

Diplopia como primeiro sintoma de esclerose múltipla

Diplopia as first symptom of multiple sclerosis

Maria Auxiliadora Monteiro Frazão¹, Aline Cristina F. Lui¹, Charles Peter Tilbery², Fábio Ejzenbaum¹, Ralph Cohen¹

RESUMO

Objetivo: Determinar a frequência e as características clínicas das alterações da motilidade ocular extrínseca em indivíduos portadores de esclerose múltipla, residentes no estado de São Paulo, em série de casos consecutivos de 1996 a 2011. **Métodos:** Foram selecionados oitenta e três indivíduos com esclerose múltipla, com idade entre 17 e 59 anos. Todos foram submetidos à anamnese e exame ocular completo. **Resultados:** Alterações da motilidade ocular extrínseca foram encontradas em 17 (20,48%) dos 83 indivíduos. A diplopia ocorreu como primeiro sintoma da doença em 11 (13,25%) indivíduos. **Conclusão:** A frequência de diplopia como primeiro sintoma de esclerose múltipla é relevante. Por esse fato, é fundamental ressaltar a importância da difusão do conhecimento desse achado para a realização de diagnóstico precoce de esclerose múltipla, tanto para o oftalmologista geral, como para o médico generalista, melhorando assim o prognóstico dos pacientes que dela padecem.

Descritores: Esclerose múltipla/complicações; Diplopia/etiologia; Sinais e sintomas; Diagnóstico precoce; Manifestações oculares

ABSTRACT

Purpose: To determine the frequency and clinical features of the extrinsic ocular motility changes in patients with multiple sclerosis living in the state of Sao Paulo (Brazil), consecutive cases series from 1996 to 2011. **Methods:** Eighty-three consecutive multiple sclerosis subjects were enrolled, aged from 17 to 59 years. All patients had a history taking and a comprehensive ocular exam. **Results:** Extrinsic ocular motility changes was detected in 17 (20,48%) out of 83 individuals. Diplopia as the first symptom of the disease occurred in 11 (13,25%) individuals. **Conclusion:** Frequency of diplopia as first symptom of multiple sclerosis is relevant. According to this statement, crucial importance should be given concerning spreading of knowledge and skills to internal medicine and general ophthalmology practicing physicians about early diagnosis of multiple sclerosis, which would reduce a delay in diagnosis of the disease and would help patients in the prognosis of the disease which they endure.

Keywords: Multiple sclerosis/complications; Diplopia/etiology; Sign and symptoms; Early diagnosis; Ocular manifestations

^{1,2} Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil;

Trabalho realizado no Departamento de Oftalmologia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo (SP), Brasil

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido para publicação em 28/10/2014 - Aceito para publicação em 27/11/2014.

INTRODUÇÃO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença desmielinizante, inflamatória, crônica, primária do sistema nervoso central (SNC) de etiologia desconhecida, na qual a mielina é alvo de um processo autoimune, com consequente perda da função neurológica⁽¹⁾.

Na América Latina e Caribe a incidência é de 0,3 a 1,9 para cada 100.000 indivíduos/ano⁽²⁾. A doença afeta principalmente adultos jovens com 75% ou mais dos casos ocorrendo entre os 10 e 59 anos. Mulheres são mais comumente acometidas do que os homens, na proporção de 2:1⁽³⁾.

Fatores imunogenéticos têm sido associados ao seu desenvolvimento. Relata-se aumento significativo da incidência em membros da mesma família. Além disto, tem sido observada com maior frequência, nestes indivíduos, a presença de alguns dos antígenos do complexo maior de histocompatibilidade da classe I (HLA-A e HLA-B) e II(HLA-D) e correlação com algumas das alterações oculares encontradas nesta doença⁽⁴⁾.

Infecções por Epstein_barr vírus também parecem associadas a essa entidade⁽⁵⁾, bem como fatores ambientais⁽⁶⁾.

A EM apresenta como manifestações clínicas diminuição das funções motora, sensitiva, cerebelar, cognitiva, urogenital, mental e visual, que caracterizam-se por períodos de exacerbação intercalados com períodos de remissão.

Dentre as manifestações oculares descritas que podem se apresentar ao longo do curso da doença estão neurites ópticas, vasculites retínicas periféricas, *pars planitis*, uveítes e anormalidades da motilidade ocular extrínseca⁽⁷⁾.

Dentre as alterações óculo-motoras podemos destacar diplopia, descompensação de forias, insuficiência de convergência, paralisias de nervos cranianos, *skew deviation*, oftalmoplegia internuclear e o nistagmo⁽⁸⁾. Muitos indivíduos, portadores da doença em questão, manifestam o comprometimento ocular como primeiro sinal.

A maioria dos trabalhos no campo da oftalmologia tem como tema o estudo das neurites ópticas associadas à EM. Raros são os estudos que discutem a doença e o comprometimento da motilidade ocular extrínseca.

MÉTODOS

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Irmandade da Santa Casa de São Paulo sob protocolo na plataforma Brasil de nº CAAE 14168113.2.0000.5479. Foram estudados sequencialmente indivíduos naturais e procedentes do estado de São Paulo, sudeste do Brasil, portadores de esclerose múltipla que ingressaram no CATEM (Centro de Atendimento à Esclerose múltipla) para acompanhamento da doença do período de março de 1996 a janeiro de 2011. Os indivíduos incluídos eram pertencentes a um grupo de estudo para tratamento da doença.

Todos tinham o diagnóstico clínico definido de EM, confirmado pela análise do líquido cérebro espinal e evidência de desmielinização na ressonância magnética cerebral. A confirmação diagnóstica da doença seguiu os critérios modificados de Mc Donald, respeitando as manifestações clínicas e laboratoriais de variação no tempo e espaço⁽⁹⁾. Foram excluídos indivíduos com possível associação a outra doença neurológica ou sistêmica (lupus eritematoso sistêmico, poliarterite nodosa, HTLV1, AIDS,

doença de Behçet, sarcoidose, sífilis e doença de Lyme) que pudessem ter repercussão ocular.

Os indivíduos foram submetidos a exame ocular, por dois oftalmologistas experientes, que constou de anamnese, medida da acuidade visual (AV) para longe e perto com a melhor correção óptica utilizando-se as tabelas de Snellen e Jaeger respectivamente; avaliação da motilidade ocular extrínseca e dos reflexos pupilares; exame de biomicroscopia do segmento anterior e do segmento posterior, com o auxílio de lente de 3 espelhos de Goldmann; tonometria de aplanção; oftalmoscopias direta e indireta e perimetria computadorizada com perímetro automático modelo Humphrey 630, programa limiar central.

Caso houvesse discordância entre os oftalmologistas quanto aos achados do exame de algum indivíduo, um terceiro oftalmologista era solicitado para examiná-lo e os 3 exames eram, então confrontados. Se não houvesse concordância entre os exames de pelo menos 2 oftalmologistas o indivíduo era excluído do estudo.

A amostra foi constituída de 83 indivíduos. Sessenta e um indivíduos (73,4%) eram do sexo feminino e vinte e dois (26,6%), do sexo masculino. A idade variou entre 17 e 59 anos (M=35,67 ± 8,68). Sessenta e três indivíduos (97,5%) da raça branca e dois da raça negra (2,4%).

RESULTADOS

Os resultados apresentados baseiam-se nos achados oculares no momento do exame e as informações sobre os indivíduos obtidas na anamnese.

As alterações da motilidade ocular extrínseca foram identificadas em 17 (20,48%) dos 83 indivíduos. Dos 17 indivíduos, 15 (18%) cursaram com diplopia horizontal por oftalmoplegia internuclear, que representa 88,23% dos indivíduos afetados com alterações da motilidade ocular. Em 11 dos 83 indivíduos (13,25%) a diplopia foi a primeira manifestação clínica da doença.

Com relação às características da evolução da diplopia, informadas pelos indivíduos, pudemos observar que a duração destas variou de 5 dias a 2 meses (M= 29 dias). O diagnóstico foi imediato em 2 dos casos. Nos demais, o intervalo entre o primeiro surto e o diagnóstico da EM variou de 5 dias a 15 anos (M=1349 dias). Em 4 casos, houve regressão espontânea da diplopia.

A paralisia do músculo reto lateral foi observada em 2 (2,4%) indivíduos, sendo a primeira manifestação da doença em um deles. No outro indivíduo, esta alteração, manifestou-se após 6 meses do primeiro surto da doença. O primeiro indivíduo permaneceu estrábico. Nistagmo também foi observado em 1 dos indivíduos que apresentou diplopia.

DISCUSSÃO

A EM no Brasil é presumidamente rara, embora não existam estudos epidemiológicos concretos até o momento. Estudos a respeito das alterações oculares também são escassos nos países latino-americanos. As raras publicações limitam-se mais especificamente aos achados neurooftálmicos como neurite óptica⁽¹⁰⁾.

Entretanto em 2000, Frazão-Sibinelli et al. relataram, em seu estudo sobre achados oculares na EM, que as alterações da motilidade ocular extínseca foram a segunda manifestação ocular mais frequentemente observada. Em uma série de 64 indivíduos, 8 (12,5%) apresentaram diplopia, sendo que em 6 também foi citada como o primeiro sinal da doença, semelhante aos resultados encontrados no presente estudo, alertando o oftal-

mologista da importância do conhecimento que a diplopia pode ser precursor da doença⁽¹¹⁾.

A oftalmoplegia internuclear (INO) é a causa mais comum de anormalidades da movimentação ocular e de diplopia na EM, sendo relatada em aproximadamente 53% dos casos⁽¹²⁾. Na nossa amostra, a diplopia ocorreu em 15 indivíduos (18%) dos 17 que apresentaram alteração da motilidade ocular extrínseca, o que representa 88,23% dos indivíduos afetados, com alterações da motilidade ocular. Em 11 dos 83 indivíduos (13,25%) a diplopia foi a primeira manifestação clínica da doença. Entretanto os outros estudos não citam esta alteração como sendo a primeira manifestação da doença mas sim um sintoma que ocorre em alguma fase dela. Como estes indivíduos têm estado em constante acompanhamento pela nossa equipe existe a possibilidade de podermos observar o aparecimento desta alteração numa fase mais tardia da doença, em um número maior de doentes. Isto pode acarretar em aumento da incidência desta alteração aproximando-se do relatado na literatura.

A ocorrência de INO bilateral é considerada altamente sugestiva de EM, especialmente em indivíduos mais jovens. A explicação mais lógica consiste na localização das lesões, pois grande parte se localiza na substância branca periventricular, exatamente o sítio do fascículo longitudinal medial (FLM), responsável pela INO. Embora a descrição clássica desse quadro seja de déficit de adução unilateral acompanhado de nistagmo no olho contralateral, os indivíduos deste estudo apresentaram em grande parte dos casos apenas um leve déficit de adução ou por vezes somente retardo do movimento de adução. Em somente um caso, observamos a presença de nistagmo. A presença do nistagmo, neste caso, pode ser explicado porque parte das estruturas que controlam este movimento, bem como as alterações das vergências, estão próximos do FLM.

É importante lembrar que esses casos podem ter outros achados associados como nistagmo, *skew deviation* e alterações das vergências, pois parte das estruturas que controlam esses movimentos estão próximas do FLM.

Embora a EM seja uma causa pouco comum de paralisias dos nervos cranianos, a frequência delas aumenta em indivíduos jovens, com predomínio da paralisia do nervo abducente (VI par craniano)⁽¹³⁾. Dois dos indivíduos do presente estudo apresentaram paralisia do VI par. Um deles estava com 28 anos e o outro, com 39 anos de idade, corroborando os achados da literatura.

Alterações descritas e que não podem ser esquecidas são os defeitos supranucleares e o nistagmo⁽¹⁴⁾. O nistagmo mais comum é o nistagmo evocado pela direção do olhar extremo⁽¹⁵⁾ (*gaze evoked nystagmus*), em que o tremor se manifesta principalmente em adução e abdução. Embora o nistagmo tenha sido reportado em grande parte dos indivíduos com EM⁽¹⁶⁾, no nosso estudo, observamos em apenas um indivíduo.

Indivíduos com sintomas oculares consistentes com um ataque de EM devem ser questionados sobre sintomas prévios. Quando da diplopia em adultos jovens a hipótese de esclerose múltipla deve sempre ser lembrada, principalmente nos casos de oftalmoplegia internuclear⁽¹⁷⁾. Podemos dizer que os achados oculares na EM são frequentes e muitas vezes a primeira manifestação clínica da doença. Embora a neurite óptica seja a alteração mais comumente observada, devemos ressaltar a possibilidade de outras alterações oculares precederem ou acompanhar o curso da doença, como demonstrado no presente estudo.

CONCLUSÃO

A frequência de diplopia como primeiro sintoma de esclerose múltipla é relevante. Por esse fato, é fundamental ressaltar a im-

portância da difusão do conhecimento desse achado para a realização de diagnóstico precoce de esclerose múltipla, tanto para o oftalmologista geral, como para o médico generalista, melhorando assim o prognóstico dos pacientes que dela padecem.

REFERÊNCIAS

1. Traboulee A, Paty D. Magnetic resonance imaging in disease progression in multiple sclerosis. In: Dangond F editor. Disorders of myelin in the central and peripheral nervous systems. Boston: Butterworth-Heinemann; 2002. p.170.
2. Cristiano E, Rojas J, Romano M, Frider N, Machnicki G, Giunta D, Calegari D, Corona T, Flores J, Gracia F, Macias-Islas M, Correal J. The epidemiology of multiple sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. *Mult Scler*. 2013;19(7):844-54.
3. Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology*. 2008;71(2):129-35.
4. Benešová Y, Vašků A, Stouraè P, Hladíková M, Fiala A, Bednaøk J. Association of HLA-DRB1*1501 tagging rs3135388 gene polymorphism with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2013;255(1-2):92-6.
5. Serafini B, Muzio L, Rosicarelli B, Aloisi F. Radioactive in situ hybridization for Epstein-Barr virus-encoded small RNA supports presence of Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain. *Brain*. 2013;(Pt7):e233.
6. Disanto G, Morahan JM, Ramagopalan SV. Multiple sclerosis: risk factors and their interactions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012;11(5):545-55.
7. The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Optic Neuritis Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(12):1673-8.
8. Jenkins PF. The multiple facets of multiple sclerosis. *Am Orthopt J*. 2007; 57:69-78.
9. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanetpara M, Weinshenker B, Wolinsky JS, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69(2):292-302.
10. Fernandes DB, Ramos R de I, Falcochio C, Apóstolos-Pereira S, Callegari D, Monteiro ML. Comparison of visual acuity and automated perimetry findings in patients with neuromyelitis optica or multiple sclerosis after single or multiple attacks of optic neuritis. *J Neuroophthalmol*. 2012; 32(2):102-6.
11. Sibilelli-Frazão MA, Cohen R, Ramalho AM, Tilbery CP, Lake J. Manifestações oculares em pacientes portadores de esclerose múltipla em São Paulo. *Arq Bras Oftalmol*. 2000 3(4):233-43.
12. Frohman EM, Frohman TC, O'Suilleabhain P, Zhang H, Hawker K, Rucke, et al. Quantitative ophthalmographic characterisation of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis: the versional dysconjugacy index Z score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(1):51-5.
13. Rush JÁ, Younge BR. Paralysis of cranial nerves III, IV and V: causes and prognosis in 1000 cases. *Arch Ophthalmol*. 1981;99(1):77-9.
14. Pula JH, Brock K, Kattah JC. Clinical course of patients with ophthalmoplegia caused by radiographically detectable brainstem demyelination occurring as a clinically isolated demyelinating syndrome. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(3):234-8.
15. Subei AM, Eggenberger E. Efferent manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(6):506-9.
16. Graves J, Balcer LJ. Eye disorders in patients with multiple sclerosis: natural history and management. *Clin Ophthalmol*. 2010; 4:1409-22.
17. Roodhooft JM. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2009;(313): 65-8.

Autor correspondente:

Maria Auxiliadora M. Frazão
Email: sibi@uol.com.br