammatory muscle diseases: on the cutting edge among the environment, the genetic background, the immune response and the dysregulation of apoptosis. *Autoimmun Rev* 1, 226-232 (2002)

28. Nagai, M. & M. Osame: Human T-cell lymphotropic virus type I and neurological diseases. *J Neurovirol* 9, 228-235 (2003)

29. S. Jacobson: Immunopathogenesis of human T cell lymphotropic virus type I-associated neurologic disease. *J Infect Dis* 186 Suppl 2, S187-S192 (2002)

30. H.C. Bastian: Special diseases of the spinal cord. 1, 1479-1483 (1882)

31. T.M. Rivers: Viruses. *JAMA* 92, 1147-1152 (1929)

Mielite transversa

32. F.R. Ford: The nervous complications of measles: with a summary of literature and publications of 12 additional case reports. *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 43, 140-184 (1928)
33. Morris, M.H. & A. Robbins: Acute infectious myelitis following rubella. *The Journal of Pediatrics* 23, 365-367 (1943)
34. L.A. Senseman: Myelitis complicating measles. *Archives of Neurology and Psychiatry* 53, 309-312 (1945)
35. A.I. Suchett-Kaye: Acute transverse myelitis complicating pneumonia. *The Lancet* 255, 417-(1948)
36. de Seze, J. Stojkovic, T. Breteau, G. Lucas, C. Michon-Pasturel, U. Gauvrit, J.Y. Hachulla, E. Mounier-Vehier, F. Pruvo, J.P. Leys, D. Destee, A. Hatron, P.Y. & P. Vermersch: Acute myelopathies: Clinical, laboratory and outcome profiles in 79 cases. *Brain* 124, 1509-1521 (2001)
37. Vitali, C. Bombardieri, S. Moutsopoulos, H.M. Coll, J. Gerli, R. Hatron, P.Y. Kater, L. Konttinen, Y.T. Manthorpe, R. Meyer, O. Mosca, M. Ostuni, P. Pellerito, R.A. Pennec, Y. Porter, S.R. Richards, A. Sauvezie, B. Schiodt, M. Sciuto, M. Shoenfeld, Y. Skopouli, F.N. Smolen, J.S. Soromenho, F. Tishler, M. & M.J. Wattiaux: Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 55, 116-121 (1996)
38. Lockshin, M.D. Sammaritano, L.R. & S. Schwartzman: Validation of the Sapporo criteria for antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 43, 440-443 (2000)
39. Tan, E.M. Cohen, A.S. Fries, J.F. Masi, A.T. McShane, D.J. Rothfield, N.F. Schaller, J.G. Talal, N. & R.J. Winchester: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25, 1271-1277 (1982)
40. Rudick, R.A. French, C.A. Breton, D. & G.W. Williams: Relative diagnostic value of cerebrospinal fluid kappa chains in MS: comparison with other immunoglobulin tests. *Neurology* 39, 964-968 (1989)
41. Hung, K.L. Chen, W.C. & C.S. Huang: Diagnostic value of cerebrospinal fluid immunoglobulin G (IgG) in pediatric neurological diseases. *J Formos Med Assoc* 90, 1055-1059 (1991)
42. Jacobs, L.D. Beck, R.W. Simon, J.H. Kinkel, R.P. Brownschidle, C.M. Murray, T.J. Simonian, N.A. Slasor, P.J. & A.W. Sandrock: Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343, 898-904 (2000)
43. B. Wilske: Microbiological diagnosis in Lyme borreliosis. *Int J Med Microbiol* 291 Suppl 33, 114-119 (2002)
44. Knebusch, M. Strassburg, H.M. & K. Reiners: Acute transverse myelitis in childhood: nine cases and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 40, 631-639 (1998)
45. Ferch, R.D. Morgan, M.K. & W.R. Sears: Spinal arteriovenous malformations: a review with case illustrations. *J Clin Neurosci* 8, 299-304 (2001)
46. Moriarity, J.L. Clatterbuck, R.E. & D. Rigamonti: The natural history of cavernous malformations. *Neurosurg Clin N Am* 10, 411-417 (1999)
47. R.J. Wityk: Dural arteriovenous fistula of the spinal cord: an uncommon cause of myelopathy. *Semin Neurol* 16, 27-32 (1996)
48. Schreck, R.I. Manion, W.L. Kambin, P. & M. Sohn: Nucleus pulposus pulmonary embolism. A case report. *Spine* 20, 2463-2466 (1995)
49. Bots, G.T. Wattendorff, A.R. Buruma, O.J. Roos, R.A. & L.J. Endtz: Acute myelopathy caused by fibrocartilaginous emboli. *Neurology* 31, 1250-1256 (1981)
50. Toro, G. Roman, G.C. Navarro-Roman, L. Cantillo, J. Serrano, B. & I. Vergara: Natural history of spinal cord infarction caused by nucleus pulposus embolism. *Spine* 19, 360-366 (1994)
51. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 5-1991. A 61-year-old woman with an abrupt onset of paralysis of the legs and impairment of the bladder and bowel function. *N Engl J Med* 324, 322-332 (1991)
52. Okada, S. & R. Okeda: Pathology of radiation myelopathy. *Neuropathology* 21, 247-265 (2001)
53. Liu, C.Y. Yim, B.T. & A.J. Wozniak: Anticoagulation therapy for radiation-induced myelopathy. *Ann Pharmacother* 35, 188-191 (2001)
54. Glantz, M.J. Burger, P.C. Friedman, A.H. Radtke, R.A. Massey, E.W. & S.C. Schold, Jr: Treatment of radiation-induced nervous system injury with heparin and warfarin. *Neurology* 44, 2020-2027 (1994)
55. Asamoto, S. Sugiyama, H. Doi, H. Iida, M. Nagao, T. & K. Matsumoto: Hyperbaric oxygen (HBO) therapy for acute traumatic cervical spinal cord injury. *Spinal Cord* 38, 538-540 (2000)
56. Calabro, F. & J.R. Jinkins: MRI of radiation myelitis: a report of a case treated with hyperbaric oxygen. *Eur Radiol* 10, 1079-1084 (2000)
57. Angibaud, G. Ducasse, J.L. Baille, G. & M. Clanet: [Potential value of hyperbaric oxygenation in the treatment of post-radiation myelopathies]. *Rev Neurol (Paris)* 151, 661-666 (1995)

Mielite transversa

58. Ford, B. Tampieri, D. & G. Francis: Long-term followup of acute partial transverse myelopathy. *Neurology* 42, 250-252 (1992)
59. Miller, D.H. Ormerod, I.E. Rudge, P. Kendall, B.E. Moseley, I.F. & W.I. McDonald: The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. *Ann Neurol* 26, 635-639 (1989)
60. Ungurean, A. Palfi, S. Dibo, G. Tizslavicz, L. & L. Vecsei: Chronic recurrent transverse myelitis or multiple sclerosis. *Funct Neurol* 11, 209-214 (1996)
61. Scott, T.F. Bhagavatula, K. Snyder, P.J. & C. Chieffe: Transverse myelitis. Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis. *Neurology* 50, 429-433 (1998)
62. Bakshi, R. Kinkel, P.R. Mechtler, L.L. Bates, V.E. Lindsay, B.D. Esposito, S.E. & W.R. Kinkel: Magnetic resonance imaging findings in 22 cases of myelitis: comparison between patients with and without multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 5, 35-48 (1998)
63. McDonald, W.I. Compston, A. Edan, G. Goodkin, D. Hartung, H.P. Lublin, F.D. McFarland, H.F. Paty, D.W. Polman, C.H. Reingold, S.C. Sandberg-Wollheim, M. Sibley, W. Thompson, A. van den, N.S. Weinshenker, B.Y. & J.S. Wolinsky: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50, 121-127 (2001)
64. O'Riordan, J.I. Losseff, N.A. Phatouros, C. Thompson, A.J. Moseley, I.F. MacManus, D.G. McDonald, W.I. & D.H. Miller: Asymptomatic spinal cord lesions in clinically isolated optic nerve, brain stem, and spinal cord syndromes suggestive of demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64, 353-357 (1998)
65. Paine, R.S. & R.K. Byers: Transverse myelopathy in childhood. *AMA American Journal of Diseases of Children* 85, 151-163 (1968)
66. Pidcock F Krishnan C & D.A. Kerr: Acute transverse myelitis in childhood: Center based analysis of 40 children. (*Manuscript in review*) (2003)
67. Dunne, K. Hopkins, I.J. & L.K. Shield: Acute transverse myelopathy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 28, 198-204 (1986)
68. Burns, A.S. Rivas, D.A. & J.F. Ditunno: The management of neurogenic bladder and sexual dysfunction after spinal cord injury. *Spine* 26, S129-S136 (2001)
69. DasGupta, R. & C.J. Fowler: Sexual and urological dysfunction in multiple sclerosis: better understanding and improved therapies. *Curr Opin Neurol* 15, 271-278 (2002)
70. Patten, S.B. & L.M. Metz: Depression in multiple sclerosis. *Psychother Psychosom* 66, 286-292 (1997)
71. al Deeb, S.M. Yaqub, B.A. Bruyn, G.W. & N.M. Biary: Acute transverse myelitis. A localized form of postinfectious encephalomyelitis. *Brain* 120 (Pt 7), 1115-1122 (1997)
72. Hummers, L.K. Krishnan, C. Casciola-Rosen, L. Rosen, A. Morris, S. Mahoney, J.A. Kerr, D.A. & F.M. Wigley: Recurrent Transverse Myelitis Associates with Anti-Ro (SSA) Autoantibodies. *Neurology* (2003) (in press)
73. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Darman, J.S. Deshpande, D.M. Harper, J.M. Shats, I. Pardo, C.A. Gijbels, K. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Spinal Fluid Interleukin-6 Levels in Transverse Myelitis: Correlation with Nitric oxide generation and Clinical Disability. *Lancet* (2003) (in review)
74. Irani, D.N. & D.A. Kerr: 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid of patients with acute transverse myelitis. *Lancet* 355, 901-(2000)
75. Nagaswami, S. Kepes, J. Foster, D.B. & S.W. Twemlow: Necrotizing myelitis: a clinico-pathologic report of two cases associated with diplococcus pneumoniae and mycoplasma pneumoniae infections. *Trans Am Neurol Assoc* 98, 290-292 (1973)
76. Mirich, D.R. Kucharczyk, W. Keller, M.A. & J. Deck: Subacute necrotizing myelopathy: MR imaging in four pathologically proved cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 12, 1077-1083 (1991)
77. Katz, J.D. & A.H. Ropper: Progressive necrotic myelopathy: clinical course in 9 patients. *Arch Neurol* 57, 355-361 (2000)
78. de Macedo, D.D. de Mattos, J.P. & T.M. Borges: [Transverse myelopathy and systemic lupus erythematosus. Report of a case and review of the literature]. *Arq Neuropsiquiatr* 37, 76-84 (1979)
79. Goodyear, C.S. O'Hanlon, G.M. Plomp, J.J. Wagner, E.R. Morrison, I. Veitch, J. Cochrane, L. Bullens, R.W. Molenaar, P.C. Conner, J. & H.J. Willison: Monoclonal antibodies raised against Guillain-Barre syndrome associated Campylobacter jejuni lipopolysaccharides react with neuronal gangliosides and paralyze muscle-nerve preparations. *J Clin Invest* 104, 697-708 (1999)
80. Plomp, J.J. Molenaar, P.C. O'Hanlon, G.M. Jacobs, B.C. Veitch, J. Daha, M.R. Van Doorn, P.A. Van der Meche, F.G. Vincent, A. Morgan, B.P. & H.J. Willison: Miller Fisher anti-GQ1b antibodies: alpha-latrotoxin-like effects on motor end plates. *Ann Neurol* 45, 189-199 (1999)
81. O'Hanlon, G.M. Paterson, G.J. Veitch, J. Wilson, G. & H.J. Willison: Mapping immunoreactive epitopes in the human peripheral nervous system using human monoclonal anti-GM1 ganglioside antibodies. *Acta*

Mielite transversa

Neuropathol (Berl) 95, 605-616 (1998)

82. Olson, J.K. Eagar, T.N. & S.D. Miller: Functional activation of myelin-specific T cells by virus-induced molecular mimicry. *J Immunol* 169, 2719-2726 (2002)

83. Levin, M.C. Lee, S.M. Kalume, F. Morcos, Y. Dohan, F.C., Jr. Hasty, K.A. Callaway, J.C. Zunt, J. Desiderio, D. & J.M. Stuart: Autoimmunity due to molecular mimicry as a cause of neurological disease. *Nat Med* 8, 509-513 (2002)

84. Williamson, R.A. Burgoon, M.P. Owens, G.P. Ghausi, O. Leclerc, E. Firme, L. Carlson, S. Corboy, J. Parren, P.W. Sanna, P.P. Gilden, D.H. & D.R. Burton: Anti-DNA antibodies are a major component of the intrathecal B cell response in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 1793-1798 (2001)

85. DeGiorgio, L.A. Konstantinov, K.N. Lee, S.C. Hardin, J.A. Volpe, B.T. & B. Diamond: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7, 1189-1193 (2001)

86. Kotzin, B.L. Leung, D.Y. Kappler, J. & P. Marrack: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54, 99-166 (1993)

87. Vanderlugt, C.L. Begolka, W.S. Neville, K.L. Katz-Levy, Y. Howard, L.M. Eagar, T.N. Bluestone, J.A. & S.D. Miller: The functional significance of epitope spreading and its regulation by co-stimulatory molecules. *Immunol Rev* 164, 63-72 (1998)

88. Kaplin, A.I. Krishnan, C. Backovic, S. Calabresi, P.A. & D.A. Kerr: Interleukin-6 mediates inflammatory spinal cord injury by stimulating nitric oxide production. *Nature Medicine* (2003) (in review)

89. Elovaara, I. Lalla, M. Spare, E. Lehtimäki, T. & P. Dastidar: Methylprednisolone reduces adhesion molecules in blood and cerebrospinal fluid in patients with MS. *Neurology* 51, 1703-1708 (1998)

90. Sellebjerg, F. Christiansen, M. Jensen, J. & J.L. Frederiksen: Immunological effects of oral high-dose methylprednisolone in acute optic neuritis and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 7, 281- 289 (2000)

91. Williams, C.S. Butler, E. & G.C. Roman: Treatment of myelopathy in Sjogren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 58, 815-819 (2001)

92. Dumas, J.L. Valeyre, D. Chapelon-Abrieu, C. Belin, C. Piette, J.C. Tandjaoui-Lambiotte, H. Brauner, M. & D. Goldlust: Central nervous system sarcoidosis: follow-up at MR imaging during steroid therapy. *Radiology* 214, 411-420 (2000)

93. Bracken, M.B. Shepard, M.J. Collins, W.F. Holford, T.R. Young, W. Baskin, D.S. Eisenberg, H.M. Flamm, E.

Leo-Summers, L. & J. Maroon: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322, 1405- 1411 (1990)

94. Defresne, P. Meyer, L. Tardieu, M. Scalais, E. Nuttin, C. De Bont, B. Loftus, G. Landrieu, P. Kadhim, H. & G. Sebire: Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71, 272-274 (2001)

95. Lahat, E. Pillar, G. Ravid, S. Barzilay, A. Etzioni, A. & E. Shahar: Rapid recovery from transverse myelopathy in children treated with methylprednisolone. *Pediatr Neurol* 19, 279-282 (1998)

96. Sebire, G. Hollenberg, H. Meyer, L. Huault, G. Landrieu, P. & M. Tardieu: High dose methylprednisolone in severe acute transverse myelopathy. *Arch Dis Child* 76, 167-168 (1997)

97. Kennedy, P.G. & A.I. Weir: Rapid recovery of acute transverse myelitis treated with steroids. *Postgrad Med J* 64, 384-385 (1988)

98. Kalita, J. & U.K. Misra: Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? *Spinal Cord* 39, 471-476 (2001)

99. B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 16, 39-42 (2001)

100. B.G. Weinschenker: Therapeutic plasma exchange for acute inflammatory demyelinating syndromes of the central nervous system. *J Clin Apheresis* 14, 144-148 (1999)

101. Weinschenker, B.G. O'Brien, P.C. Petterson, T.M. Noseworthy, J.H. Lucchinetti, C.F. Dodick, D.W. Pineda, A.A. Stevens, L.N. & M. Rodriguez: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46, 878-886 (1999)

102. Keegan, M. Pineda, A.A. McClelland, R.L. Darby, C.H. Rodriguez, M. & B.G. Weinschenker: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* 58, 143-146 (2002)

103. Wollinsky, K.H. Hulser, P.J. Brinkmeier, H. Aulkemeyer, P. Bossenecker, W. Huber-Hartmann, K.H. Rohrbach, P. Schreiber, H. Weber, F. Kron, M. Buchele, G. Mehrkens, H.H. Ludolph, A.C. & R. Rudel: CSF filtration is an effective treatment of Guillain-Barre syndrome: a randomized clinical trial. *Neurology* 57, 774-780 (2001)

104. Robinson, W.H. Steinman, L. & P. J. Utz: Protein arrays for autoantibody profiling and fine-specificity mapping. *Proteomics* 3, 2077-2084 (2003)

105. Robinson, W.H. Fontoura, P. Lee, B.J. de Vegvar,

Mielite transversa

H.E. Tom, J. Pedotti, R. DiGennaro, C.D. Mitchell, D.J. Fong, D. Ho, P.P. Ruiz, P.J. Maverakis, E. Stevens, D.B. Bernard, C.C. Martin, R. Kuchroo, V.K. van Noort, J.M. Genain, C.P. Amor, S. Olsson, T. Utz, P.J. Garren, H. & L. Steinman: Protein microarrays guide tolerizing DNA vaccine treatment of autoimmune encephalomyelitis. *Nat Biotechnol* 21, 1033-1039 (2003)

106. Mohan, N. Edwards, E.T. Cupps, T.R. Oliverio, P.J. Sandberg, G. Crayton, H. Richert, J.R. & J.N. Siegel: Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 44, 2862-2869 (2001)

107. Mastaglia, F.L. & B.A. Phillips: Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria. *Rheum Dis Clin North Am* 28, 723-741 (2002)

108. R.A. Hughes: Management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Drugs* 63, 275-287 (2003)

109. M.C. Dalakas: Mechanisms of action of IVIg and therapeutic considerations in the treatment of acute and chronic demyelinating neuropathies. *Neurology* 59, S13-S21 (2002)

110. J.W. Chan: Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm* 10, 161-186 (2002)

111. Darnell, R.B. & J.B. Posner: Paraneoplastic syndromes involving the nervous system. *N Engl J Med* 349, 1543-1554 (2003)

112. Bataller, L. & J. Dalmau: Paraneoplastic neurologic syndromes: approaches to diagnosis and treatment. *Semin Neurol* 23, 215-224 (2003)

113. R.C. Dale: Acute disseminated encephalomyelitis. *Semin Pediatr Infect Dis* 14, 90-95 (2003)

114. Granata, T. Gobbi, G. Spreafico, R. Vigeveno, F. Capovilla, G. Ragona, F. Freri, E. Chiapparini, L. Bernasconi, P. Giordano, L. Bertani, G. Casazza, M. Dalla, B.B. & L. Fusco: Rasmussen's encephalitis: early characteristics allow diagnosis. *Neurology* 60, 422-425 (2003)

115. Bien, C.G. Widman, G. Urbach, H. Sassen, R. Kuczaty, S. Wiestler, O.D. Schramm, J. & C.E. Elger: The natural history of Rasmussen's encephalitis. *Brain* 125, 1751-1759 (2002)

Palavras-Chaves: Mielopatia transversa, Mielite transversa, Doenças neuroimunológicas, Interleucina-6, Revisão

Mande correspondências para: Chitra Krishnan, M.H.S., Johns Hopkins Transverse Myelitis Center, Path 627 C, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287
Tel: 410-955-3129, Fax: 410-502-6736,
E-mail: ckrishn1@jhmi.edu