

Alterações na Ressonância Magnética Predictoras da Conversão da Síndrome Clinicamente Isolada em Esclerose Múltipla



Magnetic Resonance Imaging Conversion Predictors of Clinically Isolated Syndrome to Multiple Sclerosis

Sara PEIXOTO¹, Pedro ABREU^{2,3}

Acta Med Port 2016 Nov;29(11):742-748 • <http://dx.doi.org/10.20344/amp.7650>

RESUMO

Introdução: A síndrome clinicamente isolada é uma forma de apresentação da esclerose múltipla, doença desmielinizante crónica do sistema nervoso central, e define-se por um único episódio clínico sugestivo de desmielinização. Porém, doentes com esta síndrome podem não desenvolver novos sintomas ou lesões, mesmo após longos períodos de seguimento, não cumprindo os critérios de diagnóstico da doença. Aqui serão revistas, na síndrome clinicamente isolada, as alterações na ressonância magnética que melhor predizem a conversão em esclerose múltipla.

Material e Métodos: Pesquisaram-se na base de dados da PubMed artigos publicados entre janeiro de 2010 e junho de 2015 usando os termos 'clinically isolated syndrome', 'cis', 'multiple sclerosis', 'magnetic resonance imaging', 'magnetic resonance' e 'mri'.

Resultados: Carga lesional, localização das lesões, critérios de Barkhof e áreas/volumes de estruturas cerebrais foram as alterações na ressonância magnética convencional encontradas nos artigos incluídos nesta revisão. As técnicas não convencionais estudadas foram a dupla inversão-recuperação, a transferência de magnetização, a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão.

Discussão: Enquanto o número de lesões e a sua localização têm um papel claro na previsão da conversão da síndrome clinicamente isolada em esclerose múltipla, as técnicas não convencionais e as restantes alterações na ressonância magnética necessitam de mais estudos para confirmar a sua capacidade de prever o desenvolvimento da doença.

Conclusão: Para além do valor preditivo das alterações já citadas, no futuro, diferentes achados neurorradiológicos na síndrome clinicamente isolada poderão ser considerados para os critérios de diagnóstico da esclerose múltipla e/ou modificar as recomendações sobre o seu tratamento.

Palavras-chave: Doenças Autoimunes Desmielinizantes do Sistema Nervoso Central; Esclerose Múltipla; Prognóstico; Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Clinically isolated syndrome may be the first manifestation of multiple sclerosis, a chronic demyelinating disease of the central nervous system, and it is defined by a single clinical episode suggestive of demyelination. However, patients with this syndrome, even with long term follow up, may not develop new symptoms or demyelinating lesions that fulfils multiple sclerosis diagnostic criteria. We reviewed, in clinically isolated syndrome, what are the best magnetic resonance imaging findings that may predict its conversion to multiple sclerosis.

Material and Methods: A search was made in the PubMed database for papers published between January 2010 and June 2015 using the following terms: 'clinically isolated syndrome', 'cis', 'multiple sclerosis', 'magnetic resonance imaging', 'magnetic resonance' and 'mri'.

Results: In this review, the following conventional magnetic resonance imaging abnormalities found in literature were included: lesion load, lesion location, Barkhof's criteria and brain atrophy related features. The non conventional magnetic resonance imaging techniques studied were double inversion recovery, magnetization transfer imaging, spectroscopy and diffusion tensor imaging.

Discussion: The number and location of demyelinating lesions have a clear role in predicting clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis. On the other hand, more data are needed to confirm the ability to predict this disease development of non conventional techniques and remaining neuroimaging abnormalities.

Conclusion: In forthcoming years, in addition to the established predictive value of the above mentioned neuroimaging abnormalities, different clinically isolated syndrome neuroradiological findings may be considered in multiple sclerosis diagnostic criteria and/or change its treatment recommendations.

Keywords: Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS; Magnetic Resonance Imaging; Multiple Sclerosis; Prognosis.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante crónica do sistema nervoso central que cursa com perda, entre outras, das funções motora e sensitiva.¹ Esta doença afeta sobretudo adultos jovens e, na maioria dos casos, manifesta-se pela primeira vez como um episódio agudo ou subagudo de alterações neurológicas focais, sugestivas de

desmielinização, com uma duração superior a 24 horas e que ocorre na ausência de febre, infeção ou sinais clínicos de encefalopatia. Quando não há história de episódios prévios semelhantes, esta forma de apresentação designa-se síndrome clinicamente isolada (SCI).²

Por definição, a SCI é sempre isolada no tempo

1. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

2. Departamento de Neurociências Clínicas e Saúde Mental. Faculdade de Medicina. Universidade do Porto. Porto, Portugal.

3. Serviço de Neurologia. Centro Hospitalar de São João. Porto, Portugal.

✉ Autor correspondente: Sara Peixoto. saracristinasp@sapo.pt

Recebido: 22 de março de 2016 - Aceite: 03 de outubro de 2016 | Copyright © Ordem dos Médicos 2016



(monofásica) e, frequentemente, também é isolada no espaço (monofocal), com sinais que indicam lesão no nervo ótico, na medula espinhal, no tronco cerebral, no cerebelo ou, raramente, num hemisfério cerebral.³ Para o diagnóstico de EM é necessário demonstrar disseminação da doença no tempo e no espaço, clínica e/ou imagiológicamente.⁴ No entanto, alguns doentes com SCI podem ter uma doença monofásica e não desenvolver novos sintomas ou lesões desmielinizantes, mesmo após longos períodos de seguimento,² pelo que deste modo não vão cumprir critérios que permitam estabelecer um diagnóstico definitivo de EM.

Dados da história clínica, resultados dos potenciais evocados multimodais, marcadores biológicos, como as bandas oligoclonais, e achados na ressonância magnética (RM) têm sido usados para estimar o risco de conversão da SCI em EM. A estimativa deste risco é importante, sobretudo pelas implicações terapêuticas associadas: o início precoce do tratamento imunomodulador tem potencial para atrasar a conversão da SCI em EM, podendo reduzir, desta forma, a morbilidade⁵; por outro lado, pode haver doentes que não beneficiem do tratamento e fiquem expostos aos seus efeitos adversos quando nunca desenvolveriam EM.⁶

Segundo a literatura, as alterações encontradas na RM parecem ser as mais fiáveis, já que apresentam maior valor preditivo na avaliação deste risco.^{2,6} A RM é portanto uma ferramenta valiosa em doentes com SCI, sendo usada, nestes casos, para efetuar diagnósticos diferenciais, estabelecer a probabilidade dos doentes virem a desenvolver

EM e monitorizar a evolução da doença.⁷ Neste artigo serão revistas, nos doentes com SCI, as alterações na RM que melhor predizem a conversão em EM.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a elaboração deste artigo de revisão foram pesquisados na base de dados da PubMed artigos em inglês ou português, publicados entre 1 de janeiro de 2010 e 30 de junho de 2015, usando os termos 'clinically isolated syndrome', 'cis', 'multiple sclerosis', 'magnetic resonance imaging', 'magnetic resonance' e 'mri'. Os artigos foram selecionados inicialmente pelo título e resumo. Para serem incluídos os estudos tinham que avaliar a capacidade da RM prever o desenvolvimento de EM em doentes que se apresentavam com SCI e analisar estatisticamente as alterações na RM. Após a leitura do texto integral, foram incluídos 22 artigos. Um deles é uma metanálise⁸; os restantes estão resumidamente descritos na Tabela 1.

RESULTADOS

Diagnóstico de esclerose múltipla

Para que um doente que se apresenta com SCI seja diagnosticado com EM é necessário que diferentes regiões do sistema nervoso central estejam afetadas (disseminação no espaço) e que a doença se tenha manifestado em diferentes momentos (disseminação no tempo). Também é necessário excluir outros diagnósticos.⁴

Tabela 1 - Resumo das principais características dos artigos incluídos nesta revisão

Primeiro autor, Ano	Período de seguimento	Participantes	Critérios de diagnóstico de EM
Ceccarelli, 2010 ²⁵	3 anos	47 SCI + 13 saudáveis	Poser
Filippi, 2010 ¹³	4,6 anos	80 SCI	Poser
Rojas, 2010 ⁵	5 anos	40 SCI	Poser
Swanton, 2010 ¹¹	5 anos	142 SCI, nevrite ótica	Poser
Tintore, 2010 ¹²	7,7 anos	246 SCI	Poser
Calabrese, 2011 ²⁶	4,4 anos	105 SCI + 42 saudáveis	McDonald 2005
Ruet, 2011 ¹⁵	4,3 anos	106 SCI, mielite	McDonald 2005
Sbardella, 2011 ¹⁴	1 ano	49 SCI + 25 saudáveis	McDonald 2010
Alroughani, 2012 ¹⁶	2 anos	97 SCI	McDonald 2010
Kalincik, 2012 ²⁴	2 anos	217 SCI (estudo SET)	Poser
Patrucco, 2012 ⁷	6 anos	75 SCI	Poser
D'Alessandro, 2013 ¹⁷	4 anos	168 SCI	McDonald 2001
Gajofatto, 2013 ¹⁸	6,7 anos	46 SCI	McDonald 2005
Pérez-Miralles, 2013 ¹⁹	4,4 anos	176 SCI	McDonald 2005
Sombekke, 2013 ²²	5,3 anos	121 SCI	McDonald 2010
Zivadnov, 2013 ²⁸	2 anos	216 SCI (estudo SET)	Poser
Mitjana, 2014 ²¹	3,2 anos	520 SCI	Poser
Uher, 2014 ²⁰	4 anos	210 SCI (estudo SET)	Poser
Kolasa, 2015 ²⁷	3,8 anos	20 SCI + 10 saudáveis	McDonald 2010
Kuhle, 2015 ¹⁰	4,31 anos	1 047 SCI	Poser
Uher, 2015 ²³	4 anos	210 SCI (estudo SET)	Poser

EM: Esclerose múltipla; SCI: Síndrome clinicamente isolada; estudo SET: *Study of Early Interferon β1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS*

Os principais diagnósticos diferenciais da SCI compreendem as doenças desmielinizantes inflamatórias idiopáticas, como a EM, a encefalomielite disseminada aguda e a neuromielite ótica e doenças do seu espectro, as doenças inflamatórias não-desmielinizantes, como a sarcoidose, o lúpus eritematoso sistémico, a síndrome de Sjögren, a doença de Behçet e outras vasculites e, por último, as doenças do sistema nervoso central não inflamatórias, como a doença vascular isquémica ou hemorrágica, as várias patologias que podem ocasionar compressão e as alterações tóxico-metabólicas.³ A história clínica detalhada, o exame físico e o estudo laboratorial permitem investigar patologia sistémica que atinge o sistema nervoso central; a RM é essencial na procura de alterações estruturais. A maior dificuldade reside na distinção/diagnóstico diferencial entre as doenças desmielinizantes idiopáticas.²

Desde a publicação dos critérios de Poser em 1983, é necessária evidência de disseminação da doença no espaço e no tempo para que seja feito o diagnóstico de EM.¹ Inicialmente esta demonstração era conseguida sobretudo através da clínica. O avanço das técnicas neurorradiológicas, particularmente da RM, permitiu que achados imagiológicos também fundamentassem a disseminação da doença. Surgiram por isso em 2001 os critérios McDonald. Segundo estes critérios, a disseminação no tempo podia ser evidenciada pela presença de lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso na imagem ponderada em T1 (lesões captantes) ou novas lesões na imagem ponderada em T2 na RM feita três ou mais meses depois da primeira. Para a disseminação no espaço era necessário cumprir três dos quatro critérios de Barkhof (uma ou mais lesões captantes ou nove lesões em T2; uma ou mais lesões justacorticais; uma ou mais lesões infratentoriais; três ou mais lesões periventriculares) ou estar presentes duas lesões cerebrais em T2 e bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano.¹ Estes critérios foram entretanto revistos, no sentido de facilitar e antecipar o diagnóstico de EM. A primeira vez foi em 2005, quando se antecipou para 30 dias a realização da segunda RM para estabelecer a disseminação no tempo e se considerou também as lesões na medula espinhal para a disseminação no espaço.⁹ E a última vez em 2010. Segundo estes critérios, um doente que se apresente pela primeira vez com uma SCI pode ser diagnosticado com EM. A disseminação no tempo é demonstrada pela presença simultânea de lesões captantes e não captantes assintomáticas na RM ou se surgirem novas lesões, em T2 ou captantes, numa RM de seguimento; a disseminação no espaço pela presença de uma ou mais lesões em pelo menos duas das quatro localizações tipicamente atingidas nesta doença (substância branca periventricular e justacortical, estruturas da fossa posterior e espinhal medula), excluindo-se as lesões nas áreas sintomáticas em doentes com síndromes do tronco cerebral ou da medula espinhal.⁴

Na Fig. 1 constam alguns exemplos de lesões características de EM.

Técnicas convencionais de ressonância magnética

A presença de lesões hiperintensas em T2 na substância branca na primeira RM que se faz para estudo de um doente que se apresenta com SCI está associada a maior risco de desenvolvimento de EM.⁸ Um estudo com 1047 doentes diagnosticados com SCI seguidos em diferentes centros demonstrou existir um gradiente de risco de conversão para EM com o aumento do número de lesões em T2: aos dois anos de seguimento, o risco de conversão para aqueles que tinham 0 a 1, 2 a 9 e mais de nove lesões foi, respetivamente, de 14,6%, 39,9% e 51,7%; aos cinco anos, o risco foi calculado em 54,7%, 74,5% e 82,5% para o número de lesões de 0 a 1, 2 a 9 e mais de nove, respetivamente.¹⁰ Outros trabalhos já tinham demonstrado anteriormente que um maior número de lesões estava associado a uma probabilidade aumentada de desenvolver EM.¹¹⁻¹⁹ O número cumulativo de novas lesões em T2 também contribui para o aumento desse risco.^{11,20}

Além do número, também foi demonstrado que a localização das lesões pode prever a conversão de SCI em EM. Em dois estudos retrospectivos, a presença de três ou mais lesões periventriculares foi considerado um preditor independente de desenvolvimento de EM.^{15,18} Um deles incluiu 106 doentes com SCI com atingimento da medula espinhal.¹⁵ Noutro estudo, que incluiu apenas doentes com nevríte ótica, a presença de lesões periventriculares, independentemente do número, aumentou significativamente o risco de EM.¹¹ Tintore *et al* seguiram 246 doentes por um tempo médio de quase oito anos para estudar o papel das lesões infratentoriais na previsão da conversão da SCI em EM e verificaram que doentes com lesões no cerebelo e/ou tronco cerebral apresentavam um risco significativo de desenvolver EM de 3,3 (intervalo de confiança (IC) 95%; 2,2 - 4,8) relativamente aos doentes sem lesões nesta localização. Além disso, a presença de lesões infratentoriais em doentes com nove ou mais lesões, aumentava para o dobro o risco de conversão para EM em relação àqueles sem lesões infratentoriais.¹² Lesões com localização justacortical não estão associadas por si só ao desenvolvimento de EM após o diagnóstico de SCI.^{11,13,15} O papel das lesões corticais será revisto mais à frente.

A capacidade dos critérios de Barkhof, que consideram tanto o número como a localização das lesões, preverem a conversão de SCI para EM foi avaliada por vários autores. Rojas *et al* seguiram 40 doentes com SCI durante cinco anos e verificaram que mais doentes com alterações na RM que cumpriam dois ou mais critérios de Barkhof, desenvolveram EM que aqueles com RM dita normal, com um ou nenhum critério de Barkhof (50% vs 8%, respetivamente).⁵ Esta relação foi confirmada em estudos posteriores com coortes maiores.^{7,12,17,19,21}

As lesões medulares também foram avaliadas quanto ao seu potencial para prever a conversão da SCI em EM. Num estudo que incluiu 75 doentes com SCI seguidos por mais de seis anos, a presença de lesões na medula espinhal aumentou o risco de desenvolvimento de EM, independentemente da RM cerebral ser anormal e de o doente

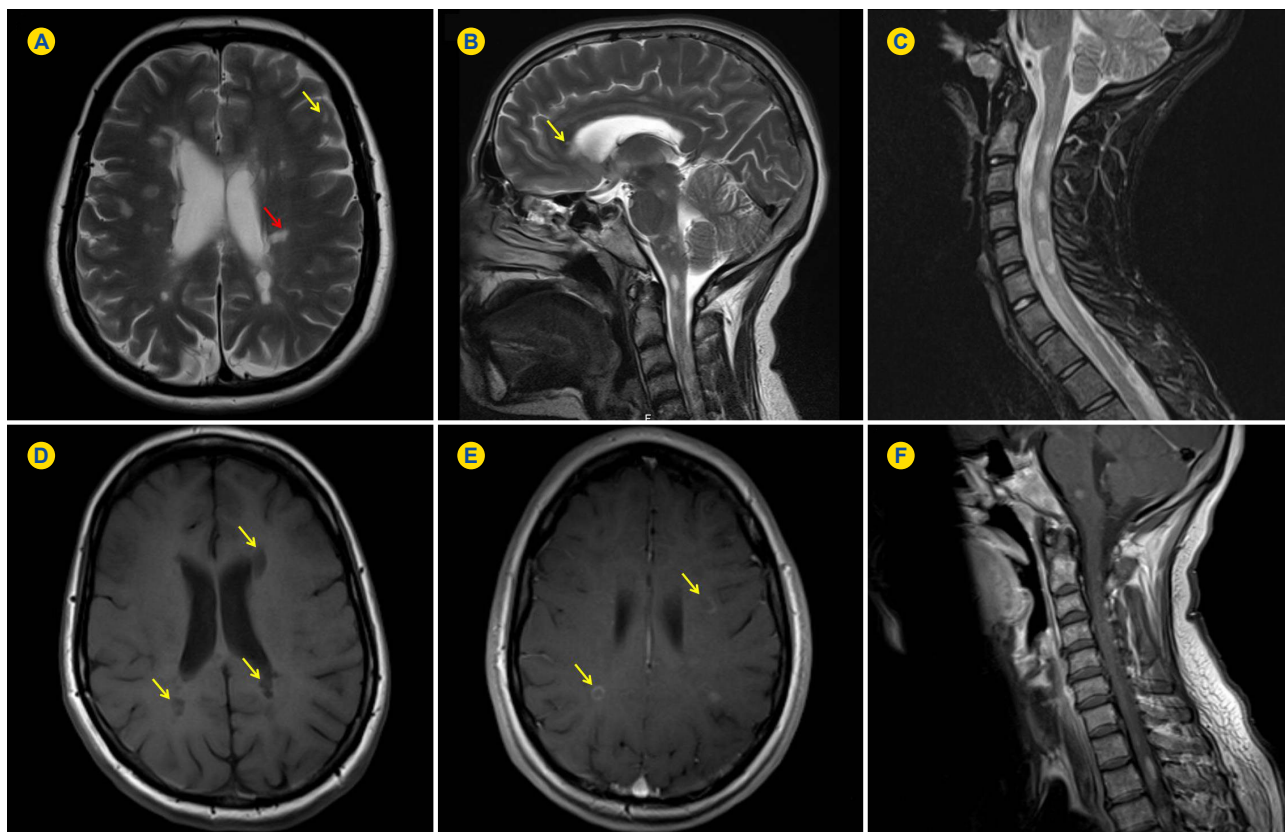


Figura 1 – Lesões desmielinizantes características de esclerose múltipla. **A, B, C** Imagens de ressonância magnética cerebral (**A** e **B**) e vertebromedular cervical (**C**) ponderadas em T2. **D** Imagem de ressonância magnética cerebral ponderada em T1. **E, F** Imagens de ressonância magnética cerebral (**E**) e vertebromedular cervical (**F**) ponderadas em T1 após administração de gadolínio endovenoso. Em **A** observam-se lesões desmielinizantes hiperintensas na substância branca justacortical (seta amarela), subcortical e periventricular; algumas das lesões periventriculares apelidam-se de lesões em dedos de Dawson (seta vermelha), correspondendo a áreas de desmielinização perivascular que ocorrem ao longo de pequenas veias perpendiculares aos ventrículos cerebrais.³² Em **B**, além de lesões na substância branca das estruturas cerebrais da fossa posterior, pode-se observar uma lesão hiperintensa no corpo caloso (seta), característica de esclerose múltipla. Em **D** observam-se lesões hipointensas em T1, designadas *black holes* (setas). Na imagem **E** são visíveis várias lesões captantes de gadolínio em anel incompleto (setas), típicas de esclerose múltipla, que indicam interrupção da barreira hematoencefálica por inflamação ativa.³³ Em **C** observam-se múltiplas lesões desmielinizantes hiperintensas na medula espinhal cervical e, em **F**, lesões desmielinizantes captantes de gadolínio na fossa posterior e na medula espinhal torácica; caracteristicamente, as lesões medulares na esclerose múltipla são relativamente pequenas em extensão, afetando apenas até dois segmentos vertebrais.³²

apresentar bandas oligoclonais no líquido cefalorraquidiano.⁷ Noutros estudos, as lesões na medula espinhal, apesar de também estarem associadas a um aumento do risco de conversão, este parece estar relacionado com a existência de lesões também noutras localizações.^{11,13,15} Sombekke *et al*, para além de associarem a presença de lesões medulares à conversão da SCI em EM, concluíram que a ausência de lesões na medula espinhal associa-se tanto a menos conversão para EM como a desenvolvimento mais tardio da doença.²²

Lesões com realce após administração de gadolínio endovenoso em T1 relacionam-se com a atividade da doença e aumentam o risco de desenvolvimento de EM de um doente com SCI.^{11,13-15,17,19,23} Ao contrário das lesões em T2, o número cumulativo de novas lesões captantes não se associou ao desenvolvimento de EM.^{11,20,24} Outro tipo de lesões são as *black holes*, lesões hipointensas em T1. Mijana *et al* definiram as lesões *black holes* não captantes como áreas hipointensas em T1 após injeção de gadolínio concordantes com áreas hiperintensas em T2 e verificaram

que apesar destas lesões aumentarem o risco de conversão de SCI em EM, sobretudo quando persistem numa RM feita aos 12 meses após o diagnóstico de SCI, este aumento não é independente da disseminação no espaço da doença.²¹

Não só o número e localização das lesões, mas também o seu volume parece ter um papel na previsão do desenvolvimento de EM em doentes com SCI. Um maior volume das lesões hiperintensas em T2 foi preditor independente da conversão de SCI em EM em vários estudos com coortes e tempos de seguimento diferentes.²⁴⁻²⁶ De forma semelhante, tanto o volume das lesões hipointensas em T1, como as hiperintensas em *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), foram associadas à conversão para EM em quatro anos, mas numa coorte de apenas 20 doentes.²⁷ Áreas hipointensas em T2, que se julga serem marcadores da deposição de ferro, na substância cinzenta profunda não alteraram o risco de evolução para EM.²⁵

A atrofia cerebral é um aspeto relevante na patologia da EM e pode ser evidente desde o diagnóstico de SCI.²⁶

Calabrese *et al* verificaram que, na primeira RM e entre os doentes com SCI, aqueles com atrofia significativa, em comparação com controlos saudáveis, da substância cinzenta, nomeadamente no giro frontal superior, no tálamo e no cerebelo, tiveram o dobro do risco de desenvolver EM relativamente àqueles que cumpriam os critérios de 2005 de disseminação no espaço (*odds ratio* 9,6 (IC 95%; 2,5 - 8,7) e 5,0 (IC 95%; 2,1 - 11,7), respetivamente).²⁶ Quando é estudada a evolução da atrofia entre doentes com SCI, aqueles com maior perda de volume cerebral global ao fim de um ano foram os mais suscetíveis a desenvolver um segundo surto clínico em quatro anos.¹⁹ Após dois anos do estudo SET (*Study of Early Interferon β 1-a Treatment in High Risk Subjects after CIS*), a diminuição da área do corpo caloso, a diminuição do volume do tálamo e o aumento do volume dos ventrículos laterais aos seis meses foram preditores independentes de EM.^{24,28} Aos quatro anos de seguimento, a perda de volume cerebral total, o aumento dos ventrículos laterais e a perda de volume do corpo caloso foram associados significativamente ao desenvolvimento de EM, mas apenas a diminuição do volume do corpo caloso e o aumento dos ventrículos aumentaram independentemente o risco de conversão para EM (em 2,17 e 1,86, respetivamente).^{20,23}

Técnicas não convencionais de ressonância magnética

Entre as técnicas não convencionais de RM, a dupla inversão-recuperação (DIR), a transferência de magnetização (MTI), a espectroscopia e a imagem de tensor de difusão (DTI) foram as mais recentemente estudadas para a avaliação do risco de conversão de SCI em EM.

Nas sequências DIR, o sinal da substância branca e do líquido cefalorraquidiano é suprimido.²⁹ Desta forma, a substância cinzenta é melhor definida e as lesões corticais, que não são tipicamente visíveis com técnicas convencionais de RM, são mais facilmente detetadas.¹³ Numa coorte de 80 doentes com SCI, 35% apresentavam lesões corticais na primeira RM e verificou-se que ter uma ou mais lesões nesta localização constituía um fator preditor independente de desenvolvimento de EM.¹³

Alterações nas substâncias branca e cinzenta aparentemente normais têm sido demonstradas com novas técnicas de RM, como a MTI e espectroscopia. Estas alterações traduzem lesão cerebral difusa.^{11,14} A MTI deteta e quantifica alterações na estrutura microscópica do tecido cerebral através do cálculo do índice de transferência de magnetização, que mede a eficácia da transferência de magnetização entre os prótons ligados a macromoléculas, como a mielina, e os prótons relativamente livres.^{29,30} A espectroscopia quantifica diferentes metabolitos num determinado voxel.²⁹ Estes metabolitos são altamente específicos: o N-acetilaspártato é marcador de integridade neuronal, a colina está associada à mielina e o mio-inositol encontra-se primariamente em células gliais.^{14,29,30} Num estudo com 142 doentes com SCI, que se manifestou por nevrite ótica, seguidos durante cinco anos, nenhuma das medidas de MTI e espectroscopia modificaram significativamente o risco de

conversão para EM.¹¹ Numa coorte mais pequena, verificou-se que valores mais baixos da razão N-acetilaspártato/creatina eram preditores independentes de evolução da doença em um ano.¹⁴

A DTI permite avaliar a integridade dos tecidos através da medição da magnitude (difusividade média) e direção (anisotropia fracional) da difusão da água, sendo sensível para a deteção de alterações na microestrutura da substância branca.²⁹ Kolasa *et al* verificaram que apesar de alterações na DTI estarem presentes na primeira RM e terem tendência a agravar nos doentes que converteram para EM, estas não aumentam significativamente o risco de desenvolver a doença.²⁷

Na Tabela 2 estão discriminadas as alterações na RM abordadas nos artigos incluídos nesta revisão.

DISCUSSÃO

Neste artigo foram revistos 22 trabalhos publicados nos últimos seis anos, um deles uma metanálise, que estudaram as alterações na RM que melhor predizem a conversão para EM em doentes com SCI.

O número de lesões e a sua localização foram as alterações mais estudadas e o seu papel na previsão da conversão da SCI em EM reflete-se nos critérios de diagnóstico de EM desde 2001. Recentemente, o grupo europeu de investigação que estuda a RM na EM (MAGNIMS) propôs algumas mudanças nos critérios McDonald atualizados em 2010, particularmente naqueles que definem a disseminação da doença no espaço. A introdução de lesões no nervo ótico, área também atingida na EM, como critério adicional, a consideração de lesões corticais juntamente com as justacorticais e a definição de envolvimento periventricular apenas se três ou mais lesões nesta localização foram as principais revisões propostas.³¹ O mesmo grupo também recomendou a realização de RM à medula espinhal não só nos doentes que se apresentam com sintomas sugestivos de atingimento da medula espinhal, mas também naqueles cujas alterações na RM cerebral não são suficientes para cumprir os critérios de disseminação no espaço, sobretudo na SCI sem atingimento da medula espinhal.³¹ A identificação de lesões medulares é tecnicamente mais difícil devido ao tamanho da medula espinhal e aos artefactos de movimento.⁶

Não incluídas nos critérios de diagnóstico são as alterações que traduzem atrofia cerebral e a sua evolução, como a diminuição do volume cerebral global ou de estruturas como o tálamo e o corpo caloso e o aumento do volume dos ventrículos. Apesar de estarem relacionadas com maior risco de desenvolvimento de EM, são necessários mais estudos em coortes diferentes que fundamentem a capacidade destas alterações preverem a conversão da SCI em EM.

Em poucos estudos recentes foram usadas técnicas não convencionais de RM para avaliação do risco de desenvolvimento de EM em doentes com SCI. A maioria destas modalidades de RM não estão disponíveis na prática clínica diária, a aquisição das imagens não está

Tabela 2 - Variáveis estudadas nos artigos incluídos nesta revisão

Técnicas convencionais de RM
Critérios de Barkhof ^{*5,7,12,17-19,21}
Carga lesional
Nº lesões em T2 ^{*8,10-19}
Volume das lesões em T2 ^{*11,20,23-26,28}
Novas lesões em T2 ^{*11,20,28}
Nº lesões com realce após administração de gadolínio em T1 ^{*11,13-15,17-19,23,25}
Volume das lesões com realce após administração de gadolínio em T1 ^{20,28}
Novas lesões com realce após administração de gadolínio em T1 ^{11,20,24,28}
Volume das lesões hipointensas em T1 ^{11,27}
Volume das lesões hiperintensas em FLAIR ²⁷
Lesões <i>black holes</i> não captantes ²¹
Lesões <i>black holes</i> persistentes ²¹
Regiões hipointensas em T2 na substância cinzenta profunda ²⁵
Localização das lesões
Periventricular ^{*11,13,15,18}
Infratentorial ^{*8,11-13,15,18}
Justacortical ^{11,13,15,18}
Medula espinhal ^{1*7,11,13,15,22}
Áreas/Volumes cerebrais
Parênquima cerebral total ^{*11,14,19,20,24,28}
Substância branca ^{11,19,20,24,28}
Corpo caloso ^{*23,24}
Substância cinzenta ^{11,19,20,24,28}
Substância cinzenta subcortical profunda ²⁰
Núcleos da base ²⁸
Tálamo ^{*20,26,28}
Hipocampo ²⁸
Amígdala ²⁸
Córtex ^{20,26,28}
Giro pré-central ²⁶
Giro frontal superior ^{*26}
Cerebelo ^{*26}
Ventrículos laterais ^{*11,20,23,28}
Técnicas não convencionais de RM
DIR
Lesões corticais ^{*13}
MTI ¹¹
Espectroscopia
N-acetilaspártato e mio-inositol ¹¹
N-acetilaspártato/creatina ^{*14}
Colina/creatina ¹⁴
DTI
Anisotropia fracional ²⁷
Difusividade média ²⁷

*Alterações da ressonância magnética que se demonstrou preverem a conversão da síndrome clinicamente isolada em esclerose múltipla de forma independente.

DIR. Dupla inversão-recuperação; DTI: Imagem de tensor de difusão; FLAIR: *Fluid attenuated inversion recovery*; MTI: Transferência de magnetização; RM: Ressonância magnética

estandardizada e o grau de concordância entre observadores na leitura das imagens é variável.²⁹ Estas técnicas avançadas de RM têm contribuído sobretudo para um melhor entendimento da fisiopatologia da EM.^{29,30}

As limitações desta revisão são aquelas inerentes aos estudos incluídos. Coortes pequenas, critérios de seleção heterogêneos e tempos de seguimento curtos limitam a generalização das conclusões dos estudos. O uso de protocolos diferentes de aquisição e processamento de imagem da RM e a aplicação de critérios diferentes para o diagnóstico de EM dificultam a comparação entre os estudos.

CONCLUSÃO

Diversas alterações encontradas usando técnicas convencionais de RM mostraram ser capazes de prever a conversão da SCI em EM, o que já se reflete nos critérios de diagnóstico de EM. Como seria de esperar, maior carga lesional associa-se a maior risco de conversão para EM e lesões periventriculares, infratentoriais, medulares e corticais também ajudam a prever a evolução para a doença definitiva. Quanto às restantes alterações, como a diminuição do volume cerebral global ou de estruturas como o tálamo e o corpo caloso e o aumento do volume dos ventrículos,

relacionadas com a atrofia cerebral, mais estudos são necessários para confirmar o seu papel na previsão do desenvolvimento de EM em doentes com SCI.

Estudos com técnicas não convencionais de RM que avaliem a conversão de SCI em EM são limitados e, à exceção da DIR para deteção de lesões corticais, as restantes técnicas não têm demonstrado grande potencial na avaliação da evolução para EM.

Novos estudos de melhor qualidade, com maior número de participantes e tempo de seguimento mais prolongado são importantes para confirmar que alterações na RM são preditoras da conversão de SCI em EM. Estes achados

podem futuramente ser considerados para os critérios de diagnóstico de EM em doentes que se apresentem com SCI e/ou modificar as recomendações sobre o tratamento desta síndrome.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não terem qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram não ter recebido subsídios ou bolsas para a elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

- Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:134-42.
- Brownlee WJ, Miller DH. Clinically isolated syndromes and the relationship to multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* 2014;21:2065-71.
- Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol.* 2012;11:157-69.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011;69:292-302.
- Rojas JI, Patrucco L, Cristiano E. Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis. *J Neurol.* 2010;257:1188-91.
- Arrambide G, Sastre-Garriga J. Predictive markers of disease evolution after a CIS in everyday practice. *J Neurol Sci.* 2014;343:7.
- Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. Assessing the value of spinal cord lesions in predicting development of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol.* 2012;259:1317-20.
- Zhang WY, Hou YL. Prognostic value of magnetic resonance imaging in patients with clinically isolated syndrome conversion to multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurol India.* 2013;61:231-8.
- Runia TF, Jafari N, Hintzen RQ. Application of the 2010 revised criteria for the diagnosis of multiple sclerosis to patients with clinically isolated syndromes. *Eur J Neurol.* 2013;20:1510-6.
- Kuhle J, Disanto G, Dobson R, Adiatori R, Bianchi L, Topping J, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis: A large multicentre study. *Mult Scler.* 2015;21:1013-24.
- Swanton JK, Fernando KT, Dalton CM, Miszkil KA, Altmann DR, Plant GT, et al. Early MRI in optic neuritis: the risk for clinically definite multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:156-65.
- Tintore M, Rovira A, Arrambide G, Mitjana R, Rio J, Auger C, et al. Brainstem lesions in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2010;75:1933-38.
- Filippi M, Rocca MA, Calabrese M, Sormani MP, Rinaldi F, Perini P, et al. Intracortical lesions: relevance for new MRI diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75:1988-94.
- Sbardella E, Tomassini V, Stromillo ML, Filippini N, Battaglini M, Ruggieri S, et al. Pronounced focal and diffuse brain damage predicts short-term disease evolution in patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2011;17:1432-40.
- Ruet A, Deloire MS, Ouallet JC, Molinier S, Brochet B. Predictive factors for multiple sclerosis in patients with clinically isolated spinal cord syndrome. *Mult Scler.* 2011;17:312-8.
- Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, Ahmed SF. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinical isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol.* 2012;2012:6.
- D'Alessandro R, Vignatelli L, Lugaresi A, Baldin E, Granella F, Tola MR, et al. Risk of multiple sclerosis following clinically isolated syndrome: a 4-year prospective study. *J Neurol.* 2013;260:1583-93.
- Gajofatto A, Bongianini M, Zanusso G, Bianchi MR, Turatti M, Benedetti MD, et al. Clinical and biomarker assessment of demyelinating events suggesting multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2013;128:336-44.
- Perez-Miralles F, Sastre-Garriga J, Tintore M, Arrambide G, Nos C, Perkal H, et al. Clinical impact of early brain atrophy in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2013;19:1878-86.
- Uher T, Horakova D, Bergsland N, Tyblova M, Ramasamy DP, Seidl Z, et al. MRI correlates of disability progression in patients with CIS over 48 months. *NeuroImage Clin.* 2014;6:312-9.
- Mitjana R, Tintore M, Rocca MA, Auger C, Barkhof F, Filippi M, et al. Diagnostic value of brain chronic black holes on T1-weighted MR images in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2014;20:1471-7.
- Sombekke MH, Wattjes MP, Balk LJ, Nielsen JM, Vrenken H, Uitdehaag BM, et al. Spinal cord lesions in patients with clinically isolated syndrome: a powerful tool in diagnosis and prognosis. *Neurology.* 2013;80:69-75.
- Uher T, Horakova D, Kalincik T, Bergsland N, Tyblova M, Ramasamy DP, et al. Early magnetic resonance imaging predictors of clinical progression after 48 months in clinically isolated syndrome patients treated with intramuscular interferon beta-1a. *Eur J Neurol.* 2015;22:1113-23.
- Kalincik T, Vaneckova M, Tyblova M, Krasensky J, Seidl Z, Havrdova E, et al. Volumetric MRI markers and predictors of disease activity in early multiple sclerosis: a longitudinal cohort study. *PLoS One.* 2012;7:8.
- Ceccarelli A, Rocca MA, Neema M, Martinelli V, Arora A, Tauhid S, et al. Deep gray matter T2 hypointensity is present in patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010;16:39-44.
- Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, Perini P, et al. The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2011;77:257-63.
- Kolasa M, Hakulinen U, Helminen M, Hagman S, Raunio M, Rossi M, et al. Longitudinal assessment of clinically isolated syndrome with diffusion tensor imaging and volumetric MRI. *Clin Imaging.* 2015;39:207-12.
- Zivadinov R, Havrdova E, Bergsland N, Tyblova M, Hagemeier J, Seidl Z, et al. Thalamic atrophy is associated with development of clinically definite multiple sclerosis. *Radiology.* 2013;268:831-41.
- Filippi M, Absinta M, Rocca MA. Future MRI tools in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2013;331:14-8.
- Odenthal C, Coulthard A. The prognostic utility of MRI in clinically isolated syndrome: a literature review. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36:425-31.
- Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, De Stefano N, Evangelou N, Kappos L, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016;15:292-303.
- Chen JJ, Carletti F, Young V, McKean D, Quaghebeur G. MRI differential diagnosis of suspected multiple sclerosis. *Clin Radiol.* 2016;71:815-27.
- Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bruck W, Chen JT, Comi G, et al. Association between pathological and MRI findings in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2012;11:349-60.