

Distúrbio do espectro da neuromielite óptica com anticorpo AQP4-IGG positivo

Neuromyelitis optica spectrum disorder with positive AQP4-IGG Antibody

Trastorno del espectro de la neuromielitis óptica con anticuerpo AQP4-IGG Positivo

DOI:10.34119/bjhrv7n2-374

Originals received: 03/15/2024

Acceptance for publication: 04/01/2024

Sâmara Sanglard Oliveira Lobato

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: samara_sanglard@yahoo.com.br

Francisco Leite do Amaral Neto

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: amaralneto2001@outlook.com

James Dean Martins Barbosa

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: james-dentista@hotmail.com

José Anderson Rocha Novaes

Especialização em Residência Médica

Instituição: Hospital Universitário de Cuiabá (UNIC)

Endereço: Araguaína - Tocantins, Brasil

E-mail: novaesmed@gmail.com

Rebecah de Oliveira Felizardo

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: becahfeliz00@gmail.com

Sara Joana Carneiro Ribeiro de Menezes

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: sarajoanamenezes@gmail.com

Yaskara Nara Gaspar Alcântara

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade CEUMA - campus Imperatriz

Endereço: Imperatriz, Maranhão, Brasil

E-mail: yaskaragaspar@gmail.com

RESUMO

O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) com anticorpo AQP4-IgG positivo é uma condição autoimune rara, caracterizada pela inflamação dos nervos ópticos e da medula espinhal. O anticorpo AQP4-IgG está fortemente associado aos ataques recorrentes da doença, levando a danos nos tecidos nervosos. Os sintomas incluem perda de visão, fraqueza muscular, dor e disfunção autonômica. O diagnóstico precoce é fundamental para iniciar a terapia imunossupressora e evitar danos irreversíveis. Exames laboratoriais, ressonância magnética e exames oftalmológicos são usados para confirmar o diagnóstico. O tratamento visa reduzir a frequência e a gravidade dos surtos, controlando a inflamação e prevenindo danos adicionais. Agentes imunossupressores como corticosteroides, imunoglobulina intravenosa e plasmaférese são frequentemente prescritos. Terapias de manutenção, como azatioprina, micofenolato de mofetila e rituximabe, também podem ser indicadas para prevenir recaídas. Além disso, medidas de suporte, como fisioterapia e terapia ocupacional, são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e ajudá-los a lidar com as deficiências funcionais. A pesquisa contínua está explorando novas estratégias terapêuticas e biomarcadores para melhorar o prognóstico e desenvolver terapias mais direcionadas. A conscientização sobre a NMOSD e seus sintomas é crucial para um diagnóstico rápido e um tratamento eficaz, o que pode reduzir complicações a longo prazo e melhorar os resultados clínicos dos pacientes.

Palavras-chave: distúrbio, espectro, neuromielite óptica.

ABSTRACT

Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) with positive AQP4-IgG antibody is a rare autoimmune condition characterized by inflammation of the optic nerves and spinal cord. The AQP4-IgG antibody is strongly associated with recurrent attacks of the disease, leading to nerve tissue damage. Symptoms include loss of vision, muscle weakness, pain and autonomic dysfunction. Early diagnosis is key to starting immunosuppressive therapy and preventing irreversible damage. Laboratory tests, magnetic resonance imaging and eye exams are used to confirm the diagnosis. Treatment aims to reduce the frequency and severity of outbreaks by controlling inflammation and preventing further damage. Immunosuppressive agents such as corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasmapheresis are often prescribed. Maintenance therapies, such as azathioprine, mycophenolate mofetil and rituximab, may also be indicated to prevent relapses. In addition, supportive measures such as physiotherapy and occupational therapy are essential to improve patients' quality of life and help them cope with functional impairments. Ongoing research is exploring new therapeutic strategies and biomarkers to improve prognosis and develop more targeted therapies. Raising awareness of NMOSD and its symptoms is crucial for rapid diagnosis and effective treatment, which can reduce long-term complications and improve patients' clinical outcomes.

Keywords: disorder, spectrum, neuromyelitis optica.

RESUMEN

El trastorno del espectro de la neuromielitis óptica (NMOSD) con anticuerpo AQP4-IgG positivo es una enfermedad autoinmune rara caracterizada por la inflamación de los nervios

ópticos y la médula espinal. El anticuerpo AQP4-IgG está fuertemente asociado a ataques recurrentes de la enfermedad, que provocan daños en el tejido nervioso. Los síntomas incluyen pérdida de visión, debilidad muscular, dolor y disfunción autonómica. El diagnóstico precoz es clave para iniciar un tratamiento inmunosupresor y evitar daños irreversibles. Para confirmar el diagnóstico se utilizan pruebas de laboratorio, resonancias magnéticas y exámenes oftalmológicos. El objetivo del tratamiento es reducir la frecuencia y gravedad de los brotes controlando la inflamación y previniendo daños mayores. A menudo se prescriben agentes inmunosupresores como corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis. Las terapias de mantenimiento, como la azatioprina, el micofenolato mofetilo y el rituximab, también pueden estar indicadas para prevenir las recaídas. Además, las medidas de apoyo, como la fisioterapia y la terapia ocupacional, son esenciales para mejorar la calidad de vida de los pacientes y ayudarles a hacer frente a las deficiencias funcionales. La investigación en curso está explorando nuevas estrategias terapéuticas y biomarcadores para mejorar el pronóstico y desarrollar terapias más específicas. La concienciación sobre el trastorno del espectro neurológico y sus síntomas es crucial para un diagnóstico rápido y un tratamiento eficaz, que pueden reducir las complicaciones a largo plazo y mejorar los resultados clínicos de los pacientes.

Palabras clave: trastorno, espectro, neuromielitis óptica.

1 INTRODUÇÃO

O distúrbio do espectro da neuromielite óptica (NMOSD) é uma doença inflamatória crônica e recidivante, mediada por anticorpos do sistema nervoso central. (CARNERO CONTENTTI, 2021). Descrita pela primeira vez em 1894, como Doença de Devic, por Eugène Devic como um caso de cegueira bilateral e paraplegia completa, em que o exame post-mortem revelou desmielinização de ambos os nervos ópticos e desmielinização longitudinalmente extensa e necrose da medula espinal. Sem a clara distinção se era uma doença separada ou uma apresentação severa da esclerose múltipla com acometimento óptico-espinal. Somente em 2004 com a identificação da proteína de membrana do canal de água aquaporina-4 (AQP4) foi possível distingui-la com segurança. (HUDA, 2019; CARNERO CONTENTTI, 2021; GOSPE III, 2021).

O anticorpo AQP4-Ab está associado a 80% dos casos de neuromielite óptica e ajuda a diferenciar com confiabilidade da esclerose múltipla e outras doenças desmielinizantes, melhorando a precisão e diminuindo o atraso no diagnóstico. (HOLROYD, 2020). A NMOSD representa um amplo espectro de manifestações clínicas e achados de ressonância magnética, unificada por uma alta taxa (73-90%) de soropositividade para AQP4-IgG. (GOSPE III, 2021)

Esse canal de água AQP4 é mais amplamente expresso no cérebro, medula e nervo óptico, com íntima relação com os astrócitos na barreira hematoencefálica, também estão

presentes nos ductos coletores renais, células parietais gástricas, vias aéreas e músculos estriados esqueléticos, porém sem acometimento desses sítios devido inibidores locais do complemento, ausentes no encéfalo. (HUDA, 2019)

A prevalência do transtorno do espectro da neuromielite óptica é de aproximadamente 0,4 a 4 pessoas por 100.000 na maioria das populações do globo, sendo maior em pessoas com ascendência asiática ou africana. A proporção em mulheres para homens é de 9:1 e a idade média de início é de 30-40 anos. Presume-se ainda que sejam fatores de riscos ambientais, o baixo consumo de frutas e vegetais, baixa atividade física, tabagismo e níveis baixos de vitamina D. (HOLROYD, 2020). No Brasil, o fenótipo predominante também compreende mulheres, não brancos, início na quarta década de vida, curso recidivante e incapacidade moderada permanente. (BANDOLI, 2021). Em torno de 5 a 10% dos casos de NMOSD começam antes dos 18 anos de idade, essa faixa têm manifestações semelhantes aos adultos, e os mesmos critérios diagnósticos. (PAOLILLO, 2023)

Em relação a patogênese, experimentos indicam que o anticorpo IgG patogênico AQP4-Ab induz a produção de Interleucina-6 nos astrócitos que expressam AQP4 e causam danos nos astrócitos e internalização do transportador de glutamato EAAT2, com isso há perda da sustentação estrutural para células adjacentes, como oligodendrócitos e neurônios, seguido de infiltração de granulócitos, células B e de sistema complemento, danificando os oligodendrócitos, que produzem bainha de mielina e causando consequente desmielinização secundária e perda neuronal. (HUDA, 2019; CARNERO CONTENTTI, 2021).

Em síntese, é uma astrocitopatia autoimune mediada pela ligação dos anticorpos patogênicos AQP4-ab aos canais AQP4 dos astrócitos que desencadeia ativação clássica da cascata do complemento, seguida por infiltração de granulócitos, eosinófilos e linfócitos, resultando em lesão inicialmente nos astrócitos depois nos oligodendrócitos, desmielinização, perda neuronal e neurodegeneração. Evidências indicam que os AQP4-ab são sintetizados periféricamente e adentram no SNC através de uma quebra na barreira hematoencefálica atrelada a um ambiente inflamatório e o próprio AQP4-Ab pode induzir danos diretos à barreira, já que é constituída também por podócitos do astrócitos. (CARNERO CONTENTTI, 2021)

O anticorpo contra glicoproteína de oligodendrócitos de mielina (MOG-Ab) foi descoberto em 2012, presente em aproximadamente 40% pacientes soronegativos para AQP4-Abs, o receptor MOG é expresso na superfície de oligodendrócitos e mielina do SNC e vem cada vez mais percebida como uma síndrome clínica sobreposta, denominada doença associada a MOG (MOGAD) que atende ao diagnóstico clínico de neuromielite óptica. (HUDA, 2019; CARNERO CONTENTTI, 2021)

Apesar da sobreposição clínica entre inflamação do SNC com AQP4-Ab e MOG-Ab, existem importantes diferenças biológicas, incluindo; mecanismo da doença, fenótipo clínico, taxas de recaída e resposta ao tratamento. O papel do anticorpo MOG-Ab ainda precisa de mais esclarecimentos. Sabe-se que enquanto a neuromielite ótica com AQP4 positivo caracteriza-se por astrócitos distróficos, perda de AQP4 e ausência de desmielinização no córtex, a causada por doença associada a MOG-Ab (MOGAD) tem desmielinização perivenosa e confluyente com abundantes lesões intracorticais e preservação parcial de axônios. (CARNERO CONTENTTI, 2021)

A MOGAD tem um fenótipo clínico mais amplo do que NMOSD, e apenas cerca de um terço dos pacientes com MOGAD satisfazem os critérios diagnósticos para NMOSD, a maioria das séries de NMOSD não identificou casos duplos positivos de AQP4-IgG e MOG-IgG sugerindo que ambas não são mediadas por uma patogênese comum. A Neurite ótica é a apresentação clínica mais comum e manifestação de recaída de MOGAD em adultos, é comumente (76-86%) associado a edema do disco óptico, que pode ser grave o suficiente para estar associado a hemorragias peripapilares. (GOSPE III, 2021) Contudo, os distúrbios AQP4-IgG positivo são mais agressivos com ataques mais graves e um alto potencial de sequelas em relação ao MOGAD. (PAOLILO, 2023)

Quanto à apresentação clínica clássica, incorporada nos critérios diagnósticos, envolve áreas onde a AQP4 é mais expressa: medula espinhal, nervo óptico, tronco cerebral e tálamo-hipotálamo, manifestando quadros de mielite transversa longitudinalmente extensa, neurite óptica, síndrome da área postrema, síndromes agudas de tronco cerebral e síndromes diencefálicas agudas. (HUDA, 2019; CARNERO CONTENTTI, 2021). Nos critérios atualizados em 2015 é exigido que apenas 1 das 6 principais características clínicas esteja presente junto com a positividade de AQP4-A, ou 2 características clínicas em casos de soronegatividade. (HOLROYD, 2020)

Os ataques são graves e muitas vezes atingem o grau mais profundo em menos de uma semana. A apresentação mais específica é a mielite transversa longitudinalmente extensa e consiste na inflamação da substância cinzenta, estendendo-se por três ou mais corpos vertebrais seguidos, pode provocar paraplegia ou tetraplegia a depender do nível medular envolvido. (HUDA, 2019). Pacientes mais jovens podem apresentar ataques de NMOSD ligeiramente mais graves, porém apresentam melhores taxas de recuperação (85% nos menores de 20 anos) em comparação com pacientes mais velhos (60% nos maiores de 60 anos). (HOLROYD, 2020)

2 PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A neurite óptica apresenta-se extensa longitudinalmente com predileção por segmentos posteriores do nervo óptico e quiasma óptico, provocando perda visual aguda ou subaguda unilateral ou bilateral, precedida por dor, tem prognóstico ruim, a hemianopsia bitemporal indica envolvimento quiasmático e é considerada uma “bandeira vermelha” para NMOSD. (GOSPE III, 2021; HUDA, 2019). Na ressonância magnética (RM) cerebral e orbital em T2 e FLAIR as lesões são extensas, envolvendo mais da metade do nervo óptico, com predominância posterior, acometendo frequentemente o quiasma óptico, enquanto as associadas ao MOG- IgG tem envolvimento bilateral e anterior poupando o quiasma óptico. (PAOLILO, 2023)

A mielite transversa longitudinalmente extensa (LETM) pode ser acompanhada de espasmos tônicos paroxístmicos, prurido, déficits motores e sensoriais graves, dor e sintomas urinários. Na RM da medula espinhal revela lesão extensa central edematosa, lesões cervicais altas também podem se estender para a medula, promovendo soluços persistentes, náuseas e/ou vômitos e atrofia extensa em lesões crônicas. Pacientes com MOG-IgG apresenta os segmentos caudais da medula espinhal frequentemente envolvidos. (HUDA, 2019; PAOLILO, 2023)

A Síndrome de área postrema que gera náuseas, vômitos ou soluços por mais de 72h, em média 14 dias, devido inflamação no centro reflexo emético na fossa romboide do 4º ventrículo, e pode resultar em perda de peso. A RM cerebral pode ser normal ou revelar lesões na região dorsal da medula, especialmente na área postrema, bilateral e contígua à lesão cervical superior. Essas são as três características clínicas principais, das seis elencadas nos critérios diagnósticos, as demais são menos frequentes e manifestam-se com uma variedade de sintomas diferentes. (HUDA, 2019; PAOLILO, 2023)

A manifestação inicial mais comum de NMOSD foi mielite transversa (48%), seguida de perto por neurite óptica (42%), com síndrome de área postrema (10%) e tronco cerebral, diencefálico ou síndrome cerebral (14%) menos comum. (HOLROYD, 2020) Em outro estudo realizado em goiás a manifestação inicial foram Mielite transversa longitudinalmente extensa isoladamente ≥ 3 segmentos vertebrais (35%) e neurite óptica isoladamente (35%). (BANDOLI, 2021.)

A síndrome do tronco cerebral gera disfunção oculomotora, diplopia e nistagmo ou outras paralisias de nervos cranianos, distúrbios do movimento ocular, prurido, perda auditiva, paralisia facial, neuralgia do trigêmeo, ataxia e insuficiência respiratória, dependendo da localização. Na RM cerebral em T2 e FLAIR, há lesões periependimárias no tronco cerebral e cerebelo. (HUDA, 2019; PAOLILO, 2023)

A síndrome diencefálica aguda, é menos frequente, cursa com lesões diencefálicas típicas e prejuízo na função neuronal de hipocretina hipotalâmica, pois a AQP4 é altamente expressa nessas regiões periventriculares, provocando hipersonia, narcolepsia, hipotermia ou hipertermia, síndrome de secreção inapropriada de hormônio antidiurético, anorexia, obesidade, anidrose, rebaixamento do nível de consciência. Na RM evidencia-se lesões em hipotálamo, tálamo ou região periependimária do terceiro ventrículo. (HUDA, 2019; PAOLILO, 2023)

Apesar do termo neuromielite óptica dê a entender que a inflamação seja exclusiva da medula espinhal e nervo ótico, mais da metade dos pacientes tem acometimento cerebral, podendo ser assintomático ou causar encefalopatia, convulsões, hidrocefalia e déficits focais. A síndrome cerebral é mais frequente em crianças que em adultos e é mais comum em MOGAD do que em NMOSD associada a AQP4-IgG. A RM do cérebro revela grandes lesões edematosas envolvendo o corpo caloso, o trato corticoespinal ou as regiões periependimárias. (GOSPE III, 2021; HUDA, 2019; PAOLILO, 2023)

Entre os diagnósticos diferenciais de mielite transversa, há doenças generativas do disco, tumores, abscesso, Lupus eritematoso sistêmico, doença de Behçet, Sjogren, esclerose múltipla, síndrome de Guillain-Barré, doença mista do tecido conjuntivo, infecções, esclerose lateral amiotrófica, polimiosite, entre outras. Além disso, a NMO é frequentemente associada a distúrbios autoimunes mediados por anticorpos, incluindo miastenia gravis, lúpus e síndrome de Sjogren. A miastenia gravis é a doença mais coexistente nesses pacientes. (CARNERO CONTENTTI, 2021; HUDA, 2019)

Critérios diagnósticos internacionais de 2015 para transtorno do espectro da neuromielite óptica com AQP4-Abs positiva exigem:

- Uma característica clínica central,
- AQP4-Abs positivo com o melhor método disponível
- Exclusão de diagnóstico alternativo

Critérios diagnósticos sem AQP4-Abs exigem pelo menos duas características clínicas principais resultantes de um ou mais ataques clínicos das quais:

- Pelo menos uma de neurite óptica, mielite transversa extensa longitudinalmente ou síndrome de área postrema,
- Duas ou mais características clínicas principais diferentes
- Requisitos adicionais de ressonância magnética, elencados abaixo:
 - Neurite óptica aguda: lesões normais ou apenas inespecíficas da substância branca na RM do cérebro; ou RM do nervo óptico com lesão hiperintensa em T2 ou lesão realçada pelo gadolínio ponderada em T1 estendendo-se por $>1/2$ do comprimento

do nervo óptico ou envolvimento do quiasma óptico

- Mielite transversa longitudinalmente extensa: RNM da medula espinhal demonstrando lesão associada ao ataque abrangendo ≥ 3 segmentos vertebrais contíguos (LETM); ou ≥ 3 segmentos contíguos de atrofia focal da medula com história prévia de mielite aguda
- Síndrome de área postrema: hipersinal da medula dorsal/área postrema na ressonância magnética do cérebro
- Síndrome Aguda do Tronco Cerebral: hipersinal em áreas periependimárias do Tronco Cerebral.
- Exame negativo para AQP4-Abs com o melhor método disponível ou teste indisponível
- Exclusão de diagnósticos alternativos

Deste modo, a presença de uma das seis características clínicas: Mielite transversa extensa longitudinalmente, neurite óptica, síndrome de áreas postremas, tronco cerebral sintomático, diencefálico ou cerebrais com AQP4-Abs é o bastante para fazer um diagnóstico, enquanto pacientes soronegativos devem preencher critérios mais rigorosos e requisitos de ressonância magnética. Os ensaios para AQP4-Abs demonstraram sensibilidade de 76,7% e especificidade de 99,8%, tal poder discriminatório elevou o número de diagnósticos da NMOSD. A positividade de outros anticorpos como o antinuclear, anti-DNA de cadeia dupla, anti-Ro, anti-La podem ocorrer. (CARNERO CONTENTTI, 2021)

Ainda enfrenta-se uma dificuldade nos estudos sobre a doença, devido à falta de recursos, equipamentos de imagem e testes de anticorpos necessários para o diagnóstico. (HOLROYD, 2020).

Além da imagem do sistema nervoso central, exames laboratoriais, a análise do líquido cefalorraquidiano normalmente contém uma contagem celular moderada e mista com linfócitos, neutrófilos e monócitos e níveis proteicos moderadamente elevados, 25% podem testar positivo para bandas oligoclonais, embora este sugira diagnóstico de esclerose múltipla, que deve ser diferenciada pois as terapias modificadoras da EM são ineficazes na prevenção de ataques da neuromielite aguda e também poderiam prejudicar o estado clínico dos pacientes. (HUDA, 2019; PAOLILO, 2023.)

3 TRATAMENTO

O tratamento é dividido em tratamento de ataques agudos com manejo individualizado de sintomas e prevenção de recaídas a longo prazo. O objetivo do tratamento agudo são suprimir os ataques inflamatórios agudos, reduzir os danos ao SNC e melhorar a função neurológica a longo prazo. (HOLROYD, 2020)

A terapia de ataque consiste em altas doses de corticoides, 1g diária de metilprednisolona intravenosa por 5 dias consecutivos, 1mg/kg prednisolona oral por semanas, seguida de redução gradual ao longo de meses. (HUDA, 2019)

O tratamento deve ser precoce e se a melhora não for observada dentro de dias em terapia de ataque, a plasmaférese em 5 a 7 ciclos deve ser iniciada, é considerada terapia de segunda linha de acordo com as diretrizes da American Society of Apheresis e reduz incapacidades, melhora a acuidade visual em uso como tratamento inicial ou pacientes que não responderam a terapia de ataque. A imunoglobulina intravenosa também é uma possível terapia para pacientes sem recuperação, um estudo recente demonstra que altas doses de metilprednisolona mais a imunoglobulina intravenosa foram superiores a metilprednisolona isolada. A tromboprofíxia também é recomendada em pacientes sem mobilidade. (GOSPE III, 2021, HUDA, 2019)

Sem o tratamento, metade dos pacientes serão cadeirantes ou cegos e um terço morrerá em 5 anos após o primeiro ataque. (CARNERO CONTENTTI, 2021). As incapacidades decorrem do dano acumulado de cada recaída, por isso a prevenção de recaídas é fundamental. O tratamento preventivo conta com novas opções de drogas modificadores da doença com o avanço de estudos sobre a imunopatogênese da doença. Após um episódio de LETM, a presença de AQP4-Abs confere um risco de 50% de nova recaída nos próximos 12 meses. (HUDA, 2019)

Estudos observacionais baseiam o uso de medicamentos para prevenção de recaídas, azatioprina, micofenolato de mofetil e rituximabe são os mais usados. Azatioprina é a mais usada em mulheres, pois o micofenolato de mofetil é contraindicado na gravidez. São combinados a prednisolona oral de 5 a 10 mg em longo prazo para ter melhor efeito protetor. O rituximabe, é o medicamento de segunda linha, reduz a taxa de recaída em até 88,2% e possui administração semestral. (CARNERO CONTENTTI, 2021). Azatioprina e micofenolato de mofetil e rituximabe são eficazes para prevenir ataques clínicos em pacientes adultos e pediátricos. (PAOLILO, 2023).

Novos ensaios mostraram que anticorpos monoclonais como Satralizumabe, inebilizumabe e eculizumabe reduzem significativamente recaídas em pacientes AQP4-Ab

positivos. Eculizumabe é um anticorpo monoclonal que inibe a proteína C5 do complemento, impedindo assim a divisão de C5 em proteínas pró-inflamatórias C5a e C5b, o estudo PREVENT demonstrou um risco de recaída reduzido de 94% e remissão de 98% dos pacientes em 1 ano. Satralizumab e tocilizumab são anticorpos monoclonais humanizados contra o receptor de interleucina-6, envolvida na patogênese da doença, demonstraram uma redução de 79% no risco de recaída em comparação com os pacientes soropositivos que receberam placebo. E o Inebilizumabe, um anticorpo monoclonal anti-CD19+, demonstrou uma redução de 73% no risco de recaída em comparação ao placebo. (HOLROYD, 2020).

Todos os três receberam recentemente a aprovação da Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para tratamento de longo prazo de NMOSD. O primeiro medicamento aprovado pela FDA para adultos com NMOSD soropositivo para AQP4-IgG foi o eculizumabe em junho de 2019. O inebilizumabe recebeu aprovação do FDA para uso em NMOSD em junho de 2020. E aprovação do FDA para o satralizumabe foi concedida em agosto de 2020. Nenhum dos estudos demonstrou eficácia em pacientes soronegativos para AQP4-IgG. (GOSPE III, 2021, HOLROYD, 2020)

O Rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico que atinge seletivamente as células CD20+ B, teve relato de nenhuma recidiva no grupo tratado com rituximabe (total n=19), em comparação com 37% no grupo placebo (total n=19), apoiando fortemente sua eficácia, seu uso prolongado aumenta o risco de hipogamaglobulinemia e riscos infecciosos associados. Por isso, são recomendadas medições dos níveis de imunoglobulinas pré-tratamento e pelo menos uma vez por ano durante o tratamento. (HOLROYD, 2020).

Não há consenso estabelecido sobre a duração ideal do tratamento preventivo a longo prazo e uma questão frequente é a viabilidade da retirada do tratamento em pacientes com período sustentado de estabilidade clínica. Sabe-se que a supressão imunológica de longo prazo pode causar infecções graves e desenvolvimento de cânceres e que nenhum regime terapêutico até o momento foi capaz de induzir remissão permanente ou restaurar a função neurológica perdida. (CARNERO CONTENTTI, 2021; STEINMAN, 2016)

O que se busca em um cenário teórico ideal é restauração terapêutica da tolerância imunológica central e periférica através da modulação da frequência e função das células T autorreativas, atualmente existe um otimismo na comunidade científica, pois abordagens com esse intuito como vacinação com DNA, vacinação com células T, células dendríticas tolerogênicas e estratégias de acoplamento peptídico avançaram para ensaios clínicos. (STEINMAN, 2016.)

Pacientes com NMOSD tem a qualidade de vida prejudicada, relatam dor crônica neuropática, ataques de dor ou de cabeça que interferem no trabalho e relacionamentos, sem alívio apesar do tratamento. Também descrevem mobilidade reduzida, ansiedade, depressão, disfunção intestinal/vesical, disautonomia, deficiência visual, disfunção sexual e alta carga financeira relacionado aos custos de viagem, medicamentos e visitas hospitalares. (HUDA, 2019).

O tratamento para dor crônica e espasmos tônicos envolve anticonvulsivantes, antidepressivos e analgésicos, enquanto os relaxantes musculares são usados para o controle da espasticidade e os anticolinérgicos para tratar a bexiga neurogênica. (PAOLILO, 2023). Espasmos tônicos podem ser controlado com baixa doses de carbamazepina, depressão moderada a grave e fadiga associadas a dor neuropática são difíceis de tratar e dever receber abordagem multidisciplinar. (CARNERO CONTENTTI, 2021)

Em um estudo brasileiro com 48 pacientes, cuja maioria vinha recebendo tratamento imunossupressor com azatioprina desde o diagnóstico de NMSOD: 77% (37) tiveram uma boa resposta terapêutica. O desfecho prevalente (84%) foi a incapacidade permanente: 52% tornaram-se deficientes físicos; 54% apresentavam deficiência visual permanente (25% com amaurose bilateral e 75% com amaurose unilateral) e 30% com deficiência esfinteriana (82% com bexiga neurogênica e 18% com ostomia). (BANDOLI, 2021)

4 OBJETIVO

Esse trabalho objetiva explicar uma doença autoimune neurológica rara e grave, com alto potencial de incapacidades e elevada incidência de recaídas sem a terapia adequada, além de afetar a qualidade de vida com déficits e sintomas neurológicos, sofrimento psicoemocional e dispendiosa carga financeira.

5 METODOLOGIA

Trata-se de um relato de caso, retrospectivo e observacional.

6 RELATO DE CASO

Mulher, 23 anos, solteira, procedente de Amarante – MA, comparece ao ambulatório de neurologia em 16/03/23 com queixa de câimbras nas pernas, apresentando parestesia em

membros inferiores da região plantar até os joelhos, de início súbito há aproximadamente 2 meses, que piora a noite e na posição sentada, tem como fatores de melhora: repouso e fisioterapia, nas últimas duas semanas a parestesia ascendeu para coxa e abdome, refere ainda perda de força muscular em membro inferior esquerdo. Apresenta descamação em mãos e parestesia de menor intensidade. Em consulta prévia foi, solicitada ressonância magnética de coluna dorsal e eletroencefalograma. Paciente nega patologias de base e na infância, nega antecedentes familiares, parto sem complicações e esquema vacinal atualizado. Possui dieta rica em gordura, nega tabagismo e etilismo. Encontra-se em uso de pregabalina 75mg, duas vezes ao dia, amitriptilina 25mg, uma vez ao dia, tiamina 300mg 2 vezes ao dia, viferrin uma vez ao dia, cloreto de potássio 600mg, três vezes ao dia e pazine uma vez ao dia na piora dos sintomas, realizou também 6 doses de citoneurin.

À ectoscopia, apresenta-se lúcida e orientada em tempo e espaço, normocorada, anictérica e acianótica.

Peso: 57 kg, Altura: 167 cm, IMC: 20,4

Exame neurológico: marcha paraparética, teste index-nariz sem alterações, força e tônus muscular de membros superiores sem alterações, força muscular diminuída grau 3 em membro inferior esquerda e preservada em direito. Hiperreflexia bicipital e tricipital. Sensibilidade tátil, térmica, dolorosa e vibratória preservadas em membros inferiores. Reflexo aquileu com extensão plantar. Tetraparesia, teste do pronador positivo a esquerda.

6.1 EXAMES COMPLEMENTARES

Ressonância magnética de coluna dorsal (15/02/23): Distrofia sutil com lipossustituição da musculatura paravertebral. Pequena hérnia discal em L5-S1 com alterações degenerativas incipientes nas vertebrae lombares opostas L5 e S1. Pelve renal direita proeminente (pelve extrarrenal? Obstrução por cálculo?)

Eletroencefalograma e mapeamento cerebral (15/02/23): Apresenta-se focal, caracterizado pelo aparecimento de ondas agudas na região frontal quando ativada por hiperpneia e foto- estímulo. Aumento da atividade delta na região frontal esquerda visto através do histograma.

US de abdome total (14/02/23): Hidronefrose leve com litíase renal a direita

Exames laboratoriais (15/02/23): VHS: 28/ Glicose: 83/ Colesterol total: 151/ Triglicerídeos: 95/ Sífilis não reagente/ Ácido úrico: 2,3/ Fosfatase alcalina: 101/ Gama GT:32/

Látex 40/ dímero-D 790/ 25-hidróxi-vitamina D: 20,9/ Cálcio: 10,3/ Ferritina: 81,6/ T4 Livre: 1,45/ TSH: 5,09/ K: 5,0/ Magnésio: 2,0/ Sódio: 143/ T3 livre: 3,45

Exames laboratoriais (07/03/23): Hemoglobina 13,0/ Hematócrito: 35,3/ Leucócitos: 7.400/ Plaquetas: 216.000/ Ureia: 23/ Creatinina: 0,7/ TGO: 78/ TGP:62/ PCR:18

Hipótese diagnóstica: síndrome deficitária motora, lesão de primeiro neurônio motor, mielite.

Conduta: Solicitado a sorologia para HTLV I e II, CKMB, CPK, programação de punção líquórica e revisão de laudo da ressonância da coluna dorsal.

A paciente retorna ao ambulatório em 23/03/23, mantendo quadro de tetraparesia, com os resultados dos exames solicitados (HTLV I e II: 0,12, CPK: 27 U/L, CKMB: 10 U/L). Em seguida, são solicitados: FAN, dosagem de aquaporina 4 (AQP4) e realizada punção lombar com coleta de líquido para análise de citologia global e diferencial, bioquímica gram e pesquisa de bandas oligoclonais. No dia 20/04 a paciente compare com dor em peso nos braços e pernas há 15 dias, que piora a noite e melhora com fisioterapia, refere ainda melhora das câimbras há 20 dias e chiado no peito. Em uso de Pregabalina 75mg, NEO B (nitrato de tiamina 5000 mcg + cloridrato de piridoxina 100 mg + cianocobalamina 100mg) e Amitriptilina 25mg. Entrega resultados de exames: líquido com padrão normal sem bandas oligoclonais, sem bactérias coradas, FAN não reagente, aquaporina 4 IgG reagente 1:80. Ao exame físico, aparelho cardiovascular e respiratório sem alterações marcha paraparética, força diminuída em membros superiores. A conduta realizada foi de internação em hospital de alta complexidade a fim de promover o tratamento agudo por meio da pulsoterapia com metilprednisolona endovenosa.

7 DISCUSSÃO

Nota-se que a paciente do relato, tem o perfil de prevalência da neuromielite óptica, sexo feminino e idade adulta jovem, e preenche os critérios diagnósticos para anticorpo AQP4 positivo, com apresentação de pelo menos uma característica clínica central de mielite transversa longitudinalmente extensa e exclusão de outras causas. Ainda antes do diagnóstico, buscava-se o controle dos sintomas neuropáticos prejudiciais a qualidade de vida com pregabalina e amitriptilina. A conduta definitiva foi a mais adequada, apesar do período prolongado de 3 meses entre a manifestação inicial e o diagnóstico final, que envolve fatores externos como busca por assistência médica, prazo de resultados de exames e agendamentos ambulatoriais.

8 CONCLUSÃO

Compreende-se, portanto, a importância de uma investigação clínica completa para aplicação dos exames complementares exigidos para o diagnóstico que é complexo e exige ressonância magnética cerebral e laboratório específicos, para descartar diagnósticos diferenciais e sobrepostos, para que então se institua o tratamento adequado e evite-se recidivas e sequelas graves com incapacitantes.

REFERÊNCIAS

BANDOLI, Lorraine; MOURA, Frederico. Autoimmune optic neuropathy as the differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v. 85, p. 620-624, 2021.

CARNERO CONTENTTI, Edgar; CORREALE, Jorge. Neuromyelitis optica spectrum disorders: from pathophysiology to therapeutic strategies. **Journal of neuroinflammation**, v. 18, n. 1, p. 208, 2021.

GOSPE III, Sidney M.; CHEN, John J.; BHATTI, M. Tariq. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. **Eye**, v. 35, n. 3, p. 753-768, 2021.

HOLROYD, Kathryn; MANZANO, Giovanna; LEVY, Michael. Update on neuromyelitis optica spectrum disorder. **Current opinion in ophthalmology**, v. 31, n. 6, p. 462, 2020.

HUDA, Saif et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. **Clinical Medicine**, v. 19, n. 2, p. 169, 2019.

PAOLILO, Renata Barbosa et al. Distúrbios do espectro da neuromielite óptica: uma revisão com foco em crianças e adolescentes. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 81, p. 201-211, 2023.

STEINMAN, Larry et al. Restoring immune tolerance in neuromyelitis optica: Part I. **Neurology- Neuroimmunology Neuroinflammation**, v. 3, n. 5, 2016.