



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Manifestações neuro-oftalmológicas de Esclerose Múltipla

Ana Sofia Lopes Boligo

Julho'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Oftalmologia

Manifestações neuro-oftalmológicas de Esclerose Múltipla

Ana Sofia Lopes Boligo

Orientado por:

Doutora Ana Cláudia Pratas Fonseca

Julho'2017

Resumo

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por desmielinização, gliose e perda neuronal. Como aproximadamente 40% do cérebro está envolvido na visão, é compreensível que este seja um dos alvos mais frequentes da EM. As manifestações neuro-oftalmológicas ocorrem em cerca de 80% dos casos durante a progressão da doença e qualquer parte da via visual pode ser afetada.

Este trabalho teve como principal objetivo analisar as diferentes manifestações neuro-oftalmológicas da EM, com base em três casos clínicos, e enfatizar a importância da valorização destes sintomas, para a definição do diagnóstico e subseqüentes decisões clínicas. Os casos clínicos apresentados representam uma parte do amplo espectro de manifestações neuro-oftalmológicas de EM, com diferentes sintomas iniciais e evoluções clínicas.

A nevríte ótica (NO) é uma síndrome inflamatória do nervo ótico observada frequentemente na EM. O risco de desenvolver EM 15 anos após um episódio de NO é de 50%, sendo que este se encontra fortemente associado à evidência na ressonância magnética inicial de lesões desmielinizantes na substância branca do SNC.

Os doentes com EM apresentam frequentemente distúrbios oculomotores (DOM), apesar de uma grande parte não referir sintomas. A gravidade destes sintomas já foi demonstrada, em vários estudos, como importante fator preditivo de incapacidade. Os DOM mais comumente associados a EM são oftalmoplegia internuclear, nistagmo evocado pela direção do olhar (“gaze-evoked nystagmus”), alterações dos reflexos oculovestibulares e do olhar conjugado.

Com base neste trabalho podemos inferir que o quadro clínico oftalmológico dos doentes com EM é bastante complexo, sendo, portanto, essencial avaliá-los de forma detalhada e sistemática, utilizando, sempre que possível, métodos complementares de diagnóstico como potenciais evocados visuais, tomografia de coerência ótica e ressonância magnética.

Palavras-chave: esclerose múltipla; manifestações neuro-oftalmológicas; nevríte ótica; distúrbios oculomotores; tomografia de coerência ótica.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Abstract

Multiple Sclerosis (MS) is a chronic degenerative and inflammatory disease that affects the central nervous system (CNS). This disease is characterized by demyelination, gliosis and neural loss. As approximately 40% of the brain is involved in the visual pathway, it's understandable that this is one of the major targets of the disease. Neuro-ophthalmological manifestations occur in about 80% of cases and any portion of the visual pathway may be affected.

The main objective of this work is to analyse the different neuro-ophthalmological manifestations of MS, based on three clinical cases, and emphasise the importance of this symptoms and their value in defining the diagnosis and subsequent clinical decisions. The clinical cases represent a part of the wide spectrum of neuro-ophthalmological manifestations, with different initial symptoms and clinical evolution.

Optic neuritis is an inflammatory syndrome seen frequently in this patients. The risk of developing MS 15 years after the first episode of NO is 50%, with the risk being strongly associated with the observation of white matter demyelinated lesions in the initial magnetic resonance imaging.

MS patients often present eye movement abnormalities (EMA), even though a big part of them doesn't refer symptoms. The severity of this symptoms has been demonstrated, in several studies, to be an important predictive factor of disability. The EMA most commonly associated with MS are internuclear ophthalmoplegia, gaze-evokes nystagmus, abnormalities of the conjugated gaze and oculovestibularian reflexes.

With this work we can conclude that the ophthalmological clinical presentation of the MS patients is rather complex. Therefore, it is essential to evaluate them in a detailed and systematic manner, using, as often as possible, complementary diagnosis tools as visual evoked potentials, optical coherence tomography and magnetic resonance imaging.

Key-words: multiple sclerosis; neuro-ophthalmological manifestations; optic neuritis; eye movement abnormalities; optical coherence tomography.

This work reflects the author's opinion and not FML's.

Índice

	<u>Página</u>
1- Introdução	5
2- Caso clínico 1	6
3- Caso clínico 2	8
4- Caso clínico 3	9
5- Discussão	11
6- Conclusão	19
7- Agradecimentos	20
8- Bibliografia	21

Introdução

A Esclerose Múltipla (EM) é uma doença inflamatória crónica e degenerativa do sistema nervoso central (SNC), caracterizada por desmielinização, gliose e perda neuronal. Afeta 2.5 milhões de indivíduos em todo o mundo e é uma das principais causas de incapacidade permanente em jovens adultos. As manifestações têm início tipicamente entre os 20 e os 40 anos, com maior prevalência nas mulheres que nos homens. Em 10% dos casos manifesta-se antes dos 18 anos e numa percentagem ainda mais pequena antes dos 10 anos ¹.

A sua patogénese é comumente atribuída a uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, ainda não completamente compreendida. Contudo, é amplamente aceite que se trata de uma doença autoimune que tem como alvo a mielina ². A sua principal característica é a disseminação temporal e espacial dos sintomas, o que a torna altamente imprevisível e heterogénea. Pode ter uma evolução lenta e benigna ou rapidamente progressiva e incapacitante, com grande impacto nas atividades diárias do doente e, consequentemente, na qualidade de vida. A EM causa incapacidade significativa 20-25 anos após o início das manifestações, em mais de 30% dos doentes ³.

Visto que, aproximadamente, 40% do cérebro está envolvido na visão, é compreensível que este seja um dos alvos mais frequentes da EM. As manifestações neuro-oftalmológicas ocorrem em cerca de 80% dos casos durante a progressão da doença. Qualquer parte da via visual pode ser afetada, contudo, os locais mais frequentemente envolvidos são os nervos óticos, os tratos óticos e as radiações óticas ⁴. Estes sintomas podem ser a primeira manifestação clínica da doença, pelo que é de extrema importância o seu reconhecimento precoce. A avaliação detalhada de alterações visuais, mesmo que subtis, tem, muitas vezes, um grande impacto no diagnóstico e tratamento dos pacientes com EM.

Este trabalho tem assim como principal objetivo analisar as diferentes manifestações neuro-oftalmológicas da EM, com base em três casos clínicos, e enfatizar a importância da valorização destes sintomas, para a definição do diagnóstico e subsequentes decisões clínicas.

Caso clínico 1

MSB, 17 anos, sexo feminino, caucasiana, estudante, sem antecedentes pessoais relevantes, saudável até Janeiro de 2015, altura em que é internada no Serviço de Neurologia Pediátrica do Hospital de Santa Maria (HSM), por quadro de nevrite ótica direita, caracterizado por perda acentuada da acuidade visual e dor retrobulbar. Realizou ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) que mostrava várias lesões desmielinizantes, algumas das quais com captação de gadolínio. Realizou tratamento com metilprednisolona intravenosa (iv), durante 5 dias. Dois dias mais tarde, foi observada em consulta de Neuroftalmologia, apresentando uma melhoria marcada do quadro: recuperação total da acuidade visual; sem alterações na fundoscopia; com pupilas isocóricas, com defeito pupilar aferente relativo (DPAR) no olho direito (OD); perimetria estática computadorizada (PEC) mostrando uma melhoria acentuada do defeito inferior em OD, sem alterações no olho esquerdo (OE).

Em Fevereiro de 2015, é novamente observada em consulta de Neuroftalmologia, por apresentar novo quadro de dor retrobulbar em OD, agravada pelos movimentos oculares, seguida de diminuição da acuidade visual em OD (7/10). Não apresentava limitações da motilidade ocular; pupilas isocóricas com DPAR em OD; na PEC apresentava escotoma arciforme superior e inferior em OD com envolvimento central, sem alterações em OE; à realização dos potenciais evocados visuais (PEV) pattern mostrava uma redução da amplitude e prolongamento da latência da onda p100 à direita, traduzindo um compromisso da via ótica pré-quiasmática. Concluiu-se, portanto, que se tratava de um novo episódio de nevrite ótica, pelo que foi observada pela Neurologia. Após revisão das RMs efetuadas e de avaliação da história clínica, estabeleceu-se que a doente cumpria critérios de disseminação temporal e espacial, tendo sido diagnosticada EM e iniciado tratamento com Avonex[®] (interferão β -1a).

Em Agosto de 2015, em nova reavaliação oftalmológica, a doente apresentava queixas de escotoma e dor em OE. Ao exame objetivo não tinha limitações dos movimentos oculares, apenas dor ligeira em OE; pupilas isocóricas com DPAR em OE; PEC sem alterações em OD, com escotoma central em OE; tomografia de coerência ótica da camada de fibras nervosas priapilares (OCT CFNpp) com perda temporal em OD com valor médio de 88 μ m, perda temporal em OE com valor médio de 93 μ m. Tratou-se, portanto, de um episódio de nevrite ótica em OE.

Em Fevereiro de 2016, houve um novo surto de nevrite ótica em OE. À observação oftalmológica, um mês mais tarde: diminuição da acuidade visual em OE (6/10); sem dor ou

limitações do movimento ocular; pupilas isocóricas com reflexos pupilares mais lentos à esquerda; PEC com esboço de defeito arciforme superior em OD e escotoma central em OE; OCT CFNpp com perda temporal em ODE, com valor médio de 84 μm em OD e de 92 μm em OE.

Tendo em conta a frequência dos surtos de nevrite ótica, alterou-se o tratamento para Tysabri® (natalizumab).

Em Setembro de 2016, em nova avaliação oftalmológica, a doente não apresentava novas queixas. As únicas alterações que se encontraram foram no OCT CFNpp, com perda temporal em ODE, com valor médio de 80 μm em OD e 83 μm em OE.

À data da última avaliação oftalmológica, em Abril de 2017, não apresentava novos sintomas, nem novos surtos desde o início do tratamento com Tysabri®. Mantinha perda axonal temporal em ODE (81 μm em OD e 83 μm em OE), sem repercussão perimétrica.

Caso clínico 2

CATMN, 45 anos, sexo feminino, caucasiana, escriturária, diagnosticada em 1999 com EM e medicada com Avonex[®], com antecedentes oftalmológicos de surtos oculomotores e 1 episódio de nevríte ótica em OE.

Em Abril de 2015, iniciou surto oculomotor, o qual foi tratado com metilprednisolona iv, com recuperação incompleta. À observação oftalmológica, em Junho, apresentava uma limitação da adução de OD, com nistagmo sacudido na abdução de OE e nistagmo vertical em ODE. A fundoscopia mostrava uma palidez sectorial dos discos óticos em ODE. No OCT apresentava uma perda nasal superior em OD e temporal em OE com valor médio em OD de 97 μm e em OE de 93 μm . Tratava-se, portanto, de um surto de oftalmoplegia internuclear (OIN) direita.

Em Agosto de 2015, foi alterada a terapêutica para Tysabri[®], tendo em conta a não recuperação completa do quadro sintomático.

Em Novembro de 2015, mantinha oftalmoplegia internuclear direita com melhoria ligeira à observação oftalmológica, mas com melhoria funcional importante.

Em Abril de 2016, continuava a apresentar uma limitação da adução de OD, com nistagmo sacudido na abdução de OE e OD. A PEC mostrava um pequeno defeito nasal superior junto ao meridiano vertical e ao meridiano horizontal em OD.

À data da última observação oftalmológica, em Outubro de 2016, mantinha as mesmas alterações oculomotoras, com PEC sobreponível e OCT CFNpp com perda nasal superior em OD com valor médio de 95 μm e sem alterações em OE com valor médio de 89 μm .

Caso clínico 3

PMMTR, 46 anos, sexo masculino, caucasiano, professor universitário, saudável até Abril de 2012, altura em que inicia quadro de diplopia binocular horizontal, de instalação progressiva, ao longo de uma semana, inicialmente apenas em dextroversão, mas, posteriormente, também em posição primária. À observação oftalmológica, destaca-se “endotropia de OD, com limitação da abdução ipsilateral, com diplopia em dextroversão, infra e supradextroversão, e infraversão; pupilas e reflexos pupilares sem alterações; biomicroscopia sem alterações em ODE; exame do fundo ocular sem alterações em ODE.” Apresentava, portanto, uma paresia do VI par craniano direito.

Para melhor compreensão da etiologia deste quadro, foi pedida uma RM-CE e órbitas, cujo resultado, juntamente, com quadro sintomatológico, levou ao diagnóstico de Esclerose Múltipla. Iniciou, nessa altura, tratamento com Betaferon® (interferão β -1b), uma injeção subcutânea (sc) de 2 em 2 dias.

Em Agosto de 2012, foi reavaliado em consulta de Neuroftalmologia, não apresentando quaisquer alterações oculomotoras ou disfunção visual.

Em Fevereiro de 2013, houve uma nova exacerbação, com parestesias na hemiface direita e, posteriormente, episódio de vertigem posicional, que regrediu espontaneamente. Ao exame objetivo oftalmológico, um mês depois, apresentava hipostesia da região palpebral inferior direita, sem alterações oculomotoras. No OCT CFNpp, apresentava discreta alteração temporal em OE, com redução de $1\mu\text{m}$. No OCT macular, sem alterações em ODE.

Em Junho de 2014, novo surto sensitivo com parestesias no MI esquerdo, tratado com metilprednisolona iv. Duas semanas depois, iniciou quadro de perturbação da visão em OD, com sensação de visão nublada e perturbação da perceção de cores, com discreto desconforto supraciliar ipsilateral. Ao exame objetivo, apresentava pupilas isocóricas, com reflexos pupilares mantidos e simétricos, sem alterações à biomicroscopia, fundoscopia, PEC ou avaliação de visão cromática. No OCT CFNpp, apresentava perda temporal em OD, sem alterações em OE. Conclui-se que se tratava de um surto de nevrite ótica, atenuado, contudo, pelo tratamento com metilprednisolona iv, realizado em Junho.

Em Setembro de 2014, realizou nova RM-CE, que mostrou baixa carga lesional, mas, com 3 “black holes”. Na reavaliação oftalmológica, em Novembro, o doente referiu notar alteração da perceção do contraste em OD. Não apresentava limitações oculomotoras. As pupilas encontravam-se isocóricas, com reflexos pupilares aparentemente mantidos, contudo

discretamente mais lentos à direita. À biomicroscopia, apresentava um hordéolo interno na pálpebra inferior de OD. Tratou-se, portanto, de uma alteração da percepção do contraste sequelar ao surto de nevrite ótica.

Em Junho de 2015, o doente aparentava encontrar-se clinicamente melhorado, sem novas queixas. Contudo, à fundoscopia, observava-se palidez sectorial do disco ótico em OD, e, no OCT CFNpp, apresentava perda temporal em OD com valor médio de 78 μm , e perda temporal em OE com valor médio de 95 μm . Em Setembro de 2015, houve novo surto sensitivo, com parestesias no MI esquerdo, com boa resposta ao tratamento com metilprednisolona iv.

À data da última observação oftalmológica, em Janeiro de 2016, mantinha palidez sectorial no disco ótico em OD, e no OCT CFNpp, apresentava um valor médio de 77 μm em OD e um valor médio de 92 μm em OE.

Posteriormente, foi diagnosticado hipotireoidismo primário, no contexto da terapêutica com interferão β -1b, pelo que, em Janeiro de 2017, iniciou terapêutica com interferão β -1a.

Discussão

As manifestações neuro-oftalmológicas são encontradas frequentemente nos doentes com EM, podendo afetar tanto o sistema visual aferente como o eferente.

A NO é uma síndrome inflamatória do nervo ótico observada frequentemente nas doenças desmielinizantes do SNC, incluindo na EM.⁵ Surge como manifestação inicial de EM em cerca de 20% dos indivíduos e ao longo do curso da doença em 40%, tendo uma incidência de 1 a 5 em 100.000 doentes por ano.³ A fisiopatologia desta síndrome é explicada pelo bloqueio da condução elétrica ao nível dos axónios das células ganglionares da retina desmielinizados. Ocorre recuperação da visão após resolução da inflamação e redistribuição dos canais iónicos ao longo dos axónios desmielinizados do nervo ótico.⁶

O quadro clínico de NO é constituído por diminuição da acuidade visual, dor que agrava com os movimentos oculares, diminuição da percepção de contraste, discromatopsia e alterações campimétricas. Surge, principalmente, de forma unilateral, em jovens e mulheres.⁷ De acordo com o Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT), a idade média de apresentação é aos 32 anos, 77% nas mulheres, 92% apresentam como principal sintoma dor ocular (em especial com os movimentos oculares), e 35% papiledema. Na maioria, a desmielinização ocorre a nível retrobulbar e o fundo ocular apresenta-se normal à observação inicial, apesar de, em alguns casos, se desenvolver palidez do disco ótico nos meses subsequentes.

O risco de desenvolver EM 15 anos após um episódio de NO é de 50%. Este risco está fortemente associado à evidência na RM inicial de lesões desmielinizantes na substância branca do SNC, sendo de 25% quando não há lesões e 72% quando há. O resultado da RM inicial foi considerado o fator de risco para desenvolvimento de EM mais importante, tendo sido demonstrado por vários estudos que é possível observar alterações da RM muito antes de estes desenvolverem quaisquer sintomas. Entre os doentes sem alterações na RM, demonstrou-se que o risco de desenvolver EM foi três vezes superior nas mulheres, o que está de acordo com a predileção da doença pelo género feminino, bem como naqueles em que foi atingido o segmento retrobulbar do nervo ótico. Outros fatores de risco, embora menos significativos, são história prévia de NO, história familiar de EM, outros sintomas neurológicos não específicos, e raça caucasiana. Homens com nevrite ótica anterior têm menor risco, assim como doentes com características atípicas, nomeadamente, sem alteração da percepção de contraste, sem dor periocular, e com alterações oftalmoscópicas de papiledema grave, hemorragias peripapilares ou exsudatos retinianos.

Por outro lado, embora a presença de lesões tenha impacto no risco de desenvolver EM, não

está associada ao grau de incapacidade - incapacidade moderada a severa foi observada em 39% dos doentes sem alterações na RM e em 31% dos doentes com uma ou mais lesões.

Estes resultados são importantes em vários aspetos. Em primeiro lugar, reafirmam a importância da presença de alterações na RM realizada aquando do surto de nevrite ótica, pois a presença mesmo de apenas uma lesão mais que duplica o risco futuro de desenvolver EM, sendo que este se mantém mesmo após 10 anos. Em segundo lugar, o baixo risco de desenvolver EM quando estão presentes características atípicas de nevrite ótica realça a importância da avaliação oftalmológica, em particular nos casos sem alterações na RM. Sem alterações na RM, a EM é muito pouco provável de se desenvolver mesmo 10 anos após o surto de nevrite ótica. Entre os doentes que desenvolvem EM a maioria terá uma evolução relativamente benigna da doença.^{8,9}

Todos os doentes recuperam a visão após o episódio inicial, mesmo sem tratamento.^{1,8} 80% apresenta uma recuperação espontânea em 2 a 3 semanas.¹⁰ De facto, se não for observada nenhuma recuperação após 3 semanas, um diagnóstico alternativo deve ser considerado. Para se perceber melhor o impacto do tratamento com corticosteróides, os doentes no ONTT foram divididos em três grupos, um primeiro que recebeu tratamento com prednisona oral durante 14 dias, um segundo com metilprednisolona iv durante 3 dias seguido de 11 dias com prednisona oral, e um terceiro que recebeu placebo oral durante 14 dias. Após duas semanas foi observada uma melhoria significativa na visão de cores e perceção de contraste no segundo grupo, comparativamente com os outros dois. Concluiu-se, portanto, que embora os corticosteróides não tenham impacto na recuperação da acuidade visual após o episódio de nevrite ótica, o tratamento com altas doses de metilprednisolona iv permite uma recuperação mais rápida, e uma melhoria mais acentuada da perceção de contraste e da visão de cores.^{8,11} É com base nestes resultados que se realiza o tratamento dos surtos de nevrite ótica atualmente.

Nas últimas décadas tem-se vindo a introduzir cada vez mais a avaliação por OCT na prática oftalmológica. Este exame fornece imagens transversais das estruturas internas dos tecidos biológicos, tendo sido demonstrado, por estudos recentes, que os parâmetros obtidos por OCT são seguros para detetar diversas patologias da retina e do nervo ótico. Por este motivo, o OCT tem ganho também muita importância no estudo da EM.

A utilização deste exame no estudo destes doentes disponibilizou novas informações acerca das correlações entre os defeitos visuais e alterações na retina, e também entre a espessura da CFNpp e o grau de incapacidade. Após um único episódio de NO, a CFNpp diminui em média 20 µm. Com episódios recorrentes de NO, observa-se uma diminuição mais acentuada.

Contudo, devido ao edema inicial, resultante da inflamação, esta diminuição da espessura é atrasada alguns meses, podendo manifestar-se apenas 6 meses após evento de NO. Por outro lado, a atrofia da CFNpp na EM, observada por OCT, está associada a incapacidade física e cognitiva, avaliada através da Expanded Disability Status Scale (EDSS), e tem demonstrado utilidade como biomarcador da progressão da doença. A CFNpp diminui com o envelhecimento. Contudo, comparando com indivíduos saudáveis, os doentes com EM apresentam uma redução mais acentuada da espessura desta camada, bem como maior número de sectores afetados. Esta redução parece ser mais acentuada nos doentes não tratados. De acordo com o estudo realizado por Martinez-Lapiscina *et al.* os doentes com CFNpp ≤ 92 -93 μm mostraram um risco de incapacidade moderada a grave 58% superior. Já os doentes com CFNpp ≤ 87 -88 μm mostraram um risco duas vezes superior de agravamento da incapacidade num intervalo de 1 a 3 anos. Este parâmetro parece ser, portanto, um bom fator preditivo do risco de incapacidade significativa nos doentes com EM.^{6,12,13}

Tendo em conta a correlação demonstrada por vários estudos transversais entre a espessura da CFNpp e o estadio de EM, atrofia cerebral, grau de incapacidade e duração da doença, levantou-se a possibilidade de utilizar a avaliação da via aferente visual como marcador da degeneração do SNC na EM e também como *outcome* em estudos de investigação terapêutica.⁶ A utilização do exame de OCT na avaliação oftalmológica rotineira destes doentes pode, como tal, permitir uma melhor avaliação da sua evolução bem como da resposta à terapêutica, para desta forma se atingir melhor resultados.¹²⁻¹⁵

Outra técnica diagnóstica com grande impacto na avaliação destes doentes é o PEV, que apresenta dois parâmetros – a amplitude e a latência. Klistorner *et al.* demonstraram que a perda axonal se correlaciona com uma redução da amplitude no PEV. Porém, devido ao bloqueio inicial da condução causado pela inflamação esta correlação só se torna aparente após seis meses do episódio de NO. A remielinização espontânea parcial, que ocorre geralmente nas lesões de EM, também se aplica às lesões de NO, contudo, esta é limitada no espaço e no tempo. Com base na recuperação da latência no PEV após um episódio agudo de NO, foi demonstrado que existe um limite espacial para a remielinização, que tipicamente não excede os 10 mm de comprimento, independentemente da total extensão da lesão. Para além disso, concluíram que os primeiros seis meses após a NO são cruciais para a remielinização, o que sustenta o tratamento precoce destes surtos.^{17,18}

Uma condução axonal mais lenta pode dificultar algumas tarefas que requerem um processamento visual rápido. Para além disso, acredita-se que a desmielinização permanente

torna os axónios mais vulneráveis a danos e possa causar degeneração axonal. Como tal, estratégias terapêuticas que promovam a remielinização podem potencialmente prevenir a progressão do défice visual nos doentes com EM.⁶

O primeiro caso clínico descrito representa um caso típico de NO, numa doente com sintomas clássicos, de dor retrobulbar e perda da acuidade visual. Apresentava também RM-CE com lesões típicas de EM, o que facilitou o diagnóstico. Nos episódios agudos, foi utilizada metilprednisolona iv, com regressão dos sintomas. Contudo, devido à recorrência destes, foi necessário a introdução de terapêutica modificadora de doença. Utilizou-se inicialmente Avonex[®], utilizado na EM devido às suas propriedades imunomoduladoras, que reduz não só o número de surtos como a carga lesional na RM. Mais tarde, devido à grande frequência dos surtos, foi alterada a terapêutica para Tysabri[®], um anticorpo monoclonal humanizado, que reduz de forma significativa o número de episódios agudos e o grau de severidade da doença. Contudo, este é apenas utilizado quando outras terapêuticas falharam ou com apresentações particularmente agressivas, pois foi associado em 0,2% dos casos ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva. É por isso necessário realizar a pesquisa do vírus JC previamente ao início da terapêutica.¹ Após a alteração da terapêutica, obteve-se um melhor controlo da doença, apresentando, no entanto, sequelas da doença, com perda axonal, mas sem compromisso funcional.

Os doentes com EM apresentam frequentemente alterações oculomotoras ao exame objetivo, apesar de uma grande parte não referir sintomas. Por esta razão, estas lesões podem ser difíceis de identificar.³ A avaliação de um doente com suspeita ou diagnóstico de EM está incompleta sem uma avaliação sistemática da motilidade ocular. Estas alterações podem surgir como manifestação inicial da doença ou ao longo da sua história natural. Podem ser manifestações agudas, e representar disseminação espacial da doença – o que indica a necessidade de tratamento sistémico para EM- ou, como é mais frequente, desenvolvem-se lentamente, acompanhando a evolução da doença. A observação destas alterações é útil para o diagnóstico e, por vezes, pode ser o único dado objetivo que confirma a doença em doentes com queixas inespecíficas compatíveis com desmielinização, como, por exemplo, fadiga ou parestesias.

A precisão do movimento ocular é controlada por muitas estruturas do SNC, em especial por estruturas localizadas no tronco cerebral e no cerebelo. A grande dispersão da localização das lesões de EM e o frequente envolvimento das estruturas infratentoriais explica o porquê de serem tão comuns estes sintomas. De acordo com o estudo de Servillo *et al.*, que continha uma

amostra de 150 doentes com EM, mais de dois terços apresentavam pelo menos um tipo de distúrbio oculomotor, e quase metade apresentava mais do que um tipo, como, por exemplo, alterações dos movimentos de perseguição lenta, dismetria sacádica e oftalmoplegia internuclear unilateral. Outros estudos demonstraram prevalências semelhantes, nomeadamente, Reulen et al. com uma prevalência de 80%, Knezevic *et al.* com 67% e Muriad Meienberg com 76%.^{18,19}

A gravidade destes sintomas já foi correlacionada em vários estudos com a duração da doença, dificuldade na execução de tarefas neuro-psicológicas e incapacidade clínica significativa, demonstrando-se assim o seu valor como fator preditivo de incapacidade.²⁰

Embora a RM possa, com frequência, localizar com precisão a lesão responsável pelos distúrbios oculomotores (DOM), a relação entre incapacidade e carga lesional e a relação entre os sinais/sintomas clínicos e localização das lesões não está bem estabelecida. Servillo *et al.* demonstraram que mais de metade dos doentes com lesões no cerebelo ou tronco cerebral, visualizadas na RM, não apresentava alterações oculomotoras ao exame objetivo. Já quase um quarto dos doentes com DOM apresentava RM normal. Concluiu-se, portanto, que os DOM são frequentes na EM, mesmo na fase estável da doença. Contudo, muitas vezes, estes não fazem parte do quadro sintomático dos doentes, pelo que a sua prevalência pode ser subestimada. Uma avaliação detalhada da motilidade ocular é essencial para definir com exatidão a disseminação espacial da doença e, desta forma, definir o melhor tratamento.^{18,21}

Os DOM mais comumente associados a EM são oftalmoplegia internuclear, nistagmo evocado pela direção do olhar (“gaze-evoked nystagmus”), alterações dos reflexos oculo-vestibulares bem como outras alterações do olhar conjugado. Já os sintomas mais vezes referidos pelos doentes são visão turva, oscilopsia e diplopia.^{11,18,20}

A OIN resulta do padrão das lesões desmielinizantes do feixe longitudinal medial (FLM) do tronco cerebral. A EM constitui a principal causa desta síndrome. A frequência média de OIN é de 34% e pode surgir como evento desmielinizante isolado inicial em até 15% dos doentes. O FLM é constituído por fibras que conectam o núcleo do VI par craniano ao núcleo do III par craniano contralateral. Este feixe é altamente mielinizado, o que permite suportar a rápida transmissão neuronal necessária para o movimento conjugado do olhar. Como tal, a mais pequena alteração neste sistema pode provocar sintomas, o que torna a OIN uma manifestação frequente. A principal consequência desta síndrome é a limitação ou lentificação da adução no olho ipsilateral à lesão, com nistagmo à abdução do olho contralateral. Este nistagmo é frequentemente dissociado, sendo mais proeminente no olho abductor. Doentes com esta síndrome podem negar sintomas, particularmente com a cronicidade destes. Doentes

sintomáticos apresentam geralmente queixas de visão turva, oscilopsia e diplopia. Os sintomas são normalmente proporcionais ao grau de OIN, contudo os doentes com OIN moderada podem ser assintomáticos. Na OIN severa, o olho afetado pode demonstrar também uma limitação da abdução. Uma potencial explicação é que a normal abdução depende de uma inibição apropriada pelo músculo reto interno do mesmo olho, o que pode estar comprometido numa lesão do feixe longitudinal medial. Outra explicação é que estes doentes apresentam um maior número de lesões protuberanciais, que não se limitam ao FLM, mas envolvem, possivelmente, o núcleo ou feixe do VI par craniano, ou mesmo outras estruturas. O FLM contém também fibras que controlam os movimentos verticais dos olhos. Perturbações destes movimentos acompanham, com alguma frequência, a OIN. Estas manifestações estão mais associadas a OIN bilateral, com nistagmo vertical como principal sintoma. Outra das características desta síndrome é o Fenómeno de Uhthoff que consiste no agravamento da sintomatologia relacionada com a fadiga e aumento da temperatura corporal, pelo que os sintomas podem flutuar ao longo do dia. O mecanismo que explica este fenómeno é o facto de o aumento da temperatura atrasar a condução axonal.²¹⁻²³

O segundo caso clínico representa um caso de OIN direita, numa doente com sinais característicos - limitação da adução de OD, com nistagmo sacudido na abdução de OE. Os exames complementares de diagnóstico, nomeadamente PEC e OCT, demonstraram alterações típicas, não só resultado da OIN, como também, muito provavelmente, associadas ao surto de nevrite ótica. Neste caso em específico, a doente apresentava ainda um nistagmo vertical, o qual pode surgir associado a esta síndrome, em particular a OIN bilateral, embora não exclusivamente.^{19,21} Também neste caso, foi utilizado o tratamento com Avonex ®, posteriormente substituído por Tysabri ®, devido à não recuperação completa dos sintomas. Após o início desta terapêutica, houve uma melhoria substancial do compromisso funcional da doente, embora com lesões sequelares.

As lesões de EM que afetam o tronco cerebral podem provocar desalinhamento dos eixos visuais se houver envolvimento de qualquer um dos três nervos motores oculares. Por esta razão, a EM deve ser considerada em qualquer indivíduo jovem com queixas de diplopia de início agudo ou subagudo. O nervo mais frequentemente envolvido é o VI par craniano. Uma lesão que envolva o núcleo do VI par craniano causa paralisia ocular horizontal ipsilateral à lesão, enquanto que uma lesão fascicular causa limitação da abdução ipsilateral com preservação da adução no olho contralateral. A lesão do III par pode ser representada por défices completos ou parciais das seguintes funções: elevação, depressão e adução do globo

ocular; elevação palpebral; e constrição pupilar. Em casos raros, as lesões deste nervo podem ser mais seletivas e causar fraqueza de apenas um destes músculos, como no caso de ptose unilateral ou bilateral isolada, o que pode dificultar o diagnóstico. Uma lesão do IV par craniano, quer seja a nível do seu núcleo ou do feixe proximal causa hiperdesvio do olho contralateral, acentuado pelo olhar na direção contralateral e pela inclinação ipsilateral da cabeça. A lesão deste nervo é a que ocorre com menos frequência.^{3,21,23}

O terceiro clínico apresentado corresponde a um caso de lesão do VI par craniano direito, com limitação da abdução ipsilateral e diplopia associada. Como referido anteriormente, a parestesia deste par craniano é a mais frequente em doentes com EM. Esta lesão corresponde a uma lesão fascicular, visto que o doente apenas apresenta uma limitação da abdução e não uma paralisia completa do movimento. Neste caso, o sintoma inicial foi uma diplopia binocular horizontal, que pode muitas vezes ser a primeira manifestação da doença. Após ter sido o estabelecido o diagnóstico de EM, o doente iniciou tratamento com Betaferon[®], contudo esta terapêutica pode ter como efeito secundário alterações do funcionamento da tiroide, com hipotireoidismo, pelo que, posteriormente, foi substituído por Avonex[®].

Devido à disseminação espacial das lesões desmielinizantes na EM os doentes podem apresentar um padrão complexo de disfunções oculomotoras secundárias a lesões supranucleares, infranucleares, nucleares e internucleares combinadas. OIN foi observada juntamente com paresias do III, IV e VI pares cranianos, como por exemplo, na Síndrome Um e Meio (One-and-a-Half), que é uma síndrome rara que combina OIN com paresia do VI par craniano ipsilateral.¹¹

A neuromielite ótica (NMO) ou síndrome de Devic, é uma doença desmielinizante imuno-mediada, considerada durante muito tempo uma variante clínica da EM. Atualmente, são consideradas duas entidades distintas, com fisiopatologias diferentes e, consequentemente, tratamentos diferentes. Esta doença atinge predominantemente a medula espinhal e o nervo ótica, é longitudinalmente extensa (o que é raro na EM), traduzindo-se, tipicamente, por afeção de, pelo menos, 2 ou 3 segmentos vertebrais. A NO é frequentemente bilateral, ao contrário da EM, e pode ser precedida ou seguida por um episódio de mielite, com duração de semanas a meses. Por vezes, observa-se também envolvimento do tronco cerebral ou do hipotálamo. Outra diferença entre estas duas patologias, é o facto de na NMO os sintomas não serem progressivos. Esta doença tem uma maior prevalência na população asiática, contrariamente à EM. Para além disso, existem autoanticorpos diagnósticos contra a aquaporina-4, que estão presentes em 60-70% dos doentes com NMO. Estes doentes têm um maior risco de recidivas

no futuro. Por outro lado, os anticorpos contra a glicoproteína da mielina dos oligodendrócitos (MOG) podem estar presentes em ambas as doenças, num pequeno subgrupo de doentes, não estando ainda esclarecido o papel destes na patogénese das doenças.²⁴ Relativamente aos exames complementares de diagnóstico, a RM-CE na NMO pode apresentar lesões semelhantes às de EM. Estas podem envolver o hipotálamo, a região periaquedutal do tronco cerebral ou envolver a substância branca dos hemisférios cerebrais. A presença de bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano também pode ocorrer na NMO, embora muito menos frequentemente que na EM. Apesar das diferenças entre as duas doenças, estas partilham algumas características, não deixando, por isso, de ser um importante diagnóstico diferencial de EM.¹

Conclusão

Como referido anteriormente, as vias aferentes e eferentes visuais são comumente afetadas nos doentes com EM. A NO é uma das manifestações oftalmológicas mais apresentadas pelos doentes, estando presente nos três casos clínicos descritos, o que sustenta o facto de esta ser a manifestação da via aferente mais frequente na EM. Para além desta síndrome, os DOM foram também representados em dois dos casos clínicos, com uma ampla variedade de sintomas e sinais clínicos. De facto, este grupo de manifestações é um dos mais frequentemente associados à EM, que não só têm um grande impacto no dia-a-dia dos doentes, como permitem prever o grau de incapacidade, estando associados a um pior score na EDSS.

Podemos, portanto, concluir que o quadro clínico oftalmológico dos doentes com EM é bastante complexo. Consequentemente, de modo a avaliarmos estes doentes de forma correta, é essencial realizar uma história clínica detalhada, seguida de uma avaliação oftalmológica completa e sistemática, com particular atenção para o sistema visual eferente, e utilizando métodos complementares de diagnóstico como PEV, OCT e RM.

Agradecimentos

Gostaria de começar por agradecer à minha orientadora, Dra. Ana Cláudia Fonseca, por todo o apoio, dedicação e disponibilidade prestados ao longo da elaboração deste trabalho.

Queria também agradecer à minha família, ao meu namorado e os meus amigos por todo o apoio que deram ao longo destes últimos seis anos. Sem eles nada disto teria sido possível.

Por último, gostaria ainda de agradecer à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa e a todos os professores que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação.

Bibliografia

- 1- Hauser SL., Goodin DS. Multiple Sclerosis and other Demyelinating Diseases. In: Diseases of the Central Nervous System, Harrison's Principles of Internal Medicine 19th Edition. Volume 2. McGraw Hill Education; 2015; 3395-407.
- 2- Jouve L., Benrabah R., Héron E., Bodaghi B., Hoang P., Touitou V. (2016) Multiple Sclerosis-related Uveitis: Does MS Treatment Affect Uveitis Course. *Ocular Immunology and Inflammation* 00(00): 1-6.
- 3- Compston A, Coles A. (2008) Multiple sclerosis. *Lancet*; 372(9648):1502-17.
- 4- Felgueiras H., Parra J., Cruz S., Pereira P., Santos AF., Rua A., Meira D., Fonseca P., Pedrosa C., Cardoso JN., Almeida C., Araújo M., Santos E. (2016) Dyschromatopsia in Multiple Sclerosis Patients: A Marker of Subclinical Involvement? *J Neuro-Ophthalmol* 0: 1-5.
- 5- Akaishi T., Nakashima I., Takeshita T., Kaneko K., Mugikura S., Sato DK., Takahashi T., Nakazawa T., Aoki M., Fujihara K. (2016) Different etiologies and prognoses of optic neuritis in demyelinating diseases. *Journal of Neuroimmunology*; 299: 152-157.
- 6- Graham SL., Klistorner A. (2016) Afferent visual pathways in multiple sclerosis: a review. *Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists, Clinical and Experimental Ophthalmology*: 1-11.
- 7- Halilovic E.A., Alimanovic I., Suljic E., Hassan N. (2014) Optic Neuritis as First Clinical Manifestations the Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed.*; 26(4): 246-8.
- 8- The optic neuritis study group. (2008) Multiple Sclerosis Risk after Optic Neuritis: Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-Up. *Arch Neurol.*; 65(6): 727-732.
- 9- Volpe NJ. (2008) The Optic Neuritis Treatment Trial - A Definitive Answer and Profound Impact with Unexpected Results. *Arch Ophthalmol*; 126 (7): 1-4.
- 10- Garret B., Dmytriw A., Maxner C. (2016) Acute optic neuritis in multiple sclerosis. *Canadian Medical Association Journal*; 188-9.
- 11- Kaur P., Benntt J.L. (2007) Optic Neuritis and the Neuro-Ophthalmology of Multiple Sclerosis. *International Review of Neurobiology*; 79: 633-63.
- 12- Satue M., Obis J., Rodrigo M.J., Otin S., Fuertes M.I., Vilades E., Gracia H., Ara J.R., Alarcia R., Polo V., Larrosa J.M., Pablo L.E., Garcia-Martin E. (2016) Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *Journal of Ophthalmology*; 2016: 1-9.
- 13- Martinez-Lapiscina E.H., Arnow S., Wilson J.A., *et al.* (2016) Retinal thickness measured

with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *The Lancet Neurology*; 15 (6): 574-84.

14- Yousefipour G., Hashemzahi Z., Yasemi M., Jahani P. (2016). Findings of Optical Coherence Tomography of Retinal Nerve Fiber Layer in Two Common Types of Multiple Sclerosis. *Acta Medica Iranica*; 54 (6): 382-90.

15- Saidha S., Al-Louzi O., Ratchford J.N., Bhargava P., Oh J., Newsome S.D., Prince J.L., Pham D., Roy S., Zijl P., Balcer L.J., Frohman E.M., Reich D.S., Crainiceanu C., Calabresi P.A. (2015) Optical Coherence Tomography Reflects Brain Atrophy in Multiple Sclerosis: A Four-Year Study. *Ann Neurol*; 78 (5): 801-13.

16- Klistorner A., Arvind H., Garrick R., *et al.* (2010) Interrelationship of optical coherence tomography and multifocal visual evoked potential after optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 51: 2770-7.

17- Klistorner A., Arvind H., Nguyen T., *et al.* (2008) Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol*; 64: 325-31.

18- Servillo G., Renard D., Taieb G., Labauge P., Bastide S., Zorzon M., Castelnovo G. (2014) Bedside Tested Ocular Motor Disorders in Multiple Sclerosis Patients. *Multiple Sclerosis International*; Vol. 2014: 1-4.

19- Rougier M.B., Tilikete C. (2008) Les troubles oculomoteurs au cours de la sclérose en plaques. *J Fr. Ophthalmol*; 31(7): 717-21.

20- Fielding J., Clough M., Beh S., Millist Lynette, Sears D., Frohman A.N., Lizak N., Lim J., Kolbe S., Rennaker II R.L., Frohman T.C., White O.B., Frohman E. (2015). Ocular motor signatures of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol.*; 1-7.

21- Prasad S., Galetta S.L. (2010) Eye Movement Abnormalities in Multiple Sclerosis. *Neurol Clin*; 28 (2010): 641-55.

22- Tilikete C., Jasse L., Vukusic S., Durand-Dubief F., Vardanian C., Pélisson D., Vighetto A. (2013) Persistent ocular motor manifestations and related visual consequences in multiple sclerosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*; 1233: 327-334.

23- Pula J.H., Reder A.T. (2009) Multiple Sclerosis. Part I: Neuro-ophthalmic manifestations. *Current Opinion in Ophthalmology*; 20: 467-75.

24 – Olsson T. (2011) Roles of Anti-MOG Antibodies in Demyelinating Diseases. *Nat Rev Neurol.*; 7 (5).